



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



Année 2015

Thèse N° 137/15

LES FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE RÉCIDIVE LOCALE APRÈS TRAITEMENT À VISÉ CURATIVE DE L'ADÉNOCARCINOME DU RECTUM

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/07/2015

PAR

Mlle. EL GADDAR FATIMAZAHRA

Née le 20 Août 1988 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du rectum - Récidive locale - Radiochimiothérapie néoadjuvante
Facteurs de risque

JURY

M. IFRINE LAHSSAN.....	PRESIDENT
Professeur de Chirurgie Générale	
M. ELMALKI HADJ OMAR	RAPPORTEUR
Professeur de Chirurgie Générale	
M. AIT TALEB KHALID.....	} JUGES
Professeur de Chirurgie Générale	
Mme. TOUGHRAY IMANE.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. MOUAQIT OUADII.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	

PLAN

INTRODUCTION.....	4
MATERIEL ET METHODES.....	6
RESULTAT	27
DISCUSSION	47
CONCLUSION	68
RESUME	70
REFERENCES.....	74

ABREVIATIONS

AAP	: amputation abdomino-périnéale
ACE	: antigène carcinome embryonnaire
ADK	: adénocarcinome
CCR	: cancer colorectal
EER	: écho-endoscopie rectale
IRM	: imagerie par résonance magnétique
MRC	: marges de résection circonférentielles
RA	: résection antérieure
RCC	: radio chimiothérapie concomitante
RIS	: résection inter-sphinctérienne
RL	: récurrence locale
TDM	: tomodensitométrie
TME	: total mesorectal excision

INTRODUCTION

Au Maroc, selon le registre du cancer de Rabat 2006–2008 [1], le cancer colorectal (CCR) est le 3ème cancer chez l'homme (après les cancers du poumon et de la prostate) et chez la femme (après les cancers du sein et du col utérin) avec respectivement une fréquence de 8,8 % et 7,5%. Il s'agit d'un adénocarcinome dans 95% des cas, parmi tant d'autres (lymphomes, tumeurs endocrines, tumeurs stromales). Le cancer du rectum représente 30 à 40% des cancers colorectaux. Sa prise en charge est l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) faisant intervenir, gastro-entérologues, chirurgiens viscéralistes, radiothérapeutes, oncologues et radiologues.

La prise en charge du cancer du rectum a connu une évolution majeure ces 30 dernières années. Le traitement était exclusivement chirurgical avec de nombreuses complications et un taux de récurrence locale qui dépassait 50%. L'introduction de la radiothérapie néoadjuvante était le premier pas dans l'amélioration du pronostic du cancer du bas et moyen rectum en permettant d'obtenir un « downsizing » tumoral et donc un meilleur contrôle local, et d'améliorer la survie [2,3]. L'adaptation de la résection totale du mésorectum (TME : total mesorectal excision), à partir des années quatre-vingt-dix [4], a permis une réduction remarquable du risque de RL [5,7]. Ce résultat a été optimisé par l'avènement de la radiochimiothérapie néoadjuvante [6] qui a réduit le risque de récurrence de plus de 50%

Notre travail vise à analyser le nombre de récurrences tumorales locales après traitement à visée curative, à identifier les facteurs de risques de ces récurrences et à discuter les modalités de prise en charge thérapeutique.

MATERIEL ET METHODES

I-Matériel :

1-Type d'étude :

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur les patients admis pour adénocarcinome du rectum, au Service de Chirurgie A (CHA) de l'hôpital Ibn Sina du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rabat durant la période de 10 ans, comprise entre le 1er janvier 2004 et le 31 décembre 2013.

2-Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients pris en charge pour un adénocarcinome du rectum prouvé histologiquement, ayant bénéficié d'un traitement néoadjuvant et d'une résection chirurgicale à visée curative.

3-Critères d'exclusion :

Nous avons exclus de notre étude les patients ayant des antécédents de cancer colique, héréditaire ou concomitant, ayant un autre type histologique que l'adénocarcinome, porteurs d'une localisation métastatique, n'ayant pas reçu de traitement néo adjuvant ou non opérés.

II-Méthodologie :

1-Recueil des données :

Nous avons recueilli Les données suivantes : les antécédents personnels et familiaux ; les informations relatives à l'examen clinique général , abdomino-pelvien, pulmonaire, cardiovasculaire et des aires ganglionnaires en particulier inguinaux et sus-claviculaires, à l'examen proctologique (toucher rectal, et

rectoscopie rigide), et ce à partir des registres d'admission, des dossiers des patients, des comptes rendus opératoires et anatomopathologiques. Les patients sont considérés comme ayant une altération de l'état général lorsque la perte de poids dépasse 10%.

Nous avons aussi relevé les valeurs des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19-9), les données de la tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de l'écho-endoscopie rectale (EER).

Les données anatomopathologiques ont été obtenues à partir des registres du service de CHA et d'anatomopathologie de l'Hôpital Ibn Sina.

2-Classification TNM pré-thérapeutique :

La classification pré-thérapeutique repose sur les données cliniques, de l'EER, de la TDM ou de l'IRM. Au final, deux classifications avaient été utilisées :

- uTNM (classification échographie des cancers du rectum) [8] calquée sur le mode la classification TNM (Tableau 1).
- cTNM « Tumor node metastasis classification system », classification des carcinomes colo-rectaux, de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et AJCC (The American Joint Committee on Cancer) [9]. Le symbole « c » correspond au statut du clinicien avant l'intervention chirurgicale (cTNM) (tableau 2).

Tableau 1 : Stadification TNM par ultrasons du cancer du rectum [8].

STADE	ENVAHISSEMENT TUMORAL
Infiltration pariétale	
uT1	Tumeur limitée à la muqueuse et sous muqueuse
uT2	Tumeur limitée à la musculature
uT3	Tumeur infiltrant la graisse péri-rectale
uT4	Tumeur infiltrant les organes de voisinage
Adénopathie	
uN0	Pas d'envahissement ganglionnaire péri-rectal
uN+	Envahissement ganglionnaire péri-rectal
La lettre « u » renseigne sur l'évaluation radiologique par ultrasons du stade TNM	

Tableau 2 : Classification AJCC du cancer colorectal [10].

Primary tumor (T)	
Tx	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial or invasion of lamina propria
T1	Tumor invades submucosa
T2	Tumor invades muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
T4a	Tumor penetrates to the surface of the visceral peritoneum
T4b	Tumor directly invades or is adherent to other organs or structures
Regional lymph nodes (N)	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in 1–3 regional lymph nodes
N1a	Metastasis in one regional lymph node
N1b	Metastasis in 2–3 regional lymph nodes
N1c	Tumor deposit(s) in the subserosa, mesentery, or non peritonealized pericolic or perirectal tissues without regional nodal metastasis
N2	Metastasis in 4 or more regional lymph nodes
N2a	Metastasis in 4–6 regional lymph nodes
N2b	Metastasis in 7 or more regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Metastasis confined to one organ or site (e.g., liver, lung, ovary, non regional node)
M1b	Metastases in more than one organ/site or the peritoneum

3-Traitement néoadjuvant :

La décision thérapeutique relève d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, instaurée depuis Aout 2013, réunissant les chirurgiens, les oncologues, les radiothérapeutes, les radiologues, et les anatomopathologistes pour discuter les différents patients cas par cas. Avant cette date, la prise en charge thérapeutique était décidée au staff du service.

Un traitement néoadjuvant a été mis en route chez tous les patients porteurs d'une tumeur du bas ou du moyen rectum classée T4, T3, T2 bas située ou N+. Il consistait en une Radiothérapie associée ou non à une chimiothérapie.

a-Chimiothérapie préopératoire :

Une chimiothérapie était basée sur la Capécitabine : 1650 mg/m² par jour, per os prise de façon continue sur toute la durée de la radiothérapie, ou son précurseur le 5 Fluoro-Uracile : 200 mg/m² / jour en intraveineuse du 1^{er} au 5^{eme} jour de la première et la dernière semaine de radiothérapie [11,12].

b-Radiothérapie préopératoire :

Deux protocoles thérapeutiques avaient été utilisés :

Le protocole court [13, 14, 15] : comportait soit une dose de

- 25 Gy : 5 Gy par fraction en 5 séances, (5 jours) ou
- 39 Gy : 3 Gy par fraction en 13 séances (17 jours, 5/7jours).

Le protocole long [11]: comportait soit une dose de

- 50 Gy ; 46 Gy : 2 Gy par fraction en 23 séances + un « boost » de 4 Gy : 2 Gy par fraction en 2 séances (35 jours, 5/7jours) ou
- 46 Gy : 2 Gy par fraction en 23 séances (31 jours) ou
- 45 Gy : 1,8 Gy par fraction en 25 séances (35 jours, 5/7jours).

4-Traitement chirurgical :

Tous nos patients ont été opérés selon la technique de l'exérèse totale du mésorectum (TME : Total Mesorectal Excision) [16].

L'intervention était pratiquée sous anesthésie générale.

Deux voies d'abord ont été utilisées dans le geste chirurgical : cœlioscopie ou laparotomie.

Une résection antérieure (RA) avait été pratiquée chez les patients ayant une tumeur du moyen rectum dont le pôle inférieur était situé à plus de 2 cm de la limite supérieure du sphincter anal interne.

Une résection inter-sphinctérienne (RIS) partielle ou totale, avait été pratiquée chez certains patients dont l'assurance d'une marge latérale d'au moins 1 mm était certifiée.

Une amputation abdomino-périnéale (AAP) était indiquée chez ceux présentant une tumeur du bas rectum dont le pôle inférieur était à moins de 2 cm de la limite supérieure du sphincter anal.

En cas d'AAP, un temps abdominal combiné à un temps périnéal était nécessaire.

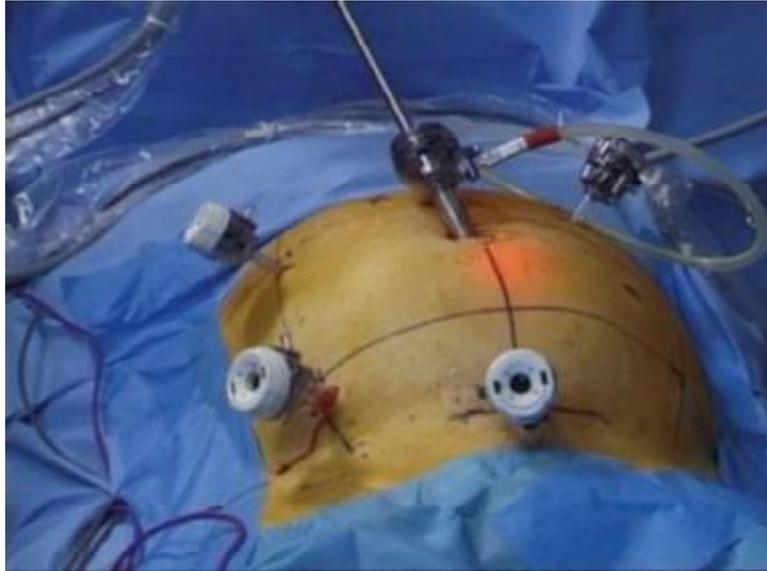


Figure 1 : Position des trocarts pour une résection du rectum par coelioscopie[17].

a- Temps abdominal :

Le temps abdominal débutait par une incision médiane suivie d'une exploration complète de la cavité abdominale à la recherche de carcinose péritonéale, de métastase à distance notamment hépatique ou d'une extension locorégionale de la tumeur.

Une ligature et une section des vaisseaux mésentériques inférieurs étaient effectuées, après le départ de l'artère colique gauche. Cette section était faite à au moins 1 cm de l'aorte pour éviter de léser les nerfs du plexus hypogastrique. Un curage des ganglions mésentériques inférieurs était pratiqué.

Les deux uretères étaient repérés et préservés puis un abaissement de l'angle colique gauche était effectué.

La dissection postérieure débutait après l'individualisation des deux nerfs hypogastriques qui étaient également préservés, puis un décollement du fascia rectal était effectué. La dissection était amorcée ensuite dans le plan séparant le feuillet pariétal du fascia pelvien en arrière, du fascia recti en avant. La libération du

mésorectum des parois postéro-latérales du pelvis se faisait de la manière la plus atraumatique possible. La dissection se prolongeait en dedans des plexus pelviens latéraux, se poursuivait ensuite jusqu'au plan des releveurs de l'anus. Au niveau de la 4^e vertèbre sacrée, on pratiquait une section du ligament sacro-rectale, ce dernier était emporté avec le rectum (figure 2).

En avant, après incision du péritoine sur le versant antérieur du cul-de-sac de Douglas, la ligne de dissection passait au devant de la cloison recto-vaginale chez la femme (au contact de la paroi postérieure du vagin) et de l'aponévrose de Denonvilliers chez l'homme (au contact des vésicules séminales et de la prostate) jusqu'à la base de la prostate où elle était recoupée.

L'exérèse totale du mésorectum était menée dans le plan compris entre le fascia viscéral et le fascia pariétal (dissection de type extra-fascial). (figures 3,4)

En l'absence d'atteinte du fascia recti, la préservation des plexus nerveux autonomes (branches du sympathique lombaire dont dépend l'éjaculation et branches du parasympathique sacré, dont dépend l'érection) à destinée génito-urinaire était recherchée. En cas de conservation sphinctérienne, la section rectale était faite à au moins 1 cm sur le bord inférieur de la tumeur. En cas d'amputation abdomino-périnéale, l'exérèse était pratiquée de façon cylindrique perpendiculaire à l'axe du rectum, ce qui supposait avoir mobilisé au moins en arrière, le rectum et son méso, jusqu'au plancher pelvien. Cette mobilisation préalable permettait d'éviter que la section du mésorectum ne se fasse obliquement, avec un effet « cône » (en sablier) qui comporte le risque de laisser en place du méso distale, siège d'éventuelles structures tumorales.

