



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



**ASPECTS ANATOMOPATHOLOGIQUES ET
BIOPATHOLOGIQUES DES CANCERS COLORECTAUX
AU CHU HASSAN II DE FES
A PROPOS D'UNE SERIE PROSPECTIVE DE 385 cas**

MEMOIRE PRESENTE PAR

Dr. AMEURTESSE HASSANIA

Née le 1 JUILLET 1983 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Sous la direction de :

PROFESSEUR CHBANI LAÏLA

PROFESSEUR AMARTI RIFFI AFAF

Session : Octobre 2014

SOMMAIRE

RESUME.....	3
INTRODUCTION.....	6
OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	7
RAPPELS SUR LA CARCINOGENESE COLORECTALE.....	8
MATERIELS ET METHODES.....	17
1 – Type et période d'étude.....	17
2 – Inclusion des patients.....	17
3 – Paramètres cliniques, histopathologiques et moléculaires.....	17
4 – Analyse statistique.....	22
RESULTATS	24
I. Etude descriptive.....	24
II. Etude analytique.....	35
1 – Comparaison du groupe de moins de 50 ans avec le groupe de plus de 50 ans.....	35
2 – Comparaison du groupe MSI probable avec le groupe MSS.....	40
III. Analyse des courbes de survie.....	47
DISCUSSION.....	54
CONCLUSION.....	65
REFERENCES.....	66
ANNEXES.....	70

RESUME

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) est la deuxième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux. Dans la région de Fès, Il est le troisième cancer le plus fréquent et le premier cancer du tube digestif.

Objectifs :

Décrire les caractéristiques biopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux dans notre population et leur corrélation avec la survie.

Matériels et méthodes

C'est une étude prospective, descriptive et analytique incluant depuis Janvier 2010, 385 patients atteints d'un carcinome colique ou rectal.

Une étude immunohistochimique de l'expression des protéines MMR a été réalisée sur 230 échantillons de tumeurs. Une confirmation de l'instabilité microsatellitaire, par analyse PCR – fragment d'ADN, a été réalisée chez 7 patients. La recherche de la mutation du gène BRAF a été réalisée chez 153 patients, et du gène KRAS chez 69 patients.

Toutes les données ont été saisies sur le logiciel Excel et analysées sur le logiciel SPSS. Les taux de survie étaient calculés par la méthode de Kaplan–Meier et les courbes de survie étaient comparées selon le test du log–rank. Un $P < 0,05$ est considéré statistiquement significatif.

Résultats et discussion

L'âge moyen de nos patients était de 55,04 ans. 36,5 % sont âgés de moins de 50 ans, contre 6% dans la littérature occidentale. La localisation prédominante est le rectum (49% des cas). Le type histologique prédominant est l'adénocarcinome (87, 2 % des cas). Les stades pT3 sont les plus fréquents (74,3%). Les Métastases ganglionnaires sont détectées chez 39,7 % des patients.

Le groupe des jeunes patients (<50ans) est caractérisé par une fréquence plus élevée des localisations coliques droites ($p : 0,01$), des types histologiques peu différenciés ou associés à une composante mucineuse ou à cellules indépendantes ($p : 0,01$), de l'extension péritonéale ($p : 0,008$) et d'un stade pT plus avancé ($p : 0,05$). Par contre, il présente une fréquence moins élevée des embolies vasculaires ($p : 0,04$).

L'extinction de l'expression des protéines MMR a été trouvée chez 10,4 % des patients (24 cas), confirmée par biologie moléculaire chez 7 cas.

Le groupe MSI-H est caractérisé par rapport au groupe MSS par une prédominance du sexe masculin ($p : 0,0068$), des localisations au niveau du colon droit ($p = 0,0002$), une association plus fréquente avec un CCR synchrone et moins fréquente avec les adénomes ($p : 0,0001$). Dans le groupe MSI-H, la taille tumorale est plus élevée ($p : 0,000$) et les métastases ganglionnaires et viscérales sont moins fréquentes ($p : 0,04$).

En outre, d'autres différences non significatives ont été observées entre ces deux groupes concernant d'autres paramètres. En effet, le phénotype MSI probable est plus fréquent dans les types histologiques peu différenciées et chez les patients d'âge plus jeunes.

La recherche de la mutation du gène BRAF a été réalisée chez 153 cas, incluant tous les cas MSI-H, ne montrant pas de mutation, éliminant ainsi la possibilité d'une méthylation du promoteur du gène MLH-1, aussi soutenue par le plus jeune âge de nos patients.

La mutation du gène KRAS a été détectée dans 29% des cas. 7 cas présentant une métastase à distance, leur privant ainsi du traitement anti-EGFR.

Conclusion et perspectives

Le taux de CRC présentant une extinction des protéines MMR dans notre population (10,4%) est similaire aux données rapportées dans la littérature (10-15%). L'instabilité micro satellitaire ne semble pas expliquer la fréquence plus élevée de patients jeunes atteints de CCR et la prédominance des localisations rectales.

L'absence des cas avec méthylation pourrait en partie expliquer certaines particularités de cette pathologie, comme l'incidence relativement faible dans notre population et la fréquence des localisations rectales. Cela oriente plus vers le rôle des facteurs épigénétiques dans la carcinogénèse des CCR. D'autres études sont nécessaires pour valider ces résultats.

Dans l'avenir, l'adoption d'un style de vie moderne et l'augmentation de l'espérance de vie, pourrait conduire à une augmentation de l'incidence de ce fléau dans notre population.

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) représente un problème majeur de santé publique. Il est en effet, la deuxième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux et son incidence est en augmentation progressive dans les pays émergents.

En dépit des progrès réalisés dans son dépistage et sa prise en charge, son pronostic reste sombre. 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.

Selon les données rapportées par certaines études réalisées dans notre contexte, notamment le registre hospitalier des cancers à Fès (1), ce cancer est caractérisé par sa prédominance chez les sujets jeunes (36,8%) et par la fréquence des localisations rectales (41,8%).

Ainsi, dans le cadre d'une meilleure connaissance des caractéristiques de ce type de cancer dans notre population, 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 naïf de tout traitement chirurgical ou médical. Cette étude dénommée 'COLOREC FEZ' a démarré en janvier 2010 avec l'implication des différentes spécialités impliquées dans la prise en charge des cancers colo-rectaux (Epidémiologie, Gastro-entérologie, Radiologie, Chirurgie, Oncologie médicale, Anatomo-pathologie et Génétique médicale).

Cette approche multidisciplinaire est 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 DU TRAVAIL :

–Décrire les caractéristiques biopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux dans notre population.

–Corréler les différents paramètres clinico-pathologiques et moléculaires à la survie.

RAPPELS SUR LA CARCINOGENESE

COLORECTALE

Le cancer colorectal représente un modèle classique de carcinogénèse multi-étapes, caractérisée par l'apparition d'altérations génétiques successives qui sont responsables de la transformation cancéreuse. Ces étapes sont largement étudiées ces dernières années grâce aux progrès considérables accomplis dans la compréhension de ses mécanismes génétiques.

A ce jour, deux mécanismes moléculaires différents de carcinogénèse colorectale sont définis: les carcinomes avec pertes d'hétérozygotie (LOH+) et les carcinomes avec instabilité des microsatellites (MSI+) (Figure 1)

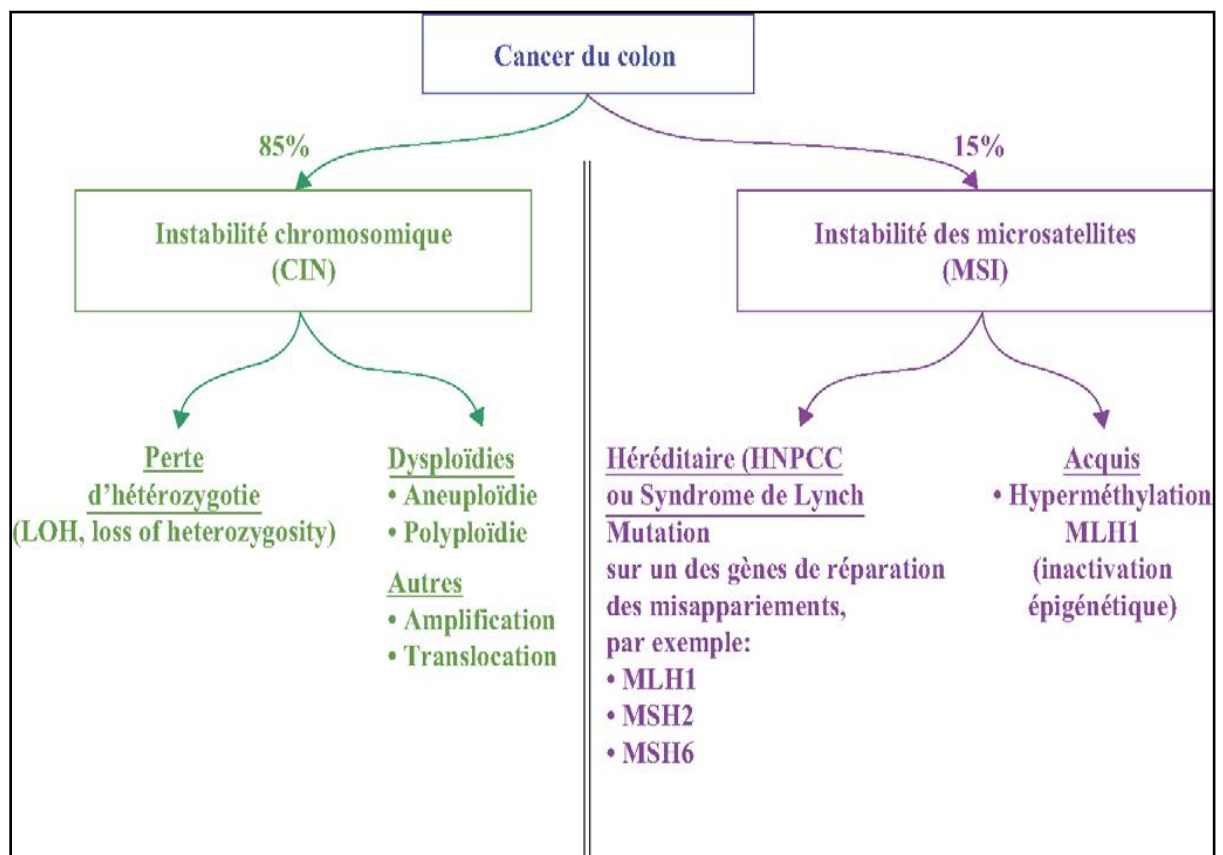


Figure 1 : Les 2 principales voies de carcinogénèse colorectale

1 – Instabilité chromosomique (LOH).

Les CCR de type LOH représentent environ 85% des CCR sporadiques et tous les CCR héréditaires développés sur polypose adénomateuse familiale (PAF). Ils sont définis par la perte de chromosome(s) ou de fragments de chromosomes [2]. Le type LOH est caractérisé par une aneuploïdie des cellules, des pertes alléliques fréquentes, des mutations fréquentes des gènes APC (adenomatous polyposis coli), KRAS et TP53, une localisation préférentielle dans le côlon distal et un mauvais pronostic.

Nous ne détaillerons dans ce type de cancer que la mise en jeu de la voie RAS/RAF/MAPK (Figure 2)

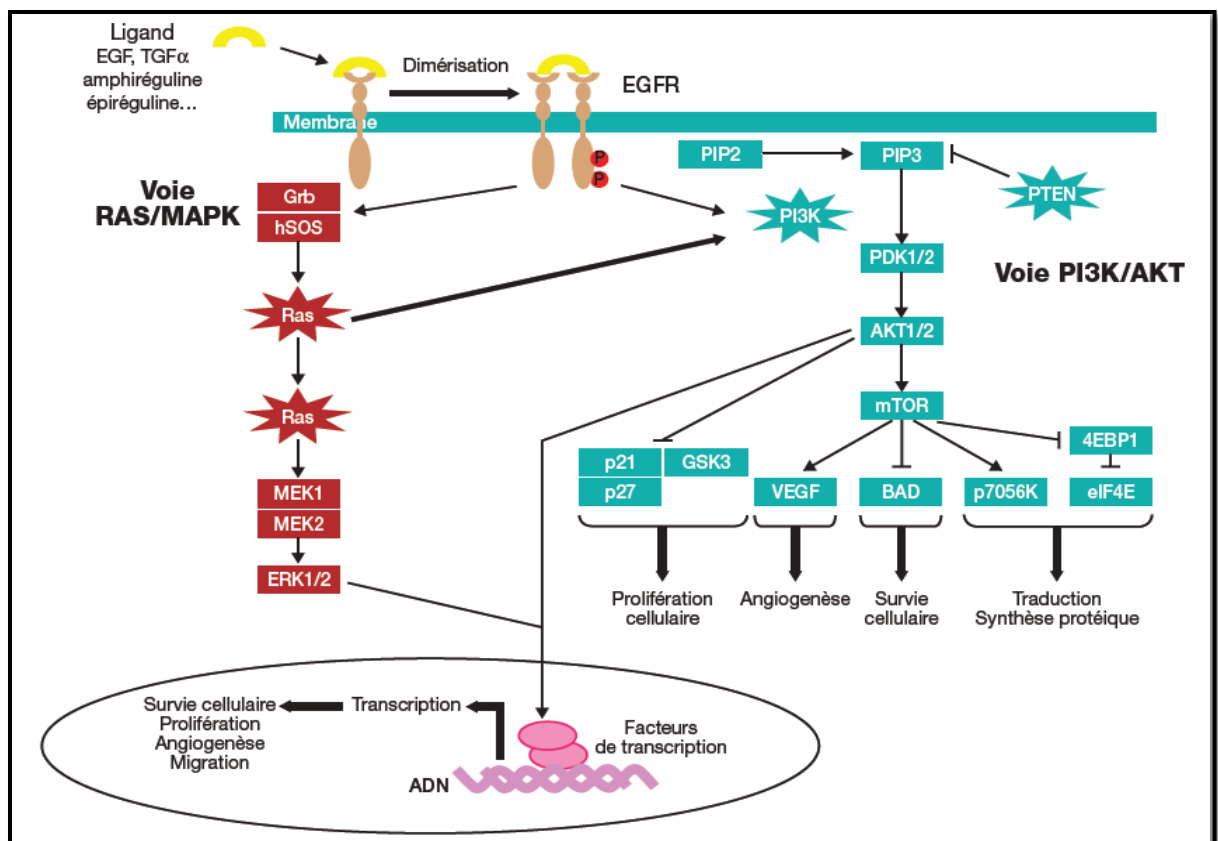


Figure 2 : Les deux voies de signalisation intracellulaires

Il s'agit d'une voie de signalisation intracellulaire qui intervient dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation, de la migration cellulaire et de l'angiogenèse, après une cascade de phosphorylations successives. Les principaux récepteurs de facteurs de croissance capables d'activer cette voie de signalisation sont l'EGFR (ou HER1) (epidermal growth factor receptor) et les autres membres de la famille HER, l'IGFR (insulin-like growth factor receptor) et le PDGFR (platelet derived growth factor receptor).

La voie de signalisation RAS/MAPK est anormalement activée dans de nombreux cancers, en particulier le CCR. Les mécanismes d'activation de cette voie sont essentiellement l'activation des récepteurs membranaires tels que l'EGFR et les mutations des proto-oncogènes KRAS et BRAF qui constituent des cibles thérapeutiques potentiellement intéressantes.

L'activation de l'EGFR, qui est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase, intervient dans la prolifération, la migration cellulaire, l'angiogenèse et l'inhibition de l'apoptose. C'est un récepteur surexprimé dans 30 à 80 % des CCR sporadiques [3]. Plusieurs mécanismes sont impliqués :

- Une augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule, par augmentation de la transcription ou stabilité accrue de la protéine.
- Une amplification du gène de l'EGFR.
- Une augmentation de la quantité de ligands de l'EGFR, en particulier le TGF α , responsable d'une boucle autocrine d'activation continue de l'EGFR [4].

En revanche, les mutations du gène EGFR au niveau du domaine extracellulaire ou du domaine tyrosine kinase intracellulaire sont un événement rare dans les CCR, contrairement à ce qui est observé dans les cancers broncho-pulmonaires.

Le gène KRAS, situé sur le chromosome 12 (12p12) code pour une protéine G monomérique activée par l'EGFR. Il intervient, entre autres, dans le contrôle du cycle cellulaire et l'organisation du cytosquelette. En cas de mutation activatrice du gène, touchant dans plus de 90% des cas les codons 12 et 13, la protéine est activée en permanence, indépendamment de la fixation du facteur de croissance. Cette prolifération incontrôlée contribue à la dérégulation cellulaire. Les mutations du proto-oncogène KRAS sont observées dans environ 30 à 40 % des CCR sporadiques et sont parmi les altérations génétiques les plus précoces au cours de la cancérogenèse colorectale. En effet, elles sont observées, dans 80% des cas, dès le premier stade morphologique de transformation de l'épithélium colique, dans les cryptes aberrantes non dysplasiques.

L'oncogène BRAF appartient à la famille des gènes RAF et participe à la voie de signalisation des MAP kinases. La mutation de BRAF, mutuellement exclusive de celle de KRAS, est présente dans environ 10 à 15 % des CCR sporadiques [5]. Il existe un point chaud de mutation au niveau du quinzième exon du gène BRAF, représentant plus de 90% des mutations observées. Cette mutation est responsable du changement d'une valine en acide glutamique en position 600 (V600E), du fait de la transversion T1799A. La mutation du gène BRAF représente un facteur de très mauvais pronostic. [6]

L'autre grande voie de signalisation intracellulaire pouvant être activée par l'EGFR est la voie PI3K/AKT. Cette voie peut être activée, soit directement par activation de l'EGFR, soit par l'intermédiaire de la protéine KRAS. Cette voie est normalement contrebalancée par la fonction proapoptotique de PTEN.

Ces avancées récentes dans la compréhension du rôle de la voie de l'EGFR dans la carcinogénèse colorectale ont donné lieu au développement de thérapies

« ciblées » en particulier les anticorps anti-EGFR, qui sont désormais utilisés dans le traitement des CCR métastatiques (le cetuximab et le panitumumab) (Figure 3). Ces thérapies ciblées adaptées à chaque malade et qui se basent sur la sélection possible des malades pouvant en bénéficier [7]. Parmi les facteurs de résistance primaires aux anticorps anti-EGFR, il est maintenant établi que les mutations du gène KRAS, responsable d'une activation de la voie RAS/MAPK en aval de l'EGFR, ont un rôle prédictif majeur de la résistance au traitement. La recherche de cette mutation est maintenant une étape préliminaire indispensable avant toute prescription d'anticorps anti-EGFR chez les malades atteints de CCR métastatique, comme l'a stipulé l'AMM en 2008.

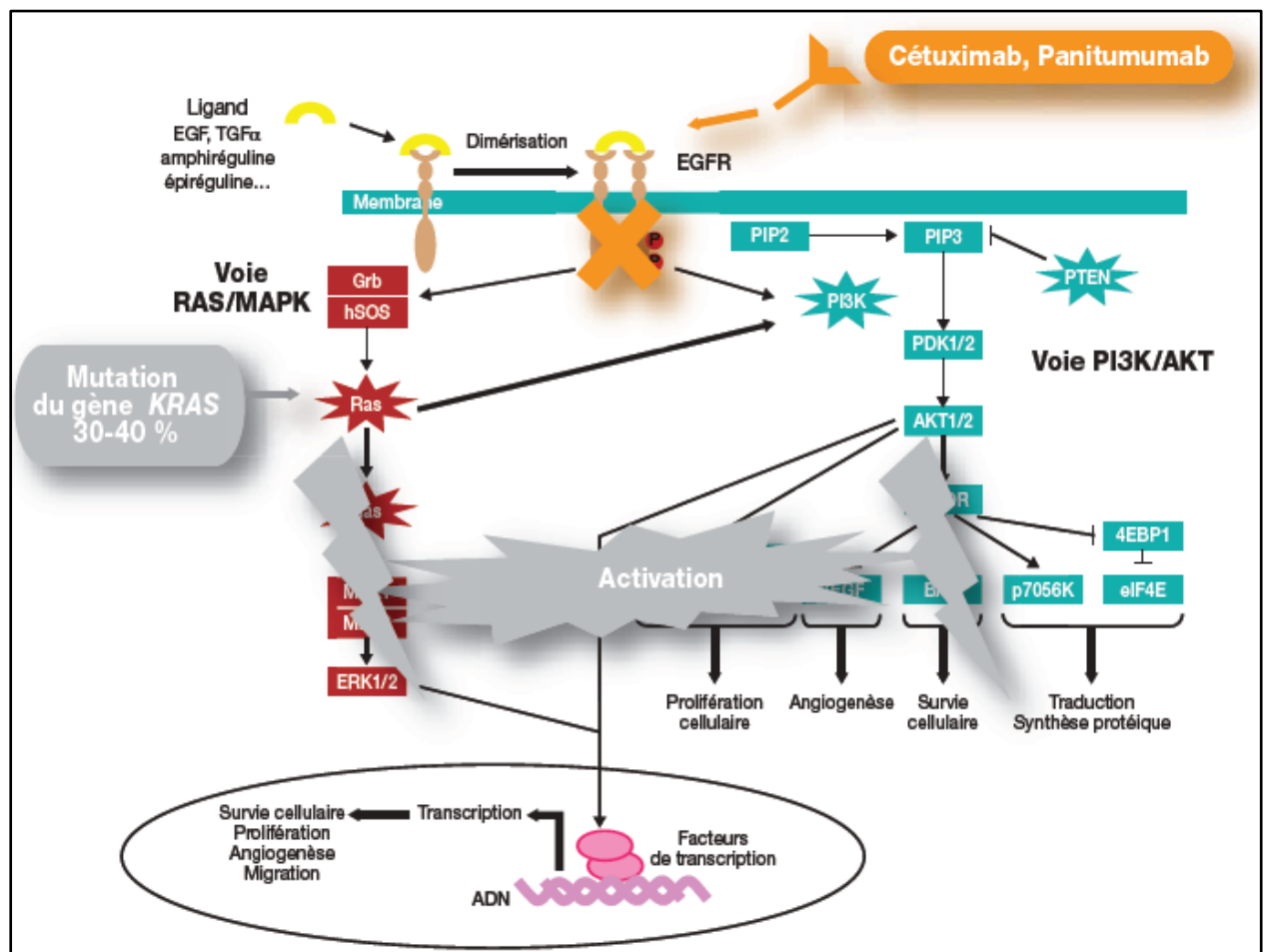


Figure 3: implication de la mutation du gène K-ras sur la résistance aux anti-EGFR

2– Instabilité génomique ou micro satellitaire MSI+:

Ce second groupe représente 15% des cancers colorectaux sporadiques et 95% du syndrome de Lynch ou syndromes HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer). Ces tumeurs sont diploïdes, présentent peu de pertes alléliques et sont caractérisées par une instabilité de locus microsatellites liée à un défaut de réparation des mésappariements des bases de l'ADN [8].

Les microsatellites sont des séquences mono- à tétranucléotidiques répétées du génome particulièrement sujettes aux erreurs de réplication de l'ADN, de type micro-insertion ou délétion, qui sont généralement réparées par le système MMR (Système de réparation des mésappariements des bases ou mismatch repair). Ce système est composé essentiellement de 4 gènes appelés MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2, codant pour des protéines qui fonctionnent sous la forme d'hétérodimères. La perte de fonction d'une seule des protéines impliquées dans ce système est responsable de son inactivation, d'une perte de la fidélité de la réplication et d'une accumulation de mutations [9].

