



جامعة سيدي محمد بن عبد الله
فاس
فاس مكناس
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
فاس مكناس
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 181/20

PLACE DE LA RADIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTE DANS LA PRISE EN CHARGE DU CANCER DE RECTUM OLIGOMÉTASTATIQUE (à propos de 45 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/12/2020

PAR

Mlle BEJJA IKRAME

Née le 01/05/1995 à EL-HAJEB

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Cancer – Rectum – Radiothérapie – Oligométastase – Néoadjuvante

JURY

M. BENJELLOUN EL BACHIR..... Professeur de Chirurgie Générale	PRÉSIDENT
Mme. BOUHAFI TOURIA Professeur de Radiothérapie	RAPPORTEUR
Mme. HAMMAS NAWAL..... Professeur agrégée d'Anatomie pathologique	} JUGES
M. ALAOUI LAMRANI MOULAY YOUSSEF Professeur agrégé de Radiologie	
Mme. ALAMI ZENAB..... Professeur assistante de Radiothérapie	MEMBRE ASSOCIÉE

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	12
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX	20
INTRODUCTION.....	23
RAPPELS ANATOMIQUES DU RECTUM	26
I- Anatomie descriptive	27
II- Limites du rectum	32
III- Mésorectum	33
IV- Vascularisation et innervation du rectum	35
A- Artères rectales	35
B- Veines rectales	37
C- Lymphatiques	37
D- Innervation	39
RAPPELS SUR LA RADIOTHERAPIE.....	42
I. Généralités et définitions	43
II. Mécanismes d'action des radiations ionisantes	44
III. Facteurs influençant l'effet des radiations.....	47
IV. Téléradiothérapie.....	48
V. Curithérapie.....	50
VI. Indications de la radiothérapie	51
VII. Nouvelles techniques	52
A- Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI).....	52
B- Radiothérapie stéréotaxique	53
C- Hadronthérapie.....	54
HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DE RECTUM	56
I- Filiation adénome–dysplasie–cancer	58

II- Facteurs de risque des cancers colorectaux.....	58
A- Sujets à risque moyen	60
B- Sujets à risque élevé	60
C- Sujets à risque très élevé	61
III- Autres facteurs incriminés dans la carcinogenèse colorectale	68
IV- La dissémination métastatique du cancer colorectal	69
MATERIELS ET METHODES	75
I- Sélection des patients.....	76
A- Critères d'inclusion	76
B - Critères d'exclusion.....	76
II- Procédure d'étude	76
A. Données épidémiologiques	77
B. Données cliniques	77
C. Données paracliniques	77
III- Traitement	78
A- Procédure de radiothérapie externe du cancer de rectum oligométastatique ..	78
1. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie	78
2. Examen tomодensitométrique de radiothérapie	78
2.1 Description de la position de traitement et de la contention	78
2.2- Délinéation des volumes d'intérêt	81
2.3- Balistique et mise en place des faisceaux	85
2.3.1- Dose totale et fractionnement	87
2.3.2- Etude dosimétrique et représentation graphique des doses ..	87
2.3.3 Déroulement et contrôle du traitement	88
B- Chimiothérapie concomitante	91
C- La chirurgie	92

IV- Évaluation de la réponse et surveillance	92
V-Étude statistique	92
RESULTATS	93
I- Données épidémiologiques	94
A- Recrutement annuel	94
B- Répartition selon l'âge.....	95
C- Répartition selon le sexe	97
D- Répartition selon le sexe et par tranche d'âge	98
E- Répartition selon l'origine.....	98
F- Répartition selon le type de couverture sociale.....	99
II-Etude clinique	100
A-Délai de la consultation	101
B- Facteurs de risque	101
C-Signes fonctionnels	102
1-Rectorragies.....	102
2-Syndrome rectal.....	102
3-Troubles de transit.....	102
4-Douleur	102
5-signes fonctionnels en rapport avec une localisation secondaire	102
D-Signes généraux	104
1- Amaigrissement.....	104
2- Etat général	104
E-Signes physiques	105
1-Toucher rectal.....	105
2-Examen abdominal	106
3-Examen des aires ganglionnaires	106

III–Etude paraclinique	107
A–Bilan de confirmation	107
1– Rectosigmoidoscopie.....	107
1–1–Distance de la marge anale	107
1–2–Aspect macroscopique	108
1–3–Circonférence	109
1–4–Caractère sténosant	110
2– Biopsie	111
2–1–Type histologique	111
2–2–Degré de différenciation	111
B–Bilan d’extension :.....	113
1– Locorégional	113
1–1–Coloscopie	113
1–1–1–Polypes	113
1–1–2–Tumeurs synchrones	114
1–2– IRM pelvienne	114
2– A distance	115
2–1–TDM thoraco–abdomino–pelvienne	115
2–1–1–Siège de la tumeur	116
2–1–2–Taille de la tumeur	116
2–1–3–Envahissement locorégional	116
2–1–4–Adénopathies.....	116
2–1–5–Oligométastases	116
a– Métastases hépatiques	117
b– Métastases pulmonaires.....	118
c– Métastases ganglionnaires.....	120

d- Métastases osseuses	120
e- Métastases péritonéales :	121
f- Autres	121
2-2- Echographie hépatique ciblée	123
2-3- IRM hépatique	123
2-4- Scintigraphie osseuse	124
2-5- Pet-scanner	124
IV-Prise en charge thérapeutique	125
A-Radiothérapie néoadjuvante	125
B-Chimiothérapie concomitante	126
C- Chimiothérapie d'induction	126
D- Toxicité du traitement néo-adjuvant	129
E- Evaluation après traitement néo-adjuvant	130
F- Chirurgie	135
1-Opérabilité	135
2- Chirurgie de la tumeur rectale et de la métastase	136
3-Délai entre le traitement néo-adjuvant et la prise en charge chirurgicale ...	136
4-Chirurgie de la tumeur rectale primitive	136
5- Chirurgie des oligométastases	137
5-1- Métastases hépatiques.....	137
5-2- Métastases pulmonaires	139
5-3- Métastases ganglionnaires.....	140
6-Chirurgie de la tumeur rectale et de la métastase versus chirurgie de la tumeur rectale seule.....	141
7- Complications post-opératoires.....	142
V-Données anatomopathologiques	143

A-Type histologique	143
B-Composante colloïde	145
C-Classification TNM	145
1 – Paramètre pT.....	146
2– Paramètre pN	147
D –Nombre de ganglions envahis	147
E- Marges de résection chirurgicale	147
F- Emboles vasculaires.....	148
G- Engainements péri-nerveux	148
H- Invasion veineuse.....	148
I – Réponse histologique	148
VI-Chimiothérapie adjuvante.....	149
VII- Evaluation et survie	149
A-Survie globale	149
B-Survie sans récurrence	150
VIII- Facteurs pronostiques	151
DISCUSSION	154
I-Analyse des données épidémiologiques	155
A-fréquence	155
B-Age	157
C-Sexe	159
II-Analyse des données cliniques	161
A-Délai de la consultation	161
B-Signes fonctionnels	161
1 – Rectorragies	161
2– Syndrome rectal	162

3- Troubles de transit	162
4- Syndrome occlusif.....	163
5- Signes fonctionnels en rapport avec une localisation secondaire	163
5-1- Métastases hépatiques.....	163
5-2- Métastases pulmonaires.....	163
5-3- Métastases osseuses.....	164
5-4- Autres	164
6- Amaigrissement	164
C- Signes physiques	165
III- Analyse des données paracliniques	166
A- Bilan de confirmation	166
1- Rectosigmoidoscopie	166
2- Etude histologique	167
2-1- Histologie de la tumeur primitive rectale	168
2-1-1- Aspect macroscopique	168
a- Forme ulcéro-bourgeonnante	168
b- Forme végétante	168
c- Forme ulcéro-infiltrante	168
d- Linite plastique	168
2-1-2- Aspect microscopique	168
a- Les adénocarcinomes	169
b- Les adénocarcinomes mucineux	170
c- Autres	170
2-2- Histologie de la métastase	171
B- Bilan d'extension :	171
1- Locorégional	171

1-1-Echo-endoscopie rectale.....	171
1-2-Colonoscopie totale	173
1-3- IRM pélvienne	173
2- A distance.....	175
2-1- TDM thoracoabdominopelvienne	175
2-2- Echographie hépatique ciblée.....	179
2-3- IRM hépatique	179
2-4- Scintigraphie osseuse	180
2-5- Pet-scanner	180
IV- Prise en charge thérapeutique	182
A-Buts	182
B-Moyens thérapeutiques	182
1. Radiothérapie néo-adjuvante	183
2. Radiochimiothérapie concomitante	189
3. Chimiothérapie néo-adjuvante	191
4. Particularité du traitement néoadjuvant dans la prise en charge du cancer de rectum oligométastatique	193
5. Radiothérapie stéréotaxique	202
6. Radiofréquence	207
7. Chirurgie	210
7.1. Chirurgie de la tumeur rectale primitive	210
7.1.1 Critère d'opérabilité et de résecabilité.....	211
a- Opérabilité.....	211
b- Résecabilité.....	211
7.1.2. Types de résection rectale	211
a- Règles d'exérèse carcinologique du cancer de rectum.....	211

b- Différents types de résection rectale	211
7.2. Chirurgie des oligométastases	214
7.2.1 Oligométastases pulmonaires issues d'un primitif rectal	215
7.2.2 Oligométastases hépatiques	216
7.2.3 Métastases cérébrales.....	220
7.2.4 Métastases osseuses	220
8. Chimiothérapie adjuvante	221
8.1 Chimiothérapie par 5FU en monothérapie	222
8.2 Chimiothérapie par 5FU et Oxaliplatine.....	224
V. Indications	226
A. Indications des types d'exérèse de la tumeur rectale	226
1. Cancer du haut rectum	226
2. Cancer du moyen rectum	226
3. Cancer du bas rectum.....	226
B. Indications du traitement néo-adjuvant et du traitement chirurgical et non chirurgical des oligométastases.....	227
1. En cas des métastases résecables.....	227
2. En cas des métastases non résecables.....	229
VI. Surveillance.....	230
A. Au cours du traitement :	230
1. Effets secondaires précoces de la radiothérapie.....	230
2. Toxicité de la chimiothérapie	233
B. Post-thérapeutique	235
1. Effets secondaires tardifs de la radiothérapie.....	235
2. Surveillance au long terme	237
VII. Pronostic et survie.....	238

A. Survie après chirurgie des oligométastases du cancer rectal	240
B. Survie et contrôle local des oligométastases après radiothérapie (+/-RCC)	243
CONCLUSION	246
RESUMES.....	248
ANNEXES	255
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	258

LISTE DES ABREVIATIONS

18-FDG : 18 Fluorodeoxyglucose

AAP : Amputation abdomino- périnéale

AAPM : American Association of Physicists in Medicine

ADK : Adénocarcinome

ADP : Adénopathie

AFC : Association française de chirurgie

AJCC : American Joint Committee on Cancer

APC : Adenomatous polyposis coli

CCR : Cancer colorectal

CpG : Cytosine-phosphate-Guanine

CRM : Circumferential resection margin

TME : Excision totale du mésorectum

CT : Chimiothérapie

CTV : volume anatomo-clinique

ECG : Electrocardiogramme

EER : Echoendoscopie rectale

FDR : Facteur de risque

FFCD : FEDERATION FRANCOPHONE DE CANCEROLOGIE digestive

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

SG : Survie globale

FU : Fluoro-uracile

GTV : Contourage de la tumeur

HAS : Haute autorité de santé

HFN : Hyperplasie focale nodulaire

HNPCC : Hereditary non polyposis colorectal cancer

INO : Institut national d'oncologie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MH : Métastase hépatique

MMR : Mis Match Repair

MSI : Instabilité microsatellitaire

OAR : Organes à risque

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

PAF : Polypose adénomateuse familiale

PDC : Produit de contraste

PET : Tomographie par émission de positrons

PTV : Plan de traitement prévisionnel

PS : Performance status

RAR : Résection antérieure du rectum

RCC : Radiochimiothérapie concomitante

RCH : Rectocolite ulcéro-hémorragique

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RL : Récidive locale

pCR : Réponse histologique complète

RIS : Résection inter-sphinctérienne

RT : radiothérapie

SSP : survie sans progression

SSR : survie sans récidive

TAP : Thoraco-abdomino-pélvien

TDM : Tomodensitométrie

TNM : Tumor Nodes Metastasis

TR : Toucher rectal

TVP : Thrombose veineuse profonde

UICC : Union for International Cancer Control

WLRT : Low-dose whole-liver radiotherapy

SCRT : Radiothérapie Schéma court

SLRT : Radiothérapie schéma long

LISTE DES FIGURES

- Figure 1** : Anatomie descriptive, Rectum et canal anal, os coxal gauche enlevé
- Figure 2** : Coupe horizontale du rectum au-dessous du cul-de-sac de Douglas, chez l'homme.
- Figure 3** : Les rapports antérieurs du rectum
- Figure 4** : Les rapports latéraux du rectum
- Figure 5** : Section longitudinale du rectum et du canal anal
- Figure 6** : A. Coupe sagittale du petit bassin chez la femme.
B. Coupe sagittale du petit bassin chez l'homme.
- Figure 7** : Mésorectum
- Figure 8** : A. Coupe sagittale du petit bassin chez la femme.
B. Coupe sagittale du petit bassin chez l'homme.
- Figure 9** : Vue supérieure de l'espace de décollement latéral et postérieur du rectum.
- Figure 10** : Vascularisation artérielle du rectum
- Figure 11** : Drainage veineux du rectum et du canal anal
- Figure 12** : Coupe frontale du rectum avec les lymphatiques.
- Figure 13** : Vue antérieure de l'innervation rectale
- Figure 14** : Vue antérolatérale de l'innervation rectale.
- Figure 15**: Répartition en pourcentage des formes de cancers colorectaux
- Figure 16** : Carcinogénèse moléculaire du carcinome colorectal sporadique
- Figure 17** : Cancer du rectum ayant une extension tumorale extrapariétale et ganglionnaire dans le mésorectum.
- Figure 18**: Schéma montrant l'effet photo-électrique
- Figure 19** : Schéma montrant l'éjection d'un électron par effet Compton

Figure 20 : Telecolbalt et table de traitement

Figure 21 : Accélérateur linéaire et coupe de la tête

Figure 22: Images d'un patient installé en décubitus dorsal sur la table de scanner simulateur avec moyens de contention

Figure 23 : Image d'un patient installé en décubitus ventral sur table de scanner-simulateur

Figure 24 : Contourage des volumes cibles anatomo-cliniques : cancer de rectum

Figure 25 : Contourage des OAR dans le cancer de rectum

Figure 26 : Images montrant les différents champs d'irradiation

Figure 27 : Histogramme dose volume : cancer du rectum

Figure 28 : Répartition des malades selon l'année de la prise en charge

Figure 29 : Répartition des malades par tranche d'âge

Figure 30 : Répartition des malades en fonction du sexe

Figure 31: Répartition des malades en fonction de leurs origines géographiques

Figure 32 : Répartition des malades en fonction de leurs couvertures sociales

Figure 33 : Répartition des malades en fonction du délai de la consultation

Figure 34 : Répartition des malades selon leurs FDR

Figure 35 : Proportion des différents symptômes et syndromes présentés par les patients de notre série

Figure 36 : Répartition des malades selon l'état général

Figure 37 : Répartition des malades en fonction de l'évaluation de la tonicité sphinctérienne au toucher rectal

Figure 38: Répartition des malades selon le siège de la tumeur rectale

Figure 39 : Répartition des malades selon l'aspect macroscopique de la tumeur

Figure 40 : Répartition des malades en fonction de la circonférence de la tumeur rectale

Figure 41 : Répartition des malades en fonction du caractère sténosant de la tumeur à la rectoscopie

Figure 42: Répartition des malades en fonction de degré de différenciation de leurs adénocarcinomes du rectum

Figure 43: Aspects histologiques des ADK des différents malades de notre série

Figure 44 : Répartition des malades selon la présence de polypes lors de la réalisation de la coloscopie

Figure 45: IRM pelvienne montrant un épaissement du bas et du moyen rectum avec infiltration du mésorectum chez un patient de notre série

Figure 46 : Répartition des malades ayant des métastases hépatiques en fonction de nombre de nodules secondaires

Figure 47 : Coupe scannographique montrant une lésion secondaire du segment VIII chez un patient de notre série ayant un cancer du rectum oligométastatique

Figure 48 : Répartition des malades ayant des métastases pulmonaires en fonction de nombre de nodules secondaires

Figure 49: Images scannographiques montrant un nodule pulmonaire lobaire supérieur droit chez une patiente de notre série ayant un cancer du rectum oligométastatique

Figure 50 : Aspect en IRM d'une image ostéolytique et condensante au niveau de la 1^{ère} vertèbre sacrée (S1) chez un patient de notre série ayant un cancer du rectum oligométastatique.

Figure 51 : Répartition des malades en fonction de siège des métastases

Figure 52 : Coupes scannographiques montrant une métastase hépatique associée à deux nodules pulmonaires chez un patient de notre série ayant un épaissement du moyen et du haut rectum

Figure 53 : Aspect en IRM de diffusion d'une métastase de segment VIII hépatique chez un patient de notre série ayant un cancer du rectum oligométastatique

Figure 54 : Répartition des malades en fonction des protocoles de radiothérapie utilisés en néo-adjuvant

Figure 55 : Répartition des malades en fonction des protocoles utilisés en néo-adjuvant

Figure 56 : Répartition des malades en fonction des effets secondaires post-radiques

Figure 57: Répartition des malades selon l'évolution de la tumeur rectale primitive après traitement néo-adjuvant

Figure 58: Répartition des malades selon l'évolution de leurs métastases d'origine rectale après traitement néo-adjuvant

Figure 59 : Images scannographiques montrant chez le même patient :

A- Un épaississement du bas et moyen rectum avec une métastase hépatique du segment IV chez un patient de notre série avant traitement néo-adjuvant

B- Une nette régression de l'épaississement tumoral avec augmentation en nombre et en taille des métastases hépatiques après traitement néo-adjuvant

Figure 60 : Images scannographiques montrant chez le même patient :

A- Deux nodules pulmonaires associés à un épaississement du moyen et du haut rectum avant traitement néo-adjuvant

B- Une augmentation en nombre et en taille des nodules pulmonaires après traitement néo-adjuvant

Figure 61: Répartition des malades en fonction de leur opérabilité

Figure 62 : Répartition des malades selon le type de résection

Figure 63 : Répartition des malades ayant des métastases hépatiques en fonction de leur opérabilité

Figure 64 : Répartition des malades ayant des métastases pulmonaires en fonction de leur opérabilité

Figure 65 : Répartition des malades en fonction des complications présentées en post-opératoire

Figure 66 : Aspect histologique d'une pièce de métastasectomie hépatique (HESx 100) chez un patient de notre série ayant un ADK rectal

Figure 67 :Aspect histologique d'une pièce de lobectomie supérieure droite(HESx 100) chez un patient de notre série ayant un ADK rectal

Figure 68 : répartition des malades en fonction des stades pTNM

Figure 69: Répartition des malades en fonction du paramètre T de la classification pTNM

Figure 70: Répartition des malades en fonction du paramètre N de la classification pTNM

Figure 71: La réponse histologique dans notre série

Figure 72 : Courbe de survie globale selon le modèle de Kaplan Meier

Figure 73 : Courbe de survie sans progression selon le modèle de Kaplan Meier

Figure 74 : Incidence du cancer colorectal dans le monde en 2012, mortalité et prévalence

Figure 75 : Facteurs favorisant la dénutrition au cours du CCR

Figure 76:Rectosigmoidoscopie : cancer du rectum situé à 10 cm de la marge anale

Figure 77 : Les stades de différenciation des adénocarcinomes colorectaux

Figure 78:A–Échographie endorectale : stade uT4.

B– Echoendoscopie endorectale normale

Figure 79 : IRM pelvienne en coupe axiale en pondération T2

Figure 80 : Oligométastase, oligorécidive et oligoprogression

Figure 81 : Protocole de prise en charge du cancer de rectum oligométastatique proposé par Van Dijk ; 2013

Figure 82 : Survie globale des patients de l'étude de Lucas

Figure 83: Survie sans progression des patients de l'étude de Lucas

Figure 84.A : Image dosimétrique du traitement d'une métastase pulmonaire traitée par Cyberknife®,

B : Image dosimétrique du traitement d'un primitif pulmonaire traité par radiothérapie conformationnelle 3D.

Figure 85: Métastase pulmonaire solitaire d'un cancer colorectal **(A)**, 2 mois après **(B)** et 24 mois après ablation par radiofréquence percutanée **(C)**

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome de Lynch

Tableau 2 : Formes héréditaires de cancers colorectaux : aspects cliniques et gènes responsables

Tableau 3 : Facteurs associés à un risque de cancer colorectal

Tableau 4 : Classification TNM/AJCC 2010 du CCR

Tableau 5 : Répartition des malades selon l'année de la prise en charge

Tableau 6 : Répartition des malades par tranche d'âge

Tableau 7 : Répartition des malades en fonction du sexe

Tableau 8 : Répartition des malades par sexe et par tranche d'âge

Tableau 9 : Répartition des malades en fonction de leurs origines géographiques

Tableau 10 : Répartition des malades en fonction de leurs couvertures sociales

Tableau 11 : Répartition des malades en fonction du délai de la consultation

Tableau 12 : Répartition des malades en fonction de leurs FDR

Tableau 13 : Proportion des différents symptômes et syndromes présentés par les patients de notre série

Tableau 14 : Répartition des malades en fonction de l'évaluation de la tonicité sphinctérienne au toucher rectal

Tableau 15 : Répartition des malades selon le siège de la tumeur rectale

Tableau 16 : Répartition des malades selon l'aspect macroscopique de la tumeur rectale

Tableau 17 : Répartition des malades en fonction de la circonférence de la tumeur rectale

Tableau 18 : Répartition des malades en fonction du caractère sténosant de la tumeur à la rectosigmoidoscopie

Tableau 19:Répartition des malades en fonction de degré de différenciation de leurs adénocarcinomes du rectum

Tableau 20:Répartition des malades selon la présence de polypes lors de la réalisation de la coloscopie

Tableau 21:Répartition des malades ayant des métastases hépatiques en fonction de nombre de nodules secondaires

Tableau 22:Répartition des malades ayant des métastases pulmonaires en fonction de nombre de nodules secondaires

Tableau 23 : Répartition des malades en fonction de siège des métastases

Tableau 24 : Répartition des malades en fonction des protocoles de radiothérapie utilisés en néo-adjuvant

Tableau 25:Répartition des malades en fonction des protocoles utilisés en néo-adjuvant

Tableau 26 : Répartition des malades en fonction des effets secondaires post-radiques

Tableau 27:Répartition des malades en fonction de leur opérabilité

Tableau 28 : Répartition des malades selon le type de résection

Tableau 29 : répartition des malades ayant des métastases hépatiques en fonction de leurs opérabilités

Tableau 30 : Répartition des malades ayant des métastases pulmonaire en fonction de leur opérabilité

Tableau 31 : Comparaison entre les malades ayant bénéficié d'une chirurgie rectale seule versus chirurgie rectale et de la métastase

Tableau 32 : Répartition des malades en fonction des complications présentées en post-opératoire

Tableau 33 : Répartition des malades en fonction des stades pTNM

Tableau 34:Répartition des malades en fonction des paramètres T et N de la stadificationpTNM

Tableau 35:Corrélation des facteurs pronostiques à la chirurgie carcinologique

Tableau 36 : Analyse des Caractéristiques des patients et survie globale utilisant la méthode de Kaplan Meier.

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est un problème de santé majeur en tant que cancer très courant et l'une des principales causes de mortalité liée au cancer dans le monde.

Le cancer du rectum constitue 30 à 40% des cancers colorectaux.

Au Maroc, il se positionne chez l'homme au 3ème rang de l'incidence des tumeurs après les cancers du poumon et de la prostate et au 4ème rang chez les femmes après les cancers du sein, du col et de la thyroïde (1) avec une incidence de 8.8% et 7.5% respectivement (2). Et c'est le 2ème cancer digestif en termes de fréquence après celui de l'estomac (3).

Le cancer oligométastatique correspond à une entité biologique intermédiaire de cancer, entre la tumeur localisée et la néoplasie polymétastatique.

Il se définit par l'existence d'un nombre limité de lésions métastatiques en général inférieur ou égal à cinq.

Ce sont les cancers colorectaux qui sont les plus représentés dans les oligométastases (4) dont la prise en charge thérapeutique constitue un nouveau défi pour les oncologues et les radiothérapeutes .

La prise en charge optimale de ce sous-groupe de patients n'est pas bien établie et comprend la résection chirurgicale de la maladie primaire, la thérapie systémique (y compris la chimiothérapie cytotoxique et / ou la thérapie ciblée), la radiothérapie pelvienne et la thérapie dirigée par les oligométastases. L'utilisation, le séquençage et le calendrier appropriés de ces modalités thérapeutiques ne sont pas étayés par des essais cliniques randomisés chez des patients atteints d'une maladie hépatique oligométastatique synchrone avec un cancer rectal primaire et sont donc ouverts à débat.

L'objectif de notre travail est de passer en revue les caractéristiques épidémiologiques du cancer rectal oligométastatique, de mettre en exergue les critères de sélection des malades en cause candidats à la radiothérapie et de prouver

l'intérêt et l'efficacité de cette dernière dans la prise en charge curative de cette entité de cancer de rectum et de confronter les résultats statistiques aux données de la littérature dans le but de rapprocher notre expérience locale avec celle d'autres départements.

Afin d'étayer à ce sujet nous avons mené un travail qui est une étude analytique rétrospective chez 45 patients du service de radiothérapie au CHU HASSAN II de Fès sur une période de sept ans, allant de Janvier 2012 au Décembre 2019,

RAPPELS ANATOMIQUES DU RECTUM

I-Anatomie descriptive

Le rectum est le segment terminal du tube digestif faisant suite au côlon sigmoïde au niveau de la troisième vertèbre sacrée et se terminant à la ligne anocutanée ou la marge anale. Il comporte deux parties totalement différentes : le rectum pelvien, ou ampoule rectale ; réservoir contractile situé dans la concavité sacro coccygienne, et le rectum périnéal ou canal anal ; en fait la zone sphinctérienne, entourée de deux muscles, le sphincter anal interne et le sphincter anal externe. (5) (figure1)

Le rectum mesure 12 à 17 cm de longueur dont l'ampoule rectale fait 10 à 14 cm, il a 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 rectosacré. La deuxième se fait vers l'arrière et le bas au niveau de la jonction anorectale.

Le rectum a des ligaments latéraux (appelés auparavant les ailerons du rectum) qui sont les fibres du fascia pariétal siégeant sur chaque face latérale, puis antérolatérale, au niveau du tiers inférieur du rectum, accompagnant les branches nerveuses à destination ano-rectale du plexus hypogastrique inférieur (Figure 2) participant au mécanisme complexe de la défécation. (7).

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. A 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 (Figure 3-4)

Le canal anal, cylindre long d'environ 4 cm, 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. (figure 5)

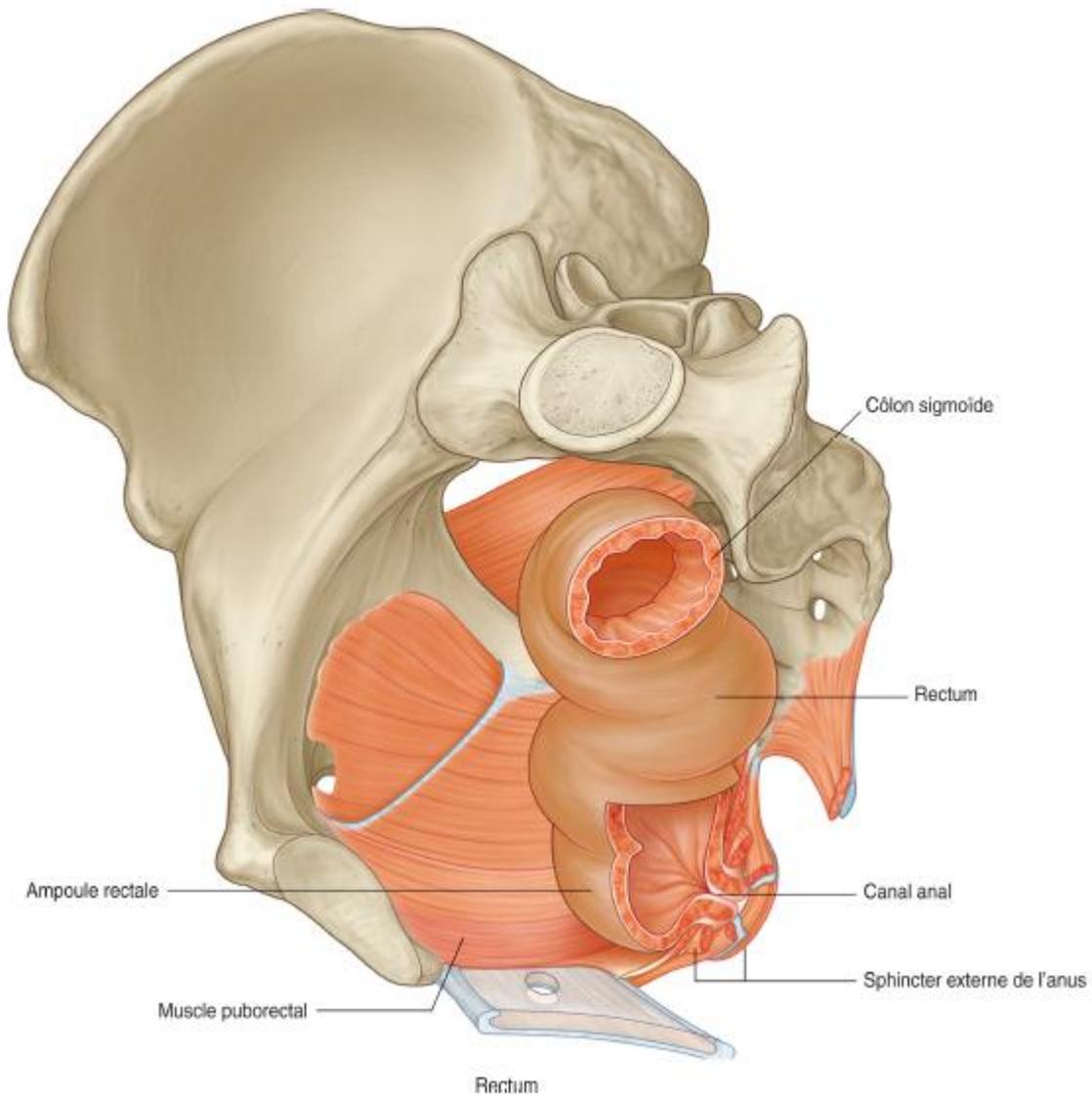


Figure1 : Anatomie descriptive, Rectum et canal anal, os coxal gauche enlevé (6)

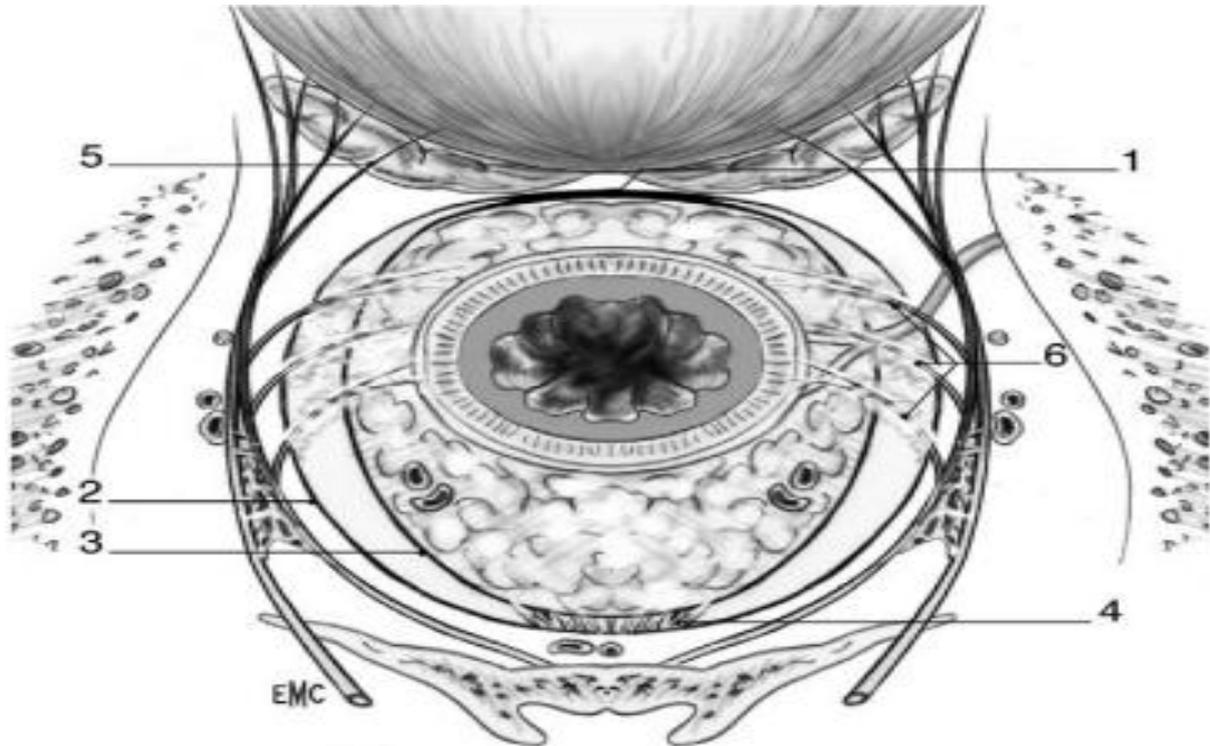


Figure 2 : Coupe horizontale du rectum au-dessous du cul-de-sac de Douglas, chez l'homme. 1. Aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers ; 2. Feuillet pariétal du fascia pelvien ; 3. Feuillet viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien ; 4. Fascia présacré (de Waldeyer) fusionné avec le feuillet viscéral pour former le ligament sacrorectal ; 5. Nerf érecteur (d'Erkardt) ; 6. « Ailerons » ou ligaments latéraux du rectum

