



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+٠٢٤٧١٠١+ | +٠١٤١١٤+ ٨ +٠٠٠٠٠٠+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

PLACE DU TRAITEMENT ADJUVANT DANS LE CANCER DU RECTUM OPERE APRES TRAITEMENT NEOADJUVANT

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur Darif Khadija
Née le 12/12/1991 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Oncologie Médicale

Sous la direction de :

Professeur Nawfel Mellas
Professeur Benbrahim Zineb

Session Juin 2021

Professeur Nawfel MELLAS
Chef du Service d'Oncologie Médicale
CHU Hassan II - Fes

Remerciements

À Monsieur le Professeur Nawfel MELLAS pour ses qualités, ses valeurs, sa compétence et son sens du devoir. Il a toujours guidé nos pas au cours de notre formation en oncologie médicale, ainsi nous espérons être à la hauteur de la confiance qui a bien voulu placer en nous.

À Professeur Zineb BENBRAHIM pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion, afin d'élaborer ce mémoire ; ainsi pour toute ses qualités humaines et professionnelles, et sa présence inconditionnelle durant toutes les années de la formation.

À tous nos maîtres Professeur Samia ARIFI, Professeur Fatima Zahra EL M'RABET, Professeur Karima OUALLA et Professeur Lamiae AMAADOUR pour leurs efforts fournis, leurs aides, et la richesse de leur enseignement ; ce qui a marqué énormément notre parcours.

À toute ma petite et grande famille pour leurs efforts, patience et leurs encouragements.

SOMMAIRE

LISTE DES tableaux:.....	6
LISTE DES FIGURES :	7
LA LISTE DES ABBREVIATIONS :	8
INTRODUCTION.....	9
RAPPEL ANATOMIQUE :.....	12
I. Limites:	13
II. Mésorectum :.....	13
III. Division anatomique :	15
IV. Vascularisation:	15
V. Drainage lymphatique :.....	17
VI. L'innervation du rectum :	17
Histoire naturelle du cancer de rectum	19
I. La filiation adénome–dysplasie–cancer :.....	20
II. Facteurs de risques impliqués dans la carcinogénèse colorectale :.....	21
1. Le syndrome de Lynch :	21
2. Polypose adénomateuse familiale :	23
3. Autres facteurs :.....	24
Classifications :.....	25
I. Classification Anatomique :.....	26
II. Classification anatomopathologique :.....	27
1. Stade TNM.....	27
2. Réponse histologique.....	29
III. Classification moléculaire :	31
Matériels et méthodes.....	32
I. Type de l'étude :.....	33
II. Objectifs de l'étude :.....	33
III. Patients :	33
IV. Sources des données :	34
RESULTATS	35
I. L'analyse de l'ensemble de la population :	36
1. La fréquence	36
2. Age :.....	36

2. sexe:	37
3.Siège de la tumeur par rapport de la marge anal (TR et examen endoscopique): 38	
4.Données anatomopathologiques: réponse histologique: Classification ypTNM : ..	39
5. La PEC thérapeutique :	40
6. Analyses de la survie :.....	41
a. Population générale:.....	41
b. Analyse de la survie globale selon le critère ypT et ypN:	43
II. Analyse en fonction des groupes chimiothérapie vs surveillance	46
1. Comparaison des 2 groupes CMT vs surveillance :	46
2. Comparaison des 2 groupes (CA et OBS) en fonction du stade ypT et ypN : ...	48
DISCUSSION	49
I. EPIDEMIOLOGIE:.....	50
1. Fréquence :	50
2. Age :.....	51
3. Sexe :.....	52
4. Siège de la tumeur :.....	52
II. Modalités thérapeutiques :.....	53
1. Buts :	53
2. Moyens :	53
A. Chirurgie:	53
a. Critères d'opérabilité et de résécabilité de la tumeur Ive:.....	53
b. Principes de chirurgie:	54
c. Types de chirurgies :	54
d. Les Indications des types d'exérèse :.....	55
B. Radiothérapie :	55
a. Objectifs :	55
b. Modalités :.....	55
c. Radiothérapie/ Radio–chimiothérapie concomitante :.....	56
d. Choix du type de radiothérapie ou de chimioradiothérapie préopératoire	57
C. La chimiothérapie :	57
a. La chimiothérapie adjuvante	57
b. Chimiothérapie néo– adjuvante :.....	58
c. La Tolérance des différentes thérapeutiques :	59
D. La SURVIE :	60

1. En fonction du Stade ypTNM :	61
2. En fonction du traitement adjuvant :	61
III. Indications thérapeutiques : RECOMMANDATIONS :	66
IV. Surveillance après traitement :	67
CONCLUSION :	68
RESUMES	70
BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXES	85

LISTE DES TABLEAUX:

Tableau 1 : estimation du risque de développer un cancer chez les patients porteurs de sd de lynch.....	22
Tableau 2 : les critères diagnostic de syndrome de Lynch	23
Tableau 3 classification TNM : T tumeur primitive.....	27
Tableau 4 : classification TNM : N ganglions régionaux.....	28
Tableau 5: classification TNM : M : Métastases à distance	28
Tableau 6 : regroupement en stade	29
Tableau 7 : Survie globale en fonction du critère ypTet ypN	48
Tableau 8 : l'âge moyen en années de survenue de CR dans différentes séries nationales	52
Tableau 9 : Donnés de survie rapporté par les différents études dans la littérature	65

LISTE DES FIGURES :

FIGURE 1 : COUPE HORIZONTALE DU RECTUM AU-DESSOUS DU CUL-DE-SAC DE DOUGLAS, CHEZ L'HOMME.....	14
FIGURE 2 : LA VASCULARISATION ARTERIELLE DU RECTUM	16
FIGURE 3 : VOIES LYMPHATIQUES DU RECTUM/ DRAINAGES LYMPHATIQUES ACCESSOIRES	17
FIGURE 4 INNERVATION DU RECTUM.....	18
FIGURE 5 : LA FILIATION ADENOME-DYSPLASIE-CANCER.....	20
FIGURE 6 : CLASSIFICATION ANATOMIQUE DU RECTUM	26
FIGURE 7 : SCORE DE DWORAK	30
FIGURE 8 : REPARTITION DES MALADES PAR TRANCHES D'AGE.	36
FIGURE 9 : REPARTITION DES MALADES SELON LE SEXE.....	37
FIGURE 10 : SIEGE DE LA TUMEUR PAR RAPPORT A LA MARGE ANALE.....	38
FIGURE 11 : LE PARAMETRE T SELON LA CLASSIFICATION PTNM	39
FIGURE 12: LE PARAMETRE N SELON LA CLASSIFICATION PTNM	39
FIGURE 13: REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DU TRAITEMENT ADJUVANT	40
FIGURE 14: SURVIE GLOBALE DES PATIENTS.....	41
FIGURE 15 : DFS DES PATIENTS	42
FIGURE 16: SURVIES GLOBALE EN FONCTION DU STADE YPT	43
FIGURE 17 : SURVIES GLOBALE EN FONCTION DU STADE YPN.....	44
FIGURE 18 : SURVIE SANS MALADIE EN FONCTION DU STADE YPT.....	45

LA LISTE DES ABBREVIATIONS :

- AAP : Amputation abdomino–pelvienne
- AF : Acide folinique
- CA : chimiothérapie adjuvante
- CCR : carcinome colo–rectal
- CR : cancer du rectum
- DFS : survie sans maladie
- HAS: Haute Autorité de santé
- MA : marge anale
- MMR : MisMatch Repair
- MSI : instabilité des microsatellites
- NCCN : Le panel du National Comprehensive Cancer
- OBS : observation
- OS : survie globale
- PAF : Polypose adénomateuse familiale
- RCC : Radio–chimiothérapie concomitante
- RCP : réunion multi disciplinaire
- RT : Aadiothérapie
- SNFGE: Société Savante Des Maladies Et Cancers De L'Appareil Digestif
- TNT : Total neoadjuvant treatment
- TR : toucher rectal

INTRODUCTION

Le cancer du rectum se situe au 1^{er} rang des cancers digestifs [2]. Il représente la première cause de mortalité dans les pays développés [1-3], sa fréquence ne cesse d'augmenter et pose un réel problème de diagnostic et de prise en charge thérapeutique. Cependant son incidence au Maroc reste moins élevée que celle des pays occidentaux.

La décision de la stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient nécessite un bilan pré-thérapeutique spécialisé, un examen clinique par un chirurgien, puis une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le diagnostic précoce du cancer du rectum se fait grâce à la sensibilisation des médecins vis à vis de l'importance de réaliser un toucher rectal devant des signes d'appel tel que des rectorragies, proctalgies ou syndrome rectal.

Le diagnostic se fait par rectoscopie avec biopsie, dans 95% il s'agit d'un adénocarcinome lieberkhuniens plus au moins bien différencié.

Le bilan d'extension nécessite une TDM thoraco-abdomino-pelvienne qui précise le degré d'extension de la tumeur au niveau locorégional et à distance.

Les progrès réalisés en matière de diagnostic et thérapeutique (Traitement néo-adjuvant) ont amélioré la survie qui ne dépasse pas 50% à 5 ans [4].

La recherche des facteurs pronostiques conditionnant la survie du cancer du rectum est d'une importance capitale, car elle va permettre au clinicien de sélectionner le traitement adéquat et le protocole de surveillance adapté.

Contrairement au cancer du côlon, il n'existe pas actuellement de preuve irréfutable de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum. L'association radio chimiothérapie préopératoire est devenue le standard pour les tumeurs du moyen et du bas rectum, en améliorant le contrôle local sans améliorer la survie sans rechute métastatique ni la survie globale.

Dans notre travail nous étudierons une série de cas de cancer de rectum localement avancé traité par RCC en néoadjuvant puis opérés et notre objectif est d'évaluer nos résultats thérapeutiques afin de les comparer à la littérature, en étudiant les facteurs pronostiques des cancers du rectum opérés, Les paramètres principaux étudiés : le traitement néoadjuvant et adjuvant ; ainsi que déterminer la survie globale grâce à une étude analytique.

RAPPEL

ANATOMIQUE

I. Limites:

- Limite proximale: 15 cm sphincter anal
- Limite distale : non définie (jonction anorectale)

II. Mésorectum :

- Entité anatomique et embryologique
- Tissu cellulo-graisseux entourant les faces latérales et post du rectum sous péritonéal, contenant majorité des ggs péri-rectaux et circonscrit par le fascia recti
- La limite supérieure : la ligne de réflexion péritonéale sur le rectum en haut.
- La limite inférieure : se situe au niveau du muscle puborectal à environ 2-3cm de la jonction anorectale: la zone de reflexion (figure 1)

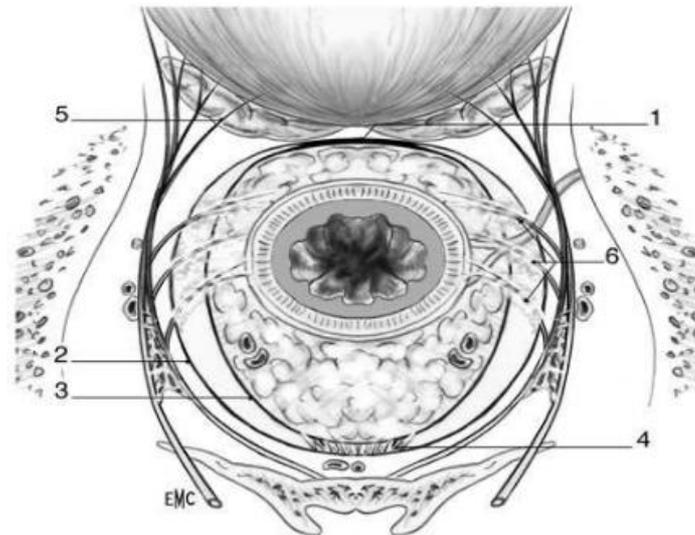


Figure 1 : Coupe horizontale du rectum au-dessous du cul-de-sac de Douglas, chez l'homme

1. Aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers ,2. Feuillet pariétal du fascia pelvien ,3. Feuillet viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien, 4. Fascia présacré (de Waldeyer) fusionné avec le feuillet viscéral pour former le ligament sacrorectal ,5. Nerf érecteur (d'Erkardt) ,6. « Ailerons » ou ligaments latéraux du rectum.

III. Division anatomique :

Trois parties (voir paragraphe classification anatomique)

- Bas rectum : 0–5cm de la MA ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter, sous péritonéal
- Moyen rectum : > 5–10 cm de MA ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter, sous péritonéal
- Haut rectum : >10–15 cm de MA ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter péritonisé
- Côlon (charnière R-S) : >15 cm ou au dessus du corps de la 3e vertèbre sacrée.

IV. Vascularisation:

- Artérielle : artère rectale supérieure, moyenne et inférieure
- Veineuse: Veine rectale supérieure, inf et moyenne
- Innervation: Sympathique: L1–L3, nerf hypogastrique Parasympathique: S2–S4.
(figure 2)

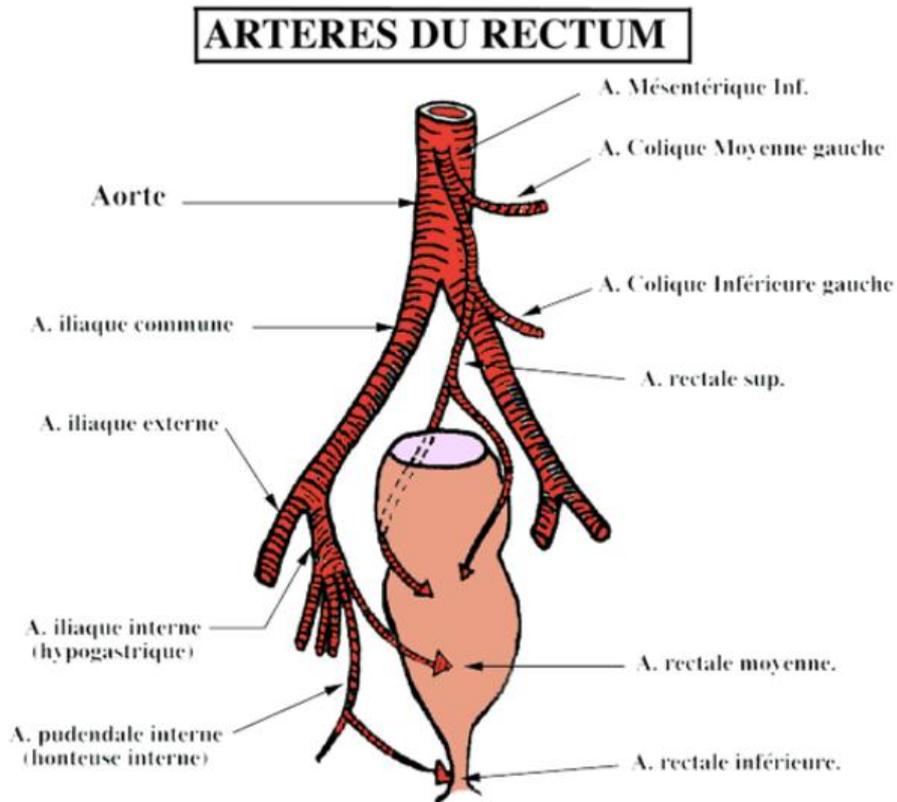


Figure 2 : La vascularisation artérielle du rectum

V. Drainage lymphatique :

3 groupes : figure 3

- Inférieur : groupe interne des ganglions inguinaux superficiels
- Moyens : hémorroïdaux moyens : ganglions hypogastrique
- Supérieur : hémorroïdaux super, tous vont aux ganglions de la chaîne mésentérique inférieure.