Les CCR de phénotype MSI présentent des caractéristiques anatomo-pathologiques et cliniques particulières, ils sont caractérisés par la prédominance des localisations proximales, des aspects histologiques peu différenciés ou mucineux, de l'infiltration lymphocytaire abondante, à la fois péri- et intratumorale et par une fréquence moins élevée des métastases ganglionnaires et viscérales. Ce phénotype semble être associé à l'absence de bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU/acide folinique, voire à un effet délétère de cette dernière. [10]

Le phénotype MSI a d'abord été décrit dans la quasitotalité des CCR survenant dans le contexte du syndrome de Lynch. Le mécanisme en cause est alors une mutation constitutionnelle, très généralement héritée d'un parent avec une transmission autosomique dominante. IL est aussi présent dans les cancers du colon sporadiques ou un autre mécanisme moléculaire est en cause. Il s'agit d'une anomalie épigénétique acquise, par sénescence de l'épithélium colique, représentée par l'hyperméthylation somatique et biallélique des îlots CpG du promoteur du gène MLH1, ce qui provoque l'inactivation du gène.[Figure 4]

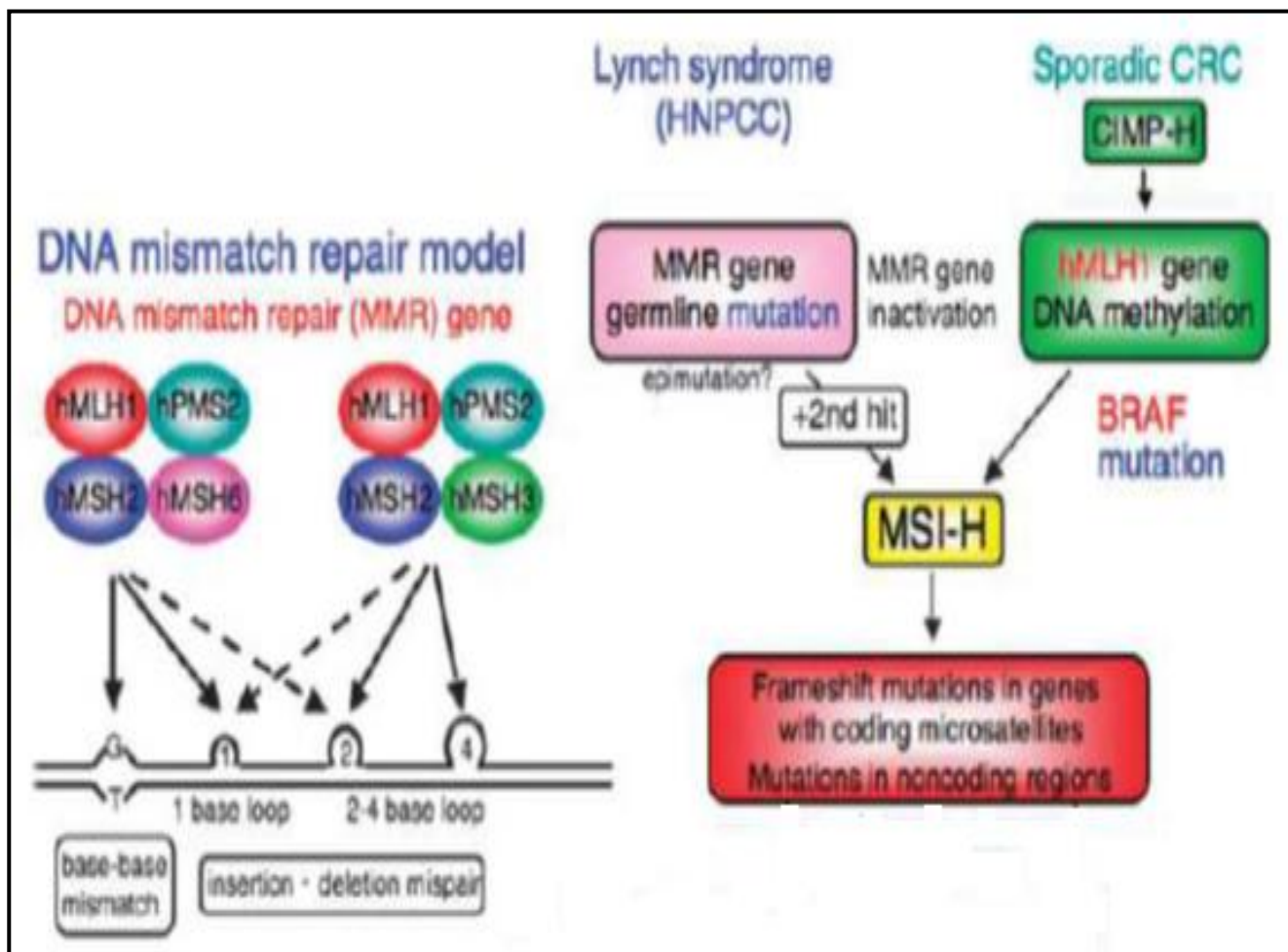


Figure 4 : Les voies moléculaires des CRC MSI-H

La recherche d'une méthylation du promoteur du gène MLH1 semble être une bonne stratégie pour discriminer CCR MSI sporadiques et héréditaires et permettre ainsi de réduire le nombre d'analyses constitutionnelles des gènes MMR [11]. L'absence de méthylation du promoteur du gène MLH1 traduit donc l'absence d'un processus de tumorigenèse lié à la sénescence. Dans ce cas, la perte de fonction est liée à une mutation délétère des deux allèles du gène, ce qui constitue une bonne indication d'analyse génétique constitutionnelle.

Néanmoins, l'inverse n'est pas vrai, la méthylation du promoteur du gène MLH1 semble également impliquée chez environ un tiers des sujets porteurs d'un syndrome de Lynch, et n'est donc pas, pour certains groupes, suffisamment spécifique, même si des variations subtiles des sites de méthylation différencient les deux situations. La caractérisation du degré de méthylation du promoteur du gène MLH1 n'est donc pas, à ce jour, un outil performant pour distinguer les cancers apparus chez une personne porteuse d'une mutation délétère constitutionnelle du gène MLH1, des cancers dus à une inactivation somatique pure de ce gène.

Afin de pallier ce manque de spécificité, la recherche de mutations du gène BRAF est proposée. Les mutations de BRAF sont observées de manière significativement plus fréquente dans les CCR de phénotype MSI que dans les CCR de phénotype MSS (35 % versus 5 %) [12]. De façon plus spécifique, les CCR survenant dans le cadre d'un syndrome de Lynch ne présentent que des mutations de KRAS [13], tandis que les mutations de BRAF surviennent presque exclusivement et de façon inexpliquée dans des CCR MSI sporadiques présentant une méthylation du gène MLH1. La recherche d'une mutation du gène BRAF pourrait ainsi être utilisée comme test supplémentaire prédictif afin de distinguer

ces deux types tumoraux, dans le but de réduire là encore le nombre d'analyses constitutionnelles des gènes MMR [14].

Sur le plan morphologique, l'hyperméthylation des îlots CpG de l'ADN est impliquée dans une voie alterne de la cancérogenèse colique, qui est la voie dite « festonnée ». Les adénomes sessiles festonnés semblent être les précurseurs de CCR de phénotype MSI, présentant des mutations de BRAF [15].

MATERIELS ET METHODES : PROTOCOLES

DE L'ETUDE COLOREC FEZ

1– Type et période d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, de tous les cas de carcinomes colorectaux colligés au sein du service d'anatomie pathologique du CHU HASSAN II de Fès sur une période de 4 ans s'étalant du 1er Janvier 2010 au 31 Décembre 2013.

2– Inclusion des patients :

2-1 Critères d'inclusion

- Tout patient présentant un cancer colorectal type carcinome à l'histologie quelque soit son stade au moment du diagnostic.
- Pris en charge au CHU HASSAN II

2-2 Critères d'exclusion

- 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.

3– Paramètres cliniques, histopathologiques et moléculaires

Une fiche d'exploitation a été réalisée sur la plateforme informatique du CHU, spécialement pour ces malades comprenant différents volets : cliniques,

biologiques, endoscopiques, radiologiques, histologiques, chirurgicales, génétiques, oncologiques. [voir annexe 1]

3-1 Volet clinique et paraclinique :

Pour tous les malades, sont précisés : l'âge, le sexe, l'origine géographique, les antécédents personnels et familiaux de cancer colorectal ou d'autres cancers, la notion de polype ou polypose, de consanguinité, d'agrégation familiale de cancer, de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Ont été également précisés les 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 du dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA9-9). Un prélèvement spécial pour biologie moléculaire est réalisé sur tube citraté.

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

Dans le cadre du bilan d'extension, les patients ont bénéficiés d'une TDM thoraco-abdominopelvienne, d'une IRM pelvienne dans certains cas pour les cancers du rectum et d'autres explorations selon le contexte.

3-2 Volet anatomopathologique et biopathologique :

-Méthodes d'étude histologique :

Le diagnostic de cancer a été porté sur des prélèvements biopsiques ou sur des pièces opératoires. Tous les prélèvements ont été examinés après fixation au

formol à 10% et inclusion en paraffine, coupés à 4µ et colorés par les colorations standards d' Hématoxyline Eosine Safran (HES).

Les types histologiques sont déterminés selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé 2010 (OMS).

Plusieurs paramètres sont précisés : 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 précise les limites de résection, le nombre de ganglions prélevés, envahies ou avec effraction capsulaire, l'invasion vasculaire et / ou péri-nerveuse et le niveau d'invasion de la tumeur.

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

-Méthodes d'étude immunohistochimique

Une recherche systématique, par étude immunohistochimique, de l'expression des protéines de réparation de l'ADN a été réalisée : MLH1(G168-728/CELL MARQUE), MSH2 (G219-1129 /CELL MARQUE), MSH6 (44/ CELL MARQUE), PMS2 (MRQ-28/CELL MARQUE), intéressant jusqu'à aujourd'hui 230 cas.

Cette étude est réalisée de façon automatisée sur automate de benchmark Ventana, à l'aide des anticorps monoclonaux anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 et anti-PMS2.

A l'état normal, ces protéines sont ubiquitaire et de localisation nucléaire. La perte de l'expression de la protéine étudiée est traduite par l'absence du

marquage nucléaire qui ne s'observe que dans les cellules tumorales. Il est donc nécessaire de disposer d'un témoin interne positif sur la coupe : La muqueuse intestinale normale, Les lymphocytes ou les cellules endothéliales.

-Méthodes d'étude moléculaire

Sur le plan moléculaire, la recherche s'effectuera sur l'ADN tumoral:

- Recherche de la mutation V600E du gène BRAF
- Recherche de la mutation du k-ras (génotypage k-ras) sur tumeur primitive ou métastase (codon 12-13).
- Recherche de l'instabilité microsatellitaire.

La recherche commence par l'extraction de l'ADN. Elle se fait à partir du matériel tumoral fixé au formol 10 % et inclus en paraffine. On privilégie les zones riches en cellules cancéreuses vivaces tout en précisant leur pourcentage par rapport à toutes les cellules présentes dans la zone prélevée.

L'extraction de l'ADN se fait par kit INVITROGEN. Elle suit un schéma de principe :

- Lyse des cellules
- Elimination des protéines et des autres acides nucléiques (ARN, etc.)
- Concentration de l'ADN par précipitation

Une fois l'ADN extrait, une PCR est réalisée. Elle est basée sur une répétition de cycles de transition de température, en passant par différentes étapes :

- Conditions natives :

Cette étape se fait généralement à température ambiante. L'ADN bicaténaire adopte sa conformation en double hélice.

➤ Dénaturation initiale

Avant de commencer les cycles de PCR proprement dit, une étape de chauffage (généralement 10 à 15 minutes à 95 °C) est réalisée. Cette étape permet de déshybrider les ADN double brin, de casser les structures secondaires, d'homogénéiser le milieu réactionnel par agitation thermique et d'activer la TAQ polymérase.

➤ Phase de dénaturation

Cette étape (généralement de 0 à 1 minute à 95 °C) permet de déshybrider les ADN, de « décrocher » les polymérases qui seraient encore liées à une matrice et d'homogénéiser le milieu réactionnel.

➤ Phase d'hybridation ou d'appariement des amorces spécifiques

Cette étape (généralement 2 à 60 secondes à 56–64 °C) permet aux amorces sens et anti-sens de s'hybrider aux ADN matrice grâce à une température qui leur est thermodynamiquement favorable. Peu de brins d'ADN matrice peuvent s'hybrider avec leur brin complémentaire, ce qui empêcherait la fixation des amorces, car ces dernières sont bien plus courtes et en concentration bien plus importante.

Pour la recherche de l'instabilité des microsatellites, une PCR pentaplexe est adoptée et permet d'amplifier 5 amplicons à la fois, par l'utilisation d'au moins trois amorces par réaction de PCR. Les produits de PCR ne seront alors compétitifs que pour la polymérase et les Dntp.

➤ Phase d'élongation

Cette étape (généralement 4 à 120 secondes à 72 °C) permet aux polymérases de synthétiser le brin complémentaire de leur ADN matrice à une température qui leur est optimale. Ce brin est fabriqué à partir des dNTPs libres

présents dans le milieu réactionnel. La durée de cette étape dépend normalement de la longueur de l'amplicon

➤ Contrôle de la PCR

Par électrophorèse sur gel d'agarose, on peut analyser la présence et la taille des acides nucléiques contenus dans la préparation. Ceux-ci sont révélés par le bromure d'éthidium, un colorant dont la fluorescence augmente très sensiblement quand il interagit avec l'ADN. On observe sous UV une bande dans le cas du BRAF et du K-ras, et 5 bandes pour la recherche de l'instabilité micro-satellitaire.

➤ Le séquençage de l'ADN

Consiste à déterminer l'ordre d'enchaînement des nucléotides des exons d'intérêt pour les gènes BRAF ou K-ras amplifiés

➤ Analyse de fragments de l'ADN

Réalisée pour l'étude de l'instabilité micro satellitaire.

4- Analyse statistique:

Toute les données ont été saisies sur un tableau Excel et analysées par le logiciel SPSS.

La survie sans maladie a été définie par la période étalée depuis la date d'intervention chirurgicale jusqu'à la date de première rechute (Récidive locale et/ou métastase) ou la date de la dernière consultation ou de la date de décès.

Dans un premier temps, nous avons fait une description générale de notre échantillon en étudiant la distribution de toutes nos variables indépendantes. Nous avons calculé les moyennes pour les variables quantitatives, et la fréquence pour les variables qualitatives.

Par la suite, nous avons effectué des comparaisons entre :

- Le groupe de patients jeunes âgés de moins de 50 ans et le groupe de patients âgés de plus de 50 ans.
- Le groupe de patients avec expression conservée des protéines MMR et le groupe de patients avec perte d'expression des protéines MMR.

Et enfin nous avons analysé les courbes de survie sans maladie en fonctions des différents paramètres cliniques, histopathologiques et moléculaires.

Pour chaque corrélation entre deux variables, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05.

Les taux de survie étaient calculés par la méthode de Kaplan-Meier et les courbes de survie étaient comparées selon le test du log-rank.

RESULTATS

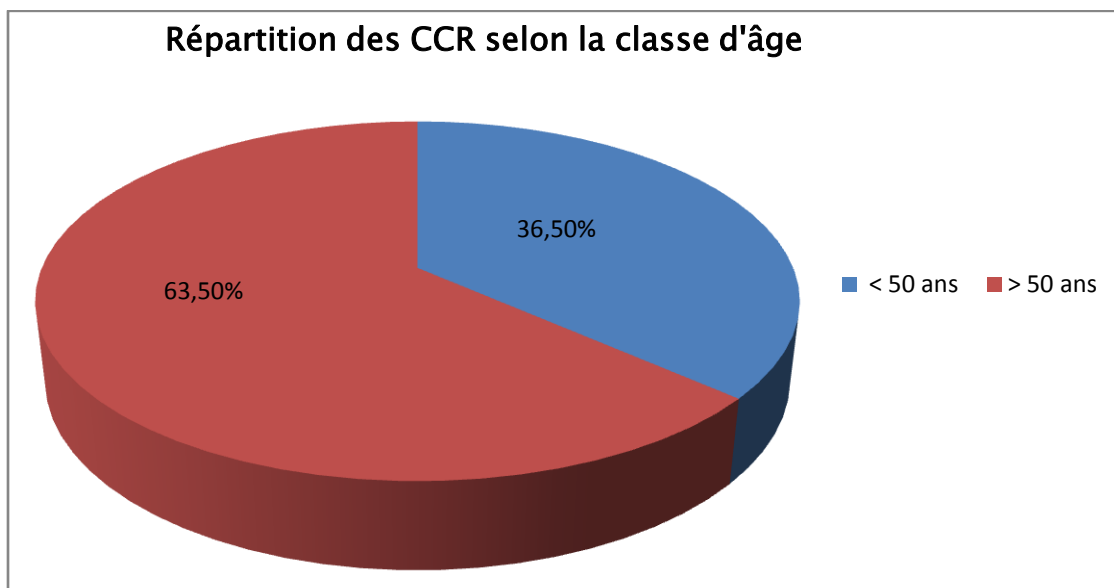
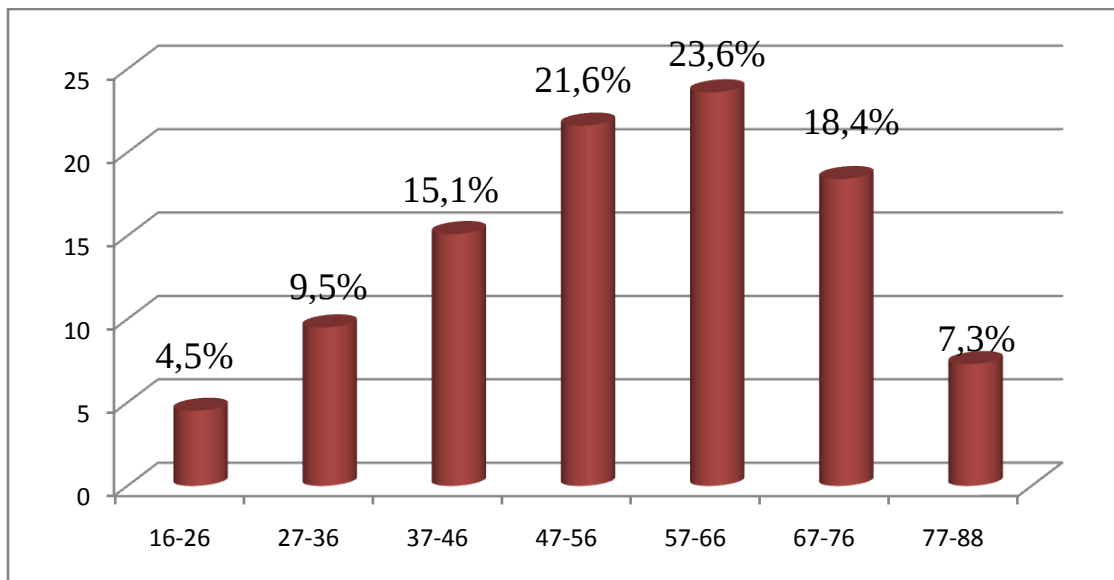
I. ETUDE DESCRIPTIVE

1 – Répartition selon l'âge

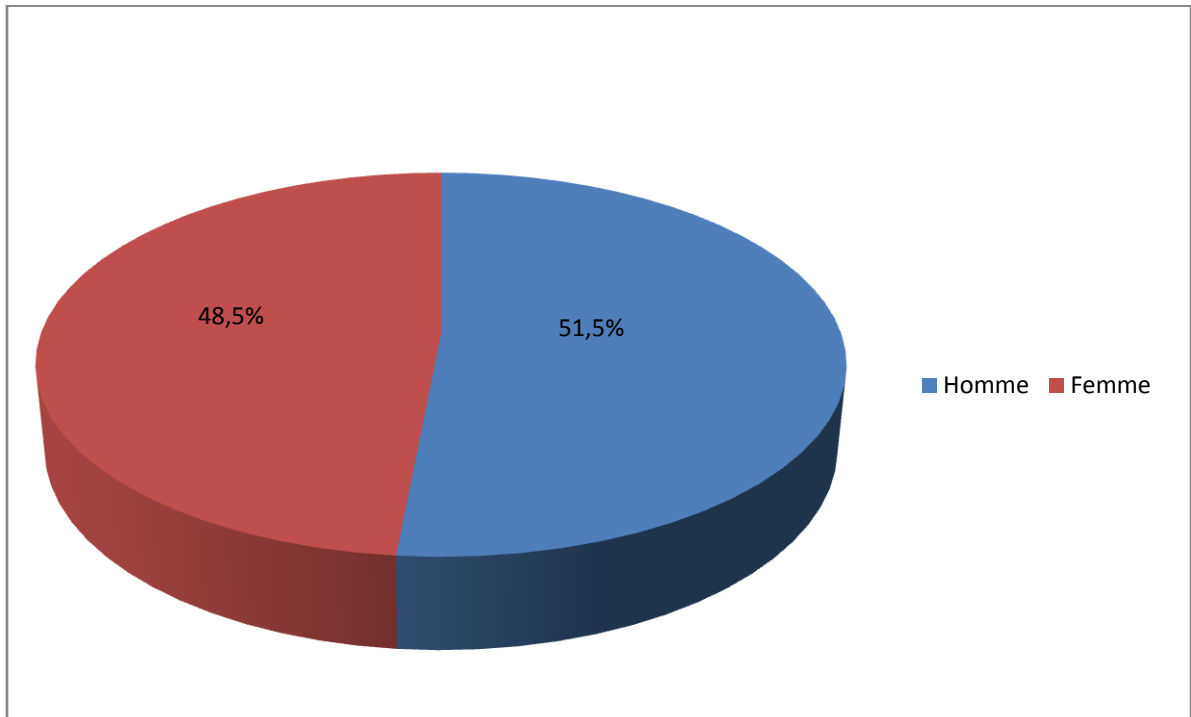
L'âge médian est de 56 avec un âge minimal de 16 ans et un âge maximal de 88 ans

L'âge moyen est de 55,04 ans $\pm$ 15,13.

Les âges sont répartis de la manière suivante :

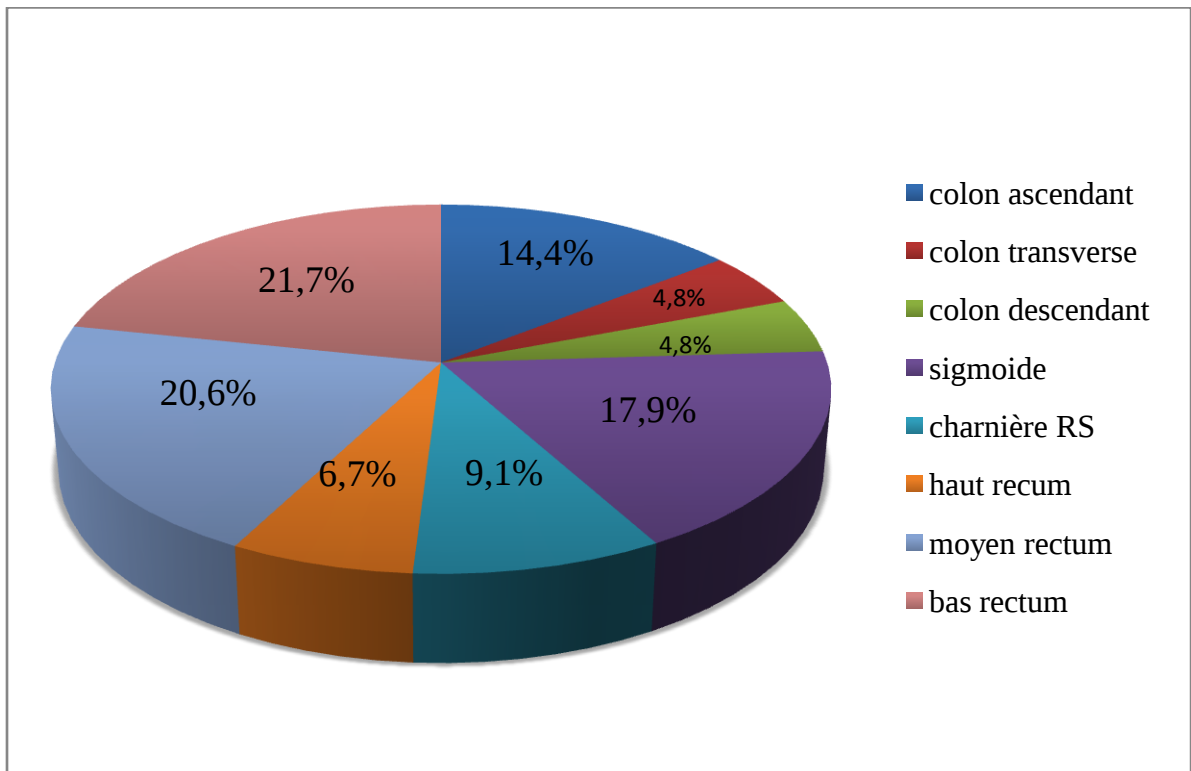


2- Répartition selon le sexe

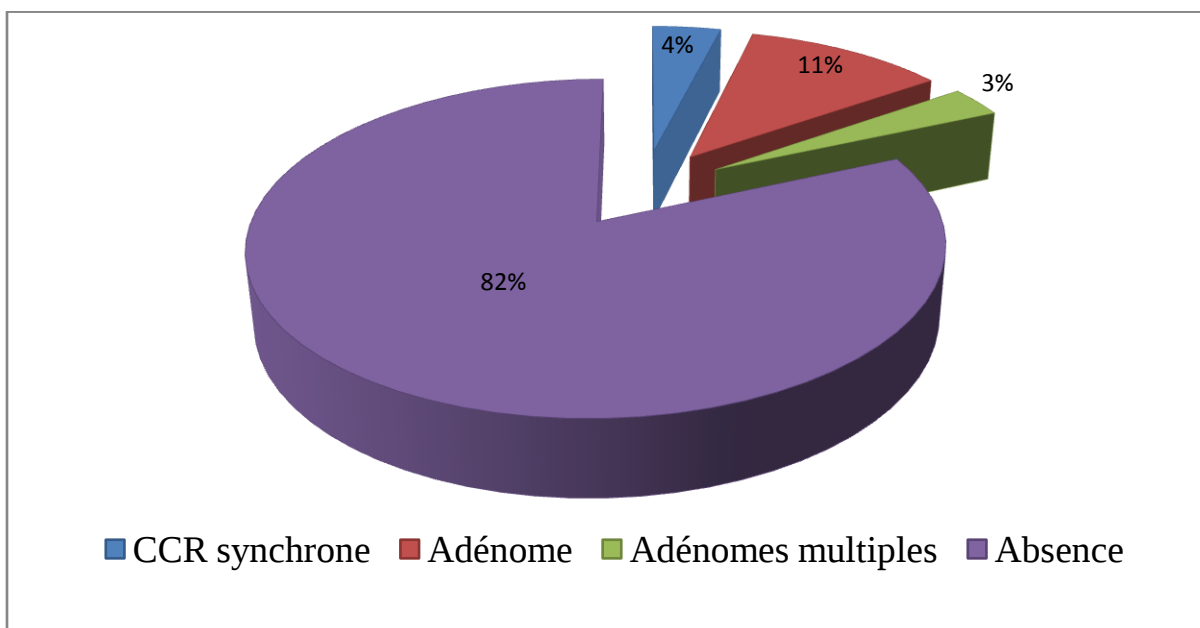


Sex ratio : 1, 06

3- Répartition selon le siège



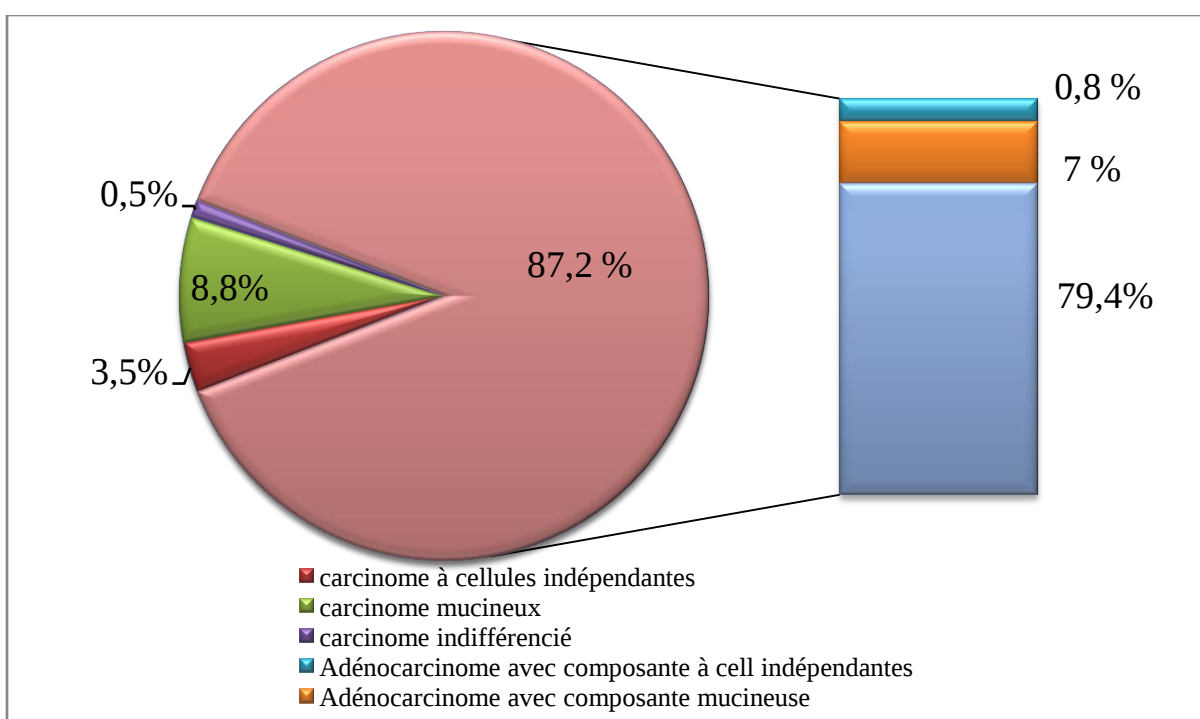
4- Répartition selon les lésions associées