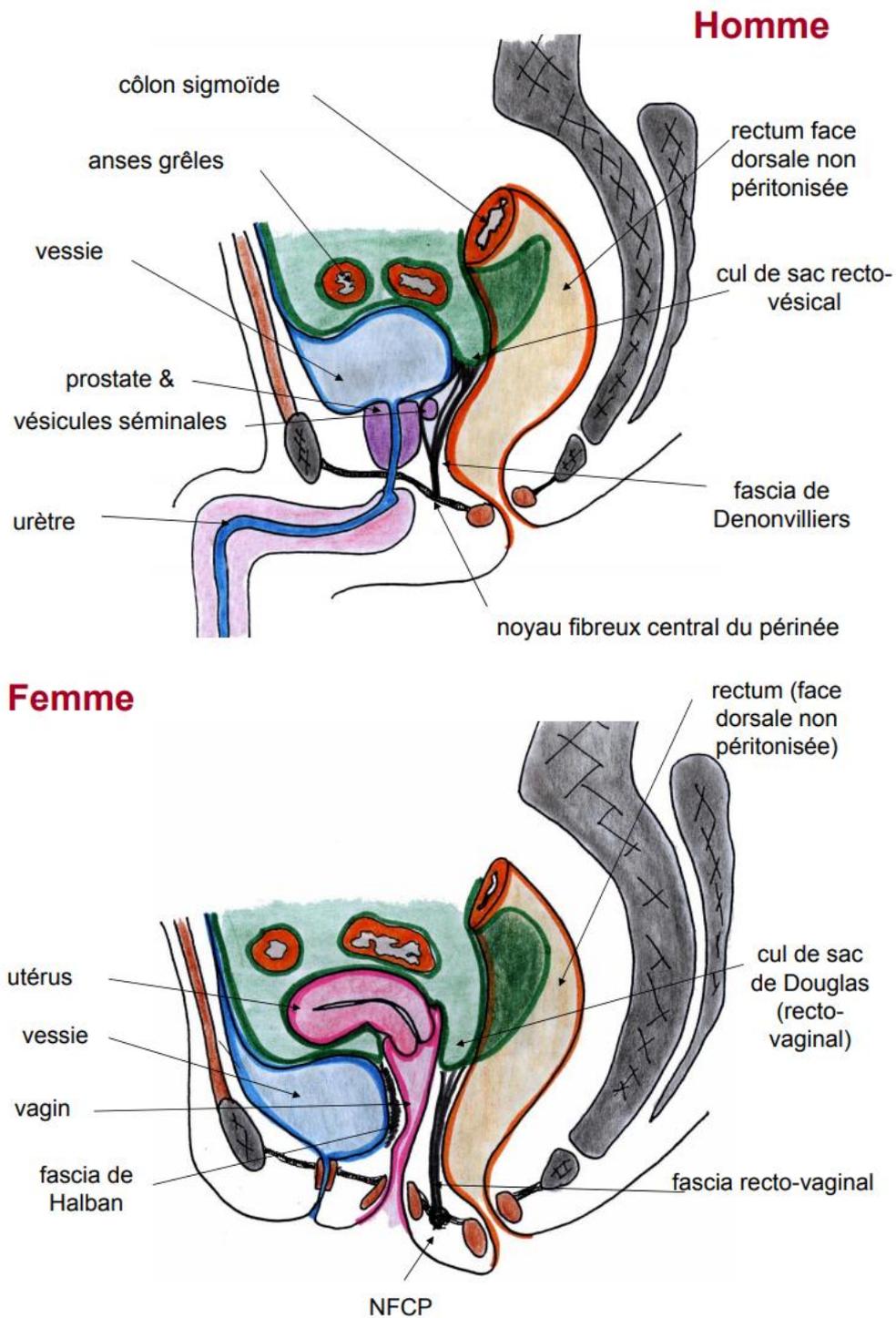


Figure 3 : Les rapports antérieurs du rectum (8)

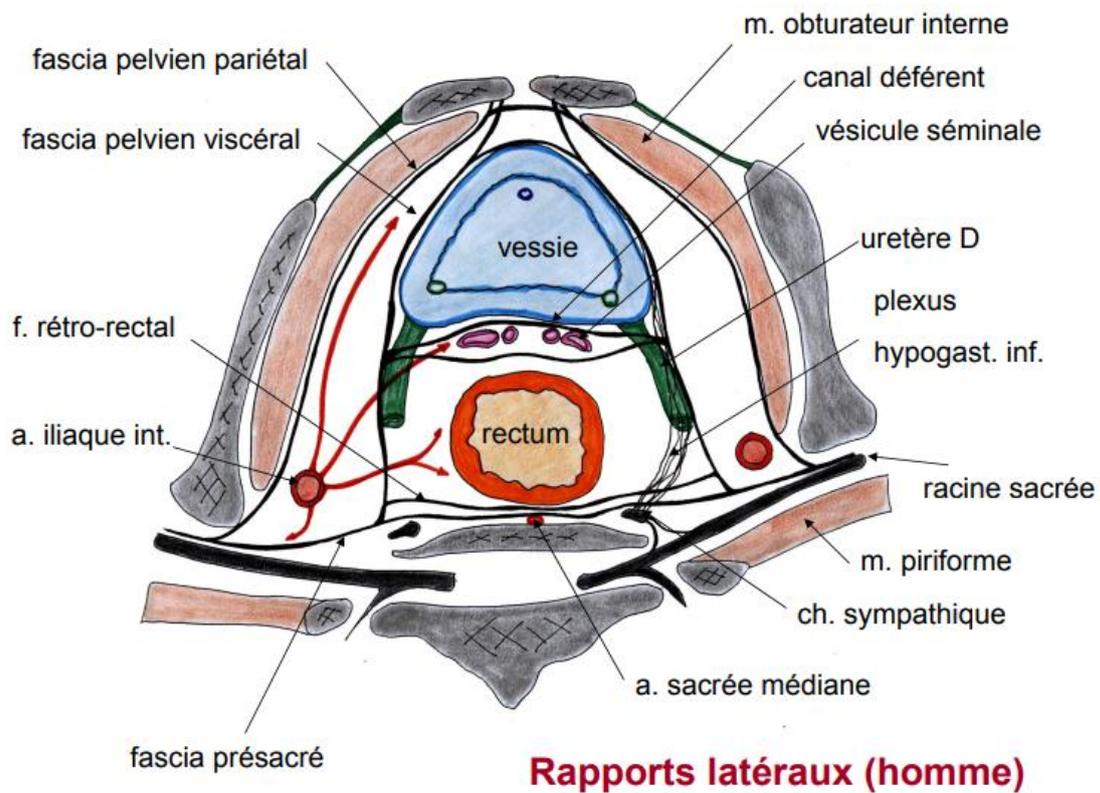


Figure 4 : Les rapports latéraux du rectum (9)

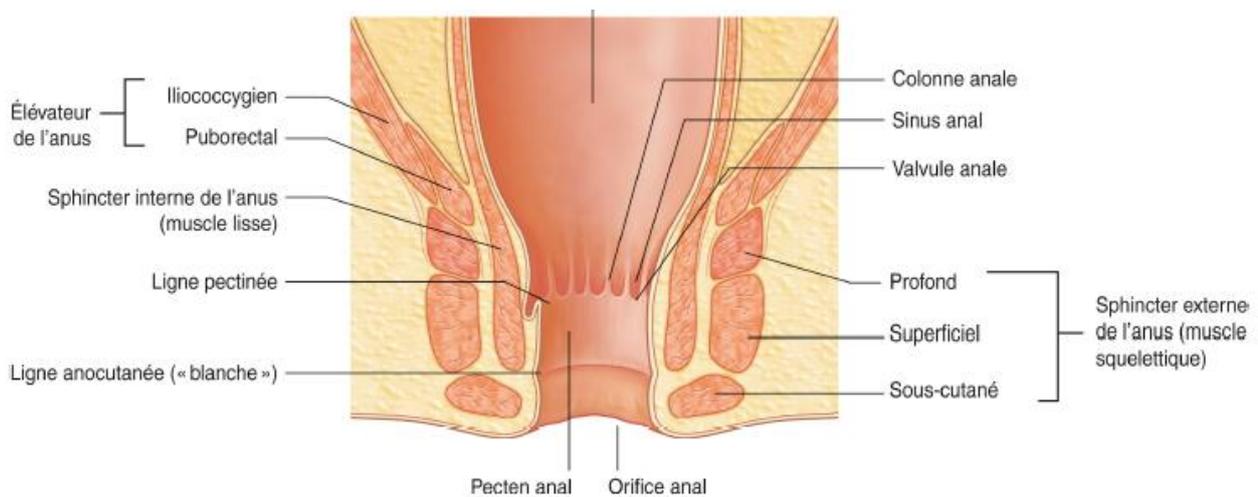


Figure 5 : Section longitudinale du rectum et du canal anal (6)

II-Limites du rectum

- La limite basse, facile à repérer, correspond à la jonction anorectale.
- La limite haute est très variable selon les cas et l'on parle de jonction ou de charnière rectosigmoïdienne. Pour les anatomistes, elle se situe en regard de la troisième vertèbre sacrée (10) (Figure6A, B).

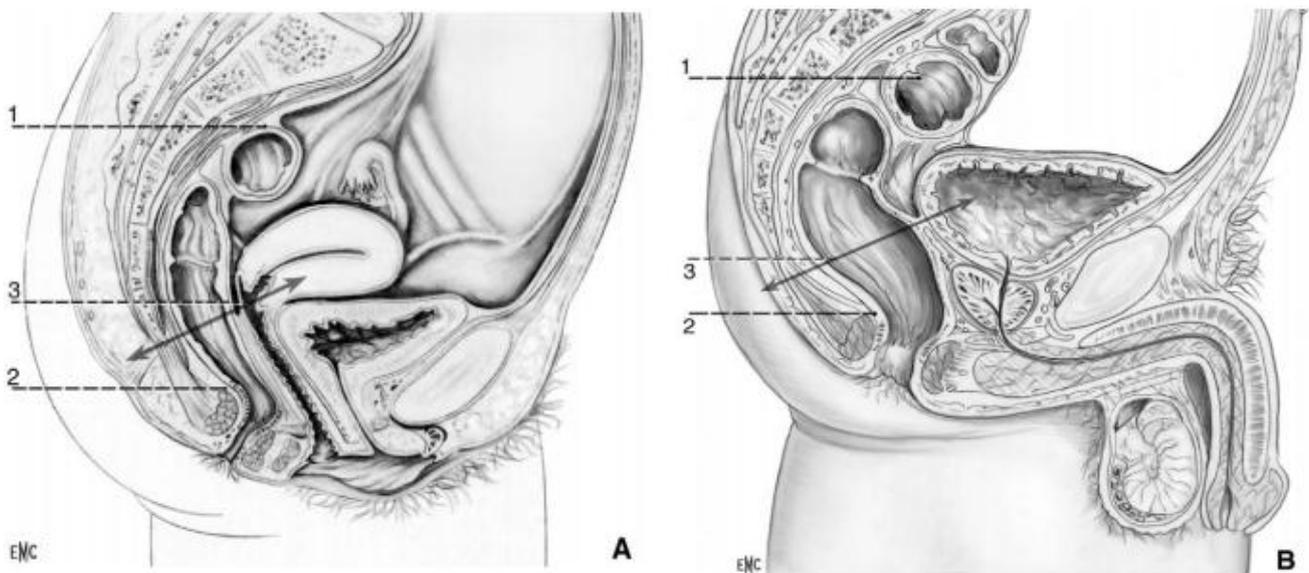


Figure 6 : A. Coupe sagittale du petit bassin chez la femme. 1. Charnière colorectale en regard de S2-S3 ; 2. Jonction anorectale au bord supérieur du sphincter externe de l'anus ; 3. Limite entre haut et bas rectum. B. Coupe sagittale du petit bassin chez l'homme. 1. Charnière colorectale en regard de S2-S3 ; 2. Jonction anorectale au bord supérieur du sphincter externe de l'anus ; 3. Limite entre haut et bas rectum

Chirurgicalement, on peut diviser le rectum en trois parties :

- Le haut rectum, situé au-dessus du cul-de-sac de Douglas ; étendu entre 6-12 cm et 15-18 cm de la marge anale selon les conditions de la mesure ;
- Le bas rectum, qui descend jusqu'au bord supérieur des releveurs et correspond au rectum sous-péritonéal qui peut être exploré par le toucher rectal ;
- Le rectum périnéal ou canal anal s'étend entre 0 et 3-4 cm de la marge anale.

III-Mésorectum

Le mésorectum (Figure 7), une nouvelle notion apparue dans la littérature chirurgicale en 1982 (11). C'est un tissu cellulograsseux compris entre la musculature rectale et le feuillet viscéral du fascia pelvien ou fascia recti. Il est développé sur les trois quarts de la circonférence du rectum sous-péritonéal, en arrière et latéralement (Figure 8). La face antérieure du rectum sous-péritonéal est, le plus souvent mais pas toujours notamment chez les sujets très adipeux (Figure 2), dépourvue de tissu gras de même que les deux derniers centimètres du rectum pelvien.

Le drainage lymphatique se fait essentiellement au sein du mésorectum vers le haut mais, en cas de tumeur, un drainage lymphatique descendant est possible sur quelques centimètres. De même il existe quelques voies de drainage en dehors du fascia recti, voire en dehors du fascia pariétal.

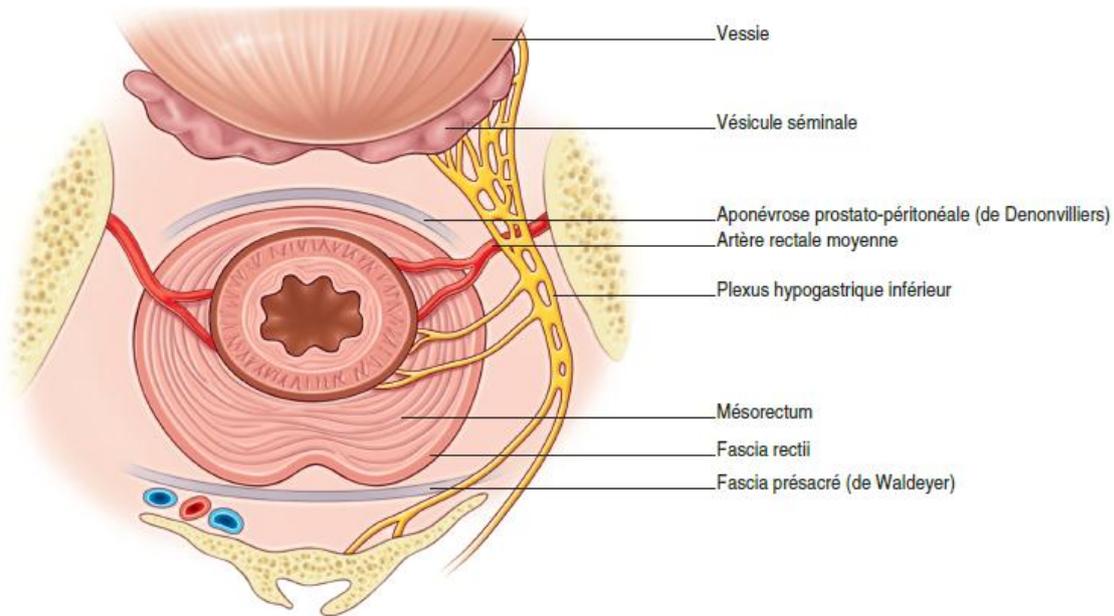


Figure 7 : Mésorectum

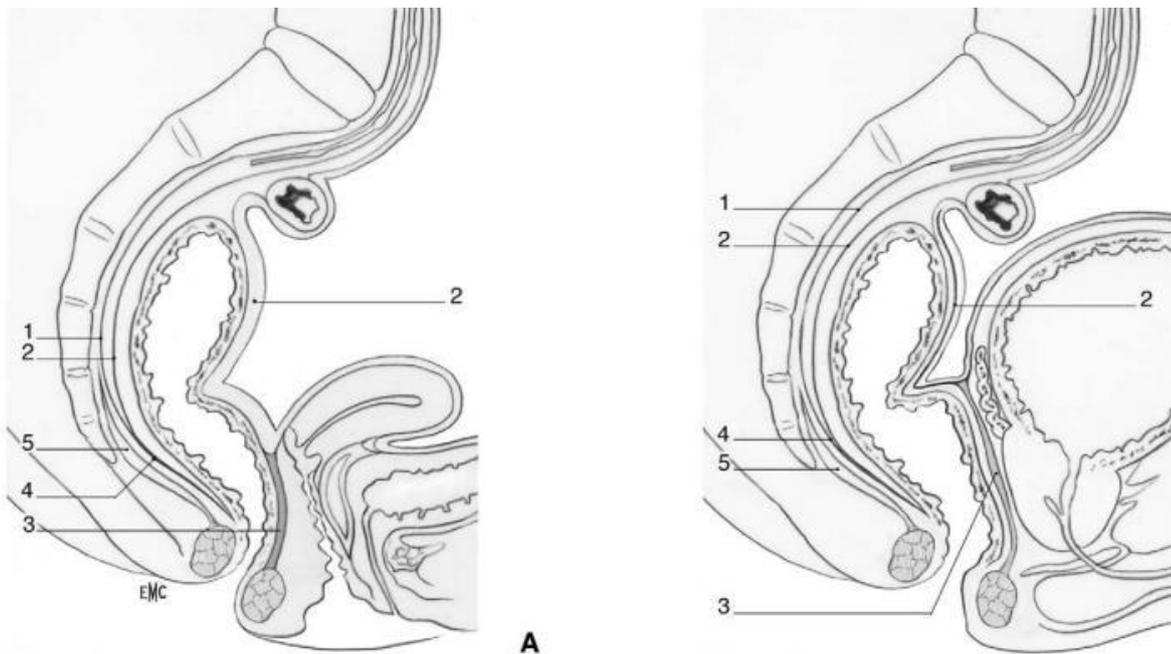


Figure 8 : A. Coupe sagittale du petit bassin chez la femme. 1. Feuillelet pariétal du fascia pelvien ; 2. Feuillelet viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien ; 3. Cloison rectovaginale ; 4. Ligament sacrorectal ; 5. Releveurs vus en fuite. B. Coupe sagittale du petit bassin chez l'homme. 1. Feuillelet pariétal du fascia pelvien ; 2. Feuillelet viscéral (ou fascia recti) du fascia pelvien ; 3. Aponévrose prostatopéritonéale de Denonvilliers ; 4. Ligament sacrorectal ; 5. Releveurs vus en fuite.

IV–Vascularisation et innervation du rectum

A–Artères rectales :

La vascularisation artérielle du rectum (Figure 9) est assurée par :

- ✓ L'artère rectale supérieure : branche terminale de l'artère mésentérique inférieure (12), se divisant en deux branches en regard de S3 ,après avoir croisé les vaisseaux iliaques gauches :
 - La branche droite : descend verticalement à la face postérieure de l'ampoule rectale, assure la vascularisation de la moitié postérieure droite de l'ampoule rectale.
 - La branche gauche est horizontale et vascularise les faces antérieure et gauche de l'ampoule rectale.

Les branches collatérales traversent la paroi musculaire rectale pour former un réseau sous-muqueux qui descend jusqu'à la ligne pectinée.

L'artère rectale supérieure vascularise la totalité du rectum pelvien et la muqueuse du canal anal (13).

- ✓ L'artère rectale moyenne est inconstante, présente dans 50 % des cas pour certains auteurs, voire unilatérale dans 22 % des cas pour d'autres. Quand elle existe, elle naît de l'artère iliaque interne et se termine en trois ou quatre branches à destinée rectale et génitale (13) .
- ✓ L'artère rectale inférieure naît de chaque côté de l'artère pudendale. Elle vascularise le sphincter anal interne, le sphincter anal externe, le muscle releveur de l'anus et la sous-muqueuse du canal anal (13) .
- ✓ L'artère sacrée médiane naît de la bifurcation aortique et se termine en regard du coccyx (Figure 9). À ce niveau, elle peut donner des branches à la face postérieure du rectum pelvien et du canal anal.

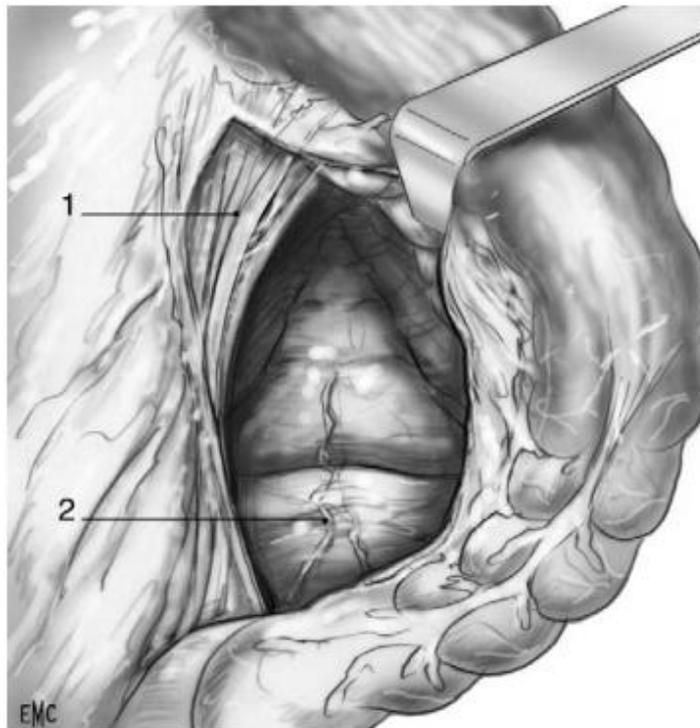


Figure 9 : Vue supérieure de l'espace de décollement latéral et postérieur du rectum.
1. Ligament latéral dans lequel passent des efférences nerveuses ; 2. Artère sacrée médiane ou moyenne située derrière le fascia pariétal, au niveau du fascia présacré ou fascia de Waldeyer.

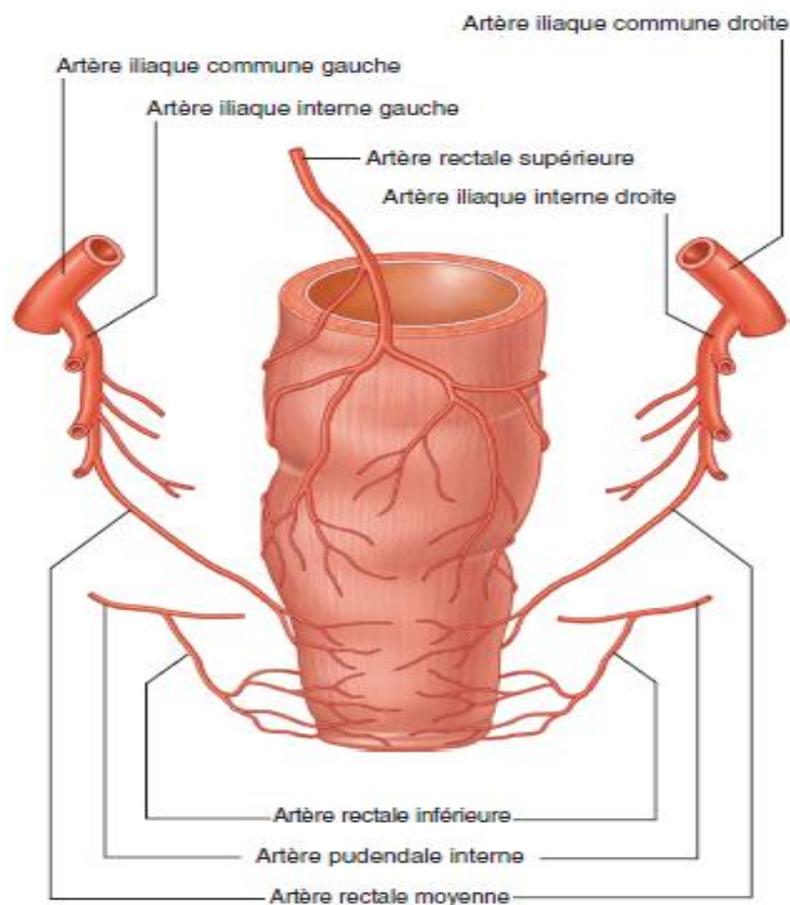


Figure 10 : Vascularisation artérielle du rectum (14)

B–Les veines rectales :

Le drainage veineux du rectum se fait par la veine rectale supérieure et accessoirement par les veines rectales inférieures, moyenne et la veine sacrée médiane (Figure 11).

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 la veine rectale inférieure par le biais de la veine pudendale.

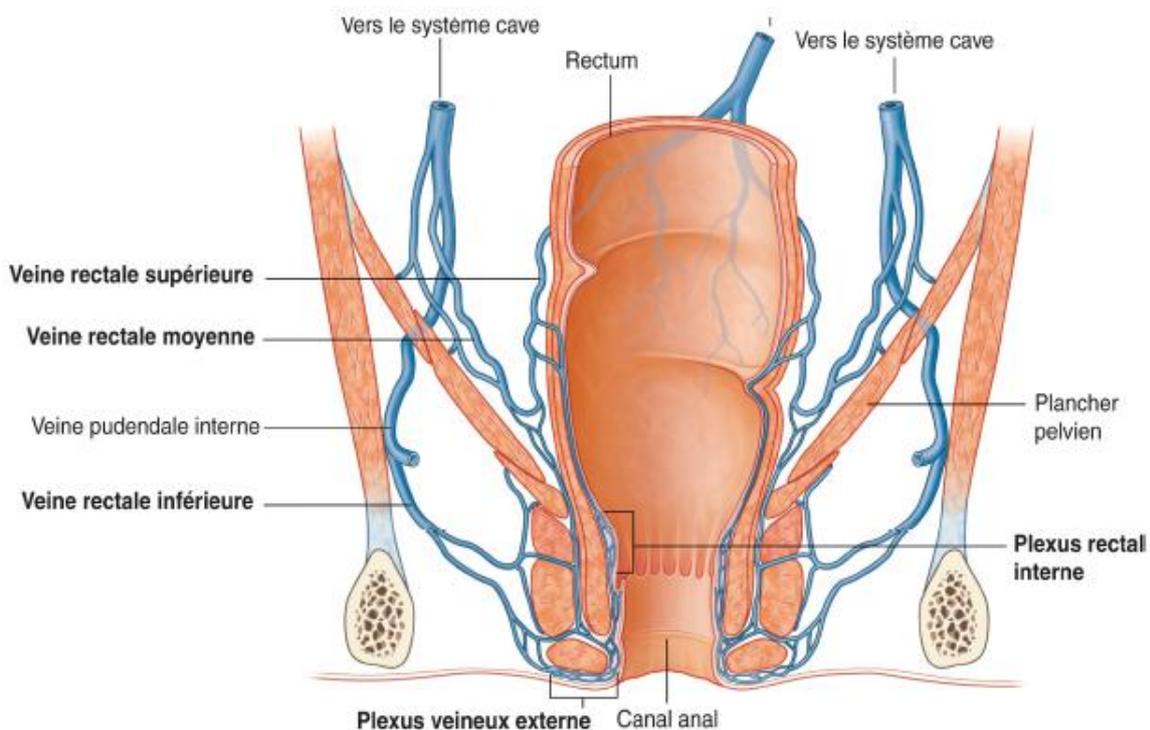


Figure 11 : Drainage veineux du rectum et du canal anal (15)

C–Lymphatiques

Les vaisseaux lymphatiques se forment à partir des plexus lymphatiques situés dans la paroi rectale sous la muqueuse rectale et anale. Ils gagnent alors les ganglions périrectaux situés dans le tissu graisseux périrectal. Le drainage lymphatique du rectum est satellite des artères et se fait pour la plus grande partie du rectum, dans le mésorectum selon un mode ascendant (Figure 12). Les lymphatiques drainant le

rectum périnéal et la jonction anorectale, d'origine ectodermique, peuvent, au contraire, aller latéralement vers les structures périnéales à travers les sphincters et les muscles releveurs notamment, mais aussi vers le haut en dehors du fascia recti, beaucoup plus rarement vers les vaisseaux iliaques internes. La particularité du drainage lymphatique du rectum explique en partie pourquoi le risque de récurrence locorégionale est d'autant plus élevé que la lésion est plus bas située. Finalement le drainage lymphatique se fait donc essentiellement vers le pédicule rectal supérieur à travers le mésorectum, et accessoirement vers les ganglions iliaques internes ou externes et les ganglions inguinaux en suivant les réseaux lymphatiques pudendaux ou sous-cutanés.

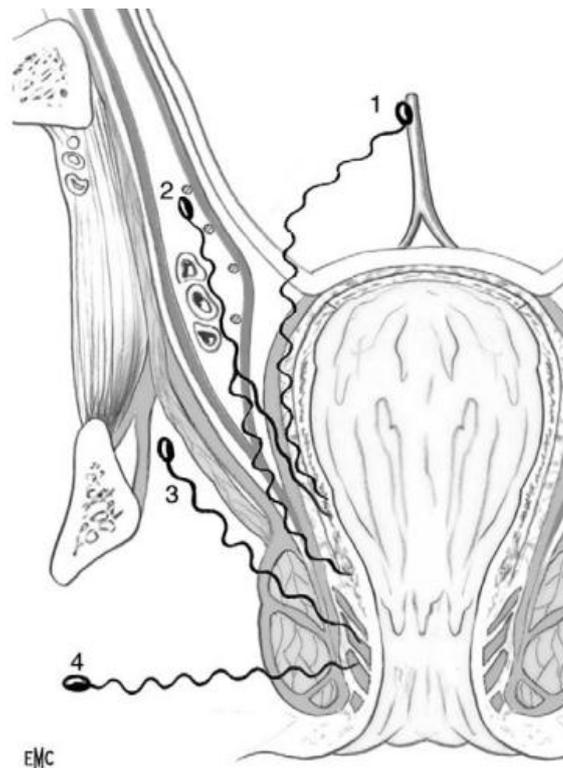


Figure 12 : Coupe frontale du rectum avec les lymphatiques. 1. Ganglions du mésorectum le long du pédicule rectal supérieur ; 2. Ganglions iliaques internes et externes ; 3. Ganglions dans l'espace ischiorectal pour le canal anal et le rectum terminal (voie pudendale) ; 4. Ganglions inguinaux pour le canal anal (voie sous-cutanée).

D-Innervation :

Elle se fait à partir des plexus hypogastriques qui sont communs au rectum, à la vessie et aux organes sexuels (Figure 13-14). La préservation de l'innervation pelvienne est possible en l'absence d'envahissement direct, mais elle repose sur des connaissances anatomiques précises. (7, 16,17) Elle doit permettre de diminuer les séquelles urinaires et sexuelles de la chirurgie du cancer du rectum, (18, 19, 20 ,21) estimées respectivement à 21 % et 44 % dans une revue récente (22).

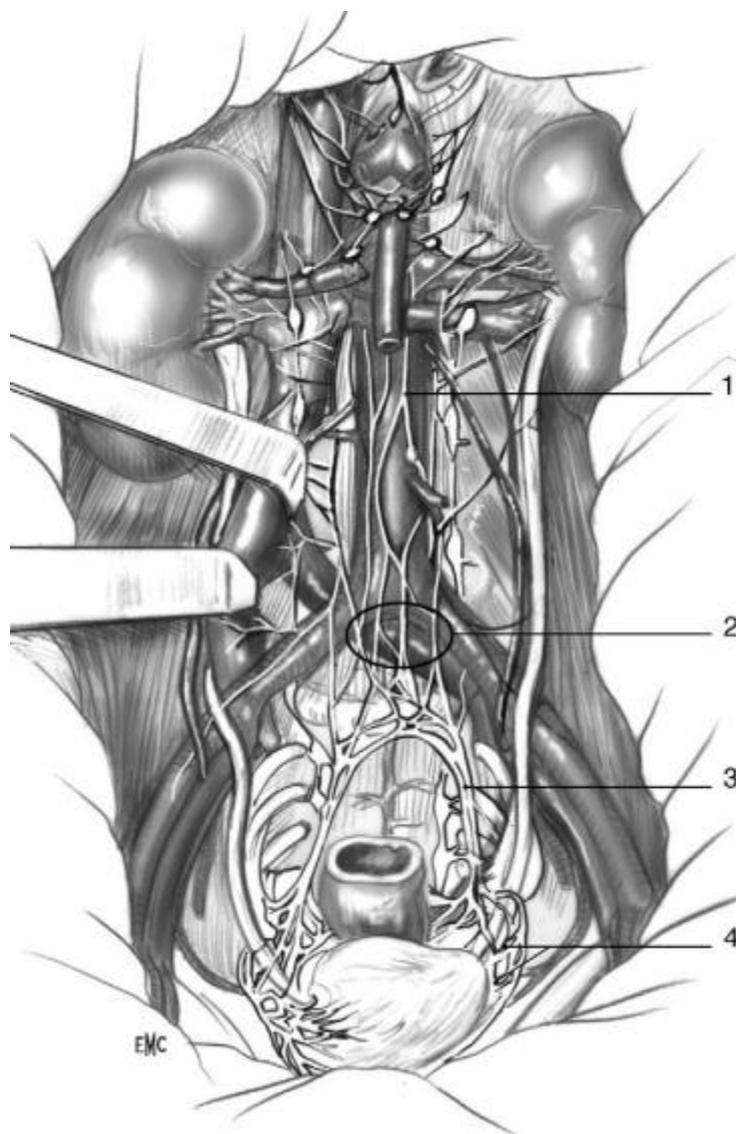


Figure 13 : Vue antérieure de l'innervation rectale. Le fascia pariétal (ou fascia de Gerota) a été retiré. 1. Plexus hypogastrique supérieur ; 2. Plexus présacré ; 3. Nerfs hypogastriques ou pelviens ; 4. Plexus hypogastrique inférieur.