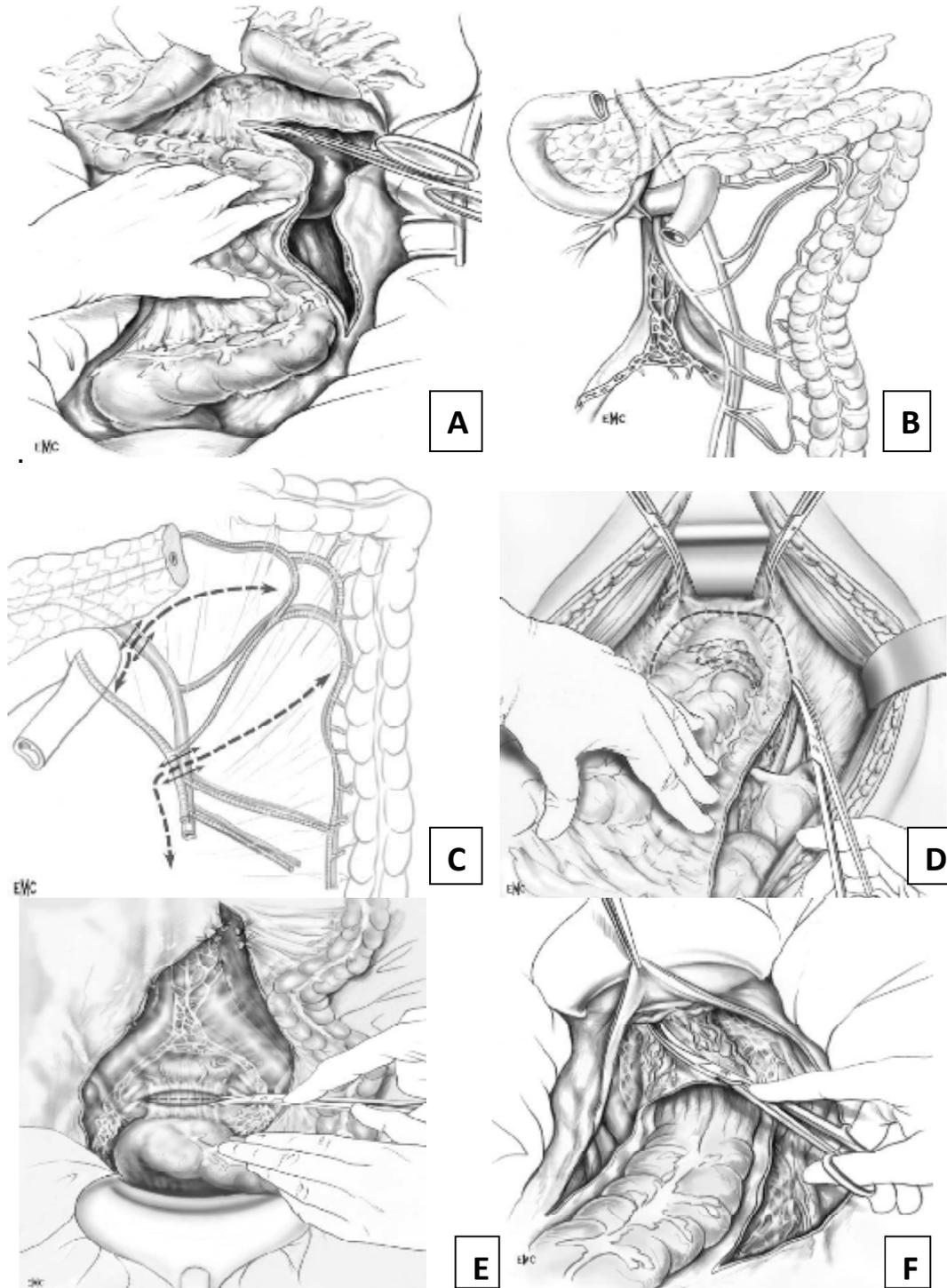


Figure 2 : Temps abdominal d'une amputation abdominopérinéale. (A) Mobilisation de l'angle colique gauche. (B) Disposition des vaisseaux mésentériques inférieurs et rapport de l'artère mésentérique inférieure avec le plexus nerveux hypogastrique supérieur. (C) Ligature des vaisseaux mésentériques inférieurs. L'artère mésentérique inférieure est liée et sectionnée près de son origine sur l'aorte. (D) Incision du péritoine pelvien. (E) Décollement postérieur du rectum pelvien. (F) Décollement antérieur du rectum pelvien chez l'homme [19]

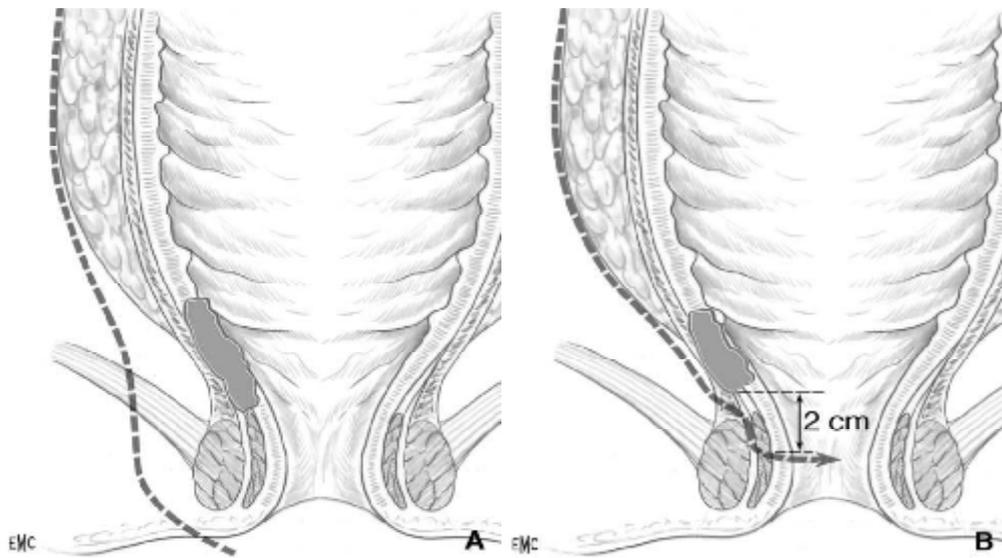


Figure 3 : A : Cancer du rectum touchant le canal anal ou situé à moins de 1 cm du sphincter ; plan de la dissection lors d'une amputation abdominopérinéale du rectum. B : Cancer du bas rectum ; plan de la dissection lors d'une proctectomie avec résection intersphinctérienne.[19].

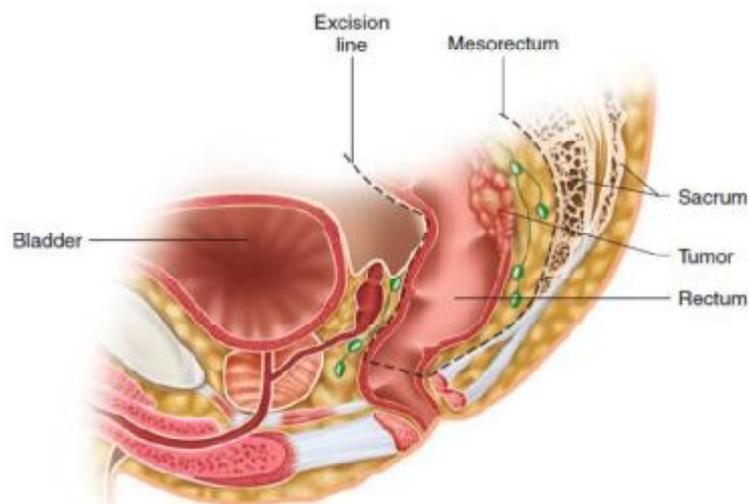


Figure 4 : Plan de l'excision totale du mesorectum [10].

b- Temps périnéal :

Le temps périnéal débutait par la fermeture en bourse de l'anus, avec conservation du fil comme tracteur. Une incision cutanée passant à au moins 2 cm des berges de l'anus était réalisée. L'incision était sous forme de losange à grand axe vertical ou plus ou moins arrondie. Une traction sur la collerette cutanée facilitait la section du tissu cellulo-graisseux sous-cutané en avant jusqu'au raphé ano-bulbaire, latéralement dans les fosses ischio-anales en arrière jusqu'à la pointe du coccyx repéré au doigt puis jusqu'au raphé ano-coccygien.

Après libération du canal anal, la dissection du rectum périnéale débutait par sa face postérieure puis sa face antérieure après repérage et contrôle de l'urètre grâce à la sonde urétrovésicale mise en place avant l'intervention. Enfin la section des faisceaux antéro-latéraux des releveurs était pratiquée et la dissection se terminait par l'extériorisation de la pièce d'exérèse à travers la brèche périnéale (figure 5).

c- Fin de l'intervention :

L'intervention se terminait par une anastomose colo-rectale (termino-terminale) avec coloplastie transverse, ou colo-anales (latéro-terminale), avec confection d'un réservoir en « J ». L'anastomose était faite mécaniquement ou manuellement suivi d'une iléostomie de protection sur baguette (en cas de RA). Lorsqu'une AAP était pratiquée, l'intervention était complétée par une colostomie iliaque gauche définitive après fermeture périnéale ou par une colostomie périnéale simple ou pseudo-continent (technique de Schmidt [18] ou séromyotomie longitudinale avec plicature selon la technique du service de Chirurgie A (Maaoui et

Oulbacha)) . Une vérification de l'hémostase et de l'étanchéité (à l'air ou au sérum) était effectuée, puis Fermeture plan par plan des incisions.

Au final la pièce opératoire avait une forme cylindrique avec une surface lisse intacte et avec une marge de résection circonférentielle régulière. L'aspect du mésorectum était caractéristique, avec ses deux joues postéro-latérales, séparées par un petit sillon médian, entouré par le fascia recti, d'aspect lisse.

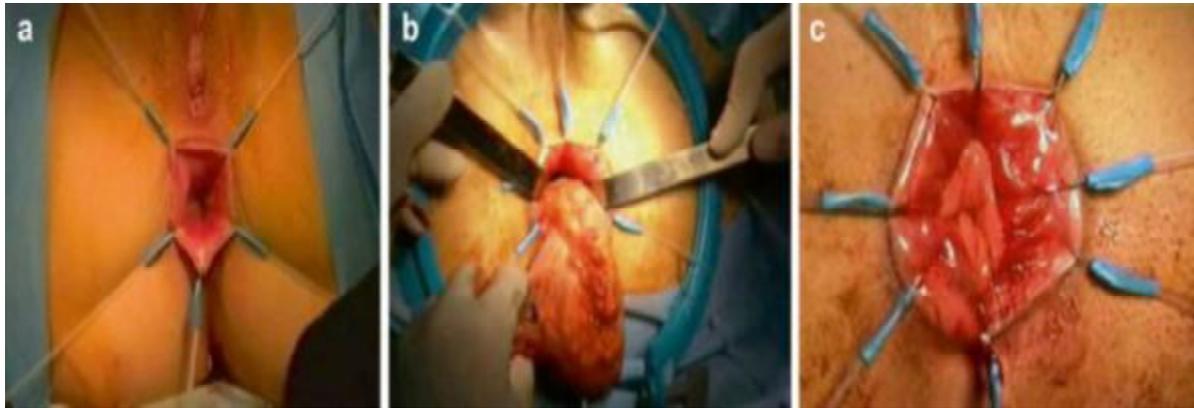


Figure 5 : Temps périnéal. (a) exposition périnéale. (b) extraction trans-anale de la pièce opératoire. (c) anastomose colo-anale.[17].

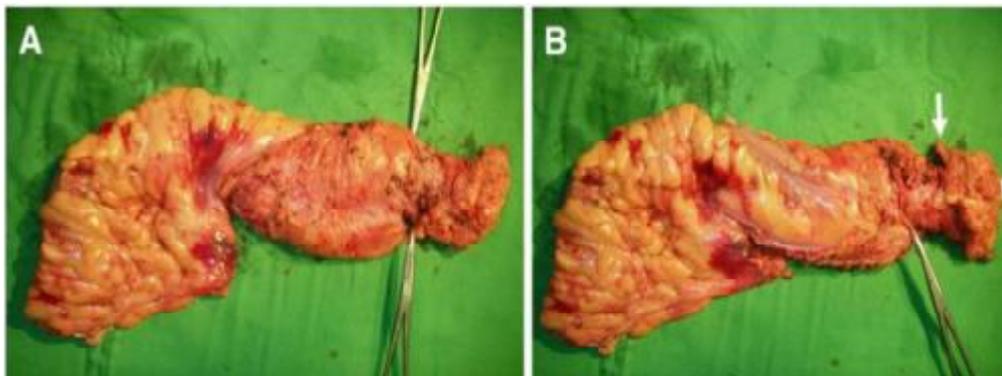


Figure 6 : Pièce chirurgicale d'AAP pour cancer du bas rectum. A, mesorectum du bas rectum avec ses courbures naturelles. B, mesorectum antérieur gardé intact, canal anal couvert du sphincter anal externe (flèche blanche)[10].

5-Examen anatomopathologique :

Toutes les pièces opératoires de résection rectale ont été envoyées au service anatomie pathologique à l'état frais, non fixées, fermées ou quelque fois ouvertes (figure 6). L'examen anatomopathologique des pièces de résection comportait un examen macroscopique et microscopique [20].

a- Un examen macroscopique doit préciser les éléments suivants:

- La longueur de la pièce de résection (en cm).
- La présence ou non d'une tumeur.
- La distance tumorale par rapport à la tranche de section longitudinale distale (en cm) .
- La distance tumorale par rapport à la ligne pectinée (en cm) en cas d'AAP.
- Le pourcentage d'envahissement de la circonférence.
- L'aspect de la tumeur (bourgeonnant, ulcéré, infiltrant, plane).
- L'état du fascia-recti (mésorectum : complet, presque complet ou incomplet).
- L'évaluation des marges d'exérèse chirurgicale :
 - Proximale et distale (situation par rapport à la tumeur).
 - Circonférentielle (latérale = clairance) : la plus petite distance en mm entre la surface du mésorectum encrée et toute structure tumorale.

b- Examen microscopique comporte les éléments suivants :

- Le niveau d'infiltration dans la paroi.
- La détermination de la marge circonférentielle.
- La différenciation tumorale : bien, moyenne ou peu.
- La présence de colloïde muqueuse plus de 50 %.

- L'analyse des ganglions régionaux en précisant le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions atteints. Un nombre minimum de 12 ganglions lymphatiques prélevés est recommandé par le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) depuis l'an 2000 [21].
- L'envahissement vasculaire.
- L'engainement tumoral péri-nerveux.

c- Classification du résidu tumoral :

La marge latérale ou marge circonférentielle de résection, ou clearance chirurgicale est la distance en mm entre la tumeur et la limite de résection (marquée à l'encre de chine) : on considère que la marge est envahie, quand cette distance est inférieure à 1 mm [22,23]. On distingue trois catégories :

- R0 : pas de tumeur résiduelle.
- R1 : tumeur résiduelle microscopique.
- R2 : tumeur résiduelle macroscopique.

Le ratio de ganglions lymphatique est calculé en divisant le nombre de ganglions envahis par le nombre de ganglions examinés [24]. Nous avons utilisé des valeurs seuils à 0,17, 0,41 et 0,69 [39].

d- Classification tumorale :

L'examen anatomopathologique se terminait par une classification de la tumeur selon la classification TNM. Le « y » correspond au statut tumoral après traitement néoadjuvant « yet treated » (yTNM), enfin le symbole « p » fait référence à la classification du pathologiste (pTNM). Au final, la classification TNM sur la pièce opératoire était donnée (ypTNM).

6- Le suivi :

Le rythme de suivi post opératoire durant les 5 premières années reposait sur :

- ❖ Examen clinique tous les 3-4 mois.
- ❖ Echographie abdominale tous les 3-4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- ❖ Radiographie thoracique de face tous les ans pendant 5 ans.
- ❖ Coloscopie à 3 ans puis en fonction de la découverte ou non d'adénomes.
- ❖ Dosage d'ACE trimestriel.
- ❖ Scanner thoraco-abdominal en alternance avec l'échographie.
- ❖ EER répétées en l'absence d'amputation (écho trans-vaginale était possible chez la femme).
- ❖ IRM pelvienne ou pet-scann en cas de signes d'appel.

Les récurrences tumorales locales étaient souvent suspectées suites à des signes d'appel cliniques à savoir des rectorragies, un syndrome occlusif ou des douleurs pelviennes dans les tumeurs très étendue.

L'étendue de la tumeur récidivante a été évalué par la TDM pelvienne et la coloscopie. Une biopsie avec étude anatomopathologique a été réalisée pour confirmer le diagnostic de récurrence tumorale, et préciser le degré de différenciation.

7-Les récurrences tumorales locales :

a- Définition :

Un cancer rectal récidivant est défini par la récurrence, la progression ou le développement d'un nouveau site tumoral en intra pelvien après résection chirurgicale d'un cancer du rectum [25]. La tumeur peut intéresser le site péri-anastomotique, les organes pelviens voisins, la paroi pelvienne et les os sous jacents [25, 26, 27, 28].

b- localisation des récurrences tumorales :

La récurrence tumorale du cancer rectal peut intéresser toutes les structures intra pelvienne (l'anastomose, la prostate ou le vagin, le plancher pelvien, les parois latérales et les os sous jacent). L'extension tumorale peut se faire vers les structures antérieures, postérieures, latérales ou inférieures. [29, 30,31].