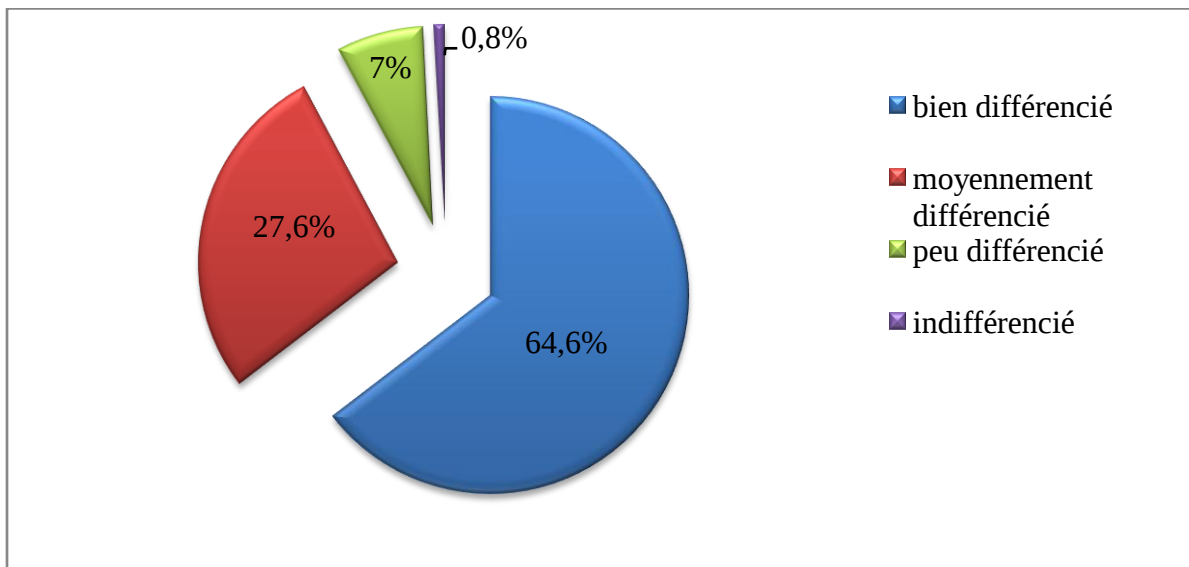
5- La taille tumorale

La taille tumorale moyenne mesurée sur pièce opératoire est de 5,8 cm +/- 2,63. La médiane est de 5,5 cm.

6- Répartition selon le type histologique



7- Répartition selon le degré de différenciation histologique



8- Présence d'emboles vasculaires

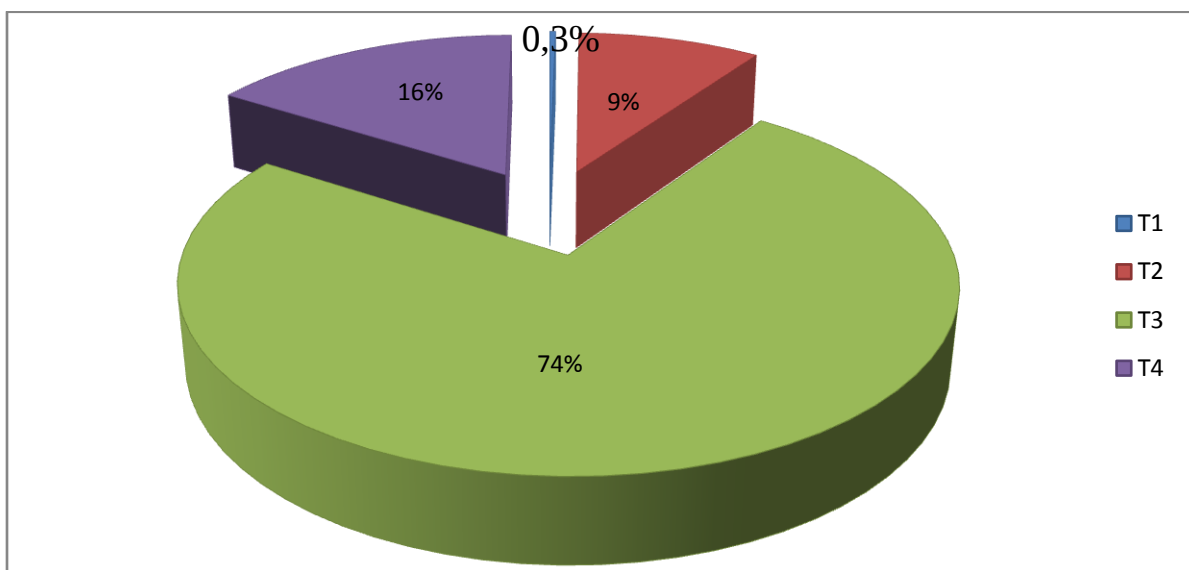
Ils sont retrouvés dans 16,3 % des cas analysés.

9- Présence d'engrainements périnerveux

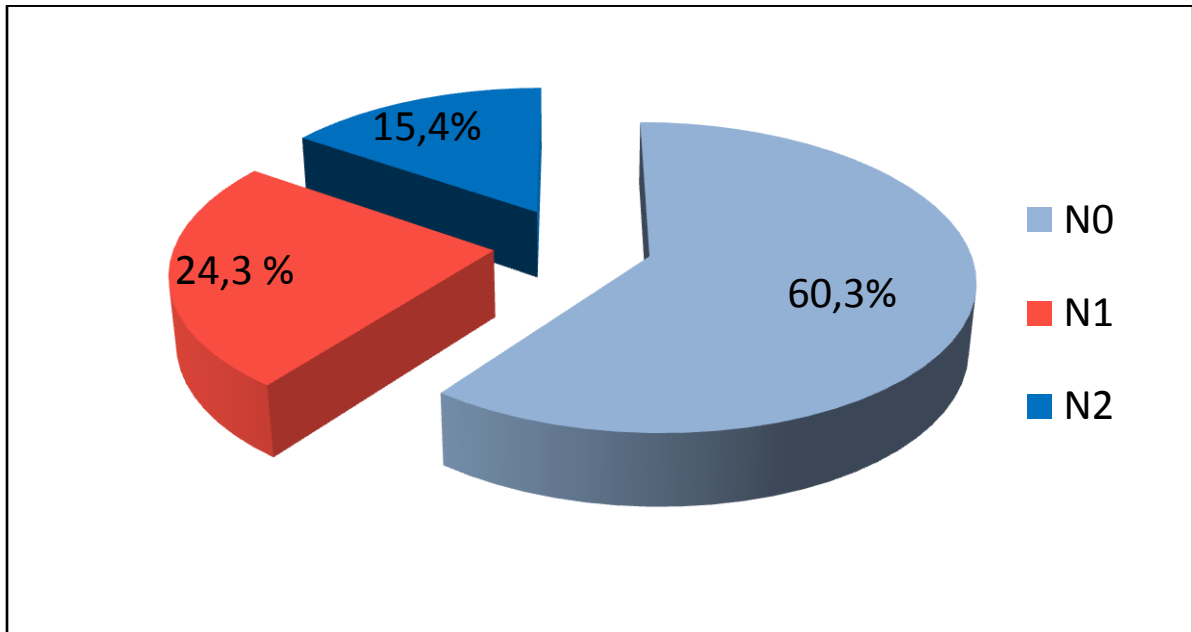
Ils sont retrouvés dans 10 % des cas analysés.

10- Répartition selon le stade p T

Évalué pour les cas opérés sans traitement néo-adjuvant.



11 – Répartition selon le stade p N



Le nombre moyen des ganglions lymphatiques métastatique est de 1,7.

Une effraction capsulaire est retrouvée dans 35,6 % des cas pN+.

12 – Extension aux structures adjacentes

Elle est retrouvée dans 13,9% des cas, touchant essentiellement le grêle et la vessie.

13 – Présence d'une localisation péritonéale

Elle est confirmée histologiquement dans 15,6 % des cas.

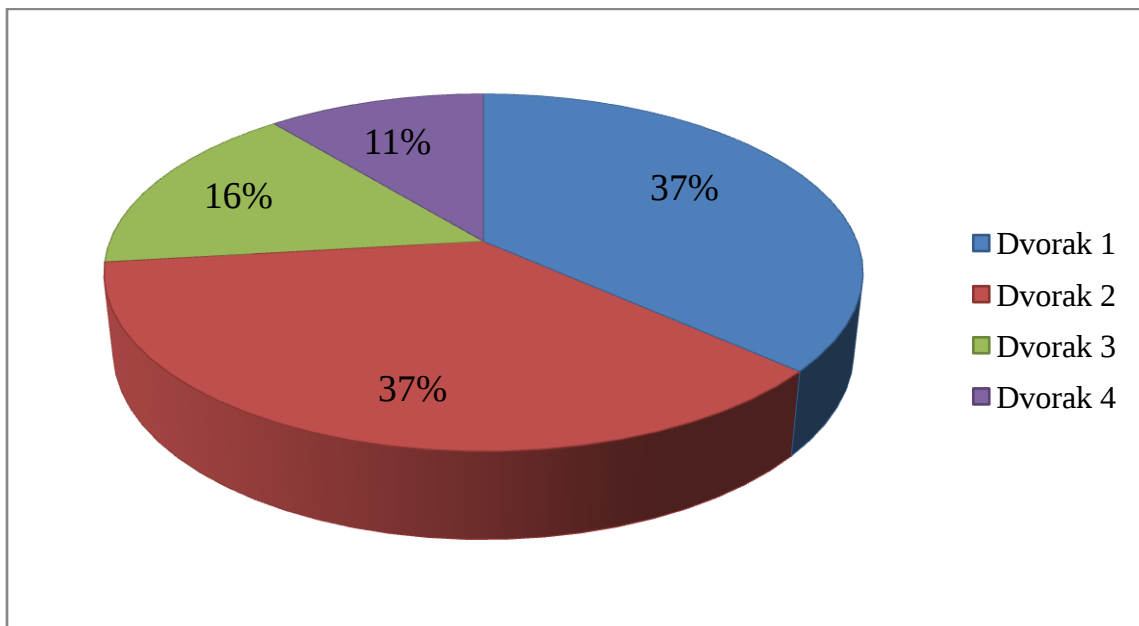
14 – Présence de métastases initiales

Détectée radiologiquement chez 26,30 %, confirmée histologiquement chez 15,6% des patients.

Les métastases touchent essentiellement le foie (65,3%), suivi du poumon (38,6%) et de l'ovaire (14,6 %).

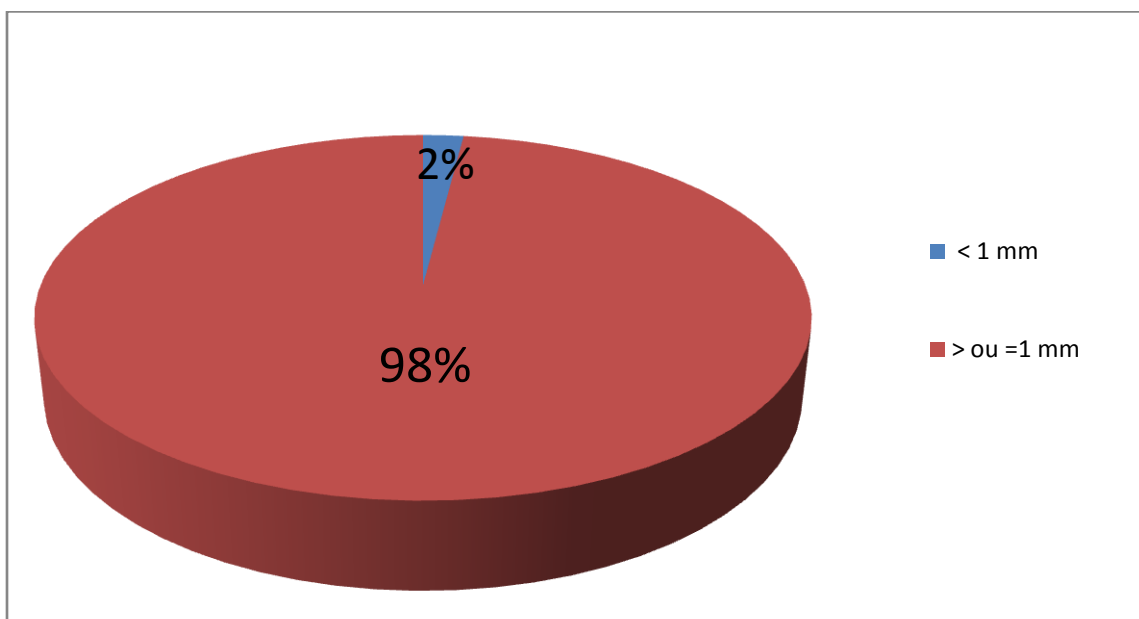
15- Evaluation de la réponse à la radio-chimiothérapie néoadjuvante

Elle a concerné 100 cas de carcinomes rectaux, et a été évalué selon le grading de Dvorak.



16- Evaluation de la limite tumorale radiaire

Mesurée histologiquement sur pièce opératoire du rectum



17- Extinction des protéines MMR à l'étude immunohistochimique :

Elle intéresse 24 cas parmi les 230 cas étudiés, ce qui correspond à 10,4 %. [Figures 5 et 6]

Sa répartition selon la ou les protéines atteintes est la suivante :

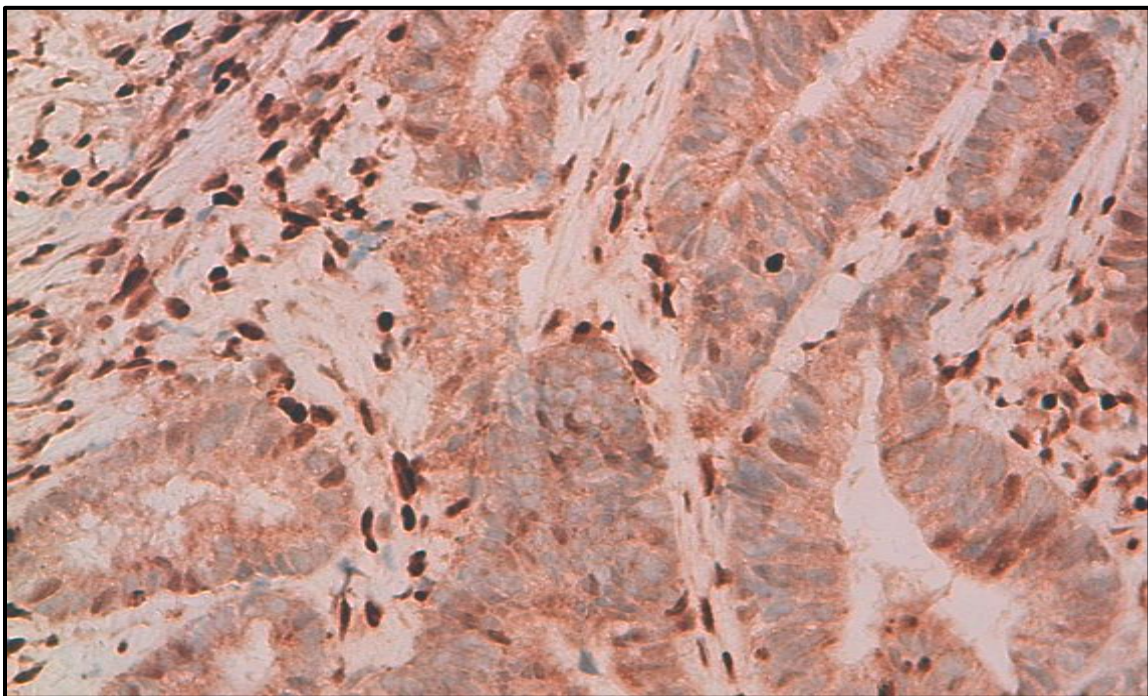
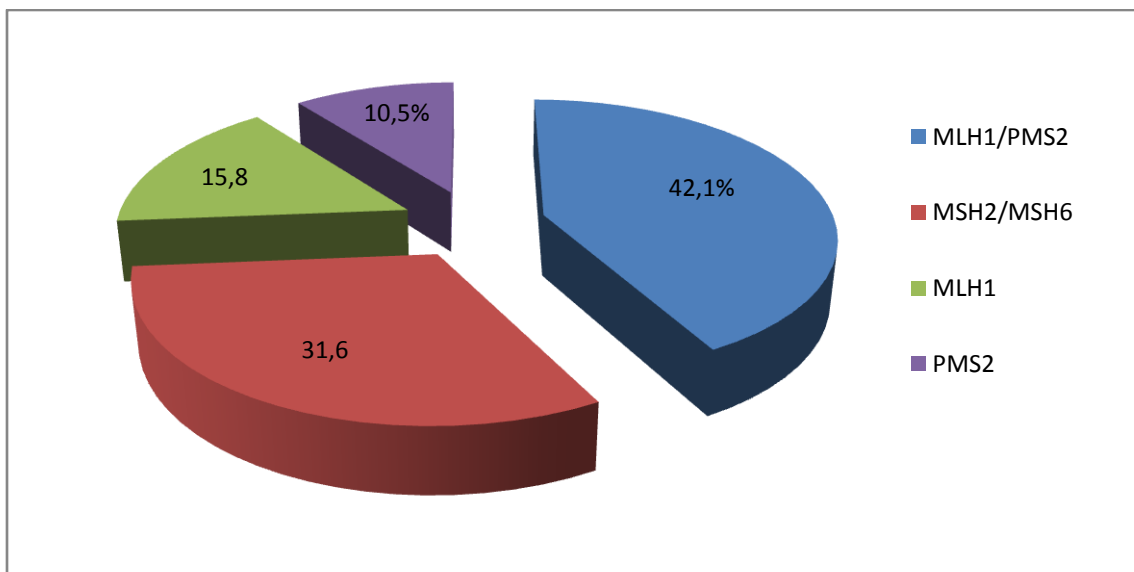


Figure 5 : Perte d'expression de MLH1 au niveau de la tumeur = MSI probable

La positivité du marquage au niveau des cellules de la muqueuse normale et du stroma tumoral constitue un témoin interne positif qui permet de valider la technique

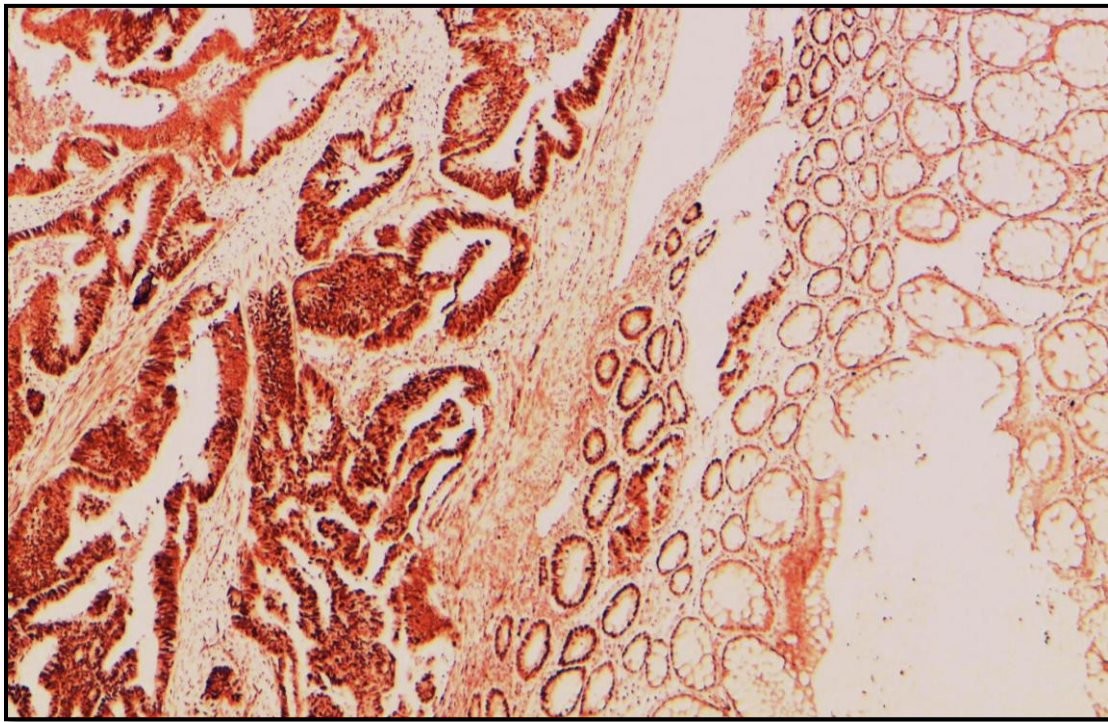


Figure 6 : Conservation de l'expression de MSH2 aussi bien au niveau du tissu sain que de la tumeur

18- Confirmation de l'instabilité des microsatellites

7 cas présentant une extinction des protéines MMR en immunohistochimie sont confirmés par biologie moléculaire, à l'institut Berbognié-Bordeaux (France) (Figures 7 et 8).