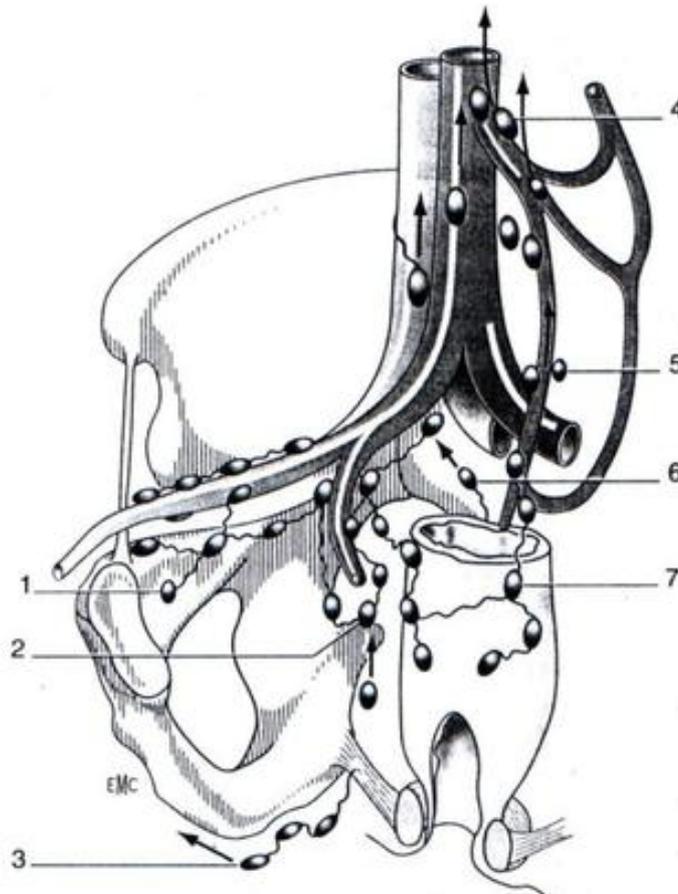


Figure 3 : Voies lymphatiques du rectum/ Drainages lymphatiques accessoires

1. Ganglions obturateurs, 2. Ganglions hémorroïdaux moyens, 3. Ganglions hémorroïdaux inférieurs, 6. Ganglions pré-sacrés. / Drainage lymphatique principal (hémorroïdal supérieur) : 4. Ganglions distaux pédiculaires à l'origine de l'artère mésentérique inférieure, 5- Ganglions intermédiaires (rejoignant le tronc des artères sigmoïdiennes), 7. Ganglions para rectaux.

VI. L'innervation du rectum :

- Le système sympathique :
 - Le plexus hypogastrique supérieur
 - Nerfs hypogastriques :
- le système parasympathique :
 - Nerfs splanchniques pelviens ou érecteurs
 - Plexus hypogastrique inférieur ou plexus pelvien
 - Les branches efférentes du plexus hypogastrique inférieur (Figure 4)

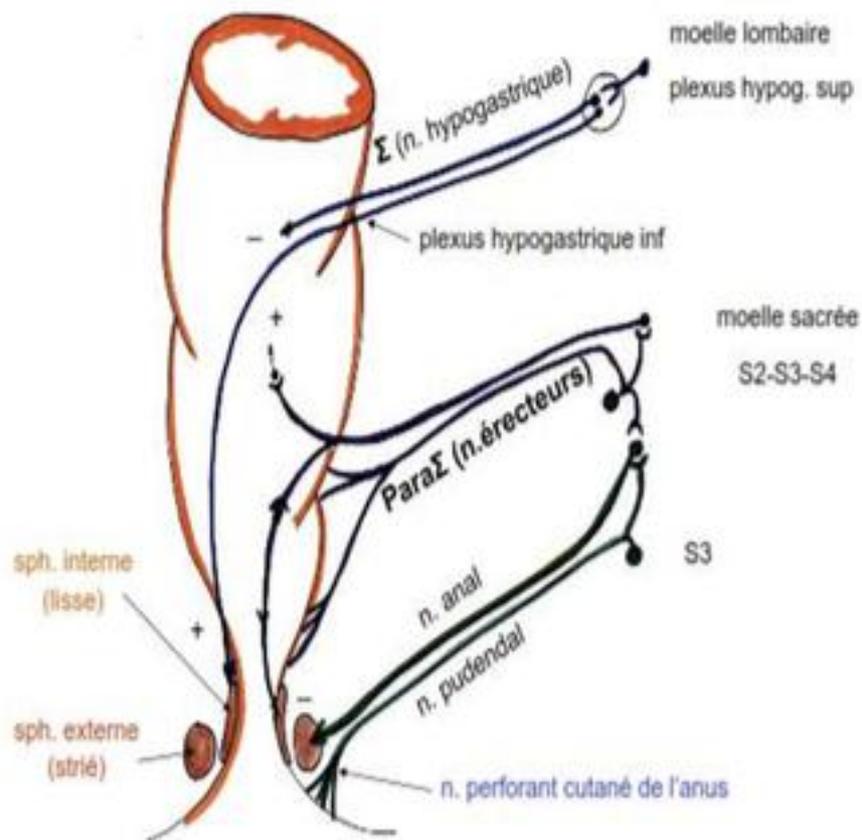


Figure 4 l'innervation du rectum

HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU RECTUM

I. La Filiation Adénome–Dysplasie–Cancer :

La carcinogenèse est définie par une accumulation multi-étapes d'anomalies génétiques chronologiquement déterminées (5) Aboutissant à une transformation maligne.

Les CCR se développent à partir de lésions précancéreuses, la crypte aberrante représente la première lésion identifiable, évoluant vers l'adénome. Les adénomes sont associés à des lésions de dysplasie plus ou moins sévère qui évoluent vers l'adénocarcinome intra muqueux, puis vers une tumeur invasive.

Trois mécanismes principaux ont été décrits dans la carcinogenèse colorectale

:

- L'instabilité chromosomique dans 75% des cas,
- l'instabilité micro satellitaire dans 15% des cas et,
- plus récemment, l'hyperméthylation des îlots CpG (25%). [6]

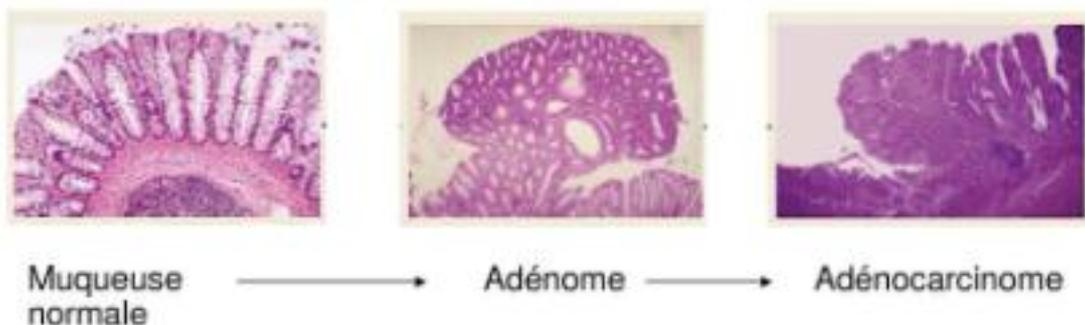


Figure 5 : La filiation adenome–dysplasie–cancer

II. Facteurs de risques impliqués dans la carcinogenèse colorectale :

La plupart des CCR sont généralement d'origine sporadique et dans une minorité des cas, des altérations génétiques germinales sont à l'origine du processus de carcinogenèse.

On distingue deux formes familiales les plus connus : le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale (mutation du gène APC).

1. Le syndrome de Lynch :

Le syndrome de Lynch est une maladie autosomique dominante, qui résulte de mutations constitutionnelles portant sur un des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN (DNA mismatch repair – MMR).(7)

Les patients portant ces mutations sont à très haut risque de développer un cancer colorectal ou de l'endomètre et, dans une moindre mesure, d'autres tumeurs malignes épithéliales. (Tableau 1)

Les quatre principaux gènes impliqués sont les gènes MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. Ils empêchent la propagation d'irrégularités de la séquence nucléotidique qui peut survenir durant la réplication de l'ADN, et assurent ainsi le maintien de l'intégrité du génome.

Les mutations des gènes MLH1 et MSH2 regroupent, à elles seules, 90% des prédispositions génétiques identifiées à ce jour. (10)

Le diagnostic se fait suivant des critères cliniques et histopathologiques (Critères d'Amsterdam et critères de Bethesda).

Tableau 1 : Estimation du risque de développer un cancer chez les patients porteurs de sd de lynch

Risques cumulatifs avant 75 ans	Syndrome de Lynch	Population générale
Cancer colorectal	♀ : 24-52% ♂ : 28-75%	♀ : 3,5% ♂ : 4,6%
Cancer de l'endomètre	27-71%	1,5%
Cancer de l'estomac	2-13%	< 1%
Cancer de l'ovaire	3-13%	1,3%
Cancer des voies urinaires	1-12%	< 1%
Cancer de l'intestin grêle	4-7%	< 1%

❖ Critères d'Amsterdam :(tableau 2)

Le diagnostic clinique reposait initialement sur les critères d'Amsterdam, définis en 1990, puis revus en 1999.(8,10)

Ces critères, sont hautement spécifiques, mais peu sensible en raison de la nécessité pour le clinicien de connaître les antécédents familiaux de manière détaillée

❖ Recommandations de bethesda : (tableau 2)

Les recommandations de Bethesda(9,10) sont plus sensibles, mais aussi moins spécifiques que les critères d'Amsterdam.

Elles regroupent des critères cliniques et histo-pathologiques pour identifier les patients chez qui proposer un test de préscreening sur le matériel tumoral.

Tableau 2 : les critères diagnostic de syndrome de Lynch

Critères d'Amsterdam II	Critères de Bethesda II
<p>Patient ayant un CCR et les trois critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient ayant au moins trois sujets atteints de cancer du spectre HNPCC étroit dont un uni aux deux autres au premier degré - patient ayant au moins deux générations successives concernées - patient ayant au moins un cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Patient ayant un CCR diagnostiqué avant l'âge de 50 ans - Patient avec deux cancers synchrones ou métachrones appartenant au spectre HNPCC large - Patient avec un CCR avec une instabilité microsatellitaire avant l'âge de 60 ans - Patient avec un CCR et un apparenté au 1er degré avec cancer du spectre HNPCC large diagnostiqué avant 50 ans - Patient avec un CCR et deux apparentés au 1er ou au 2e degré avec un cancer du spectre HNPCC large quel que soit l'âge
<p>Spectre HNPCC étroit : colorectal, endomètre, grêle, uretères et cavités excrétrices rénales</p>	<p>Spectre HNPCC large : spectre HNPCC étroit, ovaires, estomac, voies biliaires, glioblastome et adénocarcinome sébacé</p>

2. Polypose adénomateuse familiale :

La polypose adénomateuse familiale est suspecté à chaque fois qu'il existe à la coloscopie plus de dix adénomes colorectaux. elle représente environ 1 % des CCR [11].

On distingue deux types de PAF :

- La PAF est complète (plus de 100 adénome), en l'absence de colectomie, tous les patients développeront un CCR vers 40 ans.

- La PAF atténuée (nombre de polypes colorectaux compris entre 10 et 100) ; âge moyen au diagnostic de l'ordre de 47 ans [12], le risque d'évolution vers le CCR serait d'environ 80 %.

Deux gènes sont responsables des polyposes familiales :

- le gène APC (localisé sur le chromosome 5q21), avec une transmission autosomique dominante (PAF et PAF atténuée)
- le gène MYH, avec une transmission autosomique récessive (PAF atténuée).

3. Autres facteurs :

- ❖ La flore intestinale ; La cyclo-oxygénase 2 (COX-2) (une surexpression de la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) est retrouvée dans plus de 75 % des CCR) ;
- ❖ L'Inflammation (Les MICI s'ont associés à un risque élevé de CCR)
- ❖ Les facteurs hormonaux, nutritionnels et environnementaux :
- ❖ Une consommation excessive d'alcool (plus de quatre verres par jour) augmenterait le risque relatif de CCR de 51 %
- ❖ la consommation de tabac également est liée à une augmentation du risque de survenue de CCR, même ancienne.
- ❖ Le surpoids et obésité sont également associés au risque de CCR et seraient ainsi responsables d'environ 10 % des CCR.
- ❖ Un pourcentage non négligeable des CCR, de l'ordre de 30 %, serait lié à également à des facteurs nutritionnels principalement la viande rouge.

CLASSIFICATIONS

I. Classification Anatomique :

Les examens les plus fiables pour différencier les différents étages du rectum sont le toucher rectal, la rectoscopie rigide (l'utilisation d'un endoscope souple expose à de nombreuses erreurs en pratique), l'échographie endo-rectale et l'IRM. L'examen TDM est moins performant que l'IRM pour visualiser la tumeur. (TNCD)

Le siège de la tumeur est défini à partir de son pôle inférieur : figure

- Bas rectum : 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter ;
- Moyen rectum : > 5 à 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
- Haut rectum : > 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter ;
- Jonction rectum-sigmoïde > 15 cm ou au-dessus du corps de la 3^{ème} vertèbre sacrée.

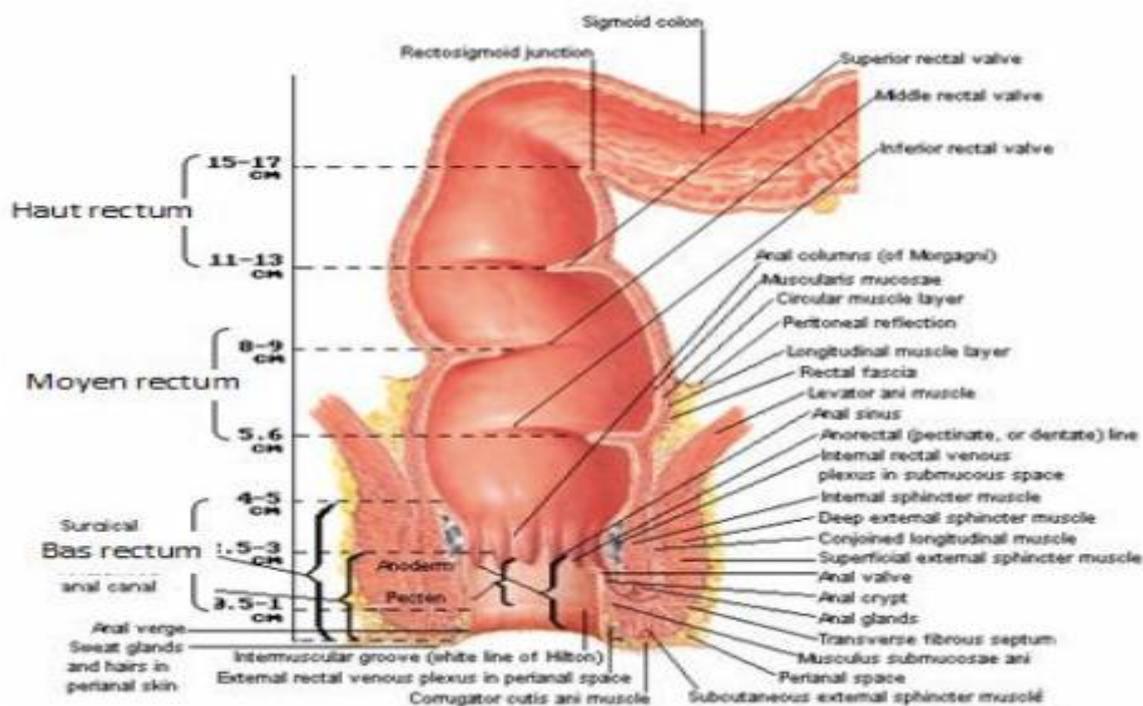


Figure 6 : classification anatomique du rectum

II. Classification anatomopathologique :

1. Stade TNM

La classification actuellement en vigueur est celle de l'UICC (TNM 8^{ème} édition 2017).

❖ T. Tumeur primitive :

Tableau 3 classification TNM : T tumeur primitive

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis^[1]	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures ^{[2],[3]}

❖ N. Ganglions régionaux :

Les ganglions régionaux du rectum sont :

- Ganglions rectaux (hémorroïdal) supérieurs - moyens et inférieurs ou ganglions du mésorectum
- Ganglions iliaques internes
- Ganglions sacrés latéraux, pré-sacrés et promontoire sacré
- Ganglions mésentériques inférieurs
- Ganglions inguinaux en cas d'atteinte du canal anal
- Les métastases ganglionnaires autres que celles listées ci-dessus sont classées comme métastases à distance (*ganglions obturateurs ou iliaques externes*).

Tableau 4 : classification TNM : N ganglions régionaux

NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a : métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux <u>sans</u> atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

❖ M. Métastases à distance :

Tableau 5: classification TNM : M : Métastases à distance

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
	M1a : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux)) sans métastase péritonéale
	M1b : métastases dans plus d'un organe
	M1c : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

❖ Regroupement en stade :

Tableau 6 : regroupement en stade

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T1, T2	N2b	M0
	T2, T3	N2a	
	T3, T4a	N1	
Stade IIIC	T3, T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	
	T4b	N1, N2	
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b
Stade IVC	Quel que soit T	Quel que soit N	M1c

2. Réponse histologique

La régression tumorale correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement néo-adjuvant. Elle s'évalue de façon semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur.