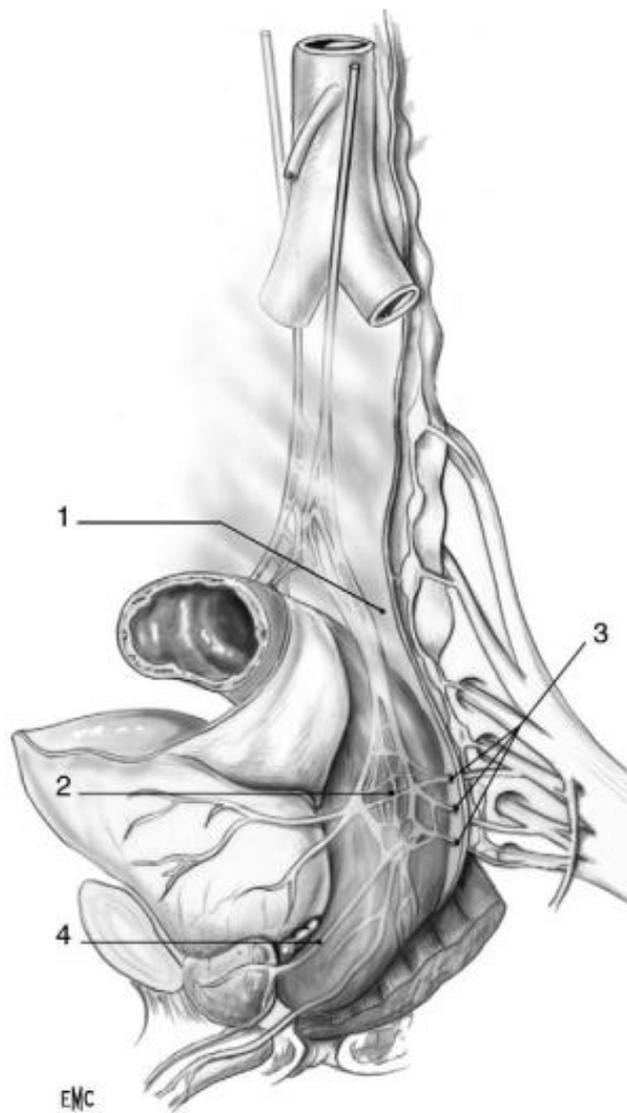


Figure 14 : Vue antérolatérale de l'innervation rectale. 1. Nerf hypogastrique ou pelvien ; 2. Plexus hypogastrique inférieur ; 3. Afférences parasympathiques ; 4. Nerfs érecteurs (ou caverneux ou nerfs d'Erhardt).

D-1-Parasympathique

Il est constitué par des branches de S2, S3 et S4. Il est responsable de l'érection chez l'homme et la femme (Figure 14). Les nerfs érecteurs (caverneux) cheminent, avec des branches sympathiques, dans les bandelettes neurovasculaires de Walsh, en dehors de l'aponévrose de Denonvilliers, très proches de la face antérolatérale du bas rectum en regard des vésicules séminales(23).

D-2-Sympathique :

- Plexus hypogastrique supérieur : situé en avant de la bifurcation aortique est constitué des fibres sympathiques issues des racines T12, L1 et L2 qui prennent fréquemment l'aspect de véritable nerf (Figure 13). Il se trouve très proche des vaisseaux mésentériques inférieurs du côté gauche.
- Nerfs hypogastriques : Au niveau du promontoire, le plexus hypogastrique supérieur se divise en deux nerfs hypogastriques droit et gauche bien différenciés dont le trajet est parallèle à celui des uretères, 1 à 2 cm en dedans d'eux.
- Ces nerfs longent la partie postéro-supérieure du mésorectum.

RAPPELS SUR LA RADIOThERAPIE

I. Généralités et définitions

La radiothérapie est l'utilisation thérapeutique des radiations ionisantes. Ses origines remontent au début du siècle, après la découverte des rayons X par W. Röntgen (1895), de la radioactivité par H. Becquerel (1896) et du radium 226 par P. et M. Curie (1898).

La radiothérapie est principalement utilisée en cancérologie, pour traiter en combinaison ou non avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie, la tumeur primitive et les adénopathies satellites et souvent certaines métastases (osseuses et cérébrales surtout). Elle est utilisée chez les deux tiers des cancéreux. La radiothérapie moderne s'est développée à partir de 1950 avec l'avènement des appareils de haute énergie (télécobalts, accélérateurs linéaires) et le remplacement du radium 226 par des radioéléments artificiels (iridium 192 et césium 137).

Trois techniques sont actuellement pratiquées :

- **La téléradiothérapie ou radiothérapie transcutanée ou radiothérapie externe** qui utilise des faisceaux de radiations pénétrant les tissus à travers la peau,
- **La curiethérapie**, qui consiste à implanter des sources radioactives scellées dans la tumeur (endocuriethérapie ou curiethérapie interstitielle), ou encore à son contact, dans une cavité naturelle (plésiocuriethérapie ou curiethérapie endocavitaire), ou dans un conduit naturel (curiethérapie endoluminale),
- **La radiothérapie métabolique**, qui utilise des radioéléments administrés sous forme liquide.

II. Mécanismes d'action des radiations ionisantes :

L'action des radiations ionisantes dans les tissus est d'abord physique, puis chimique et enfin biologique. Les particules incidentes provoquent l'ionisation (éjection d'un électron par effet Compton principalement ou par effet photoélectrique) ou l'excitation (passage d'un électron sur une orbite d'énergie supérieure) des atomes cellulaires. Les rayonnements non chargés (photons, neutrons) sont indirectement ionisants, les particules chargées directement ionisantes (électrons, protons). Les électrons ainsi libérés brisent les molécules en formant des radicaux libres, éléments instables capables de léser les molécules nobles de la cellule, en particulier les acides nucléiques responsables de la division cellulaire et de la synthèse des protéines. Les lésions sont subléthales en cas de rupture d'un brin d'ADN et en général léthales en cas de rupture de deux brins.

Les dégâts occasionnés à la cellule sont d'autant plus graves que la cellule est bien oxygénée, car la combinaison des radicaux libres avec l'oxygène donne lieu à la formation de molécules hyperoxygénées hautement réactives (peroxydes, par exemple). A l'inverse l'hypoxie augmente la radiorésistance cellulaire.

Ces lésions nucléaires peuvent soit provoquer la mort de la cellule (mitotique ou apoptotique), soit être réparées plus ou moins complètement. Les tissus sains ont en règle une capacité de restauration et de prolifération plus grande que les populations tumorales entre les séances d'irradiation. C'est pour bénéficier de cet effet différentiel que la dose totale est fractionnée et étalée dans le temps : il est ainsi classique de délivrer 5 traitements de 2 Gy par semaine, soit 10 Gy par semaine.

Une radiothérapie a pour objectif de délivrer une dose suffisante au volume-cible tumoral tout en épargnant les organes critiques voisins. La dose absorbée est exprimée en grays (1 Gy = 1 J/kg de matière). Les doses nécessaires au contrôle de la maladie sont de 20–35 Gy pour un seminome testiculaire, 30–45 Gy pour un lymphome, 65–75 Gy pour un carcinome et de 70–80 Gy pour un sarcome. Les

tumeurs de volume limité sont plus radiosensibles (il y a plus de stérilisations à doses égales si la tumeur est petite) et les doses ci-dessus peuvent être réduites si le cancer résiduel après chirurgie est infraclinique ou pour traiter des extensions régionales non macroscopiques de la tumeur).

L'irradiation occasionne dans les tissus sains des réactions précoces qui sont réversibles en quelques semaines : radiodermite aiguë, marquée par un érythème, une desquamation et une dépilation, radiomucite aiguë, se traduisant par un énanthème, des fausses membranes, des douleurs, hypoplasie médullaire, lorsque le volume irradié est important, aboutissant à une diminution dans le sang du nombre des leucocytes, des plaquettes et des hématies etc...

En fait, ce sont les réactions tardives, qui peuvent survenir au bout de plusieurs mois ou années, et sont peu réversibles, qui sont le vrai facteur limitant de la radiothérapie : radio dermite chronique, marquée par une peau fine, sèche, atrophique, couperosée, myélite radique, néphrite chronique, fibrose pulmonaire, péricardite et myocardite radiques, xérostomie, grêle radique, vessie et rectite radiques, plexite et encéphalite radiques.

Ce risque de complication conduit à fixer une dose limite pour chaque tissu : 70 Gy pour la peau, 45 Gy pour la moelle épinière, 55 Gy pour le tronc cérébral, 15 Gy pour les reins, 20 Gy pour les poumons, de 30 à 60 Gy pour l'intestin grêle (selon le volume irradié) 40 Gy pour le cœur. A partir de 40 Gy une diminution chronique de la sécrétion salivaire est possible. Le risque de vessie et de rectite radiques existe au-delà de 65 Gy. La dose de 55 Gy ne doit pas être dépassée au niveau du plexus brachial et 50 Gy au niveau du cerveau en entier. Certains organes sont particulièrement radiosensibles : une irradiation ovarienne à une dose de 12 Gy suffit pour provoquer une castration définitive ; une cataracte peut apparaître dès 2 Gy et est constante à 7 Gy (en dose unique).

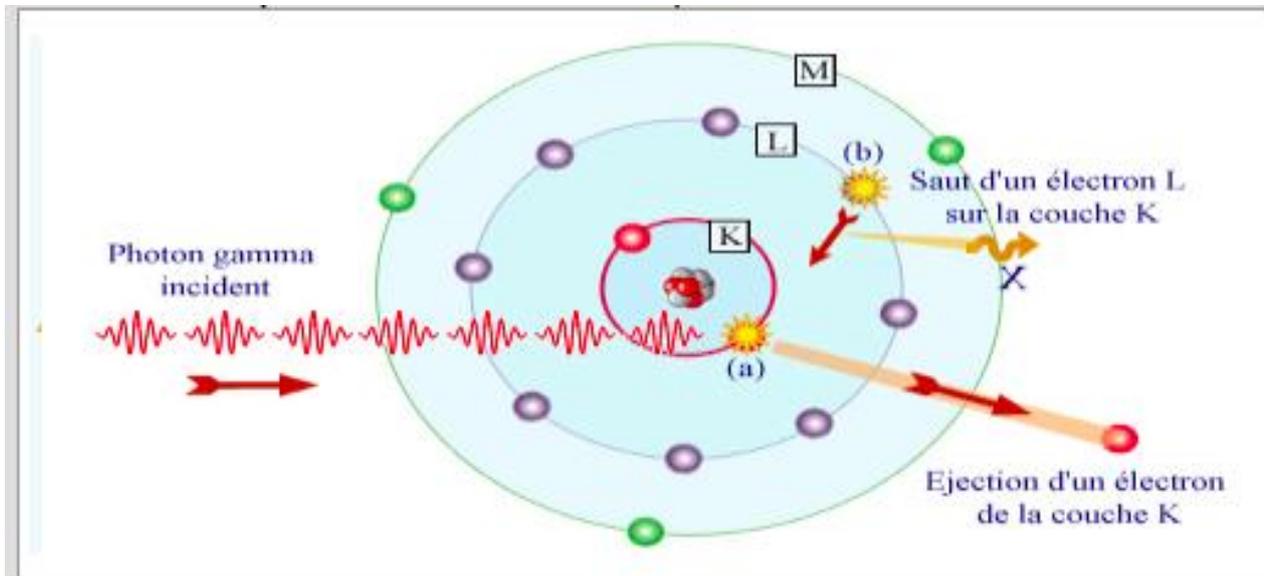


Figure 15: Schéma montrant l'effet photo-électrique

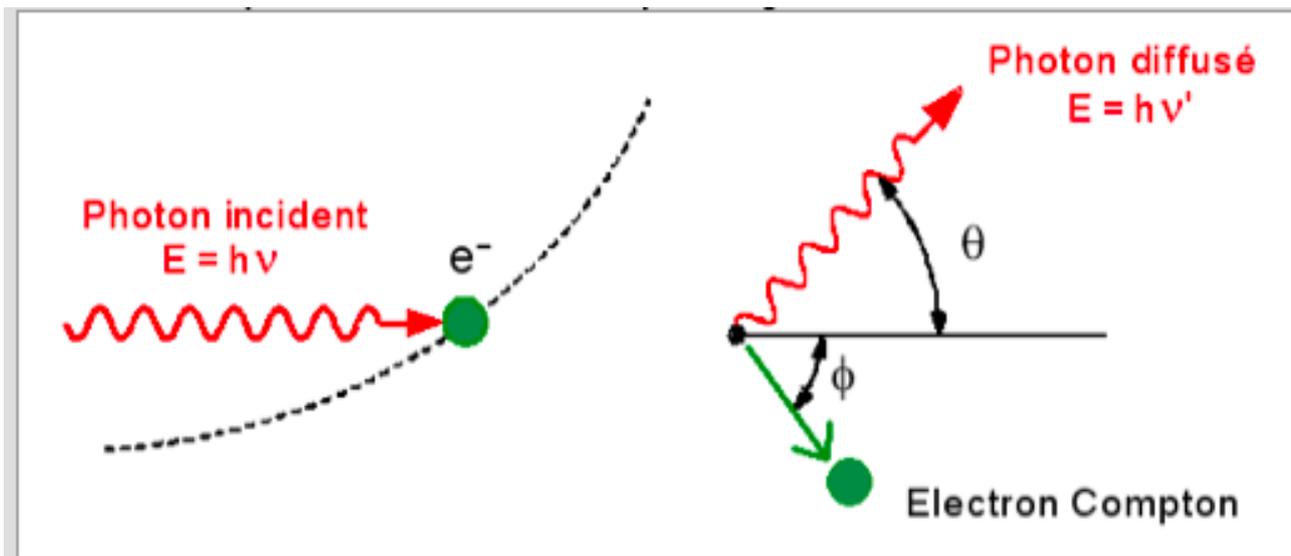


Figure 16 : Schéma montrant l'éjection d'un électron par effet Compton

III. Facteurs influençant l'effet des radiations

L'action biologique des radiations ionisantes peut être modifiée par plusieurs paramètres :

- La radiosensibilité des tissus est différente : les tissus sains à réponse précoce et les tissus tumoraux sont radiosensibles, les tissus sains à réponse tardive et certains tissus tumoraux sont radiorésistants.
- Le fractionnement est le nombre de séance ou la dose par séance. Les tissus compartimentaux responsables des effets précoces ou aigus sont peu sensibles à la variation de la dose par fraction, alors que les tissus non compartimentaux responsables des effets tardifs ou chroniques sont très sensibles aux variations de la dose par fraction.
- L'étalement est la durée totale de l'irradiation. A dose égale, les tissus à renouvellement rapide sont protégés par une augmentation de l'étalement car ils peuvent se repeupler pendant l'irradiation ; pour les tissus à prolifération lente l'étalement de l'irradiation joue un rôle protecteur beaucoup moins marqué ; les tumeurs sont protégées par une augmentation de l'étalement ; toute augmentation de la durée ou temps total de l'irradiation protégera les tissus à prolifération rapide mais protégera aussi les tumeurs avec une augmentation du risque de rechute locale.
- L'oxygène présent dans les cellules au moment de l'irradiation augmente de l'effet de celle-ci. Des expériences ont été tentées pour améliorer la radiosensibilité des cellules hypoxiques : l'oxygénation hyperbare efficace mais trop lourde, transfusion de culots globulaires (en effet les résultats de la radiothérapie sont inférieurs en cas d'anémie).

IV. Téléradiothérapie

Les appareils de radiothérapie superficielle utilisent des tubes à rayons X produisant des photons X de 300 kV maximum ; leurs faibles énergies font qu'ils ne sont plus utilisés que pour des cancers cutanés (maximum de dose à surface, faible rendement en profondeur).

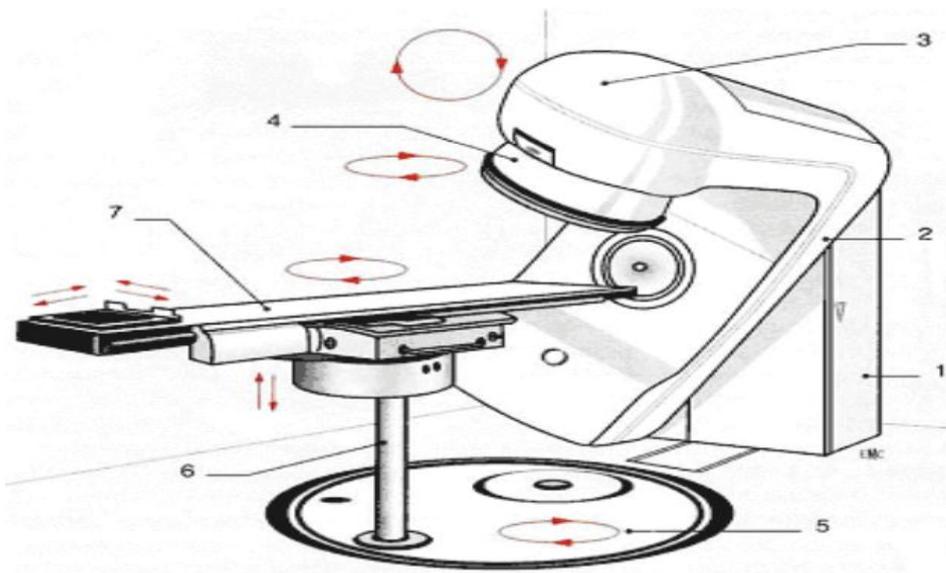


Figure 17 : Télècolbalt et table de traitement

- | | |
|-------------------------|------------------------|
| 1. Statif ; | 4. Socle de la table ; |
| 2. Bras ; | 5. Fut de la table ; |
| 3. Tête ; Collimateur ; | 7. Plateau de la table |



Figure 18 : Accélérateur linéaire et coupe de la tête

Les accélérateurs linéaires produisent des électrons d'énergie comprise entre 6 et 25 MeV, qui sont libérés par un canon à électrons, puis accélérés par un champ de haute fréquence alternatif produit par un magnétron ou un klystron ; l'interposition dans le faisceau d'une cible en tungstène conduit à la production de photons X d'énergie maximale 25 MeV. Les caractéristiques des photons X de 10 MeV ou plus (maximum de dose à plusieurs cm sous la surface cutanée, rendement en profondeur très élevé) en font des appareils adaptés au traitement des tumeurs du thorax, de l'abdomen et du pelvis. Les propriétés balistiques des électrons font qu'ils peuvent être utilisés pour traiter des volume-cibles superficiels, particulièrement s'ils sont situés devant un organe-critique (moelle épinière par exemple).

Les cyclotrons sont des machines complexes et coûteuses, produisant des particules lourdes, qui présentent un intérêt biologique (neutrons) ou balistique (protons).

Tous les appareils ont un collimateur dont les mâchoires mobiles délimitent le faisceau et en déterminent les dimensions ; leur forme, rectangulaire ou carrée, peut

être modifiée par des caches standardisées ou personnalisées, placées sous le collimateur. Les derniers accélérateurs sont munis de collimateurs multilames qui permettent d'avoir des faisceaux de forme complexe sans collimateur additionnel.

La radiothérapie moderne suppose en outre un environnement technique important :

- Un **tomodensitomètre**, pour repérer le volume tumoral et les organes critiques.
 - Un **conformateur**, qui permet le tracé des contours cutanés dans des plans transverses ou sagittaux.
 - Un **simulateur**, appareil de radiodiagnostic qui permet le centrage des faisceaux (il simule l'appareil de traitement en permettant de voir ce qui sera irradié par chaque faisceau).
 - Un **système informatique**, pour faire la dosimétrie, c'est à dire visualiser la distribution spatiale de la dose et calculer les temps de traitement.
- La radiothérapie est effectuée par plusieurs faisceaux convergents dont les dimensions, la position et la pondération sont déterminées pour délivrer une dose homogène à la tumeur et protéger les organes critiques : par exemple une porte d'entrée antérieure, une postérieure et deux latérales, droite et gauche. La qualité de la contention de la région irradiée est enfin essentielle ; le positionnement et l'immobilisation du malade sont assurés par des accessoires indispensables à une bonne reproductibilité du traitement ; faisceaux lasers, craniostats, masques thermoformés, cadre stéréotaxique, etc.

V. Curiethérapie

Elle utilise des sources d'iridium 192 ou de césium 137 suffisamment miniaturisées pour autoriser le chargement différé. Des tubes sont implantés au bloc opératoire sous anesthésie, puis les sources y sont chargées après le contrôle radiologique de l'application et la dosimétrie. L'implantation des tubes peut donc se faire avec toute

la minutie désirée puisqu'elle se fait en atmosphère non radioactive. Le chargement des sources de rayonnement peut être manuel ou automatisé par un projecteur. La disposition des sources obéit à un système prévisionnel, tel que le système de Paris. La curiethérapie se fait à bas (0,4–2 Gy/h) ou haut débit de doses (> 12 Gy/h = HDR = High Dose Rate). Dans le premier cas il s'agit d'une irradiation continue, dans le cadre d'une hospitalisation dans une chambre à parois munies de protections ; dans le deuxième cas, le traitement est fractionné, ne nécessite pas d'hospitalisation, mais un projecteur de sources radioactives. La curiethérapie peut être exclusive ou complétée à une irradiation externe à dose modérée. Elle s'adresse à des cancers de petit volume, bien limités et techniquement accessibles : utérus, cavité buccale, oropharynx, peau, sein, vessie, etc...

VI. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie est impliquée dans le traitement des deux tiers environ des cancers et de la moitié de ceux qui sont curables. Le pourcentage de survivants à long terme donné par la radiothérapie seule (De Vita) est de 27 % alors que la chirurgie est responsable de 50 %, la chirurgie + la radiothérapie de 14 %, la chimiothérapie de 3% et la chimiothérapie + un autre traitement de 6 %. Elle peut être utilisée soit exclusivement, soit en combinaison avec la chirurgie ou la chimiothérapie. Elle est dite :

- Pré-opératoire, si elle précède une exérèse chirurgicale, dans le but de la rendre possible, de la faciliter ou de la limiter.
- Postopératoire, si elle fait suite à une résection de la tumeur primitive et/ou des adénopathies satellites, dans le but d'éradiquer les ilots tumoraux macroscopiques ou microscopiques laissés en place.

- Conservatrice, lorsqu'elle remplace une thérapeutique mutilante : mammectomie, laryngectomie totale, amputation abdomino-périnéale, cystectomie totale, etc...

Si la radiothérapie est le plus souvent employée à visée curative pour traiter la tumeur primitive et les premiers relais ganglionnaires, elle est aussi utilisée pour traiter des métastases ou des tumeurs localement trop avancées pour pouvoir espérer une guérison, dans un but cytoréducteur, décompressif, antalgique ou hémostatique. La dose est alors souvent délivrée en un petit nombre de fractions (par exemple 30 en 10 fractions et 12 jours), pour obtenir une action plus rapide au prix d'un dérangement minimal du malade.

VII. Nouvelles techniques

Les nouvelles techniques de radiothérapie guidées par l'imagerie (IGRT) permettent de contrôler la bonne position de la cible tumorale lors du traitement via une acquisition d'images volumétriques 3D accompagnée d'un recalage basé sur l'imagerie.

A. Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) repose sur l'utilisation d'un collimateur multimâle modulant le débit de dose délivré par chacun des faisceaux. Le patient reçoit donc une infinité de petits faisceaux. La préparation de ce traitement repose sur le planning inverse : le radiothérapeute détermine la dose à délivrer aux organes cibles et la dose à ne pas dépasser dans les

organes à risque. À partir de ces données, le planning inverse permet de déterminer la forme et le profil des champs d'irradiation.

La technique de radiothérapie Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT) utilise la modulation d'intensité délivrée par un ou plusieurs arcs de 360° et la radiothérapie conformationnelle guidée par l'image. Au cours du traitement, l'angle et la vitesse de rotation du bras de l'appareil de traitement, le débit de dose ainsi que la forme du champ évoluent. Cette technique permet ainsi une meilleure conformation et donc une amélioration de la qualité du traitement, notamment pour les tumeurs de forme complexe. La tomothérapie permet quant à elle de délivrer un traitement de radiothérapie de façon hélicoïdale, garantissant pour le patient un meilleur ciblage du tissu tumoral à irradier, tout en réduisant les risques d'irradiation pour les organes sains. Une vérification par scanner de la position de traitement est réalisée à chaque séance.

B. La radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique est une technique de haute précision utilisant de fins faisceaux convergents afin de traiter de façon très sélective un volume donné avec une précision millimétrique. Elle permet ainsi de traiter les patients en très peu de séances voir une seule, mais avec de fortes doses d'irradiation délivrées à chaque séance (hypofractionnement). La planification du traitement est réalisée à partir de coupes de scanner et d'IRM recalées, afin d'envelopper toute la lésion avec une isodose d'enveloppe. Cette technique d'irradiation est adaptée aux tumeurs de petites tailles, difficilement accessibles à la chirurgie

Le Cyberknife[©], tout comme le Novalis True Beam[©], sont des systèmes de radio chirurgie utilisant de multiples faisceaux de rayonnement qui convergent avec une grande précision vers la tumeur tout en minimisant l'impact sur les tissus sains

environnants. Il permet de détecter, suivre et corriger les déplacements de la tumeur et les mouvements du patient tout au long du traitement avec une exactitude submillimétrique(185).

C. L'hadronthérapie :

Si la radiothérapie conventionnelle utilise des faisceaux de photons ou d'électrons, l'hadronthérapie utilise des particules de la famille des hadrons (dont les protons, les neutrons et les ions carbonés). Son but est de développer des solutions thérapeutiques efficaces en radiothérapie pour la prise en charge des cancers radorésistants ou lorsqu'une grande précision anatomique est nécessaire lors de l'irradiation. La protonthérapie utilise les propriétés balistiques avantageuses des protons. À haute vitesse, les protons interagissent peu avec la matière rencontrée. En revanche, à faible vitesse, ils interagissent fortement avec celle-ci et perdent toute leur énergie sur un faible parcours. Cela conduit à un dépôt d'énergie en profondeur, en forme de pic (pic de Bragg), situé à une profondeur liée à l'énergie incidente de la particule. La protonthérapie s'avère donc bénéfique pour les traitements nécessitant une très grande précision (par exemple pour le mélanome de la choroïde ou pour certaines tumeurs intracrâniennes). Des technologies lourdes (accélérateur de particules à protons, enceinte de radioprotection) et sophistiquées (systèmes de planification du traitement, conformation du faisceau et de positionnement) sont nécessaires afin d'optimiser l'utilisation des propriétés des protons(24).

Dans le but d'améliorer la précision du traitement, les techniques de radiothérapie deviennent donc aujourd'hui de plus en plus complexes, nécessitant des machines de plus en plus sophistiquées et un travail de dosimétrie de plus en plus complexe. C'est pourquoi ces nouvelles techniques sont destinées à traiter des tumeurs dont la localisation ne permet pas la réalisation d'une radiothérapie

conformationnelle « classique ». Du fait que la délivrance du traitement au volume cible soit de plus en plus précise, une augmentation de la dose par séance est possible, permettant la diminution du nombre de séances (technique d'hypofractionnement). De nombreux essais cliniques évaluent l'efficacité et la tolérance de ces traitements.

HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DE RECTUM

La carcinogenèse est définie, d'après le modèle de Vogelstein et al par une accumulation multi-étapes d'anomalies génétiques chronologiquement déterminées (25).

La carcinogenèse colorectale est un processus complexe essentiellement lié à des altérations génétiques successives. L'accumulation de ces anomalies génétiques conduit à l'apparition d'une crypte aberrante, puis d'un adénome, puis d'un cancer colorectal (CCR) avec un phénotype invasif associant prolifération, migration et néoangiogenèse.

Elle est principalement liée à trois grands mécanismes : l'instabilité chromosomique (75 % des CCR), l'instabilité micro satellitaire (15 % des CCR) et l'hyperméthylation des îlots CpG (25 % des CCR) qui ne sont pas exclusifs les uns des autres (26).

Les cancers colorectaux sporadiques, incriminant surtout le facteur alimentaire représentent 88 à 94 % des cancers, alors que les cancers héréditaires représentent 5 à 10 %, les cancers colorectaux survenant dans le cadre des maladies inflammatoires intestinales chroniques représentent 1 à 2 % des cancers (27).

Le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colorectal cancer) et la polypose adénomateuse familiale (PAF) sont les deux formes familiales les mieux définies.

Une partie des CCR (20-30 %) aurait une composante héréditaire liée à des allèles à faible pénétrance ou déterminisme oligogénique. (Figure 15) (26).

Entre les cas dits « sporadiques » qui sont la majorité et des formes familiales héréditaires de cancers colorectaux, les connaissances épidémiologiques et génétiques ont permis de reconnaître dans la population générale des groupes présentant des niveaux de risque différents et ainsi de proposer des stratégies de prévention adaptées .

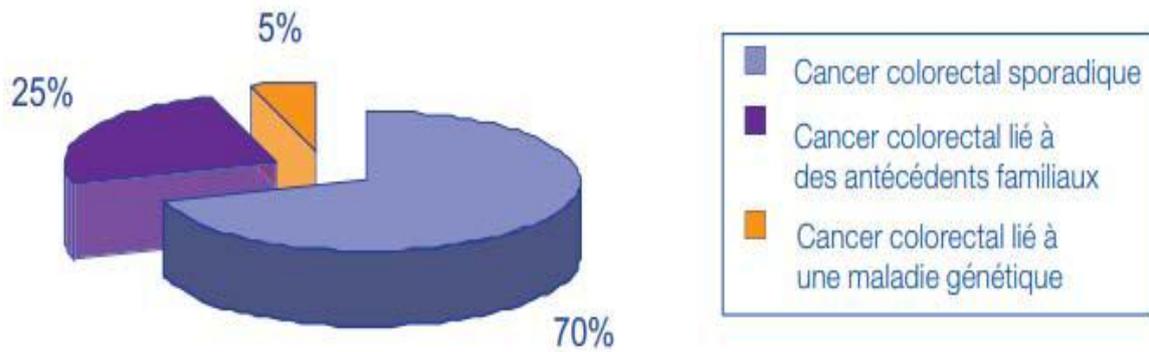


Figure 19 : Répartition en pourcentage des formes de cancers colorectaux (28)

I- Filiation adénome–dysplasie–cancer:

La majorité des cancers colorectaux se développent à partir de polypes adénomateux qui sont considérés comme des lésions précancéreuses.

Les adénomes coliques sont des formations correspondant à un foyer circonscrit de dysplasie dont on reconnaît trois types architecturaux : adénomes tubuleux, vilieux et tubulo–vilieux. (29)

La séquence adénome – cancer ne fait plus de doute. Les facteurs qui influencent le risque de transformation maligne sont : la taille des adénomes, leur multiplicité, le degré de dysplasie et la présence d'un composant vilieux (29).

La présence d'un tissu malin est exceptionnelle pour les adénomes de moins de 5 mm. Ce risque augmente avec la taille : ainsi il est de 0,3 % pour les adénomes de moins de 10 mm, 9 % de 10 à 20 mm de diamètre, 28 % au delà de 20 mm de diamètre. (29)

La présence de foyers carcinomateux est exceptionnelle dans les adénomes purement tubuleux (1,3 %), alors qu'elle est observée dans respectivement 11,6 % et 14,4 % des cas d'adénomes tubulo–vilieux ou vilieux purs. (29)

Un petit adénome mettrait six ans à devenir un adénome de plus de 1 cm, et cet adénome mettrait environ 17 ans à se transformer en adénocarcinome, puis environ deux ans à acquérir les propriétés aboutissant à la dissémination métastatique (30).

L'adénome est l'évolution d'une crypte aberrante qui constitue la lésion précancéreuse initiale. Les adénomes sont associés à des lésions de dysplasie plus ou moins sévère qui évoluent vers l'adénocarcinome intra muqueux, puis vers une tumeur invasive.

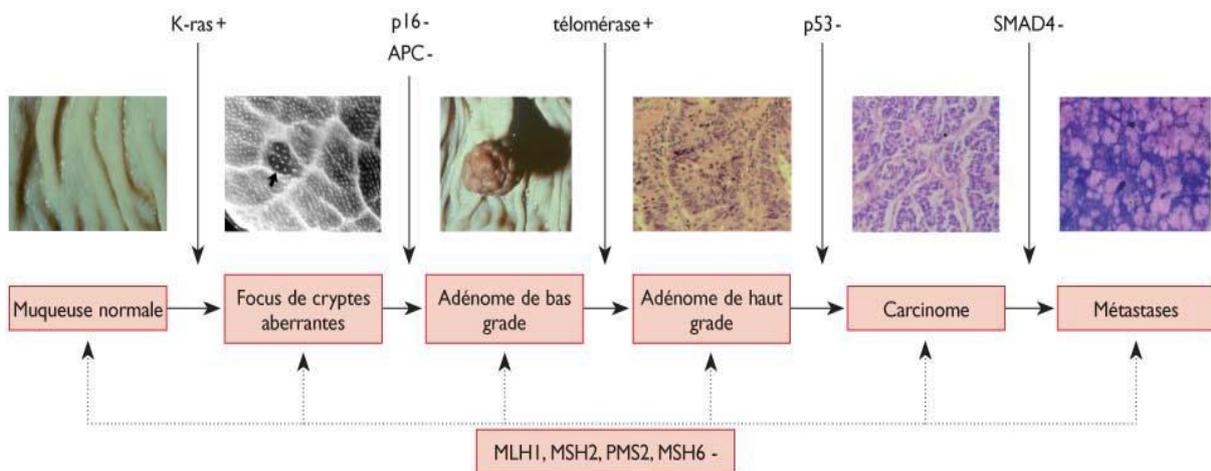


Figure 20 : Carcinogénèse moléculaire du carcinome colorectal sporadique

- + : Mutation activatrice,
- : Mutation inactivatrice.

II-Facteurs de risque des cancers colorectaux :

La connaissance des facteurs de risque des cancers colorectaux permet de répartir la population en 3 groupes de risque afin d'élaborer un programme de prévention et des tests de dépistage.