Plusieurs classifications ont été établies en fonction de l'extension de la tumeur récidivante par rapport aux structures pelviennes (tableau 3), nous avons adopté celle de Wanebo[29].

Tableau 3 : Classifications des récurrences tumorales locales selon plusieurs auteurs.

Authors/Institution	Classification	Description
Wanebo et al. [29]	TR1 or TR2	Intraluminal local recurrence at the primary resection site following local excision or at the anastomosis site
	TR3	Anastomotic recurrence with full thickness penetration beyond the bowel wall and into the perirectal fat
	TR4	Invasion into adjacent organs, including the vagina, uterus, prostate, bladder and seminal vesicles, or into presacral tissues with tethering but not fixation
	TR5	Invasion into bony ligamentous pelvis, including the sacrum, low pelvis, side walls or sacrotuberous/ischial ligaments
Mayo Clinic [31]	F0-F3	Degree of fixation both in terms of site (anterior, sacral, right or left, and number of points of fixation)
Memorial Sloan Kettering [32]	Anterior	Anastomotic, mesorectal or perirectal soft tissue, or perineum following abdominoperineal excision of rectum
	Posterior	Genitourinary tract, including the bladder, vagina, uterus, seminal vesicles and prostate.
	Lateral	Sacrum and presacral fascia
	Axial	Soft tissue of the pelvic sidewall and lateral bony pelvis.
Yamada et al. [30]	Localized	Adjacent organs or connective tissue
	Sacral	Invades S3, S4, S5, Coccyx and periosteum
	Lateral	Invades sciatic nerve, greater sciatic foramen, side wall and upper sacrum S1.

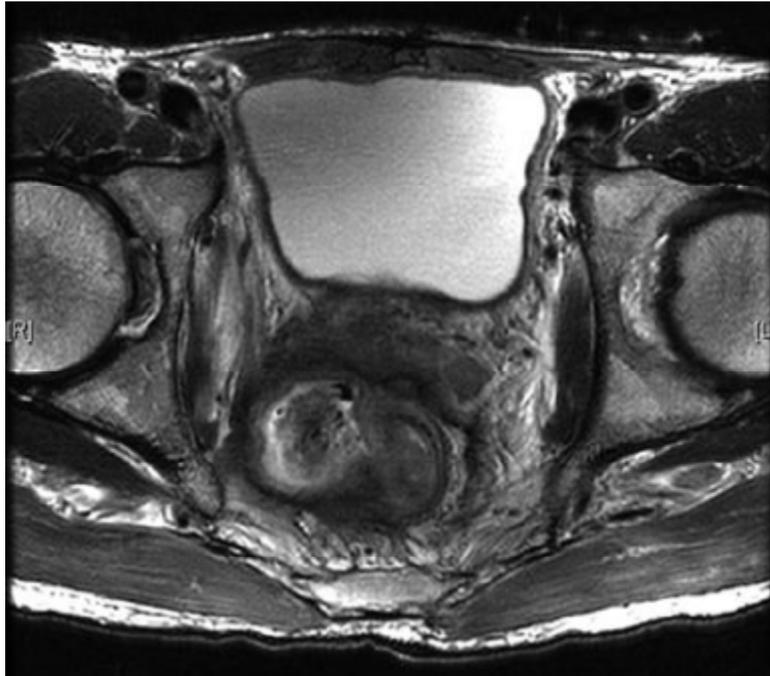


Figure 7 : Coupe d'IRM pelvienne montrant une récurrence pelvienne d'un cancer du rectum avec envahissement des vésicules séminales, paroi pelvienne latérale et muscle obturateur interne [10].



Figure 8 : RL avec envahissement de la prostate et la paroi pelvienne (flèches vertes) [10].

8- Analyse statistique :

Les données ont été recueillies sur des fiches d'exploitation version papier puis retranscrites sur la version 13 du logiciel statistique SPSS (IBM, Armonk, New York, USA).

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne +/- déviation standard, ou en médiane (IQR 25% ; 75%). Les variables qualitatives ont été exprimées en fréquence et en pourcentage.

L'analyse univariée entre les récurrences locales et les facteurs prédictifs (sexe, âge, altération de l'étage général, localisation tumorale, taille tumorale, aspect tumoral, concentration d'ACE pré et post-thérapeutique, différenciation tumorale, présence de composante colloïde, classification cTN, type de radiochimiothérapie type de chirurgie, résidu tumoral, perforation tumorale, embolies veineuses, classification ypTN, ratio des ganglions lymphatiques), a été étudiée à l'aide du test de χ^2 et/ou par régression logistique et/ou par le test de Mann-Whitney U.

La différence entre les facteurs de risque évalués et la récurrence locale était considérée comme statistiquement significative, quand le p était inférieur à 0,05.

RESULTATS

I- Données démographiques :

Sur la période de 10 ans allant du 01 janvier 2004 au 31 Décembre 2013, un total de 6508 patients ont été hospitalisés au service de Chirurgie A de l'hôpital Ibn Sina. Deux cent quatre-vingt dix patients parmi eux ont été admis pour une pathologie tumorale du rectum. Quarante-huit patients, qui répondent aux critères d'inclusion, ont été retenus dans notre étude (figure 11).

Il s'agit de 41 hommes (46,6%) et 47 femmes (53,4%). La médiane d'âge des patients était de 53,5 ans avec un IQR (44 ; 61) et des extrêmes d'âge à 21 ans et 87 ans.



Figure 9 : Répartition des patients selon le sexe.

II- Caractéristiques cliniques, paracliniques et thérapeutiques :

1-cliniques :

Un toucher rectal a été fait chez tous les patients, ainsi qu'une rectoscopie rigide avec biopsie tumorale.

Il s'agit d'un cancer du bas rectum chez 63 patients (72%), et du moyen rectum chez 25 patients (28%) (Figure 10).

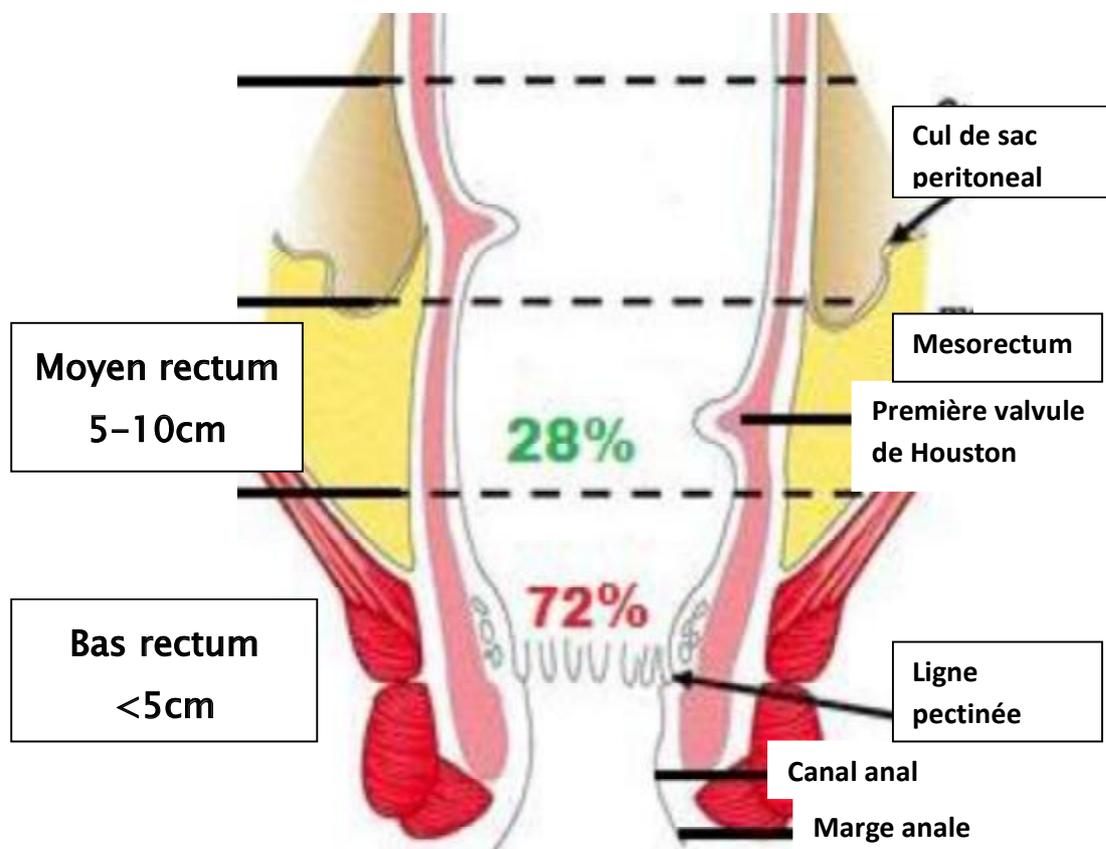


Figure 10 : Répartition des patients selon la localisation tumorale.

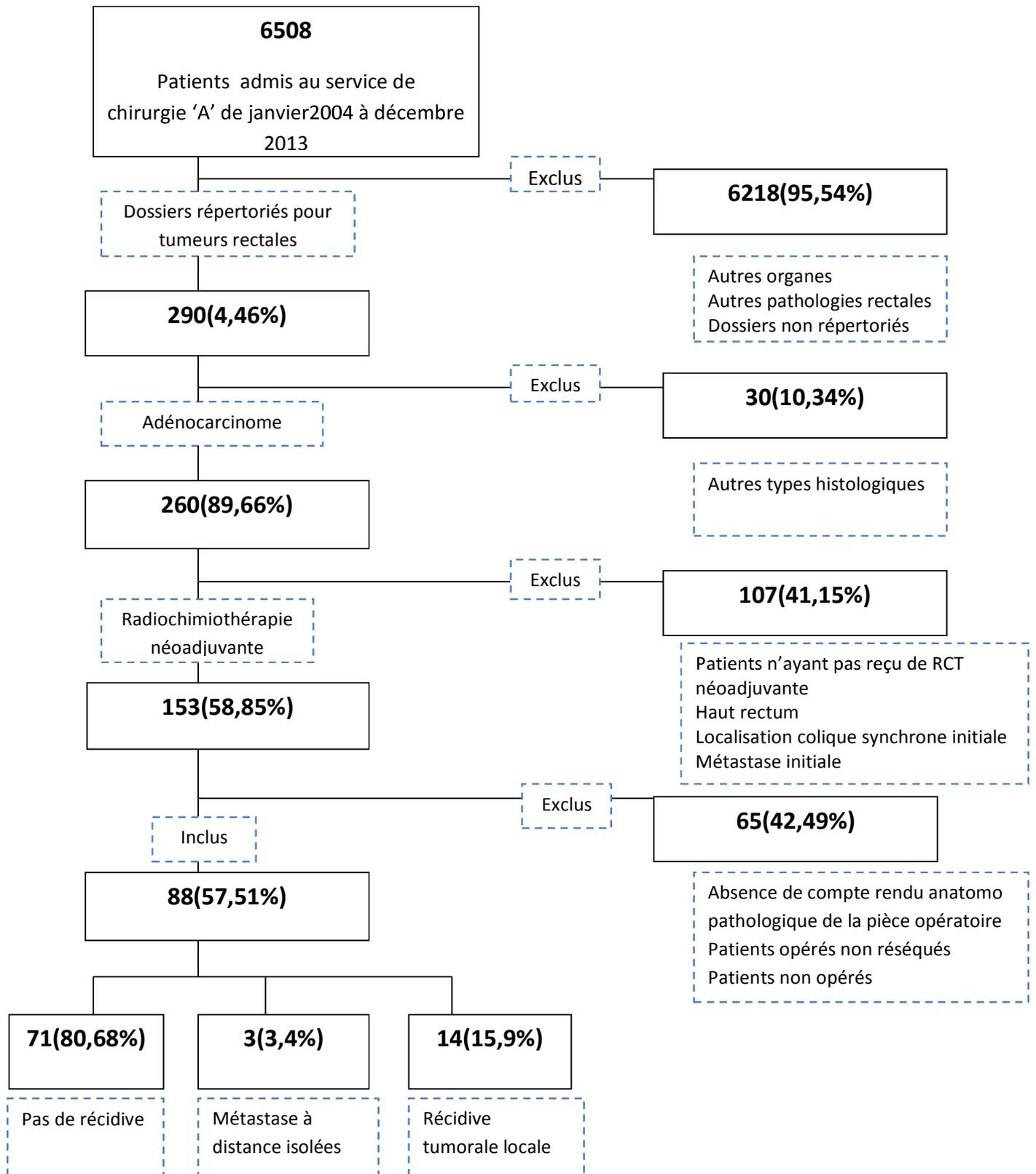


Figure 11 : Sélection des patients étudiés.

RCT: radiochimiothérapie

Tableau 4 : Répartition des patients selon les examens paracliniques pré-thérapeutiques réalisés.

Bilan	nombre	Pourcentage(%)
EER	3	3.41
IRM pelvienne	6	7.5
TDM pelvienne	71	80.68
ACE	44	50
ECG – Radio thoracique standard, NFS, Ionogramme sanguin, TP-TCA	88	100

EER : échographie endorectale

2-Paraclinique :

La TDM pelvienne a été réalisée chez 71 patients, l'IRM pelvienne a été faite chez 06 patients uniquement. Ces examens radiologiques avaient pour but de préciser l'étendue de la tumeur et d'établir une classification cTNM. Les tumeurs ont été classées cT2 chez 24 patients (20,45%), cT3 chez 40 patients (35,23%), cT4 chez 8 patients(9,1%), cN0 chez 49 patients(55,68%) et cN+ chez 23 patients(26,14%). Cette donnée n'était pas déterminée chez 16 patients (18,18%) (Figure 12).

La concentration pré-thérapeutique médiane d'ACE était de 2,23 ng/ml avec IQR (1,52 ; 5,82).

Le tableau (4) résume la répartition des examens paracliniques réalisés.

3-Histologie :

L'étude anatomopathologique des fragments biopsiques a confirmé un adénocarcinome chez tous les patients. La tumeur était bien différenciée chez 40 patients (45,45%), moyennement différenciée chez 34 patients (38,63%) et peu différenciée chez 11 patients (12,5%). La différenciation n'a pas été déterminée chez 03 patients (3,4%) (Tableau 5).

Tableau 5 : Distribution des patients selon la différenciation histologique.

Type de différenciation histologique	Nombre	Pourcentage(%)
ADK liberkuhnien bien différencié	40	45,45
ADK liberkuhnien moyennement différencié	34	38,64
ADK liberkuhnien peu différencié	11	12,5
ADK liberkuhnien à différenciation indéterminée	03	3,41
Total	88	100

ADK : Adénocarcinome.