Elle s'appuie sur différentes classifications, dont la plus ancienne est celle de Dworak (Dworak, 1997). Il est recommandé de prélever au minimum 5 blocs au site tumoral.

Une réponse histologique complète sur la tumeur primitive sera définie par l'absence de cellules tumorales viables. Elle est associée à un très bon pronostic.

Dans l'essai ACCORD 12, le score de Dworak modifié utilisé comprenait 4 grades (au lieu de 5 dans la version originale de 1997) (figure 7).

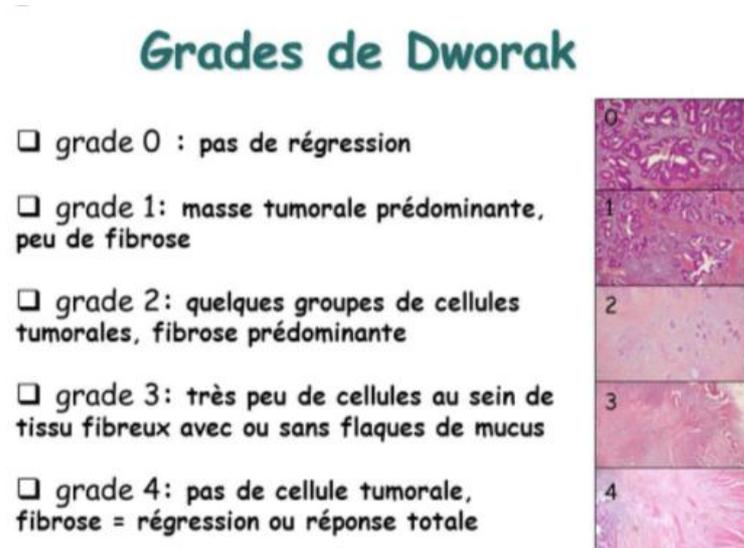


Figure 7 : Score de Dworak

III. Classification moléculaire :

L'instabilité des microsatellites (MSI ou dMMR) est beaucoup plus rare dans les cancers du rectum (1 à 3%) que dans les cancers du côlon.

La recherche d'un déficit de mésappariement de l'ADN peut s'effectuer aussi bien par biologie moléculaire (recherche d'instabilité des microsatellites, MSI) que par immunohistochimie (détection des protéines hMLH1, hMSH2, hMSH6 et hPMS2).

Une perte d'expression des protéines ou MSI ne signifie pas systématiquement un syndrome de Lynch, ces anomalies peuvent être sporadiques. Lorsque l'immunohistochimie révèle une perte d'expression isolée de la protéine MLH1 ou couplée des protéines MLH1 et PMS2, une analyse génétique complémentaire est alors nécessaire sur la pièce tumorale : recherche de la mutation V600E du gène BRAF et recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1, qui si elles sont présentes, sont en faveur du caractère sporadique de la tumeur.

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique; effectuée au service d'oncologie médicale CHU HASSAN II durant une période de 6 ans entre janvier 2014 et décembre 2019.

II. Objectifs de l'étude :

- Décrire le profil épidémiologique, clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique du cancer du rectum non métastatique.
- Analyse de la survie globale et la comparer aux données de la littérature.
- Déterminer la place du traitement adjuvant comme facteur pronostique en utilisant une étude univariée après analyse de la survie selon Kaplan-Meier.
- Déterminer la place du traitement adjuvant chez les mauvais répondeurs au traitement néo-adjuvant .

III. Patients :

Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre série tous les patients :

- Pris en charge entre le 1er Janvier 2014 et le 30 décembre 2019
- Présentant un cancer du rectum prouvé histologiquement, et qui ont bénéficié d'un traitement néo-adjuvant par radio-chimiothérapie concomitante puis opérés.

Critères d'exclusion :

Les patients qui n'ont pas reçu de traitement néo-adjuvant .

Les patients non opérés.

IV. Sources des données :

- Registre des malades suivis au service d'oncologie médicale CHU Hassan II
- Le système informatique Hosix comportant : Le dossier clinique du malade incluant l'observation clinique du malade, les examens para cliniques, l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi du patient.

RESULTATS

I. L'analyse de l'ensemble de la population :

1. La fréquence

De 2014 à 2019 nous avons colligé 300 patients atteints de cancer du rectum avec une moyenne de 50 patients par an recrutés au centre d'oncologie.

Sur l'ensemble des 300 dossiers nous avons colligé 90 patients qui présentaient un adénocarcinome du rectum traités en néo-adjuvant et opérés.

2. Age :

Dans l'analyse de la population globale de l'étude : L'âge médian des patients étaient de 59 ans \pm 14,14 avec des extrêmes «24-86ans».

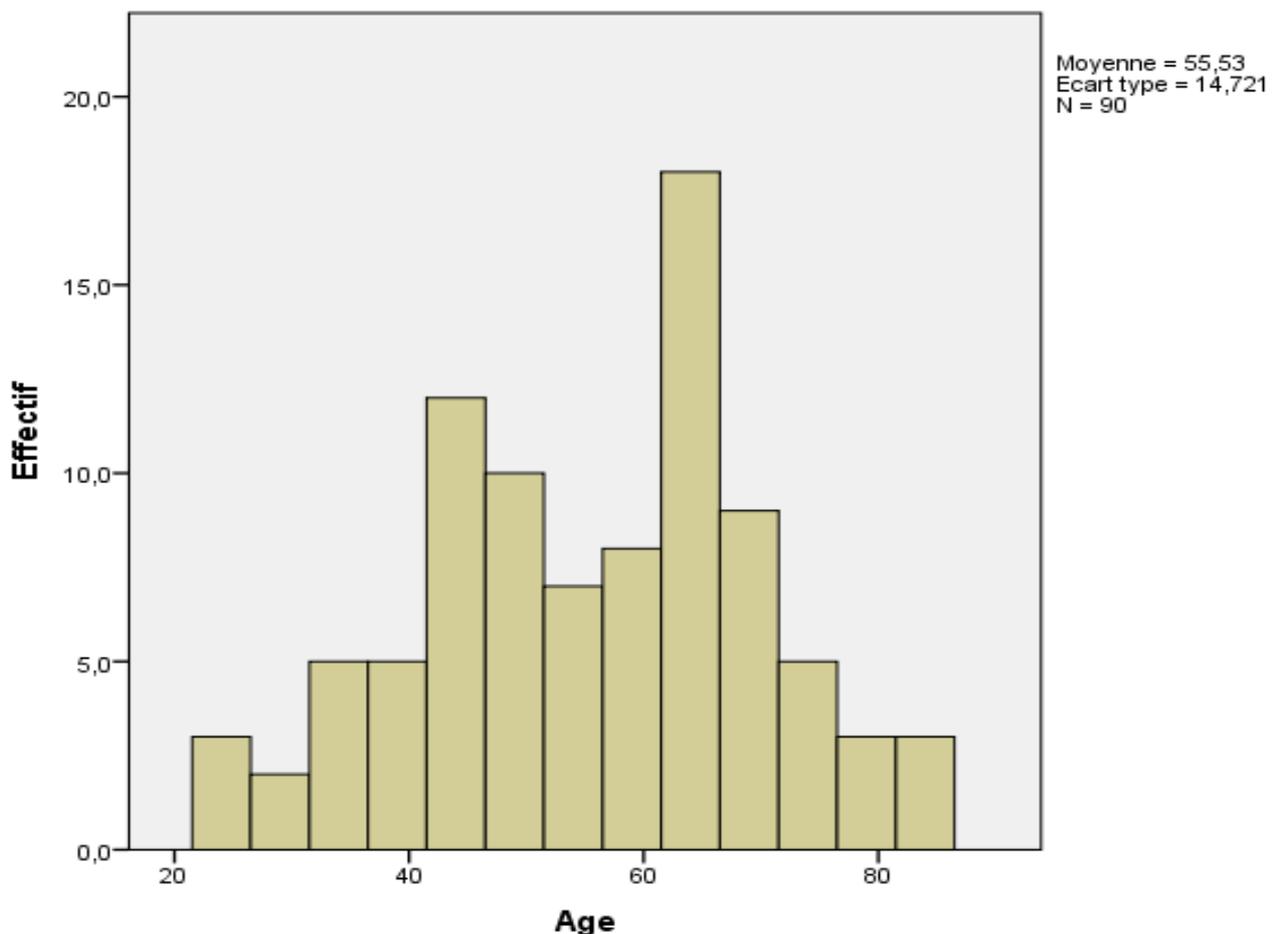


Figure 8 : Répartition des malades par tranches d'âge.

3. Sexe:

Nos malades se répartissent de la manière suivante : (figure9)

- 42 de sexe masculin ce qui correspond à 47 %.
- 48 de sexe féminin ce qui correspond à 53 %.
- On note une légère prédominance féminine, avec un sex ratio H/F à 0,87

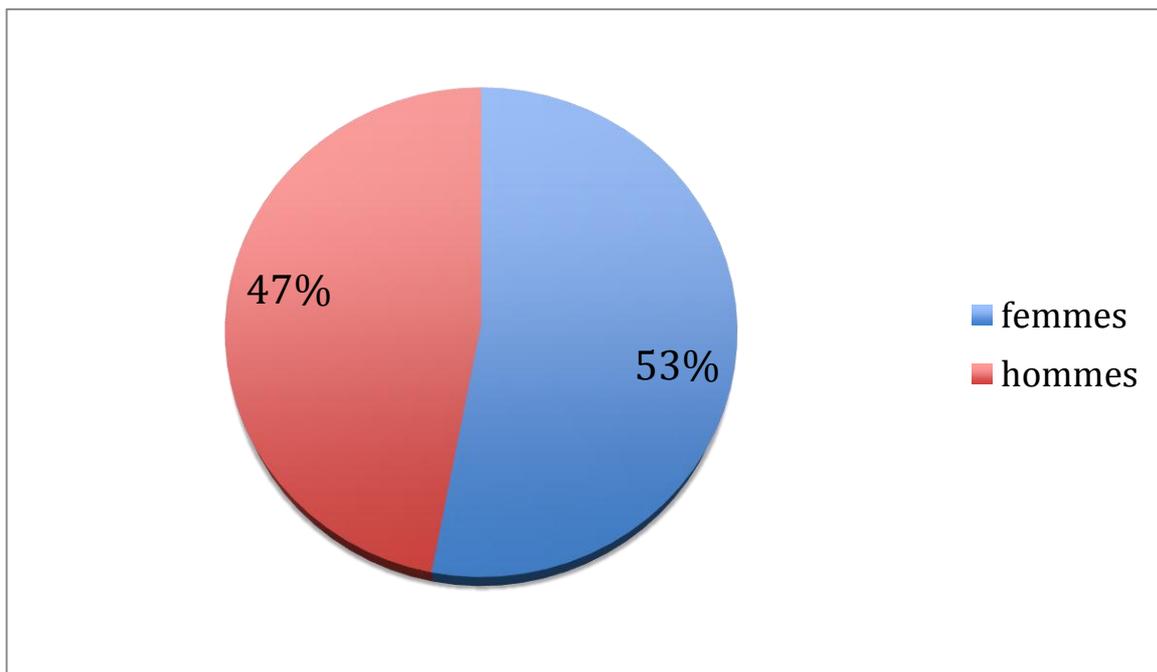


Figure 9 : Répartition des malades selon le sexe

4. Siège de la tumeur par rapport de la marge anale (TR et examen endoscopique):

L'endoscopie a permis de préciser le Siège de la tumeur:

Selon le siège de la tumeur par rapport à la marge anale, nos malades étaient répartis comme suivant (figure 10): La tumeur siégeait au moyen rectum dans 47% des cas, et 43% au bas rectum.

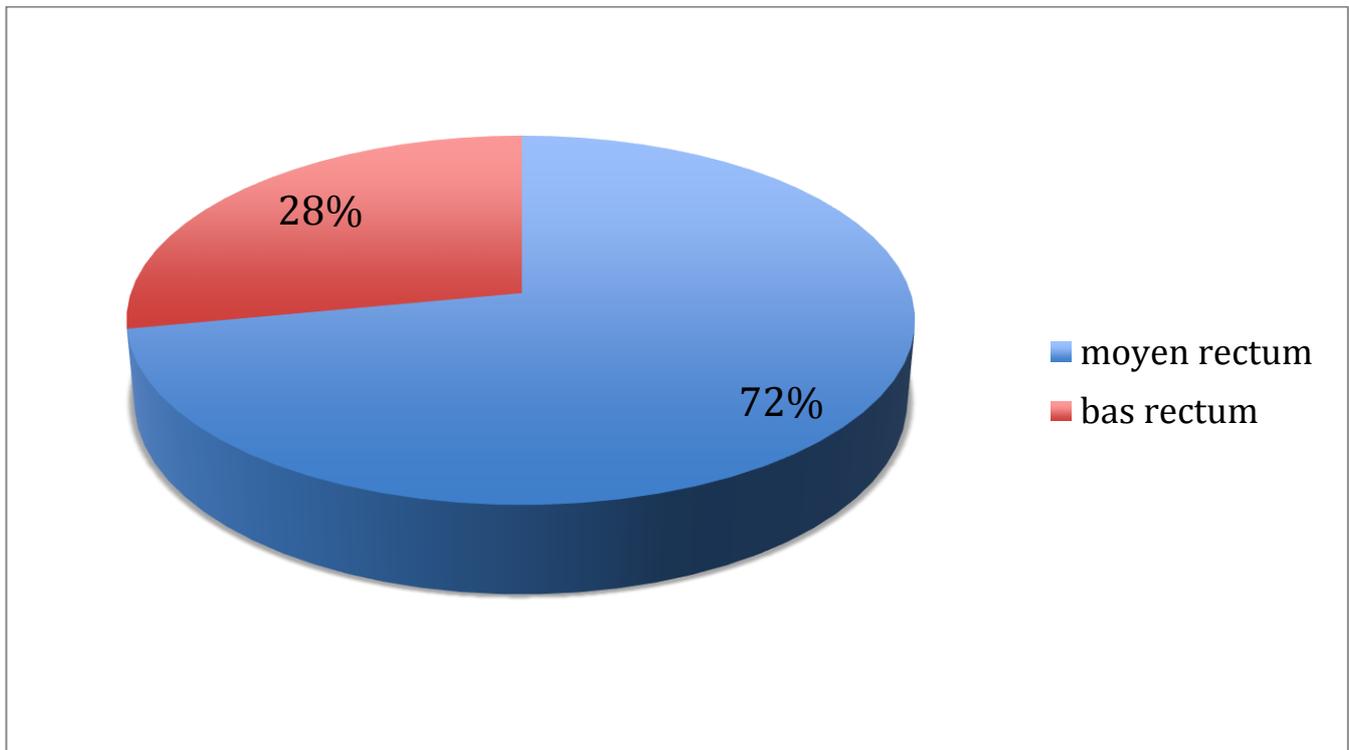


Figure 10 : siège de la tumeur par rapport à la marge anale

5. Données anatomopathologiques : réponse histologique :

Classification ypTNM :

L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a permis la classification des patients selon le ypTNM ; 69% de stade ypT3-4 et 48% classés ypN1-2. (Figure 11 et 12)