A. Sujets à risque moyen : ce sont les personnes qui ne présentent pas d'antécédents familiaux âgés de plus de 50 ans.

B. Les sujets à risque élevé : ce sont les personnes ayant :

- ❖ Un antécédent personnel de polype adénomateux ou de CCR : le risque est multiplié par 3.6 chez les sujets atteints d'un adénome avec une structure villose 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.(31.32)
- ❖ Une maladie inflammatoire chronique de l'intestin :
 - Le risque de survenue de cancer au décours d'une rectocolite ulcéro-hémorragique est lié à l'étendue de celle ci, à son ancienneté et à l'âge au moment du diagnostic. Le temps cumulé de cancer à 20 ans d'évolution de RCH est de 5 % si le diagnostic à été porté avant 40 ans et de 16 % s'il a été porté après 40 ans.
 - Le risque de survenue d'un cancer colorectal au décours d'une maladie de Crohn semble plus élevé que dans la population générale, notamment en cas de pancolite. La durée d'évolution de la maladie semble aussi être un facteur de risque (30.33).
- ❖ Un ou plusieurs antécédents familiaux de CCR diagnostiqué chez un apparenté de premier degré avant l'âge de 60ans : le risque est compris entre 2 et 3. Ce risque est inversement corrélé à l'âge de survenue du cancer chez le proposant et il est corrélé au nombre de malades atteints dans la famille. (34).

- ❖ 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 (32.31)

C.Les sujets à risque très élevé : Ils constituent 1 à 3 % de la population et ce sont les patients qui ont une prédisposition héréditaire. Les cancers héréditaires comportent :(27. 34.35. 38. 37. 39. 40)

- ❖ Les syndromes polyposiques qui sont : polypose adénomateuse familiale, syndrome de Gardner, syndrome de Turcot.
- ❖ Cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC)
- ❖ Syndromes des hamartomes polyposiques qui sont : syndrome Peutz-Jeghers, syndromes de polyposes juvéniles, syndrome Cowden
- ✓ **Polypose adénomateuse familiale :**

Est une affection autosomique dominante caractérisée par la présence de mutation d'ungène adenomatous polyposis coli (APC), siégeant sur le bras long du chromosome 5 (5q21)

Par convention, ces malades développent plus de 100 adénomes colorectaux (50 % des patients à l'âge de 15 ans, 95 % à l'âge de 35 ans).

Si une coloprotectomie totale n'a pas été réalisée, tous les malades présentent une dégénérescence maligne des adénomes à l'âge de 40 ans, mais les causes majeures de mortalité et de morbidité chez ces malades, sont les manifestations extra coliques associées, notamment le carcinome duodénale periampullaire (4 -6 % des patients) et les tumeurs desmoides (10 à 20 %) (27).

Plusieurs variantes sont décrites avec des manifestations extra coliques différentes: le syndrome de Turcot (tumeurs du système nerveux central), le syndrome de Gardner (tumeurs des tissus mous, lipomes, ostéomes). (41)

✓ **Cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC) ou syndrome de Lynch :**

Est une affection autosomique dominante à forte pénétrance, due à la mutation constitutionnelle du gène MISMATCH REPAIR, ce gène est impliqué dans le système de réparation des mésappariements de l'ADN. (42)

Ces tumeurs présentent la caractéristique moléculaire appelée L'INSTABILITE des MICROSATELLITES qui est définie comme des mutations sur des séquences répétées d'ADN.

Le risque de développement de cancer colorectal est de 70 à 85 % avec le risque de développement de cancer de l'appareil uro-génital, biliaire, estomac, pancréas et le grêle.

Le diagnostic est difficile vu l'absence de phénotype typique, par conséquent des critères cliniques définissant HNPCC ont été développés : les critères d'Amsterdam, qui sont (27) :

- Critères du nombre : au moins 3 cas familiaux de cancers colorectaux (ou de cancer du spectre de HNPCC : cancer de l'appareil uro-génital, biliaire, estomac, pancréas et le grêle.)
- Critères de parenté : patients unis par un lien de parenté au 1er degré sur 2 générations successives.
- Critères d'âge : au moins un des cancers survenus avant l'âge de 50 ans.

Les recommandations de BETHESDA sont moins strictes et définissent uniquement les individus qui vont subir les tests de recherche de l'instabilité des microsatellites (27) .

Les cancers rencontrés dans le syndrome HNPCC, surviennent à un âge jeune, en moyenne à 44 ans. Les tumeurs sont localisées au niveau du côlon proximal dans

70 % des cas. Sur le plan histologique, dans la moitié des cas, ces tumeurs sont peu différenciées et présentent une réaction lymphoïde « Crohn'slike ». (40)

Au terme de ces données, on distingue 2 variétés de syndrome de Lynch :

- Le syndrome de lynch I qui touche l'adulte jeune avant 45 ans et où la prédisposition ne concerne que le cancer colorectal avec une localisation préférentielle sur le colon droit.
- Le syndrome de lynch II (ou « cancer familysyndrome») qui associe au cancer colorectal d'autres cancers (endomètre, ovaire, intestin, grêle, estomac, voies biliaires, voies excrétrices urinaires) de survenue simultanée ou successive, mais de façon différente chez les individus d'une même famille. Après l'âge de 30 ans, un examen gynécologique annuel avec échographe endovaginale complétés d'un frottis aspiratif est recommandé chez les femmes remplissant les critères d'Amsterdam.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome de Lynch

Critères d'Amsterdam II	Critères de Bethesda II
<p>Patient ayant un CCR et les trois critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient ayant au moins trois sujets atteints de cancer du spectre HNPCC étroit dont un uni aux deux autres au premier degré ○ Patient ayant au moins deux générations successives concernées ○ Patient ayant au moins un cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patient ayant un CCR diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ○ Patient avec deux cancers synchrones ou métachrones appartenant au spectre HNPCC large ○ Patient avec un CCR avec une instabilité microsatellitaire avant l'âge de 60 ans ○ Patient avec un CCR et un apparenté au 1er degré avec cancer du spectre HNPCC large diagnostiqué avant 50 ans ○ Patient avec un CCR et deux apparentés au 1er ou au 2^{ème} degré avec un cancer du spectre HNPCC large quel que soit l'âge

Spectre HNPCC étroit : colorectal, endomètre, grêle, uretères et cavités excrétrices rénales	Spectre HNPCC large : spectre HNPCC étroit, ovaires, estomac, voies biliaires, glioblastome et adénocarcinome sébacé
--	--

✓ **Lessyndromes des hamartomes polyptiques :**

Ils incluent : le syndrome Peutz–Jeghers, syndrome de polypose colique juvénile et le Cowden syndrom.

- Le syndrome de Peutz–Jeghers : ce syndrome à transmission autosomique dominante, est caractérisé par une polyposegastro–intestinale hamartomateuse et une lentiginose périorificielle. Les polypes ont un épithélium différencié recouvrant une muscularis mucosae présentant une ramification caractéristique. Bienque l'hamartome ne soit pas une lésion précancéreuse, semble associé à un taux élevé denéoplasies aussi bien extradiigestives (cancer du sein, de la thyroïde, du col utérin, des trompes,des ovaires, des testicules) que digestives (estomac, intestin, côlon, pancréas, vésicule biliaire,voies biliaires). Les néoplasies digestives semblent en rapport, non pas avec les hamartomes maisavec des foyers adénomateux au sein desquels se développent des foyers de dysplasie puis d'adénocarcinome. La mutation intéresse le gène LKB1 (STK11) sur le locus 19p13. (38)
- La polypose colique juvénile :est une maladie familiale héréditaire caractérisée par le développement de polypes juvéniles prédominant sur le côlon. L'aspect histologique des polypes juvéniles associe desformations glandulaires kystiques, un tissu conjonctif abondant et inflammatoire, des glandes remaniées . La mutation intéresse le gène SMAD4/DPC49 sur le locus 18q21(38). L'évolutionvers l'apparition de néoplasie est expliquée par le développement d'îlots adénomateux, au seindes polypes juvéniles qui dégènèrent.
- La maladie de Cowden : est caractérisée par le développement de polypes hamartomateux et des cancers coliques, de la thyroïde, sein, utérus et de la peau (37). La mutation intéresse le gène PTEN sur le locus 10q21–2.

Tableau 2 : Formes héréditaires de cancers colorectaux : aspects cliniques et gènes responsables (41)

Formes héréditaires de cancers colorectaux : aspects cliniques et gènes responsables				
Syndromes	Fréquence	Risque cumulé de CCR*	Signes cliniques	Gènes responsables
Polypose adénomateuse familiale (PAF)	1/8 000-1/14 000 naissances (1 % des CCR)	100 %	Plusieurs centaines de polypes adénomateux disséminés sur le côlon et le rectum	<i>APC</i> (5q21)
Syndrome HNPCC	1/5 000 naissances (2 à 3 % des CCR)	≥ 80 %	Tumeurs colorectales et extra-digestives	<i>hMLH1</i> (3p21), <i>hMSH2</i> (2p16) <i>hMSH6</i> (2p16), <i>hPMS1</i> (2q32) <i>hPMS2</i> (7q22), <i>hMLH3</i> (14q24.3)
Polypose juvénile	1/16 000-1/100 000 naissances	~30-40 %	Polypes hamartomateux colorectaux (98 %), gastriques et duodénaux (14 %)	<i>SMAD4/DPC4</i> (18q21.1) <i>BMPR1A/ALK3</i> (10q22-23)
Syndrome de Peutz-Jeghers	1/8 300-1/29 000 naissances	2-13 %	Polypes hamartomateux de l'intestin grêle et pigmentation périorificielle	<i>STK11/LKB1</i> (19p13.3)
Polypose héréditaire mixte	Non connue. Seules quelques familles ashkénases	?	Polypes juvéniles atypiques avec foyers adénomateux colorectaux	<i>HMPS/CRAC1</i> (15q13-q14)
MAP (« MYH associated polyposis »)	< 1 % des CCR	?	Phénotype de PAF atténuée	<i>MYH</i> (1p32-34)

* Cancer colorectal.

Il existe environ 25 % des CCR à composante héréditaire liée à des allèles à faible pénétrance (*APC**11307 K, *TGFR1**6Ala notamment) avec probablement également une implication importante de facteurs environnementaux. En effet, certaines agrégations familiales de CCR sans polypose, avec ou sans validation des critères cliniques d'Amsterdam, ne sont pas associées à une instabilité microsatellitaire(43). Cela suggère la possibilité d'un autre mode de prédisposition génétique non mendélien, caractérisé par l'effet additif de polymorphismes dans différents gènes « mineurs » de susceptibilité. On parle alors de déterminisme « oligogénique » des cancers.

Tableau 3 : Facteurs associés à un risque de cancer colorectal (42)

Niveau du risque	Définition	Risque relatif	Conduite à tenir
Risque moyen	Population générale sans antécédents personnel ou familial de cancer colorectal	3,5	– Dépistage de masse par le test hemocultII
Risque élevé	– Antécédent familial de Polype adénomateux ou de cancer colorectal	2 à 3	– Colonoscopie à partir de l'âge de 45 ans
	– Antécédent personnel de polype de plus de 1 cm de diamètre ou de cancer colorectal	3 à 4	– Colonoscopie à 3ans si normale, répétée tous les 5 ans
	– Antécédent personnel de colites inflammatoires intéressant tout le colon	6 à 10 à l'âge de 10 ans	– Surveillance endoscopique avec biopsie multiple (tous les 2 ans à partir de 15ans d'évolution)
Risque très élevé	– Polypose adénomateuse familiale	100	– Restosigmoidoscopie annuelle dès lapuberté jusqu'à 40 ans
	– Hereditary non polyposis colorectal cancer	100	– Colonoscopie totale tous les deux ans dès l'âge de 25 ans

III–Autres facteurs de risque incriminés dans la carcinogenèse colorectale :

✓ L'alimentation :

C'est le facteur principal dans les CCR sporadiques (27)

❖ Aliments protecteurs :

Un régime alimentaire apportant peu de graisses, beaucoup de légumes a un effet protecteur en diminuant la concentration de carcinogènes au niveau du bol fécal par le biais des vitamines anti-oxydantes, les folates et les fibres alimentaires dont ils sont riches (47)

Le calcium et les oligo-éléments jouent aussi un rôle protecteur. Le calcium inhiberait la carcinogenèse, en liant les acides biliaires aux acides gras dans la lumière intestinale ; ainsi il diminuerait la prolifération de l'épithélium colique (44)

L'acide folique réduit le risque de CCR et ainsi une supplémentation systématique en folate, des céréales, de la farine, des pâtes et du riz est réalisée aux États-Unis. (45.46)

❖ Aliments favorisants :

L'excès calorique associé à la sédentarité pourraient agir comme facteurs promoteurs de la carcinogenèse par le biais de l'hyperinsulinisme et/ou de la résistance à l'insuline (47)

La consommation de la graisse animale augmente la production d'acide biliaire ce qui provoquerait une hyper prolifération de l'épithélium colorectal et qui favoriserait la formation des tumeurs, mais Le mécanisme exact reste méconnu (48).

Les sucres et les hydrates de carbone sont aussi des facteurs de risque incriminés dans la genèse du cancer colorectal par le biais de l'hyperinsulinisme(44).

✓ **Alcool, tabac :**

Environ les deux tiers des études cas témoin suggèrent que la consommation de la bière, ou la consommation totale de l'alcool augmente le risque de cancer colorectal (52). Le risque augmente avec la quantité et l'effet dépend de la quantité totale d'alcool consommée et non du type d'alcool (49).

En fait, Les résultats d'études de cohorte ou d'études cas témoins portant sur les adénomes font apparaître le tabac comme un facteur d'apparition des adénomes. (50)

Le risque de cancer colorectal est d'autant plus élevé que le nombre d'années de tabagisme, le nombre de cigarettes/jour et le nombre de paquets/année sont élevés : l'Odds ratio (OR) est compris entre 1,08 et 1,44 (51).

IV-La dissémination métastatique du cancer colorectal :

À l'échelle moléculaire, cette dernière est maintenant bien décrite et explique l'acquisition d'un phénotype tumoral par les cellules épithéliales glandulaires au niveau des cryptes de la muqueuse intestinale. Deux voies principales existent :

La première, l'instabilité chromosomique est la voie la plus fréquemment impliquée (environ 80 % des CCR). Elle est caractérisée par des pertes alléliques sur le bras court des chromosomes 17 et 8 et sur le bras long des chromosomes 18, 5 et 22. Ces pertes alléliques sont associées à des mutations fréquentes des gènes suppresseurs de tumeurs (TP53, APC, SMAD4...) ou de proto oncogènes comme la protéine KRAS et participent ainsi à l'inactivation bi-allélique de ces gènes, phénomène connu sous le nom de perte d'hétérozygotie ou LOH(Loss Of Heterozygoty).

La seconde, l'instabilité génétique, est caractérisée par la présence d'une instabilité des « microsattellites » ,impliquée dans 12 à 15% des CCR sporadiques et

exposées à des erreurs à type de mésappariements lors de sa réplication. Ces erreurs sont habituellement réparées par un complexe de protéines appartenant au système MMR (Mis Match Repair) comprenant les protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2. La voie MSI est liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN survenu au cours de la réplication. Ce dernier est lié à une inactivation bi-allélique de gènes du système MMR (gènes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

Cette inactivation peut-être due à une hyperméthylation somatique des îlots CpG de la région promotrice du gène MLH1 ou à une mutation survenant dans un des gènes du complexe. Cette déficience du système de réparation induit une accumulation de mutations secondaires au sein de gènes impliqués dans le contrôle tumoral (TGFBRII, BAX, TCF-4...). Le phénotype tumoral est alors appelé MSI ou dMMR (deficient Mis Match Repair), en opposition aux tumeurs à microsatellites stables (MSS).

En l'absence de traitement, un adénome colorectal va évoluer vers un adénocarcinome au cours d'une cascade d'altérations génétiques successives. Une fois ces mutations génétiques acquises et la prolifération tumorale débutée, des clusters de cellules malignes vont se détacher de la membrane basale et de la tumeur primitive pour migrer par voie lymphatique ou hématogène vers d'autres organes cibles, comme le foie et/ou le poumon, sous la forme de micro ou de macro métastases (52).

Depuis la théorie du 'seed' and 'soil' décrite par Paget en 1889, dans laquelle l'auteur démontrait que la localisation métastatique dépendait de la tumeur primitive, une nouvelle théorie du 'self-seeding paradigm' se développe. Elle suggère qu'il existe des cellules tumorales circulantes 'multidirectionnelles' détachées de la tumeur primitive pouvant générer des métastases, se comportant elles-mêmes comme une tumeur primitive.

Ainsi, on peut définir la dissémination métastatique comme le détachement de cellules malignes de la tumeur primitive puis leur échappement au système immunitaire, leur survie dans la circulation sanguine en résistant aux forces mécaniques puis enfin à leur implantation et croissance dans un organe privilégié à distance.

La dissémination métastatique se fait par deux voies principales, la voie hématogène et la voie lymphatique. C'est l'étape initiale primordiale vers l'intravasation dans des vaisseaux capillaires et lymphatiques préexistants ou issus de la lymphangiogenèse ou néoangiogénèse. Pour migrer, les cellules tumorales perdent leur pouvoir d'adhésion et acquièrent un phénotype invasif par l'expression de N-Cadhérine notamment et nécessitent l'intervention de nombreuses enzymes de dégradation de la matrice extracellulaire comme les métalloprotéases afin de permettre le passage de cellules vers les capillaires. A partir de cette étape, la maladie tumorale peut être considérée comme micrométastatique. La vasculature néoformée participe directement au passage intra et extra-luminal de cellules tumorales par la perte des jonctions serrées au niveau de l'endothélium et le recouvrement vasculaire imparfait des péricytes. Après l'intravasation vasculaire lymphatique, les cellules tumorales vont pouvoir atteindre les structures ganglionnaires. De là, elles vont pouvoir être éliminées par le système immunitaire, mais certaines vont échapper à l'immunosurveillance et vont envahir le tissu ganglionnaire, correspondant au stade N+ final de la classification TNM. Un moyen pour les cellules tumorales de ne pas être reconnues et lysées par les cellules immunes est la formation de larges thrombi par interaction avec les plaquettes, médiée par l'expression de facteurs tissulaires, de la P et L-selectine(52).

La phase suivante du processus métastatique consiste en l'extravasation de cellules tumorales à travers l'endothélium capillaire vers le parenchyme cible, se

manifestant par des variations d'expression protéique à la surface de la membrane au profit de molécules d'adhésion comme les sélectines ou à l'activation de ces dernières comme les intégrines (53).

Classification TNM

L'extension de la tumeur se fait en profondeur dans la paroi rectale envahissant successivement l'épithélium (cancer insitu), la membrane basale et le chorion (cancer intramuqueux), la musculaire muqueuse et la sous-muqueuse (T1), la musculuse (T2), la sous-séreuse puis le tissu cellulo-graisseux périrectal ou mésorectum (T3) voire les organes adjacents : sacrum en arrière, filière génitale en avant (T4). L'extension intramurale distale définie par la présence de foyers tumoraux microscopiques dans la paroi rectale au-delà de la limite macroscopique de la tumeur ne s'observe que dans 10 % des cas et il s'agit presque toujours de tumeurs volumineuses avec métastases ganglionnaires (54). Lorsqu'elle existe, elle ne dépasse qu'exceptionnellement 1 cm.

Ainsi, une section du rectum 2 cm sous le pôle inférieur de la tumeur est suffisante au plan carcinologique (55). Le cancer rectal est très lymphophile et des métastases ganglionnaires peuvent se produire à partir du moment où la tumeur franchit la musculaire muqueuse. Ces métastases suivent les relais ganglionnaires satellites des artères et remontent vers l'artère mésentérique inférieure. Cependant des îlots de cellules tumorales ou des ganglions métastatiques peuvent se trouver dans le mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur (56). Une exérèse du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur est donc nécessaire, ce qui implique une exérèse complète du mésorectum pour les cancers du bas rectum et de la partie basse du moyen rectum (figure 17).

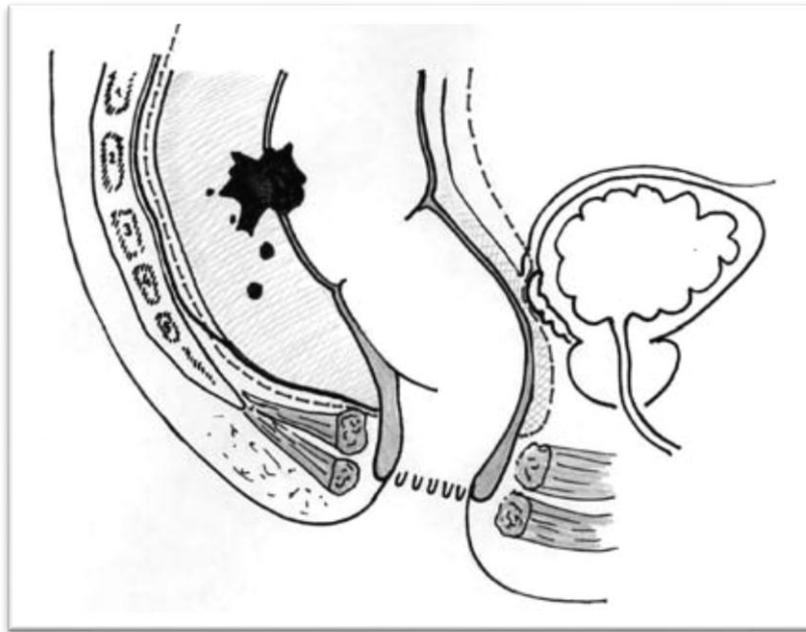


Figure 21 – Cancer du rectum ayant une extension tumorale extrapariétale et ganglionnaire dans le mésorectum.

La dissémination par voie veineuse portale explique la fréquence des métastases hépatiques, le poumon est plus rarement atteint et les métastases cérébrales et osseuses sont exceptionnelles.

L'examen anatomopathologique d'une pièce d'exérèse rectale pour cancer permet de classer la tumeur selon le stade pTNM (tableau 4) et de déterminer le nombre de ganglions envahis sur le nombre total de ganglions examinés. Le nombre total de ganglions examinés doit être supérieur à huit pour assurer une classification correcte de la tumeur. Si ce nombre est inférieur à 8 la tumeur doit être considérée comme N + .L'examen anatomopathologique doit également préciser la marge distale c'est-à-dire la distance entre le pôle inférieur histologique de la tumeur et la recoupe chirurgicale ainsi que la marge latérale (ou clearance) c'est-à-dire la distance entre la partie la plus externe de la tumeur ou un ganglion métastatique et la limite latérale d'exérèse (57, 58). Cette marge latérale est un facteur essentiel du risque de récurrence locale. En effet si cette marge est supérieure à 2 mm le risque de récurrence locorégionale ne dépasse pas 10 % alors qu'il peut atteindre 40 % en cas de marge inférieure à 2 mm (59).

Une classification a été adoptée par l’AJCC (American Joint Committee on Cancer) et l’UICC, TNM 7ème édition, applicable depuis janvier 2010 (Tableau 4).

Tableau 4 : Classification TNM/AJCC 2010 du CCR(60)

T Tumeur primitive
<ul style="list-style-type: none"> - Tx Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive. - T0 Pas de signes de tumeur primitive. - Tis Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria. - T1 Tumeur envahissant la sous-muqueuse. - T2 Tumeur envahissant la musculuse. - T3 Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-colorectaux non péritonéalisés. - T4 T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral. T4b : Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures.
N Adénopathies régionales
<ul style="list-style-type: none"> - Nx Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales. - N0 Pas de métastase ganglionnaire régionale. - N1 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux. N1a Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional. N1b Métastase dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux. N1c Nodule(s) tumoraux, c’est à dire satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonéalisés péricoliques ou péirectaux sans métastase ganglionnaire régionale. - N2 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus. N2a Métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux. N2b Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatique régionaux.
M Métastases à distance
<ul style="list-style-type: none"> - M0 Pas de métastases à distance. - M1 Métastases à distance. M1a Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional). M1b Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales.

MATERIELS

ET METHODES

I-Sélection des patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 45 patients qui ont été pris en charge dans le service de radiothérapie du CHU Hassan II de FES pour un cancer du rectum initialement oligométastatique. Sa durée était de 7 ans, de janvier 2012 au décembre 2019.

Le matériel utilisé pour la réalisation de notre étude comprenait :

- Les registres d'hospitalisation des malades du service de radiothérapie.
- Les dossiers médicaux des malades du service de radiothérapie.

A.Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude tous les patients porteurs d'un cancer du rectum oligométastatique candidats à un traitement néo-adjuvant, adressés au service de radiothérapie dont le dossier médical était exploitable sur les différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

B. Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude les patients ayant :

- ❖ Un cancer du rectum polymétastatique.
- ❖ Dossier incomplet et inexploitable
- ❖ N'ayant pas reçu de traitement néo-adjuvant.

II-Procédure d'étude :

Notre étude a été réalisée grâce à une fiche d'exploitation préétablie sur laquelle étaient recueillies :

A. Les données épidémiologiques :

Nous avons relevé l'âge des patients, le sexe, le délai de la consultation, les antécédents familiaux et personnels (facteurs de risque) et les signes fonctionnels.

B. Les données cliniques :

L'évaluation de l'état général selon l'échelle de l'OMS a été faite chez tous les malades au début et au cours de la prise en charge.

Tous les malades ont bénéficié d'un :

- Toucher rectal : permettant d'explorer le bas et le moyen rectum, d'évaluer : la taille, le caractère circonférentiel, caractère fixé ou non, l'aspect macroscopique, la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale et la tonicité sphinctérienne.
- Examen des aires ganglionnaires : inguinales, sus-claviculaires gauches
- Examen abdominal : foie, ascite

C. Les données paracliniques

A savoir endoscopiques (rectosigmoidoscopie , colonoscopie),radiologiques (tirées soit d'une tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, échographie endorectale , échographie hépatique ,scintigraphie osseuse , TEP-scanner...), biologiques (marqueurs tumoraux ,bilan pré-chimiothérapie...) et histologiques (données anatomopathologiques).

III–Le traitement :

A. Procédure de radiothérapie externe du cancer de rectum oligométastatique:

1. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

- Interrogatoire à la recherche d'Antécédents pathologiques et facteurs de risque
- Examen clinique complet avec évaluation de l'état général (échelle OMS) et évaluation onco-gériatrique
- Les comptes rendus du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension tumorale (TDM, IRM ...). Ces données doivent être récentes.
- Bilan biologique récent
- Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur
- Le stade tumoral
- Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire

2. Examen tomодensitométrique de radiothérapie :

2.1 Description de la position de traitement et de la contention

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.

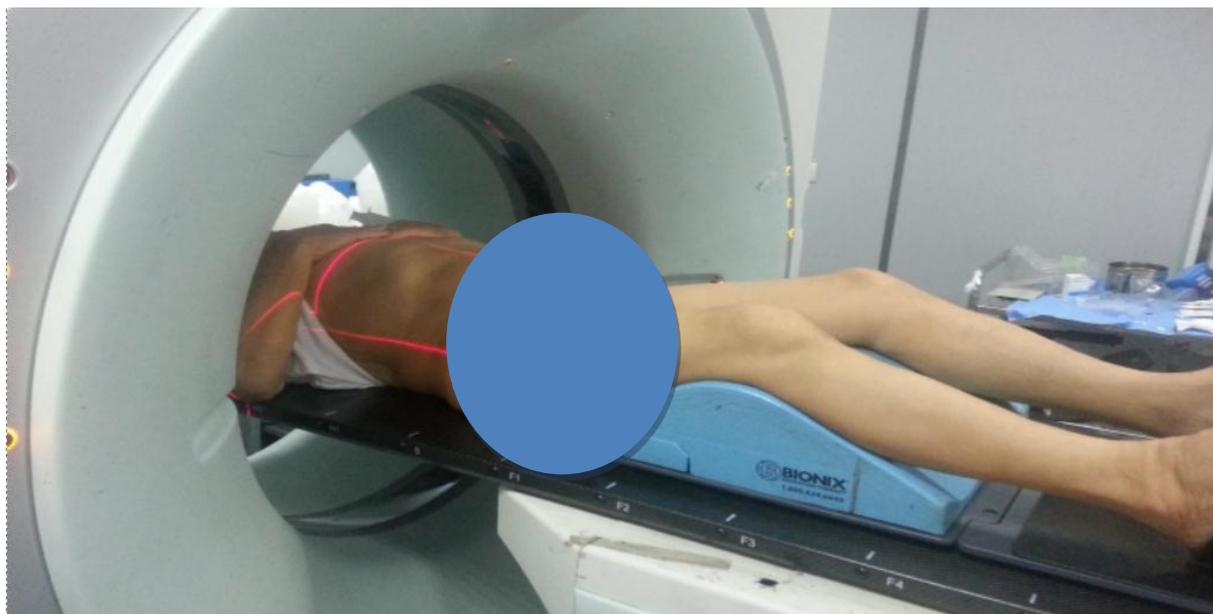


Figure 22:Images d'un patient installé en décubitus dorsalsur la table de scanner simulateur avec moyens de contention (service de radiothérapie-CHU HASSAN II-Fès)



Figure 23 : Images d'un patient installé en décubitus ventral sur table de scanner-
simulateur(service de radiothérapie-CHU HASSAN II-Fès)

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.

2.2-Délinéation des volumes d'intérêt :

La détermination des volumes cibles est liée aux voies d'extension tumorale (transpariétale, via le mesorectum, chaînes iliaques internes), à la localisation tumorale (bas/moyen rectum, extension aux organes de voisinage, à la marge anale...) et aux sites de prédilection de récurrence locale (pelvis inférieur et région présacrée) (62.63.64).

- GTV : Le volume tumoral macroscopique est défini en se basant sur les données cliniques, endoscopiques et radiologiques. Il inclut 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 crano-caudale et de s'assurer qu'il est en accord avec tous les résultats cliniques précédemment identifiés.

