



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



Année 2017

Thèse N° 025/17

# LA RADIO-CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE DANS LE CANCER DU RECTUM : Expérience du service de radiothérapie du CHU HASSAN II DE FES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/01/2017

PAR

M. ELHAFIDI HICHAME

Né le 18 MAI 1989 à FES

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer - Rectum - Radiothérapie - Chimiothérapie

JURY

M. IBN MAJDOUB HASSANI KARIM.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. EL MAZGHI SI ABDERRAHMAN.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Radiothérapie	
Mme. BOUHAFI TOURIA .....	} JUGES
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. EL BOUHADDOUTI HICHAM .....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	

# PLAN

PLAN .....	1
INTRODUCTION .....	9
RAPPEL ANATOMIQUE .....	12
RAPPEL ANATOMIQUE DU RECTUM .....	13
I-Anatomie descriptive.....	13
II-Limites de Rectum.....	14
III-Rectum pelvien .....	17
A- Rapports Anatomiques .....	17
B- Péritoine pelvien.....	17
C- Fascias et espaces rectaux et péri-rectaux .....	18
D- Le mésorectum.....	22
E- Ligaments latéraux ou ailerons du rectum :.....	25
IV- Rectum périnéal ou canal anal .....	25
V- La vascularisation du rectum :.....	27
A- La vascularisation artérielle :.....	27
B- La vascularisation veineuse :.....	27
C- Le drainage lymphatique : .....	28
VI- L'innervation du rectum .....	30
MATERIELS ET METHODES.....	31
I- Type d'étude : .....	32
II- Critères d'inclusion : .....	32
III- Critères d'exclusion : .....	32
IV- Sources de données : .....	32
RESULTATS.....	34
I-LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	35
A-LE RECRUTEMENT ANNUEL.....	35

B-LA REPARTITION SELON LE SEXE .....	37
C-LA REPARTITION PAR AGE.....	38
D-LA REPARTITION PAR SEXE ET PAR TRANCHE D'AGE .....	39
II- Etude clinique .....	40
A. Les antécédents.....	40
B. Proportion des signes fonctionnels et syndromes :.....	40
C. Proportion des signes fonctionnels selon le sexe : .....	42
D. Les signes généraux.....	43
E. L'examen physique ( toucher rectal).....	43
III- Endoscopie.....	46
A. La rectoscopie .....	46
B. La coloscopie .....	49
C. La biopsie .....	50
IV- LES EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES. ....	51
A. LA RADIOGRAPHIE DU THORAX .....	51
B. L'ECHOGRAPHIE ABDOMINALE.....	51
C. LA TDM THORACO-ABDOMINO-PELVIENNE (TDM-TAP) : .....	51
D. L'IRM :.....	53
V- LA CLASSIFICATION TNM .....	54
VI- LA RADIOTHERAPIE PRE-OPERATOIRE :.....	56
A. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE : .....	58
B. INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE .....	58
C. PREPARATION DU TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE .....	59
1. Simulation (scanner simulateur): .....	59
2. Transfert des données sur une console de contourage:.....	59
3. Determination des volumes cibles et des OAR: .....	59

4. Balistique et mise en place des faisceaux.....	61
5. Dose et fractionnement.....	62
6. Etude dosimétrique et représentation graphique des doses .....	62
7. Validation et visa du plan de traitement, conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien .....	63
D. CHIMIOThERAPIE CONCOMITANTE .....	64
VII- LA CHIRURGIE :.....	65
A. Opérabilité : .....	65
B. Types de résecabilités .....	66
C. Stomie de protection : .....	66
VIII- REcul ET SURVIE GLOBALE : .....	67
A-La survie globale :.....	69
B-La survie des cancers du rectum en fonction du sexe :.....	70
C-Survie des cancers du rectum en cas de rechutes tumorales :.....	71
DISCUSSION.....	72
ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE .....	73
HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE .....	75
I-Sujets à risque moyen :.....	75
II- Sujets à risque élevé :.....	75
A- Les sujets ayant un ou plusieurs parents du premier degré atteints d'un cancer colorectal .....	75
B- Les sujets ayant des antécédents personnels de tumeur colorectale. ....	75
C- Les sujets ayant des maladies inflammatoires colorectales.....	76
D- Autres groupes à risque :.....	76
III- Les sujets à risque très élevé :.....	76

A- Le syndrome du cancer colorectal hereditaire sans polypes, ou syndrome de lynch :.....	76
B- La polypose adénomateuse familiale : ( PAF) .....	77
FILIATION ADENOME-CANCER :.....	78
I. Prédispositions génétiques et cancer colorectal : [25] [26] .....	79
A. Altérations des proto-oncogènes :.....	79
B. Altérations des gènes suppresseurs : .....	79
C. Altération des gènes de réparation :.....	80
D. Succession de mutations lors de la dégénérescence de l'épithélium rectocolique : du polype au carcinome .....	81
E. les gènes de réparation de l'ADN : .....	82
II. Cancer et défaut d'apoptose (immortalisation des cellules cancéreuses) :.....	83
ANALYSE DES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	85
I-Le cancer du rectum en fonction du sexe.....	85
II- Le cancer du rectum en fonction de l'âge : .....	85
III-La proportion des tranches d'âges lors du diagnostic :.....	85
ANALYSE DES DONNEES CLINIQUES : .....	86
I. Signes cliniques : .....	86
A. Rectorragies : .....	86
B. Syndrome rectal : .....	86
C. Syndrome occlusif : .....	86
D. Amaigrissement : .....	87
II. L'EXAMEN PHYSIQUE .....	87
ANALYSE DES DONNEES ENDOSCOPIQUES.....	88
I. La coloscopie.....	88
II. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne :.....	88

---

RADIO CHIMIOTHERAPIE NEOADJUVANTE .....	89
I. Radiothérapie : dose totale d'irradiation .....	89
II. Chimiothérapie : .....	90
DEVENIR DES PATIENTS REPONDEURS : .....	94
IMPLICATIONS THERAPEUTIQUES : .....	97
I. Conservation sphinctérienne : .....	97
II. Traitement non chirurgical : .....	102
CONCLUSION.....	106
RESUMES .....	109
BIBLIOGRAPHIE .....	110

## LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : coupe sagittale du petit bassin chez la femme.
- Figure 2 : coupe sagittale du petit bassin chez l'homme.
- Figure 3 : coupe horizontale du haut rectum.
- Figure 4 : coupe sagittale du petit bassin chez la femme.
- Figure 5 : coupe sagittale du petit bassin chez l'homme.
- Figure 6 : coupe horizontale du rectum au dessous du cul de sac de Douglas chez l'homme.
- Figure 7 : coupe frontale du bas rectum et du canal anal.
- Figure 8 : schéma du drainage lymphatique iliaque.
- Figure7 : répartition des malades selon l'année de prise en charge.
- Figure8 : répartition des malades en fonction du sexe.
- Figure9 : répartition par tranche d'âge du cancer du rectum.
- Figure10 : proportion des différents symptômes et syndromes du cancer du rectum.
- Figure11 : proportion des signes cliniques en fonction du sexe.
- Figure12 : caractère circonférentiel de la tumeur au TR.
- Figure13 : évaluation de la tonicité.
- Figure14 : aspect macroscopique de la tumeur a la rectoscopie.
- Figure15 : circonférence de la tumeur a la rectoscopie.
- Figure16 : évaluation du caractère sténosant a la rectoscopie.
- Figure17 : localisations de la tumeur sur la TDM-TAP.
- Figure18 : répartition selon le protocole de radiothérapie.
- Figure 19 : courbe de la survie globale du cancer du rectum.
- Figure 20 : courbe de la survie en fonction du sexe.
- Figure 21 : courbe de survie en cas de rechutes tumorales.



## LISTE DES TABLEAUX

- Tableau1 : répartition des malades selon l'année de prise en charge.
- Tableau2 : représentation du cancer du rectum par rapport à l'activité du service.
- Tableau3 : répartition des malades en fonction du sexe.
- Tableau4 : répartition des malades en fonction de la tranche d'âge.
- Tableau5 : répartition des patients par sexe et par tranche d'âge.
- Tableau6 : proportion des différents symptômes et syndromes.
- Tableau7 : proportion des signes cliniques en fonction du sexe.
- Tableau8 : distance entre la tumeur et la marge anale.
- Tableau9 : caractère circonférentiel de la tumeur au TR.
- Tableau10 : évaluation de la tonicité sphinctérienne au TR.
- Tableau11 : aspect macroscopique de la tumeur à la rectoscopie.
- Tableau12 : circonférence de la tumeur à la rectoscopie.
- Tableau13 : caractère sténosant de la tumeur à la rectoscopie.
- Tableau14 : présence de polypes à la coloscopie.
- Tableau15 : types histologiques des tumeurs du rectum.
- Tableau16 : types histologiques de l'adénocarcinome.
- Tableau 17 : localisation de la tumeur sur la TDM- TAP
- Tableau 18 : les organes envahis par la tumeur à la TDM.
- Tableau 19 : la répartition des malades selon la classification TNM.
- Tableau 20 : répartition des patients selon le protocole de radiothérapie
- Tableau 21 : taux d'opérabilité des patients.
- Tableau 22 : les différents types de résections chirurgicales.
- Tableau 23 : les différents types d'évolutions.
- Tableau 24 : la proportion des rechutes tumorales.

# INTRODUCTION

Au Maroc le cancer rectal souvent indissociable au cancer du côlon, parlant ainsi du cancer colo-rectal (CCR) est le 3<sup>ème</sup> 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 incidence de 8,8 % et 7,5%[1]. 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. Cette prise en charge a connue une évolution majeure ces 30 dernières années.

Le traitement du cancer du rectum était exclusivement chirurgical (résection antérieure et amputation abdomino-périnéale) avec de nombreuses complications à l'instar des incontinences anales et récidives locales.[2,3]

L'introduction dans l'arsenal thérapeutique de la radiothérapie néo-adjuvante a permis de faire un bon considérable dans la prise en charge du cancer du moyen et bas rectum [4]. En effet, elle a permis d'obtenir un « Downsizing » tumoral (réduction de la Taille tumorale), ayant entraîné un meilleur contrôle local, une amélioration de la survie globale à 5 ans [5] et une préservation dans certains cas du sphincter anal.[6]

La description de l'exérèse totale du méso-rectum par Heald RJ et al. [7] en 1982, a permis une réduction des récidives locales, et une amélioration de la survie globale.[8,9].

Un autre bon a été effectué lors de la mise en route de la radiothérapie néo adjuvante. Elle a permis d'obtenir une réduction du stade tumoral, d'améliorer le contrôle local [10], d'augmenter le taux de survie sans récurrence [11]. plus encore, elle a entraîné une stérilisation complète de la tumeur primitive communément appelée réponse complète, sur les pièces d'exérèses. Cette réponse complète varie entre 10 et 30 % selon les études.

Par ailleurs, la constatation de la réponse complète a poussé les auteurs à rechercher les facteurs susceptibles de prédire, la survenue de cette stérilisation après traitement néoadjuvant du cancer du rectum.

Le but de notre travail est d'étudier le profil épidémiologique des cancers rectaux, évaluer la morbidité et la mortalité chez les patients ayant bénéficiés d'une radio chimiothérapie préopératoire, ensuite comparer nos données au sein du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès avec celles de la littérature.

# RAPPEL

# ANATOMIQUE

## Rappel anatomique du rectum

[12 ;13 ;14 ;15 ;16 ;17]

### I-Anatomie descriptive

Le rectum, segment terminal du tube digestif, fait suite au colon sigmoïde au niveau de la troisième vertèbre sacrée et se termine à la ligne anocutanée ou marge anale. Il comporte deux parties totalement différentes : le rectum pelvien ou ampoule rectale et le rectum périnéal ou canal anal.

Le rectum pelvien, ou ampoule rectale, réservoir contractile situé dans la concavité sacrococcygienne, et le rectum périnéal, dont la zone sphinctérienne est constituée du sphincter anal interne et du sphincter anal externe. Le rectum présente deux courbures, la première se fait vers l'avant en suivant la concavité sacrée, le rectum oblique en arrière et en bas, presque horizontal, devient oblique en avant et en bas quasiment vertical ; cet angle correspond en arrière à l'insertion antérieure du ligament retro-sacré, la deuxième se fait vers l'arrière et le bas au niveau de la jonction anorectique, ou cap du rectum. Le canal anal, cylindrique long d'environ 4cm, passe à travers le diaphragme pelvien formé par la fronde pubo-rectale du muscle releveur de l'anus dont les fibres rejoignent celles de la partie profonde du sphincter externe de l'anus.

## II-Limites du Rectum

La limite basse est aisée à repérer, c'est la jonction ano-rectale. La limite haute est très variable selon les cas et l'on parle de jonction ou de charnière recto- sigmoïdienne.

Pour les anatomistes, elle se situe en regard de la troisième vertèbre sacrée (Figure 1). Rappelons que ce repère est pris pour un rectum en place c'est-à-dire non libéré et sans que s'exerce une traction chirurgicale vers le haut.

Chirurgicalement, les critères permettant de situer la charnière recto-sigmoïdienne varient avec les auteurs. Ainsi, on peut diviser le rectum sur le plan de sa hauteur en trois parties :

- Le haut rectum, moitié supérieure de l'ampoule rectale grossièrement située au-dessus du cul-de-sac de Douglas ; classiquement étendu entre 6-8cm et 15-18cm de la marge anale selon les conditions de la mesure.
- Le bas rectum, moitié inférieure de l'ampoule rectale, qui descend jusqu'au bord supérieur des releveurs et correspond au rectum sous-péritonéal qui peut être exploré par le toucher rectal.

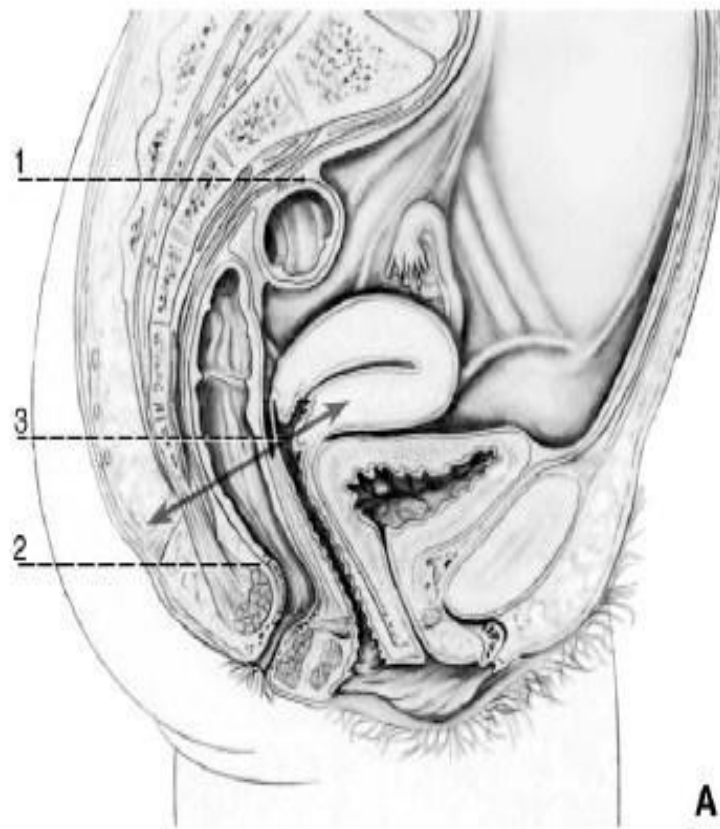


figure 1 A. Coupe sagittale du petit bassin chez la femme.

1. Charnière colorectale en regard de S2-S3 ;
2. Jonction ano-rectale au bord supérieur du sphincter externe de l'anus
3. Limite entre haut et bas rectum.



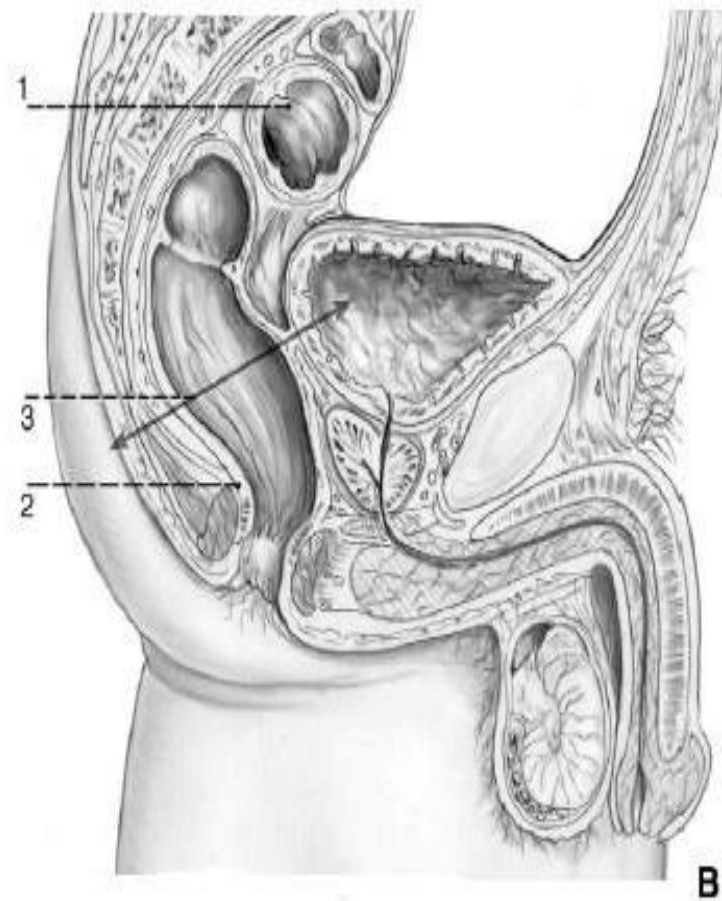


Figure 2 B. Coupe sagittale du petit bassin chez l'homme

1. Charnière colorectale en regard de S2-S3 ;
2. Jonction ano-rectale au bord supérieur du sphincter externe de l'anus
3. Limite entre haut et bas rectum.

### III-Rectum pelvien

#### A- Rapports Anatomiques

Tout au long de son trajet dans le pelvis, le rectum pelvien suit la concavité antérieure du sacrum et du coccyx et s'appuie latéralement sur les parois latérales du pelvis. Il est donc proche des vaisseaux iliaques internes. À sa partie basse, le rectum pelvien se dirige en bas et en avant au contact de la prostate chez l'homme et de la paroi postérieure du vagin chez la femme. La jonction ano-rectale se projette 3cm en avant et au-dessous de la pointe du coccyx en arrière, un peu en dessous du sommet (ou bec) de la prostate chez l'homme en avant.

#### B- Péritoine pelvien

Le péritoine tapisse la face antérieure et supérieure du rectum pelvien avant de se réfléchir sur les organes génitaux formant ainsi le cul-de-sac péritonéal inférieur de Douglas. Il se réfléchit en avant sur la paroi postérieure du vagin chez la femme formant le cul-de-sac recto-vaginal, et sur les vésicules séminales, les canaux déférent et la vessie chez l'homme formant ainsi un cul-de-sac retro-vésical

.Le cul-de-sac retro-vaginal est situé plus bas par rapport au cul-de-sac retro-vésical, la distance entre le cul-de-sac et l'anus est de 5,5cm chez la femme contre 7,5cm chez l'homme. En définitive, le rectum est divisé en deux parties par le péritoine : une partie supérieure qui est partiellement intra-péritonéale et une partie inférieure qui est sous péritonéale, d'approche chirurgicale plus difficile.

### C- Fascias et espaces rectaux et péri-rectaux

Le rectum sous- péritonéal est entouré par le fascia pelvien composé de deux feuillets : le feuillet viscéral du fascia pelvien ou fascia recti qui entoure le rectum proprement dit et le feuillet pariétal du fascia pelvien (Figure 2). Les deux feuillets se symphysent en arrière et en avant au-dessous du cul-de-sac de douglas ; ils forment alors l'aponévrose de Denonvilliers chez l'homme et la cloison (septum) recto-vaginale chez la femme. En arrière, en regard de S4, à 3 ou 4cm de la jonction ano-rectale, ils forment le ligament sacro-rectal qu'il faut sectionner pour aborder les releveurs. Le feuillet pariétal du fascia pelvien (Figure 5) est lui-même formé :

- En arrière par le fascia pré-sacré (ou fascia de Waldeyer) et son renforcement, le ligament sacro-rectal que nous venons de voir. Les nerfs pelviens, le plexus hypogastrique et les uretères sont en arrière et en dehors de ce fascia ;
- En avant par l'aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers chez l'homme et par la cloison recto-vaginale chez la femme.
- Latéralement, le feuillet pariétal recouvre la paroi latérale. il contient ou entoure le plexus hypogastrique inférieur et l'une de ses afférences, le nerf érecteur (d'Erkardt), nerf parasymphatique provenant principalement de S3.

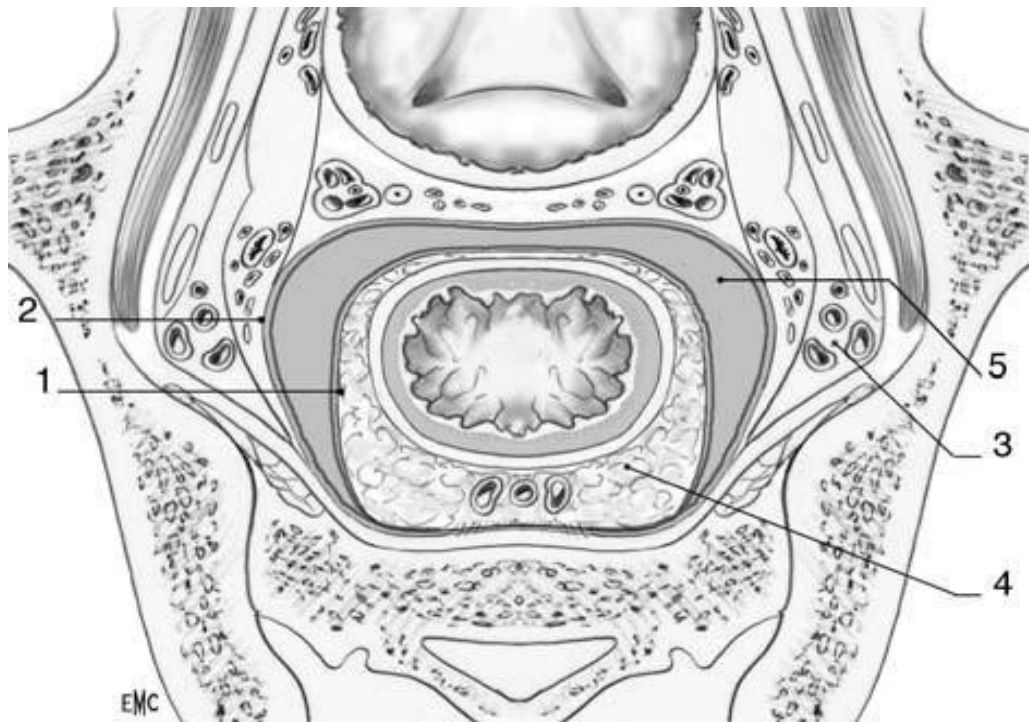


Figure 3 : Coupe horizontale du haut rectum.

1. Feuillet viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien
2. Feuillet pariétal du fascia pelvien
3. Espace vasculo-nerveux en dehors du feuillet pariétal.
4. Méso-rectum
5. Cavité péritonéale (cul-de-sac de Douglas).