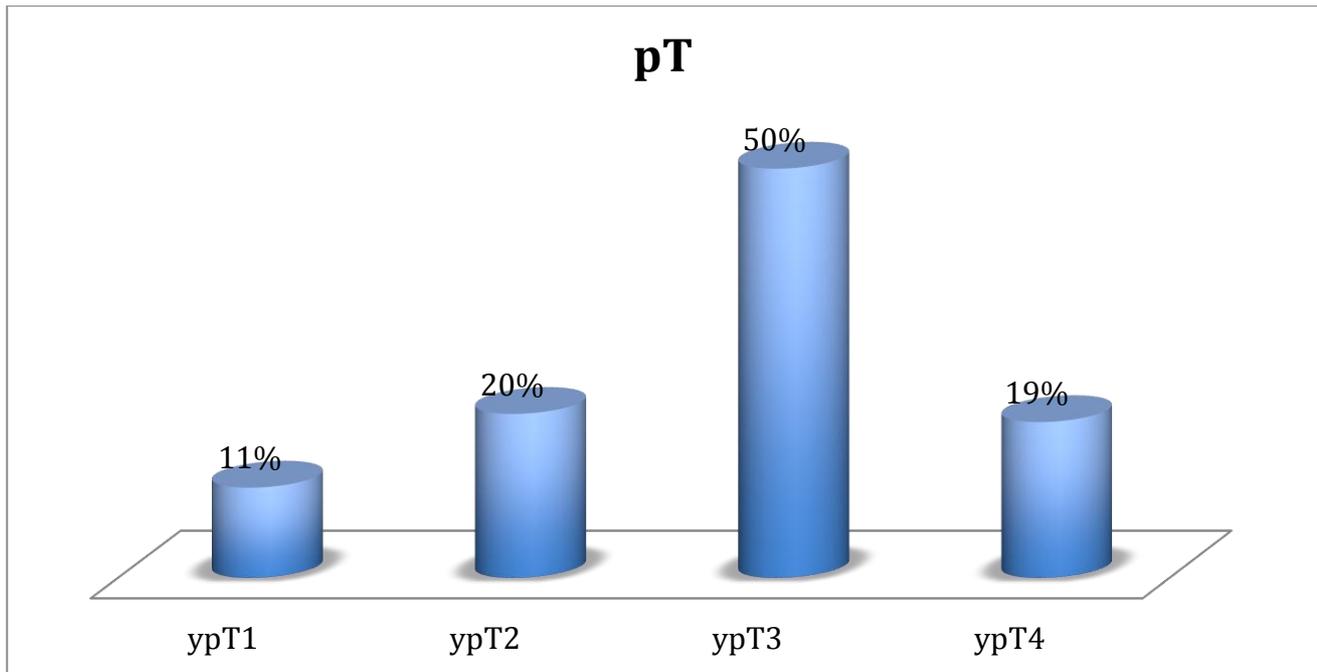


Figure 11 : le Paramètre T selon la classification pTNM

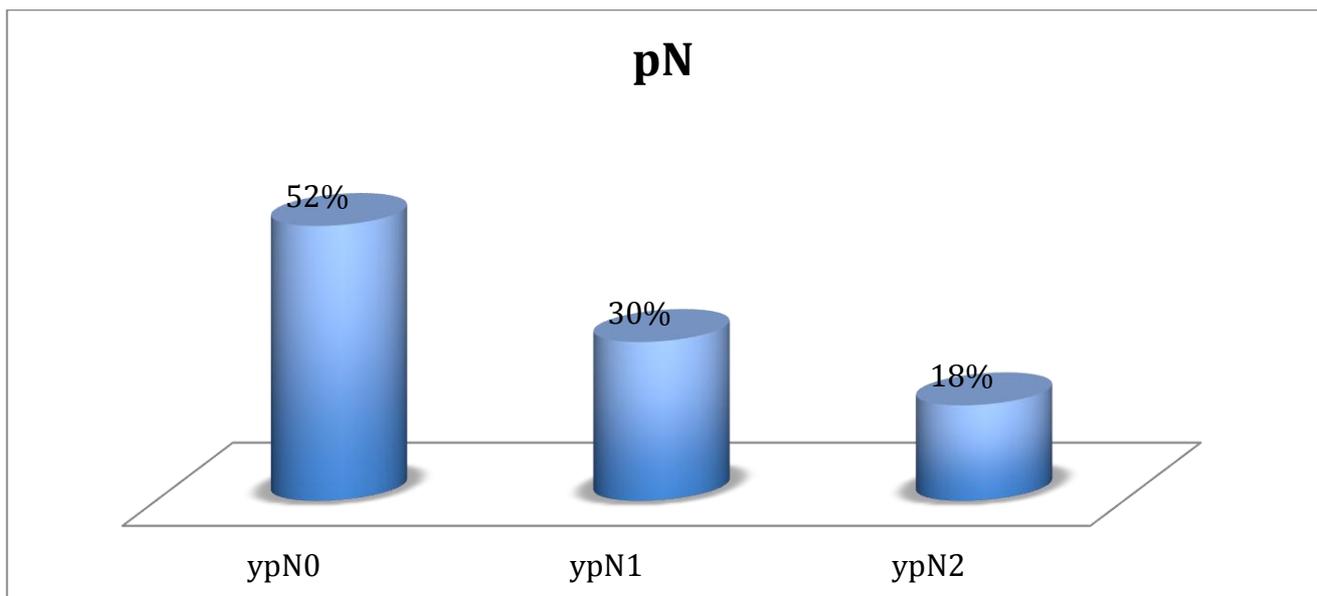


Figure 12: le Paramètre N selon la classification pTNM

6. La PEC thérapeutique :

Après la chirurgie, 80% des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante type XELOX ou FOLFOX et 20 % des malades ont été mis sous surveillance.

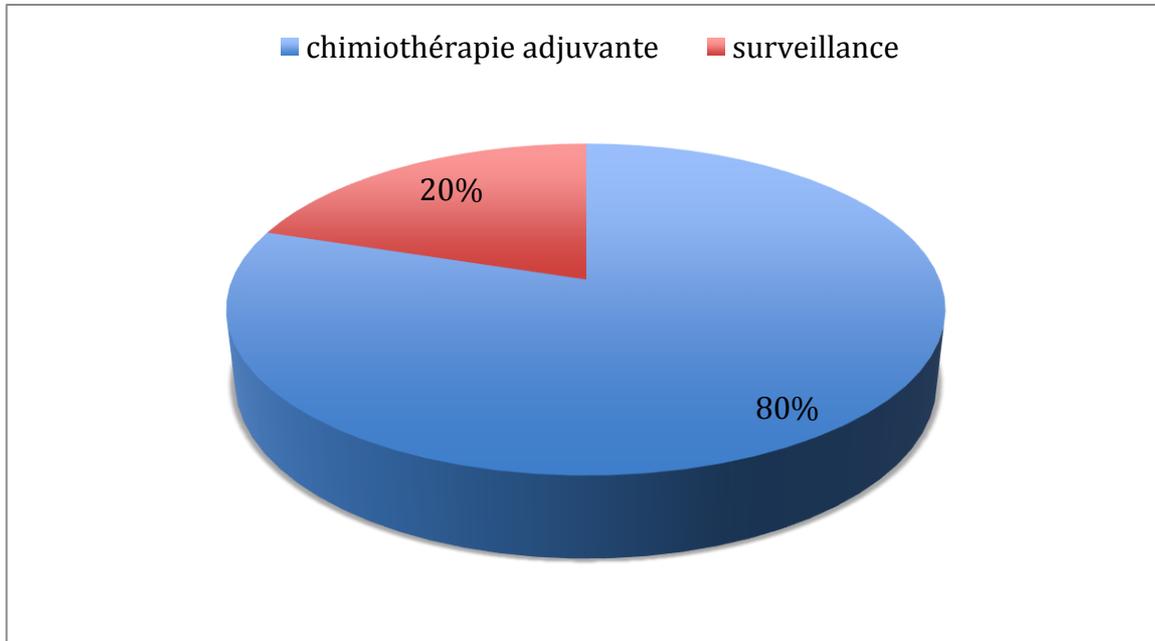


Figure 13: répartition des malades en fonction du traitement adjuvant

7. Analyses de la survie :

a. Population générale:

La médiane de la survie globale de la population générale était de 40 mois (figure 14), IC 95%= [25-56], par ailleurs la survie sans maladie médiane était de 17 mois (figure15), IC 95 %= [7-26].

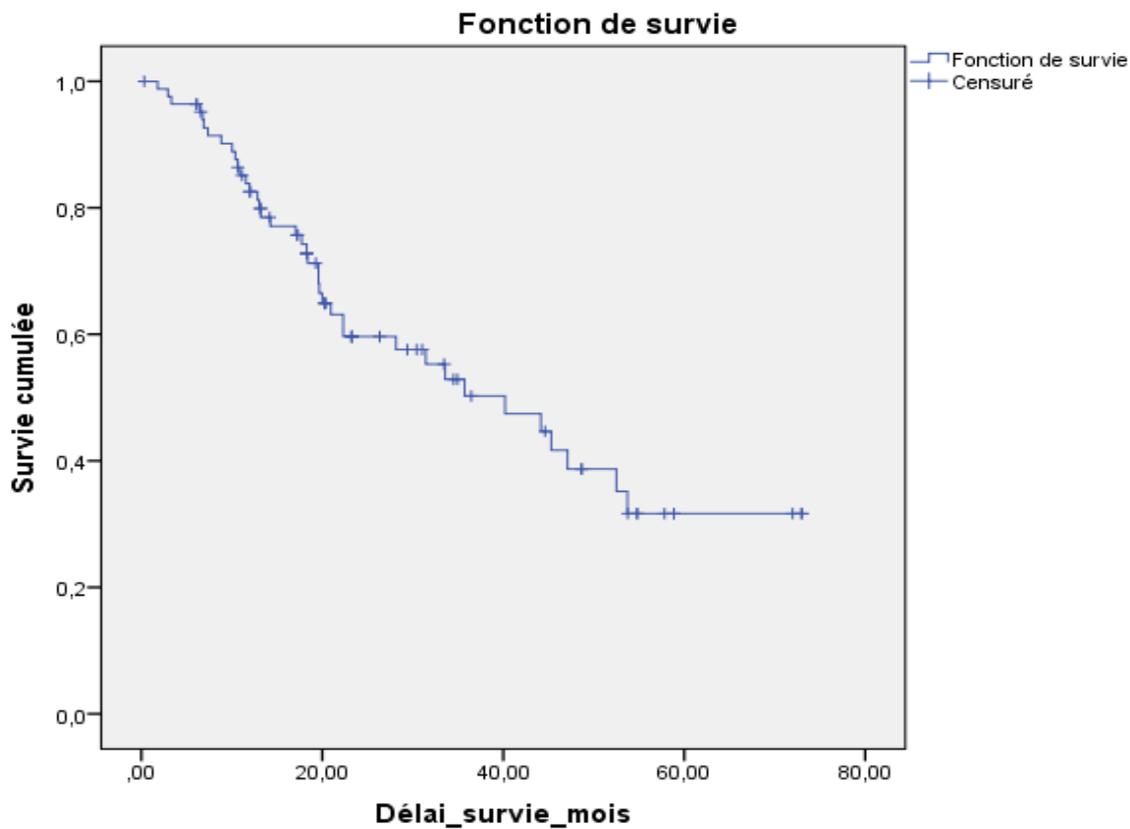


Figure 14: survie globale des patients

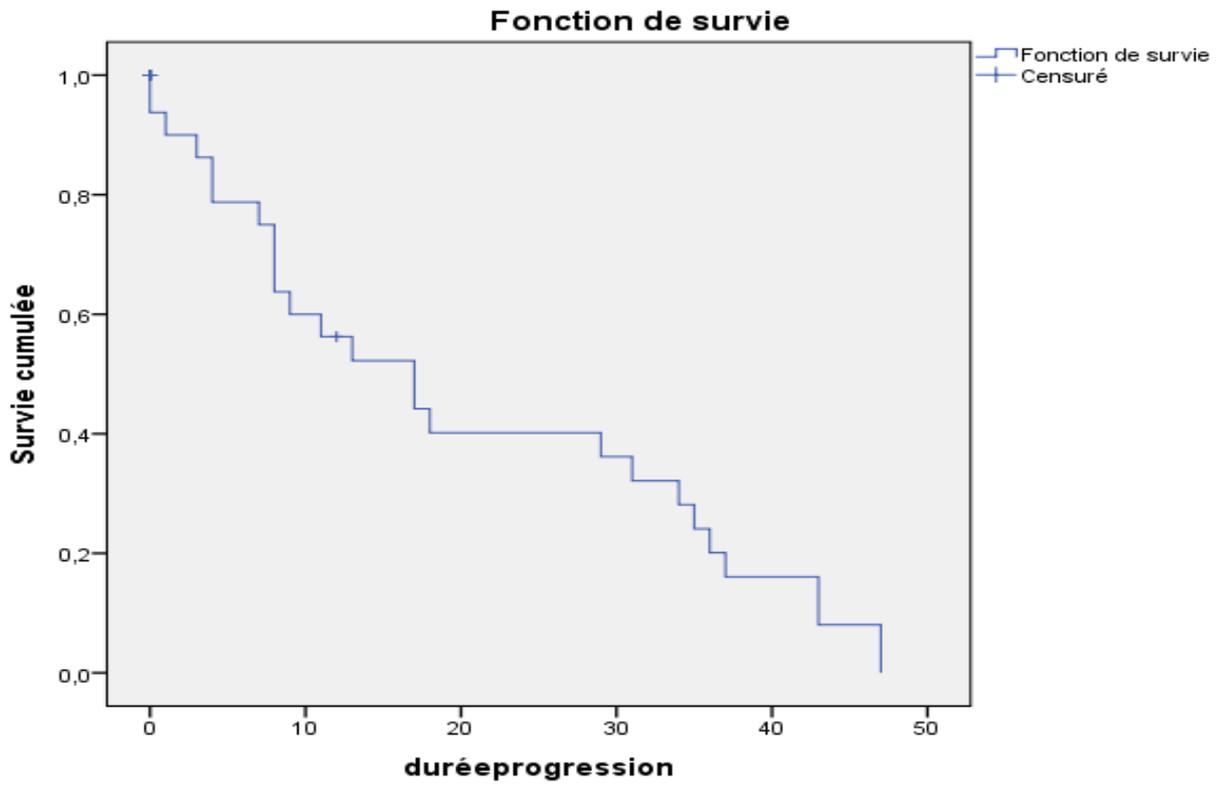


Figure 15 : DFS des patients

b. Analyse de la survie globale selon le critère ypT et ypN:

Dans l'analyse de la survie selon les sous groupes ypT et ypN : la médiane de la survie globale dans le sous groupe ypT1-2 et ypN0 était plus élevée que dans le groupe ypT3-4 ou ypN+ : 40 mois vs 33 mois (p=0.3) et 44 mois vs 31 mois (p=0.6) respectivement. (Figure 16 et 17)