- CTV :

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 foramina sacrés)
- Latéral : cadre musculosquelettique

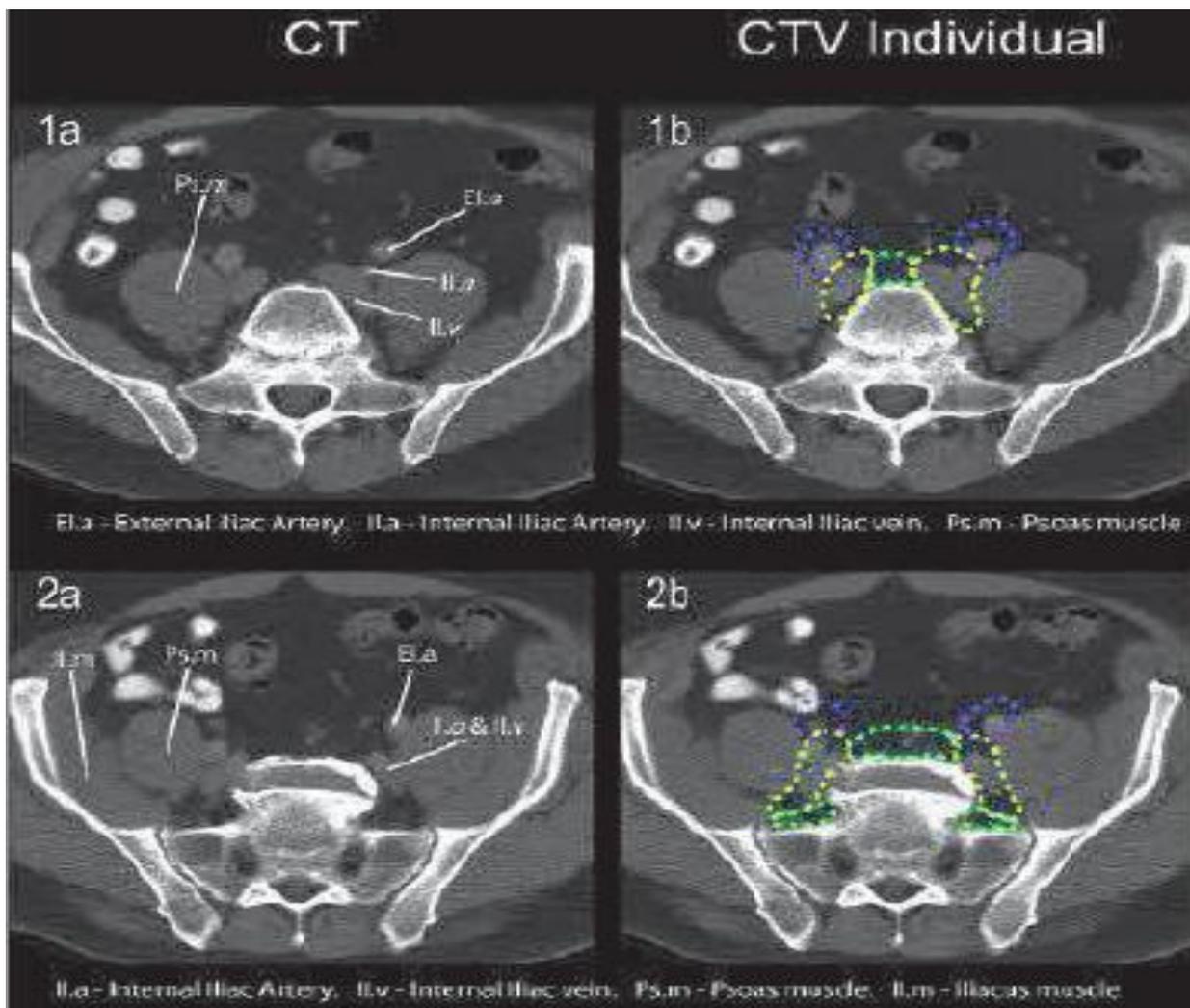
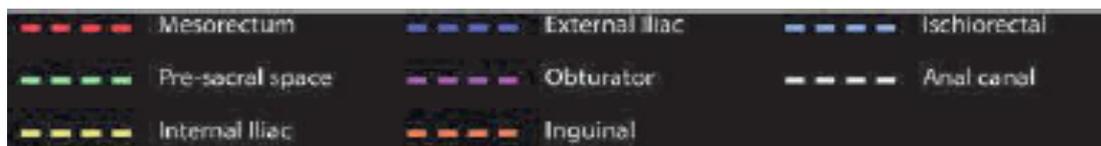
Iliques internes : limites

- 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

- Le volume cible prévisionnel : $PTV = CTV + 1 \text{ cm}$
- OAR :

Les organes à risque sont : – la vessie, – l'intestin grêle 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



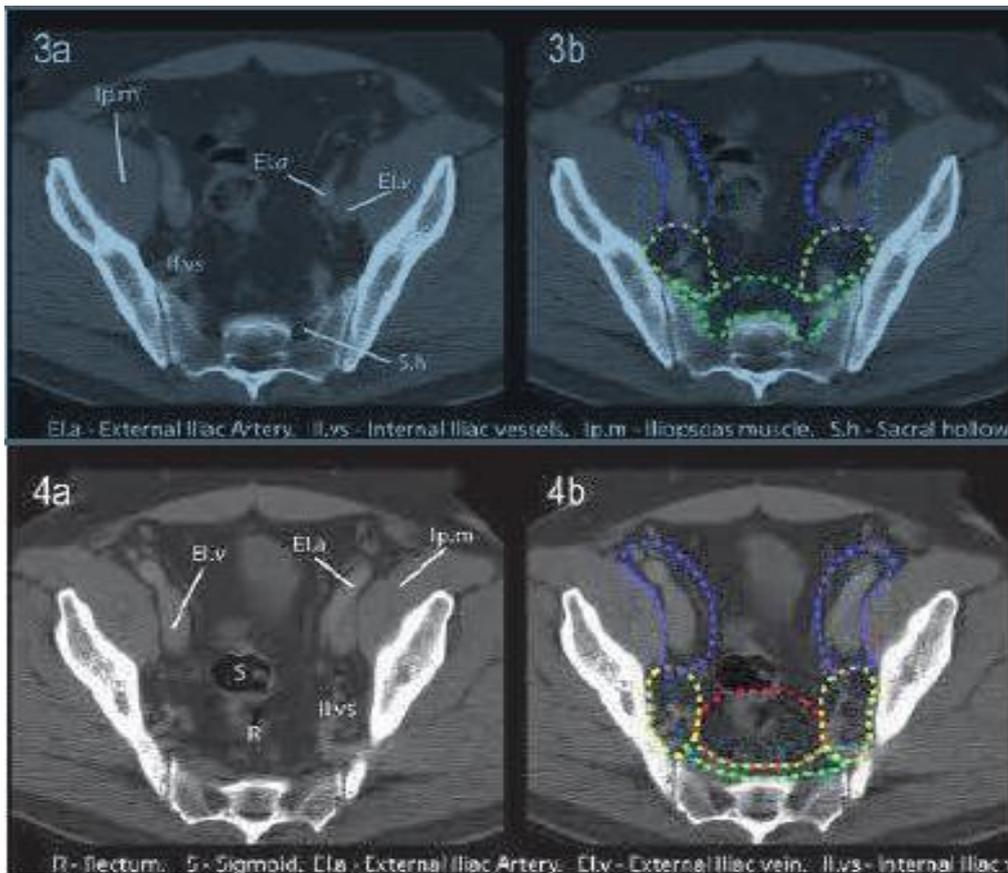
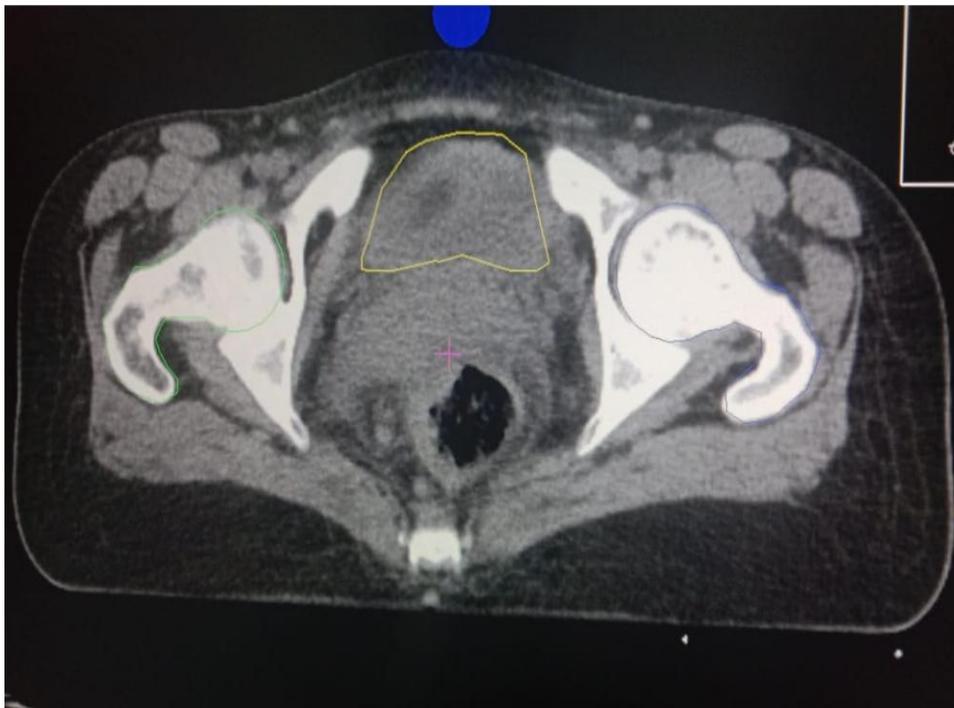


Figure 24 : Contourage des volumes cibles anatomo-cliniques : cancer de rectum
(61)



■ : Vessie ■ Tête fémorale ■ Tête fémorale

Figure 25 : Contourage des OAR dans le cancer de rectum (service de radiothérapie-
CHU HASSAN II-Fès)

2.3–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

Inferieur (en pré–op.):3–5 cm en dessous de la maladie palpable

Inferieur (en post–op): Inclut le périnée après AAP ou 2–3 cm au-delà de l'anastomose après résection antérieure

Latéral: 1,5–2 cm latéralement détroit sup

Latéral

Supérieur/Inférieur : idem AP/PA Antérieur

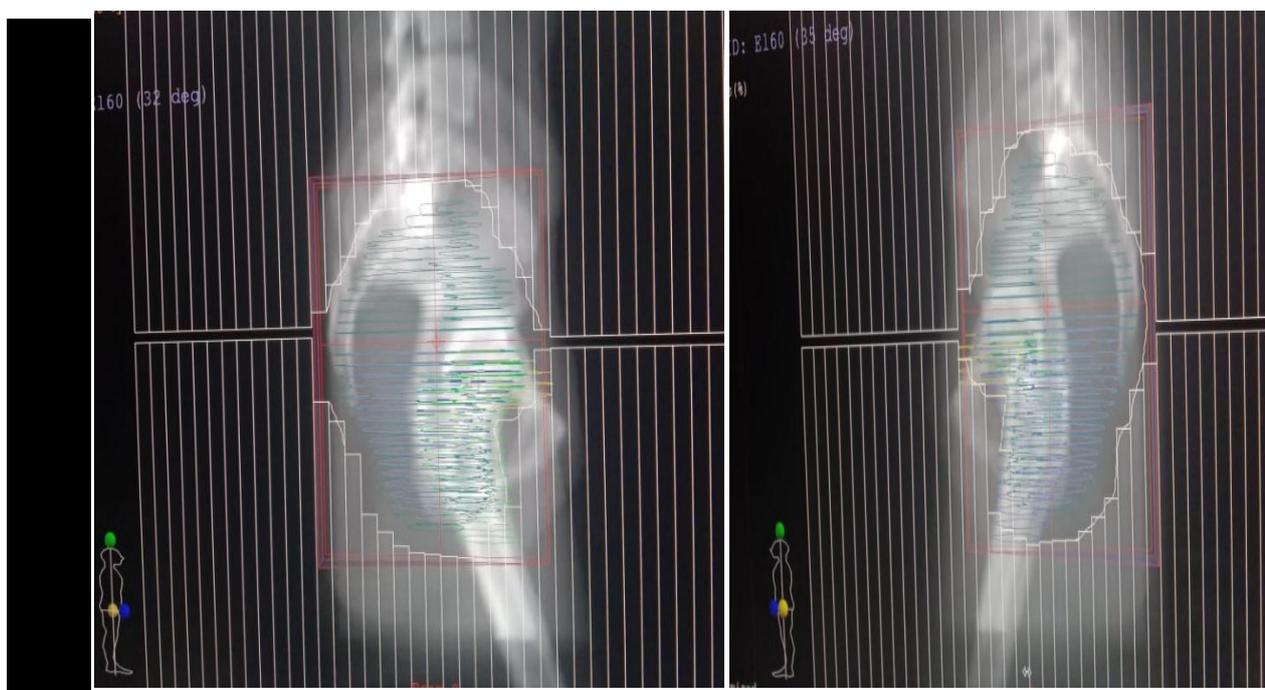
- T3: bord postérieur de la symphyse pubienne pour couvrir les ganglions iliaques internes
- T4: bord antérieur de la symphyse pubienne pour couvrir les iliaques externes

Postérieur: 1 cm derrière le sacrum

BOOST tumeur ou lit tumoral plus une marge de 2 cm dans toutes les directions

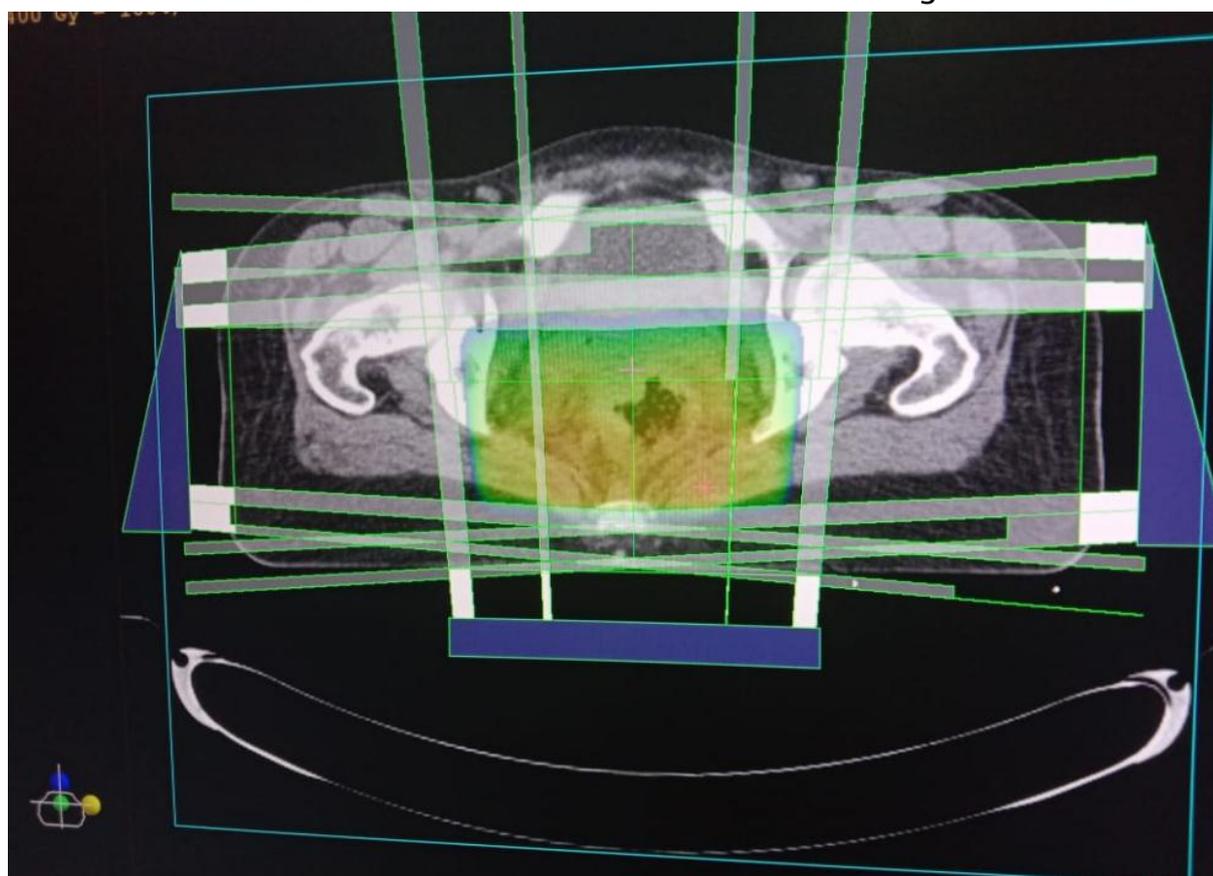


Post



LAT droit

LAT gauche



3 champs : Post/Lat D /Lat G

Figure 26 : Images montrant les différents champs d'irradiation (service de radiothérapie-CHU HASSAN II-Fès)

2.3.1–Dose totale et fractionnement

- Dose habituelle :

- Radiothérapie préopératoire :

La dose habituelle est de 45Gy sur le pelvis .

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

- Fractionnement et étalement habituels :

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

- Autres protocoles :

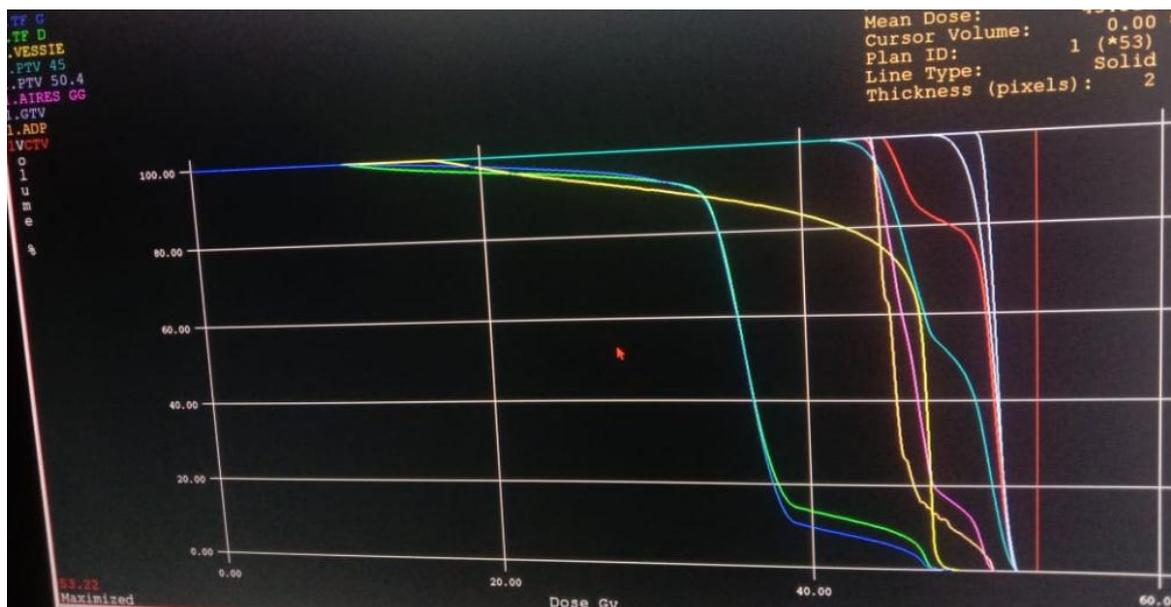
Protocole court : 25 Gy (5x5Gy)

Protocole intermédiaire : 39Gy (13x3Gy)

2.3.2–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.



**Figure 27 : Histogramme dose volume : cancer du rectum (service de radiothérapie–
CHU HASSAN II–Fès)**

Calcul des unités moniteur.

- ❖ Validation et visa du plan de traitement, conjointe par l'oncologue, radiothérapeute et radiophysicien :

- Couverture des VC :

PTV : 95 – 107 %

- Respect de contraintes de dose aux OAR :
 - Intestin grêle : dose maximale de 50 Gy dans quelques dizaines de cm³, 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 vésical (V60 < 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 délimitée par convention du sommet des têtes fémorales au petit trochanter exclu (V50 _ 10 %) ;
 - Canal anal : la dose est à documenter même s'il n'existe pas actuellement de contrainte de dose précise

2.3.3 Déroulement et contrôle du traitement

- Mise en place sous l'appareil de traitement :
 - Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.
 - Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation du traitement. Utilisation du système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/Y/Z, distance source axe/peau).
 - Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.
- Contrôle de la balistique par imagerie :
 - Le bon positionnement du patient et de l'isocentre est habituellement vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, de façon hebdomadaire par

la suite, et à chaque modification du traitement. Ces contrôles s'accompagnent du repérage laser et du renouvellement des marques de repérage en cas de menace de disparition.

- La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou modification de faisceau.
- Le contrôle du positionnement du patient et de l'isocentre se fait habituellement grâce à deux clichés orthogonaux. Des structures de référence sont identifiées pour calculer la déviation par rapport au plan de référence, et la corriger en fonction de la marge d'incertitude tolérée.
- Dosimétrie in vivo :
 - elle est recommandée en début de traitement pour chaque faisceau techniquement mesurable puis à toute modification de faisceau.
- Délivrance du traitement :
 - Surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs (trices) (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire).
 - Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.
- Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin
- La surveillance du patient en cours de radiothérapie fait l'objet d'une traçabilité :
 - Enregistrement des toxicités aiguës, selon une échelle internationale validée et datée, modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la réponse tumorale, traitement médical des effets secondaires

- Surveillance du poids : un amaigrissement important peut conduire à refaire une contention et une dosimétrie
- Hématologique : leucopénies, thrombopénies (surveillance hebdomadaire : clinique et NFS)
- Digestives : dysphagie, nausées, vomissement, douleur abdominale, perte de poids et déshydratation
- Œdème cérébral aigu : transitoire : aggravation des signes cliniques, cède sous corticothérapie.
- Surveillance du poids.

C- La chirurgie :

La chirurgie reste la pierre angulaire du traitement suivie d'une étude anatomopathologique de la pièce opératoire. La date de la prise en charge chirurgicale et de la tumeur rectale et des métastases est notée.

En cas de récurrence ou de progression tumorale, nous avons noté le délai de l'apparition de récurrence après traitement adjuvant et les localisations tumorales.

IV- Évaluation de la réponse et surveillance :

Les patients ont été examinés cliniquement chaque semaine pendant la radiothérapie, puis tous les trois mois.

La récurrence locale ou le contrôle local a été défini pour les événements se rapportant uniquement aux lésions cibles traitées.

La progression à distance a été définie par l'apparition de nouvelles métastases à distance des lésions traitées. Tout nouveau symptôme non présent à l'initiation de la radiothérapie et non expliqué par une progression de la maladie métastatique a été considéré comme effet secondaire.

V-Étude statistique :

Le logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS) a été utilisé pour le calcul des données statistiques. La survie sans récurrence et la survie globale ont été calculées entre la date de diagnostic, et la date de la rechute, du décès ou du dernier suivi. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée ; les éventuels facteurs pronostiques et leur indépendance ont été calculés à partir du modèle de Cox. Le seuil de signification statistique a été choisi pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS

I–Les données épidémiologiques :

A–Le recrutement annuel :

Durant la période d'étude de janvier 2012 à décembre 2019 , 162 patients de tous âges ont été traités au service de radiothérapie présentant un cancer du rectum dont 45 malades avaient un cancer du rectum initialement oligométastatique ,soit 27.8 %, candidats à un traitement néoadjuvant comprenant la radiothérapie, ce qui représente une moyenne de 6.4 malades par an avec des extrêmes allant de 2 à 10 malades par an.

Nous constatons que 2018 était l'année où on a recruté le plus de patients avec un total de 10 malades soit 22.2% de l'ensemble d'effectifs.

Tableau 5 : Répartition des malades selon l'année de la prise en charge

Année	Nombre	Pourcentage	Pourcentage validé	Pourcentage cumulé
2012	2	4,4%	4,4%	4,4%
2013	3	6,7%	6,7%	11,1%
2014	7	15,6%	15,6%	26,7%
2015	5	11,1%	11,1%	37,8%
2016	8	17,8%	17,8%	55,6%
2017	8	17,8%	17,8%	73,4%
2018	10	22,2%	22,2%	95,6%
2019	2	4,4%	4,4%	100%
Total	45	100%	100%	100%

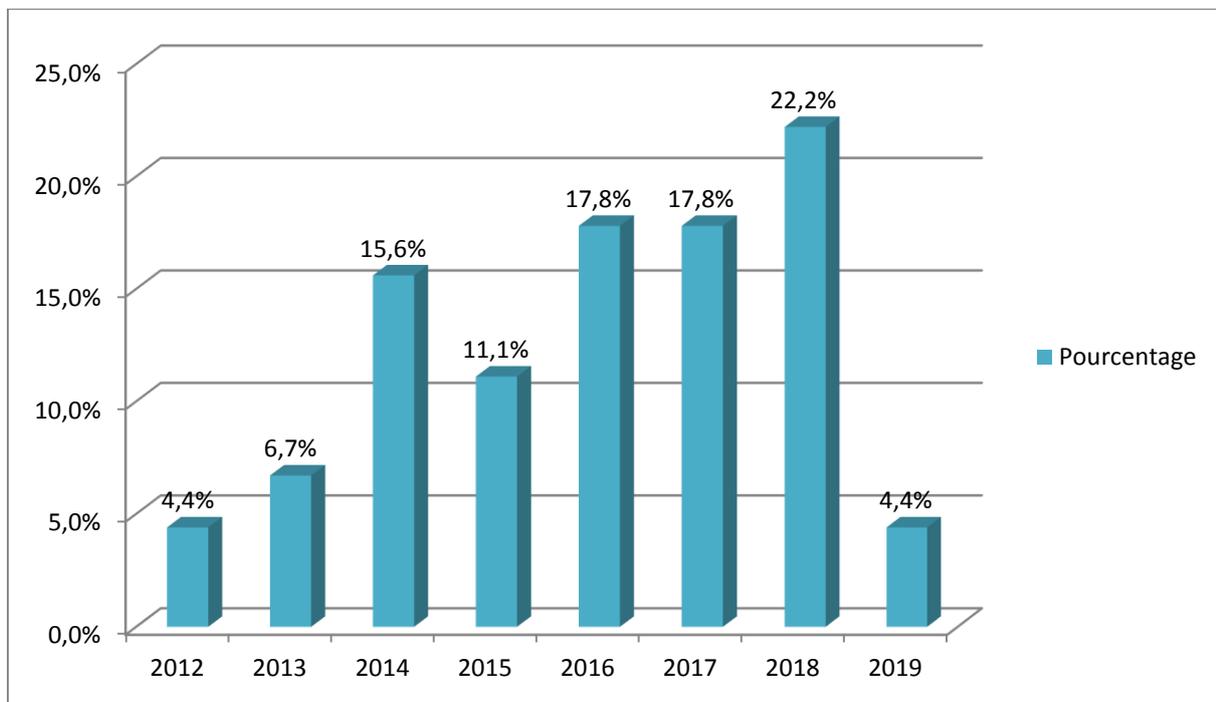


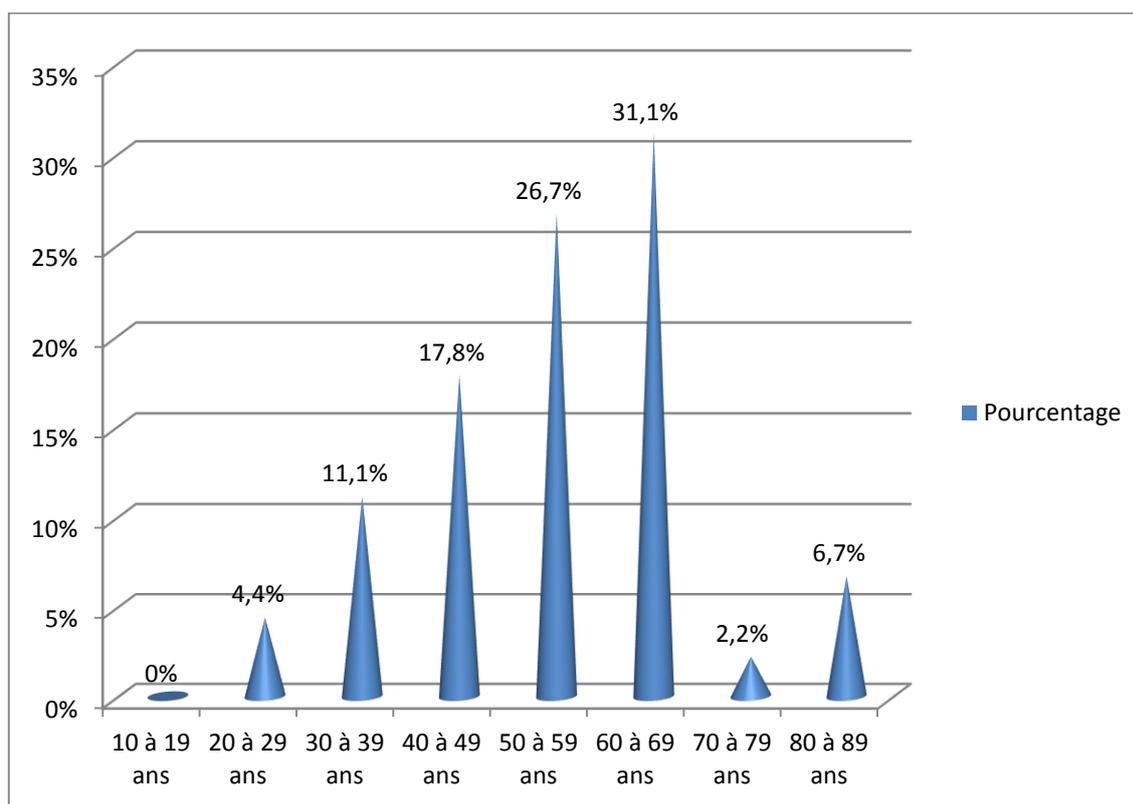
Figure 28: Répartition des malades selon l'année de la prise en charge

B -La répartition selon l'âge

La moyenne d'âge de nos patients était de 55.1 ans avec des extrêmes allant de 23 ans à 81 ans et un pic de fréquence du cancer rectal oligométastatique entre 60 ans et 69 ans à 31.1%.

Tableau 6 : Répartition des malades par tranche d'âge

Tranche d'âge	Nombre	Pourcentage	Pourcentage cumulé
10 à 19 ans	0	0.0%	
20 à 29 ans	2	4.4%	4.4%
30 à 39 ans	5	11.1%	15.5%
40 à 49 ans	8	17.8%	33.3%
50 à 59 ans	12	26.7%	60%
60 à 69 ans	14	31.1%	91.1%
70 à 79 ans	1	2.2%	93.3%
80 à 89 ans	3	6.7%	100.0%
Total	45	100.0%	100.0%



C-La répartition selon le sexe :

Notre série a comptabilisé 18 hommes pour 27 femmes, soit respectivement des pourcentages de 40% et 60%, avec un sexe ratio de 0,7.

Tableau7 : Répartition des malades en fonction du sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Femme	27	60%
Homme	18	40%
Total	45	100.0%

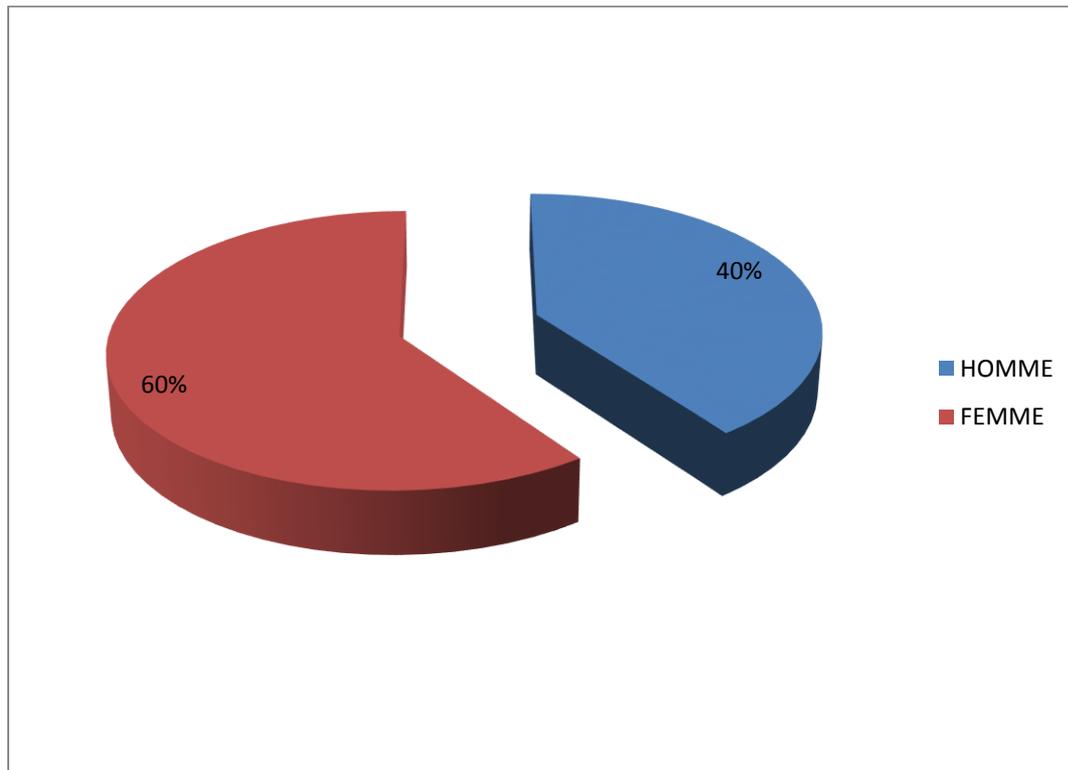


Figure 30 : Répartition des malades en fonction du sexe

D-La répartition selon le sexe et par tranche d'âge :**Tableau 8 : Répartition des malades par sexe et par tranche d'âge**

Tranche d'âge	Sexe masculin		Pourcentage	Sexe féminin		Pourcentage
	Nombre	Pourcentage		Nombre	Pourcentage	
10 à 19ans	0	0	0	0	0	0
20 à 29ans	0	0	0	2	7	4.44
30 à 39ans	2	11	4.44	3	11.2	6.68
40 à 49ans	6	33	13.33	2	7.5	4.44
50 à 59ans	4	25	8.9	8	29.7	17.8
60 à 69ans	4	22.2	8.9%	10	37	22.2
70 à 79ans	0	0	0	1	3.8	2.22
80 à 89ans	2	5	4.44	1	3.8	2.22
TOTAL	18	100%	40%	27	100%	60%

E-Répartition des malades en fonction de l'origine géographique:

La ville de Fès était la ville d'origine la plus représentée dans notre série avec 21 malades soit 46.7% de l'effectif total, suivie de la ville de Taza avec un pourcentage de 24.4 %

Tableau 9 : Répartition des malades en fonction de leurs origines géographiques

Ville	Nombre	Pourcentage
Fès	21	46.7%
Taza	11	24.4%
Taounat	4	8.9%
Errachidia	4	8.9%
Sefrou	3	6.7%
Meknès	1	2.2%
M'rirt	1	2.2%
Total	45	100.0%

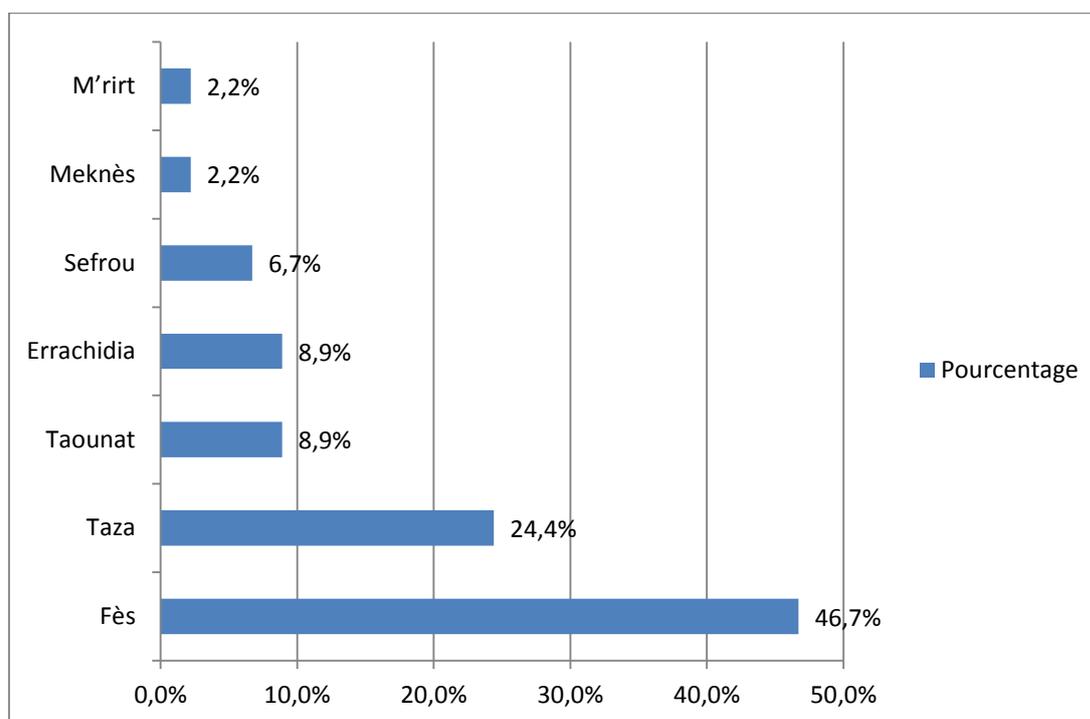


Figure 31 : Répartition des malades en fonction de leurs origines géographiques

F-Répartition des malades en fonction de leurs couvertures sociales :

73.4% des malades de notre série avaient le régime d'assistance médicale (RAMED) comme couverture sociale.