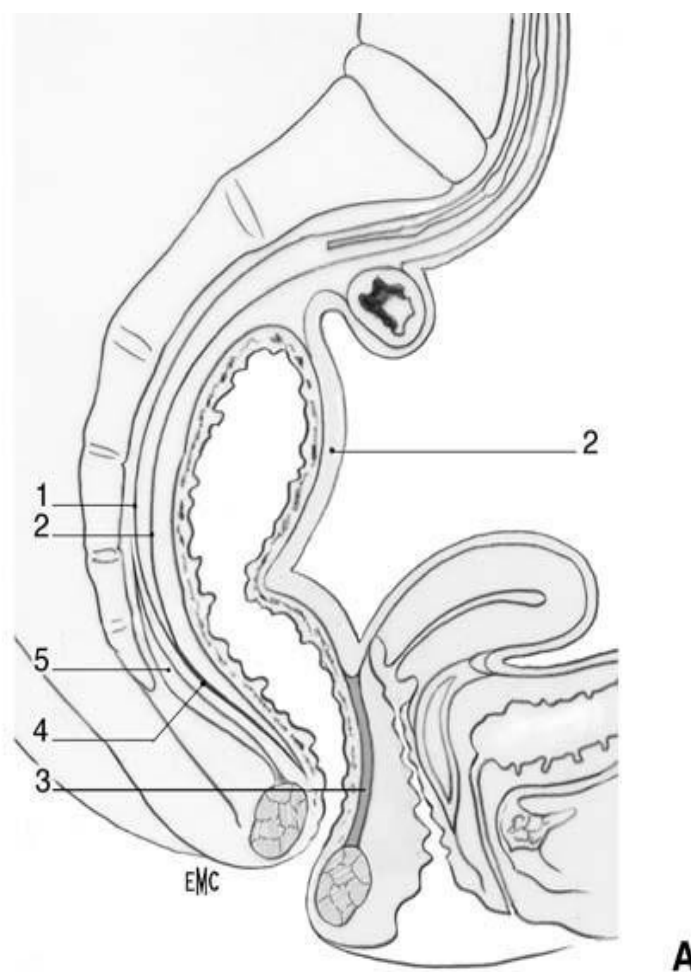


Figure 4 . Coupe sagittale du petit bassin chez la femme.

1. Feuillelet pariétal du fascia pelvien
2. Feuillelet viscéral (ou fascia recti) Du fascia pelvien
3. cloison recto-vaginale
4. Ligament sacro-rectal
5. Releveurs vus en fuite.

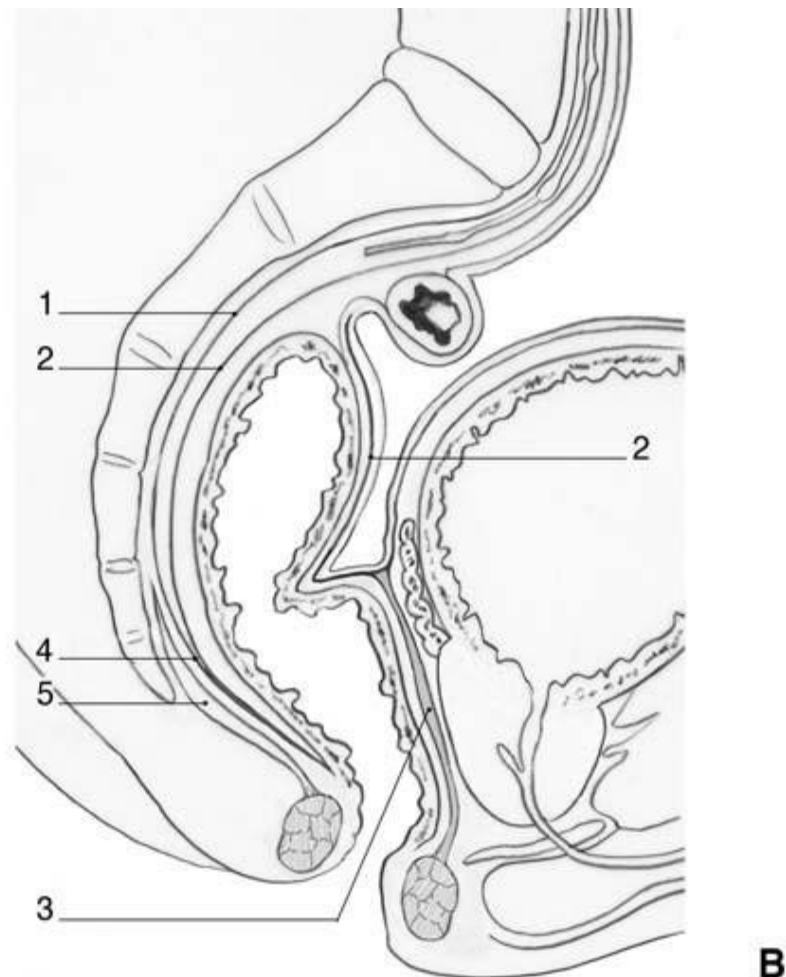


Figure5 :B. Coupe sagittale du petit bassin chez l'homme.

1. Feuillet pariétal du fascia pelvien
2. Feuillet viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien
3. Aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers
4. Ligament sacro-rectal
5. Releveurs vus en fuite.

## D- Le mésorectum

Le méso-rectum est constitué de la graisse et des tissus cellulolympatiques qui entourent le rectum. Il contient les lymphatiques et les branches de division des vaisseaux et des nerfs à destinée rectale. Il est essentiellement développé en arrière, et sur les côtés. Il est entouré par une enveloppe assez fine, mais toujours individualisable, qui est le feuillet viscéral du fascia pelvien ou fascia recti.

Les parois pelviennes sont recouvertes par le feuillet pariétal de ce fascia pelvien, qui, en arrière, correspond au fascia pré-sacré. Ce feuillet pariétal recouvre les vaisseaux pelviens et les branches nerveuses du plexus sacrolombaire destinées aux membres inférieurs. Il existe entre ces deux feuillets, viscéral et pariétal, un espace de glissement avasculaire, essentiellement présent en arrière. C'est dans ce plan que la dissection doit être menée, en respectant en permanence le feuillet viscéral dont l'intégrité est le garant d'une exérèse complète du méso-rectum.

À hauteur de la quatrième pièce sacrée, le feuillet pré-sacré fusionne en avant avec le feuillet viscéral qui enveloppe le méso-rectum. Cet accollement forme le ligament recto-sacré dont la section ouvre la partie terminale de la libération du méso-rectum. Sur les côtés, se trouvent les ailerons ou ligaments latéraux.

Selon Heald et Enker [11], ils ne correspondent pas à une réalité anatomique, mais à un artifice de dissection : ils ne se trouvent individualisés que dans la traction du rectum vers le haut. Ils représentent cependant un certain point de fixité latérale du méso-rectum à la paroi latérale du pelvis, dû à des adhérences fibreuses entre les feuillets viscéral et pariétal à cet endroit. Le contenu de ces «ailerons» est très variable. L'artère rectale moyenne n'y est présente que dans moins d'un tiers des cas, et très souvent d'un seul côté.

On y trouve en revanche de manière beaucoup plus constante des branches nerveuses à destinée rectale, issues des plexus pelviens latéraux. En dehors de ces quelques branches rectales, les nerfs et les plexus pelviens ne pénètrent pas dans le méso-rectum. Ils cheminent en dehors de celui-ci, contre le feuillet viscéral entourant le méso-rectum.



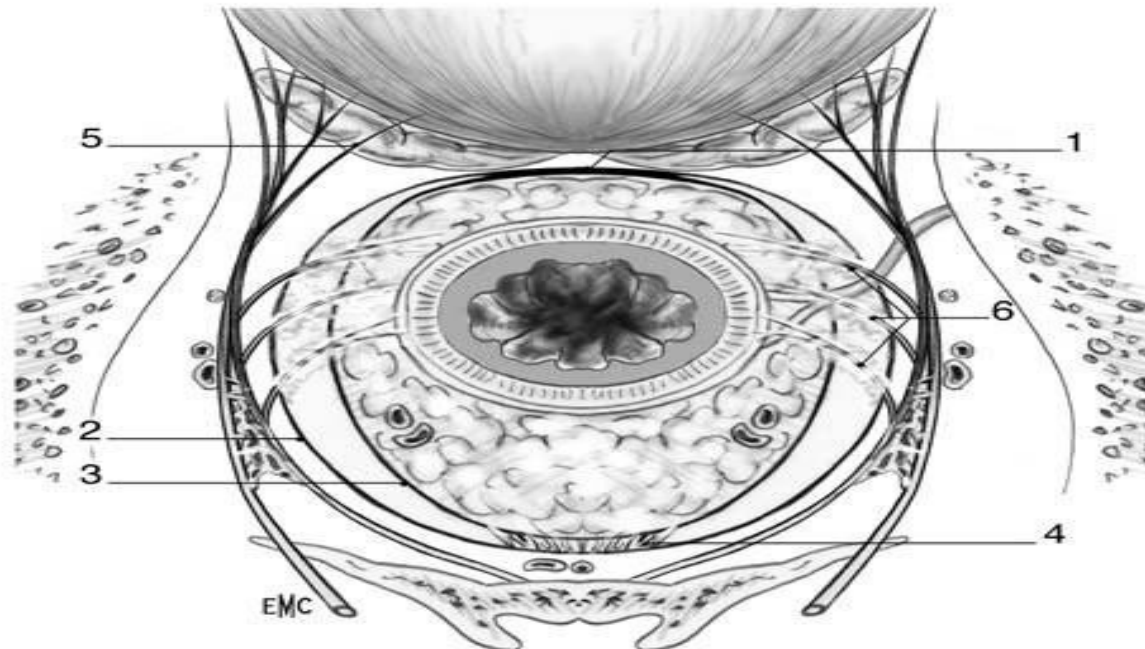


Figure 6 : Coupe horizontale du rectum au-dessous du cul-de-sac de Douglas, chez l'homme.

1. Aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers.
2. Feuillet pariétal du fascia pelvien.
3. Feuillet viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien.
4. Fascia pré-sacré (de Waldeyer) fusionné avec le feuillet viscéral pour former le ligament sacro-rectal.
5. Nerfs érecteurs (d'Erhardt.)
6. « Ailerons » ou ligaments latéraux du rectum.

## E- Ligaments latéraux ou ailerons du rectum :

Il était classique de décrire sur les faces latérales du rectum sous le péritoine, des ailerons soulevant le fascia pelvien et fixant le rectum à la paroi (Figure A). Les travaux anatomiques récents et l'expérience chirurgicale ont permis de montrer qu'il existait bien des tractus fibreux sur chaque face latérale, puis antérolatérale, au niveau du tiers inférieur du rectum, lesquels tractus correspondent aux fascias pariétaux accompagnant les branches nerveuses qui vont à la paroi rectale. Ces tractus sont souvent appelées ligaments latéraux dans la littérature anglo-saxonne.

En laparoscopie, on voit indéniablement des structures fibreuses qui accompagnent les nerfs à destinée ano-rectale du plexus hypogastrique inférieur (Figure 4), participant au mécanisme complexe de défécation. A noter que le terme d'aileron est actuellement abandonné et remplacé par celui de ligament latéral en accord avec la littérature actuelle.

## IV-Rectum périnéal ou canal anal

La lumière du canal anal est divisée en trois parties (Figure 5) :

- la zone des colonnes
- la zone transitionnelle
- la zone cutanée.

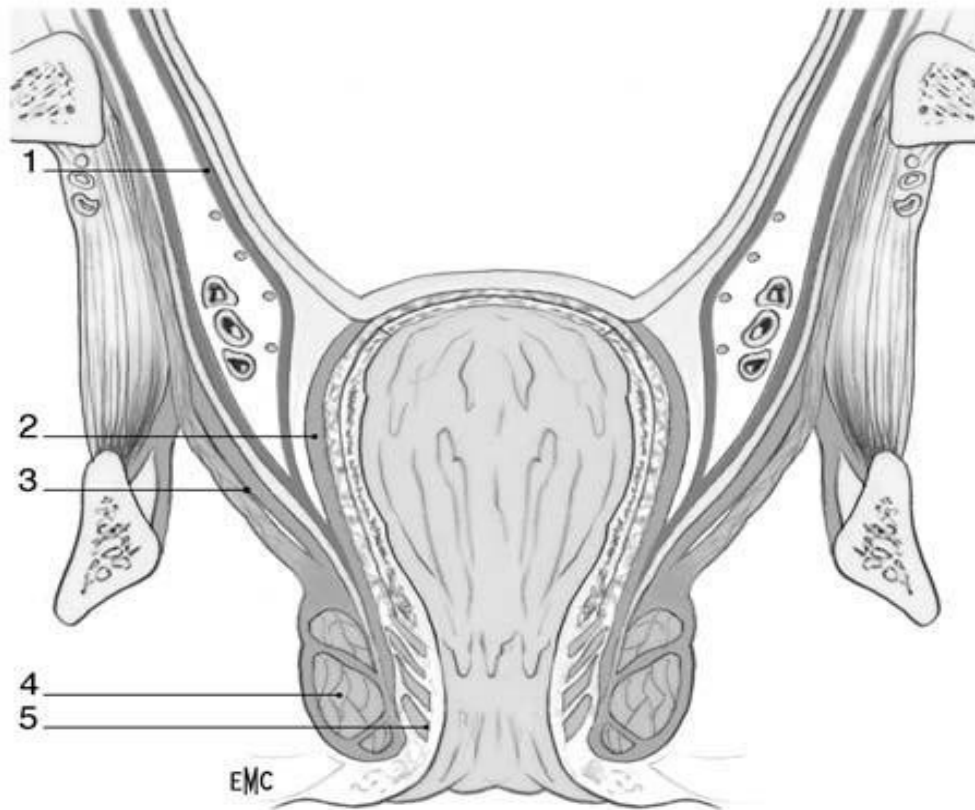


Figure 7 : Coupe frontale du bas rectum et du canal anal.

1. Feuillet pariétal du fascia pelvien.
2. Feuillet viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien.
3. Releveurs de l'anus (levator ani).
4. Sphincter externe de l'anus.
5. Sphincter interne de l'anus.

## V- La vascularisation du rectum :

### A- La vascularisation artérielle :

La vascularisation artérielle du rectum est assurée par trois paires d'artères rectales :

- Ø L'artère mésentérique inférieure après avoir donné les artères sigmoïdiennes forme deux artères rectales : une ventrale et une dorsale, la première à gauche la seconde à droite.
- Ø L'artère iliaque interne donne ensuite de chaque côté une artère rectale moyenne.
- Ø Enfin l'artère pudendale interne qui fait suite à l'artère iliaque interne donne à gauche et à droite une artère rectale inférieure.

Il existe de grandes anastomoses entre ces artères, telles qu'on ne retrouve jamais d'ischémie au niveau du rectum contrairement à l'intestin grêle par exemple. À noter que les artères rectales inférieures forment aussi des anastomoses avec l'artère fémorale homolatérale.

### B- La vascularisation veineuse :

Le drainage veineux de l'ampoule rectale se fait par 3 paires de veines, les veines rectales supérieure, moyenne et hémorroïdale interne. Le canal anal est lui drainé par une veine hémorroïdale externe.

La veine rectale supérieure est reliée au système porte via la veine mésentérique inférieure. Les veines rectales moyennes se jettent dans les veines iliaques internes de même pour les veines hémorroïdales interne et externe via la veine rectale inférieure puis la veine pudendale.

La veine iliaque interne rejoint de chaque côté la veine iliaque externe pour former la veine iliaque commune pour se jeter enfin dans la veine cave inférieure. Lors d'une hyper-pression portale (cirrhose par exemple), le sang peut affluer dans les veines rectales supérieures et via les veines hémorroïdales internes, se jeter dans le système cave, créant ainsi une anastomose porto-cave.

Ces anastomoses tendent à faire dilater les veines hémorroïdales qui peuvent se déchirer et provoquer une hémorragie rectale. Toutefois, en pratique clinique, les hémorroïdes sont loin d'être constantes dans un tableau de cirrhose. Les anastomoses porto-caves sont bien plus fréquemment constituées par les veines abdominales superficielles ou les veines œsophagiennes

### C- Le drainage lymphatique :

La circulation lymphatique varie suivant la secteur drainé.

Pour le rectum et la partie du canal anal se trouvant au-dessus du plancher pelvien, la circulation lymphatique va en suivant soit l'artère iliaque interne, soit l'artère mésentérique supérieure. Dans le premier cas, elle passera par les lymphatiques iliaques internes puis communs et rejoindra les nœuds latéro-aortiques ; dans le second cas, elle peut court-circuiter ces nœuds en passant par les vaisseaux lymphatiques longs et se jeter dans les lymphonodes mésentériques inférieurs puis latéro-aortiques.

Pour les territoires du canal anal situé sous le plancher pelvien, la circulation lymphatique va d'abord passer par les nœuds lymphatiques inguinaux superficiels puis iliaques externes avant de se jeter dans les nœuds iliaques communs et rejoindre la circulation qui est passée par les nœuds iliaques internes.

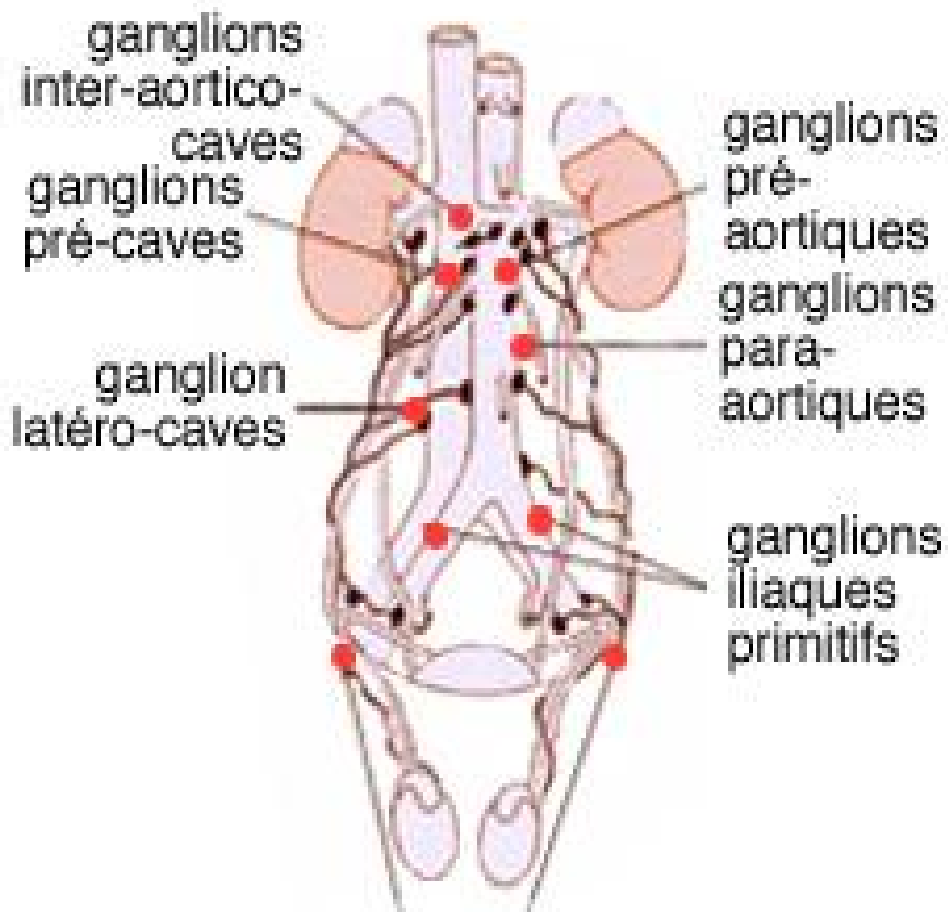


Figure 8 : schéma du drainage lymphatique iliaque.

## VI-L'innervation du rectum

Le système sympathique a un rôle de continence et de remplissage du rectum, il inhibe la contraction de l'ampoule rectale et stimule la contraction du sphincter interne lisse. Au contraire le système parasympathique provoque la défécation, il stimule la contraction de l'ampoule rectale et inhibe la contraction du sphincter interne lisse.

La défécation peut-être repoussée grâce à la contraction sphincter externe strié conscient. Ce dernier est innervé par le nerf anal branche du nerf pudendal. L'innervation sensitive relève d'une autre branche du nerf pudendal, le nerf perforant cutané de l'anus. Il innerve le territoire se trouvant sous la ligne pectinée et rejoint la moelle épinière en S3. Il joue un rôle dans le mécanisme réflexe de la contraction du sphincter strié lorsque de la matière fécale ou des gaz passent dans le canal anal.

# MATERIELS

# ET METHODES



## I- Type d'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur 3 ans, de janvier 2012 à décembre 2014 qui concerne 164 patients ayant bénéficiés de radio chimiothérapie préopératoire pour un cancer du rectum au service de radiothérapie du centre hospitalier Hassan II de Fès.

## II- Critères d'inclusion :

Ont été inclus les patients admis au service de radiothérapie ayant bénéficiés d'une radio chimiothérapie préopératoire, ou suivis en consultation au service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès.

Nous avons ainsi inclus dans notre série les patients :

- Pris en charge entre janvier 2012 et décembre 2014.
- Présentant un cancer rectal prouvé histologiquement.
- Ayant reçu une RCC préopératoire.

## III- Critères d'exclusion :

Les patients présentant des tumeurs métastatiques à distance, et les patients n'ayant pas reçu de RCC néo adjuvantes.

## IV- Sources de données :

Le recueil des données de notre étude s est basé sur :

- le système informatique HOSIX.
- Le système informatique ARIA.
- Le registre des patients du service de radiothérapie du centre hospitalier Hassan II de Fès.

- Le dossier clinique comportant l'observation clinique du malade, les examens para cliniques, l'attitude thérapeutique indiquée et le suivi du patient.

### Ø Les paramètres recueillis (voir fiche d'exploitation) :

Nous nous sommes aidés des observations médicales sur HOSIX, des comptes rendus opératoires, anatomopathologiques et des dossiers des patients.

Les données recueillies ont été les suivantes :

- L'âge, le sexe les tares, les antécédents personnels et familiaux.
- Les informations relatives, à l'examen proctologique (toucher rectal, et rectoscopie.
- l'examen clinique (abdomino-pelvien, pulmonaire, cardiovasculaire, aires ganglionnaires en particulier inguinaux et sus-claviculaires).
- Nous avons aussi relevé les données de la tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), écho-endoscopie rectale (EER), des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19-9), de la radiographie thoracique, et de l'échographie abdominale.
- Le type histologique des cancers du rectum s'est fait directement a partir des comptes rendus anatomo-pathologique sur HOSIX.
- Le protocole de traitements néo-adjuvant, comportant la dose et le nombre de séances de radiothérapie a été saisi a partir du système d exploitations ARIA.
- La chirurgie
- La chimiothérapie post-opératoire.
- Le suivi.

# RESULTATS

## I-LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

### A-LE RECRUTEMENT ANNUEL

Durant la période d'étude de janvier 2012 à décembre 2014 nous avons recrutés 164 Malades atteints du cancer du rectum, ce qui représente une moyenne de 54 malades par an.

Nous constatons que 2012 était l'année où on a recruté le plus de patients avec un total de 65 malades.

Tableau1 : répartition des malades selon l'année de prise en charge.