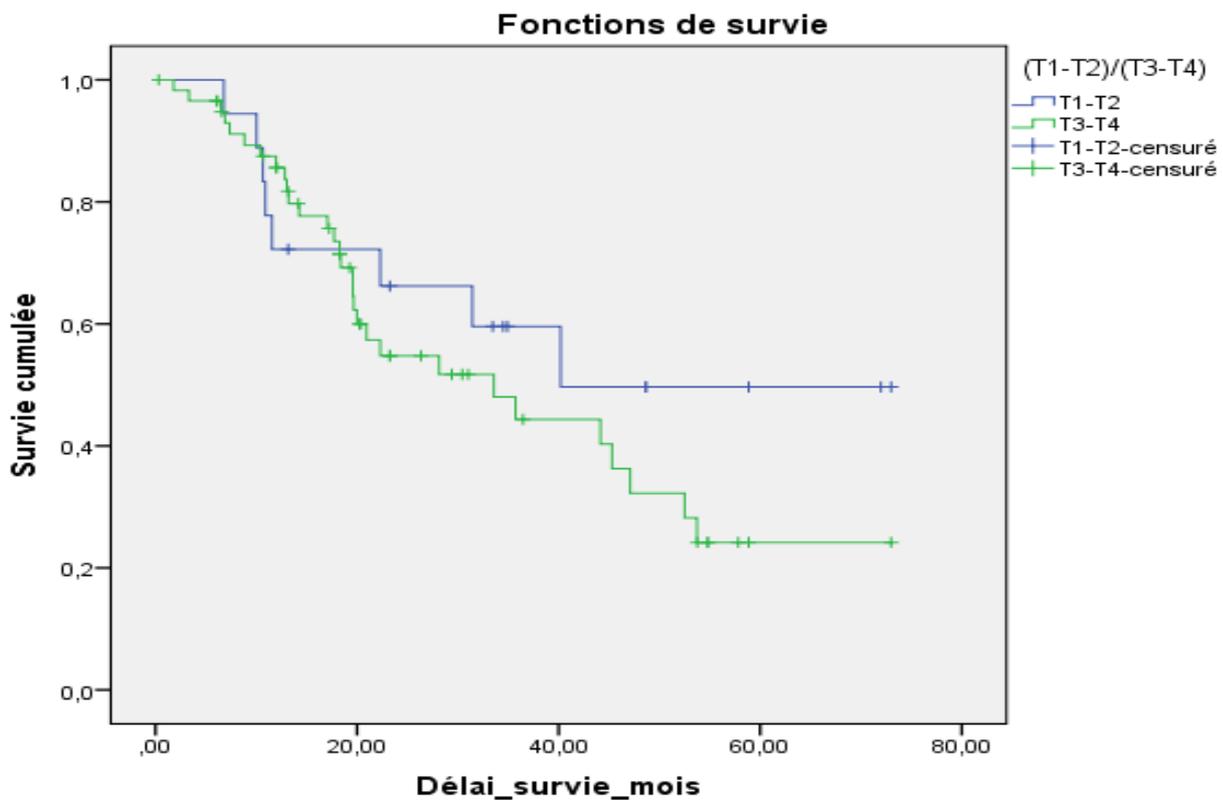


Figure 16: survies globale en fonction du stade ypT

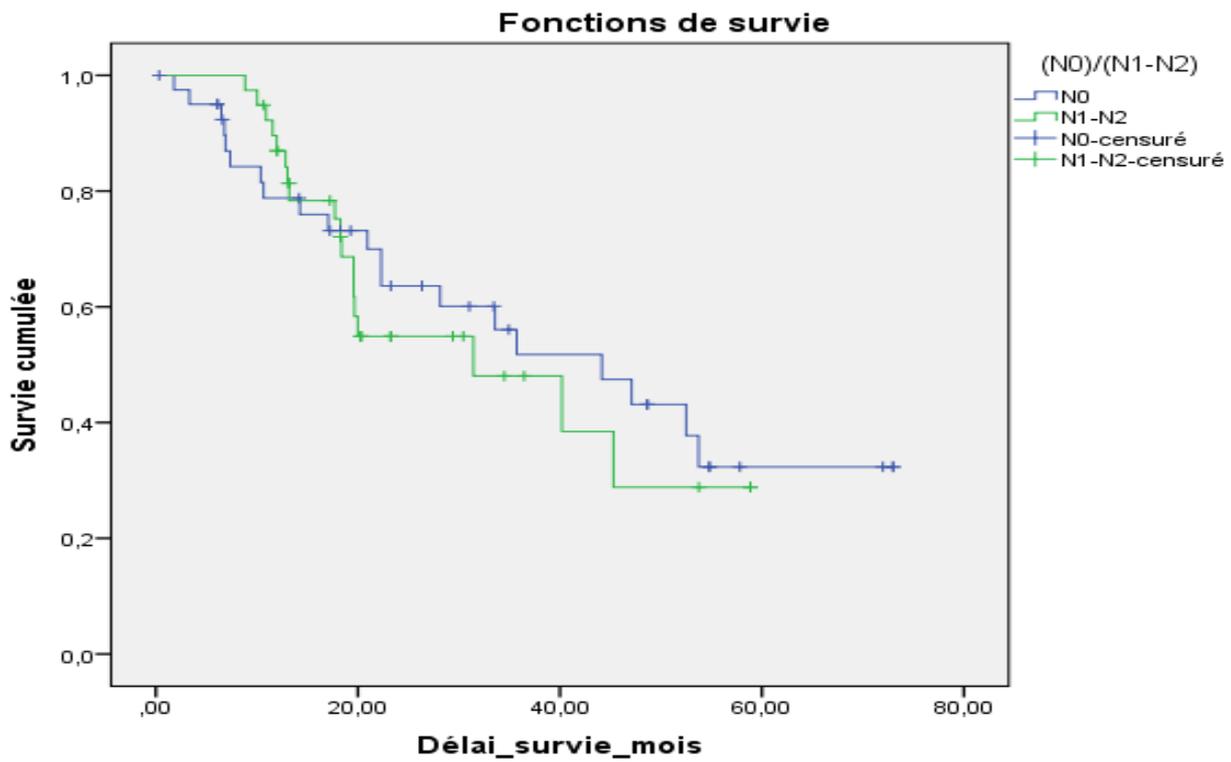


Figure 17 : survies globale en fonction du stade ypN

La survie sans maladie était également meilleure dans le groupe ypT1-2 et ypN0 : 29 mois vs 11 mois ($p=0.05$) et 29 mois vs 13 mois respectivement ($p=0.2$). (figure 18 et 19)

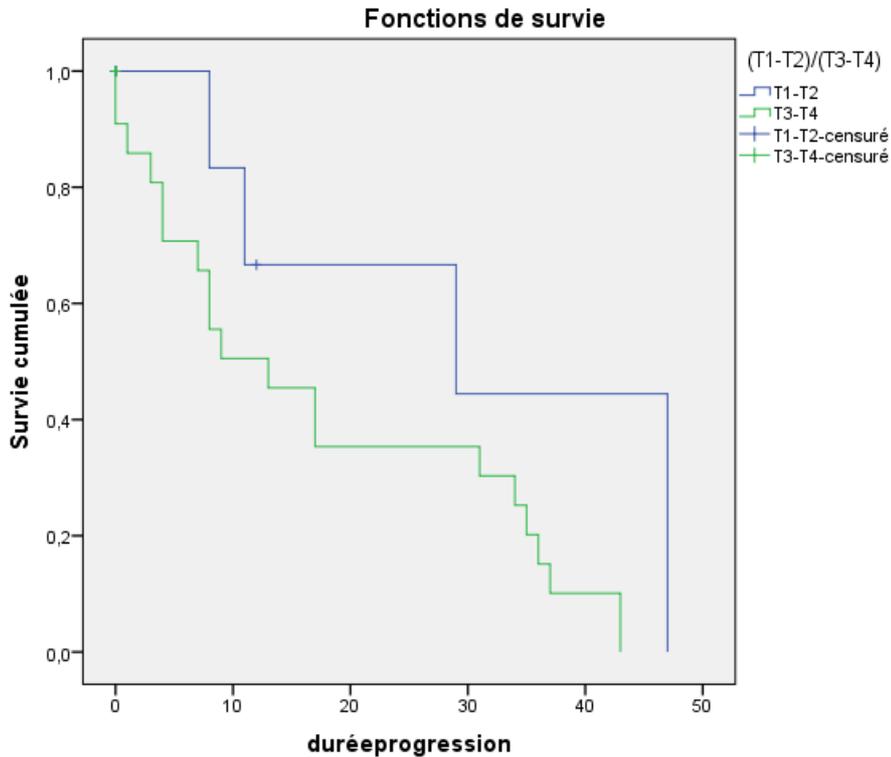


Figure 18 : Survie sans maladie en fonction du stade ypT

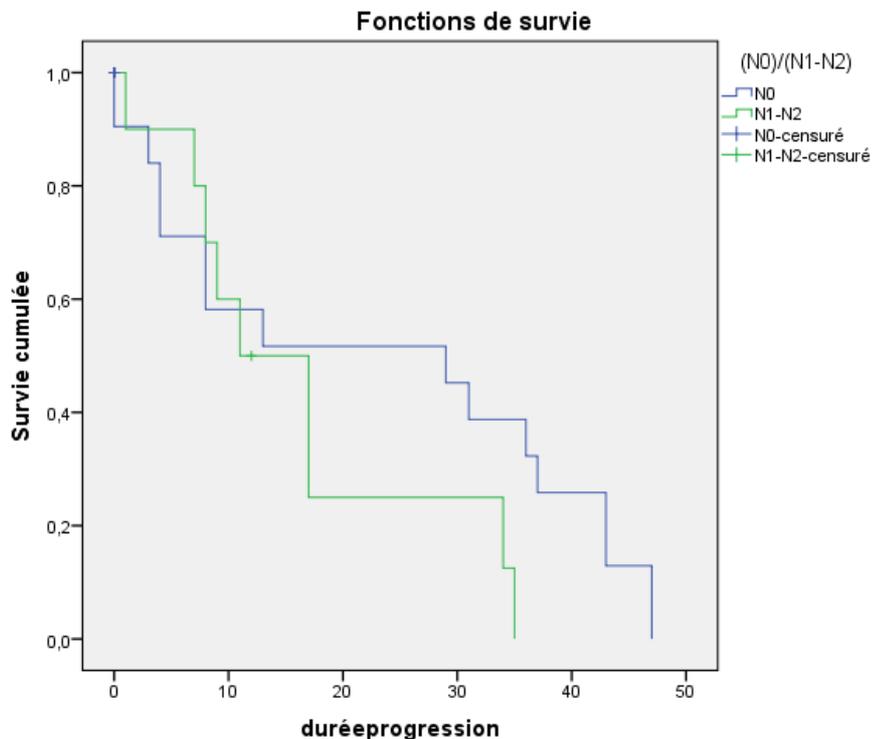


Figure 19: Survie sans maladie en fonction du stade ypN

II. Analyse en fonction des groupes chimiothérapie vs surveillance

1. Comparaison des 2 groupes CA vs surveillance :

L'analyse de la survie en fonction du traitement adjuvant a démontré une amélioration significative de la médiane de la survie globale dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie adjuvante de 40 mois vs 23 mois dans le groupe surveillance ($p=0.036$). (Figure 20)

Par contre il n'y avait pas d'amélioration significative de la survie sans récurrence : 18 mois vs 17 mois ($p=0,14$) (Figure 21)

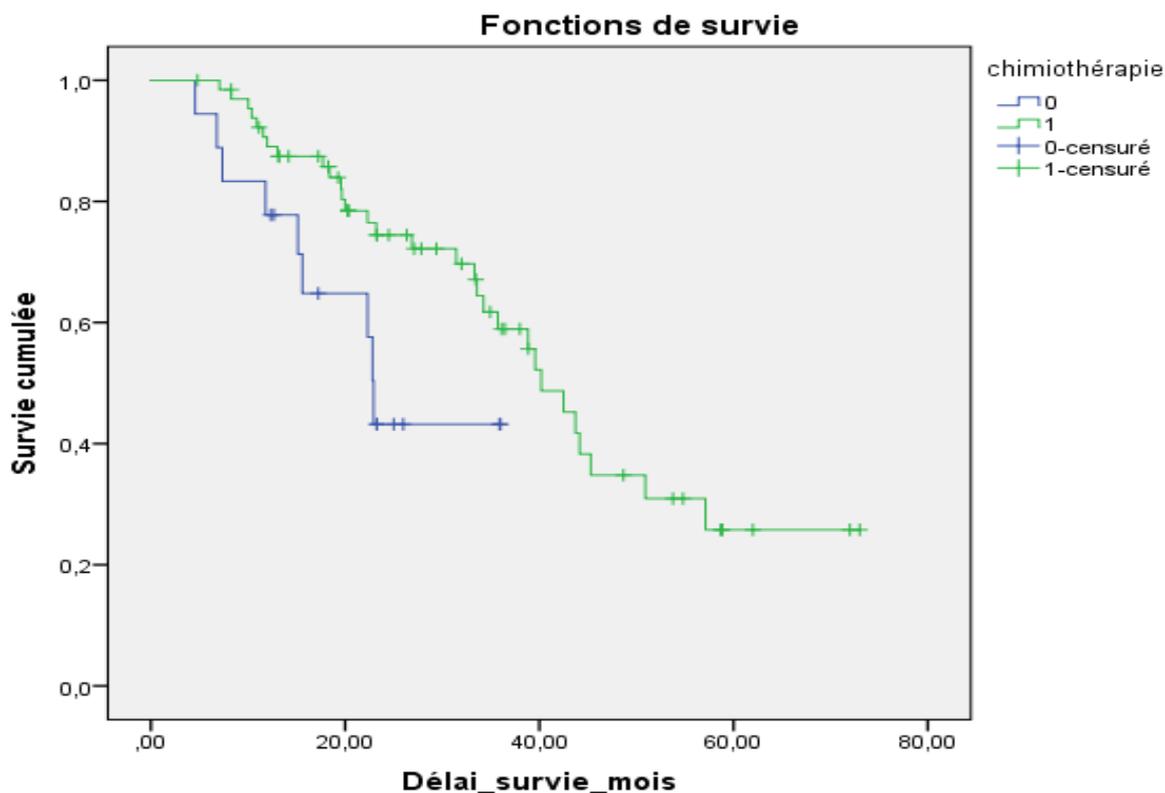


Figure 20 : comparaison de la survie globale entre les 2 groupes CA vs OBS

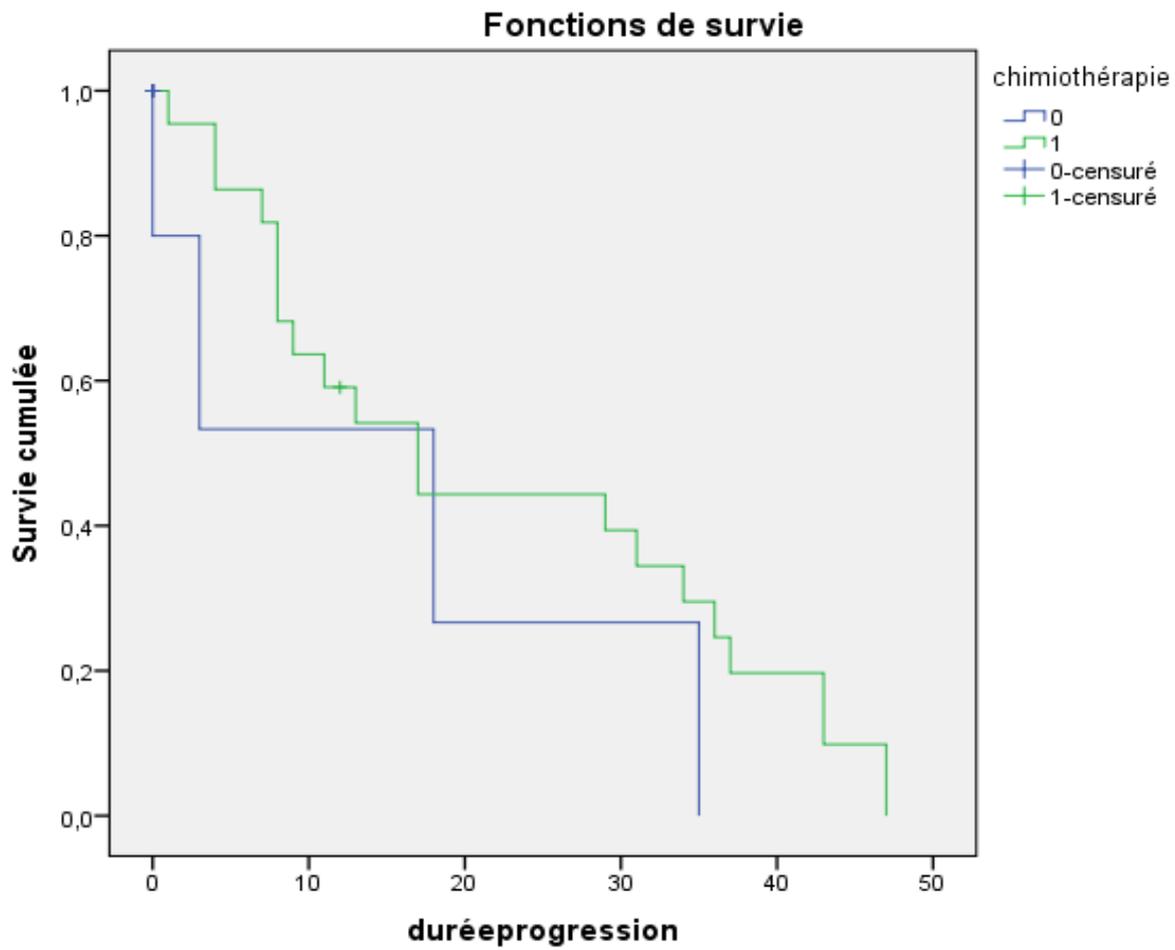


Figure 21 : comparaison de la DFS entre les 2 groupe CA et OBS

2. Comparaison des 2 groupes (CA et OBS) en fonction du stade ypT et

ypN :

Tous les stades (quelque soit le ypT et le ypN) bénéficiaient de la chimiothérapie adjuvante sans aucune différence significative entre les différents sous groupes.

Mais en comparant les sous groupes ypT et ypN chez les patients qui ont reçu une CMT adjuvante, on trouve que la survie reste meilleure dans les groupes ypT1-2 et ypN0 .

Tableau 7 : Survie globale en fonction du critère ypT et ypN

Stage	Traitement adjuvant	moyenne de survie globale/mois	
ypT (1-2) / (3-4)			
ypT1-T2	OBS	16	p=0.058
	CA	52	
ypT3-T4	OBS	21	p=0,5
	CA	39	
ypN+/-			
ypN0	OBS	18	p=0.06
	CA	48	
ypN1-N2	OBS	25	p=0.7
	CA	34	

DISCUSSION

I. Epidémiologie:

1. Fréquence :

La fréquence de l'adénocarcinome colorectal ne cesse d'augmenter constituant la deuxième cause de décès par cancer dans les pays développés.

Plus de 33000 nouveaux cas sont enregistrés par an en France [13] ; environ 4.000 nouveaux cas dans les pays bas et 2.000 cas de décès par an. [14]

Il est difficile de déterminer d'une manière précise l'incidence de cancer du rectum dans la mesure où la plupart des études disponibles traitent les cancers colorectaux dans leur ensemble.