Tableau 10 : Répartition des malades en fonction de leurs couvertures sociales

Type de couverture	Nombre	Pourcentage
RAMED	33	73.4%
CNOPS	6	13.3%
CNSS	2	4.4%
FAR	1	2.2%
SANS COUVERTURE	2	4.4%
AUTRES	1	2.2%
TOTAL	45	99.9%

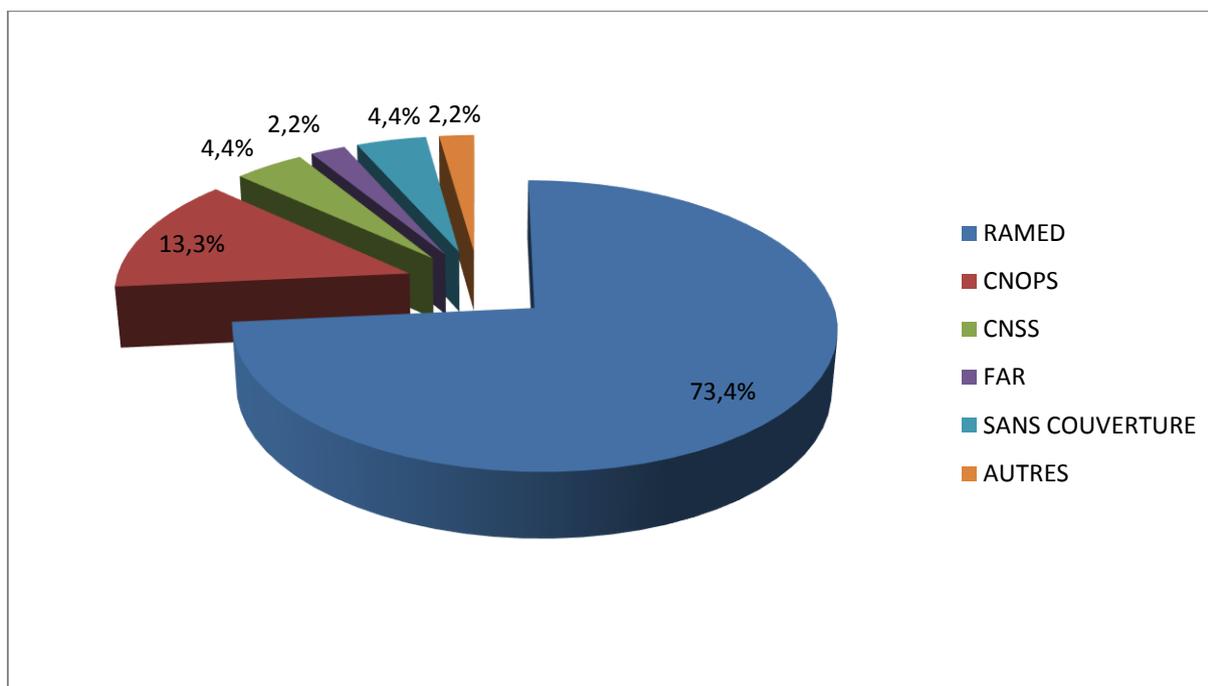


Figure 32 : Répartition des malades en fonction de leurs couvertures sociales

II-Etude clinique :

A-Délai de la consultation :

Sur 45 cas, le délai moyen de la consultation était de 8.4mois avec des variations allant de 1 à 24mois.

Le nombre de malades ayant consulté avant 6 mois représente 22 personnes soit 48.9% de l'ensemble d'effectifs.

Tableau 11 : Répartition des malades en fonction du délai de la consultation

Les patients ayant consulté	Nombre	Pourcentage
< 6 mois	22	48.9%
>6 mois	23	51.1%
Total	45	100.0%

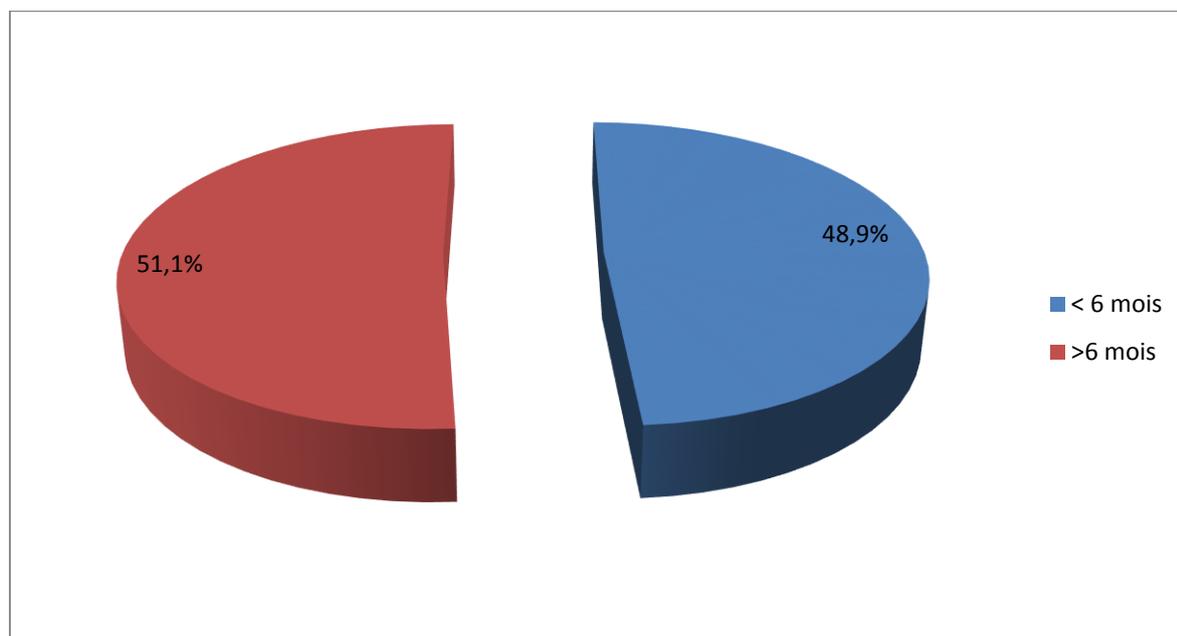


Figure33: Répartition des malades en fonction du délai de la consultation

B-Facteurs de risque :

31% des patients de notre série présentaient des facteurs de risque de cancer du rectum dont 24.4% étaient tabagiques chroniques ,2.2 % étaient suivis pour maladie de Crohn, 2.2% avait un adénome villeux et 2.2% avait un antécédent familial de CCR chez un apparenté de 1erdegré.

Aucun cas de syndrome de Lynch, ni d'antécédent de PAF n'a été rapporté.

Le tableau ci-dessous illustre la répartition des malades selon leurs facteurs de risque.

Tableau 12: Répartition des malades en fonction de leurs FDR

Facteurs de risque	Nombre	Pourcentage
Tabagisme chronique	11	24.4%
Maladie de Crohn	1	2.2%
Adénome villeux	1	2.2%
CCR chez un apparenté	1	2.2%

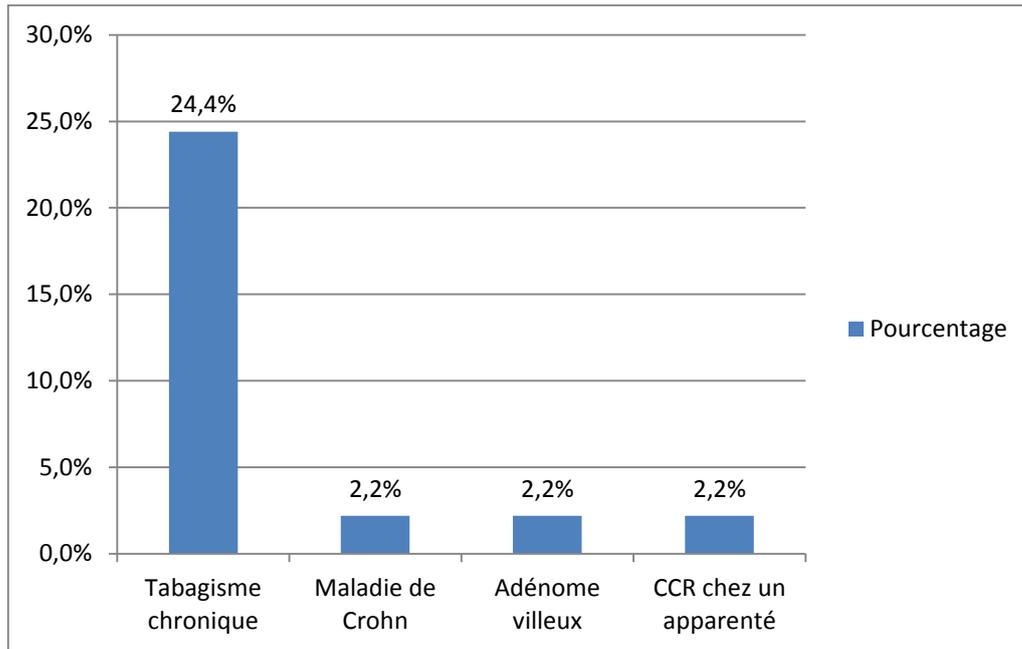


Figure34 : Répartition des malades selon leurs FDR

C-Signes fonctionnels :

1-Rectorragie : c'est le symptôme clinique le plus fréquent et le premier signe d'appel, retrouvé chez 35 patients de notre série soit 77.8%.

2-Syndrome rectal : c'est le deuxième signe par ordre de fréquence, il a été rapporté chez 28 patients soit 62.2% des cas.

3-Trouble de transit : représenté essentiellement par l'alternance diarrhée/constipation, retrouvée chez 3 personnes de notre série soit 6.7% avec seulement 1 patient qui a présenté initialement un syndrome sub-occlusif soit 2.2%.

4-Douleur : surtout anale a été constatée chez 21 malades soit 46.6% de l'ensemble d'effectifs.

5-Signes fonctionnels en rapport avec une localisation secondaire :

2 malades de notre série avaient des douleurs osseuses.

Aucun malade n'a apporté de douleur de l'hypochondre droit ni une symptomatologie respiratoire ou signes neurologiques en rapport avec une métastase à distance de la tumeur rectal primitive.

Tableau 13 : Proportion des différents symptômes et syndromes présentés par les patients de notre série

Symptôme	Nombre	Pourcentage
Rectorragie	35	77,8%
Syndrome rectal	28	62,2%
Douleur anale	21	46,6%
Trouble de transit	3	6,7%
Syndrome sub-occlusif	1	2,2%
Douleur osseuse	2	4,4%

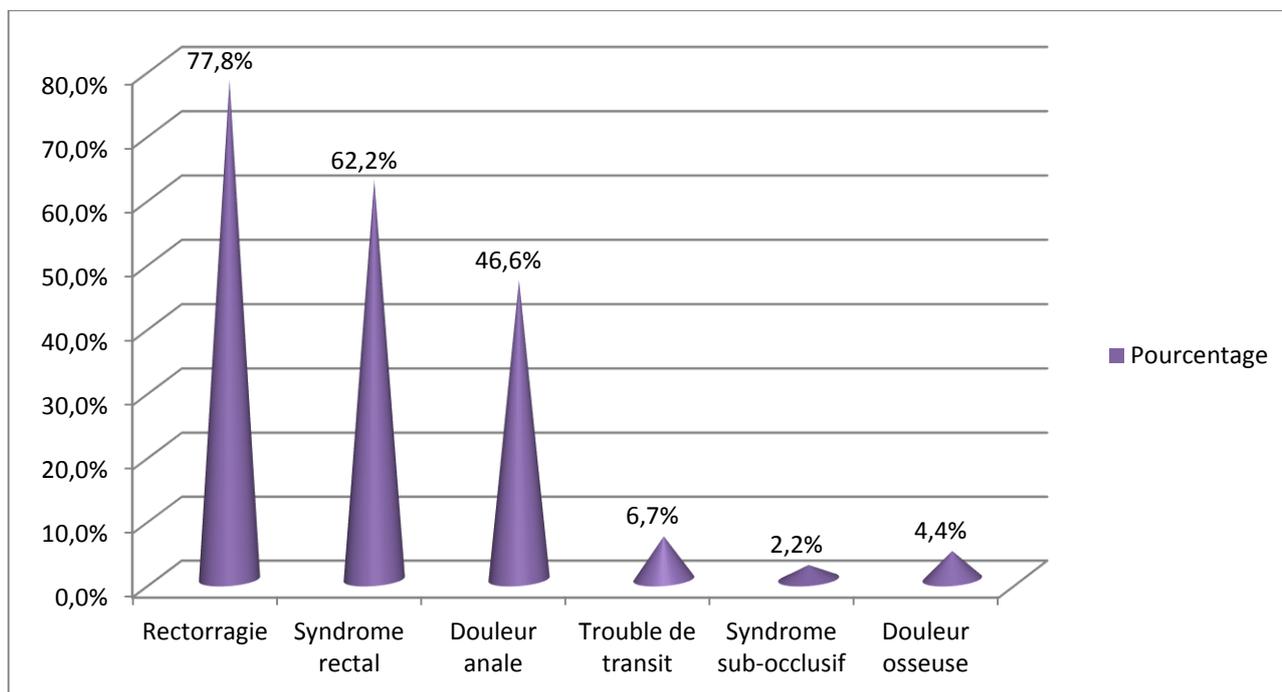


Figure35 : Proportion des différents symptômes et syndromes présentés par les patients de notre série

D-Signes généraux :

1. Amaigrissement :

Dans notre série 80% des patients ont rapporté la notion d'amaigrissement, cette perte de poids n'a été chiffrée que chez un seul patient (amaigrissement chiffré à 4 kg sur une période courte indéterminée).

2. Etat général :

Parmi 45 malades :

- 4 malades avaient un OMS à 0, ce qui présente un pourcentage de 8.9%.
- 30 malades avaient un OMS à 1 soit 66.7%.
- 11 malades avaient un OMS à 2 ce qui présente un pourcentage de 24.4%.

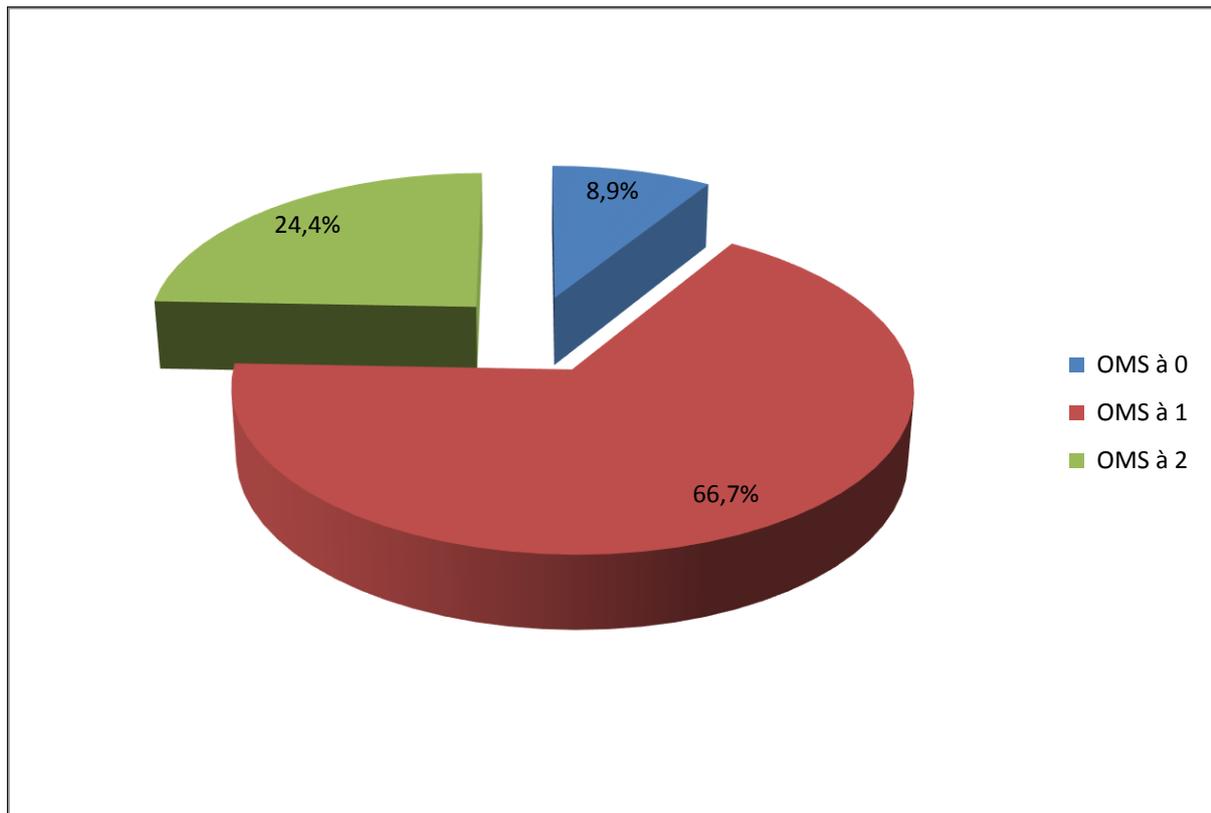


Figure 36: Répartition des malades selon l'état général

E-Signes physiques :**1-Toucher rectal :**

Systematique chez tous les malades avant le début du traitement néo-adjuvant.

Il a été réalisé chez tous les patients de notre série (45 cas).

La tumeur était palpable dans 84.4% des cas, avec une localisation au bas rectum chez 25 patients soit 55.6% de l'ensemble d'effectifs.

Cet examen clinique permet aussi d'évaluer la tonicité sphinctérienne, seulement 2 cas présentaient une mauvaise tonicité sphinctérienne, 34 cas avaient une bonne tonicité, le reste (9 cas) avaient une tonicité sphinctérienne moyenne.

Tableau 14 : Répartition des malades en fonction de l'évaluation de la tonicité sphinctérienne au toucher rectal

Tonus sphinctérien	Nombre	Pourcentage
Conservé	34	75,6%
Moyen	9	20,0%
Altéré	2	4,4%
Total	45	100,0%

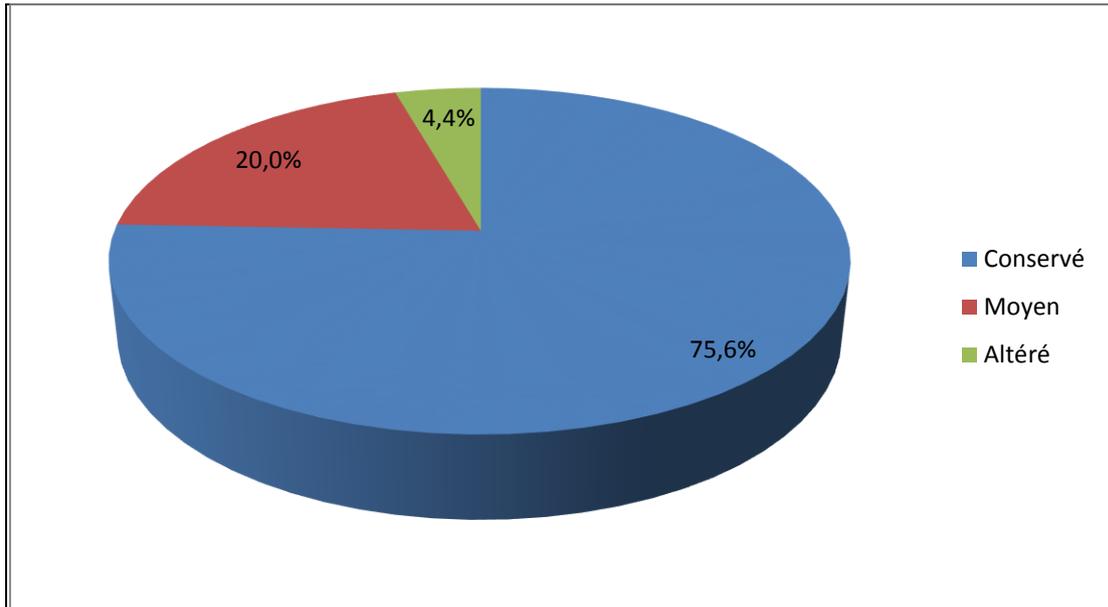


Figure37 : Répartition des malades en fonction de l'évaluation de la tonicité sphinctérienne au toucher rectal

2-Examen abdominal :

L'ensemble des malades de notre série n'avait pas de sensibilité ni de masse palpable à l'examen abdominal.

3-Examen des aires ganglionnaires :

L'ensemble des malades de notre série n'avait pas des adénopathies palpables à l'examen des aires ganglionnaires.

III–Etude paraclinique :

A–Bilan de confirmation

1– Rectosigmoidoscopie :

La rectoscopie a été réalisée chez tous nos malades, nous a permis de préciser différents caractéristiques de la tumeur :

1.1 Distance de la marge anale :

Pour le siège des tumeurs palpables, on se base plus sur le toucher rectal que sur la rectoscopie.

Ces résultats sont une corrélation entre le toucher rectal et la rectoscopie.

La distance moyenne était de 6.1 cm entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale avec des extrêmes de 1 à 15 cm.

Dans 21 cas, la tumeur siégeait au niveau du rectum moyen ce qui représentait un pourcentage de 46,6% des malades.

Tableau 15: Répartition des malades selon le siège de la tumeur rectale

Siège de la tumeur	Nombre	Pourcentage
Bas rectum	20	44,5%
Rectum moyen	21	46,6%
Haut rectum	4	8.9%
Total	45	100,0%

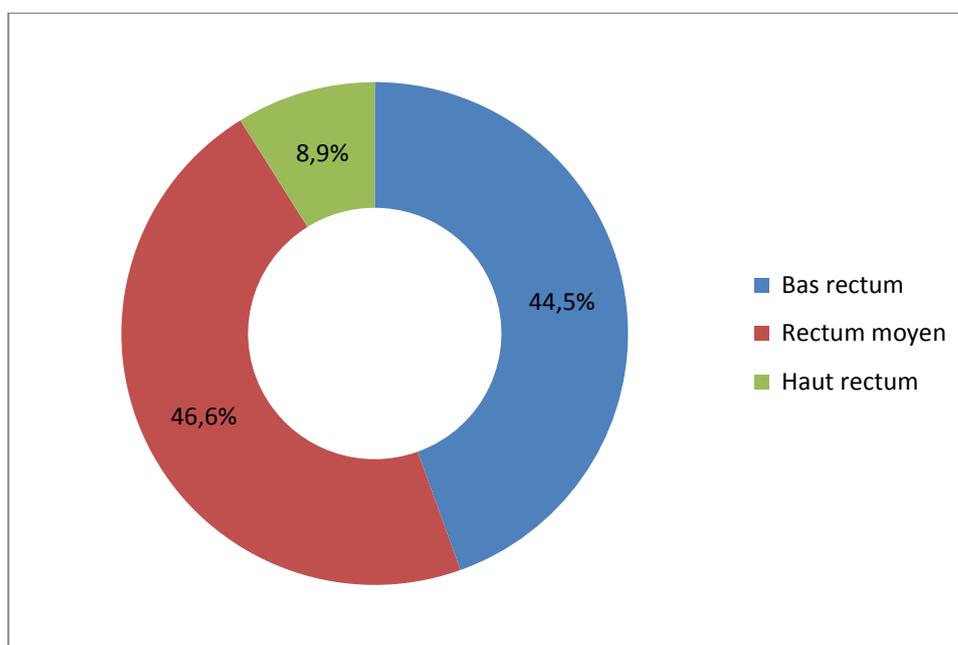


Figure 38: Répartition des malades selon le siège de la tumeur rectale

1.2 Aspect macroscopique :

Macroscopiquement, l'aspect le plus fréquemment retrouvé était l'aspect ulcéro-bourgeonnant, retrouvé chez 33 cas, soit 73.3%.

L'aspect végétant était le deuxième par ordre de fréquence avec 5 cas, soit 11.1%.

Tableau 16 : Répartition des malades selon l'aspect macroscopique de la tumeur rectale

Aspect macroscopique	Nombre	Pourcentage
Ulcéro-bourgeonnant	33	73.3%
Végétant	5	11.1%
Ulcéré	4	8.9%
Infiltrant	2	4.5%
Indéterminé	1	2.2%
Total	45	100.0%

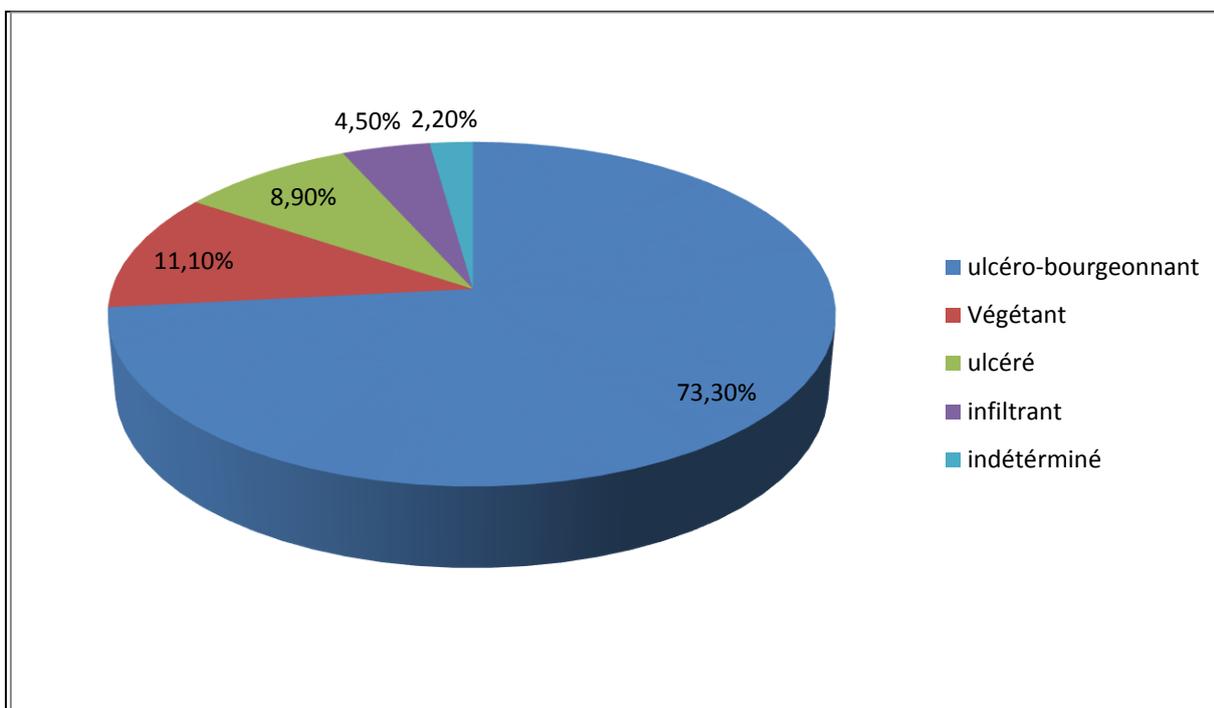


Figure39 : Répartition des malades selon l'aspect macroscopique de la tumeur rectale

1.3 Circonférence :

La tumeur était circonférentielle chez 25 patients (55.5%) et hémicirconférentielle chez 16 malades (35,6%).

Tableau 17: Répartition des malades en fonction de la circonférence de la tumeur rectale

Circonférence	Nombre	Pourcentage
Circonférentielle	25	55,5%
Hémicirconférentielle	16	35,6%
Non précisée	4	8,9%
Total	45	100,0%

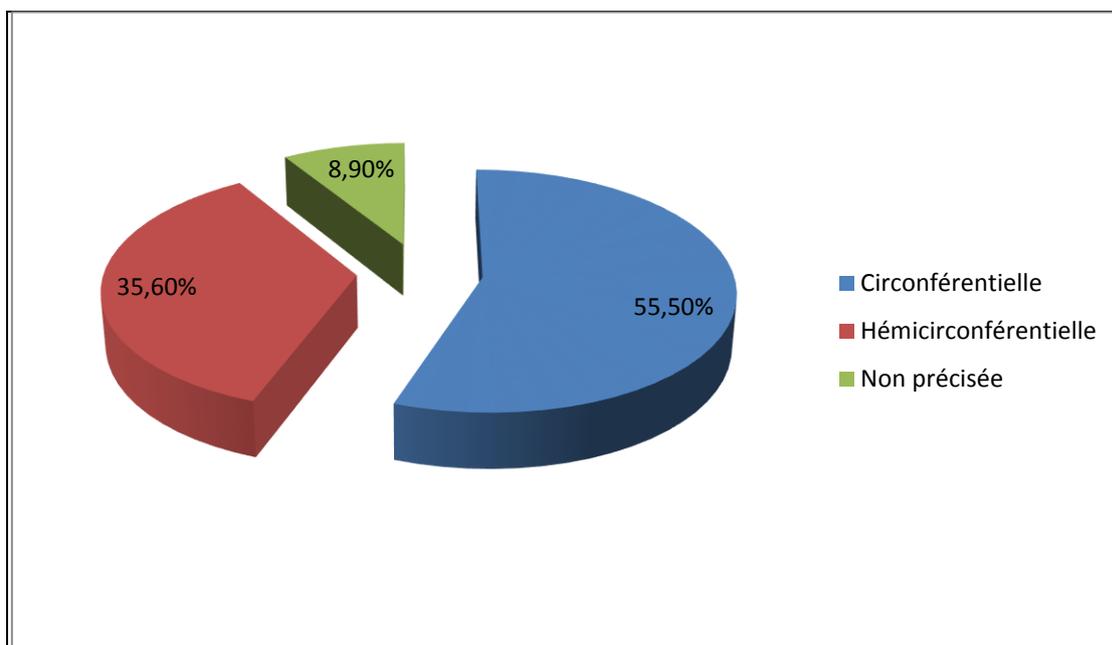


Figure40 : Répartition des malades en fonction de la circonférence de la tumeur rectale

1.4 caractère sténosant :

17.8% de tumeurs rectales étaient sténosantes et infranchissables tandis que 15.6% étaient franchissables malgré leur caractère sténosant.

Tableau 18: Répartition des malades en fonction du caractère sténosant de la tumeur à la rectosigmoidoscopie

Caractère sténosant	Nombre	Pourcentage
Sténosant infranchissable	8	17.8%
Sténosant franchissable	7	15,6%
Non sténosant	30	66.6%
Total	45	100,0%

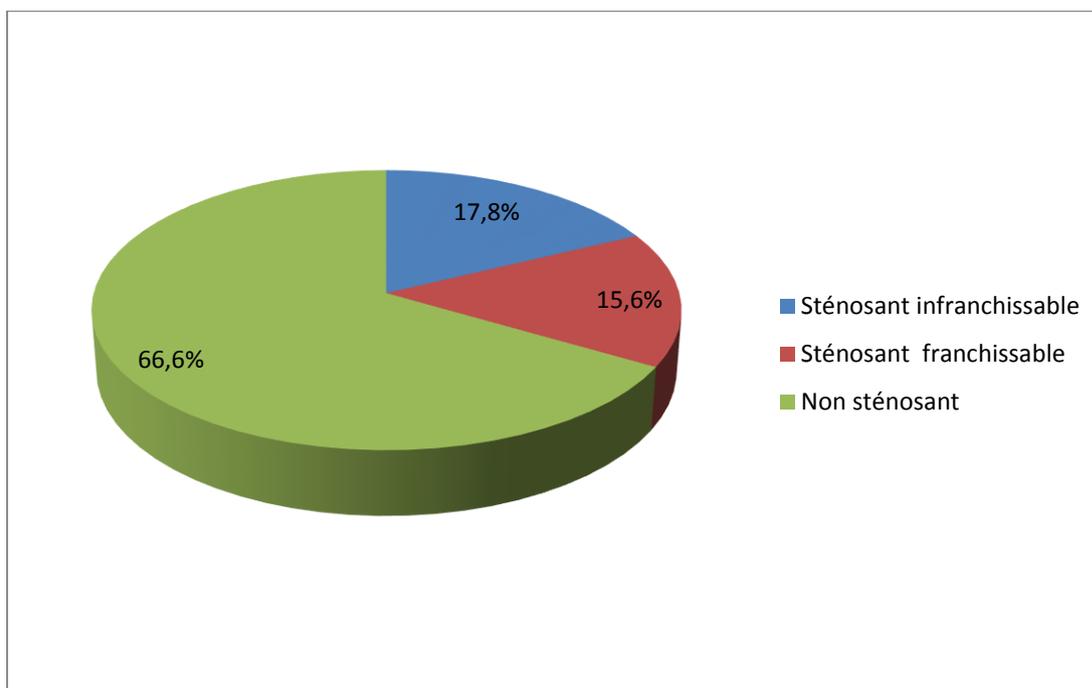


Figure 41: Répartition des malades en fonction du caractère sténosant de la tumeur à la rectoscopie

2. Biopsie :

L'étude histologique des biopsies effectuées lors de la rectoscopie ou de la coloscopie ont permis d'affirmer le type histologique et de préciser la différenciation tumorale ainsi que la présence ou non de la composante colloïde.

2.1 Type histologique :

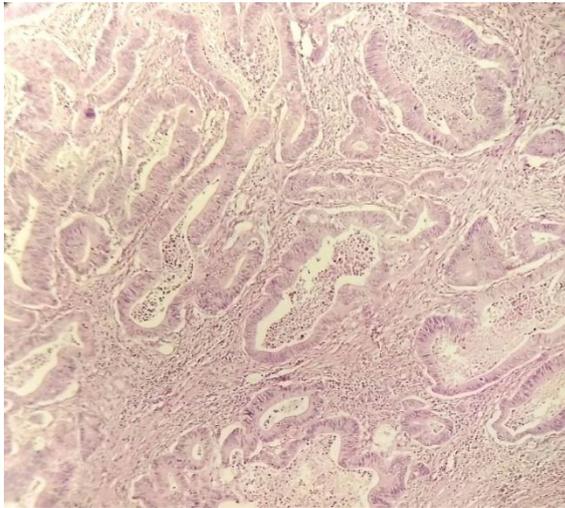
Les patients de notre série avaient tous un adénocarcinome Lieberkuhnien

2.2 Degré de différenciation :

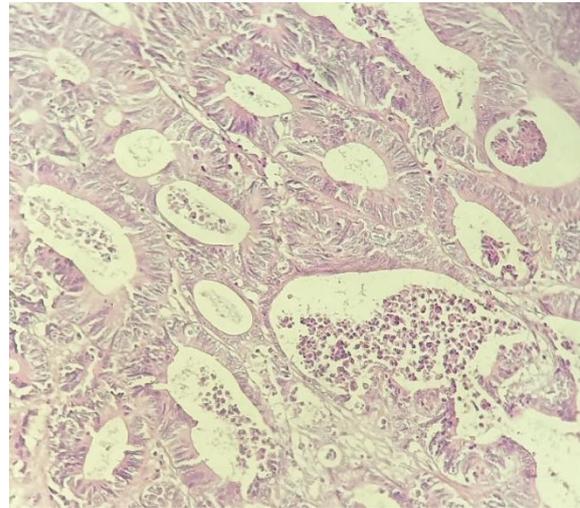
L'ADK moyennement différencié était le type histologique le plus fréquemment représenté dans notre série avec un pourcentage de 48.9%.