Année	Nombre	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulé
2012	65	39,6 %	39,6 %	39,6 %
2013	45	27,4%	27,4%	67%
2014	54	32,9%	32,9%	99,9%
TOTAL	164	100%	100%	99,9%

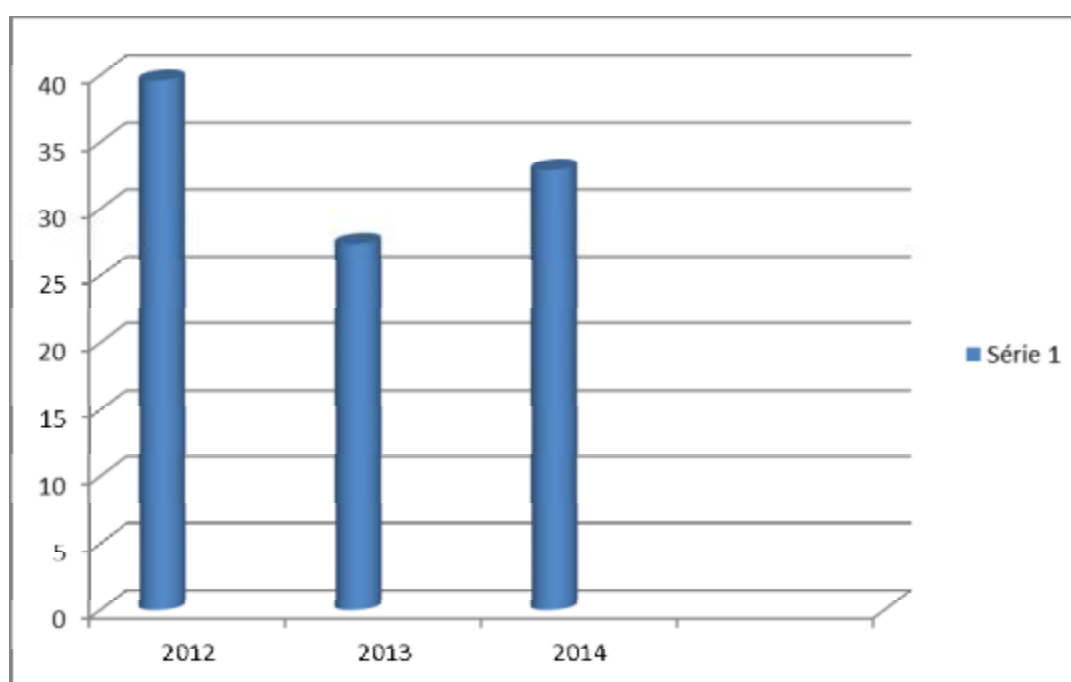


Figure7 : répartition des malades selon l'année de prise en charge.

Le nombre total des malades admis au service de radiothérapie entre 2012 et 2014 est 2469 patients, avec un recrutement moyen de 823 malades par an, le cancer rectal représente 6,5% de l'activité du service.

Tableau 2 : représentation du cancer rectal par rapport à l'activité du service par an.

année	Malades admis pour tumeur rectale	Nombre total des malades	pourcentage
2012	65	535	12,1%
2013	45	877	5,13%
2014	54	1054	5,1%
TOTAL	164	2469	6,5%

## B-LA REPARTITION SELON LE SEXE

Notre série a comptabilisé 77 hommes pour 87 femmes, soit respectivement des pourcentages de 46,9% et 53,1%, avec un sexe ratio de 0,8.

Tableau3 : répartition des malades par sexe.

SEXE	NOMBRE	POURCENTAGE
HOMME	77	46,9%
FEMME	87	53,1%
TOTAL	164	100%

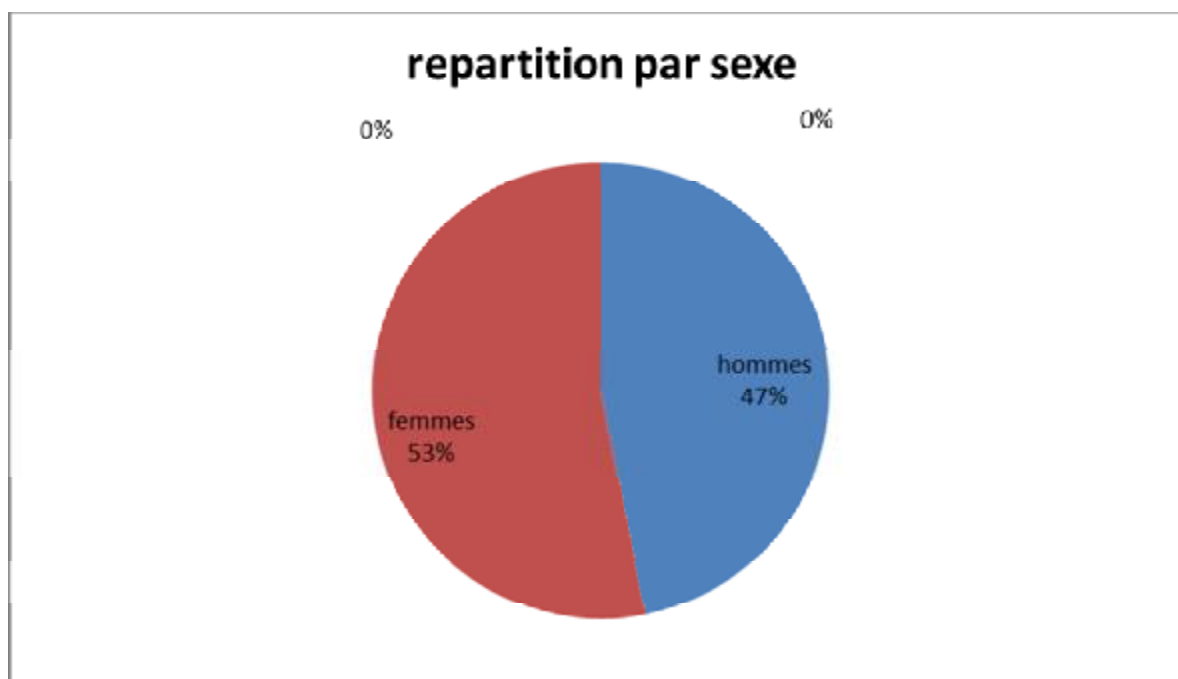


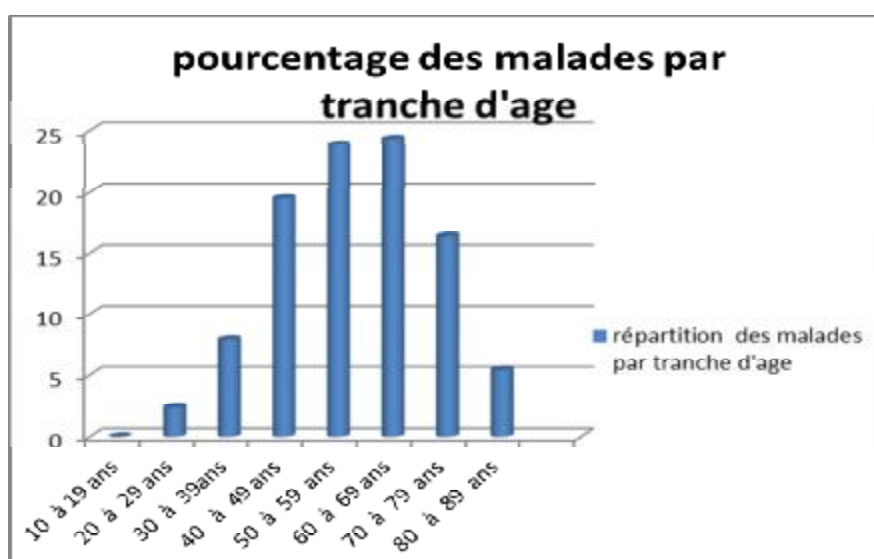
Figure8 : répartition des malades en fonction du sexe.

**C-LA REPARTITION PAR AGE****Tableau4 : répartition des patients en fonction de la tranche d'âge.**

Tranche d'âge	Le nombre	Pourcentage	Pourcentage cumulé
10 à 19 ans	0	0%	
20 à 29 ans	4	2,4%	2,4%
30 à 39 ans	13	7,9%	10,3%
40 à 49 ans	32	19,5%	29,8%
50 à 59ans	39	23,8%	53,6%
60 à 69 ans	40	24,3%	77,9%
70 à 79 ans	27	16,4%	94,3%
80 à 89 ans	9	5,4%	100%
Plus de 90 ans	0	0%	100%
<b>Total</b>	<b>164</b>		<b>100%</b>

Dans Notre série :

- Le pic de fréquence du cancer rectum se situe entre 60 ans et 69 ans à 24,3%
- La moyenne d'âge au diagnostic pour les deux sexes confondus est: 60,74 ans
- Les extrêmes d'âge les deux sexes : 25 ans le patient le plus jeune et de 88 ans le patient le plus âgé.

**Figure9 : répartition par tranche d'âge du cancer du rectum.**

**D-LA REPARTION PAR SEXE ET PAR TRANCHE D'AGE****Tableau5 : répartition des patients par sexe en fonction des tranches d'âge.**

Tranche d'âge	Sexe masculin		Pourcentage (A)(*)	Sexe féminin		Pourcentage (B) (*)
	nombre	pourcentage		nombre	pourcentage	
10 à 19 ans	0	0	0%	0	0	0%
20 à 29 ans	2	2,6	1,2%	2	2,3	1,2%
30 à 39 ans	7	9,1	4,3%	6	6,9	3,6%
40 à 49 ans	13	18,2	7,9%	18	20,6	10,9%
50 à 59ans	15	19,5	9,3%	24	27,6	14,6%
60 à 69 ans	20	26	12,3%	20	23	12,1%
70 à 79 ans	13	16,9	7,9%	14	16,1	8,5%
80 à 89 ans	6	7,7	3,7%	3	3,5	1,8%
Plus de 90 ans	0	0	0%	0	0	0%
Total	77	100%	46,5%	87	100%	53,4%

(\*) Les pourcentages des colonnes (A) et (B) sont calculés par rapport à l'ensemble de la population



## II- Etude clinique

### A- Les antécédents

#### Les antécédents personnels :

##### o Médicaux :

Aucun antécédent personnel spécifique aux maladies colo-rectales; n'a été retrouvé dans notre série.

##### o Chirurgicaux :

Cinq de nos malades ont bénéficié d'une intervention pour fissure anale non précisée.

Onze de nos patients ont été cholécystectomisés, 6 ont bénéficié d'une appendicectomie.

##### o Toxiques :

Vingt six de nos patients étaient tabagiques chroniques.

#### Les antécédents familiaux :

Sept de nos malades avaient des antécédents familiaux( parents aux premiers degrés) ayant présentés une tumeur colique, diagnostiqués au stade terminal, n'ayant bénéficié d'aucune prise en charge thérapeutique.

### B- Proportion des signes fonctionnels et syndromes :

- 1) La réctorragie : Symptôme clinique le plus fréquent et premier signe d'appel, retrouvé chez 131 patients.
- 2) Le syndrome rectal : C'est le deuxième signe par ordre de fréquence, il a été rapporté chez 74 personnes soit 45% des cas.
- 3) La constipation chronique : retrouvée chez 21 malades , soit 13%.

- 4) L'alternance diarrhée / constipation : signe d'appel souvent négligé par les patients, chez 18 cas soit 11%.
- 5) La douleur : avec perception d'une masse dure intra-réctale a été constaté chez 7% des cas soit 12 malades.
- 6) Le syndrome sub-occlusif : retrouvé chez 8 malades soit 5% des cas.
- 7) La fièvre au long court était présente chez 3 malades soit 1,8% des cas.

Tableau6 : Les proportions des différents symptômes et syndromes.

Symptômes et/ ou syndromes	Nombre de cas relevés	Pourcentage
La rectorragie	131	80%
Le sd rectal	74	45,1%
La constipation chronique	21	12,8%
L'alternance diarrhée/ constipation	18	10,9%
La douleur avec masse intra-rectal.	12	7,3%
Le sd sub-occlusif	8	5%
La fièvre prolongée	3	1,8%

(Remarque non déchiffrée)

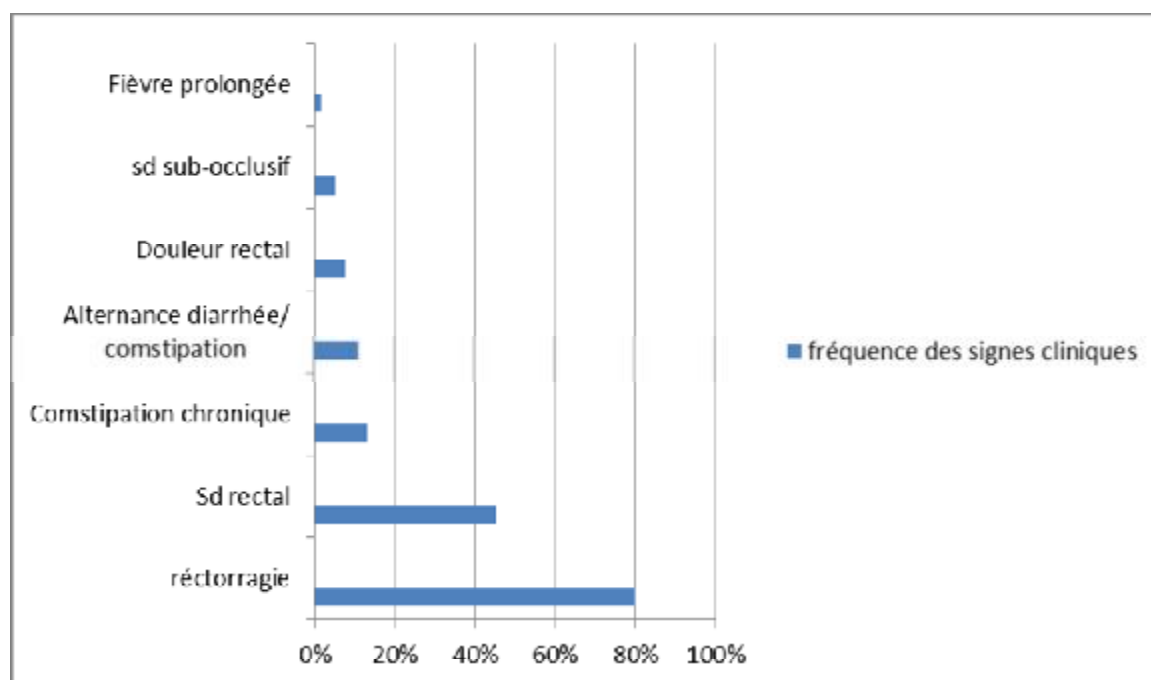
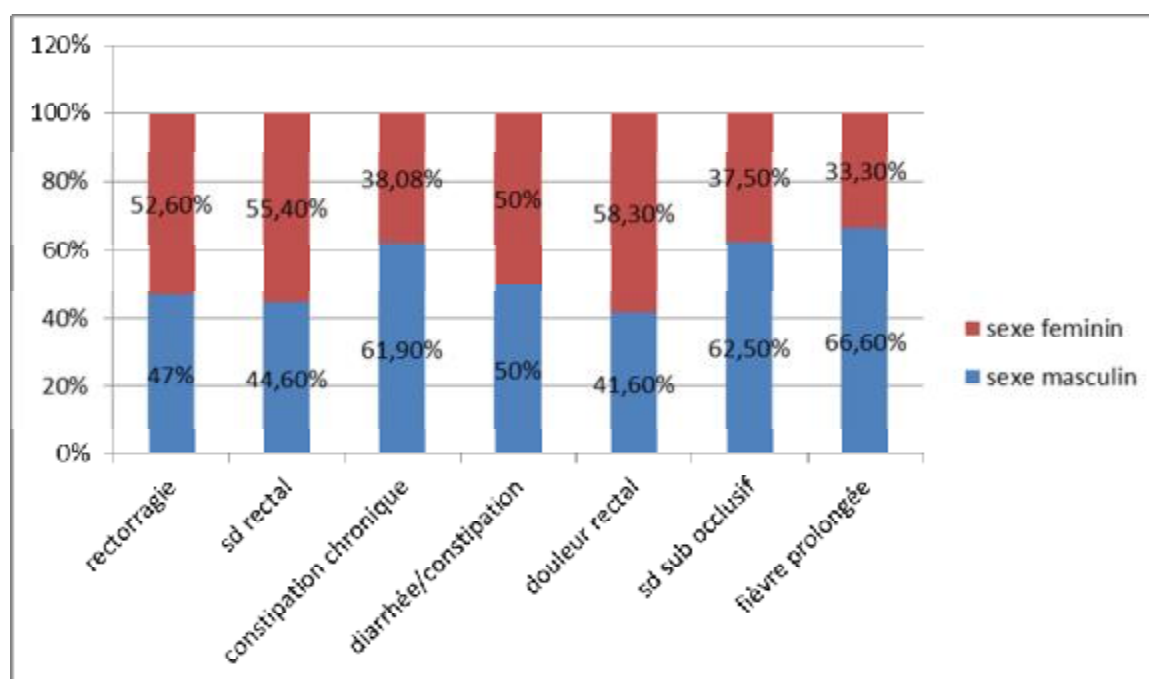


Figure10 : Les proportions des différents syndromes et symptômes. Cancer du rectum.

C- Proportion des signes fonctionnels selon le sexe :Tableau8 : proportion des signes cliniques en fonction du sexe.

Symptômes et/ou syndromes	Sexe masculin		Sexe féminin		total effectifs
	effectifs	Pourcentage (*)	effectifs	Pourcentage (*)	
La rectorragie	62	47,3%	69	52,6%	131
Le sd rectal	33	44,6%	41	55,4%	74
La constipation chronique	13	61,9%	8	38,09%	21
L'alternance diarrhée/constipation	9	50%	9	50%	18
La douleur avec masse intra-rectal.	5	41,6%	7	58,3%	12
Le sd sub-occlusif	5	62,5%	3	37,5%	8
Lafièvre prolongée	2	66,6%	1	33,3%	3

(\*) On note que les pourcentages sont calculés par rapport au total des deux sexes en fonction de chaque symptôme et/ou syndrome.

Figure11 : proportion des signes cliniques selon le sexe.

## D- Les signes généraux

Une notion d'amaigrissement non chiffré a été rapportée par 147 patients soit 91% des cas de notre population. La perte de poids évaluée n'a été rapportée que seulement chez 15 patients soit 9% des cas .

## E- L'examen physique ( toucher rectal)

### 1) Toucher rectal

Le toucher rectal a été réalisé chez tous les patients de notre série (164 cas), la tumeur était palpable chez 146 cas, chez 5 patients les résultats de l'examen n'ont pas été précisés, 13 était le nombre des patients dont la masse n'était pas palpable.

La distance à l'examen entre la marge anal et le pole inferieur de la tumeur était de 5cm.

Les extrêmes de distance variaient entre 1cm et 10cm.

Chez 79 patients ayant bénéficiés d'un TR la tumeur était circonférentielle, le reste soit 67 la tumeur était hémi-circonférentielle, ce qui représente un ratio de 1,17.

Chez 47 cas la tumeur était fixe.

Tableau8 : distance entre la tumeur et la marge anale.

Moyenne	5
Médiane	4,54
Ecart-type	2,04
Minimum	1
Maximum	10

Tableau9 : caractère circonférentiel de la tumeur au TR.

CIRCONFERENCE	Nombre	pourcentage	Pourcentage cumulé
Tumeur non palpable	13	7,92%	7,92%
Circonférentielle	79	48,17%	56,09%
Hémi-circonférentielle	67	40,85%	96,94%
Non précisé	5	3,04%	100%
TOTAL	164		100%

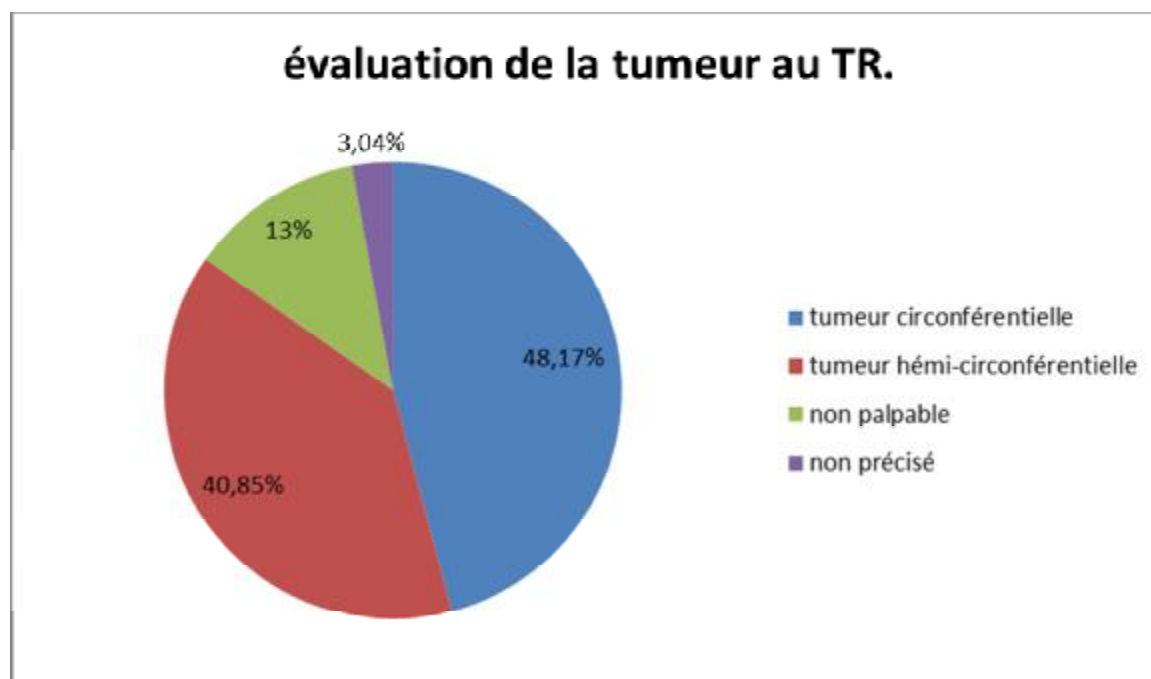


Figure12 : caractère circonférentiel de la tumeur au TR.

L'évaluation de la tonicité sphinctérienne était comme suit : 26 cas présentaient une mauvaise tonicité sphinctérienne, 81 cas avaient une bonne tonicité, le reste 57 une tonicité moins bonne.

Tableau10 : évaluation de la tonicité sphinctérienne au TR.

Tonicité sphinctérienne	Le nombre	Le pourcentage
Bonne	81	49,39%
moyenne	57	34,75%
mauvaise	26	15,85%

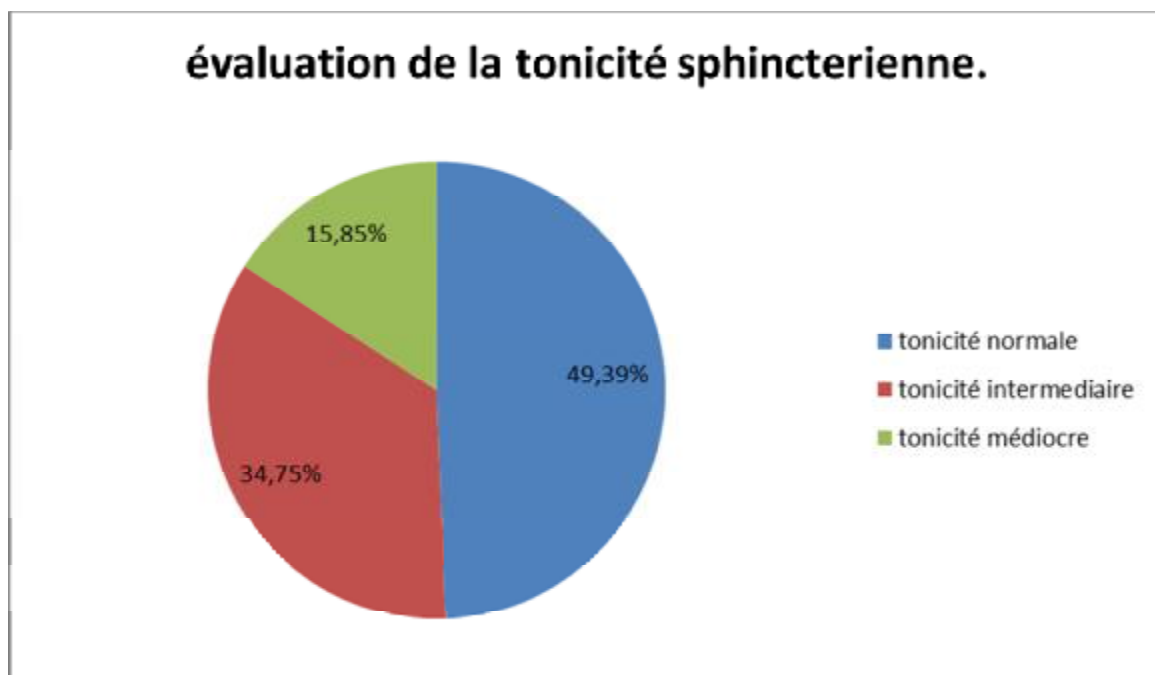


Figure13 : évaluation de la tonicité sphinctérienne.