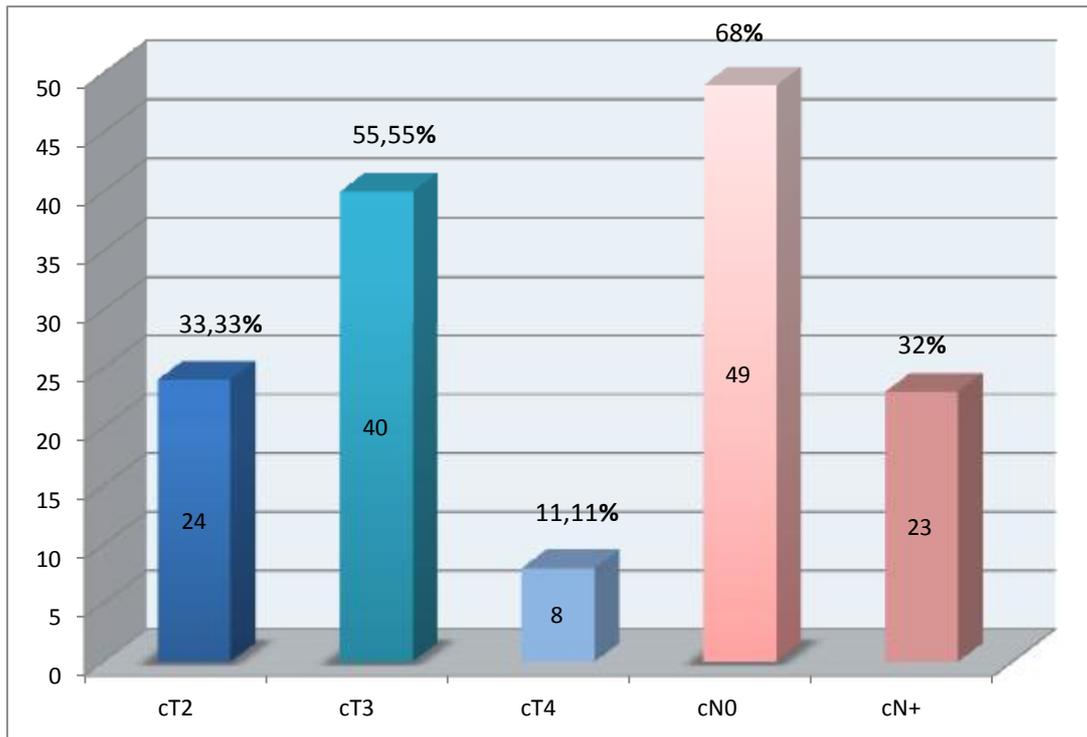


Figure 12 : Distribution des patients selon le stade c TN préthérapeutique (n=72).

4- Traitement :

Une radiochimiothérapie concomitante préopératoire a été réalisée chez 67 patients (76%), les 21 restants ont reçu une radiothérapie néoadjuvante seule.

Tous nos patients ont bénéficié d'une chirurgie à visés curative.

a-Chimiothérapie :

- Un patient avait reçu de la 5-FU : 400 mg/m²/j en intraveineuse (IV) du 1^{er} au 5^e jour de la 1^{ère} et 5^e semaine + 46 Gy de Radiothérapie.
- Un autre avait bénéficié de la 5-FU : 200 mg/m²/j en IV + Oxaliplatine 60 mg/m² en IV pendant une heure tous les 7 jours (6 cures au total) + 46 Gy de Radiothérapie.
- Un troisième patient avait reçu de la 5-FU : 200 mg/m²/j en IV + Bevacizumab : 5 mg/kg/j en IV tous les 14 jours. + 46 Gy de Radiothérapie.

- Les autres 64 patients avaient reçu de la Capécitabine : 1650 mg/m² /j pendant toute la durée de la radiothérapie

b-Radiothérapie :

Tous nos patients ont reçus une radiothérapie préopératoire, associée ou non à une chimiothérapie. Les doses administrées sont détaillées sur le tableau suivant :

Tableau 6 : Distribution des patients selon la dose de radiothérapie reçue.

Dose de radiothérapie	Nombre	Pourcentage (%)
Protocole court		
25Gy (5Gy x5fractions)	9	10,23
39Gy (3Gy x 13fractions)	8	9,10
Protocole long		
45Gy (1,8Gy x 25fractions)	1	1,13
46Gy (2Gy x 23fractions)	58	65,90
50Gy((2Gy x 23fractions)+(2Gy x 2fractions))	12	13,64
Total	88	100

c- Chirurgie :

vingt-trois patients ont été opérés par cœlioscopie (26,14%) vs 65 (73,86%) laparotomies. l'intervention consistait en une résection antérieure chez 47 patients (53,4%), amputation abdomino-périnéale chez 35 patients (39,8%), résection intersphinctérienne chez 5 patients (5,7%) et proctectomie subtotal chez 1 patient (1,1%). La qualité de résection était R0 chez 71 patients (80,68%), R1 chez 3 patients, R2 chez 14 patients (15,9%) (Figure 13).

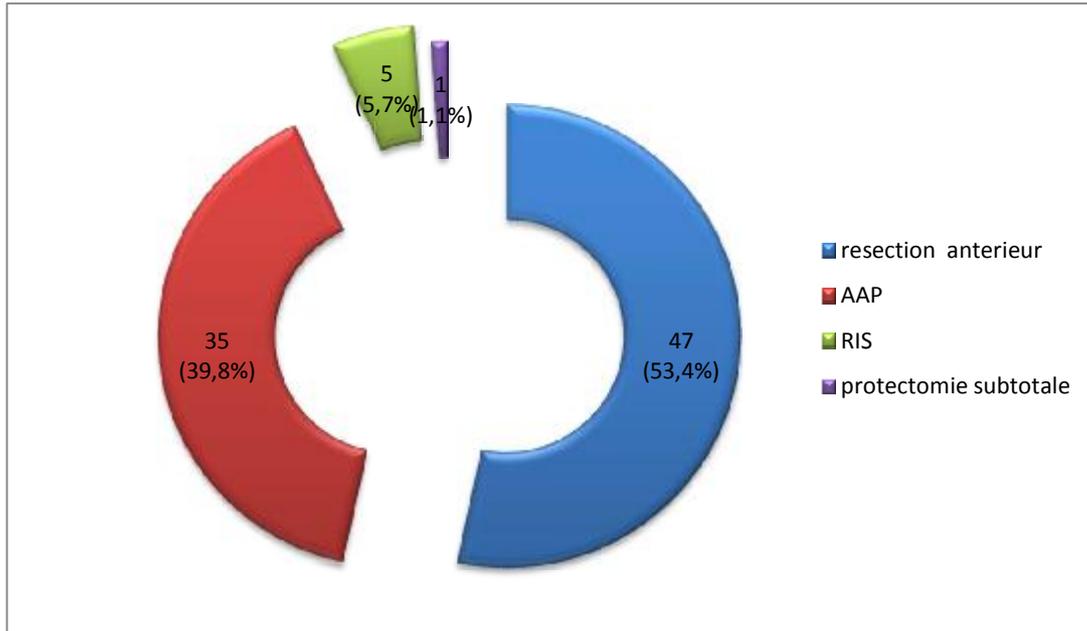


Figure 13 : Distribution des patients selon le type d'intervention chirurgicale.

d-Suivi :

Un décès a été observé à j4 du post opératoire suite à une péritonite avec hyperkaliémie et thrombopénie.

Quarante et un patients (46,59%) avaient fait des complications postopératoires, dont les plus fréquentes étaient les infections de parois nécessitant une antibiothérapie, les syndromes hémorragiques d'importance variable et les fistules.

Le suivi médian des patients était de 8 mois avec un IQR (3 ; 21).

Tableau 7 : Données démographiques et caractéristiques tumorales des patients étudiés.

Variables	Résultats
Sexe	n=88
Homme	41 (46,6%)
Femme	47 (53,4%)
Age	Moyenne (+/-DS)
n=88	52,92 (+/-12,96)
Localisation	n=88
Bas rectum	63 (71,6%)
Moyen rectum	25 (28,4%)
Taille tumeur	Moyenne en cm(+/-DS)
	3,08 (+/-2)
Aspect de la tumeur	n=41
Bourgeonnante	21 (51,2%)
Ulcéro-bourgeonnante	20 (48,8%)
Différenciation tumorale initiale	n=85
Bien	40 (47,05 %)
Moyenne	34 (40 %)
Peu	11 (12,95 %)
Taux d'ACE pré-thérapeutique	n=44
Médiane (IQR à 25 et 75)	2,23(1,52 et 5,82)
Classe cT	n=88
Tx	16 (18,18%)
T2	24 (27,27%)
T3	40 (45,45%)
T4	8 (9,1%)
Classe cN	n=88
Nx	16 (18,18%)
N0	49 (55,68%)
N+	23 (26,14%)

DS : déviation standard

III-Récidives tumorales locales :

1-Distribution de la population :

Parmi les patients étudiés, et jusqu'à la fin de notre étude, nous avons observé 14 cas de récurrence tumorale locale (15,90%). Deux patients parmi eux avaient des métastases à distance associées. Trois patients avaient une métastase isolée.

Sept femmes parmi 47 patientes étudiées ont présenté une récurrence locale (14,8%), et 07 hommes parmi 41 ont eu une récurrence locale (17%) ($p=0,503$).

L'âge moyen des patients au moment du diagnostic de la récurrence tumorale locale était de 48,35 ans \pm 11,86 avec des âges extrêmes allant de 21 à 65 ans.

2-Délai de survenue de la récurrence locale :

Le délai médian de survenue des récurrences dans notre étude était de 07 mois avec IQR (3-18 mois).

3- Diagnostic des récurrences locales :

Dans notre série, les récurrences tumorales locales ont été suspectées suite à des signes d'appel cliniques. Il s'agit de réctorragies chez huit patients, troubles de transit chez deux patients, syndromes occlusifs chez deux patients, rétention aiguë d'urines chez un patient. Une TDM pelvienne a été réalisée chez uniquement deux patients. Le diagnostic a été confirmé par une biopsie orientée par le toucher rectal avec étude anatomopathologique chez tous les patients. La biopsie d'adénopathie inguinale a été réalisée chez un seul patient.

4-Facteurs prédictifs de récurrence :**a- Cliniques :**

Huit patients parmi ceux qui avaient une altération de l'état général (n=49) ont développé une récurrence locale soit 16,3%, contre 3 patients parmi ceux qui avaient un état général conservé (n=33) soit 9,1% (p=0,27).

Parmi les patients traités pour tumeur du bas (n=63), 9 ont développé une récurrence locale soit 14,2% par rapport à 5 patients récidivants parmi 25 tumeurs du moyen rectum soit 20% (p=0,35).

b- Biologiques :

Le taux d'ACE pré-thérapeutique était supérieur à 2,5ng/ml chez 19 patients, deux d'entre eux ont présenté une récurrence locale soit 10,5%, contre 5 récurrences locales parmi les patients ayant un taux d'ACE inférieur ou égale à 2,5ng/ml (n=25) soit 20% (p=0,337).

c- Type histologique et degré de différenciation tumorale pré opératoires:

Parmi les patients qui avaient un ADK bien différencié (n=40), huit ont présenté une récurrence locale soit 20%, contre 2 récurrences parmi 11 ADK peu différencié soit 18,5% (p=0,609) (tableau 8).

Tableau 8: Distribution des récurrences locales selon la différenciation de la tumeur primitive.

Degré de différenciation	Nombre total n=85	Récurrence locale(%)	p
Bien différencié	40	8(20%)	0,609
Moyennement différencié	34	4(11,7%)	
Peu différencié	11	2(18,2%)	

d- Classification TN pré thérapeutique :

Le tableau suivant résume le statut tumoral et ganglionnaire de nos patients :

Tableau 9 : Répartition des récurrences locales selon la classe TN pré thérapeutique initiale.

Classification cTN pré thérapeutique	Nombre total n=69	Récurrence locale(%)	p
Statut tumoral T			0,739
cT 2	24	5(20,8%)	
cT3	40	4(10 %)	
cT4	8	3(37,5%)	
Statut ganglionnaire N			0,422
cN0	49	9(18,3%)	
cN+	23	3(13%)	

e- Traitement néoadjuvant :

Nous avons constaté un nombre de 13 récurrences locales parmi 71 patients ayant bénéficié d'un protocole long de radiothérapie soit 18,3%, contre un seul cas de récurrence locale dans la catégorie des patients ayant bénéficié d'un protocole court (n=17) soit 5,9% (p=0,191) (tableau 10).

Tableau 10 : Les récurrences tumorales locales réparties selon le traitement néoadjuvant reçu.

Traitement néoadjuvant	Nombre totale	Récurrences locales(%)	p
Radiothérapie			0,191
Protocole long	71	13(18,3%)	
Protocole court	17	1(5,9%)	
Chimiothérapie			0,560
Oui	67	11(16,4%)	
Non	21	3(14,3%)	

f- Qualité d'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive :

Une récurrence tumorale locale a été constatée chez 8 patients dont l'intervention sur la tumeur primitive était une résection antérieure soit 17,4%(n=47), et chez 4 patients dont la chirurgie primitive était une amputation abdomino-périnéale soit 12,1%(n=35) (p=0,872) (tableau 11).

La résection de la tumeur primitive était R0 chez 71 patients, 12 parmi eux ont présenté une récurrence tumorale locale soit 16,9%, contre 02 cas de récurrences chez les patients dont la résection de la tumeur initiale était R1-R2 (n=17) soit 11,8% (p=0,462).

L'effraction tumorale per-opératoire a été observée 5 patients, un parmi eux a présenté une RL soit 20% contre 13 récidivants parmi 82 patients n'ayant pas eu d'effraction tumorale (p=0,593).

Tableau 11 : Distribution des récurrences tumorales locales selon le type de chirurgie primaire.

Intervention chirurgicale initiale	Nombre de patient	Récurrence locale (pourcentage)	p
Résection antérieure	47	8(17,4%)	0,879
Amputation abdomino-périnéale	35	4(12,1%)	
Résection inter-sphinctérienne	5	2(40%)	
Proctomie subtotale	1	0	
Total	88	14	

La résection totale du mésorectum n'a pas été réalisée chez 9 patients, 2 parmi eux ont présenté une récurrence locale soit 22,2% , contre 8 cas de RL parmi ceux qui ont eu une TME (n=71) soit 11,2% (p=0,318).

g- Examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse chirurgicale :

- Différenciation tumorale:

Parmi 43 tumeurs bien différenciées, on note la survenue de 8 récurrences tumorales locales soit 18,6%. Un seul patient a récidivé parmi 11 qui avaient une tumeur moyennement différenciées ($p=0,325$) (tableau 12).

Tableau 12 : Répartition des récurrences locales selon le degré de différenciation post opératoire de la tumeur primitive.

Différenciation tumorale post opératoire	Nombre total	Récurrence locale(%)	p
Bien différenciée	43	8(18,6%)	0,325
Moyennement différenciée	11	1(9%)	
Peu différenciée	2	0	

- Présence de colloïde muqueuse :

Nous avons constaté 4 cas de récurrence locale parmi 16 patients avec présence de colloïde muqueuse sur la pièce chirurgicale soit 25%, contre 10 récurrences parmi ceux qui n'avaient pas de colloïde muqueuse sur la pièce ($n=58$) soit 17,2% ($p=0,394$).

- Résidu tumoral :

Nous avons constaté deux cas de RL parmi 17 patients ayant eu une résection R1-R2 lors de la première chirurgie soit 11,7%, contre 12 RL parmi les patients avec une résection R0 ($n=71$) soit 16,9% ($p=0,462$).

Tableau 13 : Répartition des récurrences selon la qualité de résection chirurgicale.

Qualité de résection chirurgicale	Nombre total	Récurrences locales(%)	p
R0	71	12(11,7)	0,462
R1R2	17	2(11,8)	

- Marges de résection :

Les marges de résection distales étaient saines chez 83 patients, 12 parmi eux ont développé une RL. Cette donnée manquait pour les autres patients.

Les marges proximales étaient envahies chez un seul patient, celui-ci a présenté une récurrence tumorale locale.

La circonférence était envahie chez deux patients, aucun parmi eux n'a eu de RL contre 12 cas de RL parmi 81 patients ayant des marges circonférentielle saines soit 14,8% (p=0,721).