Tableau 19: Répartition des malades en fonction de degré de différenciation de leurs adénocarcinomes du rectum

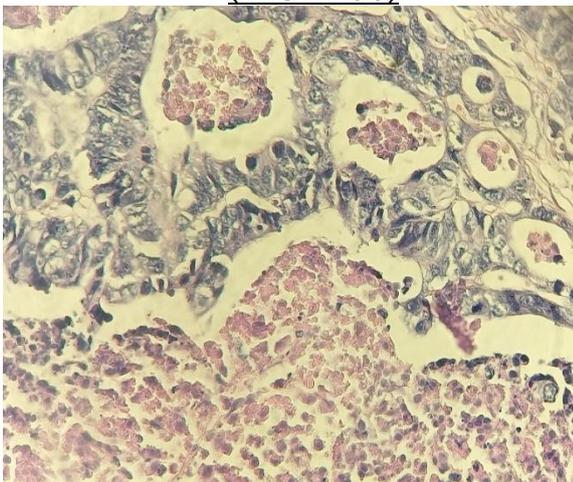
Degré de différenciation de l'ADK	Nombre	Pourcentage
Moyennement différencié	22	48,9%
Bien différencié	21	46,7%
Peu différencié	2	4,4%
Total	45	100,0%



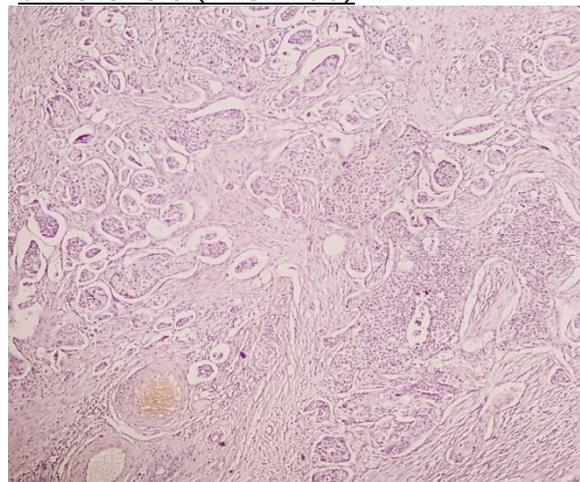
Adénocarcinome rectal bien différencié (HESx 200)



Adénocarcinome rectal moyennement différencié (HESx200)



Adénocarcinome rectal: glandes adossées, pseudostratification nucléaire, atypies cytonucléaires, mitoses (HESx 400)



Adénocarcinome rectal peu différencié (HESx 200)

Figure 42: Aspects histologiques des ADK des différents malades de notre série (service d'anatomie pathologique-CHU HASSAN II-Fès)

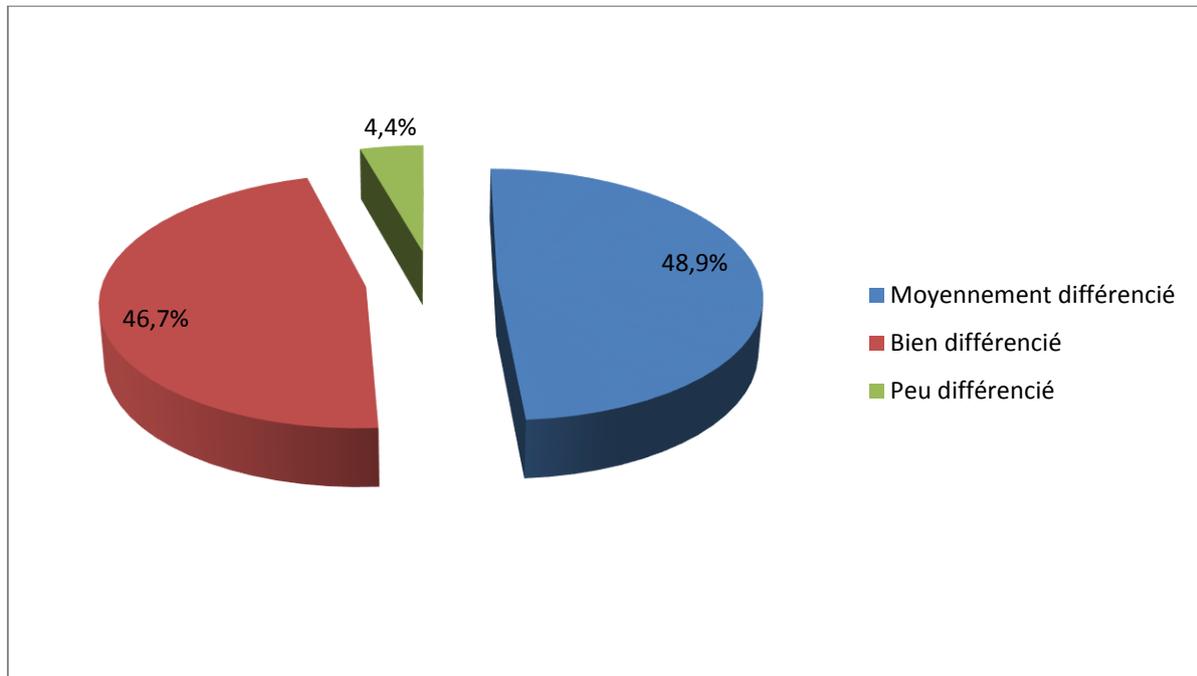


Figure 43: Répartition des malades en fonction de degré de différenciation de leurs adénocarcinomes du rectum

B-Bilan d'extension :

1. Locorégional

1.1 Coloscopie :

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

Réalisée chez tous les malades de notre série, dont 8 présentaient une tumeur sténosante infranchissable soit 17.8%.

1.1.1 Les polypes :

Parmi les patients de notre série, un seul malade avait un polype découvert lors de la réalisation de la coloscopie soit 2.2% de l'ensemble d'effectifs.

Tableau 20: Répartition des malades selon la présence de polypes lors de la réalisation de la coloscopie

Polype	Nombre	Pourcentage
Présent	1	2,2%
Absent	44	97,8%
Total	45	100,0%

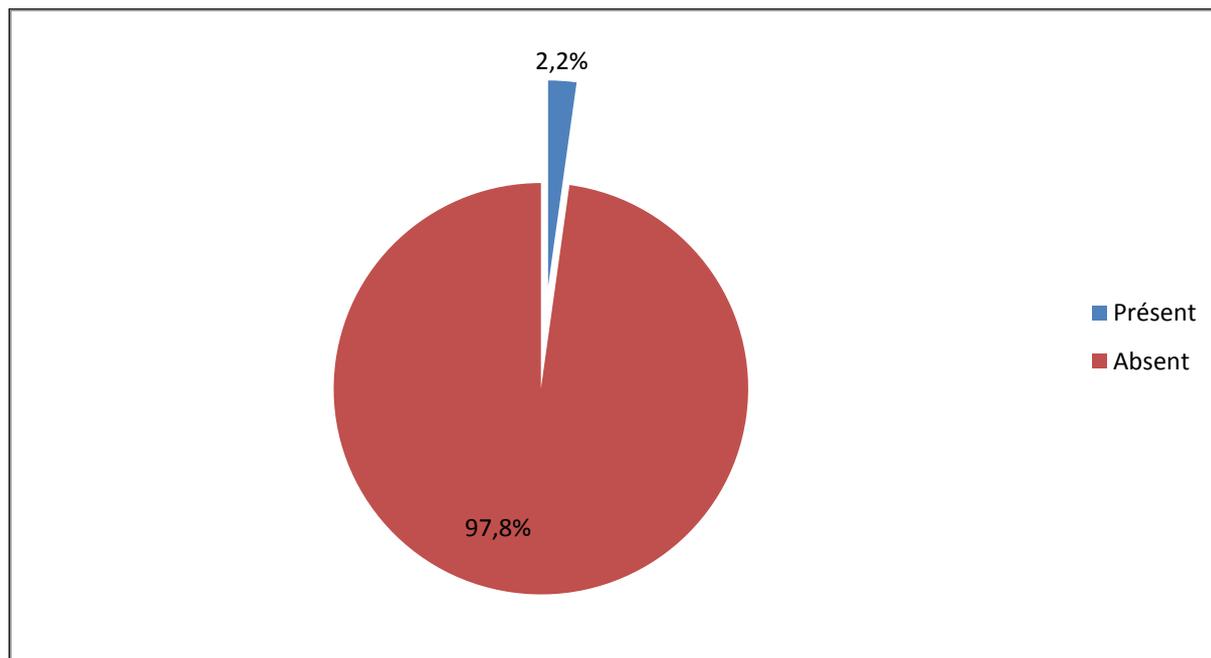


Figure 44 : Répartition des malades selon la présence de polypes lors de la réalisation de la coloscopie

1.1.2 Les tumeurs synchrones :

Aucun malade de notre série ne présentait de tumeur synchrone.

1.2 IRM pelvienne :

Elle a été réalisée chez 12 malades, ce qui représente un pourcentage de 26.7%, dont les résultats sont répartis comme suit:

- Un envahissement sphinctérien dans 4 cas.
- Une infiltration et adénopathies du méso rectum dans 6 cas
- L'IRM n'a pas objectivé une infiltration du mésorectum ou un envahissement sphinctérien chez les deux autres malades

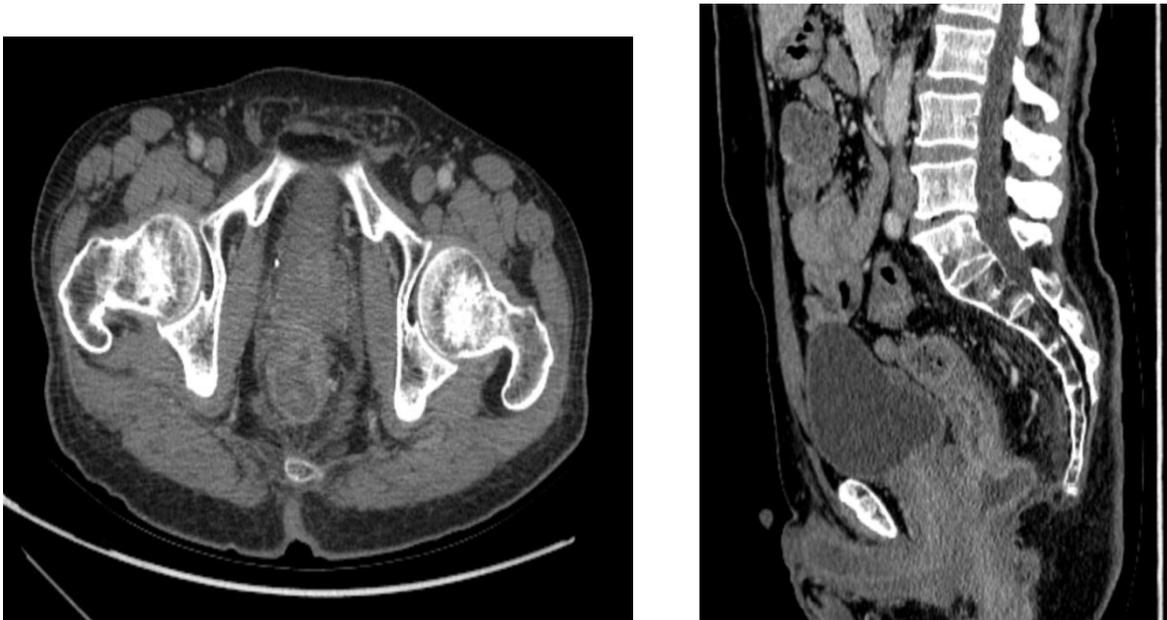


Figure 45: IRM pelvienne montrant un épaissement du bas et du moyen rectum avec infiltration du mésorectum chez un patient de notre série (service de radiologie-CHU HASSAN II-Fès)

2-A distance

2.1 TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

C'est le premier bilan d'extension à réaliser dans le cancer du rectum.

Elle a été réalisée chez tous nos malades donnant une évaluation exacte du siège de la tumeur, sa taille, ainsi que son extension locorégionale et à distance.

2.1.1 Siège de la tumeur :

Sur la TDM, 22 personnes présentaient une localisation mixte prédominant au niveau du moyen et du haut rectum en raison de la taille tumorale importante (soit 48.9%), 12 patients leurs tumeurs siégeaient au niveau du bas et moyen rectum (soit 26.7%), 7 se localisaient au niveau du moyen rectum (soit 15.6%) tandis que 4seulement se limitaient au bas rectum (soit 8.8%)

2.1.2 Taille de la tumeur :

La taille moyenne de la tumeur était de 6.74cm avec des extrêmes allant de 2 à 17cm.

2.1.3 Envahissement loco régional :

Chez 4 malades de notre série la TDM avait objectivé la présence d'envahissement loco régional soit 8.9% :

- Envahissement des annexes : 2 cas.
- Envahissement utérin : 1 cas
- Envahissement du muscle releveur de l'an us : 1 cas.

2.1.4 Adénopathies :

ADP du méso rectum :

La TDM a mis en évidence des ADP du méso rectum dans 25 cas soit 55.5%.

2.1.5 Oligométastases :

L'état oligométastatique comprend 3 à 5 métastases lentement progressives accessibles à un traitement local curatif.

a. Métastases hépatiques :

23 patients de notre série (soit 51.1%) avaient des métastases hépatiques dont 3 malades avaient 4 nodules (13%), 2 avaient 3 nodules (8.8%), 9 patients avaient 2 nodules (39.1%) et 9 autres avaient un nodule unique (39.1%)

Tableau 21: Répartition des malades ayant des métastases hépatiques en fonction de nombre de nodules secondaires

Nombre de nodule hépatique	Nombre de patients	Pourcentage
4 nodules	3	13.0%
3 nodules	2	8,8%
2 nodules	9	39,1%
1 nodule	9	39.1%
Total	23	100%

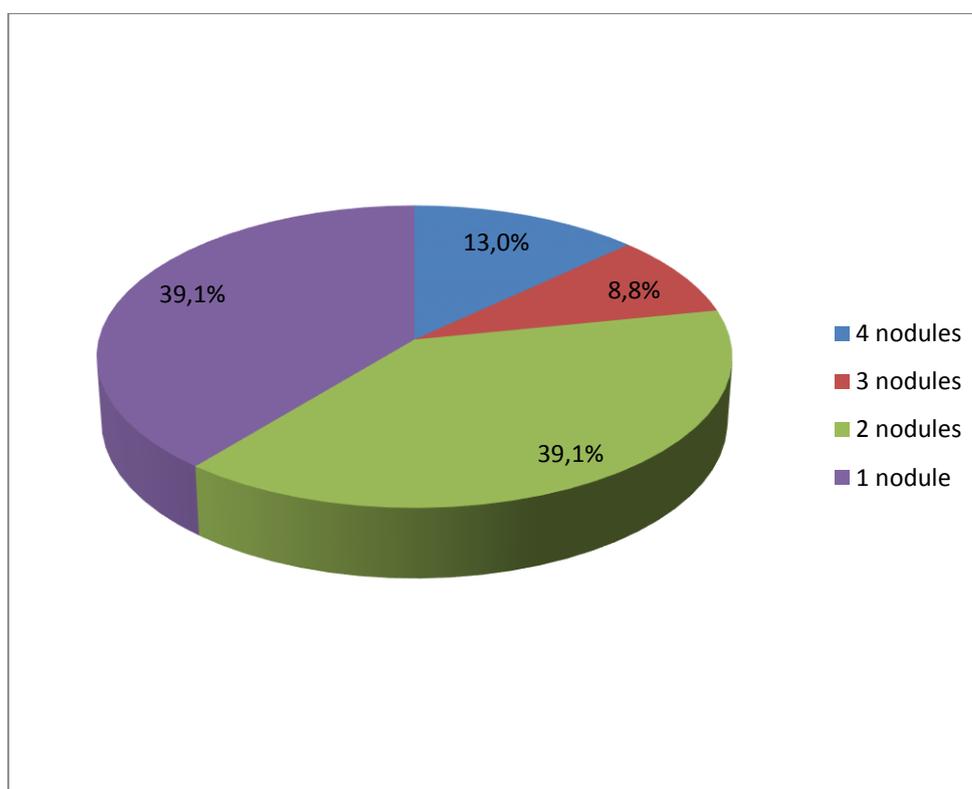


Figure46 : Répartition des malades ayant des métastases hépatiques en fonction de nombre de nodules secondaires



Figure 47 : Coupe scannographique montrant une lésion secondaire du segmentVIII chez un patient de notre série ayant un cancer du rectum oligométastatique (service de radiologie–CHU HASSAN II–Fès)

b. Métastases pulmonaires

11 patients de notre série avaient des métastases pulmonaires (24.5%) dont 3 malades avaient 2 nodules (27.3%) et 8 patients avaient un nodule unique au niveau du poumon(72.7%).

Tableau 22: Répartition des malades ayant des métastases pulmonaires en fonction de nombre de nodules secondaires

Nombre de nodule pulmonaire	Nombre de patients	Pourcentage
2 nodules	3	27,3%
1 nodule	8	72,7%
total	11	100,0%

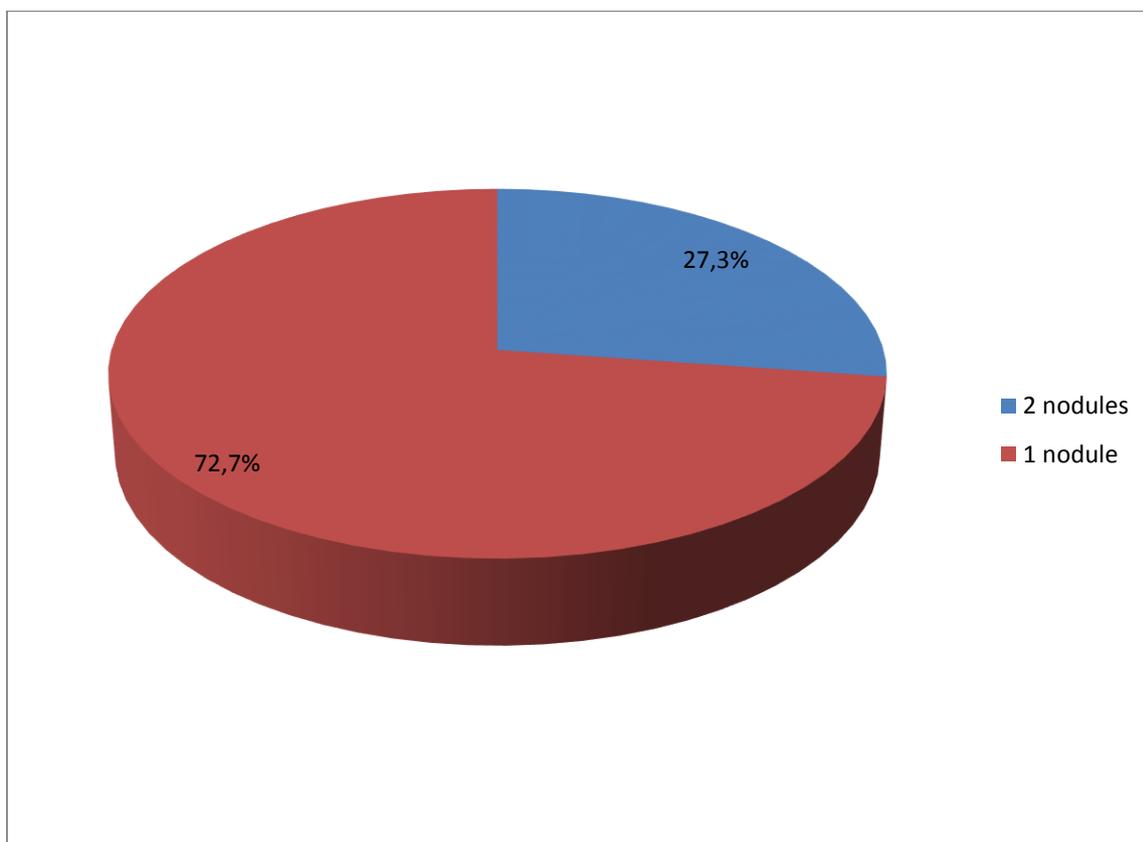


Figure 48 : Répartition des malades ayant des métastases pulmonaires en fonction de nombre de nodules secondaires

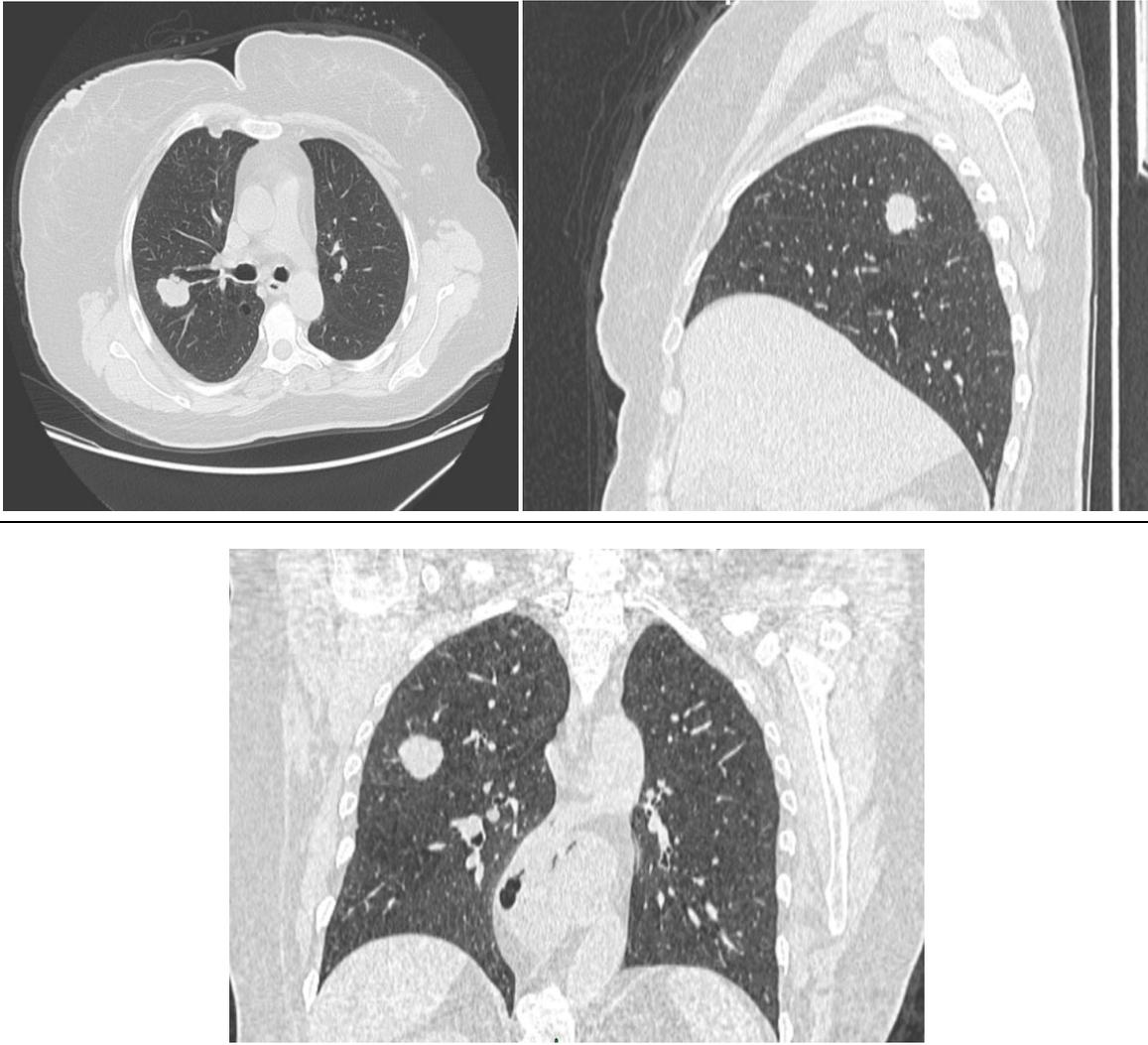


Figure49 : Images scannographiques montrant un nodule pulmonaire lobaire supérieur droit chez une patiente de notre série ayant un cancer du rectum oligométastatique (service de radiologie-CHU HASSAN II-Fès)

c. Métastases ganglionnaires :

4 patients de notre série (8.9%) avaient des localisations secondaires de leur ADK rectal au niveau du ganglion lombo-aortique et ils étaient au nombre de deux (2 ganglions) chez deux malades et une seule adénopathie lombo-aortique chez les 2 autres malades.

d. Métastases osseuses :

1 seul malade de notre série (2.2%) avait une métastase osseuse siégeant au niveau de la première vertèbre sacrée(S1)

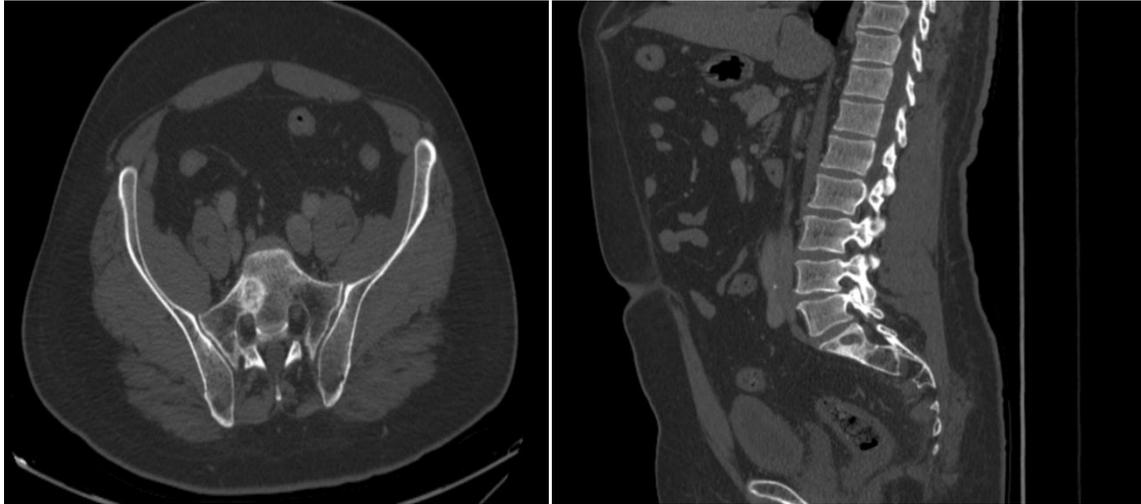


Figure50 : Image en IRM montrant une image ostéolytique et condensante au niveau de la 1^{ère} vertèbre sacrée (S1) chez un patient de notre série ayant un cancer du rectum oligométastatique (service de radiologie-CHU HASSAN II-Fès)

e. Métastases péritonéales :

1 seul malade de notre série avait un nodule péritonéal soit 2.2% de l'ensemble d'effectifs.

f. Autres :

2 Patients avaient des métastases au niveau pulmonaire et hépatique (4.4%)

2 Patients avaient une métastase osseuse siégeant chez les deux au niveau de la 1^{ère} vertèbre sacrée associée à une ADP lomboaortique (4.4%)

1 patient avait deux nodules pulmonaire associés à une adénopathie lomboaortique.

Tableau 23 : Répartition des malades en fonction de siège des métastases

Siège de la métastase	Nombre	Pourcentage
Hépatique	23	51,1%
Pulmonaire	11	24,5%
Hépatique+pulmonaire	2	4.4%
Lomboaortique	4	8.9%
osseuse	1	2.2%
Péritonéale	1	2.2%
osseuse+lomboaortique	2	4.4%
Pulmonaire+lombo-aortique	1	2.2
Total	45	99.9%

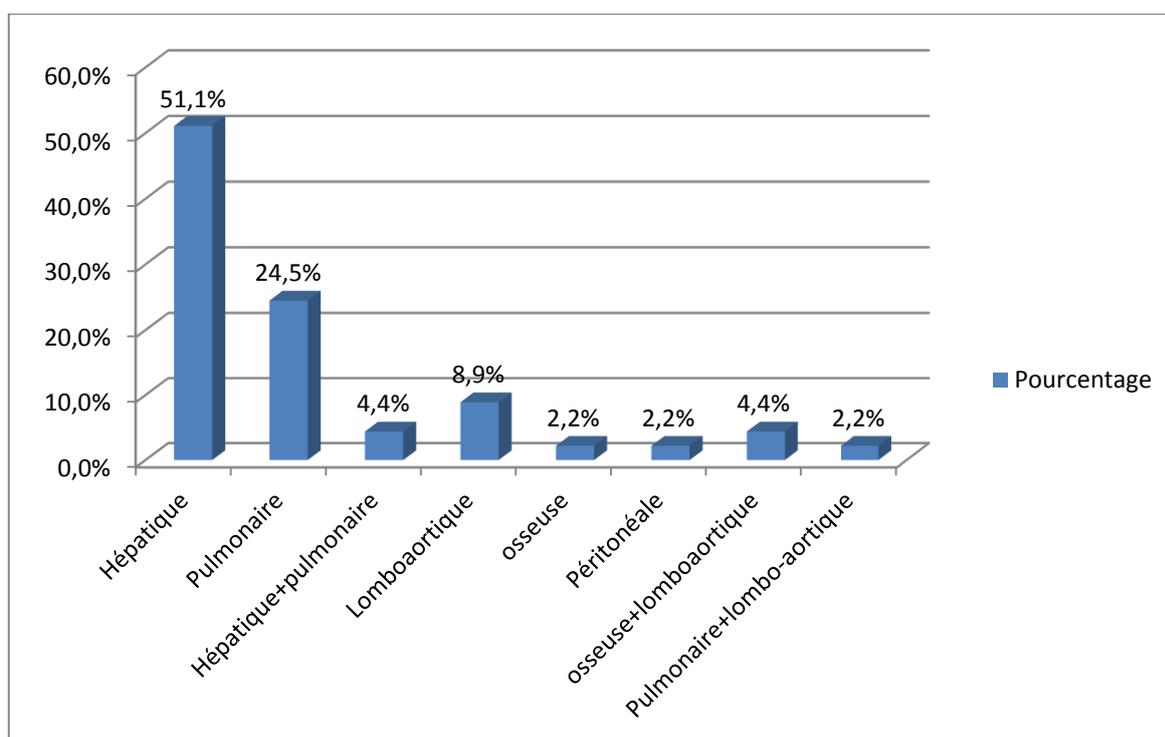


Figure51 : Répartition des malades en fonction de siège des métastases



Figure 52 : Coupes scannographiques montrant une métastase hépatique associée à deux nodules pulmonaires chez un patient de notre série ayant un épaissement du moyen et du haut rectum (service de radiologie-CHU HASSAN II-Fès)

2.2 Echographie hépatique ciblée :

5 patients de notre série ont bénéficié d'une échographie hépatique ciblée, soit 11.1%, suite à la découverte sur la TDM TAP de lésions secondaires au niveau hépatique dont un seul patient avait juste les lésions en faveur des angiomes hépatiques porteur aussi d'une adénopathie lombo-aortique.

2.3 IRM hépatique :

65 % des patients de notre série ayant un cancer du rectum initialement oligométastatique au niveau hépatique avaient bénéficié d'une IRM hépatique.

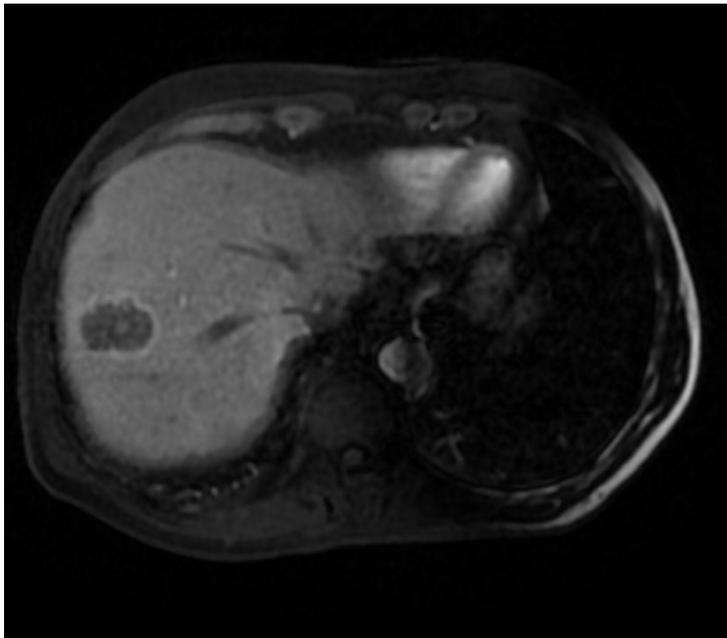


Figure53 : Aspect en IRM de diffusion d'une métastase de ségment VIII hépatique chez un patient de notre série ayant un cancer du rectum oligométastatique (service de radiologie–CHU HASSAN II–Fès)

2.4 Scintigraphie osseuse :

3 patients de notre séries ont bénéficié de la scintigraphie osseuse soit 6.6% de l'ensemble d'effectifs montrant une hyperfixation osseuse suite à la présence des anomalies radiologiques sur la TDM TAP.

2.5 Pet–scanner :

Seulement un malade de notre série qui a pu réaliser un pet–scanner suite à la présence de lésion ostéolytique d'allure secondaire au niveau de la 1ère vertèbre sacrée objectivant un hypermétabolisme lombo–aortique gauche suspect et une lyse osseuse de S1 secondaire.

IV-Prise en charge thérapeutique :

A-Radiothérapie néoadjuvante :

Les patients de notre série ont été tous sélectionnés pour un traitement néoadjuvant.