### III- Endoscopie

#### A- La rectoscopie

La rectoscopie a été réalisée chez tous les cas de notre série, analysable chez 158 patients, le résultat de l'examen était incomplet chez 6 cas.

##### 1) L'aspect macroscopique :

Macroscopiquement l'aspect le plus fréquemment retrouvé était l'ulcéro-bourgeonnant, totalisant 152 cas, ce qui représentait 92,68%.

L'aspect végétant était le deuxième par ordre de fréquence avec 8 cas, soit l'équivalent de 4,87%.

Tableau11 : aspect macroscopique de la tumeur a la rectoscopie.

L'aspect macroscopique	Le nombre	Le pourcentage	Le pourcentage cumulé
Ulcéro-bourgeonnant	152	92,68%	92,68%
Végétant	8	4,87%	97,46%
infiltrant	3	1,8%	99,26%
ulcéré	1	0,06%	100%
TOTAL	164		100%

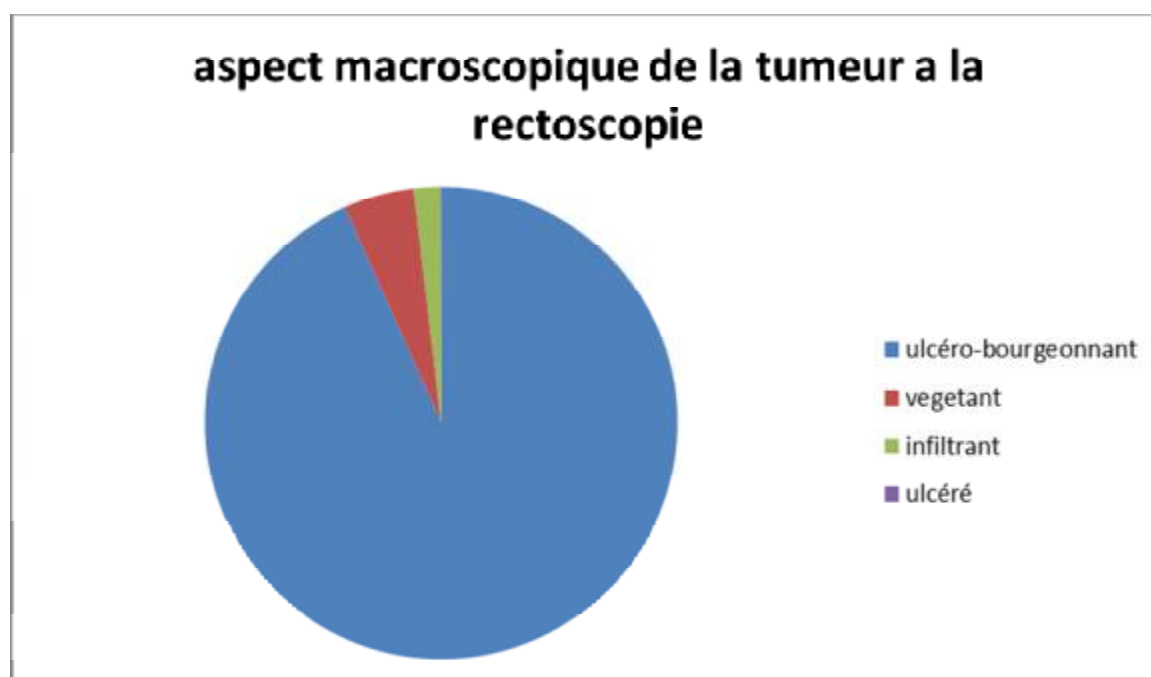


Figure14 : aspect macroscopique de la tumeur a la rectoscopie.

2) Le caractère circonférentiel :

L'évaluation du caractère circonférentiel de la tumeur a la rectoscopie rejoint les résultats obtenus au toucher rectal, avec 90 tumeurs circonférentielles, 68 hémi-circonférentielles, 6 cas non précisés.

Tableau12 : circonférence de la tumeur à la rectoscopie.

circonférence	Le nombre	pourcentage	Pourcentage cumulé
circonférentielle	90	56,96%	56,96%
hémi circonférentielle	68	43,03%	99,99%
Non précisée	6	0,03%	100%
TOTAL	158	100%	100%

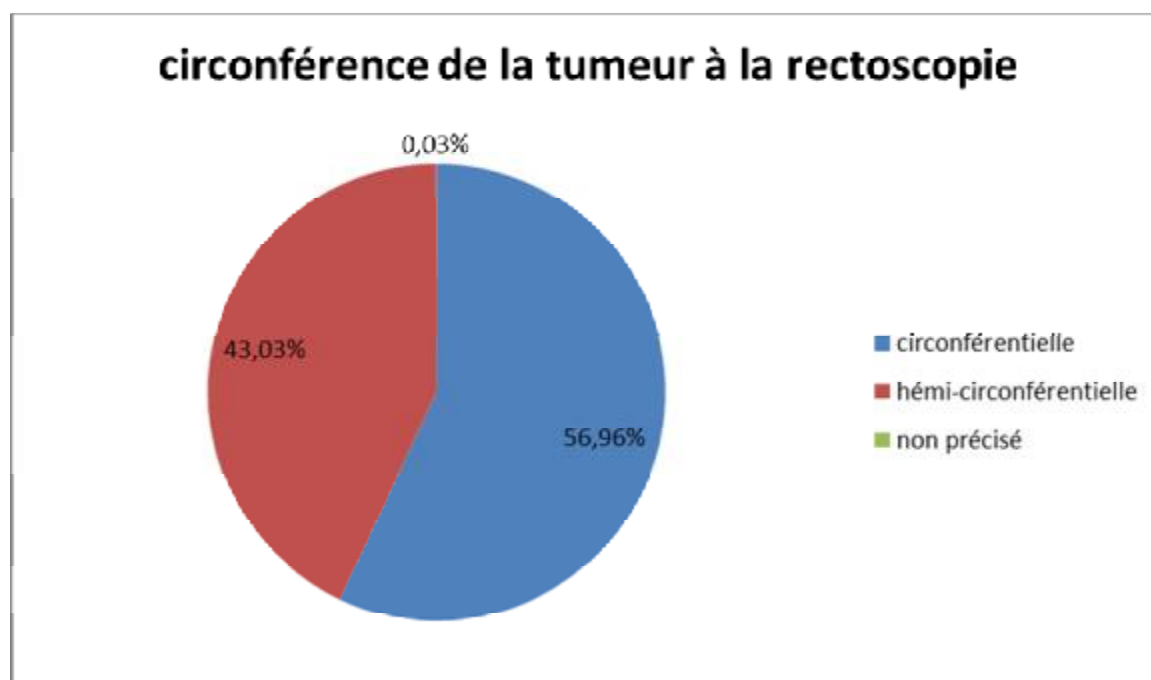


Figure15 : circonférence de la tumeur à la rectoscopie.



### 3) La sténose :

L'examen au rectoscope chez 64 patients avaient objectivé une tumeur a caractère sténosant rendant l'exploration complète impossible, ce qui représente un pourcentage de 39% des tumeurs sténosantes.

Le caractère franchissable avec le rectoscope n'a pas été évalué.

Tableau13 : caractère sténosant de la tumeur à la rectoscopie.

	Le nombre	Le pourcentage
Tumeurs sténosantes	64	39%
Tumeurs non sténosantes	100	60,9%

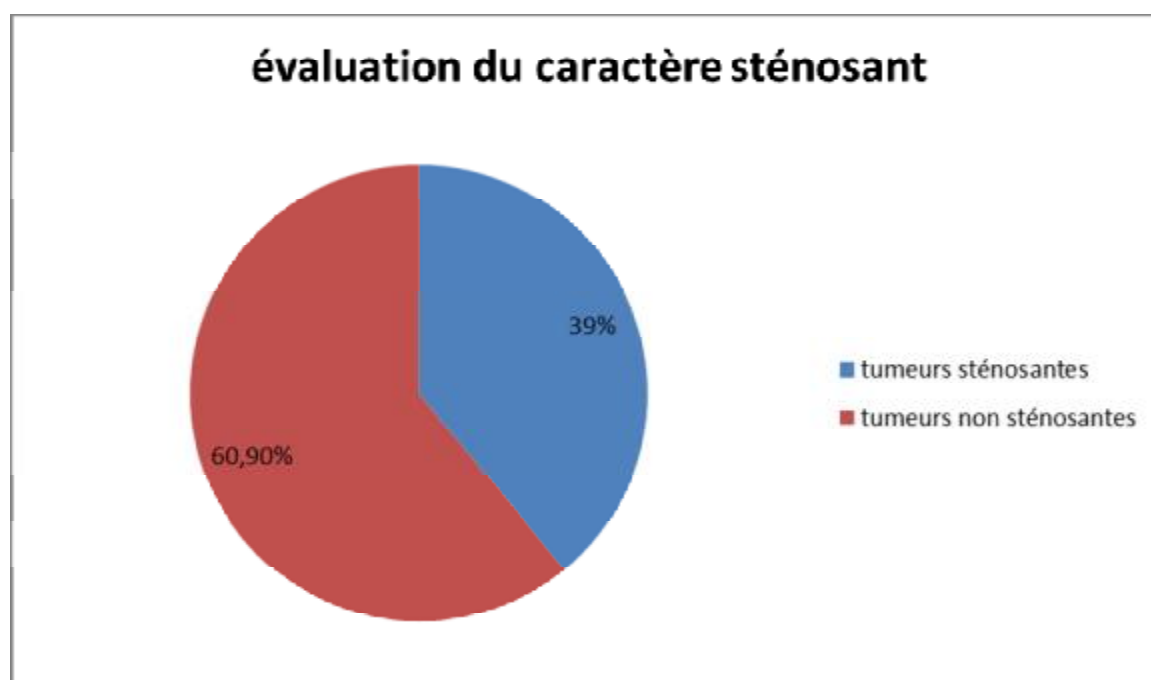


Figure16 : évaluation du caractère sténosant à la rectoscopie.

**B- La coloscopie :**

Examen complémentaire à la rectoscopie permettant l'exploration de l'ensemble du cadre colique, a la recherche d'une extension tumorale, la présence de tumeurs synchrones, et de polypes.

Réalisé chez 108 cas de notre série, dont 8 présentant une tumeur sténosante mais franchissable.

**1) Les polypes :**

Parmi 108 malades examinés, la coloscopie a objectivé la présence de polypes chez 9 malades, ce qui représentait respectivement un pourcentage de 8,33%.

Tableau14 : présence de polypes à la coloscopie.

POLYPES	Nombre	pourcentage
présents	9	8,33%
absents	99	91,6%
TOTAL	108	100%

**2) Les tumeurs synchrones :**

Aucun malade de notre série ne présentait de tumeur synchrone.

### C- La biopsie :

La biopsie a été réalisée chez tous les patients (164 cas) permettant de déterminer le statut histologique de notre série.

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent avec 93,29%.

#### 1) Types histologiques des tumeurs du rectum :

Tableau15 : types histologiques des tumeurs du rectum.

Type histologique	nombre	pourcentage
adénocarcinome	157	95,31%
Carcinome a cellules indépendantes	7	4.26%
Total	164	100%

#### 2) Types histologiques d'adénocarcinome.

Tableau 16 : types histologiques de l'adénocarcinome.

Différenciation de l'adénocarcinome	nombre	Pourcentage relatif à l'adénocarcinome	Pourcentage relatif à la population totale
ADK bien différencié	87	56.87%	53.05%
ADK moyennement différencié	52	33.97%	31.71%
ADK peu différencié	14	9.16%	8.54%
Total	153	100%	-----

## IV- LES EXPLORATIONS MORPHOLOGIQUES.

### A- LA RADIOGRAPHIE DU THORAX

Examen réalisé chez tous les patients de notre série (164 cas), permettant de mettre le point sur des localisations secondaires pulmonaires de la tumeur du rectum chez 8 cas, ce qui représente 4,8% ; dont 3 étaient encore asymptomatiques.

### B- L'ECHOGRAPHIE ABDOMINALE.

Réalisée dans le cadre du bilan d'extension du cancer du rectum, le résultat n'était pas retrouvé chez 6 patients.

L'échographie a permis d'objectiver des métastases principalement hépatiques chez 6 malades, une ascite dans le cadre d'une carcinose péritonéale probable a été retrouvée chez un seul malade.

### C- LA TDM THORACO-ABDOMINO-PELVIENNE (TDM-TAP) :

En complément aux autres examens cités ; pierre angulaire du bilan d'extension du cancer du rectum. La TDM a été réalisé chez 164 malades, soit 100% de notre série. Donnant une évaluation exacte du siège de la tumeur, sa taille, ainsi que son extension locorégionale et à distance.

La localisation la plus fréquente du cancer du rectum était le bas rectum totalisant 65 cas, suivi du moyen rectum avec 58 cas, et enfin le haut rectum avec 41 cas.

Certains patients présentaient une localisation mixte de la tumeur, prédominant sur le moyen et le bas rectum, 79 cas en raison de la taille tumorale importante.

Tableau17 : localisations de la tumeur sur la TDM-TAP.

Localisation de la tumeur sur la TDM-TAP	Nombre	pourcentage
Haut rectum	41	25%
Moyen rectum	58	35,36%
Bas rectum	65	39,63%

La taille moyenne de la tumeur est de 7,35cm avec des extrêmes allant de 1cm à 18cm.

L'étude de l'envahissement local des tumeurs rectales a permis de d'objectiver l'atteinte du méso-rectum chez 114 malades, soit 70% de notre série.

La TDM a objectivé également un envahissement des organes de voisinages chez 27 cas, a savoir principalement l'utérus, le vagin, la vessie, et le plancher pelvien, répartis comme suit : envahissement de l'utérus chez 9 cas, envahissement du vagin chez 7 cas (soit 25.9%), la vessie chez 5 cas (soit 18.51%), le plancher pelvien chez 4 cas (soit 14.81%), envahissement de l'ovaire chez 2 cas (soit 7.4%).

Tableau18 : les organes envahis par la tumeur rectal a la TDM.

Les organes envahis	Le nombre	Le pourcentage
L'utérus	9	33,33%
Le vagin	7	25,9%
La vessie	5	18,51%
Le plancher pelvien	4	14,81%
L'ovaire	2	7,4%

Des métastases hépatiques ont également été retrouvées chez 15 malades, soit 9,14% et pulmonaires chez 12 malades soit 7,3%.

Un seul patient a présenté une localisation thyroïdienne secondaire de sa tumeur rectale.

Les adénopathies à distance ont été trouvées chez 11 cas soit 6,7%.

**D- L'IRM :**

Elle a été faite chez 22 malades sur 164 cas de notre série, ce qui représente un pourcentage de 13,41%.

Elle a objectivé un envahissement sphinctérien dans 10 cas, une infiltration du méso-rectum dans 118 cas soit 71,9%.

L'exploration de données relatives à l'imagerie par résonance magnétique, ne pouvait être faite correctement vu le nombre de patient ayant bénéficié de l'imagerie et les données incomplètes recueillies.

## V- LA CLASSIFICATION TNM

### Classification TNM

Rappel de la Classification TNM (UICC 1997) du cancer du rectum :

Tumeur primitive (T)

Tx : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive T0 : Pas de signe de la tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ, Intraépithélial ou envahissant la lamina propria.

T1 : Tumeur envahissant la sous muqueuse

T2 : Tumeur envahissant la musculature

T3 : Tumeur envahissant la sous séreuse ou les tissus péri-rectaux non péritonéaux.

T4 : Tumeur envahissant directement les autres organes et/ou perforant le péritoine.

T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral.

T4b : Tumeur envahissant les autres organes ou structures.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

Nx : Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales.

N0 : Pas de métastases ganglionnaires régionales.

N1 : Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatique régionaux.

N1a : Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b : Métastase dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c : Nodule(s) tumoral satellite (s) dans la sous séreuse ou dans les tissus non péritonisés, péri-rectaux, sans métastases ganglionnaires régionales

N2 : Métastases dans plus de 4 ganglions lymphatiques.

N2a : Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques.

N2b : Métastase dans plus de 7 ganglions lymphatiques.

Métastases à distance (M)

M0 : Pas de métastase

M1 : Présence de métastase (s) à distance

M1a : Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s))

M1b : Métastase dans plusieurs organes de dans le péritoine.

Le tableau suivant illustre les résultats retrouvés chez nos patients, La classe TNM n'était pas précisé chez 18 patients.

Tableau 19 : Répartition des malades selon les différents stades de la classification

TNM.

STADES	CLASSIFICATION	NOMBRE
<u>Stade I</u>	T1N0M0	7
	T2N0M0	15
<u>Stade II</u>	T3N0M0	18
	T4N0M0	15
<u>Stade III A</u>	T1N1M0	0
	T2N1M0	6
<u>Stade III B</u>	T3N1M0	28
	T4N1M0	23
	T3N2aM0	3
	T2N2aM0	0
	T1N2Bm0	0
	T2N2b M0	0
<u>Stade IIIC</u>	T4N2	3
	T3N2b	0
	T4N2a	0
<u>Stade IV</u>	Tout T tout N M1	28



## VI- LA RADIOTHERAPIE PRE-OPERATOIRE :

Les patients de notre série ont tous bénéficiés d'une radiothérapie néo adjuvante seule ou associée a la chimiothérapie rentrant dans la cadre du protocole en vigueur appliqué aux tumeurs du rectum.

Pour étayer ce chapitre nous avons évalués trois paramètres en rapport avec la radiothérapie :

- Le fractionnement
- L'étalement
- La dose totale

Dans notre échantillon (164 malades), seront exclus quatorze (14 cas) dont le traitement n'a pas pu être administré en totalité.

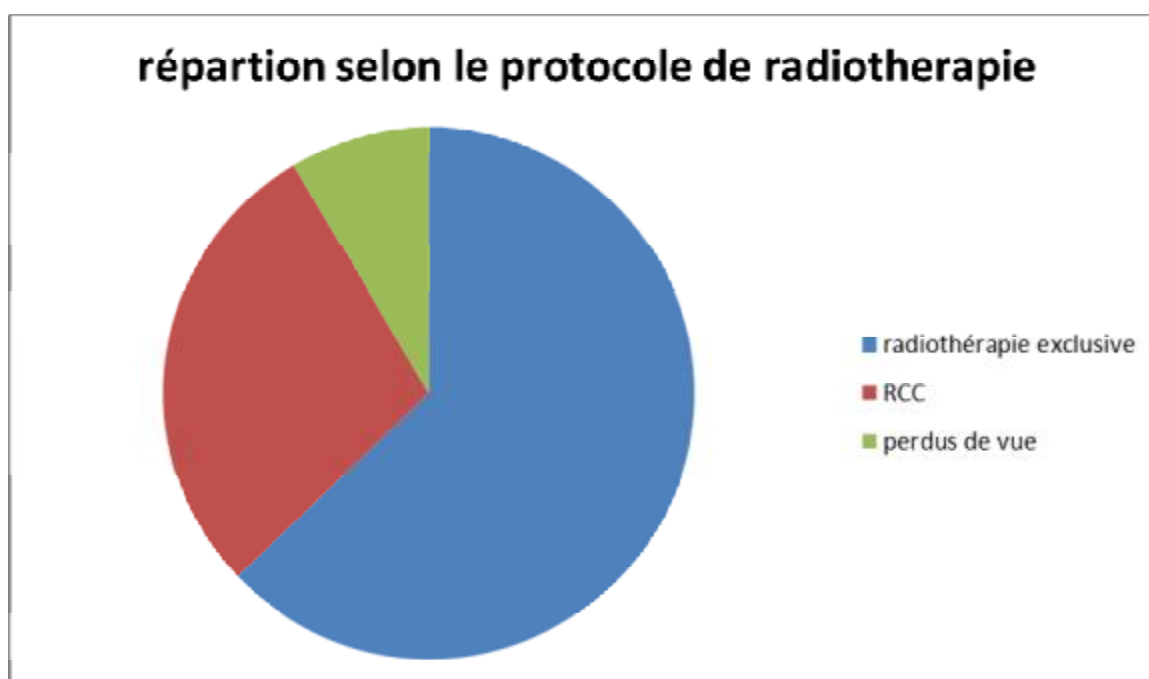
Le nombre de cas ayant bénéficiés d'une radiothérapie seule est de 103 patients ce qui représente 62.80% de notre population.

Le nombre de patient ayant bénéficié d'une radiothérapie chimiothérapie concomitante à base de XELODA à dose conventionnelle de 825mg/m<sup>2</sup>/12h en deux prises par jours est de 47 malades ce qui représentait un pourcentage de 28.65%.

Les patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante ont bénéficié d'un bilan pré thérapeutique fait d'une numération de la formule sanguine, un électrocardiogramme, une échographie trans-thoracique et avis spécialisé des cardiologues en raison de l'hémato-toxicité et de la toxicité cardiaque du traitement.

Tableau20 : répartition des patients selon le protocole de radiothérapie.

Protocole	Le nombre	Le pourcentage
Radiothérapie seule	103	62,80%
Radio-chimiothérapie concomitante	47	28,66%
Personnes à Traitement non administré en totalité	14	8,54%
Total	164	100%

Figure18 : répartition selon le protocole de radiothérapie.

Les patients ayant bénéficiés d'une radiothérapie exclusive ont reçu une dose totale de 39 Gy en 13 séances de 3 Gy par cure de radiothérapie, l'étalement s'est fait en moyenne sur une durée moyenne de 17.4 jours.

Les patients ayant reçu une chimiothérapie concomitante a la radiothérapie ont reçu une dose totale de 46 gray , l'étalement s'est fait sur une durée moyenne de 38.66 jours.

## A- BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

Evaluation de l'état général (échelle OMS), et des comorbidités

Evaluation onco-gériatrique

Un bilan nutritionnel clinique et biologique est réalisé (poids, taille et perte de poids).

Si une chimiothérapie est envisagée : bilan biologique complet et consultation de cardiologie (ECG, échocardiographie avec fraction d'éjection systolique FES) en cas de chimiothérapie cardiotoxique.

## B- INDICATIONS DE LA RADIOTHERAPIE

### 1. RCC préop

Standard (NCCN, FFCD) pour toutes les lésions sous-péritonéales cT3-4 ou cN+.

Toutes les tumeurs qui à l'IRM sont à 1 mm ou moins du quel qu'en soit le siège et le stade. Elle doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (FFCD: recommandation grade A).

Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) résécable(s) d'emblée : option

Le Délai recommandé entre radiochimiothérapie préopératoire et chirurgie est de :

- 7 ± 1 semaines après la fin de la RT (FFCD)
- 5 à 12 semaines (NCCN)

### 2. RCC post op

En l'absence d'une radiothérapie préopératoire : En cas d'envahissement ganglionnaire (tous pTx N1 -2 soit stade III), de tumeur pT4 ou d'exérèse R1.

### 3. RCC exclusive

Technique utilisée en cas de Tumeurs inopérables.