- Emboles vasculaires :

Les emboles vasculaires ont été présent chez 7 patients dont 2 ont eu une récurrence locale soit 28,6%, contre 10 cas de RL parmi 77 patients n'ayant pas d'embolies vasculaires soit 13% (p=0,261).

- Engainement péri nerveux :

L'engainement péri nerveux a été observé chez 12 patients dont 3 ont développé une récurrence tumorale locale soit 25%, contre 9 cas de RL parmi 72 patients n'ayant pas d'engainement peri nerveux soit 12,5% (p=0,230).

- Ratio de ganglions envahis :

Parmi 19 patients qui avaient un ratio supérieur ou égal à 0,17, sept ont présenté une récurrence locale soit 36,8%, parmi 58 patients qui avaient un ratio <0,17 quatre ont présenté une RL soit 6,8% (p=0,004).

Parmi 15 patients qui avaient un ratio $\geq 0,41$, six ont présenté une récurrence locale soit 40%, et parmi 62 patients qui avaient un ratio <0,41, cinq ont présenté une RL soit 8% (p=0,005).

Parmi 06 patients qui avaient un ratio $\geq 0,69$, trois ont eu une récurrence locale soit 50%, et parmi 71 patients qui avaient un ratio <0,69, huit ont eu une RL soit 11,2 % (p=0,035).

Tableau 14 : Répartition des patients selon les valeurs seuils du ratio des ganglions lymphatiques.

Ratio des ganglions lymphatiques	Nombre total	Récurrence locale	p
<0,17	58	4	0,004
$\geq 0,17$	19	7	
<0,41	62	5	0,005
$\geq 0,41$	15	6	
<0,69	71	8	0,038
$\geq 0,69$	6	3	

-

- Classe ypTN post thérapeutique :

Seize patients avaient une tumeur classée ypT1T2, un d'entre eux a présenté une récurrence tumorale locale soit 6,25%. Soixante-douze patients avaient une tumeur classée ypT3T4, 13 parmi eux avaient une RL soit 18% (p=0,223).

Douze patients avaient un statut ganglionnaire ypN2, 4 parmi eux ont développé une RL soit 33,33%. Vingt et un patients avaient un statut ypN1, 4 parmi eux ont eu une RL soit 19%. Cinquante cinq patients étaient classés ypN0, 6 parmi eux ont présenté une RL soit 10,9% (p=0,052).

La moyenne des ganglions prélevés chez nos patients était de 9,9 ganglions (+/- 5,6) avec un minimum de 0 et un maximum de 26.

En analyse univariée le ratio des ganglions lymphatiques avec des niveaux seuils à 0,17, 0,41 et 0,69 était statistiquement significatif (p=0,004, p=0,005 et p=0,035 respectivement).

Les autres variables évaluées (altération de l'état général, localisation tumorale, ACE pré thérapeutique ≥ 5 ng/ml, classification cTN pré thérapeutique, traitement néoadjuvant, intervention chirurgicale initiale, effraction tumorale per opératoire, résection totale du mesorectum, différenciation tumorale post opératoire, présence de composante mucoïde, résidu tumoral, présence d'embolies vasculaires, engainement péri nerveux, marge de résection, classe ypT post opératoire) n'étaient pas significativement corrélées à la récurrence tumorale locale.

Tableau 15 : analyse univariée

variables	statistiques	Récidive tumorale locale(%)		p
		Oui	Non	
Sexe	Homme	7(17%)	34(83%)	0,503
	Femme	7(14,9%)	40(84,1%)	
AEG	oui	8(16,32%)	41(83,68%)	0,275
	non	3(9%)	30(91%)	
localisation	Bas rectum	9(14,3%)	54(85,7%)	0,357
	Moyen rectum	5(20%)	20(80%)	
ACE préthérapeutique (ng/ml)	≥ 2,5	2(10,52%)	17(89,48%)	0,337
	<2,5	5(20%)	20(80%)	
Différentiation tumorale initiale	bien	8(20%)	32(80%)	0,609
	moyenne	4(11,76%)	30(88,24%)	
	peu	2(18,18%)	9(81,82%)	
Présence de composante mucoïde	oui	2(18,18%)	9(81,82%)	0,570
	non	12(16%)	63(84%)	
Classification cT	2	5(20,83%)	19(79,17%)	0,739
	3	4(10%)	36(90%)	
	4	3(37,5%)	5(62,5%)	
Classification cN	0	9(18,36%)	40(81,64%)	0,422
	+	3(14,28%)	18(85,72%)	
chimiothérapie	oui	11(16,41%)	56(82,59%)	0,560
	non	3(14,28%)	18(85,72%)	
radiothérapie	longue	13(18,3%)	58(80,7%)	0,191
	courte	1(5,88%)	16(94,12%)	
Type d'intervention	RA	8(17%)	39(83%)	0,872
	AAP	4(11,42%)	31(88,58%)	
	RIS	2(40%)	3(60%)	
	Protéctomie subtotale	0	1(100%)	
Effraction tumorale per-opératoire	oui	1(20%)	4(80%)	0,593
	non	13(15,85%)	69(84,15%)	
Résection totale du mesorectum	oui	8(11,26%)	63(88,74%)	0,312
	non	2(22,22%)	7(77,78%)	
Résidu tumoral	R0	12(16,9%)	59(83,1%)	0,462
	R1R2	2(11,76%)	15(88,24%)	
Embole vasculaire	oui	2(28,57%)	5(71,43%)	0,261
	non	10(12,98%)	67(87,02%)	
Engainement perinerveux	oui	3(25%)	9(75%)	0,230
	non	9(12,5%)	63(87,5%)	
Classe ypT	T0T1T2	1(6,25%)	15(93,75%)	0,223
	T3T4	13(18%)	59(82%)	
Classe ypN	N0	6(10,9%)	49(89,1%)	0,052
	N1	4(19%)	17(81%)	
	N2	4(36,4%)	8(63,6%)	
Ratio GL	<0,17	4(6,89%)	54(93,11%)	0,004
	≥0,17	7(36,84%)	12(63,16%)	
	<0,41	5(8%)	57(92%)	0,005
	≥0,41	6(40%)	9(60%)	
	<0,69	8(11,26%)	63(88,74%)	0,035
	≥0,69	3(50%)	3(50%)	

GL : Ganglion Lymphatique, AEG : altération de l'état général

IV-Prise en charge des récurrences tumorales locales :

Dans les cas de récurrences locales de notre série, sept patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale et les sept autres n'ont pas été opérés.

Cinq patients dont l'intervention initiale était une résection antérieure, ont bénéficié d'une amputation abdomino-périnéale. Les suites opératoires ont été simples.

Deux patients, dont l'intervention initiale était une AAP ont bénéficié d'une résection pelvienne élargie au sacrum et à la prostate chez le premier, et à la paroi vaginale chez la deuxième.

Cinq patients n'ont pas été opérés en raison d'une extension tumorale importante vers la paroi pelvienne latérale, les muscles fessiers, ou l'existence de métastases synchrones inopérables. Deux parmi eux sont décédés à 2 et à 9 mois du diagnostic de la RL, et les trois autres ont été perdus de vue.

Deux patients non opérés ont été proposés pour chimiothérapie mais ont été perdus de vue.

DISCUSSION

Fréquence :

Dans notre étude, 88 patients ont bénéficié d'une chirurgie à visée curative après traitement néoadjuvant. Quatorze (15,90%) parmi eux ont développé une récurrence tumorale locale dans les suites opératoires avec un suivi médian de 08,5 mois avec un IQR (3-19,7mois).

Parmi les facteurs prédictifs de récurrences locales analysés, Le ratio des ganglions envahis à 0,17 est un facteur indépendant de récurrence locale ($p=0,003$).

Délai des récurrences tumorales :

Dans notre étude le délai médian de survenue des récurrences locales était de 7 mois avec un IQR (3 ; 18). Ce délai est beaucoup plus court par rapport aux séries qui avaient les mêmes critères de sélection que la notre. Une série italienne étudiant 83 cas de cancer rectal localement avancés réséqués après radiochimiothérapie néoadjuvante sans avoir mentionné la qualité de résection [33], a rapporté un nombre de RL de 14 avec un recul de 108 mois. La récurrence tumorale a été diagnostiquée au-delà de 2 ans chez plus de la moitié des patients, et au-delà de 5ans chez plus du un tiers des patients. Dans une autre étude, à propos de 161 patients traités par AAP seule ou avec traitement adjuvant, avec un recul de 10 ans, 50% des patients ont développé une RL précoces avant 18 mois [34]. Le risque de RL précoce (avant 18 mois) était influencé d'après l'étude par le sexe masculin, l'âge inférieur à 41 ans et le stade pT et pN de la tumeur primitive. Certaines études ont constaté que le diagnostic des RL se fait plus tôt chez les patients qui ont un suivi post opératoire régulier, et leur fréquence augmente avec l'allongement du suivi post opératoire [35].

Facteurs de risques incriminés dans la survenue des récurrences locales après résection de la tumeur primitive :

Plusieurs facteurs anatomiques, anatomo-pathologiques et thérapeutiques ont été rapportés dans la littérature comme étant liés aux récurrences locales, et ont été évalués dans notre étude. La relation entre le ratio des ganglions lymphatiques et les RL était statistiquement significative à une valeur seuil de 0,17 .

Stade TN post thérapeutique :

Dans notre série, le stade tumoral post opératoire n'affectait pas le pronostic, notamment le risque de RL. Par contre le statut ganglionnaire post opératoire était statistiquement lié aux récurrences locales. Le ratio de ganglions lymphatiques était un facteur prédictif indépendant de récurrence locale à un niveau seuil de 0,17.

Beaucoup d'études ont traité les stades tumoral et ganglionnaire post opératoires et leurs associations avec le risque de RL. Une étude a rapporté que le risque de récurrence tumorale est multiplié par 4,61 pour chaque niveau T de la classification TNM ($p < 0,001$), et par 9,87 en cas d'envahissement ganglionnaire ($p = 0,005$) [28].

Une étude publiée par Bown et al. [36], incluant 1012 patients porteurs d'adénocarcinome rectal, a constaté que l'envahissement ganglionnaire était associé à une fréquence élevée de récurrence tumorale locale (7,5% de RL pour les patients avec envahissement ganglionnaire vs 2,2% pour ceux sans envahissement ganglionnaire, $p = 0,001$). Le taux de RL était de 12,4% pour les patients classés N2, 3,7% pour ceux classés N1 et 2,2% pour ceux classés N0, $p < 0,001$.

Actuellement, beaucoup d'auteurs décrivent le ratio des ganglions lymphatiques comme un marqueur d'extension tumorale, et aussi un indicateur de pronostic à long terme. Cette relation entre le ratio des ganglions lymphatiques et le résultat oncologique a été décrite dans la littérature de divers cancers notamment le cancer gastrique, hépatique, le cancer du sein et le cancer colorectal. Plus ce ratio est élevé, plus le pronostic est défavorable [37,38]. Dans une étude [39] évaluant la valeur pronostique du ratio de ganglions lymphatiques chez des patients opérés pour un cancer du rectum, on avait constaté que ce ratio était un facteur prédictif indépendant affectant la survie globale et la survie sans récurrence à des valeurs seuil de 0,17, 0,41 et 0,69. Par contre il n'affectait pas le risque de récurrence tumorale. D'autres études ont confirmé également ces résultats, en utilisant des valeurs seuils différentes [37,40], dont la plus récente, publiée en 2014, a utilisé des valeurs seuils à 0,28 et 0,68.

Localisation de la tumeur primitive :

Notre étude n'a pas pu établir de relation entre la localisation de la tumeur et le risque de récurrence locale en comparant le moyen et le bas rectum ($p=0,39$). Ce résultat rejoint celui de Coco et al. ($p=0,77$) [33]. Cependant, beaucoup d'études ont évalué la localisation tumorale primitive et sa relation avec le risque de récurrence locale en comparant le bas, moyen et haut rectum (contrairement à notre étude qui a exclu le haut rectum) [4, 41, 42, 43]. Ces études ont constaté une association significative entre la localisation au bas ou moyen rectum, et la survenue de RL. Et ce peut être expliqué par l'extension locale rapide en absence d'enveloppe péritonéale au niveau du bas rectum, et également les difficultés d'exposition per opératoire.

Taux d'ACE préthérapeutique :

Dans notre série, la RL a été observé chez 16,6% des patients qui avaient un taux d'ACE pré-thérapeutique supérieur à 5ng/ml vs 14,2% chez ceux qui avaient un taux inférieur à 2,5 ng/ml($p=0,608$). L'absence de différence significative est due à la taille de l'échantillon et au manque de données ; uniquement 44 patients ont eu un dosage d'ACE pré thérapeutique, et 08 ont un taux d'ACE post traitement néoadjuvant.

Plusieurs séries ayant étudié les taux d'ACE dans le cancer colorectal ont constatées une association entre le taux élevé d'ACE pré opératoire et le risque de récurrence locale [44, 45,46].le seuil utilisé dans la littérature était souvent à 5ng/ml, cependant certaines études ont utilisé un seuil à 10 ng/ml [4]. Une série coréenne [44] avaient constaté que des taux élevés d'ACE (supérieurs à 5ng/ml) pré radiochimiothérapie (RCT), post RCT et post chirurgie étaient associés à un risque de récurrences locales qui est maximal si les trois taux sont élevés ($p=0,007$).

Traitement néoadjuvant :

Les patients inclus dans notre série ont tous reçu une thérapie néoadjuvante par radiothérapie seule ou radiochimiothérapie concomitante. Nous n'avons pas obtenu de différence statistique entre l'utilisation d'un protocole long ou court de radiothérapie($p=0,173$). L'utilisation de la chimiothérapie pré-opératoire n'était pas statistiquement significative ($p=0,52$).

Une revue publiée en 2003 [47] incluant 25 351 patients, avait conclu à la supériorité de l'effet de la radiothérapie pré opératoire comparée à la RT post opératoire. La première réduit le risque de récurrences locales de plus de 50%, d'autant

plus si elle est associée à la résection totale du mésorectum (RTM). Cet effet est observé aussi bien avec un protocole court que long de radiothérapie [48,49].

D'autre part, l'utilisation de la chimiothérapie, qu'elle soit pré ou post-opératoire, contribue, avec la radiothérapie néoadjuvante, à l'amélioration du contrôle local. Cette constatation fut l'objet des derniers résultats de l'EORTC 22921 [50], avec une incidence cumulée de récurrence locale à 10 ans de 22,4 % en utilisant la radiothérapie seule, 11,8% avec la radiothérapie néo adjuvante et la chimiothérapie, 5% avec une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante et 11,7 % avec à la fois d'une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante ($p = 0,0017$).

Par ailleurs, d'autres études ont opté pour la radiochimiothérapie concomitante pré opératoire, en constatant que celle-là offre plus de chance d'obtenir une résection R0 (84%) comparée à la radiothérapie seule [51] ($p=0,009$).

Type de résection chirurgicale de la tumeur primitive :

Dans notre série, la RL a été observée chez 17% des patients dont l'intervention initiale était une RA vs 11,4% chez les patients ayant bénéficié initialement d'une AAP ($p=0,872$). La différence n'était pas statistiquement significative. Cependant, il semble que les patients traités initialement par amputation abdomino-périnéale ont un risque de récurrence locale plus élevé que ceux traités par résection antérieure [22, 43, 52]. Dans ce sens, une série chinoise étudiant 331 patients opérés à visée curative pour cancer du rectum [52], avaient rapporté un taux de récurrences locales à 14,7% après AAP, contre 6,8 % après RA ($p=0,041$). Cette différence a été expliquée par un biais de sélection, puisqu'on a traité des tumeurs du bas rectum localement étendues et peu différenciées, qui sont traitées généralement par AAP [53].