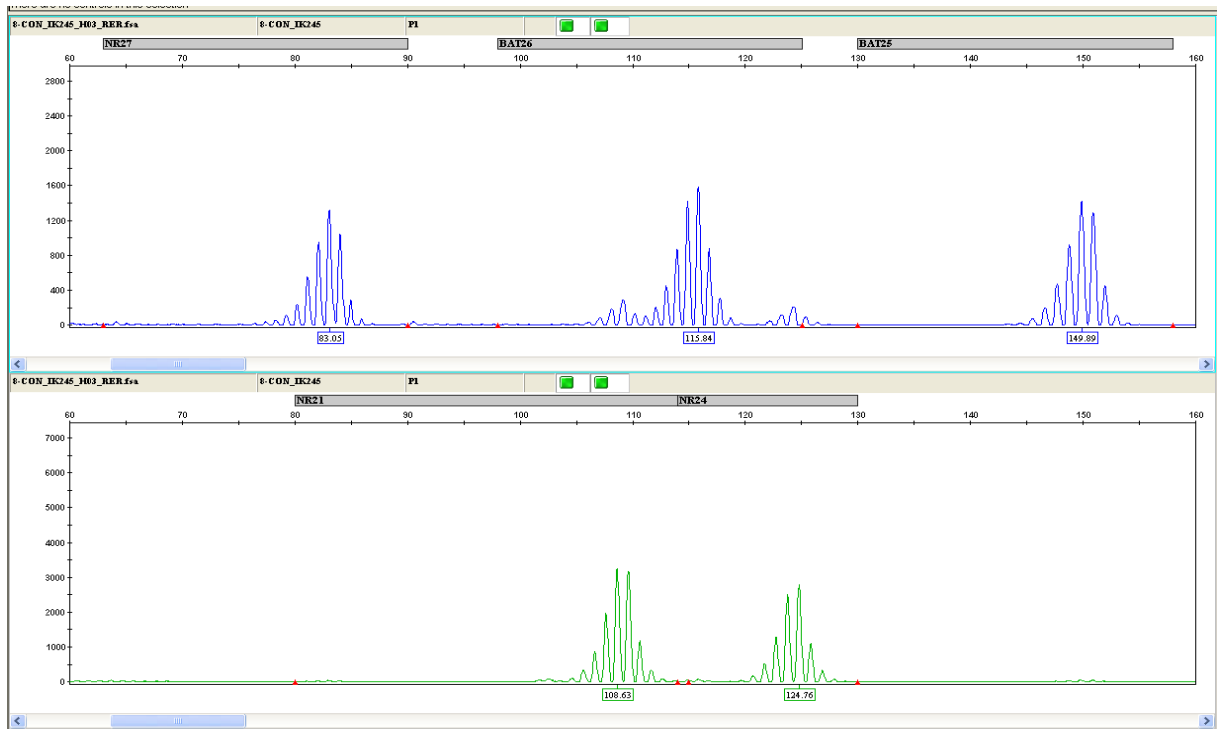


Figure 7 : analyse de fragments d'ADN montrant un profil MSS

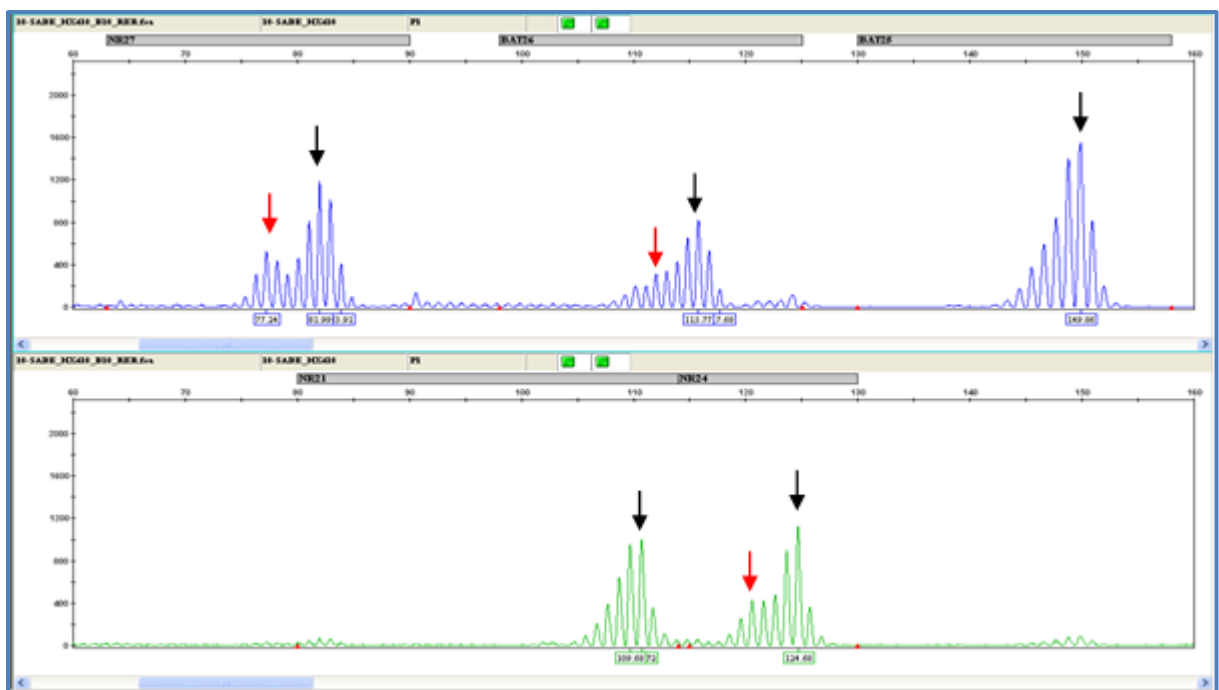


Figure 8 : analyse de fragments d'ADN montrant un profil MSI-H
(pic surnuméraire au niveau de 3 marqueurs)

19- La recherche de la mutation BRAF

La recherche de la mutation BRAF a été réalisée chez 153 patients, ne révélant pas de mutation au niveau V600E.

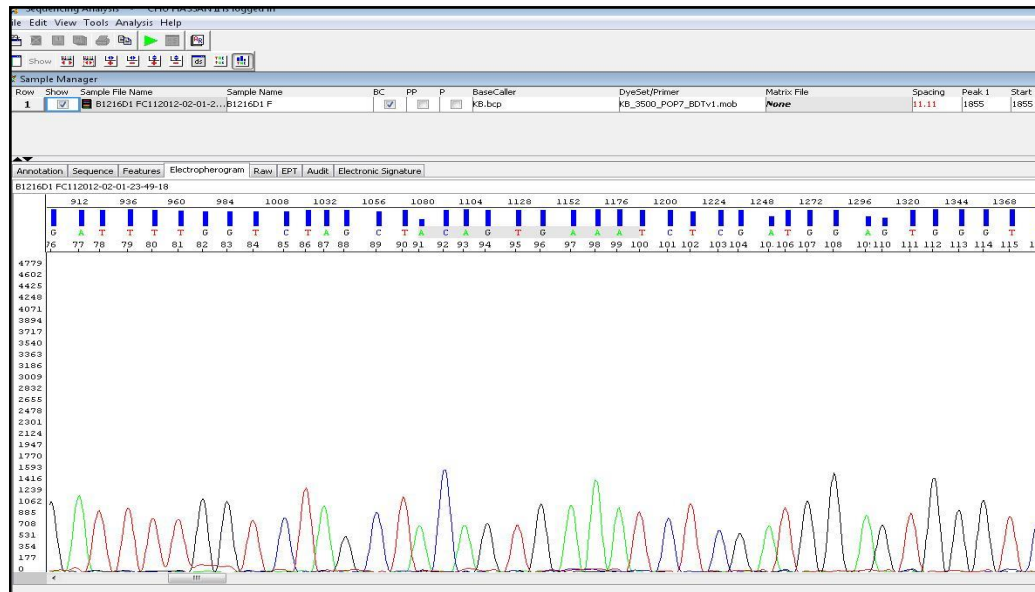
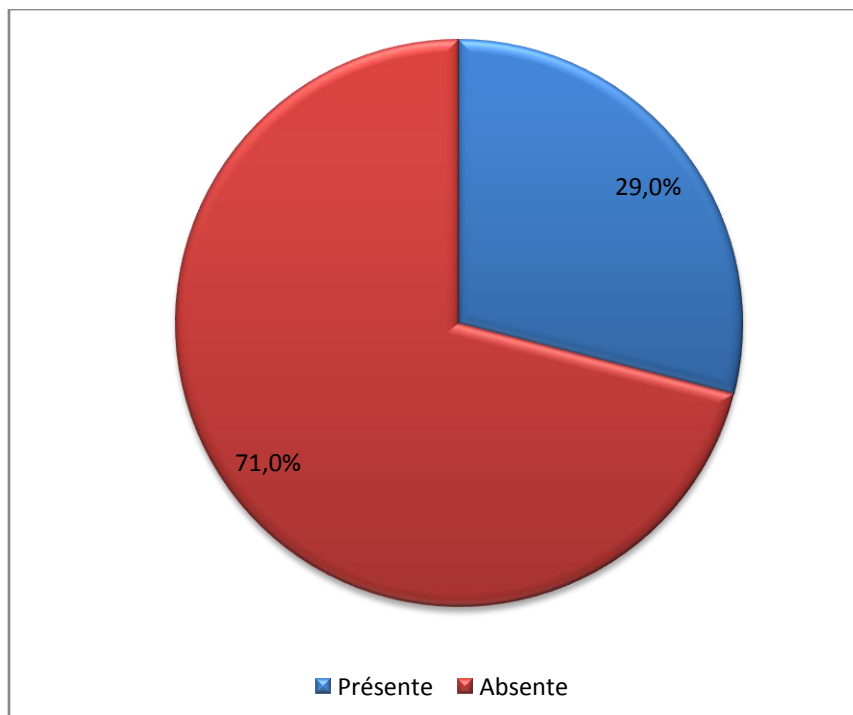


Figure 9 : Le séquençage du gène BRAF ne montrant pas de mutation au niveau V600E.

20- La recherche de la mutation KRAS :



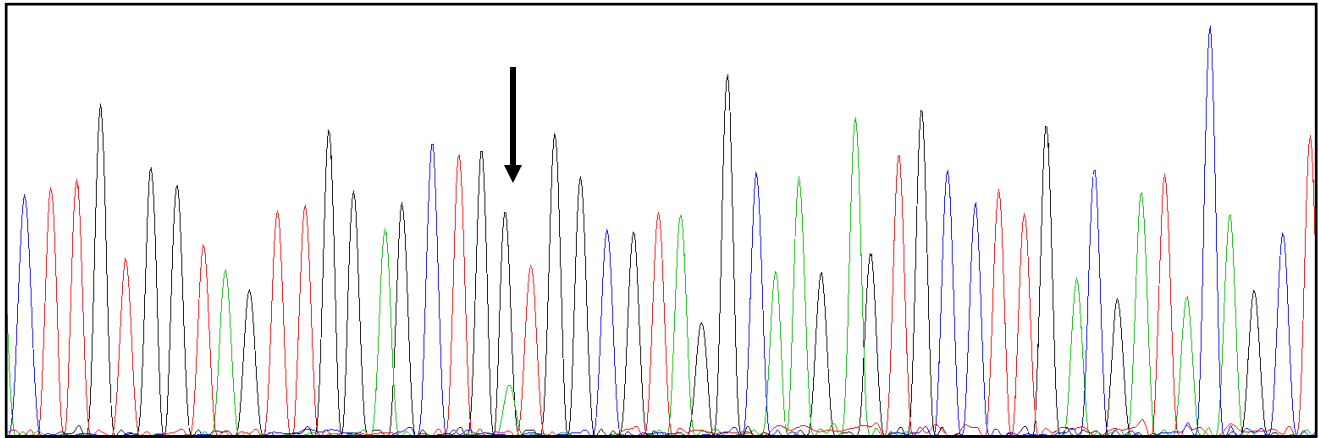
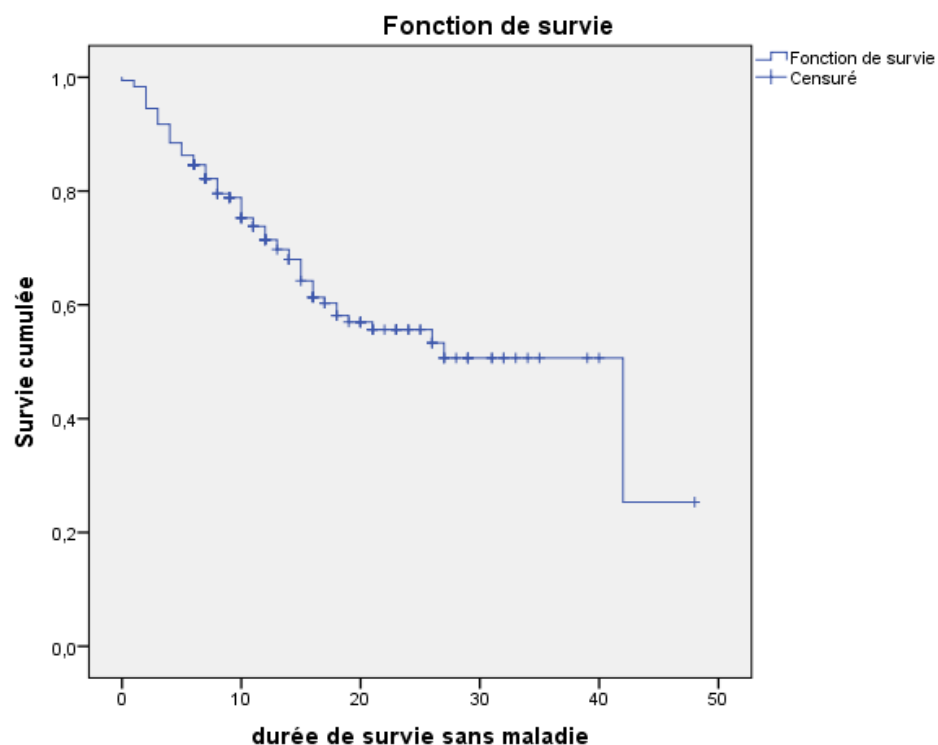


Figure 10 : Le séquençage du gène KRAS montrant la mutation CGT>GAT

21 – La courbe de survie sans maladie

Le suivi a été assuré pour 182 patients diagnostiqués aux différents stades de la maladie, ayant tous reçu un traitement chirurgical curatif portant sur la tumeur initiale, et sur les localisations métastatiques en cas d'existence+/- médical.

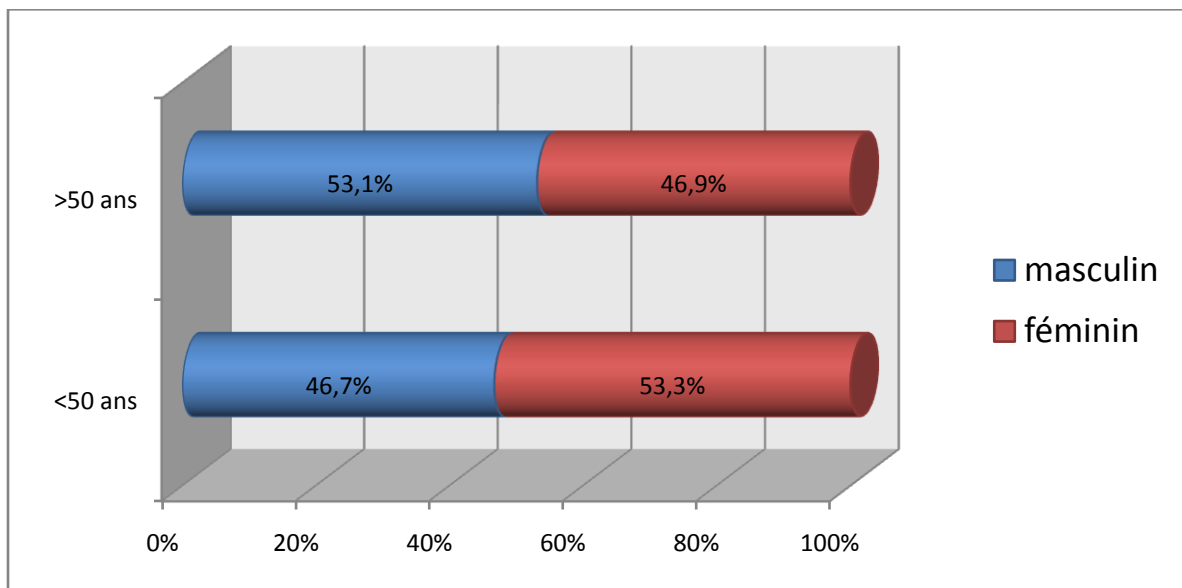
- La moyenne de suivi est de 16, 8 mois (6–48 mois).
- La moyenne de survie sans maladie est estimée à 28,43 mois, allant de 1 mois à 48 mois.
- La médiane de survie est estimée à 42 mois.



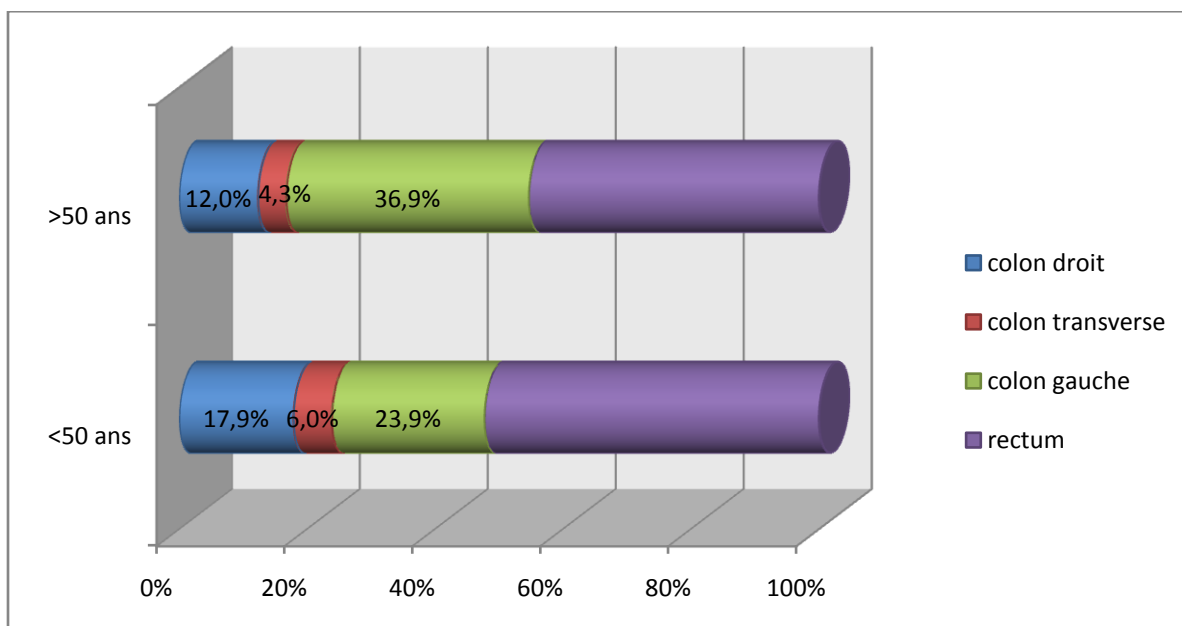
II. ETUDE ANALYTIQUE

1-Etude comparative de caractéristiques cliniques, histologiques et immuno-histochimiques du CCR chez les patients de moins de 50 ans contre les patients de plus de 50 ans

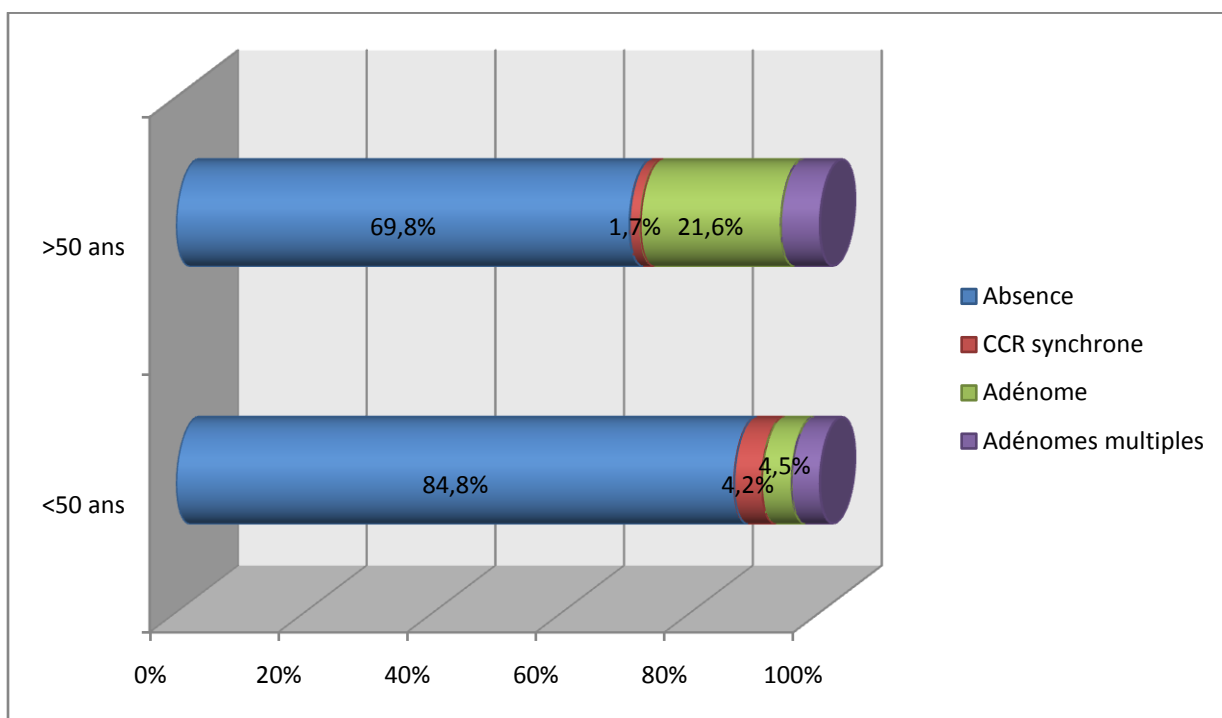
1-1 Comparaison selon le sexe : p : 0,13



1-2 Comparaison selon la localisation : p : 0,019

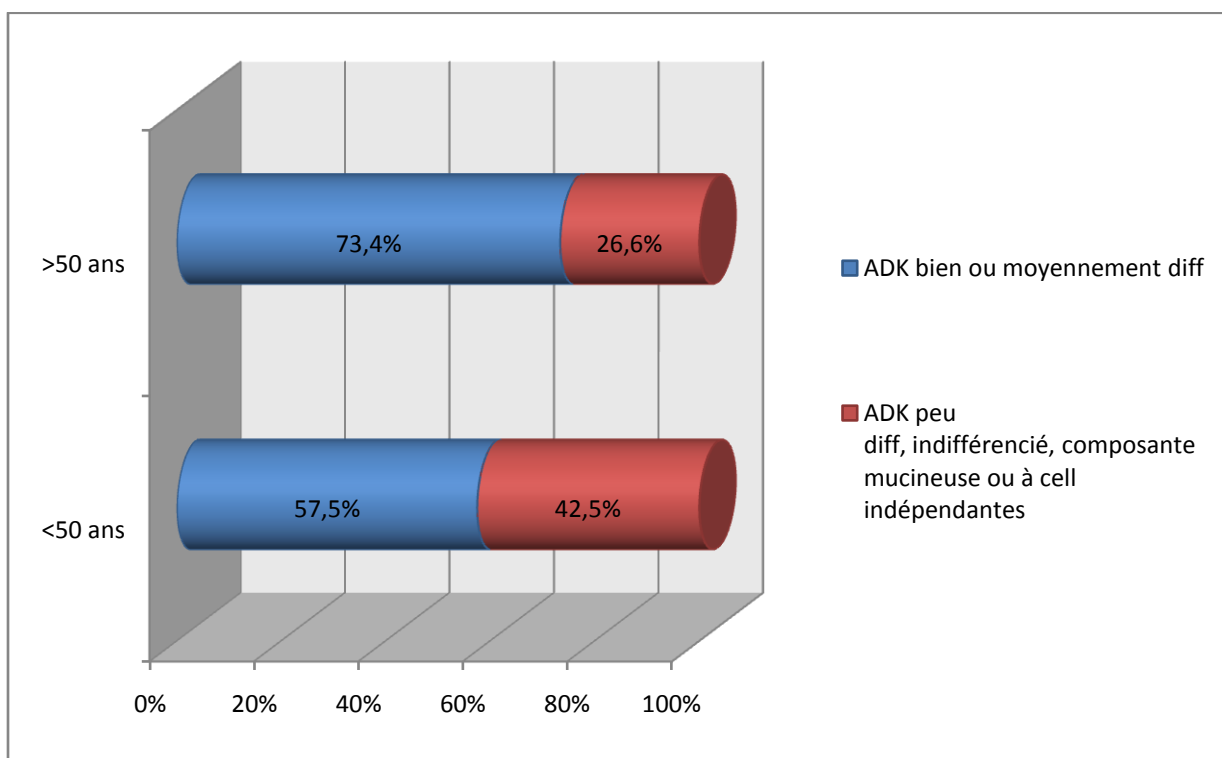


1-3 Comparaison selon la présence de lésions associées p : 0,29



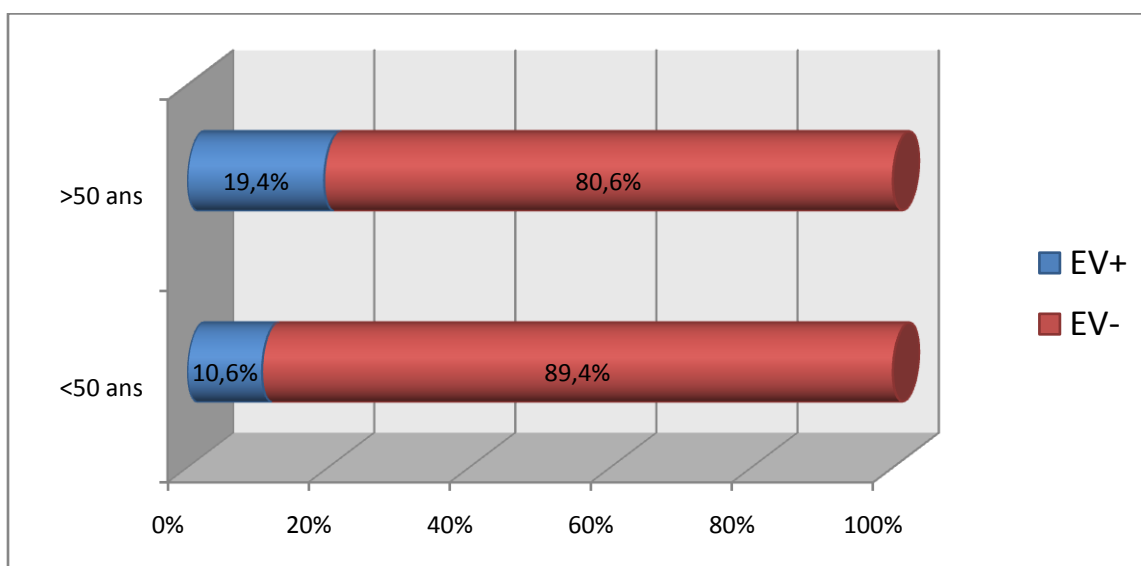
1-4 Comparaison selon le type et le degré de différenciation

histologique : p : 0,016



1-5 Comparaison selon la présence d'embolies vasculaires :

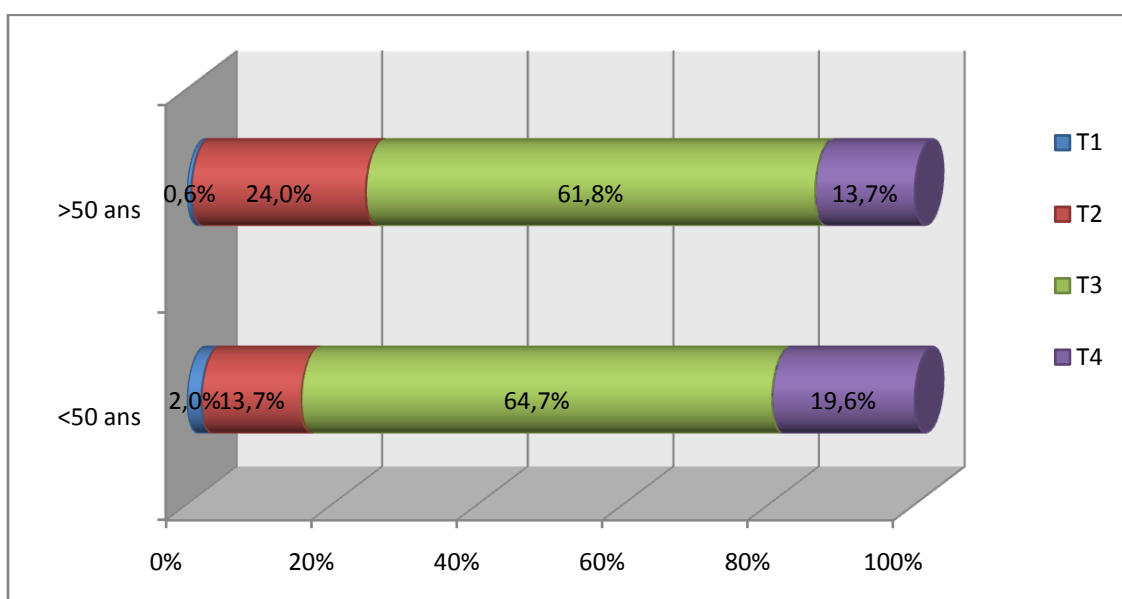
$p = 0,044$.