A l'échelle national :

- Au Maroc, l'OMS estime à 1271 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal et à 1185 le nombre annuel de décès. [15] Il faut noter que ce ne sont que des estimations et qu'il n'existe pas de registres de cancer dans notre pays.
- Une étude faite au CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2003 et 2006 a objectivé : 143 cas de cancers colorectaux, dont 50,3% sont des cancers du rectum. [16]
- Une autre étude faite à Oujda entre 2010 et 2014 a colligé 187 cas de cancer rectal, dont 87 opérés soit une moyenne de 37 malades par an. (17)
- **Dans notre série : nous avons colligé au total 300 cas de cancer du rectum sur une période de 6 ans, soit 50 cas par an, dont 90 patients opérés après un traitement néo-adjuvant.**

2. Age :

L'incidence du cancer colorectale augmente avec l'âge, la proportion des cas diagnostiqués double chaque décennie entre 40 et 70 ans chez les hommes et chez les femmes. (17)

Aux états unis : selon une étude épidémiologique sur 139 534 cas de cancer colorectal, 91,5% des patients étaient âgés de plus de 50 ans contre 8,5% âgés moins de 50 ans. [18]

En France, l'âge moyen de survenue de l'adénocarcinome colorectal se situe dans la septième décennie. [17]

Au Maroc, L'âge moyen de survenue du cancer colorectal d'après l'institut national d'oncologie est 51,5 ans.

La moyenne d'âge des malades de service de chirurgie viscérale de l'hôpital Moulay Ismail Meknès était de 47,83 ans (21).

La moyenne d'âge des malades du centre d'oncologie Hassan II d'Oujda était de 58 ans, dont 21% des patients avaient moins de 40 ans. (17] Et dans une étude réalisée à rabat l'âge moyen était 58,2ans. (20)

L'âge moyen dans notre série était semblable à celui rapporté par la littérature : 59 ans, \pm 14,14 avec des extrêmes «24–86ans» (tableau 8)

Tableau 8 : l'âge moyen en années de survenue de CR dans différentes séries nationales

	Age moyen/an
Service chirurgical C hôpital IBN SINA Rabat	57
Service de chirurgie viscérale, hôpital militaire MEKNES	47.8
centre d'oncologie Hassan II d'Oujda	58
Notre série	59

3. Sexe :

La littérature montre une prédominance masculine pour le cancer du rectum. Le sex-ratio H /F se situe entre 1,5 et 1,6. [22,23]

Au Maroc : une étude faite à L'hôpital CHU ibn Sina Rabat a montré une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 1.6 ; même constat dans l'étude faite au CHU Mohammed VI de Marrakech (sex ratio H/F est de 1,22.)

Par contre, dans l'étude du centre d'oncologie Hassan II d'Oujda, une légère prédominance féminine a été retrouvée avec un sex-ratio de 1,27. [19]

Notre étude a constaté également une légère prédominance féminine avec un sexe ratio : H/F à 0,87.

4. Siège de la tumeur :

Le toucher rectal (TR) est le temps primordial de l'examen clinique il permet d'évaluer la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale, la taille de la tumeur mesurée en cm ; si possible on mesure les 2 plus grands diamètres, l'aspect macroscopique et la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds et le tonus sphinctérien.

Dans la littérature, la localisation au tiers inférieur du rectum est la plus fréquente. [24]

Selon une autre étude, le cancer du bas rectum était présent chez 55,7% des cas. [25]

Dans notre étude, La tumeur siégeait au moyen rectum dans 47% des cas, et 43% au bas rectum

II. Modalités thérapeutiques :

1. Buts :

- Obtenir une réponse histologique (PCR) par un traitement néo-djuvant et permettre une résection R0 optimale
- Eradiquer les micros métastases et améliorer la SSR
- Améliorer la SG

2. Moyens :

A. Chirurgie:

-Pierre angulaire du traitement : qualité d'exérèse → facteur pronostique important.

a. Critères d'opérabilité et de résécabilité de la tumeur Ivc:

➤ Critères d'opérabilité :

- L'âge physiologique,
- Le sexe
- Le poids,
- Les comorbidités
- La fonction sphinctérienne anorectale.

➤ **Critères de résécabilités :**

La résécabilité est appréciée par TR (+TV chez la femme) + IRM pelvienne

La tumeur considérée non résécable : si fixée à un organe ou une structure de voisinage au TR et radiologiquement si marge circonférentielle < 1 mm en IRM

Le non résécabilité de type R1 ou R2 est temporaire ou définitive en fonction du type de structure concernée, de la réponse au traitement et du chirurgien.

b. Principes de la chirurgie:

Exérèse complète de la tumeur avec limites saines (marge de sécurité distale >ou = 1 cm) avec curage ganglionnaire mésentérique inférieur minimum de 12 ganglion si ganglion suspect : extemporané.

c. Types de chirurgies :

❖ **Amputation abdomino-périnéale:** consiste en l'exérèse de la totalité de l'ampoule rectale, de l'appareil sphinctérien et du canal anal, ainsi que le mésorectum se terminent par une colostomie iliaque gauche, La colostomie est classiquement placée au niveau abdominal via un trajet sous-péritonéal. L'alternative à la stomie abdominale définitive est la colostomie périnéale.

❖ **Amputation abdomino-périnéale élargie:**

- Chez l'homme, l'AAP peut être élargie à la face postérieure de la prostate, son extension à la vessie nécessitant une pelvectomie totale avec double stomie digestive et urinaire.
- Chez la femme, elle associe à l'AAP soit une hystérectomie totale, soit une colectomie postérieure en cas d'envahissement de ces organes.

❖ **Intervention de HARTMANN :** résection colorectale sans rétablissement de la continuité.

❖ **Interventions conservatrices :**

- La résection antérieure du rectum avec anastomose colorectale.
- Anastomose colo-sus-anale: laisse en place environ 1 à 2 cm de muqueuse de type rectal.
- La résection antérieure du rectum avec anastomose colo-anale
- Exérèse locale par voie trans-anale

d. Les Indications des types d'exérèse :

- ❖ **Cancer du haut rectum :** exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colo-rectale mécanique a priori non protégée.
- ❖ **Cancer du moyen rectum :** exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-anale protégée.
- ❖ **Cancer du bas rectum :** exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si la marge distale est inférieure à 1 cm, notamment si la tumeur envahit le muscle strié ou en cas d'incontinence préopératoire ancienne : amputation abdomino-périnéale.

B. Radiothérapie :

a. Objectifs :

- Downstaging pour les tumeurs localement avancées
- Augmentation de la conservation sphinctérienne

b. Modalités :

➤ **Volume cible:**

- Tumeur rectale macroscopique ou lit tumoral avec marge de 3 à 5 cm au dessus et en dessous + méso rectum

- Relais GG (iliaques internes et pré-sacrés jusqu'à S2-S3)
- Périnée si AAP : +++
- Position : décubitus ventral
- Appareillage :
 - RT conformationnelle après acquisition d'images par scanner et/ou IRM
 - Photons de haute énergie >6 Mv
- Dose :
 - **Protocole classique: 45 Gy (1.8-2 Gy/séance 5 séances / sem)**
 - **Protocole court : 25 Gy (5 x5Gy)**
 - Protocole intermédiaire: 39 Gy (13 x 3 Gy)
- Délai RT-Chirurgie : **6 à 8 semaines** (1 sem pour les protocoles courts)
- Curiethérapie : petites lésions bien différenciées

c. Radiothérapie/ Radio-chimiothérapie concomitante :

- **La RT ou RCC préopératoire** est préférée à la radiothérapie postopératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité sur le contrôle local (26,27).
- **la radiothérapie préopératoire** diminue la fréquence des récurrences locales, y compris en cas d'exérèse optimale du mésorectum (28; 29).
- La supériorité de **la chimioradiothérapie concomitante** par rapport à la radiothérapie préopératoire longue a été démontrée par deux essais multicentriques de phase III (30; 31). Elle augmente le taux de réponse histologique et diminue de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%), au prix d'une majoration de la toxicité dans ces 2 études où l'exérèse du méso-rectum n'était pas systématique.

Une radio–chimiothérapie préopératoire est recommandée pour les cancers T3–T4 du moyen et bas rectum ou pour toutes les tumeurs qui à l'IRM sont à 1 mm ou moins du fascia recti quel qu'en soit le siège et le stade. Elle doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (grade A).

➔ Traitement de référence en Europe depuis 2005: RCC pré–opératoire

d. Choix du type de radiothérapie ou de la chimio–radiothérapie préopératoire

➤ Choix de la chimiothérapie :

- L'oxaliplatine associée à la capécitabine ou au 5 FU (et concomitante d'une radiothérapie normofractionnée) augmente la toxicité précoce de grade 3 ou plus et n'améliore ni la stérilisation des pièces opératoires ni le contrôle local (Aschele, 2011 ; Gérard, 2010 et 2012 ; Schmoll, 2013 ; Allegra, 2015 ; Azria 2017). **La chimioradiothérapie ne doit pas comporter d'oxaliplatine concomitant à la radiothérapie.** (TNCD)
- **La capécitabine** donne des résultats équivalents à ceux du 5 FU (Allegra, 2015 ; Gérard, 2010 ; Schmoll, 2014 ; Hofheinz, 2012).

➤ Protocole RCC :

Le standard français reste donc la chimioradiothérapie longue 45 Gy (1.8–2 Gy/séance 5 séances / sem) (accord d'experts), mais le schéma court 5x5 peut également être proposé en RCP en particulier dans certaines situations : patients âgés pour limiter le nombre de séances.

C. La chimiothérapie :

a. La chimiothérapie adjuvante

- Contrairement au cancer du côlon, il n'existe pas actuellement de preuve irréfutable de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du

rectum, plus par le petit nombre d'études évaluant cette question que par des résultats négatifs.

- **Le dossier du patient doit être discuté en RCP**
- **Dans notre série, la chimiothérapie adjuvante a été réalisée dans 80%.**
- Chimiothérapie par 5FU monothérapie a objectivé une amélioration de la survie des stade II ou III, y compris après RT préopératoire dans l'étude QUASAR.
- Chimiothérapie par 5FU et oxaliplatine a objectivé une amélioration significative de la SSR et SG par rapport au 5FU seul dans l'essai phase II ADORE.
- **Le protocole FOLFOX ouXELOX sont les options préférés (voir chapitre recommandations)**

b. Chimiothérapie néoadjuvante :

- ❖ Une chimiothérapie d'induction (FOLFOX ouXELOX ou FOLFIRINOX) peut être discutée pour les tumeurs non résécables,
- ❖ Une chimiothérapie première ne réduit pas l'efficacité d'une radiochimiothérapie seconde(32)
- ❖ **Données récentes :**

TNT "Total neoadjuvant treatment" : comprenant une chimiothérapie néoadjuvante, suivie de RCC, chirurgie puis CA.

L'idée de ce concept venait du fait que 25 à 30% des patients développent des métastases à distance après une RCC suivie de la chirurgie, en vue de réduire les rechutes métastatiques et d'augmenter le contrôle local de ces tumeurs, plusieurs essais de Phase II randomisés avec des résultats prometteurs ont évalué la place de la chimiothérapie néoadjuvante dans le cadre de la TNT. Dans cet esprit, deux études phase III randomisées présentés à l'ACO 2020, hollandaise et française ont évaluer l'intérêt de la stratégie TNT dans les cancers du rectums localement avancés :

Première Etude: RAPIDO trial: Schéma court de radiothérapie 5X5Gy suivie par chimiothérapie de 18 semaines par FOLFOX (9 cures) ou CAPOX (6cures) puis suivie de 2–4 semaines plus tard de la chirurgie TME. (Total mesorectum excision) dans les cancers du rectum localement avancés. (33)

Deuxième étude : l'Essai PRODIGE23 qui a randomisé 460 patients atteints d'un cancer rectal localement avancé pour recevoir une chimiothérapie première pour 3 mois de Folfirinox (6 cycles) suivie d'une CRT puis d'une chirurgie suivie d'une chimiothérapie adjuvante 3 mois de FOLFIRINOX vs RCC standard: La stratégie TNT périopératoire utilisant la trichimiothérapie FOLFIRINOX réduit le risque de rechute métastatique de 31% à 3 ans avec une augmentation du taux de réponse pathologique complète , ce qui fait de TNT un nouveau standard pour T3–T4, N +.(34)

c. La Tolérance des différentes thérapeutiques :

➤ Complications post-opératoires

❖ La mortalité :

Rare, en fonction de l'âge, des maladies associées et de la forme compliquée ou non du cancer. La mortalité est actuellement inférieure à 5% après ce type d'intervention.

❖ la morbidité :

- Complications Urologiques : Les plaies urétérales ou urétéro-prostatiques , les rétentions vésicales L'infection urinaire
- Infections pélvi-périnéales :
- Fistules anastomotiques , Fistule recto vaginale

➤ Complications liés à la RCC

Dans la récente méta-analyse colligeant plus de 40000 patients (Ma, 2017), la radiothérapie et la RCC préopératoire augmentaient le risque d'infection de paroi :

RCC préopératoire semblait augmenter le risque de fistule anastomotique. En revanche, il n'existait pas d'augmentation statistiquement significative du risque d'occlusion digestive après la radiothérapie et la CRT préopératoire.

Le risque de mortalité post-opératoire était augmenté en cas de radiothérapie pré-opératoire.

Il est à noter que dans le contexte de la RCC, l'utilisation de fluoropyrimidines induit une toxicité digestive de grade ≥ 3 chez 10-40 % des patients, de ses toxicités de grade 3-4 semblent être liées à un déficit enzymatique en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) (35).

➤ Complications liés à la CA

CA vient de rajouter des toxicités chimio induites chez ces patients lourdement traité en néoadjuvant , la tolérance de la chimiothérapie adjuvante reste moyenne dans les différents essais , un arrêt de l'oxaloplatine suite à une neuro-toxicité est fréquent dans les différentes études , ce qui impose encore l'intérêt de discuter l'indication de la CA en RCP en tenant en compte le profil clinique du patient , les toxicités antérieurs....

D. La survie :

Les taux de survie en cas de cancer colorectal sont de 55 % à 5 ans en France. [36]

Au Maroc : dans une étude faite à rabat le taux de survie, à 5 ans est de 43%. [37]

Dans notre étude le taux de la survie à 6ans été de 63%.

a. La survie en fonction du Stade ypTNM :

Les deux facteurs anatomopathologiques pronostiques principaux restent le degré d'infiltration pariétale et l'envahissement ganglionnaire.

La survie était corrélée significativement au stade TNM dans plusieurs études [41,42]

Une analyse groupée de cinq essais contrôlés randomisés aux États-Unis (43), qui a inclus 3791 patients atteints d'un cancer rectal, la survie globale à 5 ans pour le stade T1-2N0 était de 90%, pour T3-4N0 60%, T4N1 30% .

Trois études ont montré que les patients ayant une bonne réponse à la chimiothérapie préopératoire avaient une excellente survie à 5 ans (90% de survie), que la chimiothérapie adjuvante soit administrée ou non (38,39,40).

Dans une étude tunisienne [44] Le stade IV avait le plus faible taux de survie à deux ans (22,7 %), les stades I et II avaient une meilleure survie à deux ans (85,3 %) par rapport aux stades III et IV soit 29,4 %.

Notre étude a montré également une meilleure survie globale dans les groupes ypT1-2 et ypN0 indépendamment du traitement adjuvant.

b. La survie en fonction du traitement adjuvant :

La chirurgie du cancer rectal reste de l'ordre de 20% à 60% selon le stade TNM initial. Dans des essais thérapeutiques récents (Sauer, 2004; Kapiteijn, 2001; Gérard, 2006; Bosset, 2006; Sebag-Montefiore, 2009; Gérard, 2012) ce risque de cancers rectaux T3 ou T4 est resté de 32 à 38% (TNCD).

Cinq essais européens récents (CHRONICLE, QUASAR, EORTC 22921, PROCTOSCRIP, ICNRRT) recrutant 3143 patients atteints d'un cancer rectal de stade II et III ont examiné les avantages de la chimiothérapie postopératoire après traitement néoadjuvant et chirurgie, quatre essais sur cinq ont rapporté des résultats négatifs et

seule l'étude QUASAR a trouvé une amélioration significative de la survie globale dans le groupe chimiothérapie postopératoire (45).(tableau 10).