D'autres études ont constaté que les patients traités initialement par AAP ont pratiquement le même risque de récurrence locale que ceux traités par RA [22], ce qui rejoint nos résultats.

En cas de diagnostic de RL, les patients traités initialement par résection antérieure sont dotés d'une meilleure résectabilité et d'une plus longue survie comparés à ceux traités par AAP [53, 54].

Perforation tumorale peropératoire :

Dans notre série, l'effraction tumorale per-opératoire avait une différence statistique non significative ($p=0,608$), bien qu'il s'agit d'un indicateur de mauvais pronostic en augmentant le risque de dissémination locale de cellules tumorales, et ainsi le risque de récurrence locale comme a été démontré dans plusieurs études [53,55,56].

Le taux de récurrences locales à 5 ans serait de l'ordre de 29% après perforation, et de 10% en absence de perforation comme en témoigne une étude norvégienne multicentrique [56]. Cette étude a constaté également que la perforation tumorale per-opératoire est plus fréquente au cours de l'AAP que dans la RA (OR 5,6 (IC 95% 3,5 à 8,8)).

Cet incident peut être prévenu par la RCT pré opératoire qui améliore la résectabilité, l'indication de l'intervention chirurgicale appropriée et la concentration des chirurgiens en per-opératoire [53].

Résidu tumoral :

Le R-stage est défini par le résidu tumoral sur la pièce de résection de la tumeur initiale. Dans notre étude, nous n'avons pas constaté de différence

significative entre le résidu tumoral et le risque de RL. Ceci s'explique par la taille de l'échantillon et le manque de données. Plusieurs études avaient constaté l'augmentation du risque de RL dans les stades R1 et R2 [57]. Une étude norvégienne à propos de 577 cas de cancer rectal [23] a constaté que les résultats thérapeutiques étaient plus encourageants en matière de survie globale et survie sans récurrence pour les patients dont la résection était R0 comparés à ceux avec une résection R1.

Marges de résection circonférentielles et RTM:

La chirurgie du cancer du rectum a été standardisée par l'introduction de la TME. L'examen des marges de résection circonférentielles est devenu alors nécessaire et doit être mentionné sur le compte rendu de l'examen anatomopathologique.

Une marge de résection circonférentielles(MRC) positive est définie par l'extension tumorale ou envahissement ganglionnaire au-delà de 1 mm de la MRC [53, 58].

Dans notre étude, les MRC étaient saines chez 12 patients dont le compte rendu opératoire a mentionné ce paramètre sans mentionner la valeur de cette marge. Cette information manquait chez 2 malades. Nous n'avons pas pu établir une relation entre l'envahissement des MRC et le risque de RL vu la petite taille de notre échantillon. Beaucoup d'études par contre ont prouvé l'association de l'envahissement des MRC avec un risque accru de récurrence locale.

Gosens et al. [23] ont rapporté un taux de récurrence locale de 37% en cas d'envahissement des MRC, contre 8% en cas de MRC saines (n=201). Ces taux étaient estimés à 22 vs 5% par une autre étude norvégienne (n=686) [43]. Le risque

de RL est plus important quand la MRC est inférieure à 2mm selon une autre étude [59].

En cas de MRC négatives, une résection complète du mesorectum constitue également un indicateur de la qualité chirurgicale de la TME. Cette résection complète est conditionnée par plusieurs facteurs, entre autres l'expérience du chirurgien et l'extension tumorale. Leite et al. [6] ont rapporté un taux de récurrence locale à 5 ans de 25% en cas de résection incomplète du mesorectum, cette valeur était de 10% quand la résection du mesorectum était adéquate ($p < 0,01$).

Marges d'exérèse distales :

Depuis une vingtaine d'années, la marge de sécurité de 5 cm à partir du pôle inférieur de la tumeur a été progressivement abandonnée vers la marge de 5mm [60,61]. Ce progrès a été obtenu grâce au développement de la radiochimiothérapie préopératoire.

Dans notre série, la marge distale était saine chez 80 patients dont 12 ont eu une RL, sans que les comptes rendus anatomopathologiques ne mentionnent cette valeur. Cette information manquait pour huit malades.

Une revue publiée en 2012 avait étudié la valeur de 1cm de la marge de résection distale [62] en incluant dix-sept séries qui comparaient une marge < 1 cm ($n=948$ patients) versus une marge > 1 cm ($n=4626$ patients), et 5 études analysant une marge < 5 mm ($n=173$ patients) versus une marge > 5 mm ($n=1277$ patients) en matière d'évolution postopératoire chez des patients qui ont reçu une radiothérapie pré ou postopératoire. Le risque de RL était plus élevé de 01% dans le groupe dont la marge distale était < 1 cm comparé à une marge > 1 cm, sans qu'il y ait de

différence significative ($p=0,175$). Cette revue a conclu qu'une marge $<1\text{cm}$ n'affecte pas la sécurité oncologique de la résection tumorale.

Taux d'ACE post thérapeutique :

L'ACE post thérapeutique est largement utilisé comme marqueur de surveillance post opératoire dans le cancer du rectum. Le monitoring du taux d'ACE sérique après résection d'une tumeur rectale peut être un indicateur de récurrence tumorale. Dans notre série, le lien entre le taux d'ACE post thérapeutique et les RL n'a pas été démontré car ce marqueur n'a été demandé que chez très peu de malades (13 patients/88) et chez 5 des patients récidivants.

Young et al. [44] ont évalué 236 patients ayant bénéficié d'une chirurgie visée curative après RCT néo adjuvante en les divisant en quatre groupes selon la concentration d'ACE pré thérapeutique, post RCT néoadjuvante et post opératoire : groupe1 (élevée, élevée, élevée), groupe2 (élevée, élevé, normale), groupe3 (élevée, normale, normale) et groupe 4 (normale, normale, normale). Ils ont constaté que le taux de survie à 3 ans sans récurrence était plus élevé dans le groupe 1 par rapport aux groupes 3 et 4 ($p=0,007$ et $p<0,001$ respectivement). Les patients qui avaient un taux d'ACE élevé au cours de la RCT doivent bénéficier d'une surveillance post opératoire plus rapprochée.

Une autre étude prospective [63] à propos de 1361 patients opérés pour cancer rectal, a constaté que les patients qui avaient des valeurs élevées d'ACE préopératoire persistant en post opératoire avaient une fréquence plus élevée de récurrence tumorale locale et de métastase.

Facteurs pronostiques au moment du diagnostic de la récurrence locale :

Stade de la récurrence tumorale locale :

La première publication qui a introduit la notion de classer les RL en matière de cancer rectal était celle de la Mayo clinic en 1996 [64,10]. Cette classification était basée sur le nombre des sites de fixation de la tumeur à la paroi pelvienne.(figure 14)

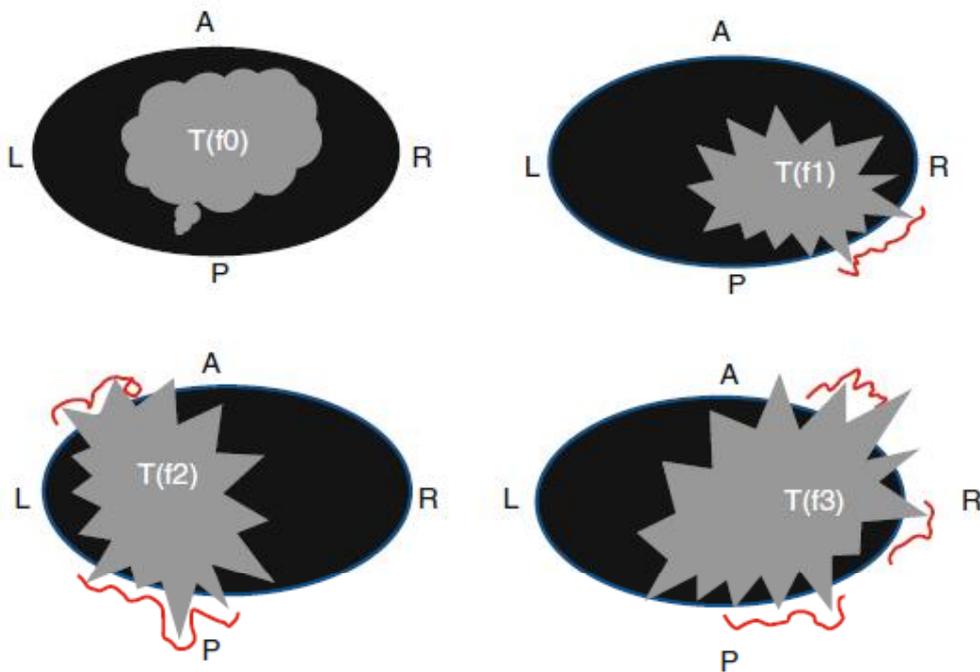


Figure 14 : classification de la Mayo clinic pour les récurrences pelviennes. (f0) pas de fixation. (f1) fixation au niveau d'un seul site (ligne rouge).(f2) fixation sur deux sites .(f3) fixation sur trois sites[10]

Wanebo et al. ont proposé un modèle de classification tumorale pour les RL basé sur la classification TNM du cancer primitif. Tr1 est définie comme un envahissement de la sous muqueuse ou limité de la musculature au site de la première résection. Tr2 est par définie un envahissement complet de la musculature. Tr3 est un envahissement du tissu péri rectal. une RL avec envahissement des organes adjacents est classée Tr4. Tr5 est définie comme un envahissement étendu du pelvis [65].

D'autres classifications ont été publiées, mais elle était basées sur des critères différents ce qui rend la comparaison difficile [30,31,65] (tableau 3).

La présence de métastases à distance associées aux récurrences locales est une situation fréquente. La majorité des études considèrent cette situation comme une contre indication à la chirurgie curative [53].

Symptômes associés :

La douleur pelvienne est le symptôme le plus fréquent dans les récurrences pelviennes. L'hémorragie et les troubles de transit sont souvent des signes d'appel de RL. Les patients présentant une RL symptomatique ont généralement une extension tumorale plus développée avec de plus faibles chances d'une résection R0 que les patients asymptomatiques [66].

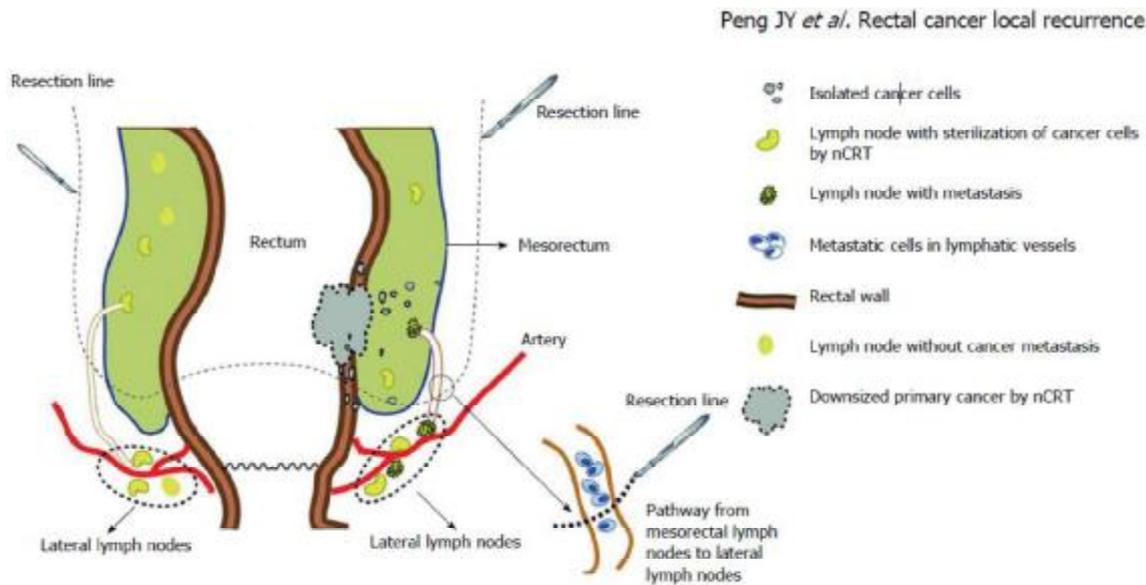


Figure 15 : schématisation des facteurs de risque de récurrences locales dans les cas traités par radiochimiothérapie néoadjuvante. 'resection' line représente le trajet de la résection totale du mesorectum, nCRT : radiochimiothérapie néoadjuvante[67]

Diagnostic des récurrences :

Dans notre série, les récurrences tumorales locales ont été suspectées suite à des signes d'appel cliniques, le plus souvent à l'occasion de réctorragies ou de syndromes occlusifs. Le diagnostic a été réalisé le plus souvent par la biopsie d'une masse retrouvée au toucher rectal, biopsie d'adénopathie inguinale chez un seul patient et TDM pelvienne chez deux patients. Plusieurs études ont confirmé la supériorité de l'IRM pelvienne et du PET-scan par rapport à la Tomodensitométrie dans le diagnostic du cancer rectal récidivant [68,69], car ils permettent non uniquement le diagnostic de la récurrence, mais aussi la précision des sites anatomiques et des organes envahis orientant ainsi la stratégie thérapeutique.

Approche thérapeutique :

Le traitement chirurgical des RL du cancer rectal était considéré pendant longtemps comme une procédure palliative. Le progrès des techniques chirurgicales, l'expérience des chirurgiens et le développement de la thérapie néoadjuvante ont transformé progressivement cette prise en charge en une attitude curative [24].

Dans notre série, sept patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale et les sept autres n'ont pas été opérés.

Cinq patients n'ont pas été opérés en raison d'une extension tumorale importante vers la paroi pelvienne latérale, les muscles fessiers, ou l'existence de métastases synchrones inopérables. Deux parmi eux sont décédés à 02 et à 09 mois du diagnostic de la RL, et les trois autres ont été perdus de vue. Deux patients non opérés ont été proposés pour chimiothérapie mais ont été perdus de vue.

Pour les patients opérés, cinq patients dont l'intervention initiale était une résection antérieure, ont bénéficié d'une amputation abdomino-périnéale. Deux patients, dont l'intervention initiale était une AAP ont bénéficié d'une résection pelvienne élargie au sacrum et à la prostate chez le premier, et à la paroi vaginale chez la deuxième.

Thérapies néoadjuvantes :

Du fait de la multifocalité possible des RL et la difficulté du contrôle de la RL par la chirurgie seule, la thérapie néoadjuvante, à base de radiochimiothérapie ou chimiothérapie seule paraît être nécessaire. Le but de la thérapie pré opératoire est la régression de la taille tumorale en vue d'augmenter les chances d'assurer une résection à marges négatives.

Pour les patients ayant une tumeur résecable et qui n'ont pas reçu de nRCT au cours du traitement de la tumeur primaire, une thérapie néoadjuvante combinée doit être délivrée [10, 70].

Les patients ayant bénéficié d'une dose optimale d'irradiation pour la tumeur primitive, ne sont pas candidats à une irradiation supplémentaire. Pour ceux qui ont reçu la radiothérapie à une dose inférieure à 50,4Gy, une dose modifiée d'irradiation peut être administrée ; certains praticiens utilisent une radiothérapie supplémentaire à la dose de 30,6 Gy avec ou sans chimiothérapie [31,70].

Il n'existe pas de consensus pour l'utilisation de la chimiothérapie en matière des RL du cancer rectal. Certains auteurs [71] ont constaté que l'association d'une chimiothérapie FOLFOX à la radiothérapie offre une meilleure survie que la radiothérapie seule.