## C- PREPARATION DU TRAITEMENT RADIOTHERAPIQUE

### 1. Simulation (scanner simulateur):

Positionnement du patient et acquisition d'images

Le patient est en position de traitement (décubitus dorsal ou ventral),

Le décubitus ventral est classiquement recommandé car il permet de diminuer le volume d'intestin grêle irradié, bien que le décubitus dorsal assure une meilleure contention et un repositionnement plus reproductible, surtout chez les personnes ayant un diamètre abdominal significatif

Si possible, simuler avec la vessie pleine pour réduire le volume de l'intestin grêle

L'acquisition en coupes jointives de 3mm va de L5-S1 jusqu'aux petits trochanters.

L'injection de produit de contraste peut aider à la délimitation des aires ganglionnaires.

Le repérage métallique de la marge anale est recommandé.

Une sonde urinaire avec le ballonnet gonflé d'air et tracté sur le pôle supérieur de l'anus peut être utile pour exclure l'anus en cas de tumeurs du moyen ou haut rectum.

### 2. Transfert des données sur une console de contourage:

### 3. Détermination des volumes cibles et des OAR:

ü Radiothérapie préopératoire:

✓ GTV :

Le volume tumoral macroscopique est défini en se basant sur les données cliniques, endoscopiques et radiologiques. Il inclue la tumeur primitive et les adénopathies macroscopiques

Il est important de visualiser la position du GTV sur le plan sagittal en vue de vérifier sa situation dans la position cranio-caudale et de s'assurer qu'il est en accord avec tous les résultats cliniques précédemment identifiés.

▼ CTV : GTV

La région périrectale (mésorectum) : limites

Supérieur : jonction rectosigmoïdienne ou 2 cm au-dessus de la Tumeur

Inférieur: plancher pelvien et maximum 2 cm sous la tumeur

Antérieur : 1 cm dans la vessie (pour tenir compte de la variabilité du volume vésical)

Postérieur : volume présacré

Latéral : cadre musculosquelettique

La région présacrée : limites

Supérieur : bifurcation iliaque interne-iliaque externe

Inférieur : bord inférieur du coccyx

Antérieur : au moins 1 cm en avant du sacrum

Postérieur : bord antérieur du sacrum (incluant les foramens sacrés) Latéral : cadre musculosquelettique

Iliques internes : limites

Supérieur : bifurcation iliaque interne-iliaque externe Inférieur : jusqu'à fusion avec le mésorectum Antérieur : marge isocentrique de 10mm (7-10mm)

Postérieur : marge isocentrique de 10mm

Latéral : marge isocentrique de 10mm

Iliques externes en cas d'atteinte des structures antérieures : vessie, prostate, vagin (NCCN)

L'atlas de contourage de l'Australasian Gastrointestinal Trials Group (AGITG) pour le cancer du canal anal peut être utilisé pour les tumeurs du

bas rectum, où l'on retrouve les mêmes volumes cibles en dehors des aires iliaques externes et inguinales (voir cancer canal anal)

✓ PTV :

PTV = CTV + 1 cm

ü Radiothérapie post opératoire: GTV: volume tumoral résiduel CTV :

La concavité présacrée et les aires ganglionnaires iliaques internes.

Les fosses ischioanales sont incluses si la tumeur était située dans le bas

✓ rectum, jusqu'au périnée.

✓ OAR

Les organes à risque sont :

- la vessie,
- l'intestin grêle : difficile à visualiser et contourer
- et les têtes fémorales.

Les contraintes de dose posent peu de problèmes dans l'irradiation des tumeurs rectales car la dose totale délivrée reste modérée.

#### 4. Balistique et mise en place des faisceaux

En général, une technique à quatre-champs (antéro/postéro [AP / PA] / LAT droit/ LAT gauche) ou à trois champs (2 LAT / PA) est utilisée.

Limites des champs : pour la technique 2D AP / PA: supérieure: entre L5 et S1  
Inferior (en pré-op.): 3-5 cm en dessous de la maladie palpable

Inferior (en post-op): Inclut le périnée après AAP ou 2-3 cm au-delà de l'anastomose après resection antérieure Latéral: 1,5-2 cm latéralement détroit sup  
Lateral

Supérieur/Inférieur: idem AP/PA Anterior

- T3: bord postérieur de la symphyse pubienne pour couvrir les

ganglions iliaques internes

– T4: bord antérieur de la symphyse pubienne pour couvrir les iliaques externes

Postérieur: 1 cm derrière le sacrum.

BOOST tumeur ou lit tumoral plus une marge de 3 cm dans toutes les directions.

## 5. Dose et fractionnement

ü Dose habituelle :

- Radiothérapie préopératoire :

La dose habituelle est de 45Gy sur le pelvis

Un boost de 5,4 Gy sur la tumeur est recommandé.

- Radiothérapie post opératoire

La dose habituelle est de 45Gy sur le pelvis

Un boost de 5,4Gy sur le lit tumoral est recommandé

Boost à la dose totale de 54Gy si marges positives

- Radiothérapie Exclusive : 60Gy

ü Fractionnement et étalement habituels

1,8 à 2 Gy/séance, 5séances par semaine.

ü Autres protocoles :

Protocole court : 25 Gy (5x5Gy) (une semaine d'intervalle entre la radiothérapie et la chirurgie)

Protocole intermédiaire : 39Gy (1 3x3Gy)

## 6. Etude dosimétrique et représentation graphique des doses

Pondération, normalisation, optimisation de la distribution de dose en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR

Calcul et tracé de la distribution de dose résultante par ordinateur (TPS) au minimum sur les trois plans

Calcul des unités moniteur.

7. Validation et visa du plan de traitement , conjointe par l'oncologue radiothérapeute et le radiophysicien

ü Couverture des VC

- PTV 95 - 107%

ü Respect de contraintes de dose aux OAR:

- intestin grêle : dose maximale de 50 Gy dans quelques dizaines de cm<sup>3</sup>, sans dépasser 40 Gy dans un grand volume ;
- vessie : la dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50 % du volume vesical ( $V_{60} < 50 \%$ ) ;
- Têtes, cols fémoraux et grands trochanters : la dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10 % d'un volume osseux délimité par convention du sommet des têtes fémorales au petit trochanter exclu ( $V_{50} \leq 10 \%$ ) ;
- Canal anal : la dose est à documenter même s'il n'existe pas actuellement de contrainte de dose précise.
- Adapter les doses en fonction de la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale.



## D- CHIMIOTHÉRAPIE CONCOMITANTE

- Soit chimiothérapie IV FUFOL (2 cycles) à délivrer les 1<sup>ère</sup> et 5<sup>ème</sup> semaines
- Soit chimiothérapie orale XELODA® à délivrer 5 jours/7 pendant les 5 semaines de l'irradiation

FUFOL Capécitabine 800 mg/m<sup>2</sup> matin et soir par voie orale 5 jours/7 pendant 5 semaines les mêmes jours que la radiothérapie.

Adapter les doses en fonction de la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale

Acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup> en bolus immédiatement avant le 5-Fluorouracile de J1 à J5.

5-Fluorouracile 350 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 20 mn de J1 à J5, une heure avant la radiothérapie Reprise de J29 à J33.

2 cycles.

Capécitabine (XELODA®)

Le schéma FUFOL 45 conserve une référence de niveau de recommandation A. (thésaurus) Le schéma actuel des bras contrôles dans les essais randomisés est le protocole « CAP 50 » (niveau de recommandation : accord d'expert) :

– 50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction), le délai de la résection chirurgicale est de 5 à 7 semaines après la fin de la RT (6 semaines généralement).

### OPTIONS

D'autres options peuvent être discutées en RCP : CAP 45

5FU continu,

CAP50 avec une dose de capécitabine de 825 mg/m<sup>2</sup>

Le délai de la chirurgie après RCT peut être allongé à 8 semaines.

Toxicité de la chimiothérapie

- toxicité hématologique :
- toxicité digestive :
- toxicité cutanée : syndrome mains pieds, prévention :

Prévoir l'utilisation d'une crème hydratante sur les mains et pieds

Éviter l'exposition directe et prolongée à une source de chaleur ; tremper les mains et les pieds dans une bassine d'eau froide 3 ou 4 fois par jour

Se vêtir de vêtements et de chaussures amples et éviter le port de chaussettes serrées, gants etc.

- toxicité cardiaque: une insuffisance cardiaque ou ischémie du myocarde.

## VII- LA CHIRURGIE :

### A- Opérabilité :

Parmi les 164 patients de notre série, une intervention chirurgicale a été réalisée pour 135 cas ce qui représente un taux d'opérabilité de 82,31%.

Tableau 21 : taux d'opérabilité dans notre série

opérabilité	nombre	pourcentage
Malades opérés	135	82.31%
Malades non opérés	29	17.68%
total	164	100%

La cause de non opérabilité dans notre série a été comme suit :

- vingt malades avaient une tumeur avancée+métastases, ils ont bénéficiés d'une chimiothérapie exclusive.
- cinq cas son décédés avant de pouvoir être opérés.
- *Quatre patients ont refusés l'amputation.*

**B- Types de résécabilités :**

Plusieurs types de résection ont été réalisés en fonction de la localisation de la tumeur et son évolutivité, la résection antérieure du rectum était la technique la plus utilisée (68,2%).

Tableau 21 : Les différents types de résections chirurgicales dans notre série.

Type de résection	EFFECTIFS	POURCENTAGE
RAR	92	68.14%
RIS	18	13.33%
AAP	23	17.03%
LOMBERN TRACTEUR	2	1.4%
TOTAL	135	100%

**C- Stomie de protection :**

Parmi les 135 malades qui ont bénéficié d'une résection tumorale, 109 ont bénéficié d'une stomie de protection, soit un pourcentage de 80.7 %

### VIII- REcul ET SURVIE GLOBALE :

Le suivi des patients a été actualisé le mois 10/2016, ainsi sur un recul de 1 à 56 mois, la durée moyenne du suivi en chirurgie était de 13,7 mois, avec des extrêmes entre 1 et 56 mois.

La survie moyenne a pu être déterminée chez 122 patients en se basant sur les registres du service . Ainsi la survie moyenne était de 18,6%, avec des extrêmes allant de 1 à 56 mois.

Moyenne	18,578
Médiane	16,500
Ecart-type	12,3188
Minimum	1,0
Maximum	56,0

Types d'évolutions :Tableau : repartition des types d'évolutions

<u>Evolution</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>pourcentage</u>
<u>Deces</u>	<u>115</u>	<u>70.12%</u>
<u>Remissions</u>	<u>45</u>	<u>27.43%</u>
<u>Evolution sans remission</u>	<u>4</u>	<u>2.43%</u>
<u>Total</u>	<u>164</u>	<u>100%</u>

Dans notre serie, une reprise evolutive du processus tumoral apres traitement curatif a été retrouvée chez 53% des cas.

Tableau : proportion des rechutes tumorales

<u>Rechute tumorale post traitement</u>	<u>Nombre de cas</u>	<u>pourcentage</u>
<u>Pas de reprise evolutive tumorale</u>	<u>21</u>	<u>46.66%</u>
<u>Reprise evolutive tumorale</u>	<u>24</u>	<u>53.33%</u>
<u>Total</u>	<u>45</u>	<u>100%</u>

## A- La survie globale :

### La survie globale du cancer du rectum :

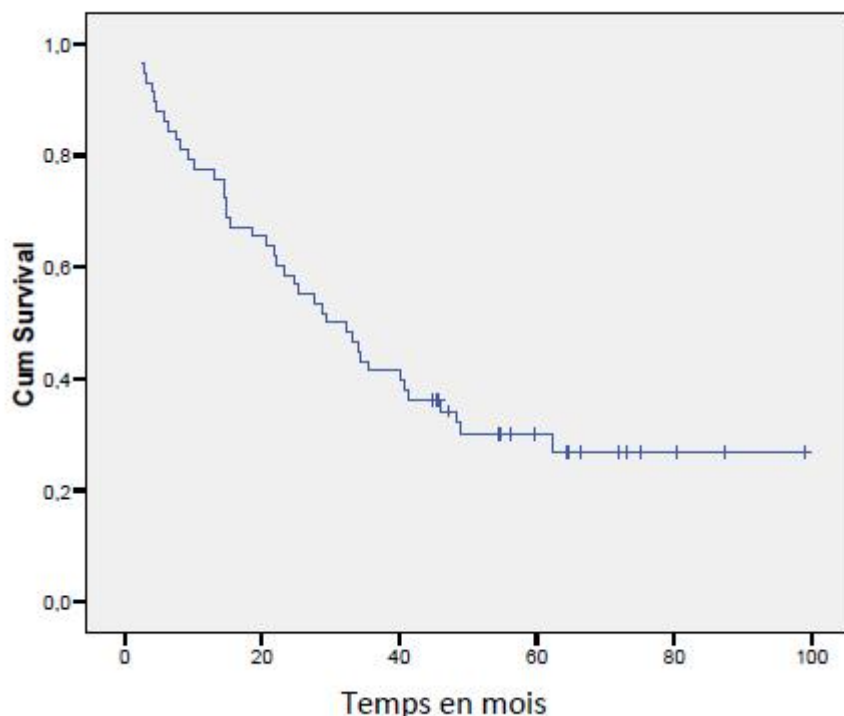


Figure 19 : Courbe de Survie globale du cancer du rectum

La survie globale des patients atteints du cancer du rectum, au vue du graphique ci-dessus, décroît avec le temps de manière linéaire jusqu'à 45 mois, pour se stabiliser au delas.

Autrement dit nous avons près de 80% qui dépassent en moyenne 15 mois, et près de 50% qui arrivent à 30 mois de survie.

Par contre, uniquement 20% des malades dépassent 50 mois de survie, et quelques cas « aberrants » survivent après 50 mois.

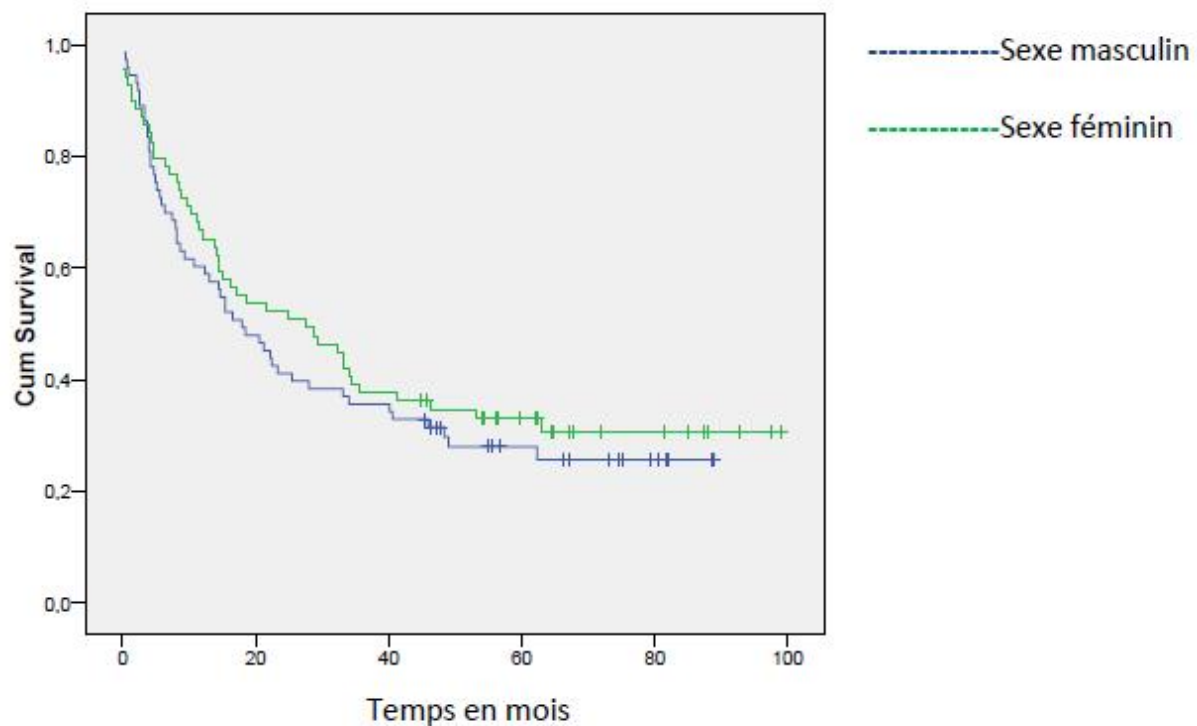
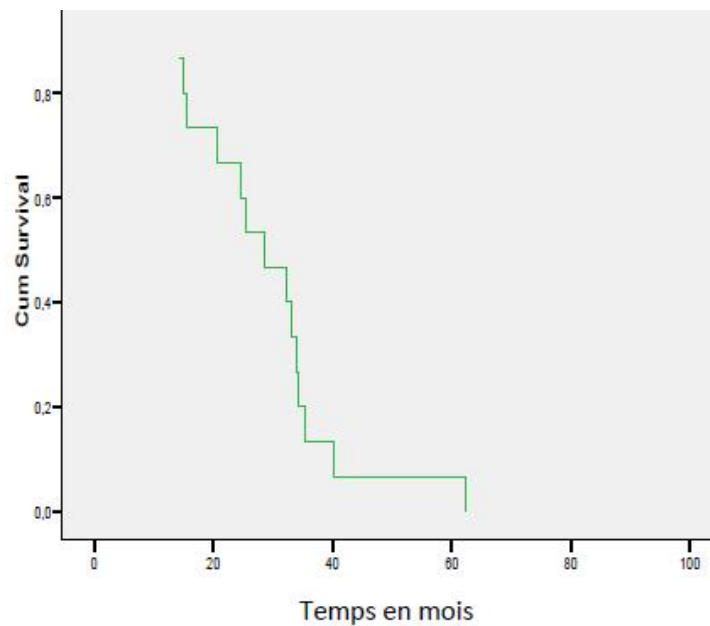
B-La survie des cancers du rectum en fonction du sexe :

Figure 20 : Courbe de Survie du cancer du rectum en fonction du sexe.

Pour une comparaison de la survie des patients atteints du cancer du rectum par sexe (graphique ci-dessus), nous constatons que les courbes de survie sont quasiment similaires les six premiers mois.

Au delà, le sexe féminin paraît légèrement plus « résistant », ainsi plus de 50% des femmes atteintes, ont une durée de vie moyenne de 24 mois, par contre ce pourcentage n'a que 15 mois de durée de vie chez les hommes.

C-Survie des cancers du rectum en cas de rechutes tumorales :

Pour les patients présentant une rechute tumorale, la durée moyenne de survie paraît nettement inférieure au cas précédent. Cette dernière plafonne à un maximum de 63 mois pour 8% des cas seulement .

Nous notons aussi que la courbe de survie, prend l'allure quasi- verticale pour un cumul entre 8% et 45%. Autrement dit, la moitié des récidivants ont une durée de vie qui ne dépasse guère 40 mois.



# DISCUSSION

## Etude épidémiologique

Le cancer Colorectal, y compris le cancer rectal, est la troisième cause de décès par cancer dans le monde occidental. Du fait de sa fréquence les modalités de son traitement ont une importance particulière, non seulement par leur impact carcinologique mais également par leurs retombées socio-économiques. La chirurgie et la RCC demeurent la pierre angulaire de sa prise en charge,

On comptabilise environ 1 million de nouveaux cas par an dans le monde, soit 9.4% du total des cancers [18]. En termes d'incidence, ils sont 3èmes dans le monde tandis que leur prévalence n'est précédée que par celle du cancer du sein, avec 2.8 millions de personnes vivants avec un cancer colorectal. C'est le 3ème cancer chez l'homme après celui du poumon et de la prostate, et le 4ème chez la femme après le sein, le col et la thyroïde.

Les taux les plus élevés se trouvent en Amérique du nord, en Australie, en Europe de l'Ouest et prédomine chez les hommes surtout au Japon. L'incidence tend à être basse en Afrique et en Asie Intermédiaire et dans les parties sud de l'Amérique du Sud. Ces différences géographiques importantes peuvent être expliquées par des expositions environnementales différentes [19]. En France, le cancer colorectal est le premier cancer digestif avec 40 000 nouveaux cas en 2010. La localisation rectale représente 40% soit 16 000 nouveaux cas chaque année.

À l'échelon national on ne dispose pas encore d'une base de données nationale exhaustive sur les cancers, permettant une connaissance parfaite de l'épidémiologie des cancers dans notre pays et une prise en charge précoce et efficace de ce fléau. Cependant, et ce depuis l'année 2005, plusieurs initiatives régionales ont vu le jour.

A l'image du registre du cancer de la région de Rabat, apparu la même année. Le cancer du rectum, est le 2ème cancer digestif en termes de fréquence après celui de l'estomac.

L'incidence est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme, avec un âge maximale entre 55 et 64 ans chez l'homme (18.4 pour 100 000) et entre 55 et 74 ans chez la femme (14.6 pour 100 000). L'incidence du cancer du Rectum à Rabat comme dans d'autre pays du Maghreb, reste inférieure aux incidences retrouvées dans les pays occidentaux, en Chine ou au Japon [20].

Celui de la région du grand Casablanca qui couvre les années 2005,2006 et 2007 et mit en ligne en 2012. Les cancers colorectaux, représentent la 3ème cause de cancer chez l'homme, et la 4ème chez la femme, avec une incidence beaucoup plus élevée chez le sexe masculin [21].

Et dernièrement, une étude rétrospective analysant le profil épidémiologique et anatomopathologique des cancers colligés au service d'anatomie pathologique au sein du CHU HASSAN II de Fès, étalée sur une durée de 6 ans, allant de 2004 à 2010.

Dans cette étude atteinte digestive se singularise par une fréquence élevée des cancers colorectaux avec 464 cas (soit 41.43%) pour une incidence de 36 nouveaux cas sur 100 000 [22].

## Histoire naturelle de la maladie : [23] [24]

### I- Sujets à risque moyen :

Ce sont les patients sans antécédents familiaux particuliers de cancer recto colique ou d'autres cancers favorisants. Dans cette population l'incidence de ce cancer est faible avant 50 ans mais croit rapidement avec l'âge.

### II- Sujets à risque élevé :

#### A- Les sujets ayant un ou plusieurs parents du premier degré atteints d'un cancer colorectal

Leur risque est multiplié par deux par rapport à la population générale et il semblerait qu'il soit d'autant plus élevé que le patient est âgé. Une colonoscopie de dépistage est recommandée pour ces patients avant 60 ans, puis tous les 5 ans.

Ainsi la découverte de polype impose la résection. Les sujets ayant des antécédents familiaux d'adénomes colorectaux voient leur risque se multiplier par 3.5 par rapport à des sujets sans antécédents.

#### B- Les sujets ayant des antécédents personnels de tumeur colorectale.

Le risque est multiplié par 3.6 chez les sujets atteints d'un adénome avec une structure villositaire ou de plus de 1cm de diamètre, et multiplié par 6,6 si les adénomes sont multiples, une colonoscopie est recommandée à 3 ans puis à 5 ans.

### C- Les sujets ayant des maladies inflammatoires colorectales.

La rectocolite hémorragique ulcérée ou la maladie de Crohn (surtout si le diagnostic de maladie de Crohn est réalisé avant l'Age de 30 ans) prédisposent au cancer colorectal.

### D- Autres groupes à risque :

Les femmes ayant un cancer de l'ovaire, du corps de l'utérus ou du sein : le risque est multiplié par 2 chez les femmes ayant eu un cancer du sein diagnostiqué avant 40 ans et ayant au moins 10 ans d'évolution.

### III- Les sujets à risque très élevé :

#### A- Le syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polypes, ou syndrome de lynch :

Le syndrome HNPCC, caractérisé par une transmission autosomique dominante à forte pénétrance, représente la forme la plus fréquente de cancer colorectaux héréditaires (1 à 5% des cancers colorectaux). Il est parfois difficile de le distinguer des cancers colorectaux sporadiques. En effet, il n'existe pas de tableau spécifique du syndrome HNPCC. Cependant, plusieurs éléments sont évocateurs tels que : le caractère familiale, l'âge précoce de survenue, le caractère multifocal, la localisation colique droite et l'association à d'autres tumeurs. Des altérations de certains gènes impliqués dans la réparation des erreurs d'appariement de l'ADN ont été identifiées dans 50 à 70% des familles remplissant tous les critères d'Amsterdam (critères dont on se sert pour établir le diagnostic). En cas de mutation dans la lignée germinative, ces gènes appartenant à la famille MMR (« mismatch repair ») et appelés MSH2, MSH6, PMS1, et PMS2, favorise l'apparition du syndrome HNPCC.