L'étude EORTC 22921 n'a pas montré d'amélioration de la survie globale chez les patients traités par radio –chimiothérapie préopératoire suivie d'une chirurgie, suivie de 4 cycles de chimiothérapie adjuvante avec 5FU et AF. Avec un recul de 10 ans, cette chimiothérapie adjuvante n'a apporté aucun gain de survie sans rechute ou globale (46); Dans l'essai italien ICNRRT, 635 patients ont été traités par chimio–radiothérapie préopératoire, puis ont été randomisés dans les groupes d'observation et de chimiothérapie postopératoire. Aucune différence de survie globale et sans maladie n'a été rapportée à 5 et 10 ans de suivi. (47, 48)

Cependant, l'essai QUASAR suggère que la chimiothérapie adjuvante aux fluoropyrimidines réduit le risque de récurrence métastatique et améliore la survie après une chirurgie curative pour un cancer rectal de stade II ou III, y compris après RT préopératoire. Cet avantage semble être similaire à celui observé dans le cancer du côlon. (49)

L'essai de phase II ADORE (ADjuvant Oxaliplatin in REctal cancer) en 2014, la seule étude qui a montré un bénéfice de la CA dans les stade II, a comparé une CA par 5-FU + acide folinique à un traitement par FOLFOX6 modifié chez 321 patients opérés après RCT et présentant à l'histologie une tumeur de stade II–III avec résection R0 [50]. Après une médiane de suivi de 38,2 mois, la SSR et la SG à 3 ans étaient significativement plus importantes dans le bras FOLFOX6 modifié (71,6% vs 62,9%, $p=0,047$ et 95,0% vs 85,7%, $p=0,036$ respectivement) ; en analyse de sous-groupe, le bénéfice relatif du FOLFOX pour la SSR était plus important pour les tumeurs de stade III (66,6% vs 57,3% ; HR=0,602 ; IC95% : 0,371–0,977 ; $p=0,04$) que pour les tumeurs de stade II (81,6% vs 71,3% ; HR : 0,744 ; IC95% : 0,334–1,657 ; $p=0,47$).

En outre, une méta-analyse réalisée par Petrelli et al 2015 [51], qui comprenait 16 études randomisées et non randomisées (un total de 5457 patients) a montré que la chimiothérapie adjuvante améliorait significativement la survie sans maladie et globale et les taux de métastases à distance. Cependant, dans les analyses stratifiées, un bénéfice significatif n'a été observé que dans les études non randomisées où les participants qui ont reçu une chimiothérapie étaient souvent plus jeunes, avaient une maladie des ganglions lymphatiques négative et ont montré une bonne réponse à la chimiothérapie préopératoire. (47)

Egalement ; dans une analyse groupée incluant les données individuelles des patients des essais I-CNR-RT, PROCTOR-SCRIPT, EORTC 22921 et CHRONICLE, contrairement au sous-groupe ypII (HR [IC à 95%] de la SG, 0,87 [0,65-1,18]), les mauvais répondeurs, stade ypIII n'ont pas tiré bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (HR [IC à 95%] de la SG, 1,09 [0,86-1,38]) (51). Une pCR, caractérisé comme un down-staging maximal qui peut être atteint par CRT, donne un taux de survie à 5 ans élevé de ~ 85-90% (52,53, 54).

De même; les résultats de notre étude ont montré que l'utilisation de l'AC était associée à une amélioration de la SG; ainsi que que l'analyse des sous-groupes selon la classification ypTNM a montré que les sous-groupes ypT1-2 ou N0 ont une meilleure survie que les sous-groupes ypT3-4 et ypN +, même si les résultats ne sont pas statiquement significatifs, mais nous avons tendance à conclure que l'AC améliore certainement la survie des patients opérés d'un cancer rectal après traitement néoadjuvant mais elle n'améliore pas le pronostic des mauvais répondeurs ce qui fait de la réponse histologique le facteur pronostique le plus important, et cela concorde parfaitement avec les données de la littérature.

Le rôle de la CA s'est encore appuyé très récemment par l'émergence d'un nouveau concept : TNT "Total neoadjuvant treatment" : comprenant une

chimiothérapie néoadjuvante, suivie de RCC, chirurgie puis CA ; l'une des deux études phase III randomisées présentés à l'ASCO 2020, hollandaise et française qui ont évalué l'intérêt de la stratégie TNT dans les cancers du rectum localement avancés, ; l'essai PRODIGE23 ; a considéré la CA comme standard thérapeutique après un traitement néoadjuvant et chirurgie.

Tableau 9 : Données de survie rapporté par les différentes études dans la littérature

	Nombre de patients	période	Traitement pré opératoire	Traitement adjuvant	Adhérence au traitement %	Survie globale OS	DFS	Récidive locale
EORTC 22921	1011	1993–2003	RCC avec chimiothérapie à base de 5FU	4 cures de Lv 5fu	42%	51.8% vs 48.4%, $P = 0.32$	47% vs 43.7%, $P = 0.29$	11.7% vs 11.8%
CHRONICLE	113	2004–2008	RCC avec chimiothérapie à base de 5FU	6 cures de XELOX	48%	89% vs 88%, $P = 0.75$	78% vs 71%, $P = 0.56$	NR
PROCTOR-SCRIPT	437	2000–2003	RCC avec chimiothérapie à base de 5FU	6 à 12 cures de Lv 5Fu ou 8 cures de capecitabine	73%	80.4% vs 79.2%, $P = 0.73$	62.7% vs 55.4%, $P = 0.13$	7.8% vs 7.8%, $P = 0.69$
I-CNR-RT	634	1992–2001	RCC avec chimiothérapie à base de 5FU	6 cures Lv 5FU	58%	70% vs 69.1%, $P = 0.77$	62.8% vs 65.3%, $P = 0.88$	4.5% vs 6.4%
QUASAR	948 rectal cancer	1991–2003	Radiothérapie (21%)	LV5FU	58%	HR = 0.8 (0.6–1.07) ¹	HR = 0.69 (0.51–0.94) ¹	19.8% vs 27.2%
NOTRE ETUDE	90	2014–2019	RCC avec capecitabine	XELOX (8 cures) ou FOLFOX (12 cures)	NR	40 mois vs. 23 $p = 0.036$	18 mois vs 17 mois $p=0,14$	

III. Indications thérapeutiques : Recommandations :

- Le panel du National Comprehensive Cancer (NCCN) recommande pour les stades II et III moyen et bas rectum:

Traitement préopératoire : chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédé d'une chimio-radiothérapie, protocole long ou court

Suivi du **traitement adjuvant:** le choix du schéma thérapeutique dépend de la stadification clinique initiale et du statut CRM prédit, avec FOLFOX ou CAPEOX comme options préférées ou uniquement pour les patients à risque élevé et 5-FU / LV ou capécitabine comme options supplémentaires dans certains cas. Par exemple, ces options de chimiothérapie adjuvante moins intensive pourraient être particulièrement appropriées chez les patients dont le cancer a répondu à un traitement néoadjuvant avec 5-FU ou capécitabine.

Et récemment les recommandations de la NCCN ont inclus la **stratégie TNT** comme nouvelle option thérapeutique (Voir **annexe 1**)

- **Egalement pour la Société Savante Des Maladies Et Cancers De L'Appareil Digestif (SNFGE):** (stade II et III ,moyen et bas rectum)

Traitement préopératoire : chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédée d'une chimio-radiothérapie avec comme référence 50 Gy et capécitabine 1600 mg/m² les jours de RT (CAP 50) (recommandation : grade A).

Le traitement adjuvant sera discuté en fonction du stade pTNM sur la pièce de résection, de la présence d'une résection R1 et de l'administration ou non d'une radiothérapie ou CRT néoadjuvante : après RCT et chirurgie, la survie des patients semble mieux corrélée au stade yp ou pTNM sur la pièce opératoire qu'au cTNM établi sur le bilan morphologique préthérapeutique. (**Voir annexes 2, 3,4,5**)

IV. Surveillance après traitement :

Selon les recommandations de la FNCLCC, et de l'HAS, on peut proposer les schémas ci-dessous.

❖ Dans les 5 premières années :

La surveillance ne doit intéresser que les patients qui pourront bénéficier d'un traitement de la récurrence.

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Échographie abdominale et radiographie de thorax en alternance avec scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 3 mois pendant 3 ans puis scanner thoraco-abdomino-pelvien tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Coloscopie à 3 ans puis délai fonction de la découverte ou non d'adénomes et dans les 6 mois post opératoires si initialement incomplète.

OPTIONS

- Dosage d'ACE trimestriel.
- Scanner thoraco-abdominopelvien en remplacement de l'échographie et de la radiographie de thorax en cas de patient obèse.
- IRM pelvienne si AAP ou si conservation du rectum et de l'anus après traitement néoadjuvant (habituellement RCT) et exérèse locale ou doute sur une récurrence.
- Après 5 ans :
- Le risque de récurrence entre 5 et 10 ans est faible mais non nul de 7,6% .
- Pas de référence : On peut proposer un examen clinique, une échographie, une radio de poumon et une coloscopie dont la fréquence sera fonction de la découverte éventuelle d'adénomes.

CONCLUSION

Les différentes études suggèrent que tous les patients atteints d'un cancer rectal ne bénéficient pas d'une chimiothérapie adjuvante et que seuls certains groupes peuvent répondre au traitement; La réponse histologique après traitement néoadjuvant: le degré de pénétration de la paroi intestinale et l'atteinte des ganglions lymphatiques restent les prédicteurs les plus importants de rechute locale, et de métastases à distance et de survie.

L'absence d'études prospectives pour évaluer l'effet de l'CA est due au fait qu'une pCR n'est atteint que chez environ 10 à 20% de tous les patients atteints d'un cancer rectal (55). De plus, l'observance du traitement dans cette sous-population est généralement médiocre étant donné la possibilité d'une toxicité liée au traitement, la charge financière et la préférence du patient ou du clinicien pour un traitement moins agressif. Dans ce contexte clinique, une approche méta-analytique avec un plus grand nombre de patients peut aider à détecter un effet de traitement faible ou absent.

RESUME

RESUME

Introduction :

La fréquence de l'adénocarcinome colorectal ne cesse d'augmenter constituant la première cause de décès par cancer dans les pays développés. L'association radio-chimiothérapie préopératoire est devenue le standard pour les tumeurs du moyen et du bas rectum, en améliorant le contrôle local. Mais Contrairement au cancer du côlon, il n'existe pas actuellement de preuve irréfutable de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 90 patients qui avaient un adénocarcinome rectal localement avancé prouvé histologiquement opérés après une radio-chimiothérapie néoadjuvante ; les dossiers ont été colligés au service d'oncologie médicale au centre hospitalier Hassan II de Fès durant une période de 6 ans entre janvier 2014 et décembre 2019 .

L'objectif de l'étude est de déterminer la place du traitement adjuvant comme facteur pronostique en utilisant une étude uni-variée, après analyse de la survie selon Kaplan-Meier.

Résultats

Sur l'ensemble des 300 dossiers nous avons colligé 90 patients qui présentaient un adénocarcinome du rectum traités en néo-adjuvant et opérés.

Dans l'analyse de la population globale de l'étude : L'âge médian des patients étaient de 59 ans \pm 14,14 avec des extrêmes «24-86ans». Il s'agissait de 47% d'hommes et de 52 % de femmes. L'examen endoscopique montrait que la tumeur était située au moyen rectum dans 47% des cas, et 43% au bas rectum. Sur le plan

histologique la biopsie a montré que l'adénocarcinome liberkunien était bien différencié dans 70% moyennement différencié dans 28% et dans 2% peu différencié.

Tous nos patients ont reçu une radio-chimiothérapie concomitante protocole CAP 50 suivie d'une exérèse tumorale. L'examen anatomopathologique de la pièce opératoire a permis la classification des patients selon le ypTNM ; 69% de stade ypT3-4 et 48% classés ypN1-2. Après la chirurgie, 80% des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante type XELOX ou FOLFOX et 20 % des malades ont été mis sous surveillance.

La médiane de la survie globale de la population générale était de 40 mois, IC 95%= [25-56], par ailleurs la survie sans maladie médiane était de 17 mois, IC 95 %=[7-26].

Dans l'analyse de la survie selon les sous groupes ypT et ypN : la médiane de la survie globale dans le sous groupe ypT1-2 et ypN0 était plus élevée que dans le groupe ypT3-4 ou ypN+ (40 mois vs 33 mois et 44 mois vs 31 mois respectivement) ; la survie sans récurrence était également meilleure dans le groupe ypT1-2 et ypN0 (29 mois vs 11 mois ($p=0.05$) et 29 mois vs 13 mois respectivement).

Par ailleurs l'analyse de la survie en fonction du traitement adjuvant a démontré une amélioration significative de la médiane de la survie globale dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie adjuvante de 40 mois vs 23 mois dans le groupe surveillance ($p=0.036$), par contre il n'y avait pas d'amélioration significative de la survie sans récurrence. De même, tous les stades (quelque soit le ypT et le ypN) bénéficiaient de la chimiothérapie adjuvante sans aucune différence significative entre les différents sous groupes.

Conclusion :

Le traitement adjuvant dans le cancer du rectum reste toujours un sujet de débats dans les différentes études ; dans notre série nous pouvons conclure que le

traitement adjuvant est un facteur pronostic important influençant la survie globale, mais il ne rattrape pas le pronostic des mauvais répondeurs après un traitement néoadjuvant ; ces résultats restent à confirmer par des études prospectives avec un nombre plus important de patients.

ABSTRACT

Background

Colorectal cancer is the first cause of cancer death in developed countries. Although colon and rectal cancers are frequently grouped as a single disease entity, these malignancies have important differences in treatment approaches ; The preoperative radio-chemotherapy combination has become the standard for tumors of the middle and lower rectum, improving local control. But unlike colon cancer, there is currently no compelling evidence of the benefit of adjuvant chemotherapy in rectal cancer. This study examined the place of adjuvant chemotherapy after a neoadjuvant treatment and surgery in locally advanced rectal cancer, especially in poor responders to neoadjuvant therapy.

Patients and Methods:

Using the medical files collected at the medical oncology department at the Hassan II Hospital Center in Fez , Morocco; patients with rectal cancer diagnosed in 2014 through 2019 who received neoadjuvant CRT(concomitant radio chemotherapy) and surgery with or without AC(adjuvant chemotherapy) were identified. Kaplan-Meier analysis, log-rank tests were used to assess survival.

Results: A total of 90 patients were identified; 70 received AC and 20 did not (observation [OBS] group). Six-year median overall survival(OS) of the general population was 40 months, CI 95% = [25-56], the median disease-free survival (DFS) was 17 months, CI 95% = [7-26]. In the analysis of survival according to the ypT and ypN subgroups: the median OS in the ypT1-2 and ypN0 subgroup was higher than in the ypT3-4 or ypN + group (40 months vs 33 months and 44 months vs. 31 consecutive months); DFS was also better in the ypT1-2 and ypN0 group (29 months vs. 11 months ($p = 0.05$) and 29 months vs. 13 months respectively).The median OS

was 40 months for AC and 23 months for OBS ($p = 0.036$), by against there was no significant improvement in recurrence-free survival.

Conclusions:

In this population of patients with LARC (locally advanced rectal cancer) treated with neoadjuvant CRT and surgery, OS was improved among those treated with AC versus OBS, however AC does not overcome the prognosis of poor responders after neoadjuvant treatment; these results remain to be confirmed by prospective studies with a larger number of patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Khuhaprema T, Srivatanakul P. Colon and Rectum Cancer in Thailand: An Overview. *Jpn J ClinOncol*. 2008;38(4):237-43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Abid L. Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers. *J Afr Cancer*. 2009;1(2):98-103. [[Google Scholar](#)]
3. Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, et al. Colon Cancer: a Review of the Epidemiology. *Epidemiol Rev*. 1993;15(2):499-545. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Tougeron D, Fauquembergue É, Latouche J-B. Immunotherapy for colorectal cancer. *Bull Cancer*. 2013;100(9):871-85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
6. Tougeron, Carcinogénèse colorectale, données fondamentales EMC – Gastro-entérologie, juillet 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1968\(14\)65045-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1968(14)65045-8)
7. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-32.
8. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
9. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:261-8.
10. Muriel Genevay, Pierre Hutter, Pierre O. Chappuis, Patrick R. Benusiglio, Pierre O. Chappuis *Rev Med Suisse* 2011; volume 7. 1502-1506
11. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:385-98.