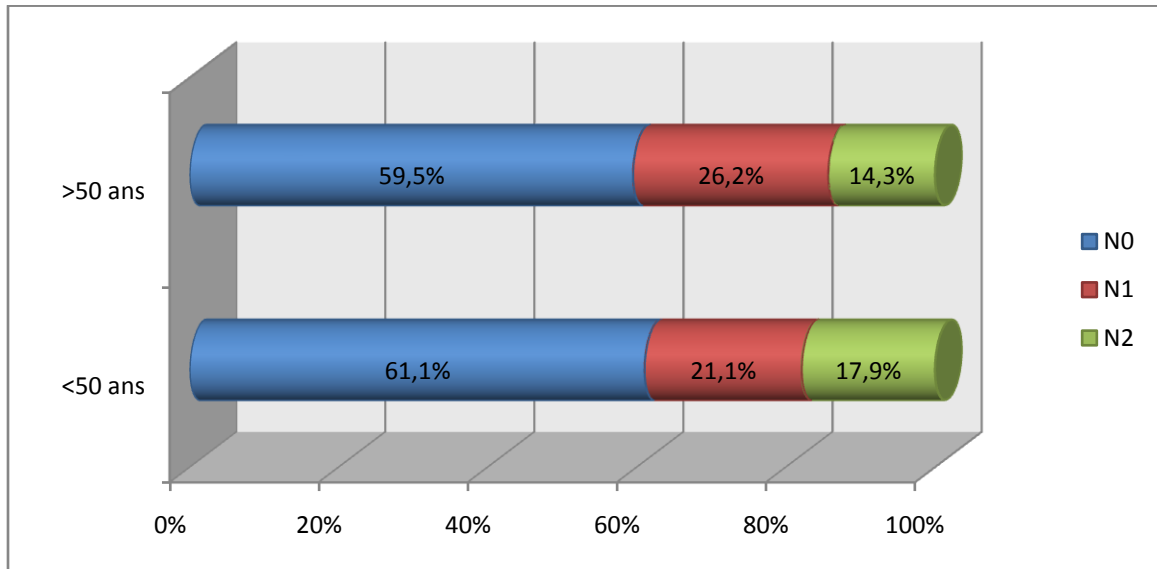
1-6 Comparaison selon la présence d'engainements périnerveux

Les engainements péri nerveux ont été retrouvés chez 9,6% des patients de moins de 50 ans, contre 10 % des patients >50 ans. Cette différence n'est pas significative avec un $p = 0,54$.

1-7 Comparaison selon le stade p T : $p = 0,052$



1-8 Comparaison selon le stade p N : p= 0,55



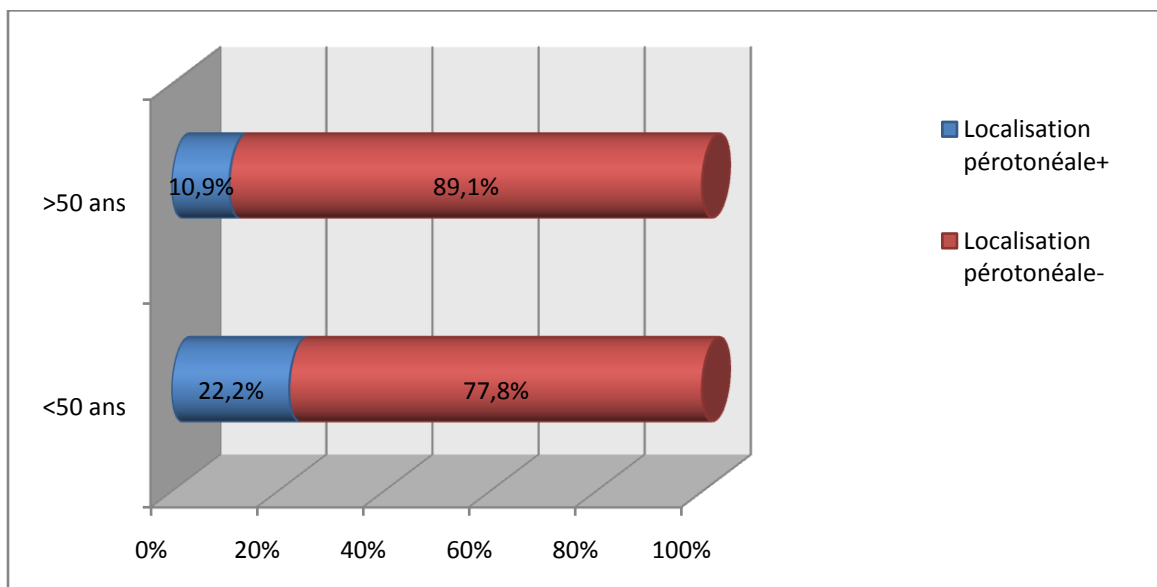
1-9 Comparaison selon la présence d'effraction

capsulaire : p = 0,36

Les effractions capsulaires ont été retrouvées chez 59,5% des patients N+ âgés de moins de 50 ans, contre 42,4 % des patients N+ âgés de plus de 50 ans. Cette différence n'est pas significative.

1-10 Comparaison selon la présence d'extension

péritonéale :P : 0,008

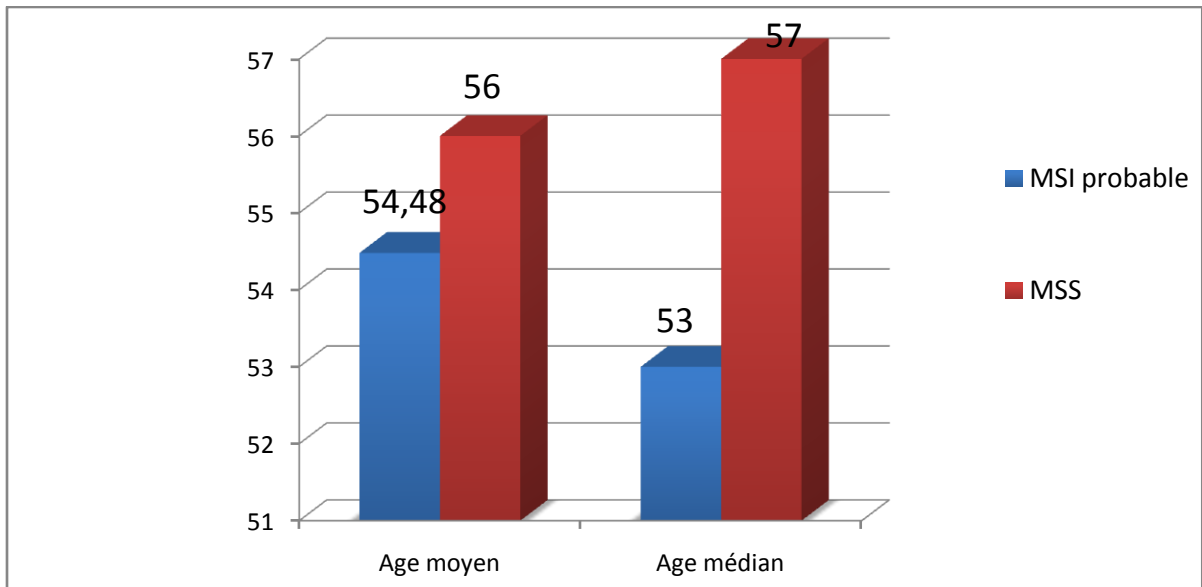


1-11 Tableau comparatif entre les sujets jeunes et les sujets âgés

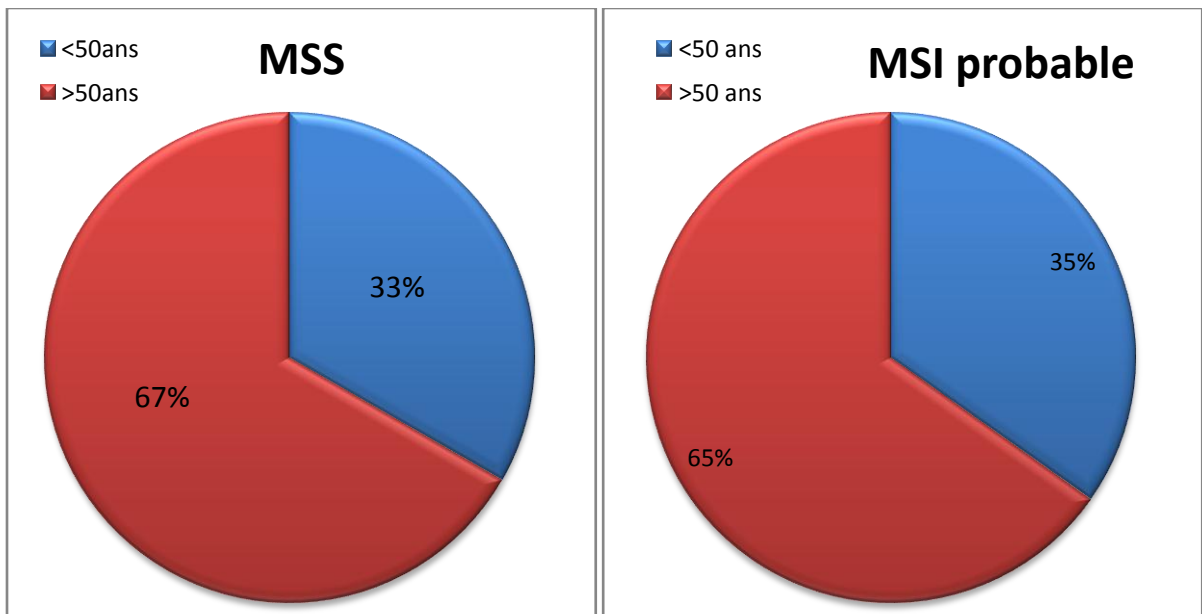
Variables	<50 ans	>50 ans	P
Sexe (H/F)	0,87	1,13	0,13
Localisation droite	17,9%	12%	0,019
Lésions associées	15,2%	30,2%	0,29
Caractère peu ou, indifférencié, composante mucineuse ou à cellules indépendantes	42,5%	26,6%	0,016
Présence d'embolie vasculaire	10,6%	19,4%	0,044
Présence d'EPN	9,6%	10%	0,54
Stade pT4	19,6%	13,7%	0,052
Présence de métastases ganglionnaire	39%	40,5%	0,55
Présence d'extension péritonéale	22,2%	10,9%	0,008

2-Etude comparative de caractéristiques cliniques et histologiques et immunohistochimiques du cancer colorectal avec extinction de protéine(s) MMR par rapport au cancer colorectal avec conservation de protéine(s) MMR

2-1 Comparaison selon l'âge :

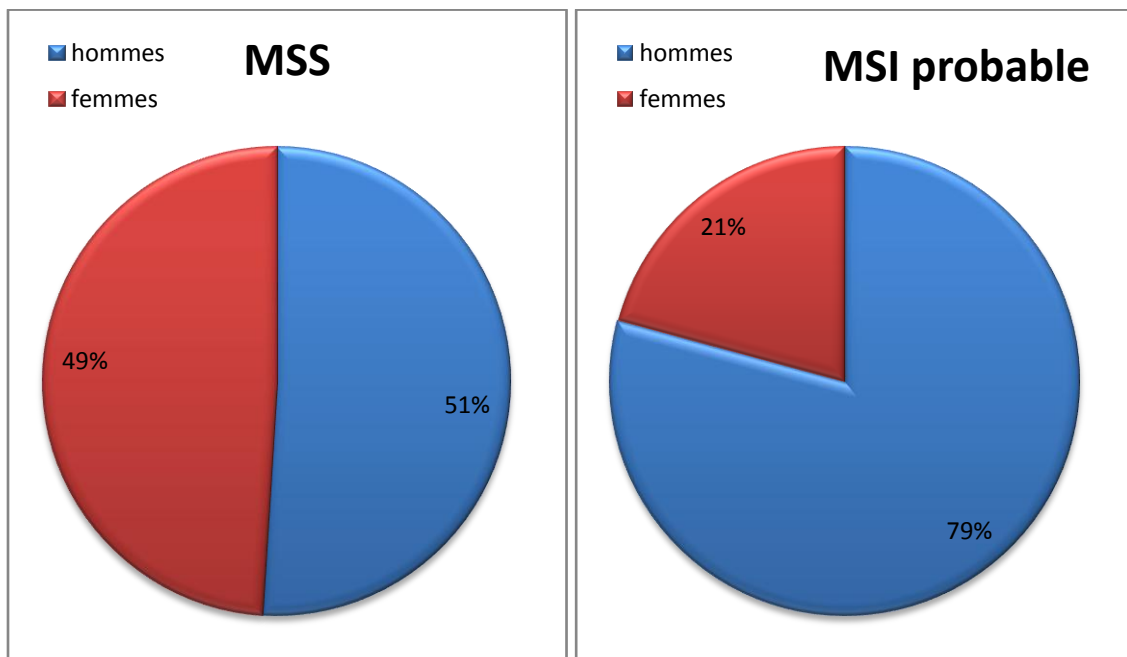


p : 0,44



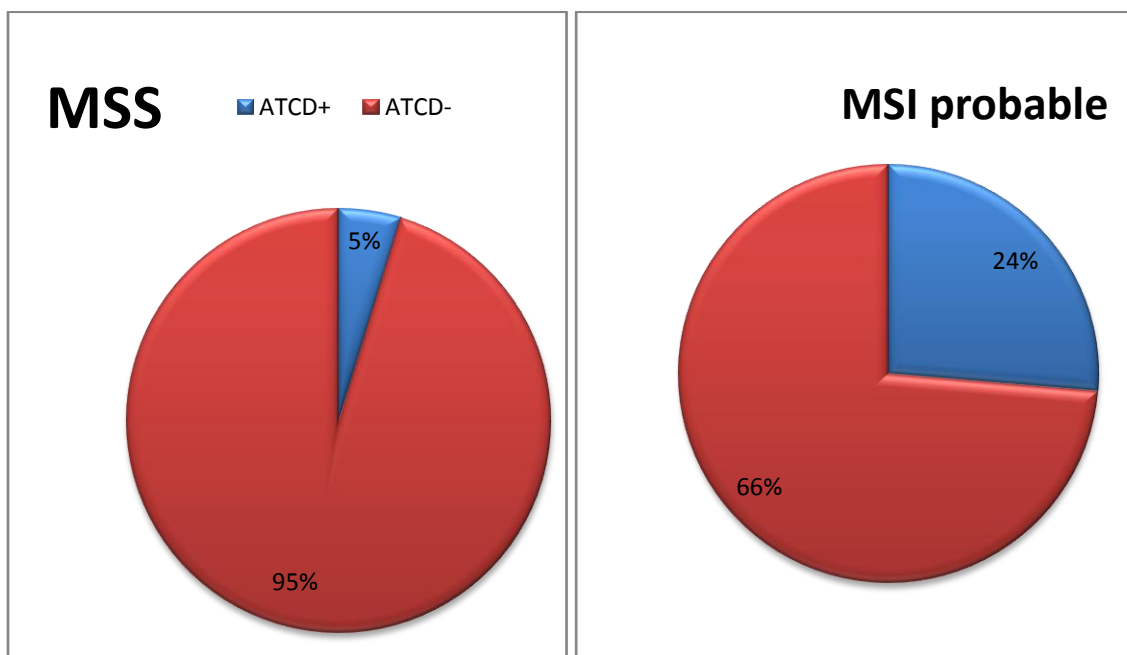
p : 0,52

2-2 Comparaison selon le sexe



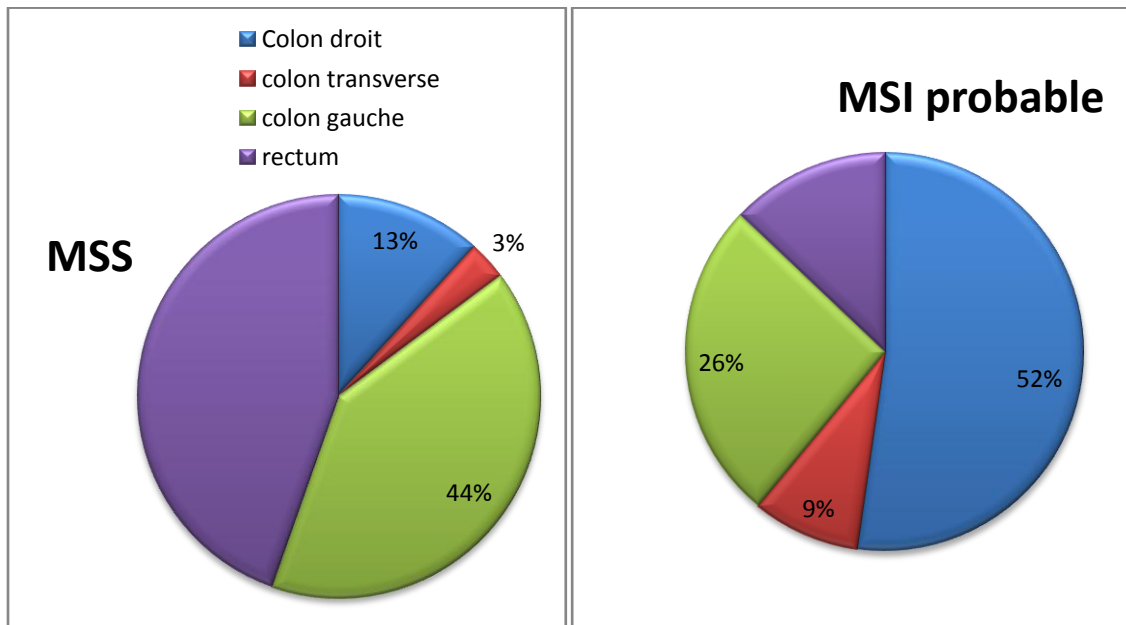
p : 0,0068

2-3 Comparaison selon la présence d'un antécédent personnel ou familial d'un cancer appartenant au spectre du syndrome de lynch :



P : 0,001

2-4 Comparaison selon la localisation

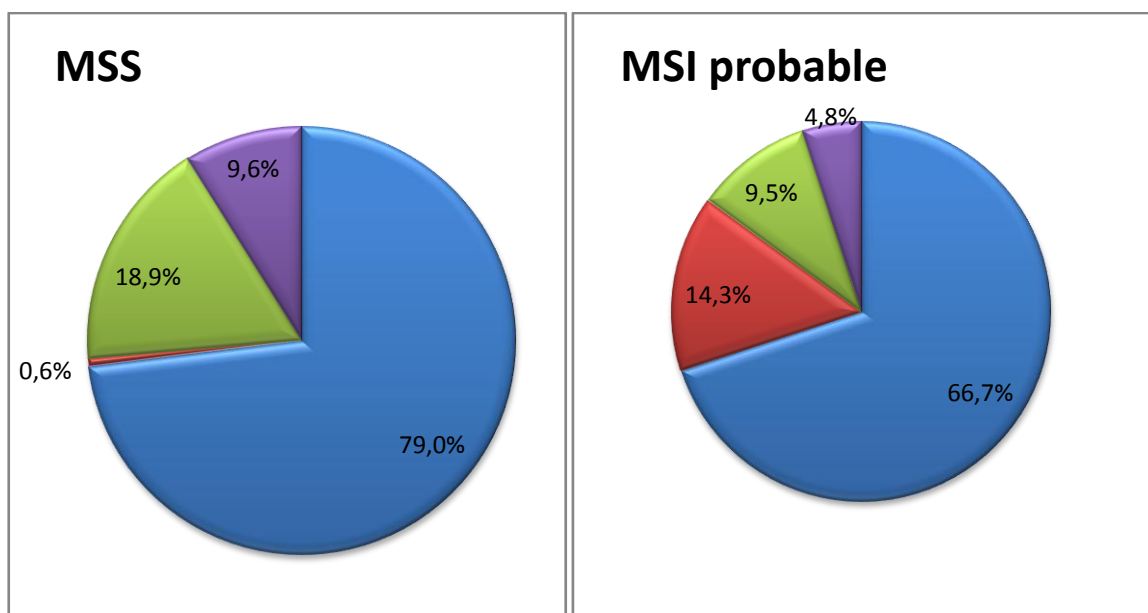


p : 0,0002.

2-5 Comparaison selon la taille tumorale : p = 0,0000.

La taille tumorale moyenne pour les cas MSS est de 4,87 cm, contre 8,1 cm pour les cas MSI probable. Cette différence est statistiquement significative.

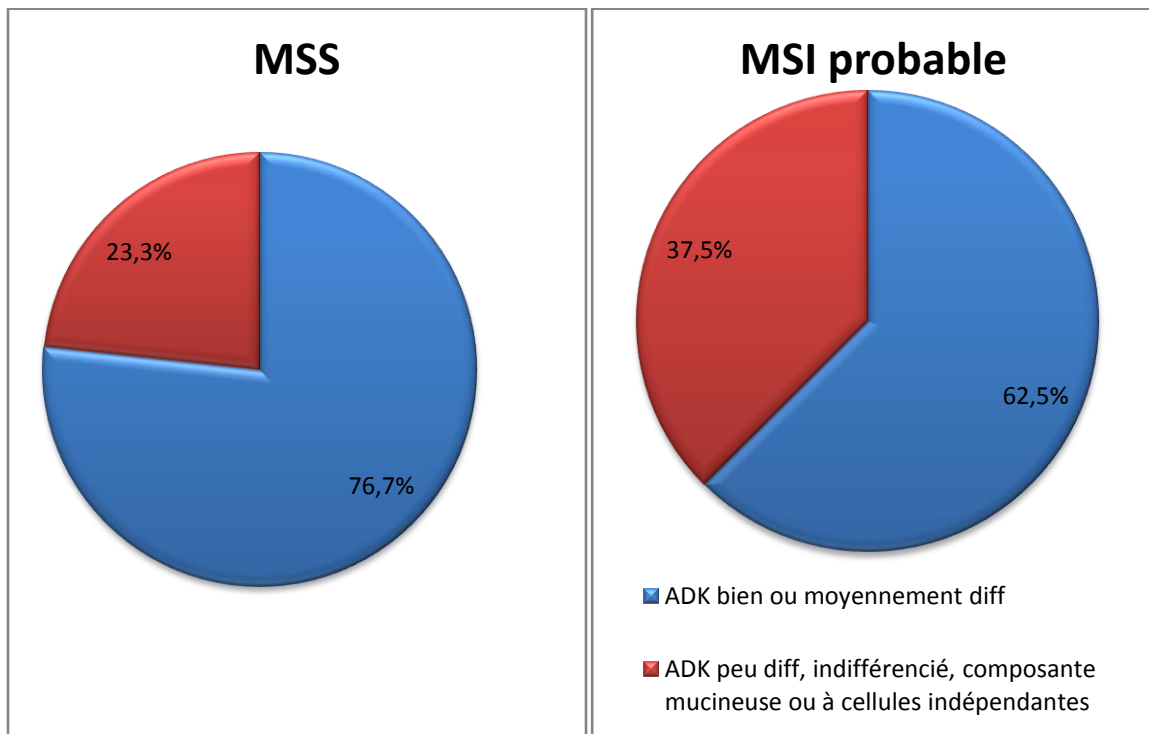
2-6 Comparaison selon la présence de lésions associées



P : 0,0001

2-7 Comparaison selon le type et le degré de différenciation

histologique



Cette différence est proche de la significativité avec un $p : 0,07$.