## B- La polypose adénomateuse familiale : ( PAF)

Les sujets atteints de PAF qui présentent, dès l'adolescence, des centaines de polypes constitue un argument supplémentaire dans la filiation adénome-cancer. Puisque sans traitement, d'une façon inéluctable à l'âge adulte, ces polypes dégénèrent en cancer.

La PAF est responsable de moins de 1% des cancers colorectaux.

C'est une maladie rare (prévalence de l'ordre de 1/10000), caractérisée par le développement d'adénomes rectocoliques en nombre très important (100 à plusieurs milliers). par convention, on exige plus de 100 adénomes pour parler de polypose adénomateuse (en deçà, on parle d'adénomes multiples). C'est une maladie héréditaire, autosomique dominante, à forte pénétrance (proche de 80%), très souvent due à une mutation germinale du gène APC (« Adénomatosus polyposis Coli ») situé sur le bras long du chromosome 5. L'expression phénotypique de la maladie est fonction de la localisation de cette mutation sur la partie codante du gène APC.

## Filiation adénome-cancer :

L'histoire naturelle du cancer colorectal est maintenant bien connue, la plupart des cancers colorectaux se développent à partir de polypes adénomateux qui représentent un véritable état précancéreux. La preuve de cette assertion manquera sans doute toujours car, pour des raisons éthiques, il est impossible de laisser évoluer en place des polypes adénomateux.

la carcinogenèse expérimentale par l'intermédiaire de la dysplasie a pu définir expérimentalement les différentes étapes de la cancérogenèse colorectale.

-Première étape : prolifération cellulaire clonale du tiers moyen et supérieur des cryptes, avec anomalie de différenciation, aboutissant à la formation d'adénome :

-deuxième étape : croissance et modification architecturale des adénomes aboutissant à la formation d'adénomes tubuleux, tubuleux villosités ou villosités. La dysplasie apparaît à ce stade ;

-troisième étape : dégénérescence caractérisée par l'émergence d'un clone cellulaire pouvant franchir la membrane basale ;

-quatrième étape : envahissement de la paroi digestive et apparition de métastases ganglionnaires et viscérales.

Des facteurs environnementaux et génétiques pourraient intervenir au niveau des différentes étapes.

## I-Prédispositions génétiques et cancer colorectal : [25] [26]

Si peu de cancers sont véritablement héréditaires, il existe toutefois des associations familiales faisant soupçonner un rôle génétique important.

### A. Altérations des proto-oncogènes :

Le gène RAS est l'objet de mutations somatiques dans 50% des tumeurs recto coliques.

### B. Altérations des gènes suppresseurs :

#### 1) Altération du chromosome 17p : rôle du gène p53

A la tête de l'hétérozygotie la plus fréquemment rencontrée se trouve sur le chromosome 17p : elle est retrouvée dans 75% des cancers colorectaux, mais pas dans les adénomes. Sur ce chromosome se trouve le gène codant pour la protéine suppressive p53. Une mutation ponctuelle d'un allèle du gène p53 est couplée avec la perte de l'allèle natif.

#### 2) Altération du chromosome 5q : rôle du gène APC

En 1986, Herrera et Sandberg démontrèrent la présence d'une délétion chromosomique en 5q chez les malades porteurs de polype multiple familiale. Un gène particulier, le gène APC fut ensuite isolé. La protéine APC joue un rôle dans l'ancrage membranaire du cytosquelette. Une mutation germinale du gène APC a été identifiée chez plus de deux tiers des malades. Cette mutation est très précoce dans le développement tumoral.

Au niveau du chromosome 5q, on observe une perte de l'hétérozygotie, c'est-à-dire que seul un des deux chromosomes paraît affecté. Cependant, en général, l'autre copie est inactivée.



### 3) Un autre gène appelé MCC (Mutated in colorectal cancer) :

Ce gène se situe tout près du gène APC sur le chromosome 5q, et a été retrouvé muté dans environ 10 à 15 % des cancers colorectaux. Il semble avoir un rôle suppresseur probable en association avec le gène APC.

### 4) Altération du chromosome 18q :

rôle du gène DCC (Deleted in Colon carcinoma), une perte de l'hétérozygotie est retrouvée sur le chromosome 18q dans

70% des cancers évolués, et dans 10% des adénomes débutants. A ce niveau, un gène appelé DCC a été identifié. Il code pour un récepteur membranaire des molécules d'adhésion cellulaire (N-CAM). Le gène DCC est exprimé dans toutes les cellules muqueuses normales. Son inactivation serait responsable des troubles de l'adhésion cellulaire, de l'invasion et des métastases.

## C. Altération des gènes de réparation :

Une étude complète du génome de plusieurs familles affectées par le syndrome de Lynch a identifié deux gènes qui semblent être responsables : le gène HMSH2 situé sur le chromosome 2p et le gène HMLH1 situé sur le chromosome 3p. Ils codent pour des protéines impliquées dans la reconnaissance et la réparation des anomalies de l'ADN avant la mitose. Si un seul allèle du gène est altéré (un allèle normal et un allèle muté), on n'observe pas d'anomalies de réparations de l'ADN. L'inactivation de l'allèle normal au cours de l'adénome entraîne l'apparition de multiples erreurs de transcriptions et le développement de tumeurs. L'inactivation de HMSH2 produit un phénotype propice aux mutations, permettant à l'adénome de se transformer rapidement en cancer.

## D. Succession de mutations lors de la dégénérescence de l'épithélium rectocolique : du polype au carcinome

Après mutation d'un gène APC, l'épithélium normal serait le siège de prolifération cellulaires et de micro adénomes. La perte de l'hétérozygotie du chromosome 5q transformerait ce micro adénome de petite taille. La mutation du gène K-ras entraînerait l'apparition d'adénome intermédiaire. La perte d'hétérozygotie du chromosome 18q et la mutation du gène d'adénome intermédiaire. La perte d'hétérozygotie du chromosome 18q et la mutation du gène DCC aboutirait au développement d'un adénome avancé (ou tardif). Enfin, la mutation du gène p53, et la perte d'hétérozygotie du chromosome 17p seraient responsable de la transformation maligne ; d'autres altérations seraient impliquées et permettraient notamment le développement de métastases.

-la pathogenèse du cancer colorectal est donc un processus à étapes multiples.

Les altérations moléculaires surviennent au niveau de plusieurs proto-oncogène et gènes suppresseurs de cancers selon une certaine chronologie.

L'identification d'altération génétiques héritées ou somatiques permet d'améliorer le diagnostic, et surtout devrait permettre de prédire le pronostic des personnes appartenant à des familles touchées par des cancers à caractère héréditaire.

## E. les gènes de réparation de l'ADN :

Il s'agit d'une troisième catégorie de gènes dont l'altération intervient dans la cancérogenèse. Les systèmes de réparation sont répartis en 2 catégories en fonction de l'origine de la mutation.

Système de réparation des mésappariements (ou MMR pour Mismatch Repair). Il intervient lorsque les mutations de l'ADN résultent d'erreurs lors de la réplication : un dérapage de l'ADN polymérase peut entraîner un mauvais appariement entre les 2 brins complémentaires d'ADN.

Il comprend les gènes hMSH2, hMLH1, hMPS2, et hMSH6. L'altération constitutionnelle de ces gènes est à l'origine du cancer colorectal familial non associé à une polypose colique, ou syndrome HNPCC (Hereditary polyposis colorectal cancer) ou syndrome de lynch. Celui-ci représente une des premières causes de cancer colorectal héréditaires touchant exclusivement l'adulte (18)

Système de réparation NER (nucleotide excision repair) Il s'agit d'un système de réparation de mutation induites par des carcinogènes environnementaux (UV, carcinogènes chimiques).

## II- Cancer et défaut d'apoptose (immortalisation des cellules cancéreuses) :

Le cancer peut également résulter d'un défaut de mort cellulaire des cellules transformées, par inhibition de l'apoptose.

La mort cellulaire programmée ou apoptose, constitue un des domaines de recherche récents qui permet de mieux comprendre pourquoi il y a si peu de cancers, compte tenu du nombre incroyable de mitose dans l'organisme. Il s'agit d'un mécanisme de protection. La taille du génome diploïde étant de 6109 paires de bases.

Il existe forcément des erreurs de recopiage lors de la duplication. Lorsque ces erreurs impliquent des gènes essentiels au bon fonctionnement cellulaire, la division est stoppée et si la cellule ne parvient pas à réparer ces erreurs, le mécanisme de suicides cellulaires s'enclenche.

L'apoptose est sous régulation des membres de la famille bcl-2 (B cell Lymphoma), qui peuvent avoir soit une activité pro-apoptotique( Bcl-xs, Bax, Bak, Bid et bik), soit une activité anti-apoptotique (Bcl-2, Bclxl, Bcl-w).

Son mécanisme repose sur la stimulation de l'ouverture des mégapores des mitochondries, sous l'effet de la disparition de l'effet protecteur de la protéine Bcl-2.

La protéine P53 est également inductrice d'apoptose puisqu'elle augmente l'expression de Bax. Les effecteurs de l'apoptose se composent de protéases intracellulaires appelées caspases, activables par la protéine Fas (ou APO-1) ou par le cytochrome C.

Au cours du processus de cancérisation, il existe probablement des défaut de mise en route de l'apoptose lorsque surviennent des anomalies de L'ADN.

Il est intéressant de noter qu'à l'inverse du cancer où l'apoptose est réprimée, d'autres maladies de parkinson, mais aussi certaines maladies auto-immunes, pourraient être en rapport avec une apoptose mal contrôlée. L'utilisation de substances des caspases pourrait alors jouer un rôle thérapeutique intéressant.

D'autre part, une des particularités des cellules tumorales est l'immortalisation. Physiologiquement, il existe un mécanisme régulateur qui permet, au-delà d'un certain nombre de divisions, l'évolution de la cellule normale vers une cellule sénescence qui ne peut plus proliférer correctement.

A chaque division cellulaire, il y a un raccourcissement du télomère (séquence d'ADN à l'extrémité des chromosomes, nécessaire au maintien de leur stabilité). Les chromosomes ayant perdu la totalité de leurs télomères subissent un remaniement ce qui entraîne la mort cellulaire.

La télomérase est une enzyme qui empêche ce raccourcissement, mais son activité décroît à partir de l'embryogenèse. Les cellules tumorales ont la capacité d'exprimer la *télomérase* ce qui est un élément capital de l'immortalisation de la cellule cancéreuse.

## Analyse des données épidémiologiques

### I-Le cancer du rectum en fonction du sexe

Dans notre série le cancer du rectum touche le sexe masculin avec une fréquence de 46.9% contre 53.1 % ce qui représente un ratio de 0.8

Dans la littérature le sex-ratio pour le cancer du rectum est de 1,6 [27]

### II- Le cancer du rectum en fonction de l'âge :

Dans notre série la moyenne d'âge pour le diagnostic du cancer du rectum est de 60,74.

Dans la littérature, l'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans [27]. Dans une étude rétrospective tunisienne menée par S.Tebra Mrad et al. [28] portant 165 cas de cancer du rectum colligés et traités au service de radiothérapie du CHU Sousse entre 1995 et 2004, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 56 ans.

### III-La proportion des tranches d'âges lors du diagnostic :

Les patients âgés de moins de 40 ans au moment du diagnostic, représentent 10.3 % de l'ensemble des patients atteints de ce cancer dans notre série contre 2,5% [27] dans la littérature. Les patients âgés de plus de 70 ans au moment du diagnostic représentent 21.8 % de l'ensemble des patients porteurs de ce cancer dans notre série contre 63% dans la littérature occidentale [2].

On attribue principalement, cette fréquence particulièrement élevée du cancer colorectal chez le sujet jeune à la distribution naturelle de la pyramides des âges.

## Analyse des données cliniques :

### I. Signes cliniques :

#### A. Rectorragies :

Les rectorragies constituent le symptôme le plus fréquent dans notre série, il est retrouvé dans 80,1% des cas. Les résultats de notre étude sont légèrement supérieurs à ceux décrits dans les autres séries.

On retrouve la présence de rectorragies dans 59% des cas dans la série Kéli [29], dans 87,2% des cas dans la série Kabouri [30], dans 86,5% des cas dans la série Boutaalla [31] et dans 82% dans la série Baich [32].

#### B. Syndrome rectal :

Le syndrome rectal est présent chez 45,1% des malades de notre série, dans 27 % dans la série Keli [31] et dans 50% dans la série Boutaalla [33].

#### C. Syndrome occlusif :

En France, 16% des cancers colorectaux en général sont diagnostiqués au stade d'occlusion, ce taux atteint 25% au dessus de l'âge de 80 ans [34].

Dans notre série, le syndrome occlusif a été retrouvé chez 8 patients, ce qui représente 5% de l'ensemble de l'échantillon .

Dans la littérature, le Syndrome occlusif n'est retrouvé que chez 5% des patients [33]

#### D. Amaigrissement :

91% de nos patients ont rapporté la notion d'amaigrissement, ce signe était présent dans 83,6% des cas de la série Kabouri [30] et 32,8% des cas de la série Boutaalla [31].

## II. L'EXAMEN PHYSIQUE

Le toucher rectal :

Dans notre étude, le toucher rectal a été réalisé chez tous les patients ; la tumeur était accessible dans 146 cas (89, %) avec une localisation au bas rectum chez 65 patients (39,5%).

Dans la série Keli, la tumeur était perceptible dans 41%, dont 52.3% siège au niveau du bas rectum. [31]

Dans la littérature, la localisation au tiers inférieur du rectum est la plus fréquente. [35]



## Analyse des données endoscopiques.

### I. La coloscopie

La coloscopie était pratiquée chez 108 cas ce qui représente 65.85% dans notre série, 74% dans la série Keli [29] et chez 44% malades dans la série "Malonga" [36].

Dans notre série, 65 malades avaient une tumeur du bas rectum, et 58 malades une localisation au niveau du haut rectum, avec un taux respectivement de 39.63% et 35.36% qui est identique aux données de la littérature.

Selon une étude, le cancer du bas rectum était présent chez 55,7% des cas. [37]

### II. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

Les métastases hépatiques ou pulmonaires sont présentes dans 20 à 30% des cas selon la littérature. [38]

Dans notre étude, la TDM a objectivé des métastases hépatiques dans 12,6%.

Selon l'étude rétrospective de l'AFC, 12,6% des patients ayant un cancer du rectum avaient des métastases hépatiques synchrones [39]. Dans l'étude rétrospective de Kune, 17,8% des patients opérés de cancer rectal avaient des métastases hépatiques synchrones. [40]

Notre résultat rejoint donc les données de la littérature.

## Radio chimiothérapie néoadjuvante

### I. Radiothérapie : dose totale d'irradiation

Selon certains auteurs, la dose totale d'irradiation reçue par un patient serait un facteur prédictif de bonne réponse. Les données disponibles indiquant une corrélation entre augmentation de la dose et des taux de réponse complète, proviennent d'études sur le cancer de l'œsophage et les études utilisant de la radiothérapie de contact avec renforcement endocavitaire [41,42]

Une étude utilisant trois doses différentes de radiothérapie pour cancer du rectum (40, 46 et 50,4 Gy) a montré une tendance vers des taux plus élevés de régression tumorale complète avec l'augmentation des doses de la radiothérapie ( $p = 0,07$ ). Par ailleurs, au delà de 46 Gy les taux de réponses complètes étaient semblables. Ce traitement a été bien toléré. Grade 3 / 4 de toxicité aiguë ont été observés chez 13%, 4% et 14% des patients ayant reçu 40, 46 et 50,4 Gy respectivement ( $p = 0,20$ ). Sanghera et al [29], ont effectué une méta-analyse sur 4 732 patients traités dans 64 essais phase II et sept essais phase III. Ils ont essayé de déterminer les facteurs prédictifs d'une réponse histologique complète. Les facteurs significatifs retrouvés étaient la dose de radiothérapie utilisée (moins de 45 Gy 9 %, de 45 à 50Gy 14 %, de 50 à 55Gy 16 %, et plus de 55 Gy 20 % ;  $p : 0,02$ ) et ont montré que la dose de 45Gy était significativement associée à des taux plus élevés de réponse tumorale complète. Selon Balosso et al, dans une étude publiée en 2009, le taux de réponse préopératoire peut être amélioré par l'intensification du traitement avec une dose de radiothérapie augmentée à 50 ou 54 Gy.

Par contre, en dépit de ces observations, les données sont insuffisantes pour soutenir que d'autres augmentations des doses de rayonnement (au-delà de 45

Gy) peuvent conduire à des taux plus élevés de réponse tumorale.[43]

Glynn-Jones et al. [44] ont montré que les techniques de radiothérapie, peuvent aussi affecter les taux de réponse tumorale et influencer les résultats. Dans ce sens, Bahadur.[45] a fait une étude à l'Hôpital King Abdulaziz University en 2009 ayant comme objectif d'évaluer la réponse pathologique complète utilisant la curiethérapie dans le cadre de la chimio radiothérapie préopératoire chez les patients avec cancer du rectum. Cinquante-cinq patients ont reçu une radiothérapie néoadjuvante. La première phase de la radiothérapie a consisté en une dose totale de 45 Gy en 25 fractions de radiothérapie externe (pelvis total) suivie d'une radiothérapie externe renforcée: 540 cGy / 3 fractions chez 31 patients ou d'une curiethérapie Ir192 HDR chez 17 patients. Tous les patients ont reçu une chimiothérapie néoadjuvante, composée de 5 - FU en bolus (325 mg/m<sup>2</sup> par jour) avec leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup> par jour), tous deux administrés pendant cinq jours par semaine, 1 et 5 de la radiothérapie. Cette chimiothérapie a été administrée durant toute la durée de la radiothérapie.

## II. Chimiothérapie :

La Fédération francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) [46] et l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORCT) ont montré que l'utilisation d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie peut affecter les taux de réponse tumorale. En effet, deux essais randomisés ayant porté sur des cancers du rectum stades T3 et T4 résecables, ont démontré que l'ajout de la chimiothérapie (5-FU) pendant la radiothérapie néoadjuvante dans l'approche thérapeutique du cancer du rectum augmentait considérablement (plus

de deux fois) le taux de réponse pathologique complète (11,4% contre 3,6% à la FFCD 9203,  $p < 0,05$  ; 13,7% vs 5,3% dans l' EORCT

22,921,  $p < 0,0001$ ). Ce schéma thérapeutique est désormais considéré comme une approche standard.

Toutefois, une analyse ultérieure. [47,48], a montré que le nombre de médicaments utilisés et la voie d'administration de 5-FU étaient également des facteurs importants dans ce résultat particulier (taux de réponse tumorale complète).

La perfusion continue de 5-FU était significativement associée à une augmentation des taux de réponse pathologique complète par rapport aux schémas d'administration intermittente ( $p = 0,001$ ). De Même dans l'étude faite par de Sanghera et al .[29], l'utilisation de médicaments par voie orale telles que la Capécitabine dans les régimes de CRT néoadjuvante, pour permettre ou imiter une perfusion continue de 5-FU, était associée à des augmentations modestes ( $p= 0,06$ ) des taux de la réponse pathologique complète après radio chimiothérapie,

Dans l'étude de Habr-Gama et al [43], outre l'utilisation de cycles supplémentaires de chimiothérapie à base de 5FU administrés de façon intermittente, les patients ont également reçu un traitement au cours de la période de « repos » après la fin de rayonnement. (Schéma 1). Cela permettrait des effets radio sensibilisants optimaux de la chimiothérapie et offrirait les effets anti tumoraux potentiels de la chimiothérapie seule à une dose efficace systémique. Le but de cette étude était d'évaluer l'impact d'un protocole

« étendu » de chimio radiothérapie néoadjuvante sur le taux de réponse complète par rapport au protocole classique. Cette approche, bien tolérée, a donné de bons résultats pour les stades I, II, et III du cancer du bas rectum, avec un taux de réponse tumorale clinique complète atteignant les 65% des patients étudiés

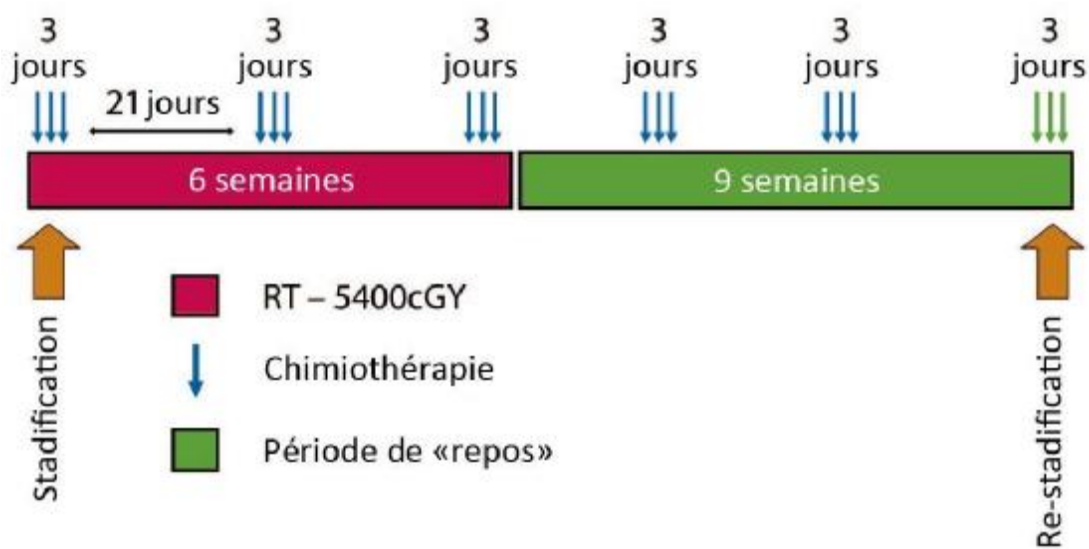


Figure 20 : Protocole de radio-chimiothérapie néoadjuvante

(inclus des cures de 5-FU et Leucovorin chaque 21 jours, même pendant la période de «repos » après achèvement de l'irradiation).

Ce schéma introduit une nouvelle variable à côté de la perfusion et l'administration intermittente de 5FU, qui peut-être impliquée dans la réponse tumorale. Un taux élevé de régression tumorale clinique complète après le traitement pourrait être étudié à la suite de l'exposition prolongée des cellules tumorales à la chimiothérapie. Ainsi, outre la dose de rayonnement et de la méthode d'administration de 5-FU, l'ajout d'un deuxième médicament à la chimiothérapie est également associée avec un taux de réponse tumorale augmenté. Une méta-analyse menée par Sanghera et al[43], a analysé la dose biologique équivalente estimée comme une variable continue, a mis en évidence que l'utilisation de deux drogues(5-FU + une autre drogue), au lieu d'une seule dans le protocole de chimiothérapie est significativement associée à des taux élevés de réponse pathologique complète.

Différents agents de chimiothérapie néoadjuvante ont été étudiés, en particulier, dans les essais de phase II montrent aucune augmentation significative des taux de réponse tumorale complète.