La résection chirurgicale radicale reste alors le seul moyen qui offre la chance d'une survie plus longue [72,73]. Sans chirurgie, les patients avec une RL ont une survie à 5 ans inférieure à 5%, et une médiane de survie autour de 8 mois [75,74].

Chirurgie :

Environ 50% des récurrences locales sont limitées au pelvis ou associées à une métastase résecable, et sont donc susceptibles de subir une résection curative [76,77]. Néanmoins la chirurgie radicale est un défi, elle n'est pas de pratique courante et est historiquement associée à un taux élevé de morbidité et mortalité. Ces derniers temps, le progrès des techniques chirurgicales et de reconstruction a contribué à l'amélioration des résultats de la chirurgie curative du cancer rectal récidivant [78].

Les procédures chirurgicales, selon certains auteurs [78], sont classées en chirurgie radicale et chirurgie radicale étendue. La première peut être définie comme un complément de l'exérèse tumorale sans avoir recours à la résection d'autres organes. La deuxième est caractérisée par la résection d'au moins un organe pelvien adjacent, une structure osseuse (exemple: sacrum) ou un gros vaisseau (vaisseaux iliaques).

L'approche chirurgicale pour le cancer rectal récidivant doit être individualisée au cas par cas. Elle dépend du site de récurrence et des structures anatomiques envahies. Pour faciliter le choix de la procédure chirurgicale, Mirnezami et al. [78] ont proposé une classification tumorale en fonction des sites anatomiques envahis (Tableau 16).

Tableau 16 : Classification du cancer rectal récidivant selon Mirnezami [77]

Localisation anatomique	Définition
Centrale	Tumeur limitée au pelvis sans envahissement de l'os ni de la paroi pelvienne
Sacrale	Tumeur étendue à l'espace pré-sacral et envahissant le sacrum
Paroi pelvienne	Tumeur sur la paroi pelvienne latérale avec ou sans extension à travers le foramen sciatique et/ou piriforme et la région fessière
Composée	Tumeur envahissant à la fois le sacrum et la paroi latérale

❖ Récidives centrales :

Plusieurs approches sont possibles, selon le sexe et l'atteinte ou non des voies urogénitales, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Dans tous les cas, le principe oncologique global est de réaliser la résection la plus large possible afin d'éviter des marges positives. Pour une simple récurrence périnéale après AAP, une résection chirurgicale trans-périnéale peut suffire [78].

Lorsque les structures urogénitales sont envahies, une résection large en bloc de ces viscères s'impose. En cas d'envahissement du dôme vésical seul, on peut se contenter d'une cystectomie partielle ; toutefois l'association à une atteinte du trigone ou de la prostate chez l'homme exige une exentération pelvienne totale. Dans les rares situations où la tumeur récidivante envahit la prostate seule et épargne la base vésicale, une prostatectomie radicale avec reconstruction peut être proposée. Or, la décision de réaliser ces alternatives plus ou moins conservatrices reste difficile à prendre du fait de la difficulté de différencier entre l'étendue de la tumeur et la fibrose post-radique. C'est la raison pour laquelle beaucoup de praticiens ont recours aux résections larges étendues [78].

Chez les patientes avec envahissement du vagin ou de l'utérus, une hystérectomie, avec vaginectomie totale ou partielle, est proposée, tout en préservant les uretères. Pour les récurrences centrales n'intéressant pas l'appareil urogénital, la stratégie thérapeutique dépend de la nature du geste effectué lors de la première chirurgie. S'il s'agissait d'une RA, la résection tumorale doit se faire en dehors des plans de dissection précédent afin d'éviter des marges positives avec une ré-anastomose du colon descendant ou transverse au bout distal du rectum, ou réaliser carrément une AAP. En cas d'AAP antérieure, les anses gréliques sont souvent présentes dans le pelvis « vide », et doivent être réséquées en bloc avec la nouvelle masse tumorale [78].

Quel que soit l'attitude chirurgicale, la question à laquelle il faut répondre c'est les modalités du curage ganglionnaire en cas de résection multi-viscérale pour une récurrence du cancer rectal. Théoriquement, l'envahissement d'autres organes impose la présence de nouveaux systèmes de drainage lymphatique, dont le curage doit être inclus dans le geste opératoire pour éviter les récurrences. Cependant, l'attitude pratique en matière de curage ganglionnaire est déterminée à partir de l'expérience des équipes en absence de consensus clair.

❖ Récurrences sacrales :

Certaines récurrences postérieures sont susceptibles d'être traitées par résection radicale étendue, comprenant la partie du sacrum envahie [79]. Dans ce cas, plusieurs attitudes sont possibles en utilisant un niveau clé qui est la jonction des segments S2-S3 de sacrum. Les résections sacrales en dessus de ce niveau sont associées à un taux élevé de morbidité avec des déficits moteurs, sensoriels et instabilité pelvienne majeure, ce qui rend l'utilisation de ces résections limitées. L'envahissement du sacrum en dessous de ce niveau est mieux géré avec une sacréctomie distale et une résection en bloc du néorectum ou de la tumeur [80].

La résection sacrale est généralement réalisée en deux temps, abdominal et sacral. Au cours de la première étape, le patient est placé en position « Lloyd-Davies » (figure 16), puis on procède à une laparotomie médiane. Les uretères et les vaisseaux iliaques sont identifiés et isolés. En cas d'envahissement important de la paroi pelvienne latérale, les vaisseaux iliaques internes peuvent être ligaturés. La masse tumorale et ses adhérences sont ensuite mobilisées en avant et latéralement. Le patient est placé par la suite en position « Prone Jackknife » (figure 17) pour permettre une bonne exposition et une exérèse large. Une incision longitudinale

dorsale est réalisée par la suite sur le sacrum s'étendant du niveau de la cinquième vertèbre lombaire, afin de réaliser l'ostéotomie sacrale [78, 80,81].

❖ Récidives sur la paroi pelvienne :

Les récurrences tumorales englobant la paroi pelvienne sont de très mauvais pronostic en raison de la faible possibilité de résection R0 par rapport aux autres sites. Elles sont souvent associées à l'envahissement des uretères, des vaisseaux iliaques, du nerf sciatique et du bassin osseux. Cette situation est souvent l'objet d'un traitement palliatif [82].

❖ Complications :

Les taux de mortalité après chirurgie de cancer rectal récidivant rapportés dans la littérature sont de l'ordre de 5,5 % à 30 %. Toutefois, des études récentes suggèrent que ce taux est inférieur à 10% [83]. Lopez et Luna-Perez ont décrit leur expérience avec les résections pelviennes larges à travers une étude à propos de 34 patients. Ils ont constaté une mortalité de 0% à 30 jours et une morbidité de 68% [84]. Dans une grande série publiée en 1992, Wanebo a décrit un taux de mortalité de l'ordre de 7,9%. Parmi les complications fréquemment rencontrées suite à une chirurgie du cancer du rectum récidivant, on note les infections de paroi. Celle-ci est favorisée par la radiothérapie pré opératoire, et la résection d'une tumeur surinfectée [81].

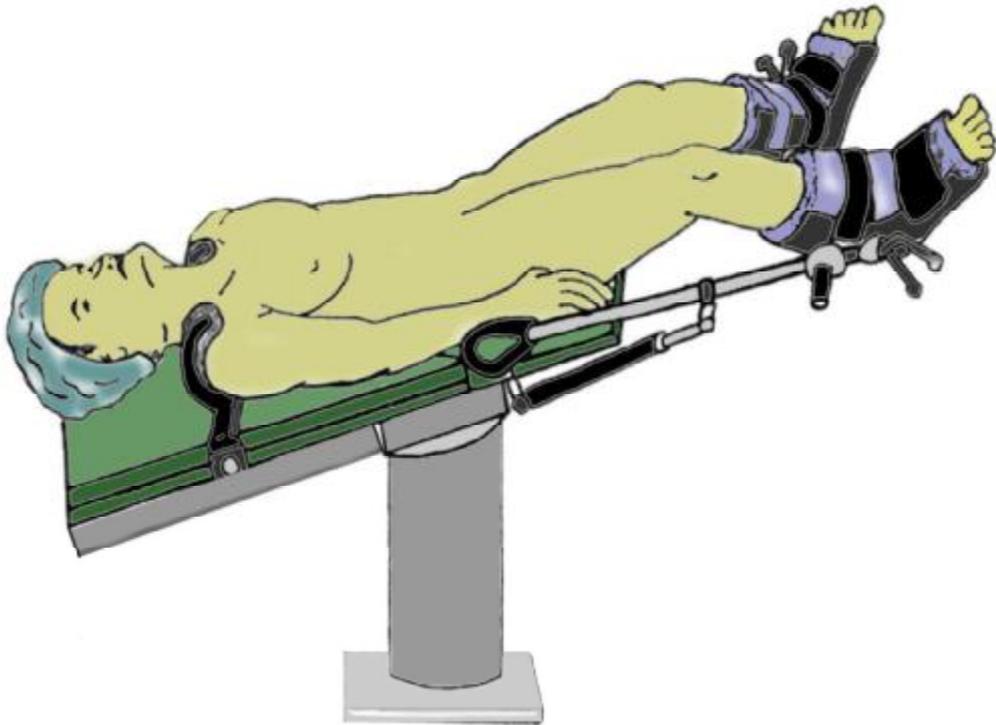


Figure 16 : position « Lloyd-Davies »



Figure 17 : position « Prone Jackknife »

Limites de l'étude et future :

Notre étude a été limitée essentiellement par le caractère rétrospectif, la taille de l'échantillon et le suivi irrégulier des patients.

Pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer du rectum, il est nécessaire alors d'organiser le suivi post opératoire des malades en utilisant des moyens simples comme le téléphone et l'internet pour faciliter la communication, et en impliquant les médecins de famille dans le suivi. D'autre part il faut sensibiliser les patients, ainsi que leurs familles, vis-à-vis de l'intérêt du suivi et de la gravité des récurrences tumorales.

Il faut aussi multiplier les études prospectives pour mieux exploiter les données des patients, et éclaircir d'autres facteurs de risque.

CONCLUSION

Notre étude, étalée sur une période de 10 ans (du 1^{er} Janvier 2004 au 31 Décembre 2014), portait sur 88 patients.

Quatorze parmi eux, soit 15,9%, avait développé une RL confirmée par l'histologie.

Le statut ganglionnaire et le ratio des ganglions lymphatique avec des valeurs seuil à 0,17, 0,41 et 0,68 étaient des facteurs prédictifs de récurrence tumorale locale, avec une différence statistiquement significative.

La connaissance des facteurs de risque des récurrences locales permettrait d'optimiser le traitement des tumeurs du rectum, et d'établir des moyens de suivi adaptés en fonction de ces facteurs.

Pour ce, il faut insister sur la réalisation d'études prospective pour assurer une meilleure exploitation des données.

RESUMES

Résumé

Mots clés : cancer du rectum, récurrence locale, radiochimiothérapie néoadjuvante, facteurs de risque.

Objectif : notre étude vise à déterminer les facteurs de risque de récurrence locale chez les patients traités par chirurgie précédée de traitement néoadjuvant pour adénocarcinome du rectum.

Matériels et méthodes : quatre-vingt huit patients atteints d'adénocarcinome du rectum, traités entre le 1^{er} Janvier 2004 et le 31 Décembre 2013, ont été inclus dans l'étude. Ces patients ont été traités par chirurgie à visée curative précédée de traitement néoadjuvant. La corrélation entre la survenue de récurrence locale et des potentiels facteurs de risque a été recherchée.

Résultats : Le taux de récurrence locale était de 15,9%. Le ratio des ganglions lymphatiques à une valeur seuil de 0,17 était statistiquement significatif en analyse univariée avec la récurrence locale ($p=0,003$).

Conclusion : Le ratio des ganglions lymphatique à une valeur seuil de 0,17 était un facteur de risque de récurrence locale après traitement à visée curative du cancer du rectum.

Abstract

Keywords : rectal cancer, local recurrence, neoadjuvant chemoradiotherapy, risk factors.

Purpose: the aim of our study is to determine the risk factors of local recurrence in patients treated by surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the rectum.

Methods and Materials: Eighty eight patients with rectal adenocarcinoma treated between January 1, 2004 and December 31, 2013 , were included in the study. These patients have been treated by surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy. Local recurrence was correlated with risk factors.

Results: Local recurrence rate was 15,9%. The ratio of lymph nodes at cutoff level of 0,17 was a risk factor for local recurrence ($p=0,003$).

Conclusion: The lymph node ratio was a risk factor of local recurrence after curative treatment of rectal cancer.

ملخص

الكلمات الأساسية : سرطان المستقيم ، العلاج المساعد بالأشعة والمواد الكيميائية ، عوامل الخطر ، النكسات المحلية .

هدف الدراسة : تهدف هذه الدراسة إلى تحديد عوامل الخطر المرتبطة بالنكسات المحلية لسرطان المستقيم لدى المرضى الذين عولجوا بالجراحة بعد العلاج المساعد بالأشعة والمواد الكيميائية .

الوسائل والطرق : ما بين 1 يناير 2004 و 31 ديسمبر 2013 ، تم إدراج 88 مريضاً مصاباً بأدينوكارسينوم المستقيم .

يتكون العلاج من العلاج المساعد بالأشعة والمواد الكيميائية تليه الجراحة . تم دراسة التداخل بين النكسات المحلية وعوامل الخطر المحتملة .

النتائج : كان معدل النكسات المحلية هي 15.9% . وقد لوحظ أن نسبة العقد اللمفاوية بعتبة 0.17 عامل مرتبط احصائياً بالنكسات المحلية ($p=0.003$) .

استنتاج : تعتبر نسبة العقد اللمفاوية بعتبة 0.17 عامل خطر مرتبط بالنكسات المحلية بعد علاج سرطان المستقيم .

RÉFÉRENCES

1-Tazi M.A, Er-Raki A, Benjaafar N: **Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008.** *Ecanermedicalscience* 2013, 7:338.

2- West N.P, Finan P.J, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. **Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer.** *J Clin Oncol* 2008;26(21):3517–22.

3- Coucke P.A, Bosset J.F, Mirimanoff R.O. **Rectal cancer: need for radiotherapy in determining the treatment plan.** *Helv Chir Acta* 1991, 58(3):345–358.

4- Stipa F, Zerneck A, Moore H.G, Minsky B.D, Wong W.D, Weiser M, Paty P.B, Shia J, Guillem J.G. **Residual mesorectal lymph node involvement following neoadjuvant combinedmodality therapy: rationale for radical resection?** *Ann Surg Oncol* 2004; 11(2): 187–91.

5-Phillips R.K, Hittinger R, Blesovsky L, Fry J.S, Fielding L.P. **Local recurrence following ‘curative’ surgery for large bowel cancer.** *Br J Surg.* 1984; 71(1):12–6.

6-Leite J.S, Martins S.C, Oliveira J, Cunha M.F, Castro-Sousa F. **Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer.** *Colorectal Dis.* 2011;13(4):381–6.

7- Francone T.D , Weiser M.R. **Recurrent Rectal Cancer.** *Complexities in Colorectal Surgery* 2014, 231–249.

8–Bujko K, Nowacki M.P, Nasierowska–Guttmejer A, Kepka L, Winkler–Spytkowska B, Suwiński R, Oledzki J, Stryczyńska G, Wieczorek A, Serkies K, Rogowska D, Tokar P. **Prediction of mesorectal nodal metastases after chemoradiation for rectal cancer: results of a randomised trial: implication for subsequent local excision.** *Radiother Oncol* 2005; 76(3): 234–240.