12. Poulsen ML, Bisgaard ML. MUTYH associated polyposis (MAP). *Curr Genomics* 2008;9:420–35.
13. Lasser P . Cancer du rectum. EMC Appareil digestif 2000 ,9–084–A.23p.
14. Frank JC van den Broek, Eelco JR de Graaf, Marcel GW Dijkgraaf. Transanal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas . *World J Surg* 2010 34:2689–2700.
15. Arfaoui.A , Quyou .A , Soulaymani.A ,Habib,M.Chouli. Cancer colorectal au Maroc. Etude rétrospective dans un centre d'oncologie à Rabat .clinique AL AZHAR 2008.
16. Baich H,Thèse: la prise en charge du cancer rectal CHU Mohammed VI, Marrakech 2007, N° 80
17. KAM M.H, BARBEN C.P, SEOWCHEN. Colorectal in the young: a 12–year review of patients 30 years or less. *Colorect Dis*, 2004; 6: 191–4.
18. national cancer Institute , Colon and Rectal Cancer [en ligne] Disponible sur : <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal>
19. Keli Zaineb, Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale,Thèse de doctorat en médecine, Fès 2013, N°022
20. QACH N. étude rétrospective de patients atteints de cancer du rectum hospitalisés au urgences chirurgicales viscérales (UCV)CHU IBN SINA de RABAT
21. Bennani.O .thèse : CANCER DU RECTUM EXPERIENCE DU SERVICE DE CHIRURGIE VISCERALE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES (A propos de 52 cas) CHU HASSAN II fes. 2014.
22.]Waterhouse J, Muir C, Shannugaratnam K,Cancer incidence in five continents vol IX,Lyon, IARC scientific publications 2007

23. G. Gatta, R. Capocaccia, M. Sant, C. M. Bell, J. W. Coebergh,. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut* 47 (4):533–538, 2000
24. Antonino Anca, Alain Frei, Abdou Ali–El–Wafa, Véra Kessler–Brondolo, Gian Dorta Dépistage du cancer colorectal ; surveillance après résection de polypes coliques ou d'un cancer colorectal *Rev Med Suisse* 2008;4:224–229
25. M. Hamed–Abdelouahab; L. Hamzi; Z. Houa; S. Merouane; F. Mouzali; M. Mahiou; M. Afiane, Traitement du cancer du rectum Expérience du service.
26. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731–40.
27. Sauer R, Liersch T, Merkel S et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO–94 randomized phase III trial after a median follow–up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 1;30(16):1926–33.
28. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ; Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638–46.
29. Breugnot AJ, van Gijn W, Muller EW et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015 Apr;26(4):696–701.

30. 30* .Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 ;355 :1114–1123.
31. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3– 4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol.* 2006;24:4620–5.
32. Renu R Bahadoer, MD Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *VOLUME 22, ISSUE 1, P29–42, JANUARY 01, 2021*
33. Thierry Conroy, Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4007 *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 4007–4007. Published online May 25, 2020.
34. Deenen MJ, Meulendijks D, Cats A, Sechterberger MK, Severens JL, Boot H, et al. Upfront Genotyping of DPYD*2A to Individualize Fluoropyrimidine Therapy: A Safety and Cost Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34:227–34.

35. Lloria MA, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, Picard N, Becquemont L, Verstuyft C, Narjoz C, Schmitt A, Bobin-Dubigeon C, Harle A, Paci A, Poinsignon V, Quaranta S, Evrard A, Hennart B, Broly F, Fonrose X, Lafay-Chebassier C, Wozny AS, Masskouri F, Boyer JC, Etienne-Grimaldi MC. Dihydropyrimidine déhydrogénase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-unicancer and RNPGx networks. *Bull Cancer*. 2018 Apr;105(4):397-407.
36. J.F. Seitz, tumeur du colon et du rectum, faculté de médecine de Marseille ,juin
37. 2007[58] FATHI Sara , Survie et pronostic des patients opérés pour cancer du rectum fmpf , rabat, 2013-05-17
38. Fietkau R, Barten M, Klautke G, Klar E, Ludwig K, Thomas H, Brinckmann W, Friedrich A, Prall F, Hartung G, Küchenmeister U, Kundt G. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1284-1292 [PMID: 16758130 DOI: 10.1007/s10350-006-0570-x]
39. Huh JW, Kim HR. Postoperative chemotherapy after neoadjuvant chemoradiation and surgery for rectal cancer: is it essential for patients with ypT0-2N0? *J Surg Oncol* 2009; 100: 387-391 [PMID: 19582821 DOI: 10.1002/jso.21342]
40. Kiran RP, Kirat HT, Burgess AN, Nisar PJ, Kalady MF, Lavery IC. Is adjuvant chemotherapy really needed after curative surgery for rectal cancer patients who are node-negative after neoadjuvant chemoradiotherapy? *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1206-1212 [PMID: 21935748 DOI: 10.1245/s10434-011-2044-1]
41. SEICEAN R, FUNARIU G, SEICEAN A. Molecular prognostic factors in rectal cancer. *Rom J Gastroenterol*. 2004 Sep; 13(3):223-31.

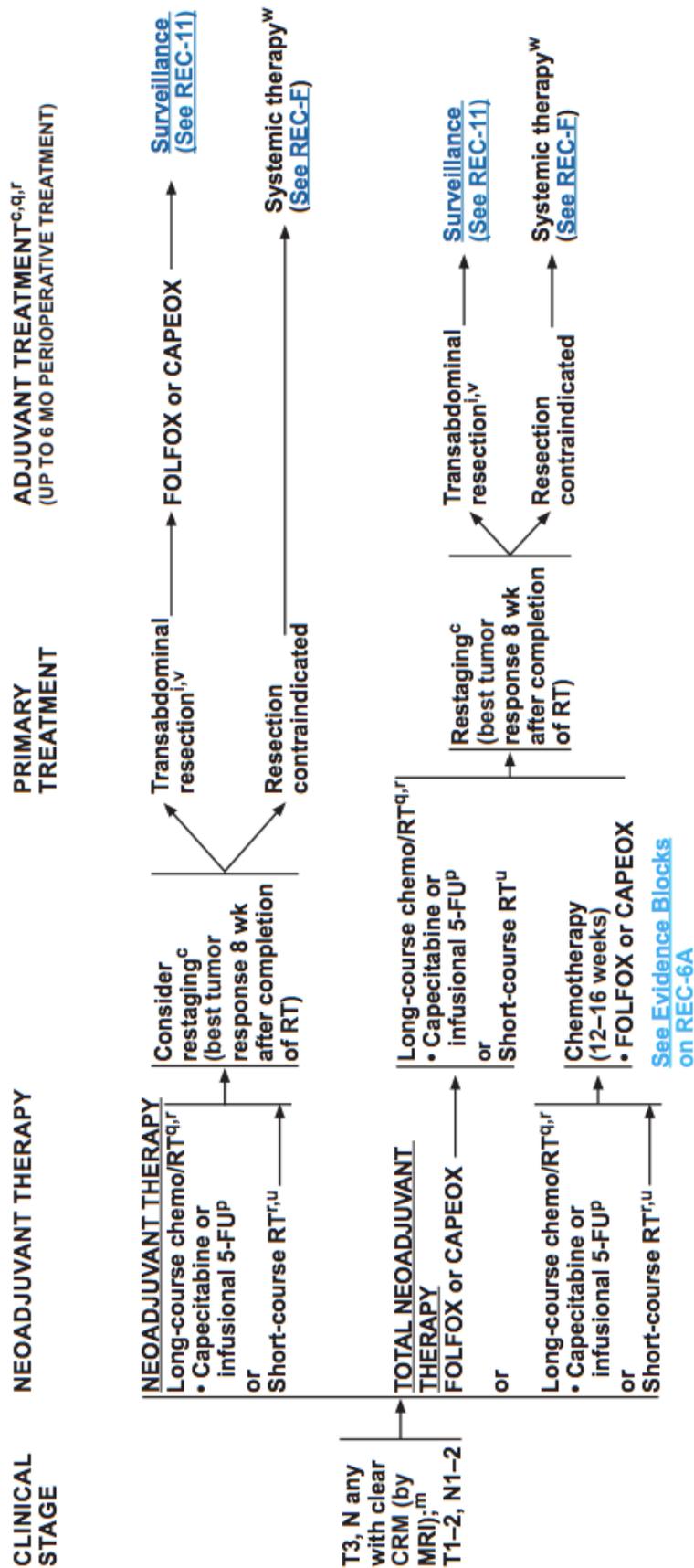
42. KREBS B, KOZELJ M, KAVALAR R, GAJZER B, GADZIJEV EM. Pronostic value of additional pathological variables for long-term survival after curative resection of rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 Jul 28;12(28): 4565–8.
43. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, Wolmark N, O'Connell MJ, Begovic M, Allmer C, Colangelo L, Smalley SR, Haller DG, Martenson JA, Mayer RJ, Rich TA, Ajani JA, MacDonald JS, Willett CG, Goldberg RM. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1785–1796 [PMID: 15067027 DOI: 10.1200/JCO.2004.08.173]
44. N.ARFA, I.HAMDANI, L.GHARBI, S.BEN ABID, B.GHARIANI, S.MANNAI, H.MESTIRI, M.T.KHALFALLAH, S.R. MSABI. Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux : étude analytique uni- et multifactorielle de 150 cas. *Annales de chirurgie* 131(2006) 104–111. Disponible sur science direct.
45. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020–2029 [PMID: 18083404 DOI: 10.1016/S0140–6736(07)61866–2]
46. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Bolla M, Marchal D, Van Laethem JL, Klein V, Giralt J, Clavère P, Glanzmann C, Cellier P, Collette L. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 184–190 [PMID: 24440473 DOI: 10.1016/S1470–2045(13)70599–0]

47. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer: Is it needed? Kristijonas Milinis, Michael Thornton, Amir Montazeri, Paul S Rooney , World J Clin Oncol 2015 December 10; 6(6): 225–236 ISSN 2218–4333
48. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupattelli M, Aristei C, Vidali C, Conti M, Galardi A, Ponticelli P, Friso ML, Iannone T, Osti FM, Manfredi B, Coppola M, Orlandini C, Cionini L. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). Radiother Oncol 2014; 113: 223–229 [PMID: 25454175 DOI: 10.1016/j.radonc.2014.10.006]
49. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007; 370: 2020–2029 [PMID: 18083404 DOI: 10.1016/S0140–6736(07)61866–2]
50. Hong YS, Nam BH, Kim KP, et al (2014) Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol 15: 1245–53
51. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2015; 30: 447–457 [PMID: 25433820 DOI: 10.1007/s00384–014–2082–9]
52. Breugom, A. J. et al. Adjuvant chemotherapy a preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 16, 200–207 (2015).

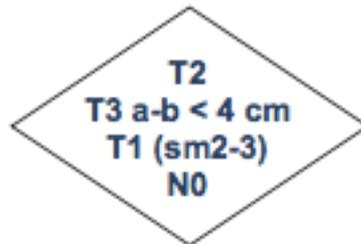
53. Das, P. et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 29, 219–224 (2006).
54. Capirci, C. et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72, 99–107 (2008).
55. Lorimer, P. D. et al. Pathologic complete response rates after neoadjuvant treatment in rectal cancer: an analysis of the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 24, 2095–2103 (2017).

ANNEXES

Annexe 1



Annexe 2



Référence

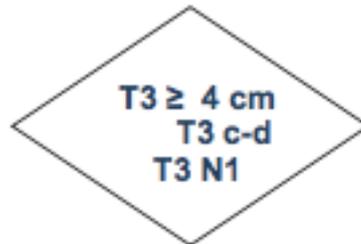
- **Haut rectum (T2 moyen rectum)**
Résection antérieure
Si facteur péjoratif sur pièce opératoire
chimio-radiothérapie postopératoire
- **T3 rectum moyen ou inférieur**
chimioradiothérapie préopératoire Cap 50 (ou CAP 45)
- **T2 inférieur et antérieur**
chimioradiothérapie préopératoire Cap 50 (ou CAP 45)

Options

- Radiothérapie préopératoire seule (50 Gy)
 - Schéma 25/5 si personne âgée
- Si réponse clinique complète après CRT :
discussion expert : exérèse locale ou surveillance
- Si patient inopérable et tumeur du bas/ moyen rectum :
chimioradiothérapie Cap 50 (ou CAP 45) associée à une
radiothérapie endocavitaire

Amputation abdomino-périnéale exceptionnelle

Annexe 3



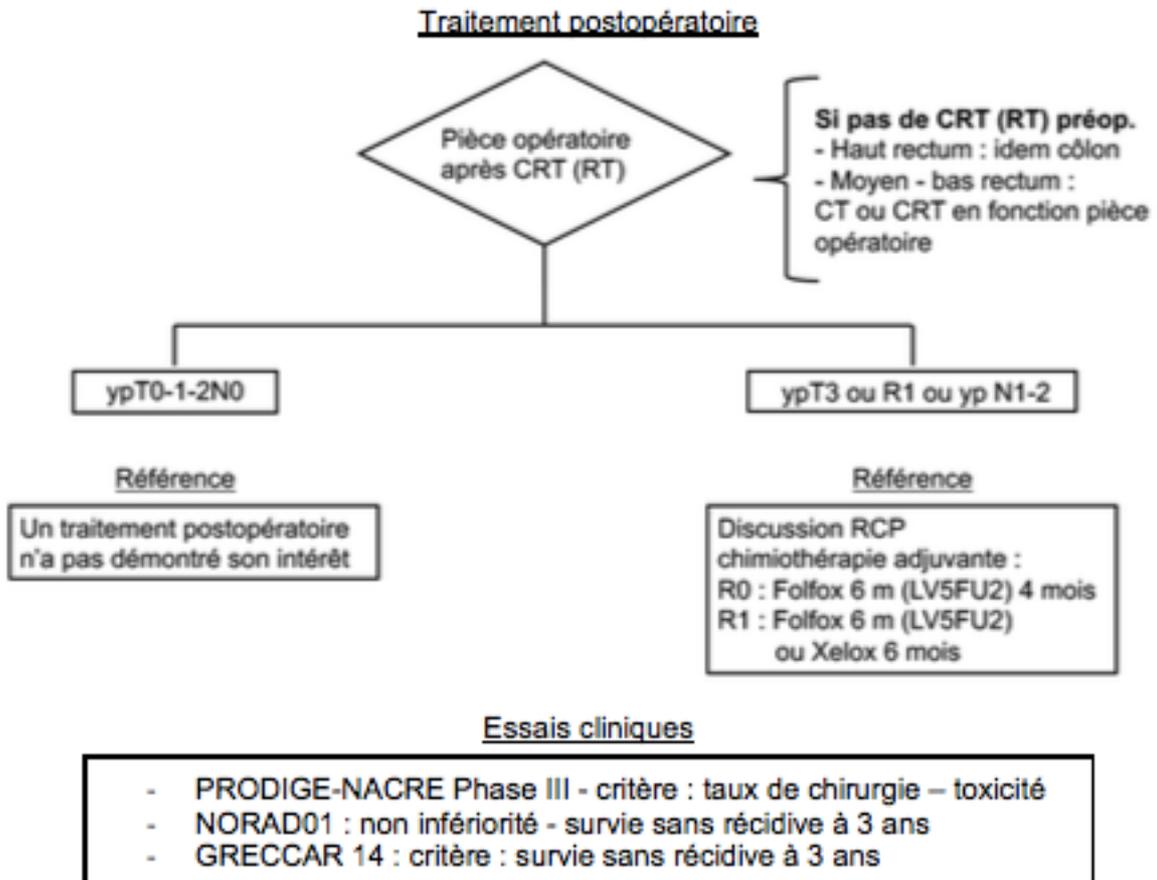
Référence

- **Moyen et bas rectum**
Chimio-radiothérapie préopératoire
Cap50 (ou Cap 45) puis chirurgie (proctectomie)
avec exérèse complète du mésorectum
- **Haut rectum**
Résection antérieure

Options

- **Moyen et bas rectum**
 - Radiothérapie préopératoire seule (50 Gy)
 - Schéma 25/5 si personne âgée
- **Haut rectum**
chimioradiothérapie préopératoire
si risque de chirurgie R1

Annexe 4



Annexe 5



Référence

- CRT puis proctectomie avec exérèse totale du mésorectum
- Chimiothérapie 6 mois post opératoire notamment si ypT3 ou ypN1-2 ou R1 voire ypN0 (si N2 formel)

Options

Si exérèse impossible : radiothérapie 60 Gy

Essais cliniques

- PRODIGE-NACRE Phase III - critère : taux de chirurgie – toxicité
- GRECCAR 14 : critère : survie sans récurrence à 3 ans