Les agents de la chimiothérapie tels que l'Oxaliplatine et l'Irinotécan ainsi que les agents immunologiques le Cetuximab et le Bevacizumab ont donné des résultats prometteurs dans le traitement post-opératoire du cancer colorectal [49,50]. Ces agents et d'autres, peuvent prévoir des taux accrus de réponse histologique de cancer rectal. Cependant, il y a eu peu d'études sur leur utilisation dans des schémas pré-opératoires.[51,52]

En fin, des études n'ont pas totalement expliqué pourquoi, après des doses semblables, certaines tumeurs régressent complètement et d'autres ne répondent absolument pas. Des études récentes de biologie moléculaire ont proposé l'hypothèse de combinaisons spécifiques de mutations génétiques rendant les cellules tumorales sensibles ou résistantes à la radiochimiothérapie.[53]

## Devenir des patients répondeurs :

Plusieurs études, notamment celle de Berger [54] et Janjan [55] ont rapporté que la réponse à CRT est un prédicteur indépendant de survie. Chari et ses collègues [56] ont publié une des premières études indiquant que les patients avec une RPC ou une bonne réponse après chimio-radiothérapie pour le cancer de rectum avaient de meilleurs résultats à long terme que ceux qui avaient une réponse partielle ou pas de réponse. Depuis lors, plusieurs études ont accordé à ces conclusions, mais certains ont signalé des résultats semblables ou pires pour les patients avec une pRC[57,58,59] L'analyse à long terme faite par Capirci et ses collègues [60] chez 566 patients avec une RPC a suggéré que les patients ayant une RPC ont un pronostic favorable, avec des taux de survie à 5-ans sans maladie et survie globale de 85% et 92% respectivement. Cependant, leur analyse n'a pas comparé les résultats avec un groupe témoin de patients avec maladie résiduelle. [60] Roh et collègues [61] et Chua et collègues [62] rapportent de meilleurs résultats pour les patients présentant une réponse complète par rapport à ceux qui n'ont pas répondu, bien que les deux études n'aient pas eu une puissance statistique suffisante. En 2010 Maas et al ont publié une méta-analyse qui établit le devenir des patients ayant eu une réponse pathologique complète après une durée médiane de suivi de 48mois (entre 0-277). 3105 patients ont été inclus dans la méta-analyse, parmi eux 484 (16%) avaient une réponse pathologique complète pCR. Elle a montré que les patients avec une RPC après chimio-radiothérapie ont significativement de meilleurs résultats à long terme (taux élevés de survie à 5 ans sans récurrence et survie globale) par rapport à ceux qui ont une maladie résiduelle. La survie à 5 ans sans maladie était de 83,3% (95% CI 78,8-87,0) pour les patients avec une RPC (61/419 patients ont eu récurrence de la maladie) et 65,6% (63,6-68,0)

pour les personnes sans RPC (747/2263; RH (Hazard Ratio) 0,44, 95% CI 0,34-0,57;  $p < 0 \cdot 0001$ ).

Et indiquant que les patients avec une PCR avaient une probabilité nettement plus élevée de survie sans maladie. Enfin, Rullier *et al.* [5 rouanet] montraient à partir de 292 cancers du rectum initialement classés cT3 T4 et traités par radiochimiothérapie puis chirurgie, que la réponse tumorale était le seul paramètre qui influençait tant la survie globale que la survie sans récurrence. Les *grading* histologiques tels que le grade de Mandard ou le grade de Rödel n'étaient pas pronostiques alors que les tumeurs classées ypT0 pT1 avaient une survie sans récurrence DFS à cinq ans de 85 % contre 55 % pour les tumeurs qui restaient classées ypT3 pT4 ( $p < 0,001$ ) [63].

L'effet de la PCR sur les résultats à long terme n'a pas été affecté ou modifié par d'autres facteurs pronostiques, et Aujourd'hui, la réponse tumorale efface les facteurs pronostiques classiques que sont le stade tumoral initial, l'infiltration ganglionnaire, les embolies vasculaires, l'administration de la chimiothérapie néoadjuvante, la distance de la tumeur par rapport à la marge anale, ou le type de l'acte chirurgical [63].

Une explication pour ce bon pronostic après PCR serait que la réponse pathologique complète après RCT est un indicateur d'un profil biologique tumoral de bon pronostic, avec moins de propension à la récurrence locale et aux métastases à distance ainsi qu'une meilleure survie par rapport aux patients avec une réponse moindre [63].

En conclusion, les patients avec une RPC après chimio-radiothérapie ont de meilleurs résultats à long terme par rapport à ceux gardant une maladie résiduelle pathologique. Il semblerait que la PCR après chimio-radiothérapie soit un indicateur d'un profil tumoral biologique de pronostic favorable, avec moins de propension à



la récurrence locale ou à distance et une meilleure survie que pour les patients avec des tumeurs qui répondent moins.

Les patients avec une RPC ont un pronostic plus favorable que ceux qui ont une maladie résiduelle, cette constatation soulève la question de savoir si l'obtention d'une RPC devrait être un objectif dans le traitement du cancer du rectum. Les facteurs prédictifs de réponse complète sus-cités (à savoir un traitement néoadjuvant intensifié, tels que augmentation des doses de rayonnement, perfusion veineuse continue de chimiothérapie concomitante, [64,65], drogues de chimiothérapie néoadjuvante supplémentaires, [62] plus puissant radio sensibilisants, [66,67] et allongement de l'intervalle entre la chimio radiothérapie et chirurgie. [63,69] pourraient être considéré à cet effet. La question qui se pose à ce stade est comment reconnaître ces patients répondeurs à la radiochimiothérapie? Pour cela une évaluation précise des patients devrait être effectuée.

Connaissant, le pronostic favorable des patients avec réponse tumorale complète, ainsi que les facteurs favorables à l'obtention de dite réponse, il est crucial de reconnaître ces patients avant toute démarche chirurgicale et après respect du délai sus-cité.

## Implications thérapeutiques :

### I. Conservation sphinctérienne :

Historiquement, la décision de pratiquer une conservation sphinctérienne est liée à la distance entre la tumeur et le sphincter anal, c'est en raison du risque potentiel de l'envahissement microscopique de la paroi rectale sous la tumeur [69]. Par conséquent, Il est important d'apprécier la longueur nécessaire de marge distale [70].

Au moins 5 cm de la marge distale a été requis jusqu'aux années 1980, [71].ensuite ceci a été contesté, et une marge distale de 2 cm a été considérée comme suffisante dans la plupart des cas [72,73].

Toutefois, dans le cadre des tumeurs du rectum ultra basses, qui sont situées à proximité de l'anneau anorectal et du complexe sphinctérien, la conservation du sphincter reste un défi chirurgical [70]. La Propagation distale intra et extra pariétale semble être un facteur de risque important pour les métastases à distance [74]. Grâce a une meilleure compréhension du drainage lymphatique péri rectal et aux progrès de la technique chirurgicale [75]., on a pu changer de philosophie, et démontrer que la marge de résection distale placée à une distance de 1 cm du bord inférieur de la tumeur est libre de cellules cancéreuses chez la plupart des patients. Par conséquent, sacrifier le sphincter anal ne confère pas toujours un avantage sur les patients qui ont peu ou pas de propagation distale. Une marge de résection distale de 1 cm dans l'échantillon pathologique peut être un enjeu approprié pour la plupart des cancers du rectum. Toutefois, si la propagation distale est confirmée à plus de 1 cm, une résection plus étendue ne signifie pas nécessairement améliorer le pronostic ; en fait, les cellules

cancéreuses microscopiques peuvent rester dans le moignon anorectale chez très peu de patients [74].

Le défi est donc, à efficacité carcinologique au moins égale, d'améliorer les résultats fonctionnels en proposant une conservation sphinctérienne. Cela repose schématiquement sur deux facteurs : faciliter la chirurgie en diminuant l'encombrement stérique et, de manière plus controversée réduire les marges.

Pour arriver à cet objectif, les recherches se sont portées soit sur les traitements néoadjuvants (radiothérapie, radio-chimiothérapie) soit sur de nouvelles techniques chirurgicales (telle la résection intersphinctérienne qui permet une anastomose très distale [76,77,78], résection transanale), soit le plus souvent les deux. [70].

Ces dernières années, la résection intersphinctérienne (RIS) avec anastomose colo-anale a été proposée afin d'éviter une colostomie permanente pour le cancer rectal situé à ou près (1cm) de la jonction anorectale. [79]. La technique chirurgicale de résection intersphinctérienne améliore la conservation du sphincter en élargissant la marge distale. Le sphincter anal interne, (qui est une continuation de la paroi rectale musculaire), est réséqué en bloc avec le rectum, ce qui confère une marge de sécurité même pour les tumeurs atteignant l'anneau anorectal [71].

Plusieurs études [56,80] ont montré que la radiochimiothérapie préopératoire standard dans les cancers du bas et moyen rectum localement avancés, donne un « down staging » ou une réduction tumorale qui est très variable mais présent chez environ 67% des patients [81]. avec une augmentation du taux de préservation sphinctérienne qui est passé de 20 à 39% ( $p=0,004$ ) par le traitement néoadjuvant standard sans incrément de dose particulier

Dans l'étude faite par Tulchinsky et al. en 2008, la préservation sphinctérienne a été possible dans environ les deux tiers des patients (62%), ce taux est similaire à ceux rapporté dans d'autres séries ayant aussi utilisé un traitement néoadjuvant [57,82,83].

La radio chimiothérapie préopératoire semble jouer le rôle le plus important dans l'augmentation de conservation sphinctérienne d'environ 25% chez les patients ayant reçu une radiochimiothérapie, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu de traitement néoadjuvant [84]. D'autres études rétrospectives ont rapporté que 44-89% des patients qui étaient initialement candidats à une AAP ont subi une chirurgie conservatrice de sphincter après RCT préopératoire [85,86]. Kim [84] publie que la réduction du volume tumoral et le downstaging induits par la RCT préopératoire sont les facteurs les plus discriminants de CS.

La radio chimiothérapie préopératoire peut réduire la taille et le stade des tumeurs du rectum, de sorte que son utilisation chez les patients avec cancer du rectum distal pourrait améliorer la conservation du sphincter et éviter une colostomie permanente

Cependant, plusieurs études récemment publiées randomisées n'ont pas confirmé cette hypothèse [46,87, 88, 89,].

L'essai « Polish trial » fait en 2006, pose en objectif principal la conservation sphinctérienne, cet essai est négatif, après avoir comparé une radiothérapie préopératoire courte à une RCT longue, l'absence de différence entre les deux bras est interprétée comme un manque d'action du traitement néoadjuvant notamment vis-à-vis de son effet de réduction du volume tumoral (downstaging et downsizing) [90,91]. Bujko souligne que la diminution du volume tumoral n'entraîne pas de taux plus élevé de CS. Deux méta-analyses concernant le traitement néoadjuvant du cancer du rectum ne retrouvent pas

d'impact du traitement néoadjuvant (RT ou RCT préopératoire) sur la conservation sphinctérienne. Wong [90] montre que les données poolées sont en faveur de la RT mais de façon non significative (RR : 0,94) et que la RCT n'apporte pas de bénéfice à la conservation sphinctérienne.

À ce jour l'essai qui devrait randomiser AAP versus CS pour les patients dont les tumeurs ont suffisamment répondu à la RCT n'existe pas

L'impact des traitements néoadjuvants sur la conservation sphinctérienne reste discuté au vu des essais multicentriques .Néanmoins, les résultats concordants des séries mono centriques démontrent la possibilité d'adapter l'indication chirurgicale à la réponse tumorale après traitement néoadjuvant.

Alors, en termes de conservation sphinctérienne, l'effet principal de la radiochimiothérapie préopératoire est de diminuer la taille et le stade de la tumeur, permettant ainsi des circonstances favorables pour une chirurgie conservatrice du sphincter faite dans des circonstances où une amputation abdominopérinéale était auparavant nécessaire pour une exérèse complète de la tumeur [92].

La récurrence locale de la maladie demeure le défi fondamental à la résection chirurgicale. D'après Mohiuddin [81], l'incidence de récurrence locale a toujours été signalé comme étant plus faible (8 à 15%) avec l'utilisation de radiothérapie préopératoire par rapport à la chirurgie seule (20-30%) [93,94,95]. D'autres études récentes ont montré qu'après RCT préopératoire, le risque d'extension tumorale en intra pariétale dépassant la muqueuse rectale est minime et il est généralement inférieur à 1 cm [96]. Kuvshinoff et al [97] ont aussi signalé que les patients qui ont eu une chimio radiothérapie préopératoire puis subi une chirurgie conservatrice du sphincter avec des marges distales de 1 cm ou moins avaient des taux similaires de survie sans maladie, comparativement aux patients ayant subi une résection abdominopérinéale. Donc, les avantages de la chimio radiothérapie préopératoire

sur les tumeurs rectales localement avancées sont bien établis, et comprennent l'obtention de bonnes marges circonférentielle sphinctérienne et distale[98,99] ; la préservation du sphincter anal, la réduction des récurrences locales et l'amélioration de la survie [80,100]. Il a été rapporté que d'excellents résultats fonctionnels ont été obtenus chez les patients ayant subi une préservation sphinctérienne menant à une meilleure qualité de vie comparés à ceux ayant eu une AAP[101].

Il est maintenant généralement admis que la conservation du sphincter donne les mêmes résultats carcinologiques, aboutissant à la même morbidité et la même survie globale et sans maladie, comparativement à l'AAP[102].

La réponse tumorale après RCT est un élément majeur du pronostic qui reflète l'hétérogénéité des cancers du rectum, la chirurgie conservatrice est carcinologiquement possible en cas de bonne réponse, les nouvelles techniques doivent mieux apprécier cette réponse tumorale en préopératoire.

La réponse complète a influencé le type d'opération qui a été effectué. Les patients qui avaient une réponse clinique complète à la chimio radiothérapie préopératoire le plus souvent ont subi une chirurgie conservatrice du sphincter. Stipa[103] rapporte que les patients avec une réponse pathologique complète ont un taux de CS augmenté comparé aux tumeurs sans réponse, 91% des patients ayant eu une réponse complète contre 76% des patients non répondeurs ont eu une préservation sphinctérienne. Réciproquement, le taux de résection abdomino-périnéale (et colostomie définitive) était significativement plus élevé dans le groupe non répondeurs, même si la distance tumorale par rapport à la marge anale était similaire dans les deux groupes de patients (répondeurs : 6,8 cm, non répondeurs : 6,5 cm). Il est à noter que les patients qui obtiennent une réponse pathologique complète sont significativement plus susceptibles d'avoir une résection du rectum avec préservation sphinctérienne. Ces résultats viennent d'être

actualisés par Weiser [70] qui confirme que la CS est facilité par une réponse tumorale significative.

La conclusion importante de cette information est : dans le cadre du cancer du rectum chez certains patients qui obtiennent une réponse pathologique complète après chimiothérapie préopératoire, l'amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive pourrait être évitée sans par ailleurs compromettre les résultats carcinologiques à long terme.

Actuellement, les seules indications absolues à la résection abdominopérinéale sont devenues l'atteinte du sphincter anal avec le cancer et l'impossibilité d'obtenir une marge carcinologique. Les patients ayant un sphincter anal incompétent ou des patients souffrant d'obésité morbide avec un pelvis étroit nécessiteront encore une résection abdominopérinéale [104].

## II. Traitement non chirurgical :

Est-ce que la radio chimiothérapie est suffisante ou bien la chirurgie reste nécessaire après une réponse clinique complète?

Le taux important des réponses histologiques complètes après radiochimiothérapie (RCT) a poussé certains auteurs à reconsidérer l'intérêt de la chirurgie chez ces patients. Idéalement, le diagnostic précis de la réponse tumorale complété du cancer du bas et moyen rectum après radiochimiothérapie néoadjuvante pourrait épargner aux patients la chirurgie inutile, la morbidité spécifique, la mortalité immédiate, la dysfonction urinaire et sexuelle, ainsi que la nécessité de stomies temporaires ou permanentes [105].

Habr-Gama a été la première à proposer la stratégie non chirurgicale « wait and see » (attendre et surveiller) pour les patients ayant une réponse clinique

complète. Ainsi, après un bilan pré thérapeutique complet, les patients classés T4, T3 et T2 (candidats à une amputation abdomino-périnéale) ont reçu une RCT (radiothérapie 50,4 Gy, par doses fractionnées sur 6 semaines / chimiothérapie 5FU (bolus 425 mg/m<sup>2</sup>/jour) et Leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup>/jour), au premier et troisième jour du traitement). Ils ont été ensuite évalués, par les mêmes examens utilisés en pré thérapeutique, huit semaines après l'arrêt du traitement. Les patients présentant des petits nodules résiduels ou une cicatrice résécable ont été traités par une résection de toute la paroi du rectum par voie transanale essentiellement dans un but diagnostique.

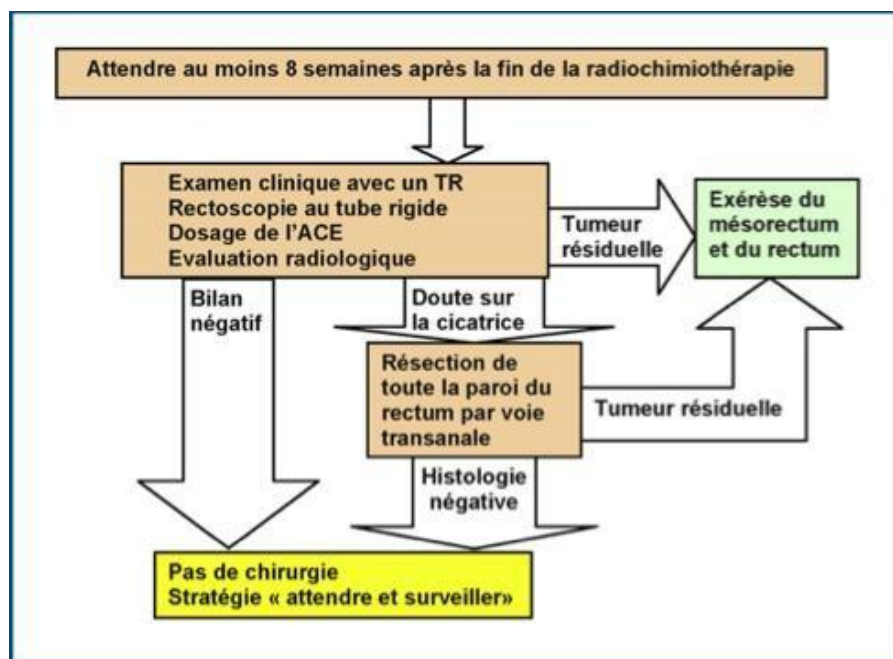


Figure 24: Éléments de la stratégie d'évaluation de la réponse tumorale après radiochimiothérapie des cancers du rectum proposés par le Pr Angelita Habr-Gama (Journal de chirurgie 2009)



Un des principaux problèmes de la stratégie « attendre et surveiller » est le risque d'être préjudiciable en retardant la chirurgie pour des patients considérés, à tort, comme présentant une réponse clinique complète. Ces patients, considérés comme ayant une réponse clinique complète et une chirurgie retardée, n'ont pourtant pas eu de perte de survie [106].

Colleen Hutchinson [108] rapporte dans une publication récente que les affirmations de M. Monson (professeur de chirurgie et d'oncologie et chef, Division de chirurgie colorectale, vice-président, département de chirurgie à l'Université de Rochester Medical Center de Rochester, NY) qui a dit qu'il est important de reconnaître que Haber-Gama se pose l'une des questions les plus pertinentes qui demeure sans réponse: est-il sécuritaire de regarder et attendre un patient soupçonné d'être « guéri » par le traitement préopératoire? Elle a eu le courage et aussi la science de poser cette question, et son travail a le potentiel de changer fondamentalement la façon dont nous abordons le cancer du rectum au 21ème siècle. L'auteur de l'article note que Selon Ed Chu (chef du service d'hématologie/oncologie et directeur adjoint de l'Institut universitaire de Pittsburgh Cancer), ce qui est vraiment nécessaire, c'est un essai contrôlé randomisé. Il a annoncé que bien qu'il y ait des données cliniques suggérant que cette approche est désormais possible dans un sous-ensemble de patients avec un stade précoce du cancer du rectum, il n'est pas sûr qu'il soit prêt pour le « prime time », évidemment, l'idéal serait d'avoir une étude randomisée pour déterminer s'il ya un besoin pour la résection chirurgicale, mais il doute que cela arrivera un jour.

Malgré les critiques qu'on peut faire à cette étude, il est évident que ces résultats sont impressionnants. L'attitude Brésilienne est critiquable, pour les raisons suivantes : la difficulté de l'évaluation précise du stade ganglionnaire après RCT, du fait qu'ils ont inclus un taux élevé de patients présentant un

cancer du rectum stade T2N0. Ces points faibles de cette série seraient à l'origine des pourcentages élevés de bons résultats obtenus. Il semble que cette option non-chirurgicale pourrait être efficace pour un certain nombre de patients très sélectionnés.

# CONCLUSION

Le cancer du rectum est très fréquent dans le pourtour méditerranéen . Il faut donc savoir y penser surtout devant des rectorragies chez un sujet âgé.

Le diagnostic est évoqué par la clinique, Les rectorragies constituent le symptôme le plus fréquent dans notre série, ils sont retrouvés dans 80,1% des cas. L'imagerie, et l'endoscopie ont u rôle essentiel dans la confirmation du diagnostic et l'évaluation du pronostic. La chirurgie radicale reste le meilleur moyen thérapeutique malgré la lourdeur du geste.

L'intérêt de la radio-chimiothérapie, est important dans la conservation sphinctérienne chez environ 25% des cas, en réduisant la taille et l stade des tumeurs du rectum. Permettant ainsi une chirurgie conservatrice.

Elle a également un rôle primordial, dans la réduction de l'incidence des récives locales, augmentant ainsi l'espérance de vie des malades.

La survie globale des patients atteints du cancer du rectum, décroît avec le temps de manière linéaire jusqu'à 45 mois, pour se stabiliser par la suite ainsi près de 80% dépassent en moyenne 15 mois, et près de 50% qui arrivent a 30 mois de survie.

# RESUMES

## Résumé

Le cancer colo-rectal, est la troisième cause de décès par cancer dans le monde. Du fait de sa fréquence les modalités de son traitement ont une importance particulière, non seulement par leur impact carcinologique mais également par leurs retombées socio-économiques. La chirurgie et la RCC demeurent la pierre angulaire de sa prise en charge.

Notre travail a pour objectif :

- L'étude du profil épidémiologique des cancers du rectum.
- L'étude de la morbidité et la mortalité chez les patients ayant bénéficiés d'une radio chimiothérapie pré opératoire
- La comparaison nos données au sein du service de radiothérapie du CHU Hassan II de Fès avec celles de la littérature

Nous rapportons l'expérience du service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès dans la prise en charge des cancers rectaux par la radio chimiothérapie et ce à travers l'analyse d'une série rétrospective de 164 cas allant de Janvier 2012 a décembre 2014.

Dans cette population l'incidence du cancer est faible avant 50 ans mais croit rapidement avec l'âge. Le risque est multiplié par 3.6 chez les sujets atteints d'un adénome ; surtout avec une composante héréditaire.

L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent avec 95,31%.

Les patients de notre série ont tous bénéficiés d'une radiothérapie néo adjuvante seule ou associée à la chimiothérapie rentrant dans la cadre du protocole en vigueur appliqué aux tumeurs du rectum.

Parmi les 164 patients de notre série, une intervention chirurgicale a été réalisée chez 135 cas ce qui représente un taux d'opérabilité de 82,31%.

Le suivi des patients a été actualisé en octobre 2016, la survie moyenne a pu être déterminée chez 122 patients en se basant sur les registres du service. Ainsi la survie moyenne était de 18,6 mois, avec des extrêmes allant de 1 à 56 mois.

La radio-chimiothérapie concomitante peut affecter le taux de réponse tumorale et plusieurs études mettent en avant une réponse tumorale complète d'où l'intérêt d'une discussion multidisciplinaire pour adopter le protocole le plus adéquat .

## Abstract

The Colorectal cancer, including rectal cancer, is the third leading cause of cancer death in the western world. Due to its frequency, the treatment modalities are of particular importance, not only in terms of their carcinological impact but also in terms of their socio-economic impact. Surgery and RCC remains the cornerstone of its management.