9– Sobin L.H, Compton C.C. **communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer.** *Int J Colorectal Dis* 1986, 1(4):203–207.

10–Longo W.E, Reddy V, Audisio R.A. **Modern Management of Cancer of the Rectum.** Springer–Verlag London 2015.

11– Park J.H, Yoon S.M, Yu C.S, Kim J.H, Kim T.W, Kim J.C. **Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer.** *Cancer* 2011, 117(16):3703–3712.

12– Restivo A, Zorcolo L, Cocco IM, Manunza R, Margiani C, Marongiu L, Casula G. **Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer.** *Ann Surg Oncol* 2013, 20(3):864–871.

13–Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. **Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate.** *J Clin Oncol* 2005, 23(24):5644–5650.

14- Ngan S.Y, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, Mc Clure B, Mc Lachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartopecanu C, Zalcborg J, Mackay J. **Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer.** J Clin Oncol 2012, 30(31):3827-3833.

15- Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi A.M, D'Amico R, Conte P.F, Natalini G. **Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer.**

Dis Colon Rectum 2005; 48(10): 1851-7.

16- Heald R.J, Husband E.M, Ryall R.D. **The mesorectum in rectal cancer surgery the clue to pelvic recurrence?.** Br J Surg 1982, 69(10):613-616.

17- Patel H, Mould T, Delaney C .**Pelvic Cancer Surgery Modern.** Springer London 2015.

18- Schmidt E .B.H: **Traitement chirurgical des incontinenes sphinctériennes intestinales par autotransplant libre de musculature lisse.** J Chir 1981, 118(5):315-320.

19- Calan L , Gayet B. **Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et par laparoscopie.** EMC-Chirurgie 1, 2004; 231-274.

20– Nagtegaal I.D, van Krieken J. **The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer—an overview.** Eur J Cancer 2002, 38(7):964–72

21– Suzuki O, Sekishita Y, Shiono T, Ono K, Fujimori M, Kondo S. **Number of lymph node metastases is better predictor of prognosis than level of lymph node metastasis in patients with node-positive colon cancer.** J Am Coll Surg. 2006;202(5):732–6.

22–Mathis K.L, Larson D.W, Dozois E.J, Cima R.R, Huebner M, Haddock M.G, Wolff B.G, Nelson H, Pemberton J.H. **Outcomes following surgery without radiotherapy for rectal cancer.** Br.J.Surg 2012;99(1):137–43.

23–Gosens M.J, Klaassen R.A, Tan-Go I, Rutten H.J, Martijn H, van den Brule A.J, Nieuwenhuijzen G.A, van Krieken J.H, Nagtegaal I.D. **Circumferential margin involvement is the crucial prognostic factor after multimodality treatment in patients with locally advanced rectal carcinoma.** Clin Cancer Res. 2007;13(22):6617–23.

24– Park I.J, Choi G.S, Jun S.H . **Nodal stage of stage III colon cancer: the impact of metastatic lymph node ratio.** J Surg Oncol 2009;100(3):240–3.

25– Courtney D, McDermott F, Heeney A, Winter D.C. **Clinical review: surgical management of locally advanced and recurrent colorectal cancer.** Langenbecks Arch Surg. 2014 ;399(1):33–40.

26- Yeo H.L, Paty P.B. **Management of recurrent rectal cancer: practical insights in planning and surgical intervention.** J Surg Oncol. 2014;109(1):47–52.

27- Park J.K, Kim Y.W, Hur H , Kim N.K, Min B.S, Sohn S.K, Choi Y.D, Kim Y.T, Ahn J.B, Jae-Kyung Roh J.K. **Prognostic factors affecting oncologic outcomes in patients with locally recurrent rectal cancer: impact of patterns of pelvic recurrence on curative resection.** Langenbeck's Archives of Surgery 2009 ;394(1) : 71–7.

28- Christoforidis E, Kanellos I, Tsachalis T, Blouhos K, Lamprou I, Betsis D. **Locally recurrent rectal cancer after curative resection.** Techniques in Coloproctology, 2004; 8 Suppl 1:s132–4.

29-Wanebo H.J, Antoniuk P, Koness R.J, Levy A, Vezeridis M, Cohen S.I, Wroblewski D.E. **Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes.** Dis Colon Rectum. 1999;42(11):1438–48.

30- Yamada K, Ishizawa T, Niwa K, Chuman Y, Akiba S, Aikou T. **Patterns of pelvic invasion are prognostic in the treatment of locally recurrent rectal. cancer.** Br J Surg. 2001;88(7):988–93.

31- Ferenschild F, Vermaas M, Verhof C, Dwarkasing R.S, Eggermont A, De Wilt J. **Abdominosacral resection for locally advanced and recurrent rectal cancer.** Br J Surg. 2009;96(11):1341–7.

32- Morón A.H, García de Paredes M.L, Martínez E.L. **Multidisciplinary management in rectal cancer.** Clinical and Translational Oncology 2010; 12(12):805-18.

33- Coco C, Valentini V, Manno A, Mattana C, Verbo A, Cellini N, Gambacorta M.A, Covino M, Mantini G, Miccichè F, Pedretti G, Petito L, Rizzo G, Cosimelli M, Impiombato F.A, Picciocchi A. **Long-term results after neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced resectable extraperitoneal rectal cancer.** Dis Colon Rectum 2006; 49(3):311-318.

34- Chmielarz A, Kryj M, Wloch J, Pótorak S, Sacher A, Lasek M. **Prognostic factors for the time of occurrence and dynamics of distant metastases and local recurrences after radical treatment in patients with rectal cancer.** Med Sci Monit 2001; 7(6): 1263-1269 .

35- Merkel S, Meyer T, Gohl J, Hohenberger W. **Late locoregional recurrence in rectal carcinoma.** Eur J Surg Oncol 2002;28(7):716-22.

36- Bown E.J, Lloyd G.M, Boyle K.M, Miller A.S. **Rectal cancer: prognostic indicators of long-term outcome in patients considered for surgery .**Int J Colorectal Dis. 2014;29(2):147-55.

37- Rosenberg R, Friederichs J, Schuster T, Gertler R, Maak M, Becker K, Grebner A, Ulm K, Höfler H, Nekarda H, Siewert J.R. **Prognosis of patients with colorectal cancer is associated with lymph node ratio: a single-center analysis of 3,026 patients over a 25-year time period.** Ann Surg;2008, 248(6):968-78.

38- Yu J.X, Li Y. **The staging system of metastatic lymph node ratio in gastric cancer.** Clin Oncol 2007;19(4):269-70.

39-Tayyab M, Sharma A, Macdonald A.W, Gunn J, Hartley J.E, Monson J.R. **Prognostic significance of lymph node ratio in patients undergoing abdominoperineal resection of rectum.** Langenbecks Arch Surg. 2012;397(7):1053-7.

40-Li Q.G¹, Li D.W, Zhuo C.H, Cai G.X, Cai S.J. **Metastatic lymph node ratio can further stratify prognosis in rectal cancer patients treated with preoperative radiotherapy: a population-based analysis.** Tumour Biol. 2014 ;35(7):6389-95.

41-Faerden A.E, Naimy N, Wiik P, Reiertsen O, Weyessa S, Trønnes S, Andersen S.N, Bakka A. **Total mesorectal excision for rectal cancer: difference in outcome for low and high rectal cancer.** Dis Colon Rectum. 2005;48(12):2224-31.

42- Yuan H.Y, Li Y, Yang G.L, Bei D.J, Wang K .**Study on the causes of local recurrence of rectal cancer after curative resection:analysis of 213 cases.** World J Gastroenterol. 1998;4(6):527-529.

43–Hansen M.H, Balteskard L, Dørum L.M, Eriksen M.T, Vonen B. **Locally recurrent rectal cancer in Norway.** Colorectal Dis. 2011;13(4):381–6.

44–Ryu Y.J, Kim C.H, Kim H.J, Kang H, Lim S.W, Huh J.W, Ju J.K, Kim Y.J, Kim H.R. **Clinical significance of serial serum carcinoembryonic antigen values for treating rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy.** J Korean Soc Coloproctol. 2012, 28(4): 205–12.

45– Locker G.Y, Hamilton S, Harris J, Jessup J.M, Kemeny N, Macdonald J.S. **ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer.** J Clin Oncol 2006; 24(33):5313–27.

46– Chapman M.A, Buckley D, Henson D.B, Armitage N.C. **Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer.** Br J Cancer 1998;78(10): 1346–9.

47–Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, Wallgren A, Cavallin-Ståhl E. **A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer.** Acta Oncol. 2003;42(5–6):476–92.

48– Frykholm G, Glimelius B, Pahlman L. **Pre- or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects.** Dis Colon Rectum 1993; 36(6): 564–72.

49- Fleming F.J, Pahlman L , Monson J.R. **Neoadjuvant therapy in rectal cancer.** Dis Colon Rectum 2011;54(7): 901–912.

50- Bosset J.F, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, René-Bensadoun J, Bardet E, Beny A, Ollier J.C, Bolla M, 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(2): 184–90.

51-Braendengen M, Tveit K.M, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, Wiig J.N, Byström P, Bujko K, Glimelius B. **Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer.** J Clin Oncol. 2008 ;26(22):3687–94.

52-Chen Z.H, Song X.M, Chen S.C, Li M.Z, Li X.X, Zhan W.H, He Y.L. **Risk factors for adverse outcome in low rectal cancer.** World J Gastroenterol. 2012;18(1):64–9.

53- Cai Y, Li Z, Gu X, Fang Y, Xiang J, Chen Z. **Prognostic factors associated with locally recurrent rectal cancer following primary surgery (Review).** Oncol Lett. 2014;7(1):10–16.

54- Wanebo H.J, Koness R.J, Vezeridis M.P. **Pelvic resection of recurrent rectal cancer.** Ann Surg 1994 ;220(4): 586–597.

55–Bülow S, Christensen I.J, Iversen L.H, Harling H. **Intra-operative perforation is an important predictor of local recurrence and impaired survival after abdominoperineal resection for rectal cancer.** Colorectal Dis. 2011;13(11):1256–64.

56–Eriksen M.T, Wibe A, Syse A, Haffner J, Wiig J.N . **Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway.** Br J Surg. 2004;91(2):210–6.

57–Jatzko G.R, Jagoditsch M, Lisborg P.H, Denk H, Klimpfinger M, Stettner H.M. **Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence.** Eur J Surg Oncol. 1999;25(3):284–91.

58–Wang C, Zhou Z.G, Yu Y.Y, Shu Y, Li Y, Yang L, Li L. **Occurrence and prognostic value of circumferential resection margin involvement for patients with rectal cancer.** Int J Colorectal Dis. 2009;24(4):385–90.

59– Nagtegaal I.D , Quirke P. **What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?** J Clin Oncol 2008;26(2): 303–312.

60–Rutkowski A, Nowacki MP, Chwalinski M, Oledzki J, Bednarczyk M, Liszka-Dalecki P, Gornicki A, Bujko K. **Acceptance of a 5-mm distal bowel resection margin for rectal cancer: is it safe?** Colorectal Dis. 2012;14(1):71–8

61– Park J.H, Kim H.C, Cho Y.K. **Narrow distal resection margin may be sufficient for rectal cancer after chemoradiation.** Hepatogastroenterology 2011;58(107–108): 769–774.

62– Bujko K, Rutkowski A, Chang G.J. **Is the 1–cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review.** Ann Surg Oncol 2012; 19(3): 801–808.

63– Lin J.K, Lin C.C, Yang S.H. **Early postoperative CEA level is a better prognostic indicator than is preoperative CEA level in predicting prognosis of patients with curable colorectal cancer.** Int J Colorectal Dis 2011;26(9): 1135–1141.

64– Suzuki K, Dozois R.R, Devine R.M, Nelson H, Weaver A.L, Gunderson L, Ilstrup D.M. **Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer.** Dis Colon Rectum 1996;39(7): 730–736.

65– Wanebo H.J, Antoniuk P, Koness R.J, Levy A, Vezeridis M, Cohen S.I, Wroblewski D.E. **Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes.** Dis Colon Rectum. 1999;42(11):1438–48.

66– Uemura M, Ikeda M, Noura S. **The features of late local recurrences following curative surgery for rectal cancer.** Hepatogastroenterology 2012;59(118): 1800–1803.

67-- Peng JY, Li ZN, Wang Y. **Risk factors for local recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancers.** World J Gastroenterol. 2013 28;19(32):5227-37.

68- Schaefer O, Langer M. **Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT.** Eur Radiol. 2007;17(8):2044-54.

69-Lambregts D.M, Cappendijk V.C, Maas M, Beets G.L, Beets-Tan R.G.. **Value of MRI and diffusion-weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent rectal cancer.** Eur Radiol ,2011; 21(6):1250-1258.

70- Vermaas M, Nuyttens J.J, Ferenschild F.T, Verhoef C, Eggermont A.M, de Wilt J.H.. **Reirradiation, surgery and IORT for recurrent rectal cancer in previously irradiated patients.** Radiother Oncol. 2008;87(3):357-60

71- Hu J.B. **Three-dimensional conformal radiotherapy combined with FOLFOX4 chemotherapy for unresectable recurrent rectal cancer.** World J Gastroenterol. 2006;12(16):2610-4.

72- Caricato M, Borzomati D, Ausania F, Valeri S, Rosignoli A, Coppola R.**Prognostic factors after surgery for locally recurrent rectal cancer: an overview.** Eur J Surg Oncol;2006 ,32 (2):126-132.

73- Lopez-Kostner F, Fazio V.W, Vignali A, Rybicki L.A, Lavery I.C . **Locally recurrent rectal cancer: predictors and success of salvage surgery.** Dis Colon Rectum; 2001,44(2):173-178.

74- Boyle K.M, Sagar P.M, Chalmers A.G, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I . **Surgery for locally recurrent rectal cancer.** Dis Colon Rectum;2005, 48(5):929-937.

75- Hempen H.G, Raab H.R .**Therapy of locally recurrent rectal carcinoma.** Chirurg 2009; 80(4):311-315.

76- Rao A.R, Kagan A.R, Chan P.M, Gilbert H.A, Nussbaum H, Hintz B.L . **Patterns of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon.** Cancer 1981; 48(6):1492-1495.

77- Pilipshen S.J, Heilweil M, Quan S.H, Sternberg S.S, Enker W.E . **Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer.** Cancer 1984;53(6):1354-1362.

78- Mirnezami A.H, Sagar P.M. **Surgery for recurrent rectal cancer: technical notes and management of complications.** Tech Coloproctol. 2010;14(3):209-16.

79- Williams G.L, Gonsalves S, Bandyopadhyay D, Sagar P.M . **Laparoscopic abdominosacral composite resection for locally advanced primary rectal cancer.** Tech Coloproctol 2008;12(4):299-302.

80- Hahnloser D, Nelson H, Gunderson L.L . **Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer.** Ann Surg 2003;237(4):502-508.

81-Sagar P.M, Gonsalves S, Heath R.M, Phillips N, Chalmers A.G .**Composite abdominosacral resection for recurrent rectal cancer.** Br J Surg 2009;96(2):191-196.

82- Moore H.G, Shoup M, Riedel E .**Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability.** Dis Colon Rectum 2004;47(10):1599-1606.

83- Jimenez R.E, Shoup M, Cohen A.M. **Contemporary outcomes of total pelvic exenteration in the treatment of colorectal cancer.** Dis Colon Rectum 2003;46(12):1619-1625.

84- Lopez M.J, Luna-Perez P. **Composite pelvic exenteration: Is it worthwhile?** Ann Surg Oncol 2004;11(1):27-33.