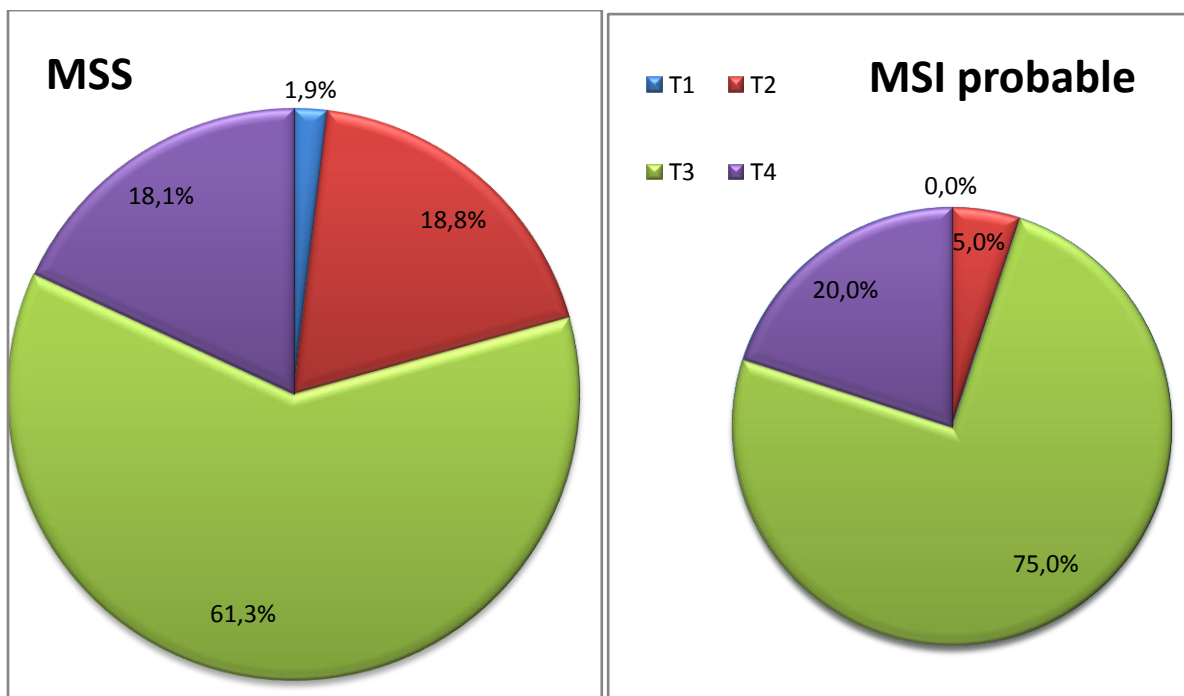
2-8 Comparaison selon la présence d'embolies vasculaires

Les embolies vasculaires ont été retrouvés chez 15,3 % des cas MSS contre 21,1 % des cas MSI probable. Cette différence n'est pas significative avec un $p = 0,35$.

2-9 Comparaison selon la présence d'engainements périnerveux

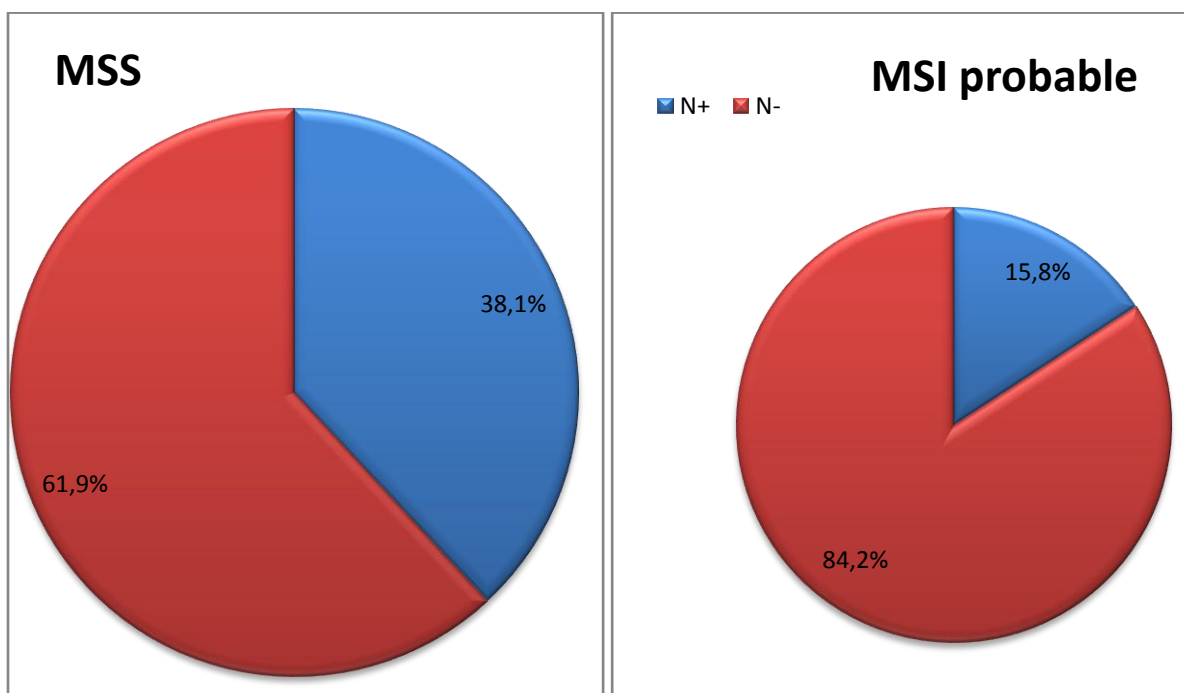
Les engainements périnerveux ont été retrouvés chez 8,7 % des cas MSS, contre 5,3 % des cas MSI probable. Cette différence n'est pas significative avec un $p = 0,51$.

2-10 Comparaison selon le stade p T



P= 0,48

2-11 Comparaison selon le stade p N

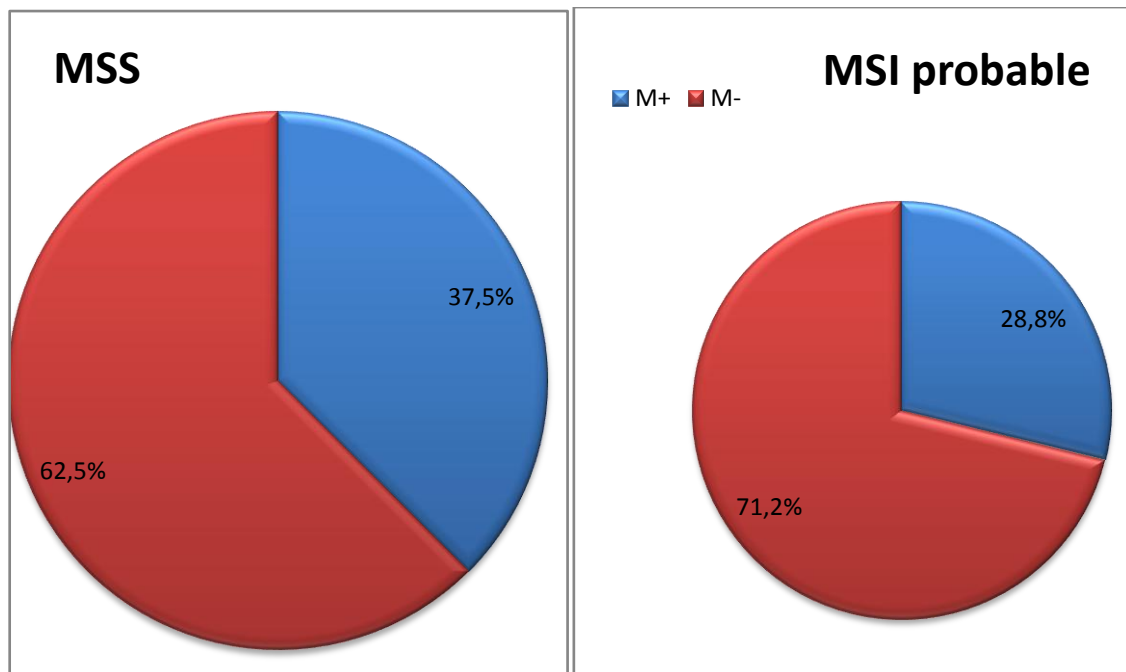


p= 0,04

2-12 Comparaison selon la présence d'effraction capsulaire

Les effractions capsulaires ont été retrouvées chez 37,8% des cas MSS ayant présenté des métastases ganglionnaires, alors qu'elles dépassent 4,1% chez les cas MSI probable N+. Cette différence n'est pas significative avec un $p = 0,2$.

2-13 Comparaison selon la présence de localisation métastatique



P : 0,04

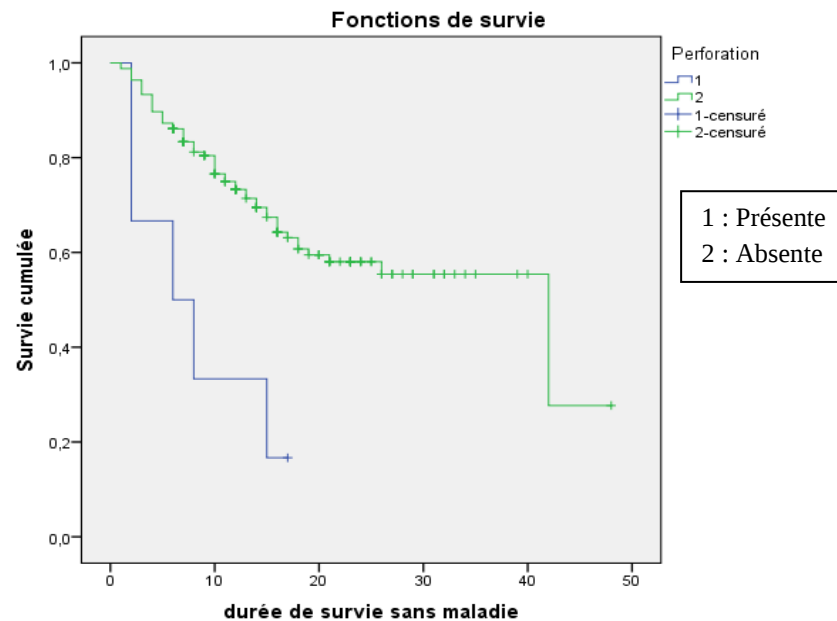
2-14 Etude Multi variée

Dans l'étude multivariée seule la localisation colique droite et l'antécédent personnel ou familial d'un cancer du spectre HNPCC semble avoir une corrélation significative avec la perte de l'expression des protéines MMR (Tableau 1).

Paramètres	Perte de l'expression des protéines MMR	Conservation d'expression des protéines MMR	Analyse Univariée (P)	Analyse multivariée (P)
Nombre de cas	24	206		
Sexe	3,7	1,04	0.0068	0,3
Histoire personnelle ou familiale d'un cancer du spectre HNPCC	24	5	0,0001	0,01
Localisation colique droite	52	13	0.002	0.02
Cancer colique synchrone	0,6	14,3	0,0001	0.44
Type histologique et différenciation Adénocarcinome bien ou moyennement différencié	62,5	76,7	0.07	0.31
Présence de métastases ganglionnaires	15,8	38,1	0.04	0,1
Présence de métastases Viscérales	28,8	37,5	0.04	0,21

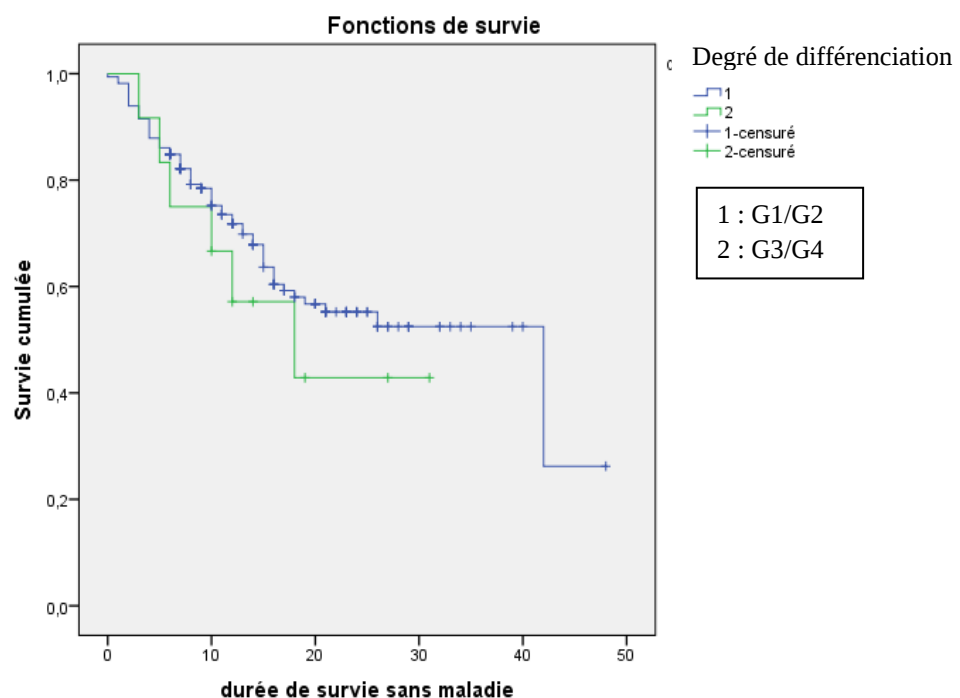
3-L'analyse des courbes de survie sans maladie

3-1 La courbe de survie en fonction de la présence de perforation: p : 0,002



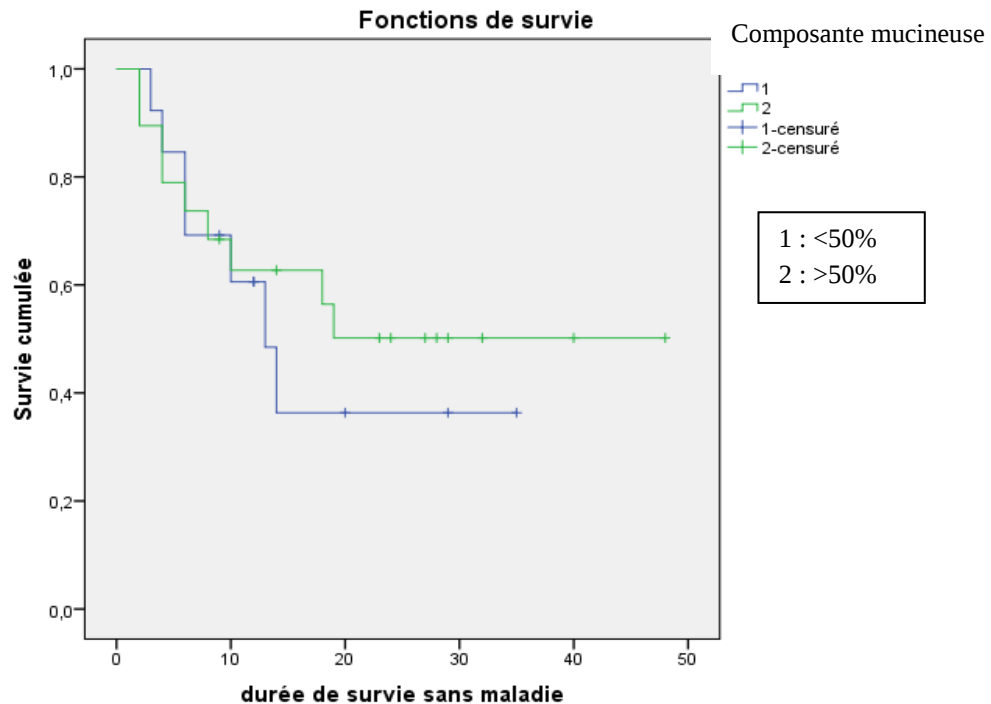
3-2 La courbe de survie en fonction du degré de différenciation p : 0,4

La moyenne de survie sans maladie était de 28,6 mois en cas de d'une tumeur bien ou moyennement différenciée (G1/G2). Elle baisse à 19 mois si la tumeur est peu ou indifférenciée (G3/G4).

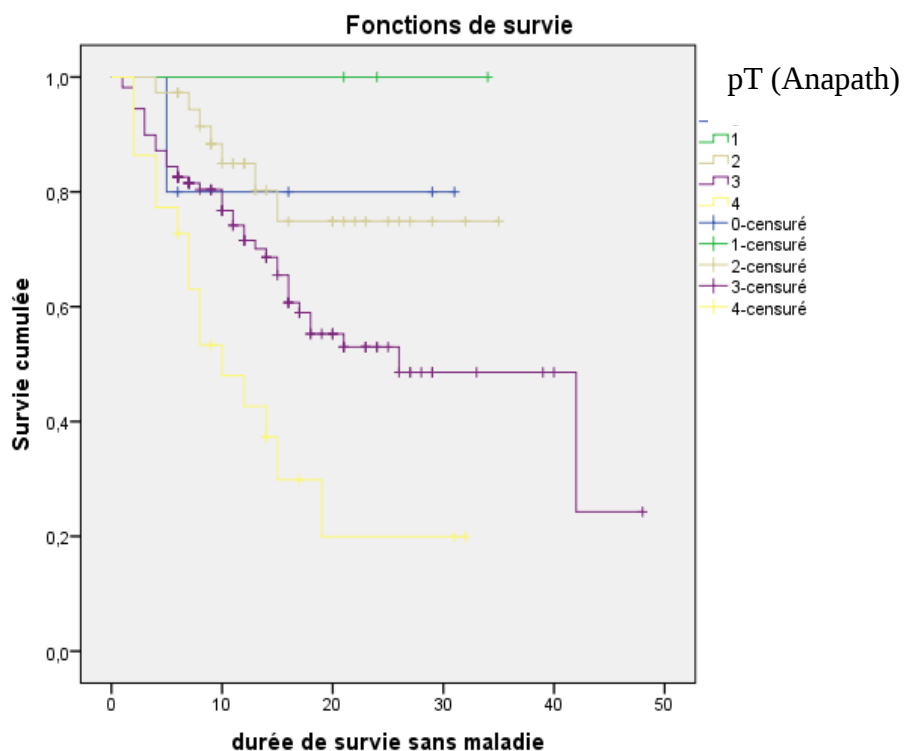


3-3 La courbe de survie en fonction du pourcentage de la composante mucineuse : p : 0,5

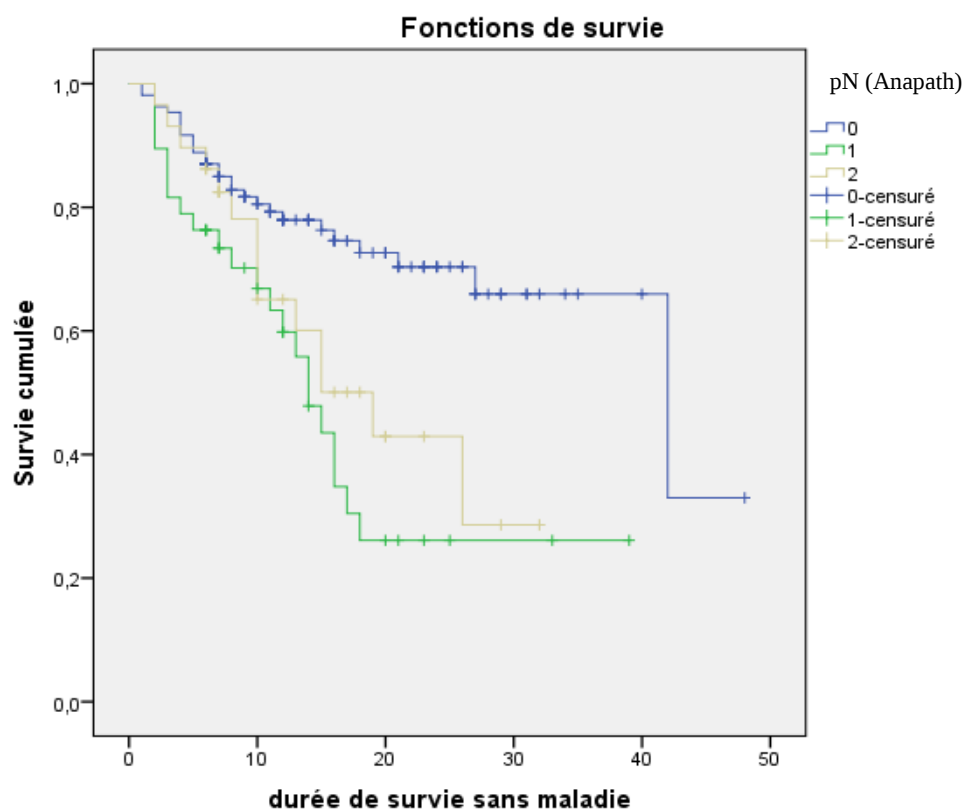
La moyenne de survie sans maladie était de 18,3 mois en cas de d'une composante mucineuse >50%, alors quelle augmente à 28,3 mois si la composante mucineuse ne dépasse pas 50%.



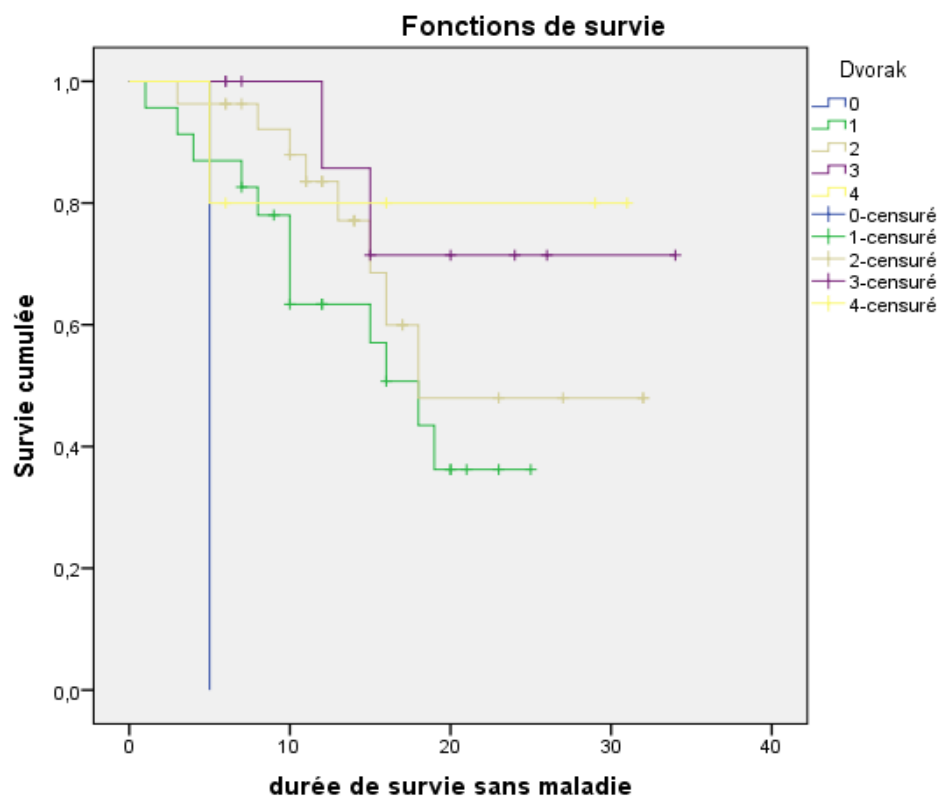
3-4 La courbe de survie en fonction de stade pT : p : 0,001



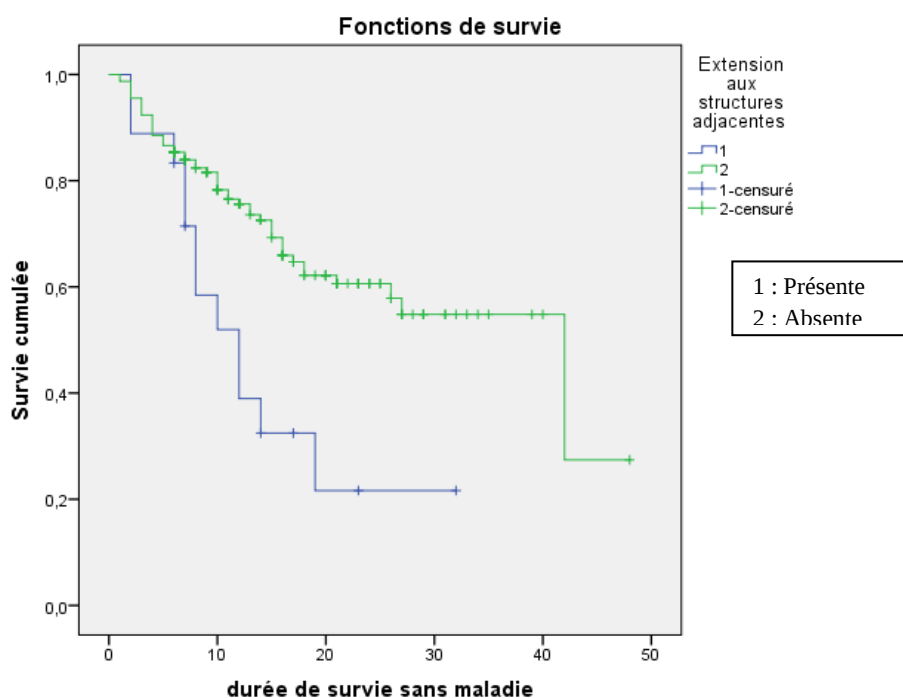
3-4 La courbe de survie en fonction du stade pN: p : 0,000