Our study aims to:

- Study the epidemiological profile of colorectal cancers
- study the morbidity and mortality in patients who underwent preoperative chemo-radiotherapy.
- Compare our data in the radiotherapy department of the CHU Hassan II of Fez with those of the literature

We report the experience of the department of radiotherapy of the CHU HASSAN II of Fez in the management of rectal cancers by radio chemotherapy and this through the analysis of a retrospective series of 164 cases during the period of January 2012 - December 2014.

In this population the incidence of this cancer is low before the age of fifty, but grows rapidly with age. The risk is multiplied by 3.6 in subjects with an adenoma; especially with a hereditary component.

Adenocarcinoma is the most common histological type with 95.31%.

Patients in our serie were all treated with only neo-adjuvant radiotherapy or in combination with chemotherapy under the current protocol applied to rectal tumors.

A mong the 164 patients in our series, surgery was performed for 135 cases, which represents an operability rate of 82.31%.



Patient follow-up was updated in october 2016, so mean survival was determined in 122 patients based on service records. Mean survival was 18.6 months with extremes ranging from 1 to 56 months.

Chemotherapy concomitant with radiotherapy may affect tumor response rates and several studies suggest a complete tumor response or the interest of a multidisciplinary discussion for the best protocol to the patient.

## مطى

بعد سرطان القولون والمستقيم من مراهم أسباب الوفاة السرطانية في العالم ، وطرق العلاج لها أهمية خاصة ، ليس فقط من حيث تأثير الورم بل كى أيضا من حيث الأثر الاجتماعي و الاقصادية بقلل الجراحة و العلاج الاشعاعي هي الطريقة الأكثر فعالية في رعاية الصابنهم للآور م .

يهدف ثنه ذالى:

لدر الملو بائية لسرطان القولون والمستقيم م .

الحدقيق في معدل الوفاة لمرضى الذ خضعوا لعلاج كيميا ئى اشعاعى بالجر احة .

مقرنة مطينا في قسم العلاج بالأشعة لبلتشد فى الجامعى الحبلل ثانى ب فلم مع المطليثذ كورة فى الادبيك الطبية .

فيهم لانه ذانقد تم قريرا عقجربة ذبر قسدالإورا م و العلاج بالأشعة لبلتشد فى الحبلل ثانى ب فلن فى العلاج لإشعاعى لسرطانالمستقيم م وذلك من خلاقد ليل لسلبة أثر رجعي من 164 حلة خلال فترة من يناير 2012 الى ديسمبر 2014 .

في ذالهدفة من المرضى خطر حدوث السرطان منخوفة بل 50 عملول كذا الخطر يؤيم الخ قد م فى السن. فى حن أنه يتضاعف ب3.6 فى حالة وجود الورم الحميد وخصوصا مع وجود عضورائى .

بغير ان غدليقتد م هو ال نوع نسيطلى كرشيو عا ويمثل %95.31 .

تم علاج مرضا ذبالأشعة فقط وصدوبة بالعلاج كيميا ئى فى الطاور وتو كول الممارس حاليه للهرالمستقيم م .

من بنى 64 حالة تم جراحهم لي تجراحية ل35 حالة ، وهو مليل مثل معدل %82.31 .

تم تحديثمنا بعة المرضى فى الشهر 2016/10 ، و كل متولطلب قاعه لى قلا حياة 18.6 شهرم عن قيصن بن شهر واحد وستة وخمسون شهرا .

العلاج كيميا ئى المتزامن مع العلاج لإشعاعى يؤثر لى معدل استجا للآور م ، و العديد من الدراساتس لالضوه لى استجا بهم للآور م . و من هنا جانف قيمة الاستعول المتعد التخصصك قلا بروتو كول الانسب للمضى .

# BIBLIOGRAPHIES

[1]. TAZI MA, ERAKI A, BENJAAFAR A.

Cancer incidence in Rabat Morocco: 2006-2008. *Eancer medical science* 2013, 7:338.

[2.] SIMONSEN OS, STOLF NA, AUN F, RAIA A, HABR-GAMA A:

Rectal sphincter reconstruction in perineal colostomies after abdominoperineal resection for cancer. *Br J Surg* 1976, 63(5):389-391.

[3.] den Dulk M, Putter H, Collette L, Marijnen CA, Folkesson J, Bosset JF, Rodel C, Bujko K, Pahlman L, van de Velde CJ:

The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009, 45(7):1175-1183.

[4] COUCKE PA, BOSSET JF, MIRIMANOFF RO:

Rectal cancer: need for radiotherapy in determining the treatment plan. *Helv Chir Acta* 1991, 58(3):345-358.

[5] 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

[6] ALLAL AS, BIERI S, PELLONI A, SPATARO V, ANCHISI S, AMBROSETTI P, SPRANGERS MA, KURTZ JM, GERTSCH P:

Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes. *Br J Cancer* 2000, 82(6):1 131-1137.

[7] . HEALD RJ, HUSBAND EM, RYALL RD.

The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982.

- [8] HAVENGA K, ENKER WE, NORSTEIN J, MORIYA Y, HEALD RJ, VAN HOUWELINGEN HC, VAN DE VELDE CJ:  
Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients. *Eur J Surg Oncol* 1999, 25(4):368-374.
- [9] ORTHOLAN C, FRANCOIS E, THOMAS O, BENCHIMOL D, BAULIEUX J, BOSSET JF, GERARD JP.  
Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum* 2006, 49(3):302-310.
- [10] THEODOROPOULOS G, WISE WE, PADMANABHAN A, KERNER BA, TAYLOR CW, AGUILAR PS, KHANDUJA KS:  
T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002, 45(7):895-903.
- [11] ASTORG P, BOUTRON-RUAULT.  
Fibres alimentaires et cancer colo rectal. *Gastroenterol clin Biol* 2002 ; 26 : 893-912.
- [12] ALICI S, FARUK N, BURAK SAKAR A, GULISTAN B  
Colorectal cancer in young patients, characteristics and outcome.  
*Tohoku j exp MED* 2003; 199:85-93
- [13] AL JABERI T.M, YAGHAN R.J, EL HEIS H.A.  
Colorectal cancer in young patients under 40 years of age: Comparison with old patients in a well defined Jordanian population, *Saudi Med j* 2003; 24 (8): 871-4.

[14] ASTORG P, boutron6ruault.

Fibres alimentaires et cancer colorectal. Gastroenteral clin biol 2002 ;26 : 893-912.

[15] BARIR A, MARTEL P, DUGUEI, GALLOT D.

Annastomoses colo anales directes et avec reservoir, resultats a cours et a longs terme. Ann chir 2001 ; 126 ;18-25.

[16] BAULIEUX J.

Traitement conservateur du cancer du rectum.

Ann chir 2000 ;125(7) : 618-24.

[17] BEHBEHANI A, SAKWA M, et al.

Colorectal carcinoma in patients under age 40.

Am surg 1985;202:610-4.

[18] STEWART B.W.KLEIHHES P.

World cancer report chap.head and neck cancer IARC PRESS, lyon (2003)p 12+2

[19] PARKIN D.M, BRAY F, FERLAY J. PISANI P

Cancer global statistics 2002, CA cancer J, Clint (2005) 55:74-108

[20] registre des cancers RABAT 2005, page 48

[21] A. BENIDER, M. HARIF, M KARKOURI, A. QUESSAAR, S. sahraoui

Registre des cancers du grand Casablanca 2005-2007, edition 2012 pages:47-50;82-84.

[22] L .CHBANI, I HAFID, M. BERRAHO, O MESBAHI, A AMARTI

Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans la région de fes-Boulmane (maroc) 2010.

[23] DOMERGUE J, ISMAIL M, ASTRE C, et AL

Colorectal cancer in young patients youger than 40 years of age. Cancer 61: 853-840-1988.

- [24] EFREMIDOU EL, LIRATZOPOULOS N, PAPAGIERGIOU SM, ROMANIDIS K, TOURLIS T.  
Colorectal carcinoma : correlation between age, gener ans subsite distribution.  
Chirurgia (bucur).2008 ;103 (6) :659-63.
- [25] . DE CALAN,GAYET B, BOURLIER P, PERNICINI T  
Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et laparoscopie.  
Traité des techniques chirurgicales appareil digestif 40630,2004. 264p.
- [26] DNEO PELLEGRINI H, DE-STEFANI E, BOFFETTA P, RONCO A,  
Dietary iron and cancer of the rectum : a case control study in uruguay. Eur J  
Cancer prev 1999:8 (6) :501-8.
- [27] SAKWA M, et al.  
Rectal cancer: need for radiotherapy in determining the treatment plan. *Helv  
Chir Acta* 1991, 58(3):345-358.
- [28] TEBRA MERAD S, HARRABI I, BELJOUZA S, CHAOUACHE K, BOUAOUINA N .(( Le  
cancer du rectum dans le centre de la Tunisie : à propos de 165 cas )). *Annales  
de Chirurgie* 2006. ; volume 131 : 104 – 111.
- [29] NASSIM M,  
Cancer du rectum. These de doctorat en medecine, casablanca 2011,n 207.
- [30] KABOURI K.  
Thèse : cancer colorectal chez le jeune de moins de 40 ans a propos de 110  
cas.  
CHU Ibn Sina, RABAT, 2000, n 80.
- [31] KELI ZAINEB.  
Profil épidémiologique du cancer colo rectal dans la région orientale  
Thèse de doctorat en médecine, FES 2013,n 22.

[32] BAICH H.

La prise en charge du cancer rectal.

Thèse : du doctorat en médecine, CHU Mohamed VI Marrakech 2007, n 80.

[33] BOUTAALLA M.

Etude épidémiologique descriptive à propos de 549 cas de CCR colligés au service de chirurgie, IBN SINA , rabat. Thèse de doctorat en médecine, Rabat,2005, n 296.

[34] MILLAT B,

Traitement des cancers coliques en occlusion. Annales de chirurgie128(2003)349-350.

[35] Antonino Anca, Alain Frei, Abdou Ali-El-Wafa, Véra Kessler-Brondolo,

Dépistage du cancer colo rectal, surveillance après réséction de polypes coliques ou d' un cancer colorectal.

Rev Med suisse 2008 ;4 :224-229.

[36] HELM JF, SANDLIER RS.

Colorectal cancer screening

Medical clinics of north America 1999, 83,6: 1403-1422.

[37] HAMED ABDELOUHAB M, HAMZI M, HOUA Z, MEROUANE S, MOUZALI F, MAHIOU M, AFIANE M.

Traitement du cancer du rectum experience du service de radiothérapie du CPMC.

[38] KARL RC, MORSE SS, HALPERT RD, CLARK RA.

Preoperative evaluation of patients for liver resection: appropriate CT imaging.

Ann Surg 1993. 217:226-32.

[39] MALAFOSSE M, FOURTANIER G.

Le traitement du cancer du rectum. 1987. Masson paris.



- [40] KUNE GA, KUNE S , WHITE R, BROUGH W, SCHELLENBERGER R, WATSON LF.  
Survival in patients with large bowel cancer. A population based investigation from the Melbourne colorectal cancer study.  
Dis colon rectum 2000, 33,938-946.
- [41] GEH JI, BOND SJ, BENTZEN SM, GLYNNE-JONES R. SYSTEMATIC.  
overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response.  
Radiother Oncol 2006;78:236-44.
- [42] GERARD JP, chapet O, NEMOZ C, GERARD JP, ET AL. IMPROVED SPHINCTER.  
Preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the lyon R96-02 randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:2404.
- [43] P. SANGHERA, D.W.Y. WONG, C. C. MCCONKEY, J. I. GEH, A. HARTLEY.  
Chemoradiotherapy for Rectal Cancer: An Updated Analysis of Factors Affecting Pathological Response. Clinical Oncology (2008) 20: 176-183.
- [44] GLYNNE-JONES R, ANYAMENE N.  
Just how useful an endpoint is complete pathological response after neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer?  
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;66:319-20.)
- [45] BAHADUR Y.A.  
Brachytherapy Boost in the Neoadjuvant Radiation Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer at King Abdulaziz University Hospital  
*JKAU: Med. Sci.*, Vol. 16 No. 1, pp: 63-74 (2009 A.D. / 1430 A.H.)
- [46] GERARD JP, CONROY T, BONNETAIN F, ET AL.  
Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203.  
J Clin Oncol 2006;24: 4620-5.

[47] BYFIELD JE, CALABRO-JONES P, KLISAK I, KULHANIAN F.

Pharmacologic requirements for obtaining sensitization of human tumor cells in vitro to combined 5-Fluorouracil or fluorouracil and X rays.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982;8:1923-33.

[48] A. HABR-GAMA, R. O. PEREZ, J. SABBAGA, W. NADALIN, G. P.

SAO JULIAO, J. GAMA-RODRIGUES.

Increasing the Rates of Complete Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Distal Rectal Cancer: Results of a Prospective Study Using Additional Chemotherapy During the Resting Period.

Dis Colon Rectum 2009; 52: 1927-1934.

[49] SALTZ LB, COX JV, BLANKE C, ET AL.

Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group.

N Engl J Med 2000; 343:905-14.

[50] HURWITZ H, FEHRENBACHER L, NOVOTNY W, ET AL.

Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.

N Engl J Med 2004; 350:2335-42.

[51] WILLETT CG, BOUCHER Y, DI TOMASO E, ET AL.

Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer.

Nat Med 2004; 10:145- 7.

[52] STIPA F., CHESSIN D.B., SHIA J., PATY P.B., WEISER M., TEMPLE L.K.F., ET AL.

A Pathologic Complete Response of Rectal Cancer to Preoperative Combined-Modality Therapy Results in Improved Oncological Outcome Compared With Those Who Achieve No Downstaging on the Basis of Preoperative Endorectal Ultrasonography.

Annals of Surgical Oncology , 2006; 13(8): 1047-1053

[53] KIM IJ, LIM SB, KANG HC, ET AL.

Microarray gene expression profiling for predicting complete response to preoperative chemoradiotherapy in patients with advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1342—53.

[54] BERGER C, DE MURET A, GARAUD P, ET AL.

Preoperative radiotherapy (RT) for rectal cancer: predictive factors of tumor downstaging and residual tumor cell density (RTCD): prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(3):619–27.)

[55] JANJAN NA, CRANE C, FEIG BW, ET AL.

Improved overall survival among responders to preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2001;24(2):107–12.)

[56] CHARI RS, TYLER DS, ANSCHER MS, ET AL.

Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1995; 221: 778–86.

[57] JANJAN NA, KHOO VS, ABBRUZZESE J, ET AL.

Tumor downstaging and sphincter preservation with preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1027–38.

[58] KUO LJ, LIU MC, JIAN JJ, ET AL.

Is final TNM staging a predictor for survival in locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiation therapy? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2766–72.

[59] ONAITIS MW, NOONE RB, FIELDS R, ET AL.

Complete response to neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer does not influence survival. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 801–06.

[60] CAPIRCI C, VALENTINI V, CIONINI L, ET AL.

Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 99–107.

[61] ROH MS, COLANGELO LH, O'CONNELL MJ, ET AL.

Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5124–30.

[62] CHUA YJ, BARBACHANO Y, CUNNINGHAM D, ET AL.

Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 241–48

[63] ROUANET P.,

Réponse tumorale complète des cancers du rectum après traitement néoadjuvant: faut-il opérer? Point de vue du chirurgien. *Bulletin du cancer* ISSN 007-4551 CODEN BUCABS, 2011, vol. 98, n° 1 (80p.) (document :5p) (18ref.), pp. 25-29

[64] MOHIUDDIN M, REGINE WF, JOHN WJ, ET AL.

Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46: 883–88.

[65] MOHIUDDIN M, WINTER K, MITCHELL E, ET AL.

Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012.

J Clin Oncol 2006; 24: 650–55.

[66] DEBUCQUOY A, HAUSTERMANS K, DAEMEN A, ET AL.

Molecular response to cetuximab and efficacy of preoperative cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer, J Clin Oncol 2009; 27: 2751–57

[67] VALENTINI V, DE PAOLI A, GAMBACORTA MA, ET AL.

Infusional 5-fluorouracil and ZD1839 (Gefitinib-Iressa) in combination with preoperative radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a phase I and II trial (1839IL/0092).

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 72: 644–49.

[68] KERR SF, NORTON S, GLYNNE-JONES R.

Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis.

Br J Surg 2008; 95: 1534–40.

[69] GOLIGHER JC, DUKES CE, BUSSEY HJR.

Local recurrence after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid.

*Br J Surg.* 1951;39:199

[70] WEISER M.R., QUAH H-M., SHIA J., GUILLEM J-G., PATY P.B., TEMPLE L.K., ET AL.

Sphincter Preservation in Low Rectal Cancer is Facilitated by Preoperative Chemoradiation and Intersphincteric Dissection

*Annals of Surgery* , Volume 249, Number 2, February 2009 236–242

[71] RULLIER E., MD, LAURENT C.,BRETAGNOL F., RULLIER A., VENDRELY V.,AND ZERBIB F.

Sphincter-Saving Resection for All Rectal Carcinomas *The End of the 2- cm Distal Rule Annals of Surgery* • Volume 241, Number 3, March 2005  
465-469.

[72] WILLIAMS NS, DIXON MF, JOHNSTON D.

Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients survival.  
*Br J Surg.* 1983;70:150 –154

[73] POLLETT WG, NICHOLLS RJ.

The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum.  
*Ann Surg.* 1983;198:159 –163

[74] SHIROUZU K, ISOMOTO H, KAKEGAWA T.

Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery.  
*Cancer* 1995;76:388-92.

[75] HEALD RJ.

*Mastery of Surgery.* Vol. 2. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007:1542–1555.

[76] TIRET E, POUPARDIN B, MCNAMARA D ET AL.

Ultralow anterior resection with intersphincteric dissection--what is the limit of safe sphincter preservation?  
*Colorectal Dis* 2003;5:454-457.

- [77] MCNAMARA DA AND PARC R.  
Methods and results of sphincter-preserving surgery for rectal cancer.  
*Cancer Control* 2003;10:212-218
- [78] NATHANSON DR, ESPAT NJ, NASH GM ET AL.  
Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis.  
*Dis Colon Rectum* 2003;46:888-894..
- [79] SAITO N., ONO M.,SUGITO M.,ITO M., MORIHIRO M., KOSUGI C., SATO K.,ET AL.  
Early Results of Intersphincteric Resection for Patients with Very Low Rectal Cancer: An Active Approach to Avoid a Permanent Colostomy. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 459-466 )
- [80] SAUER R, BECKER H, HOHENBERGER W, RODEL C, WITTEKIND C, FIETKAU R, ET AL.  
Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 351 : 1731-40
- [81] MOHIUDDIN M, HAYNE M, REGINE WF, HANNA N, HAGIHARA PF, MCGRATH P ET AL.  
Prognostic significance of postchemoradiation stage following chemotherapy and radiation for advanced/ recurrent rectal cancers.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48 : 1975-80.
- [82] VALENTINI V, COCO C, CELLINI N, ET AL.  
Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40:1067-75.
- [83] ALVES A, PANIS Y, MATHIEU P, ET AL.  
The Association Francaise de Chirurgie (AFC). Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:509-14

[84] KIM DW, LIM SB, KIM DY, ET AL.

preoperative chemo radiotherapy improves the sphincter preservation rate in patients with rectal cancer located within 3 cm of the anal verge.

*Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 162-7.

[85] GRANN A, FENG C, WONG D, ET AL.

Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:987-995.

[86] WAGMAN R, MINSKY BD, COHEN AM, GUILLEM, JG, PATY, PP.

Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys.* ;42:51-57.

[87] FRANCOIS Y, NEMOZ CJ, BAULIEUX J, ET AL.

Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial.

*J Clin Oncol* ; 17:2396-402.

[88] BUJKO K, NOWACKI MP, NASIEROWSKA-GUTTMEJER A ET AL.

Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy.

*Radiother Oncol* 2004;72:15-24.

[89] HYAMS DM, MAMOUNAS EP, PETRELLI N ET AL.

A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03.

*Dis Colon Rectum* 1997;40:131-139.



- [90] WONG RK, TANDAN V, DE SILVA S, FIGUEREDO A,  
Preoperative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma.  
Cochrane database syst rev 2007; 18CD002102.
- [91] BUJKO K, KEPKA L, MICHALSKI W, NOWACKI MP.  
Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio(chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systemic review of randomized trials.  
Radiother Oncol 2006; 80: 4-12.
- [92] MINSKY BD. SPHINCTER PRESERVATION IN RECTAL CANCER.  
Preoperative radiation therapy followed by low anterior resection with coloanal anastomosis.  
Semin Radiat Oncol 1998;8:30-5.
- [93] ENKER, W. E.  
Patterns of pelvic recurrence following definitive resection of rectal cancer.  
Cancer 53:1354-1362; 1984.
- [94] RICH TA, WEISS DR, MIES C, FITZGERALD TJ, CHAFFEY JT.  
Sphincter preservation in patients with local rectal cancer treated with radiation therapy with or without local excision or fulguration.  
Radiology 156527-531; 1985.
- [95] WOLMARK, N.; FISHER, B.  
An analysis of survival and ment failure following abdominoperineal and sphinctersaving resection in Dukes B and C rectal carcinoma: A report of the NSABP clinical trials.  
Ann. Surg. 204:480-487; 1986.

[96] FRYKHOLM, G.; GUILLEM JG, CHESSIN DB, SHIA J, ET AL.

A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation.

*Ann Surg.* 2007;245:88–93.

[97] KUVSHINOFF B, MAGHFOOR I, MIEDEMA B ET AL.

Distal margin requirements after preoperative chemoradiotherapy for distal rectal carcinomas: are < or = 1 cm distal margins sufficient?

*Ann Surg Oncol* 2001;8:163-169.

[98] DWORAK O, KEILHOLZ L, HOFFMANN A.

Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy.

*Int J Colorectal Dis.* 1997;12:19 –23.

[99] GUILLEM JG, PATY PB, COHEN AM.

Surgical treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 1997;47:113–28.

[100] ROH MS, COLANGELO L, WIEAND S, ET AL.

Response to preoperative multimodality therapy predicts survival in patients with carcinoma of the rectum.

*J Clin Oncol.* (Meeting Abstracts) 2004;22:3505.

[101] MOHIUDDIN M, REGINE W.F., MARKS G.J., AND MRKS J.W.

High dose preoperative radiation and the challenge of sphincter `reservation surgery for cancer of the distal 2 cm of the rectum.

*Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 40, No. 3, pp. 569-574, 1998.

- [102] LIM SB, HEO SC, LEE MR, KANG SB, PARK YJ, PARK KJ, ET AL.  
Changes in outcome with sphincter preserving surgery for rectal cancer in Korea, 1991–2000. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:242–9.
- [103] STIPA F., CHESSIN D.B., SHIA J., PATY P.B., WEISER M., TEMPLE L.K.F., ET AL.  
A Pathologic Complete Response of Rectal Cancer to Preoperative Combined-Modality Therapy Results in Improved Oncological Outcome Compared With Those Who Achieve No Downstaging on the Basis of Preoperative Endorectal Ultrasonography.  
*Annals of Surgical Oncology* , 2006; 13(8): 1047–1053.
- [104] KIM CJ, YEATMAN TJ, COPPOLA D, ET AL.  
Ocal excision of T2 and T3 rectal cancers after down staging chemoradiation  
*Ann Surg.* 2001;234:352–359.
- [105] MINSKY BD, COHEN AM, GUILLEM, JG, PATY, PP.  
*Br J Surg* 2008; 95: 1534–40.
- [106] HABR-GAMA A, PEREZ RO, PROSCURSHIM I, ET AL.  
Interval between surgery and neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: does delayed surgery have an impact on outcome?  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1181—8.
- [107] BRODSKY JT, RICHARD GK, COHEN AM, MINSKY BD.  
Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer.* 1992;69:322–326.