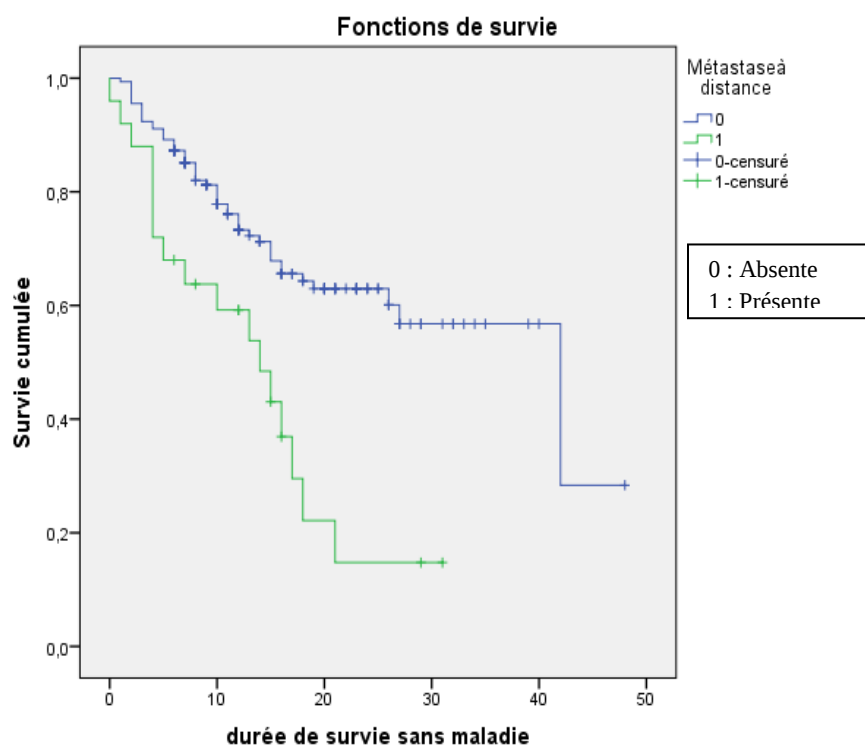
3-5 La courbe de survie en fonction du score de Dvorak pour les localisations rectales post RCC : p : 0,013



3-6 La courbe de survie en fonction de l'extension aux structures adjacentes adjacentes : p : 0,002

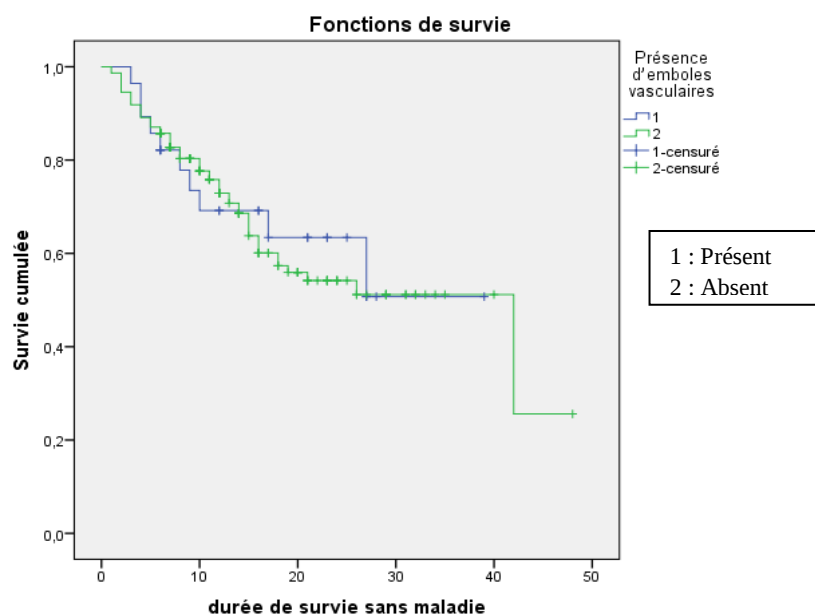


3-7 La courbe de survie en fonction de la présence de métastases initiales: p : 0,000



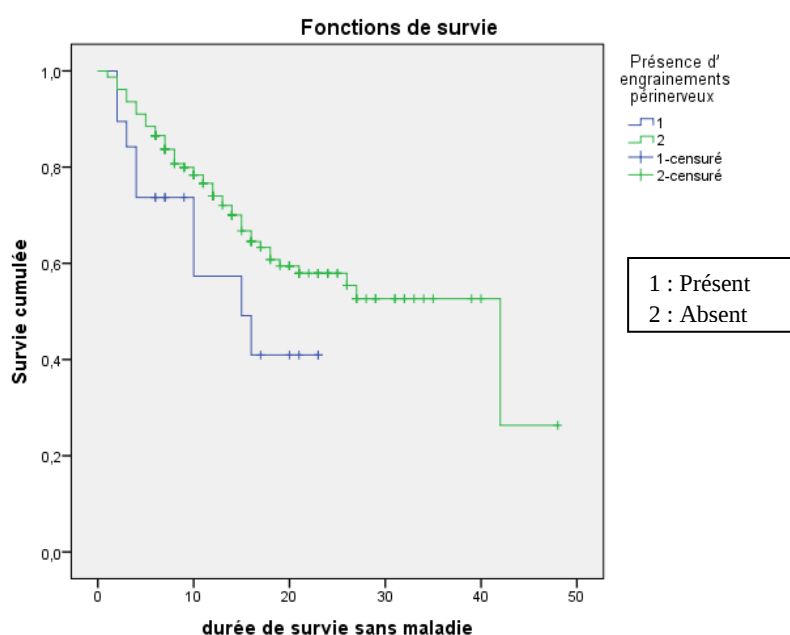
3-8 La courbe de survie en fonction de la présence d'embole vasculaire : p : 0,82

La moyenne de survie sans maladie était de 28,52 mois en cas de présence des embolies vasculaires, contre 26,14 mois en cas de leur absence.



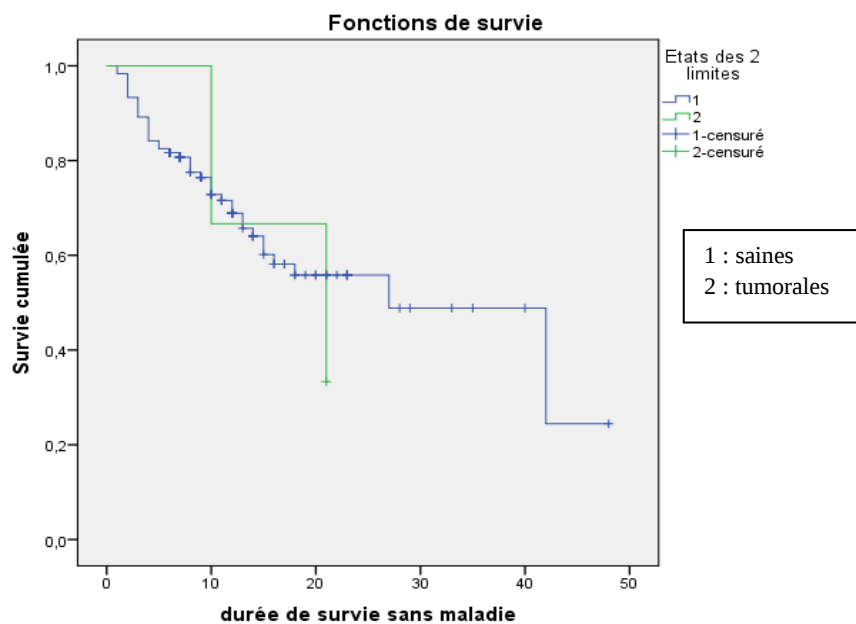
3-9 La courbe de survie en fonction de la présence d'engrainements périnerveux p :0,11

La moyenne de survie sans maladie était de 14,38 mois en cas de présence d'engainement périnerveux, contre 29,36 mois en cas de leur absence.



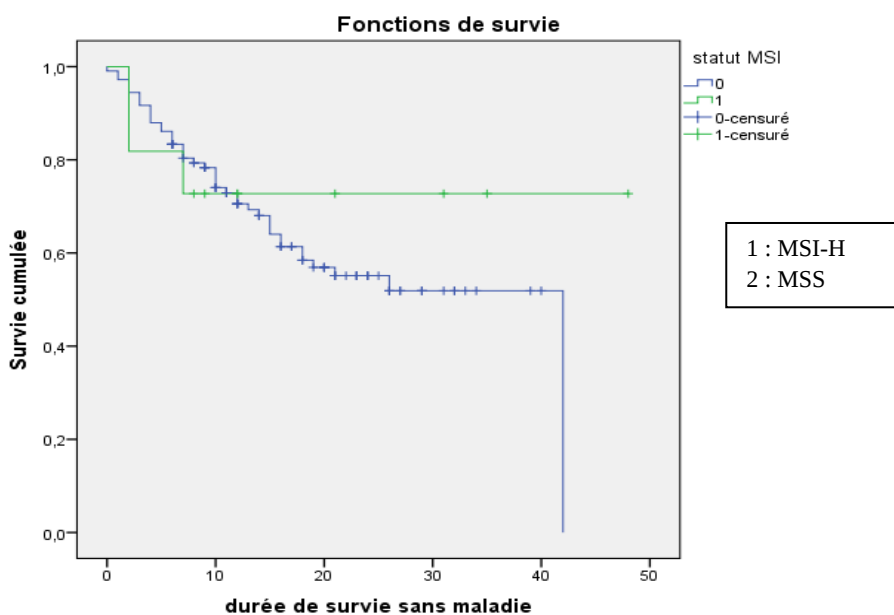
3-10 La courbe de survie en fonction des limites de résection :p :0,7

La moyenne de survie sans maladie était de 27,65 mois en cas de limites de résection chirurgicale saines. Elle baisse à 17,33 mois si l'une ou les deux limites de résection sont tumorales.



3-11 La courbe de survie en fonction du statut MSI: p : 0,4

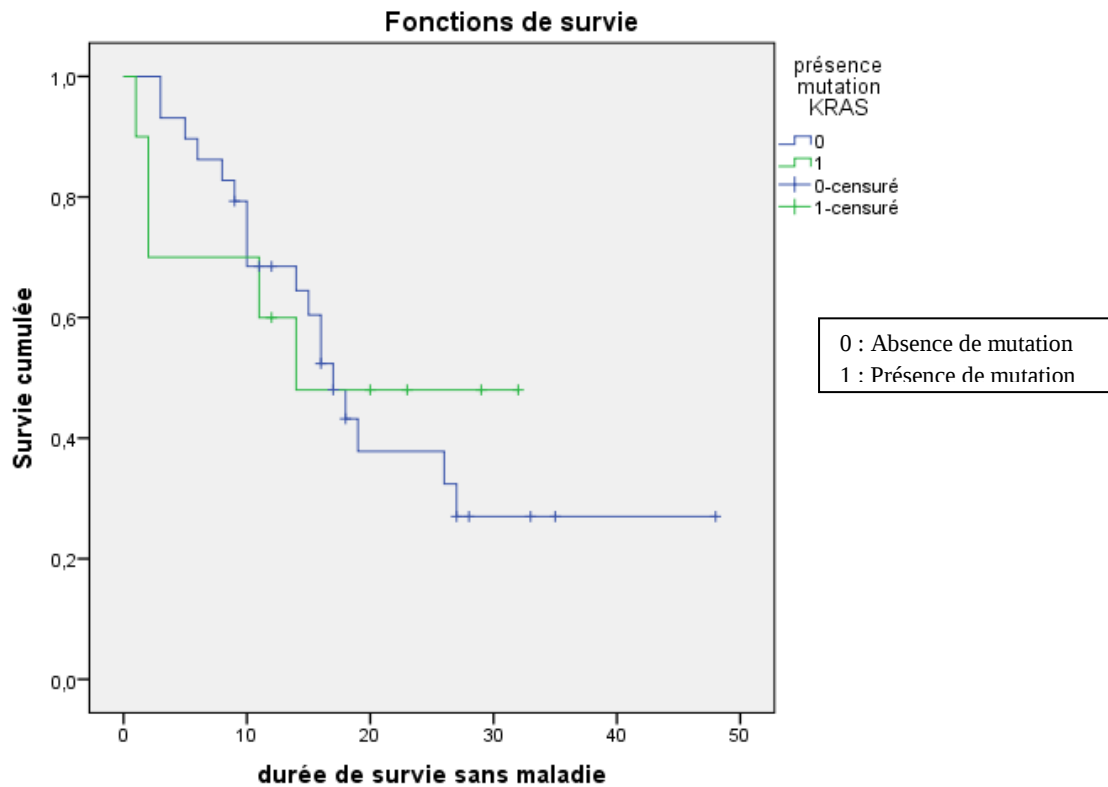
Chez les patients MSI-H, la moyenne de survie sans maladie est estimée à 35,9 mois, alors qu'elle est de 26,9 chez les patients MSS.



3-12 La courbe de survie en fonction de la mutation du gène

Kras: p : 0,8

Chez les patients Kras non muté, la moyenne de survie sans maladie est estimée à 23,17 mois, alors qu'elle baisse à 18,64 mois chez les patients Kras muté.



DISCUSSION

I. Etiopathogénie des cancers colorectaux dans notre population

Le cancer colorectal est l'un des cancers les plus fréquents, il représente une cause principale de mortalité par cancer.

Dans le monde, les cancers colorectaux occupent, le troisième rang chez les hommes : 10%, (après le cancer du poumon et de la prostate), et le deuxième chez les femmes : 9,4% (après le cancer du sein et du col). Il est la deuxième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux [16]. Leur incidence est très élevée en Europe, en Amérique, en Australie et à la nouvelle Zélande. Les taux les plus bas sont signalés en Afrique [17].

Au Maroc l'incidence est mal connue vu l'absence d'un registre national, mais de nombreuses études épidémiologiques ont montré que l'incidence du CCR au Maroc est similaire à celle observée dans les pays Maghrébins de voisinage, mais qui reste beaucoup plus bas en comparaison avec les pays industrialisés [18]. (Tableau 3)

	Maroc	Algérie	Tunisie	USA	Canada	France
Homme	5.8	5.5	6.3	44.6	42.2	40.8
Femme	5.5	5.0	6.9	33.1	30.6	25.9

Tableau 3 : Comparaison des taux d'incidence du CCR au Maroc avec celle des autres pays (Pour 100,000 habitants).

Dans une étude rétrospective menée au laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Fès de 2004 à 2012, les CCR représentent représentant 7,55% de l'ensemble des cancers. Il occupe le troisième rang des cancers, en termes de fréquence, après les cancers cutanés et le cancer du sein.

C'est le premier cancer digestif (41,28%) et représente le troisième cancer masculin (8%), et le quatrième cancer chez les femmes (7,79%) [1].

Ces données sont +/- similaires aux données de la littérature. Cependant ce qui diffère notre population de la population occidentale, en plus de l'incidence faible, c'est la fréquence de ce type de cancer chez les sujets jeunes, prédominant au niveau rectal. Selon les données du registre hospitalier de Fès [1], 36,8% des patients ont un âge inférieur ou égal à 50 ans, contre 6% dans la population occidentale [19] avec une localisation rectale observée dans 41,8 % des cas, contre 20 à 35 % en Europe [20].

La fréquence des sujets jeunes était aussi remarquée dans d'autres registres marocains, notamment le registre régional de Rabat, où la moitié des cas de cancer du côlon survient entre 25 et 54 ans [21].

Ainsi, pour une meilleure compréhension des caractéristiques biopathologiques et moléculaires des cancers colorectaux dans notre contexte, qui semblent différentes de celles des pays occidentaux, nous avons entamé cette étude prospective et observationnelle dans notre service, en collaboration avec des différentes spécialités impliquées dans leur prise en charge. Cette approche multidisciplinaire est une première nationale, visant à comprendre la biologie tumorale caractéristique de ce fléau, qui peut, avec l'acquisition d'un style de vie moderne et l'augmentation de l'espérance de vie, constituer un problème majeur de santé public dans l'avenir.

Dans cette série, incluant 385 patients atteints d'un carcinome colique ou rectal, l'âge moyen était de 55,04 ans avec une proportion élevée de sujets jeunes de moins de 50 ans (36,5 %), et des localisations rectales (49%) confirmant, encore une fois, la différence avec l'occident. Le groupe des sujets jeunes est caractérisé par une fréquence plus élevée des localisations coliques droites ($p : 0,01$), des types histologiques peu différenciés ou associés à une composante mucineuse ou à cellules indépendantes ($p : 0,01$), de l'extension péritonéale ($p : 0,008$) et d'un stade pT plus avancé ($p : 0,05$). Par contre, il présente une fréquence moins élevée des embolies vasculaires (0,044).

Nous avons aussi constaté des différences non significatives concernant d'autres paramètres. En effet, les sujets de moins de 50 ans présentent une association plus fréquente avec un cancer colique synchrone, et moins fréquente avec les adénomes.

Pour essayer d'expliquer ces données épidémiologiques, une étude immunohistochimique des protéines MMR, ainsi qu'une recherche des mutations des gènes KRAS et BRAF ont été réalisées.

Les cas MSI probables représentent 10,4 % de l'ensemble des cas. Ceci concorde avec les données de la littérature (10–15%) et ne permet pas d'expliquer l'âge relativement jeune dans notre contexte. Le groupe MSI probable montre par rapport au groupe MSS et de façon significative, une localisation colique droite prédominante, une prédominance du sexe masculin, une taille tumorale plus importante, une association relativement fréquente d'un CCR synchrone et une association rare avec les adénomes. Les métastases ganglionnaires et viscérales sont moins fréquentes, ce qui est habituel pour ce groupe [10].

En outre, d'autres différences non significatives ont été observées entre ces deux groupes concernant d'autres paramètres. En effet, le phénotype MSI probable est plus fréquent dans les types histologiques peu différenciées et chez les patients d'âge plus jeunes. Ils sont associés à une survie sans maladie plus prolongée. Ceci peut être expliqué par l'instabilité génétique de la tumeur, la rendant plus vulnérable à l'apoptose.

Dans cette étude, nous n'avons trouvé aucun cas de CCR avec, à la fois, une perte de l'expression des protéines MMR et de la mutation BRAF. Ce résultat confirme celui d'une autre étude antérieure réalisée aussi dans notre CHU. Sur 62 échantillons provenant de patients atteints d'adénocarcinomes colorectaux sporadiques recrutés dans notre laboratoire de pathologie, seulement 1,6% présente une mutation V600E du gène BRAF, ce qui est largement inférieure aux données de la littérature occidentale (10–15%) [22].

Dans une autre étude réalisée dans notre pays, plus précisément à Casablanca, étudiant la fréquence des mutations KRAS et BRAF chez 92 patients atteints d'un cancer colorectal diagnostiqué à un stade avancé. La mutation BRAF ne dépassait pas 5,43% de l'ensemble de l'échantillon, avec une fréquence de mutation KRAS estimée à 23,91%. [23]

En Tunisie, un pays dont la population est similaire à la notre, une étude incluant 51 patients atteints de CCR, a trouvé aussi une fréquence plus élevée des sujets jeunes (49%) et des localisations rectales (41,2%). Sur le plan moléculaire, un seul patient avec une mutation somatique du gène BRAF est noté. Sa tumeur avait un statut MSS. Une analyse plus poussée de l'état de méthylation du promoteur du gène MLH1 a été réalisée chez quatre patients présentant un phénotype MSI-H avec perte de l'expression de la protéine MLH1, n'a pas détecté

de méthylation aberrante, écartant ainsi l'hypothèse de cancers sporadiques dus à l'inactivation épigénétique du gène MLH1 [24].

Dans un autre pays africain (Ghana), où l'incidence de ce cancer est aussi faible, et la fréquence de l'atteinte des sujets jeunes et des localisations rectales sont aussi élevées (40% et 50% respectivement), le pourcentage de l'instabilité microstellaire, sur un échantillon de 90 patients, était légèrement élevé par rapport à la littérature (20%), confirmée par PCR analyse des fragments. Cependant aucun cas de mutation BRAF n'a été détectée [25]. Les mêmes données moléculaires sont rapportées par deux séries iraniennes [26, 27]

Cette fréquence basse de mutation BRAF dans notre population, et dans les populations dont les données épidémiologiques sont similaires aux nôtres, délimite sa recherche systématique avant d'instaurer un traitement anti-EGFR, et écarte la fréquence de méthylation du promoteur du gène MLH1 chez les patients présentant une perte de l'expression des protéines MMR. Il est possible que ces tumeurs MSI-H sans mutations du gène BRAF dans notre étude soient des cas présentant un syndrome de Lynch. Cette hypothèse est soutenue par l'âge jeune de nos patients et par l'association significative de la perte de l'expression des protéines MMR et l'antécédent personnel ou familial d'un cancer appartenant au spectre HNPCC. Un autre élément qui renforce nos résultats est l'absence des lésions festonnées dans notre série. Dans une étude menée dans notre laboratoire entre 2004 et 2007, nous n'avons pas trouvé de lésions festonnées entre 86 polypes colorectaux examinés [28].

L'âge est un facteur de risque important dans le développement du cancer colorectal [29]. La cause de la méthylation aberrante liée à l'âge n'est pas encore connue, mais on pense qu'elle liée à la sénescence. Environ la moitié des gènes

qui montrent une méthylation liées à l'âge sont impliqués dans la pathogenèse du cancer du côlon, ce qui suggère le rôle de ces gènes dans l'augmentation de la susceptibilité au cancer qui est liée au vieillissement [30].

Notre population est relativement jeune par rapport aux pays développés. Par exemple, en 2010, le taux de sujets âgés de plus de 60 ans était de 8,4% au Maroc [31], contre 20,9% en France [32]. En outre, en 2012, l'espérance de vie à la naissance au Maroc était de 70,64 ans, contre 82, 57 ans en France. La relative faible espérance de vie dans notre contexte pourrait expliquer la rareté de la voie d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 [33]. Cette jeunesse de notre population pourrait également expliquer la forte proportion de jeunes patients de moins de 50 ans.

Contrairement au cancer du côlon, le cancer du rectum ne présente pas de mutation du gène BRAF. Gaedcke et ses collègues n'ont détecté aucune mutation V600E chez 94 patients atteints de cancer du rectum. Cette mutation ne semble jouer aucun rôle dans la pathogenèse de cancer dans cette localisation. [34]

Nous avons trouvé que 49% de CRC sont situés dans le rectum, ce qui est très élevé par rapport à ce qui est observé en Europe, où il varie entre 20 et 35%. La rareté de la voie d'hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 et de la mutation du gène BRAF pourrait expliquer la fréquence relativement élevée de cette localisation dans notre contexte, grâce à une réduction du nombre de patients atteints de localisation droite. Cela contribuerait également en partie à une diminution globale du taux d'incidence de ce cancer dans notre contexte et donc expliquer son incidence relativement faible par rapport à la littérature occidentale.

II. Facteurs pronostiques

Comme pour la majorité des tumeurs malignes, le facteur pronostique de loin le plus important pour les carcinomes colorectaux est celui du stade de la tumeur au moment du diagnostic. Ce cancer reste de bon pronostic lorsqu'il est diagnostiqué à un stade précoce avec une survie relative à 5 ans supérieure à 91 % dans la plupart des séries. En revanche, la survie à 5 ans baisse à moins de 10 % dans les situations métastatiques [35].

Depuis les années soixante, ce sont les stades selon Dukes qui sont utilisés pour ce cancer, dans lesquels la profondeur de l'infiltration pariétale de la tumeur et la présence de métastases ganglionnaires ou viscérales jouent un rôle prédominant. La dernière décennie a vu une modification de l'approche du stade vers le système TNM (Tableau 4).

TNM classification of tumours of the colon and rectum

TNM classification ^{1,2}			
T – Primary Tumour		M – Distant Metastasis	
TX	Primary tumour cannot be assessed	MX	Distant metastasis cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour	M0	No distant metastasis
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria ³	M1	Distant metastasis
T1	Tumour invades submucosa		
T2	Tumour invades muscularis propria		
T3	Tumour invades through muscularis propria into subserosa or into non-peritonealized pericolic or perirectal tissues		
T4	Tumour directly invades other organs or structures ⁴ and/or perforates visceral peritoneum		
N – Regional Lymph Nodes			
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed		
N0	No regional lymph node metastasis		
N1	Metastasis in 1 to 3 regional lymph nodes		
N2	Metastasis in 4 or more regional lymph nodes		
Stage Grouping			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stage II	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
Stage III	Any T	N1	M0
	Any T	N2	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

¹ (1, 66). This classification applies only to carcinomas.

² A help desk for specific questions about the TNM classification is available at <http://tnm.uicc.org>.

³ This includes cancer cells confined within the glandular basement membrane (intraepithelial) or lamina propria (intramucosal) with no extension through muscularis mucosae into submucosa.

⁴ Direct invasion in T4 includes invasion of other segments of the colorectum by way of the serosa, e.g. invasion of sigmoid colon by a carcinoma of the cecum.

Tableau 4 : classification TNM du cancer colorectal

D'autres facteurs pronostiques qui conditionnent la rechute locale ou à distance et la survie sont : un taux sérique d'ACE élevé en préopératoire, l'invasion vasculaire, lymphatique ou périnerveuse, l'occlusion ou la perforation colique, le type histologique notamment le carcinome mucineux ou à cellules indépendantes qui sont associés à un mauvais pronostic et le degré de différenciation tumorale qui est corrélé plutôt à l'agressivité tumorale. Approximativement 80% des lésions ne pénétrant pas la séreuse sont bien différenciées, et 45% des tumeurs avec métastases ganglionnaires sont peu ou moyennement différenciées.

Récemment, l'impact pronostique de certains facteurs génétiques, notamment le statut MSI, la mutation des gènes KRAS et BRAF, a été largement étudié.

Dans plusieurs séries publiées, l'instabilité micro satellitaire semble avoir un pronostic favorable en comparaison avec les patients de phénotype stable [36,37, 38, 39]. Cependant, Il n'a pas été observé de différence de survie entre les malades atteints d'un CCR MSI sporadique et ceux atteints d'un CCR MSI héréditaire [39].

La mutation du gène BRAF était associée à une réduction des survies (survie globale et survie dans maladie) dans de nombreuses séries, particulièrement chez les malades de phénotype stable. Chez les malades de phénotype instable, son impact pronostique reste encore controversé [37, 38].

L'impact pronostique de la mutation du gène KRAS reste aussi controversé, dans certaines études la présence de cette mutation est associée à une réduction significative de la survie [37, 40], par contre, elle reste sans impact pronostique

dans la plupart des séries [38]. La mutation du gène KRAS reste, plutôt un facteur prédictif de non réponse aux anti-EGFR.

Dans notre série, le suivi a été assuré pour 182 patients diagnostiqués aux différents stades de la maladie, ayant tous reçu un traitement chirurgical curatif portant sur la tumeur initiale et sur les localisations métastatiques en cas d'existence, associé ou non à un traitement adjuvant. La plupart des patients sont perdus de vue ou suivis dans un autre établissement. Les patients dont la durée du suivi est inférieure à 6 mois sont exclus

Les récurrences locales sont observées chez 27 patients, alors que les métastases sont survenues chez 63 patients, touchant essentiellement le foie et le poumon. La moyenne de survie sans maladie était de 28,43 mois, significativement corrélée au stade TNM, à l'extension locorégionale et à la présence ou non de perforation. D'autres paramètres semblent augmenter la survie sans maladie mais sans signification statistique. En revanche, la survie est plus prolongée en cas d'une tumeur bien ou moyennement différenciée, en cas d'une composante mucineuse <50%, en cas d'absence d'invasion vasculaire et/ou périnerveuse, en cas des limites chirurgicales saines, en cas de perte de l'expression des protéines MMR et en cas de l'absence de mutation KRAS, ce qui est concordant avec les données de la littérature. (Tableau 5)

L'impact pronostique sur les courbes de survie globale ou sans maladie selon les différentes séries/ *P*

Les

Paramètres

	A.Malesci et al (n=893) ³⁶	CC. Lin et al (n=1063) ³⁷	V. Popovici et al (n=1423) ³⁸	P. Lochhead (n=1253) ³⁹	Y.Imamura (n=1075) ⁴⁰	Notre série (n=182)
Sexe féminin	(+)/p : 0,08	(+)/p:0,02	–	–	–	(-)/p : 0,9
Degré de Différenciation (G1/G2 versus G3/G4)	–	(+)/p : 0,013	(+)/p : 0,0012	–	–	(+)/p : 0,4
Composante mucineuse (> 50% versus <50%)	–	(-)/p : 0,017	–	–	–	(-)/p : 0,5
Stade pT (T3/T4 versus T1/T2)	(-)/p:0,004	(-)/p : 0,001	(-)/p : 0,0001	–	–	(-)/p : 0,006
Stade pN (N1/N2 versus N0)	–	–	(-)/p <0,0001	–	–	(-)/p : 0,000
L'invasion vasculaire ou lymphatique	(-)/p 0,001	(-)/p : 0,001	–	–	–	(-)/p : 0,82
Phénotype MSI-H	(+)/p:0,02	(+)/p : 0,067	(+)/p <0,0001	(+)/p<0 ,001	–	(+)/p : 0,4
Mutation BRAF (phénotype MSS)	–	(-)/p : 0,14	(-)/p : 0,08	(-)/p<0 ,001	–	Absence de mutation
Mutation KRAS (Codon12)	–	(-)/p : 0,5	(-)/p : 0,4	–	(-)/p:0,003	(-)/p : 0,8

(+) : Impact pronostique positif

(-) : Impact pronostique négatif

Tableau 5 : impact des différents facteurs sur la survie selon les différentes séries de la littérature

CONCLUSION

Le cancer colorectal survient dans notre population chez des patients plus jeunes (55.6 ans) avec une prédominance des localisations rectales (49%). Les sujets jeunes de moins de 50 ans représentent 36,5%. Ils sont caractérisés par une fréquence plus élevée des localisations coliques droites, des types histologiques peu différenciés, de l'extension péritonéale et d'un stade pT plus avancé.

A l'immunohistochimie, l'extinction de l'expression d'une ou de plusieurs protéines MMR est retrouvée dans 10,4 % des cas. Le statut MSI a été confirmé par biologie moléculaire dans 7 cas. Ceci concorde avec les données de la littérature et ne permet pas d'expliquer la fréquence relativement élevée de patients jeunes atteints de CCR et la prédominance des localisations rectales. La recherche des facteurs environnementaux alimentaires ou infectieux est indispensable afin d'expliquer cette fréquence élevée chez le sujet jeune.

L'absence des cas avec méthylation dans notre contexte, confirmée par l'absence de mutation du gène BRAF, pourrait en partie expliquer certaines particularités de cette pathologie, notamment l'incidence relativement faible dans notre population et la fréquence des localisations rectales.

Dans l'avenir, l'adoption d'un style de vie moderne et l'augmentation de l'espérance de vie, pourrait conduire à une augmentation de l'incidence de ce fléau dans notre population.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mémoire de fin d'étude: *MISE EN PLACE DU REGISTRE HOSPITALIER DES CANCERS* – CHU HASSAN II FES–ANNEES 2004–2012
2. T Aparicio, Carcinogénèse colique, données fondamentales, *EMC de gastroentérologie* 2007 ; 9-000-E-20.
3. Cohen SJ, Cohen RB, Meropol NJ. Targeting signal transduction pathways in colorectal cancer--more than skin deep. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5374–85.
4. Lièvre A, Blons H, Laurent–Puig P. Oncogenic mutations as predictive factors in colorectal cancer. *Oncogene* 2010;29(21):3033–43.
5. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, et al. (2002) Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch–repair status. *Nature* 418: 934.
6. Laurent–Puig P, Cayre A, Manceau G, et al. Analysis of PTEN, BRAF and EGFR status in determining benefit from cetuximab therapy in wild type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (35)/ 374–9.
7. M Svrcek, P Cervera, R Hamelin, O Lascols, Alex Duval, JF Fléjou, Cancer colorectal : les nouveaux rôles du pathologiste à l'ère de la biologie moléculaire et des thérapies « ciblées ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2011, N°428 : 29–41.
8. J Lamoril, JC Deybach, P Bouizegarène. L'instabilité des microstellites dans les cancers du côlon. *Immuno–analyse et biologie spécialisée* 2006 : 211–222.

9. B Buecher, A de Pauw, P Freneaux, E Rouleau. Instabilité des microsatellites et cancers colorectaux. *Cancéro dig* 2011 ; 3 : 200–203.
10. Kloor M, Staffa L, Ahadova A, von Knebel Doeberitz M. Clinical significance of microsatellite instability in colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Sep 19.
11. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352(18):1851–60
12. Oliveira C, Pinto M, Duval A, et al. ,BRAF mutations characterize colon but not gastric cancer with mismatch repair deficiency. *Oncogene* 2003;22(57):9192–6.
13. LynchHT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S,CavalieriJ,Lynch J, et al.Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP) : a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP.*Cancer* 1995 ;76 :2427
14. Loughrey MB, Waring PM, Tan A, et al. Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Fam Cancer* 2007;6(3):301–10.
15. Jass JR, Whitehall VL, Young J, Leggett BA. Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology* 2002;123(3):862–76.
16. GLOBOCAN 2008 website. Cancer Fact Sheet. International Agency for Research on cancer: World Health Organization. Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008.

<http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/colorectal.asp>.

17. S. Sabounchi, S. Keihanian, Bhupinder S. Anand, Impact of Race on Colorectal Cancer 2012, 11: 66–70.

18. Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence *Worldwide. Lyon, France: IARCPress; 2004.*

19. J Viguiet, P Bourlier, D Karsenti, L de calan, E Danquechin Dorval. Cancer du colon. Encyclopédie médico-chirurgicale, *Gastro-entérologie* ,9-068-6-10, 2003,18p.

20. Remontet, J. Esteve, AM Bouvier, P. Grosclaude, G. Launoy, F. Menegoz Exbrayat C., B. Tretare, Carli PM, Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. *Public Rev.Epidemiol.Sante* 51 (1 Pt 1) :3–30, 2003.

21. M.A. Tazi, N. Benjaafar, A. Er-raki. Registre des cancers de Rabat, incidence des cancers à rabat année 2005. *Edition 2009.*

22. B. Bennani, S. Gilles, F. Fina, I. Nanni, A. Ibrahimi, A.Amarti Riffi,L'Houcine Ouafik and Al., Mutation analysis of BRAF exon 15 and KRAS codons 12 and 13 in Moroccan patients with colorectal cancer; *Int J Biol Markers* 2010; 25(4): 179 – 184

23. N. Marchoudi, H. Amrani, F.Jouali, J. Fekkak, H. Rhaissi. Distribution of KRAS and BRAF mutations in Moroccan patients with advanced colorectal cancer, *Pathologie Biologie* 2013; 61:273–276.

24. S. Aissi, MP. Buisine, F. Zerimech, N.Kourda, A. Moussa, M. Manai, N. Porchet, Somatic molecular changes and histo-pathological features of colorectal cancer in Tunisia, *World J Gastroenterol* 2013; 19(32): 5286–5294.

25. L. Raskin, J.Dakubo, N. Palaski, JK. Greenson, SB. Gruber. Distinct molecular feautres of colorectal cancer in Ghana. *Cancer Epidemiology* 2013; 37: 556–561.
26. H.Brim, P. Mokarram, F. Naghibalhossaini, M. Saberi–Firoozi, M. Al–Mandhari, K. Al–Mawaly, et al. Impact of BRAF, MLH1 on the incidence of microsatellite instability high colorectal cancer in populations based study. *Mol Cancer* 2008; 7: 68.
27. F. Naghibalhossaini, HM. Hosseini, P. Mokarram, M. Zamani. High frequency of genes’ promoter methylation, but lack of BRAF V600E mutation among Iranian colorectal cancer patients. *Pathol Oncol Res* 2011; 17(4):819–25.
28. Draoui Ikrame, Aspects Histopathologiques des polypes gastrointestinaux, à propos de 120 cases, Doctorat en médecine, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.
29. Ahuja N, Issa JP. Aging, methylation and cancer. *Histology and Histopathology*. 2000;15:835–842.
30. Wilson VL, Jones PA. DNA methylation decreases in aging but not in immortal cells. *Science*. 1983;220:1055–1057.
31. Les indicateurs sociaux du Maroc 2010. Le Haut Commissariat au Plan du Maroc.
32. Institut national français de la statistique et des études économiques.
33. Statistiques sanitaires mondiales 2013, l'Organisation mondiale de la Santé.

34. Gaedcke J, Grade M, Jung K, et al. KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Radiother Oncol* 2010;94:76–81
35. Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux – INCa – Avril 2010.
36. A. Malesci, L. Laghi, P. Bianchi, G. Delconte, A. Randolph,[...] and al. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3831–39.
37. CC. Lin, JK. Lin, T.C Lin, WS. Chen, SH. Yang, HS. Wang [...] and al. The prognostic role of microsatellite instability, codon-specific KRAS, and BRAF mutations in colon cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2014: 1–7.
38. V. Popovici, E. Budinski, Fred Bosman, S. Tejpar, AD. Roth, M.Delorenzi. Context-dependent interpretation of the prognostic value of BRAF and KRAS mutations in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2013; 13: 439.
39. P. Lochhead, A. Kuchiba, Y. Imamura, X. Liao, M. Yamauchi, R. Nishihara, [...]and al. Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostification. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105: 1151–56.
40. Y. Imamura, T. Morikawa, X. liao, P. Lochhead, A. Kuchiba, M. Yamauchi[...] and al. Specific mutations in KRAS codons 12 and13, and patients prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers. *Clinical Cancer Research* 2012; 18: 4753–4763.

ANNEXE I



CRF des patients atteints de cancers
colorectaux

ETUDE COLORECFES

FICHE D'EXPLOITATION N° ..

IDENTITE

Nom et prénom :

Date de naissance : Age :

Lieu de naissance... ..

IP ... Sexe : M /F

Origine :

Milieu : Urbain ☐ Rural ☐

Date de la consultation :

Adresse complète : ...

Fès.....

Numéros de téléphones : GSM :

Fix

	Mère	Père
Nom et prénom		
Date et Lieu de naissance		
Origine		

ATCD Pathologiques

ANTECEDENTS :

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

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

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

Date d'apparition des premiers symptômes :

EXAMEN CLINIQUE :

Paramètres vitaux

OMS :

- ☐ *Poids : Taille : IMC :*
- ☐ *TA= 11/7 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= , ALAT , ASAT bilT= bil conjuguée=

PAL= GGT=

Bilan nutritionnel : protidémie= albuminémie=

Marqueurs tumoraux=

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

RECTOSCOPIE N°

COLOSCOPIE N°

SIEGE :

☐ Caeco-ascendant.

☐ Côlon transverse

☐ Côlon descendant

☐ Sigmoidé

☐ 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 :

☐ Négétant

☐ 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 :

□ **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 Epaississement 3
- Métastases à distance : siège, nombre, taille (**définir lésions cibles**)
- Foie :
- Poumon :
- Os :
- Autre :

Si localisation anorectale (IRM pelvienne) :

* marge latérale:

* distance par rapport aux sphincters :

* extension locorégionale

CLASSIFICATION TNM (rd)

Autres :

☐ **SUIVI DES PATIENTS TRAITES :**

- chimio (Rdttt) néoadjuvante : Down staging (TAP/IRM si anorectal)
- Bilan préchimio adjuvante :

TAP **BASELINE** : le N°

RESULTATS :

Réponse (RECIST) : définir le **NADIR**

Réponse1 :

Réponse2 :

▪ **RESULTATS à long terme :**

- Guérison
- Récidive
- rechute

Données anatomopathologiques

BIOPSIES

Référence Anapath :

Nombre : Taille :mm Fixateur : formol

Siège : Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoïde⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸

Type histologique : adénocarcinome¹, adénocarcinome mucineux², carcinome à cellules indépendantes³, carcinome adénoquameux⁴, carcinome médullaire⁵, carcinome indifférencié⁶.

Degré de différenciation : bien ¹ / moyen ² / peu ³ / indifférencié⁴

Présence d'une composante colloïde muqueuse : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Présence d'une composante à cellules indépendantes : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Stroma : inflammatoire¹, scléreux², mucineux³.

Lésions associées : Absence¹, tumeur synchrone², adénome³, adénomatose⁴, polype juvénile⁵, polypose juvénile⁶, polype hyperplasique⁷, polypose hyperplasique⁸, sd peutz jeghers⁹, MICI¹⁰, ulcération(s)¹¹, autres¹²

En cas de polype ou de tumeur le Siège est: Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoidé⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸, multiples⁹.

PIECE CHIRURGICALE

Référence Anapath :

Référence du prélèvement tumoral frais :

Macroscopie :

Type de résection : Dimensions : L :cm

Aspect macroscopique de la tumeur : bourgeonnante¹, Ulcéro-bourgeonnante² infiltrante³, ulcéro-infiltrante⁴, ulcérée⁵, pédiculée⁶

Taille tumorale : cm Circonférence : ¼ ½ ¾ 4/4

Limite radiaire (clearance):mm

Limite périphérique :mm

Siège : Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoidé⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸

Limites longitudinales : proximale :cm, distale :cm.

Perforation : oui¹ / non²

Obstruction : oui¹ / non²

Dilatation proximale : oui¹ / non²

Etat de la muqueuse à distance : saine¹, congestive², hémorragique³, ulcérée⁴, polype⁵, polypose ⁶

Extension aux structures adjacentes : oui¹/non² (si oui laquelle ?) :

Nombre de ganglions lymphatiques prélevés :

Histologie :

Type histologique : adénocarcinome¹, adénocarcinome mucineux², carcinome à cellules indépendantes³, carcinome adénoquameux⁴, carcinome médullaire⁵, carcinome indifférencié⁶. ADK+composante mucineuse ⁷, ADK+composante à cellules indépendante ⁸

Degré de différenciation : bien ¹ / moyen ² / peu³ / indifférencié ⁴

Présence d'une composante colloïde muqueuse : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Présence d'une composante à cellules indépendantes : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Stroma : inflammatoire¹, scléreux², mucineux³.

Présence d'**emboles vasculaires** : oui¹/non².

Présence d'**engainements péri nerveux** : oui¹ /non²

Etat des limites chirurgicales : Proximale : saine¹/tumorale²,

Distale : saine¹/ tumorale².

Niveau d'invasion : muqueuse¹ / sous muqueuse² / musculieuse³ / sous séreuse⁴ / péritoine⁵/ structures adjacentes⁶.

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

Présence d'effraction capsulaire : oui¹/non², nombre de ganglions avec effraction capsulaire.....

Lésions associées : Absence¹, tumeur synchrone² , adénome³, adénomatose⁴, polype juvénile⁵, polypose juvénile⁶, polype hyperplasique⁷, polypose hyperplasique⁸, sd peutz jeghers⁹, MICI¹⁰, ulcération(s)¹¹, autres¹²

En cas de polype ou de tumeur le Siège est: Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoidé⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸, multiples⁹.

Présence d'une localisation péritonéale : oui¹, non²

En cas de traitement néo-adjuvant : **Réponse thérapeutique :** Dvorak ^{1, 2, 3, 4}

IMMUNOHISTOCHEMIE :

MLH1 : Tumeur : Exprimé¹ / Non exprimé². Tissu non tumoral : Exprimé¹ / Non exprimé²

MSH2 : Tumeur : Exprimé¹ / Non exprimé². Tissu non tumoral : Exprimé¹ / Non exprimé²

MSH6 : Tumeur : Exprimé¹ / Non exprimé². Tissu non tumoral : Exprimé¹ / Non exprimé²

PMS2 : Tumeur : Exprimé¹ / Non exprimé². Tissu non tumoral : Exprimé¹ / Non exprimé

Ki67 : (% des cellules marquées).

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

Liquide d'ascite ou de lavage

Nature du liquide : ascite¹, lavage péritonéal²

Quantité :ml

Aspect : clair¹, jaune citrin², hémorragique³, gélatineux⁴, purulent⁵

Résultat: absence de cellules suspectes¹, présence de cellules carcinomateuses², présence de cellules suspectes³

Classifications cliniques et pathologiques

cT	N	M.....	stade	I.....	II.....	III.....	IV.....
1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3
4	4	4	4	4	4	4	4
5	5	5	5	5	5	5	5
6	6	6	6	6	6	6	6
7	7	7	7	7	7	7	7
8	8	8	8	8	8	8	8
9	9	9	9	9	9	9	9
10	10	10	10	10	10	10	10
11	11	11	11	11	11	11	11
12	12	12	12	12	12	12	12
13	13	13	13	13	13	13	13
14	14	14	14	14	14	14	14
15	15	15	15	15	15	15	15
16	16	16	16	16	16	16	16
17	17	17	17	17	17	17	17
18	18	18	18	18	18	18	18
19	19	19	19	19	19	19	19
20	20	20	20	20	20	20	20
21	21	21	21	21	21	21	21
22	22	22	22	22	22	22	22
23	23	23	23	23	23	23	23
24	24	24	24	24	24	24	24
25	25	25	25	25	25	25	25
26	26	26	26	26	26	26	26
27	27	27	27	27	27	27	27
28	28	28	28	28	28	28	28
29	29	29	29	29	29	29	29
30	30	30	30	30	30	30	30
31	31	31	31	31	31	31	31
32	32	32	32	32	32	32	32
33	33	33	33	33	33	33	33
34	34	34	34	34	34	34	34
35	35	35	35	35	35	35	35
36	36	36	36	36	36	36	36
37	37	37	37	37	37	37	37
38	38	38	38	38	38	38	38
39	39	39	39	39	39	39	39
40	40	40	40	40	40	40	40
41	41	41	41	41	41	41	41
42	42	42	42	42	42	42	42
43	43	43	43	43	43	43	43
44	44	44	44	44	44	44	44
45	45	45	45	45	45	45	45
46	46	46	46	46	46	46	46
47	47	47	47	47	47	47	47
48	48	48	48	48	48	48	48
49	49	49	49	49	49	49	49
50	50	50	50	50	50	50	50
51	51	51	51	51	51	51	51
52	52	52	52	52	52	52	52
53	53	53	53	53	53	53	53
54	54	54	54	54	54	54	54
55	55	55	55	55	55	55	55
56	56	56	56	56	56	56	56
57	57	57	57	57	57	57	57
58	58	58	58	58			

Sites métastatiques si M+:.....

(y) pTN....M....

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 :

.....

CHIRURGIE DES CANCERS COLORECTAUX

FICHE D'EXPLOITATION DES COMPTES RENDUS OPERATOIRES

Items devant être renseignés dans le compte-rendu opératoire

Nom (_____) N°CCR (_____) IP
(_____)

AVANT L'OPERATION

Dates d'opérations : Stomie ___/___/___, Exérèse//___/___/___, RC ___/___/___

Bloc (___) Central(0)/ des Urgences(1)

Type d'opération (___) Programmée(0) / Urgente : Occlusion(1), Perforation(2), Hémorragie(3), Infection(4)

Chirurgie en (___) temps 1_temps(1), 2_temps(2), 3_temps(3)

En Préop (___)(___) Rien(0), Chimio(1), Radiott(2), Radio-Chimio(3), Stent(4)

PENDANT L'OPERATION

Operateurs :

(_____)

Anesthésistes :

(_____)

Exploration : oui(1), non(0)

- () **Epanchement** Quantité (____)cc () Cytologie péritonéale
- Nature (____) Séreux(1) Hématique(2) Louche(3) Purulent(4) Fécaloïde(5) Bilieux(6) Lactescent(7)

- **Tumeur :**

- Siège (____) Appendice(1), Caecum(2), C Ascendant(3), Angle D(4), Transverse(5), Angle G(6), C Descendant(7), Sigmoïde(8), Charnière RectoSig(9), Rectum péritonéal(10), Rectum sous-péritonéal(11), Très Bas Rectum-Anus(12)

- () Tumeur rectale fixe(____) en_Post(1), en_Ant(2), à_Dte(3), à_Gche(4)
- Distance MA-Tm (____)cm
- Taille : Longueur (____)cm Grands axes (____/____)cm
- Complication tumorale (____) Sans(0), Sténose(1), Hémorragie(2), Perforation_libre(3), Perforation_colmatée(4), Perforation diastatique(5), Fistule(6)_avec(____), Abscès(7), Invagination(8)
- Infiltration (____) Tm Intraluminaire(1), Séreuse non atteinte(2), Séreuse dépassée(3)
- Envahissement locorégional (Localisation/Extempo) (____/____); (____/____); (____/____); (____/____); (____/____); (____/____); (____/____) 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) Extempo: Positive(+), Négative(-), Non_faite(nf)

- () **Carcinose péritonéale** suspectée / Confirmée à l'extempo()

- () **ADP** (Localisation/Extempo) (____/____); (____/____); (____/____); (____/____); (____/____); (____/____); (____/____); (____/____) Mésentériques_Sup(1)_Inf(2), Cœliaques(3), Mésocoliques_D(4)_G(5), Mésorectales(6), Inguinales_D(7)_G(8), Pelviennes_D(9)_G(10) Extempo : Positive(+), Négative(-), Non_faite(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), Hémi-coléctomie_D(3), Colectomie_Transverse(4), Hémi-coléctomie_G_Totale(5), _ Sigmoïdienne(6), _ Angulaire(7), Proctectomie_Totale(8), _Partielle(9), _Résection Antérieure(10), AAP(11)
- (oui) **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				2	4	6	8	0
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							
-------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Mortali	J		ause	
té	po			

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 :

.....

CHIMIOThERAPIE		SC : _ _ , _ _ m ²
E		
	CYCLE N °	CYCLE N °
Date		
Poids/ Indice de performance	_ _ _ Kg/ _	_ _ _ Kg/ _
TA/ T°/ SaO ₂	_ _ / _ _ cmHg / _ _ °C / _ _	_ _ / _ _ cmHg / _ _ °C / _ _
ECG		
Neutrophiles (/mm ³)	_ _ _ _	_ _ _ _
Plaquettes (10 /mm ³)/ Hb (g/dl)	_ _ _ / _ _ , _	_ _ _ / _ _ , _
Créatinémie / Cl de créatinine		
Bilirubine		
Protéinurie de 24h		
ACE		
Autres		
Report (jours/raison)	_ _ /	_ _ /
CHIMIOThERAPIE (dose/m²) TOTALE PRESCRITE)		CHIMIOThERAPIE (DOSE
	J _ _ _ _	J _ _ _ _
	J _ _ _ _	J _ _ _ _
	J _ _ _ _	J _ _ _ _
	J	J

	J 	J
Adaptation de doses: Causes:		
Antiémétiques		
Signature du médecin		
Toxicité (Grade NCI-CTC)	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:

.....

.....

Arrêt prématuré de la chimiothérapie

Date:

Cause :

Toxicité ☐ type:.....

Progression ☐

Décès ☐

Autres:.....

En cas de Décès :

Date :

Causes

Cancer CCR ☐

toxicité ☐

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 1		
Tissu congelé 2		Tumorotheques (Réf. Banque) :
Tissu fixé dans le Bouin et inclus en paraffine 3		

○ **ADN tumoral**

ADN tumoral	DNAtèque (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

Nom	Prénom	N°DG	IP	Conseil génétique et prise en charge

Suivi et surveillance du patient

Annexe

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)