Quatre paramètres ont été pris en considération lors de la réalisation des séances de radiothérapie:

- La dose totale
- Le fractionnement
- Le nombre de séances
- L'étalement

Parmi les patients de notre série, 10malades ont bénéficié d'une radiothérapie seule soit 22.2% de l'ensemble d'effectifs selon un protocole long chez un seul cas, unprotocole intermédiaire (39Gray) chez 7 cas et un protocole court (25 Gy) chez les 2 autres cas en raison de leurs états généraux altérés, leurs âges et leurs antécédents de cardiopathie ne leur permettant pas de tolérer la chimiothérapie,

Dans le protocole long ,une dose totale de 50Gy a été répartie sur 25 séances de 5Gy/fraction sur une durée totale de 41 jours ,dans le protocole intermédiaire, la dose totale a été répartie sur 13 séances de 3Gy par cure et étalée sur une durée moyenne de 18.7 jours et dans le protocole court, la dose totale a été répartie sur 5 séances de 5 Gy par cure et étalée sur une durée moyenne de 6 jours.

B-Chimiothérapie concomitante :

33 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie par voie orale ou systémique concomitante à la radiothérapie selon un protocole long (45 à 50.4Gy d'irradiation), cette dose totale a été étalée sur une durée moyenne de 38.2 jours,

- RCC utilisant la Capécitabine (Xeloda) à dose conventionnelle 800 mg/m²/12h, 5 jours/7 pendant les 5 semaines de l'irradiation, utilisée chez 16 malades (48.5%),
- RCC associant une chimiothérapie systémique chez 17 cas soit 51.5% utilisant :
 - Soit le Folfox (Oxaliplatine+LV5FU2 simplifié), utilisés chez 6 patients (18.2%) .
 - Soit le Xelox (capécitabine+oxaliplatine), utilisés chez 11 malades (33.3%)

C-Chimiothérapie d'induction :

2 cas de notre série ayant une métastase pulmonaire jugée initialement potentiellement résecable ont bénéficié d'une chimiothérapie première à base de FOLFOX chez le premier patient suivie d'une radiothérapie seule selon un protocole intermédiaire puis une chirurgie de la tumeur primitive rectale a été retenue lors de la RCP mais le patient s'est perdu de vue.

Une chimiothérapie première à base de XELOX a été faite chez le deuxième cas suivie d'une RCC comprenant une chimiothérapie systémique à base de FOLFOX et un protocole long de radiothérapie et ensuite une chirurgie de la tumeur primitive rectale.

La chirurgie du nodule pulmonaire métastatique n'a pas été retenue suite à sa régression en taille sur la TDM d'évaluation.

Tableau 24 : Répartition des malades en fonction des protocoles de radiothérapie utilisés en néo-adjuvant

Protocole de radiothérapie néoadjuvante	Nombre	Pourcentage
Protocole court	2	4.4%
Protocole intermédiaire	8	17.8%
Protocole long	35	77.8%

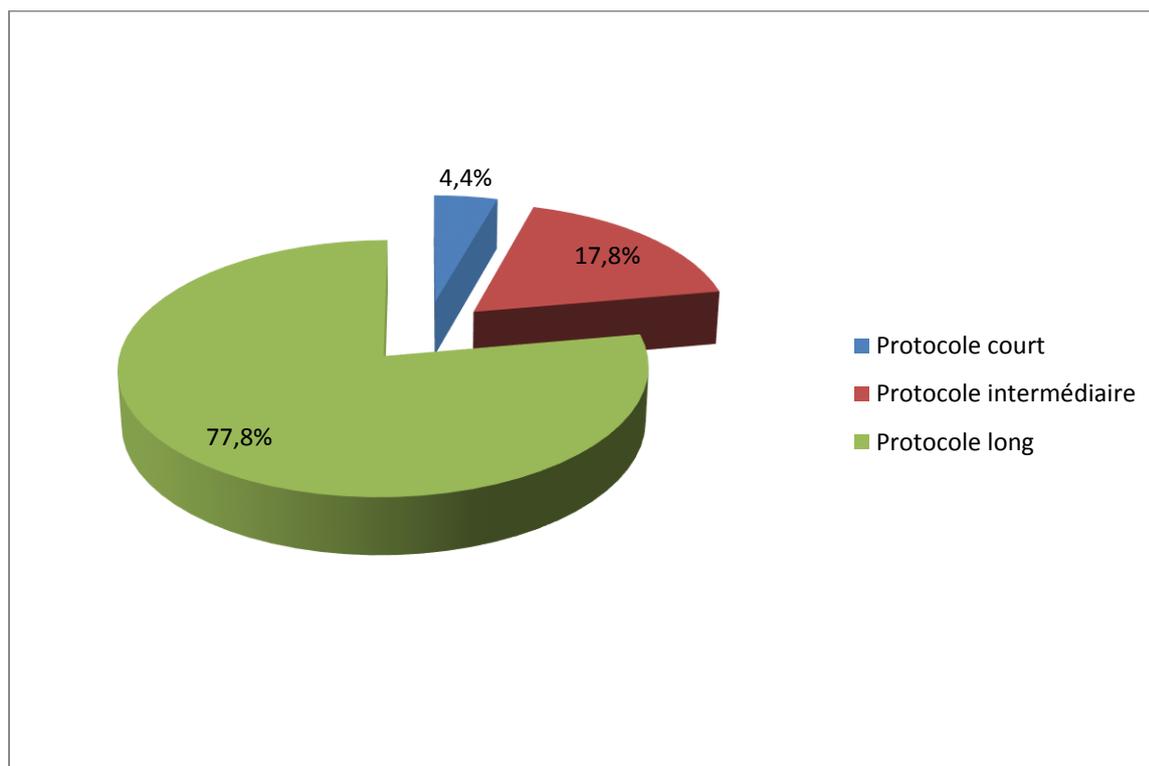


Figure 54 : Répartition des malades en fonction des protocoles de radiothérapie utilisés en néo-adjuvant

Tableau 25: Répartition des malades en fonction des protocoles utilisés en néo-adjuvant

Protocole	Nombre	Pourcentage
RTH exclusive	10	22.2%
RCC utilisant le XELODA	16	35.6%
RCC+CMT systémique	17	37.8%
Chimiothérapie première	2	4.4%
Total	45	100.0%

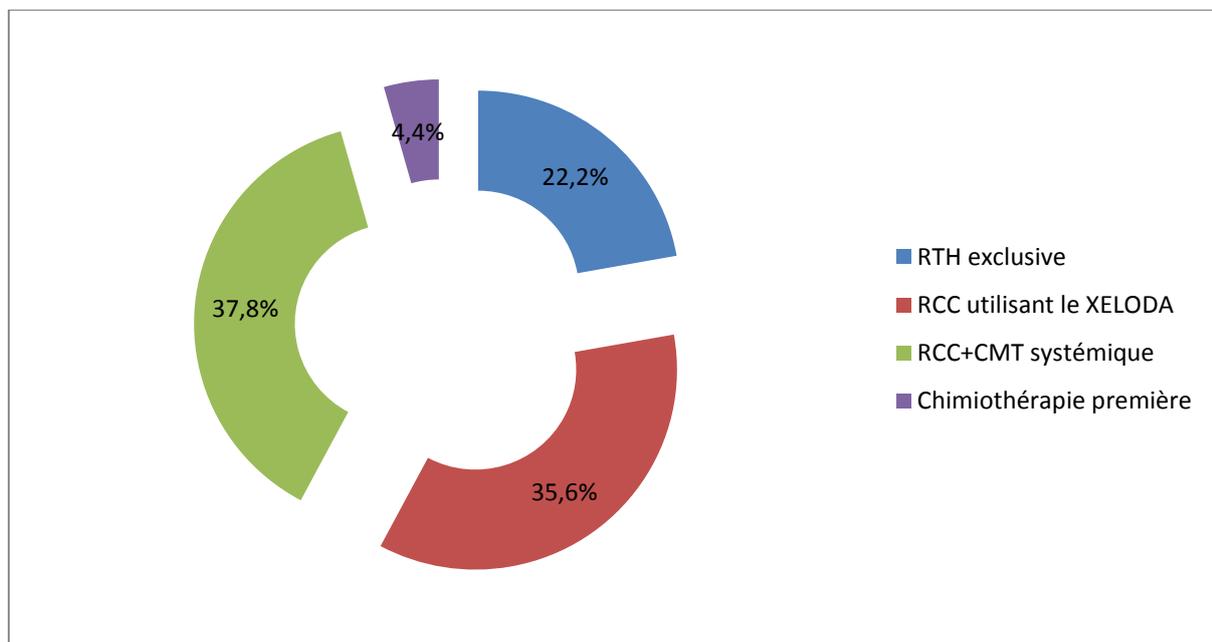


Figure 55 : Répartition des malades en fonction des protocoles utilisés en néo-adjuvant

D-Toxicité du traitement néoadjuvant :

5 malades (11.1%) ont développé des effets secondaires de la radiothérapie dont 2 patients ont fait apparaître une rectite radique grade I (4.4%), 2 autres ont développé une radiodermite grade I(4.4%) et une malade a présenté une fistule recto-vaginale(2.3%).

Tableau 26 : Répartition des malades en fonction des effets secondaires post-radiques

Toxicité du traitement néo-adjuvant	Nombre	Pourcentage
Pas d'effets secondaires	40	88,9%
Rectite grade I	2	4,4%
Fistule recto-vaginale	1	2.3%
Radiodermite grade I	2	4.4%
Total	45	100,0%

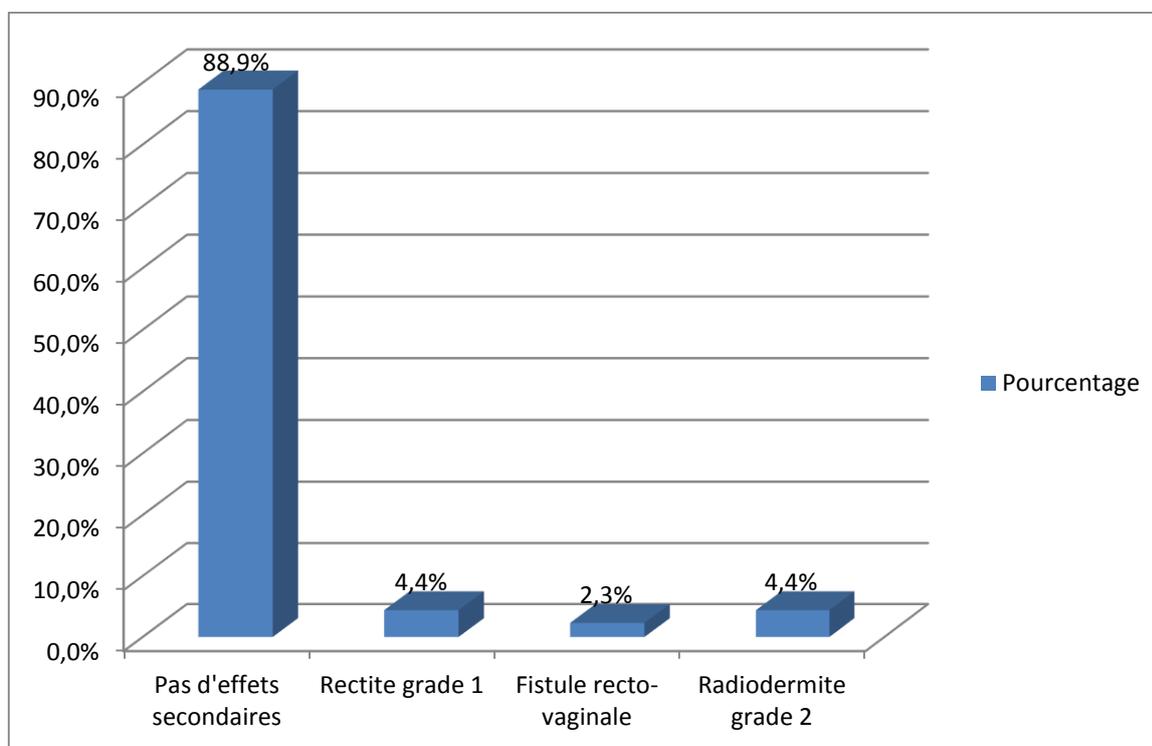


Figure56 : Répartition des malades en fonction des effets secondaires post-radiques

E-Evaluation après traitement néo-adjuvant :

L'évaluation de la réponse au traitement néo-adjuvant a été faite par la TDM TAP.

6 patients ont été perdus de vue juste après le traitement néo-adjuvant et n'ont pas pu alors réaliser leurs scanners et un patient on n'a pas trouvé sa TDM dans le dossier.

- Evaluation de la tumeur primitive après traitement néo-adjuvant :
 - Régression de l'épaississement tumoral rectal chez 17malades.
 - Stabilité de l'épaississement tumoralrectal chez 15malades.
 - Augmentation en taille de l'épaississement tumoral chez 6 malades

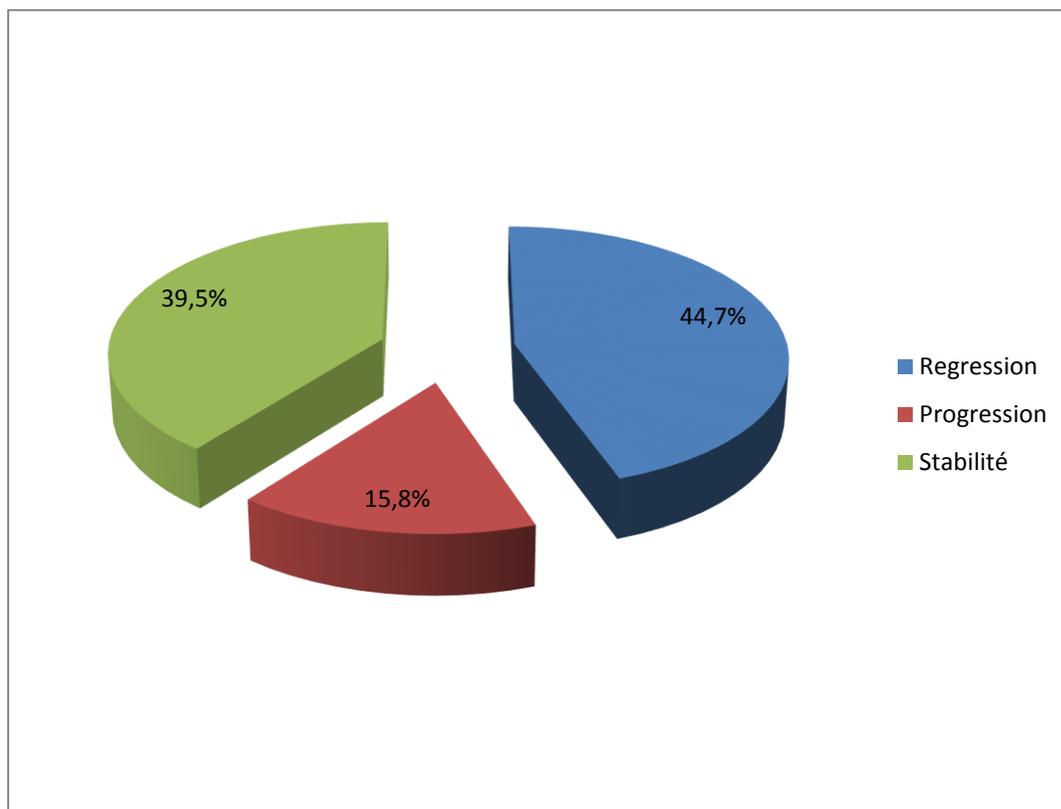


Figure 57: Répartition des malades selon l'évolution de la tumeur rectale primitive après traitement néo-adjuvant

- Evaluation des lésions secondaires après traitement néo-adjuvant:
 - Régression des lésions secondaires chez 10 malades.
 - Stabilité des lésions secondaires chez 12 malades.
 - Progression des métastases chez 16 malades

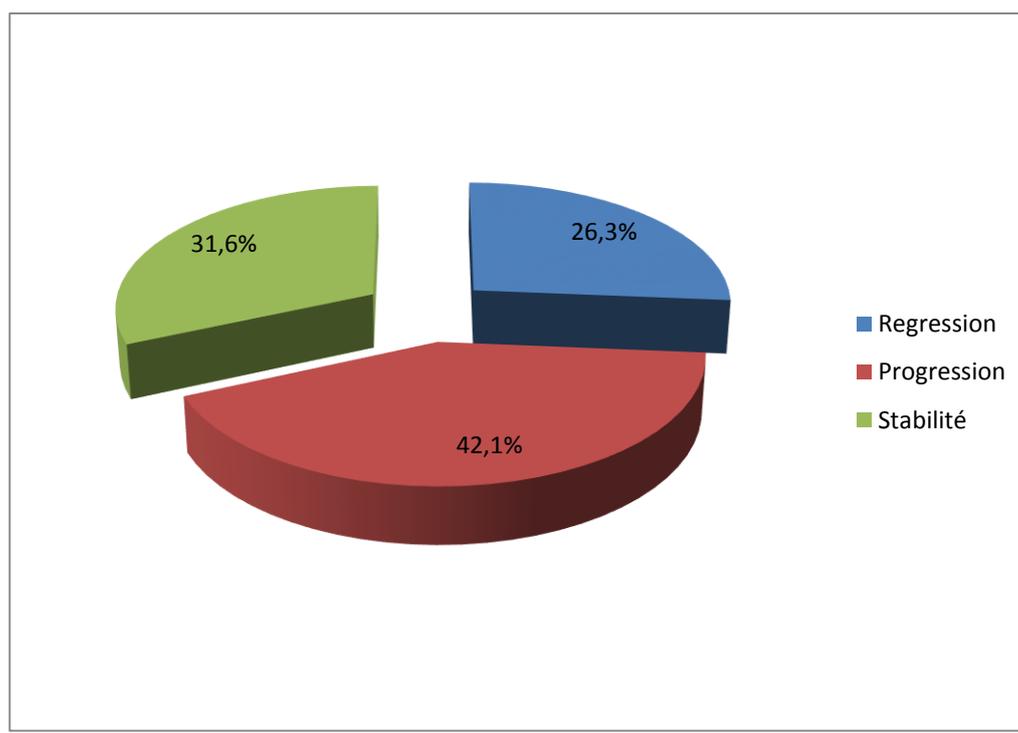
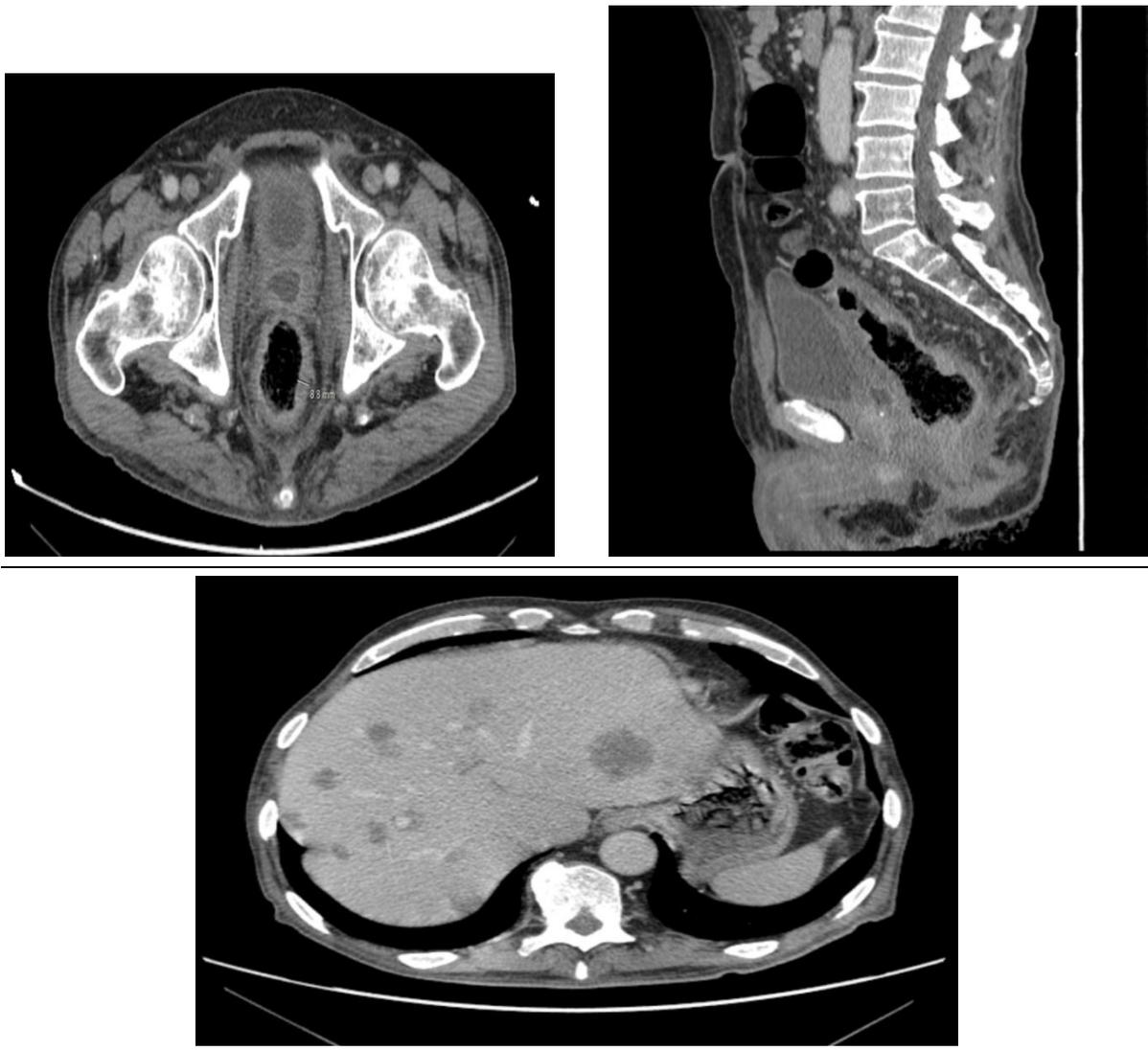


Figure 58: Répartition des malades selon l'évolution de leurs métastases d'origine rectale après traitement néo-adjuvant



A



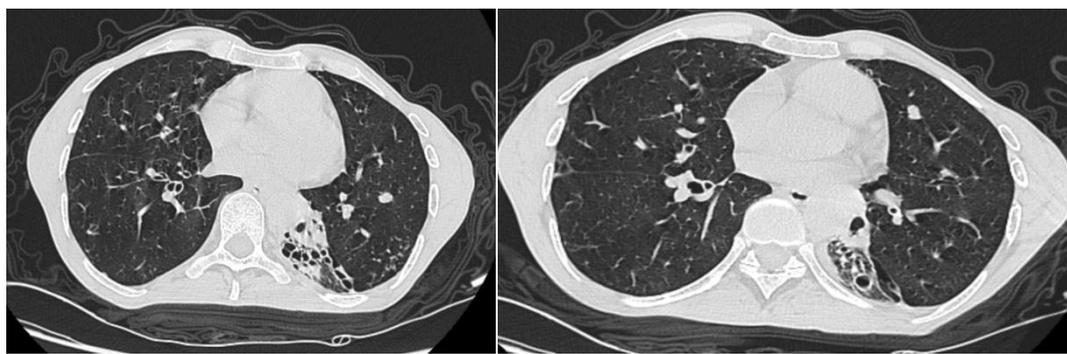
B

Figure 59 : Images scannographiques montrant chez le même patient :

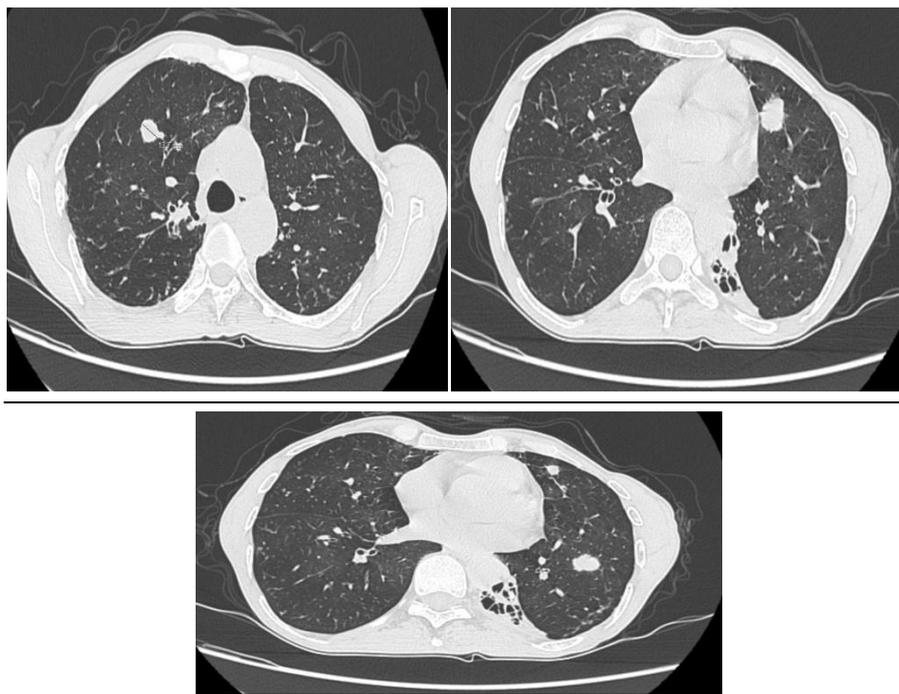
A- Un épaississement du bas et moyen rectum avec une métastase hépatique du segment IV chez un patient de notre série avant traitement néo-adjuvant

B- Une nette régression de l'épaississement tumoral avec augmentation en nombre et en taille des métastases hépatiques après traitement néo-adjuvant

(Service de radiologie-CHU HASSAN II-Fès)



A



B

Figure 60 : imagescannographiques montrant chez le même patient :

A- Deux nodules pulmonaires associés à un épaississement du moyen et du haut rectum avant traitement néo-adjuvant

B- Une augmentation en nombre et en taille des nodules pulmonaires après traitement néo-adjuvant

(Service de radiologie-CHU HASSAN II-Fès)

F –Chirurgie :

1–Opérabilité :

Parmi les 45 patients de notre série, une intervention chirurgicale a été réalisée pour 27 cas soit 60 % de l'ensemble d'effectifs.

Tableau 27: Répartition des malades en fonction de leur opérabilité

Opérabilité	Nombre	Pourcentage
Malades opérés	27	60%
Malades non opérés	18	40%
Total	45	100,0%

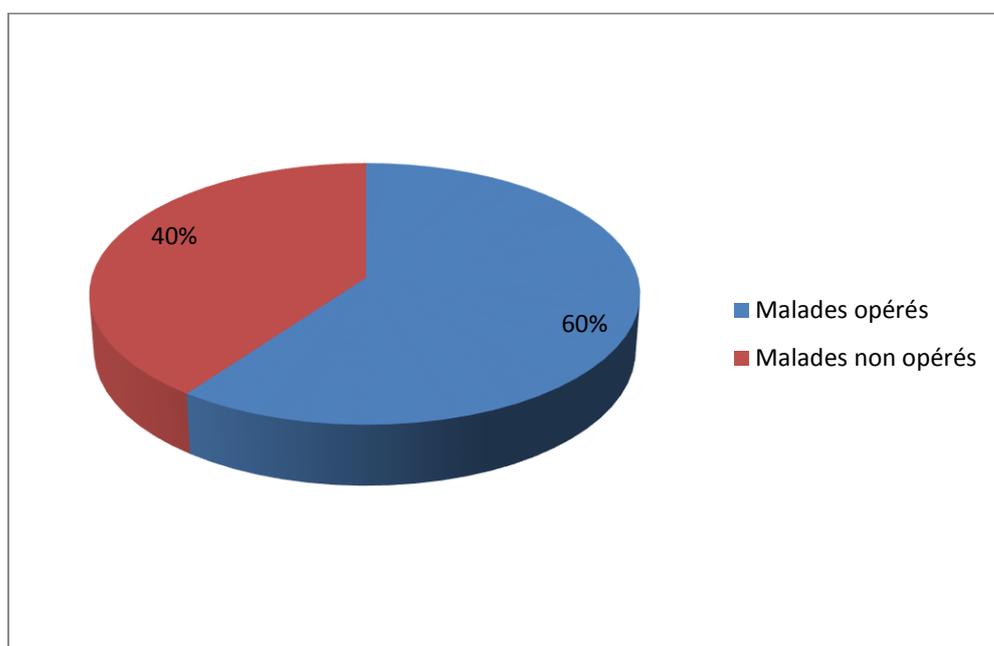


Figure 61 : Répartition des malades en fonction de leur opérabilité

18 patients, soit 40% de l'ensemble d'effectifs n'étaient pas opérés, dont les causes sont comme suite :

- 1 patient était non anesthésiable
- 7 patients ont été perdus de vue après fin du traitement néo-adjuvant
- 2 patients avaient une tumeur non résécable
- 8 patients non opérables en raison de la progression des métastases malgré le traitement néo-adjuvant

2- Chirurgie de la tumeur rectale et de la métastase:

Une chirurgie carcinologique a été réalisée chez 9 cas dont 6 malades ont bénéficié d'une métastasectomie hépatique simultanée à la chirurgie de la tumeur primitive, 2 autres en ont bénéficié dans un deuxième temps opératoire après chimiothérapie adjuvante et une patiente a bénéficié d'une lobectomie supérieure droite après chimiothérapie adjuvante.

3-Délai entre le traitement néo-adjuvant et la prise en charge

Chirurgicale :

Le délai entre la fin du traitement néo adjuvant et la chirurgie dans notre série était d'une moyenne de 11.1 semaines. La durée la plus courte était de 3 semaines et la plus longue de 28 semaines (chez une patiente perdue de vue pendant 3 mois).

4- Chirurgie de la tumeur rectale primitive :

Le tableau suivant illustre les résultats retrouvés chez nos patients :

Tableau 28 : Répartition des malades selon le type de résection

Type de résection	Nombre	Pourcentage
Résection antérieure du rectum	20	74%
Résection inter-sphinctérienne	4	14,9%
Amputation abdomino-périnéale	3	11.1%
Total	27	100,0%

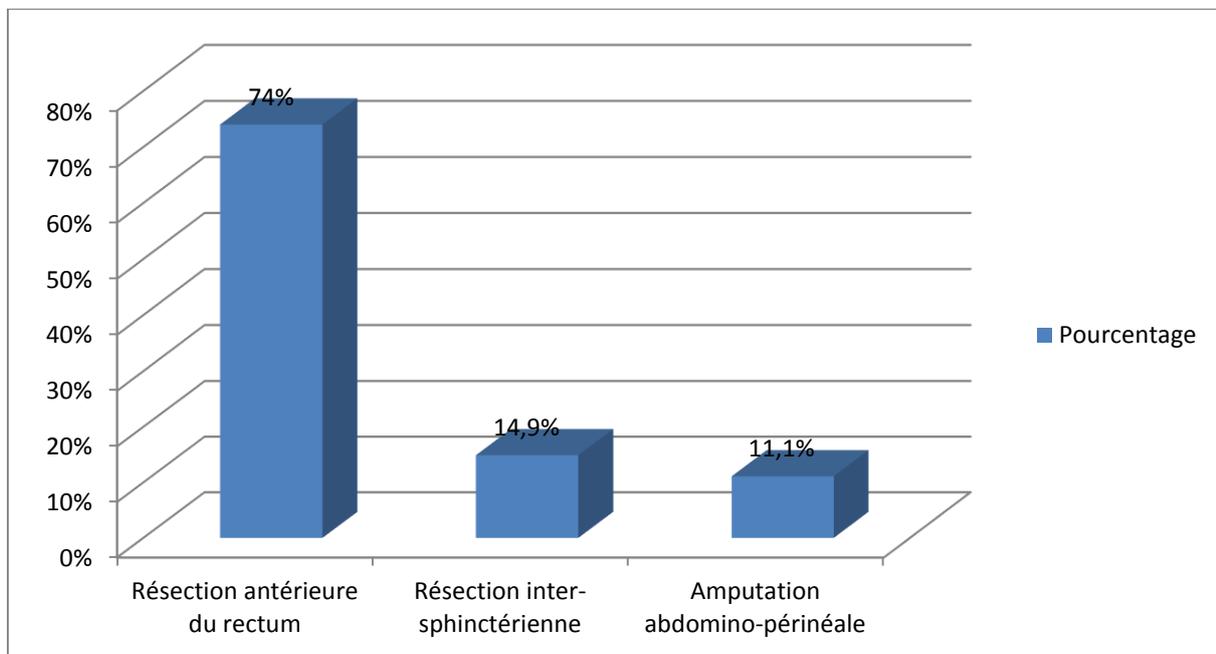


Figure 62 : Répartition des malades selon le type de résection

La décision du type d'intervention chirurgicale a été prise lors de la RCP dont plusieurs critères se prennent en considération notamment la localisation de la tumeur et son évolutivité.

Dans notre série, la résection antérieure du rectum était l'intervention la plus représentée, faite chez 20 malades soit 74% de l'ensemble d'effectifs opérés.

4 cas (14.9%) ont bénéficié d'une résection inter-sphinctérienne.

L'amputation abdomino-périnéale a été réalisée chez 3 patients, soit 11.1 % de l'ensemble des malades opérés.

5-Chirurgie des métastases :

5.1 Métastases hépatiques :

8 malades ont bénéficié d'une métastasectomie concernant un ou deux nodules hépatiques d'une façon simultanée à la chirurgie de la tumeur rectale chez 6 cas et dans un deuxième temps opératoire après chimiothérapie adjuvante chez les deux autres cas.

Les 17 cas restants de 25 patients ayant un cancer du rectum métastatique au niveau hépatique n'ont pas été opérés pour les raisons suivantes :

- 4 patients ont été perdus de vue après traitement néo-adjuvant
- 1 patient a bénéficié d'une métastasectomie par thermofusion
- 1 patient a refusé la métastasectomie
- La métastasectomie n'a pas été retenue chez 9 cas devant la progression de leurs maladies métastatiques.
- 1 patient avait une métastase jugée non résecable lors de la RCP malgré le traitement adjuvant.
- 1 patient avait une tumeur rectale non résecable après traitement néo-adjuvant.

Tableau 29 : Répartition des malades ayant des métastases hépatiques en fonction de leur opérabilité

Patients ayant des métastases hépatiques	Nombre	Pourcentage
Non opérés	17	68 %
Opérés	8	32 %
Total	25	100 %

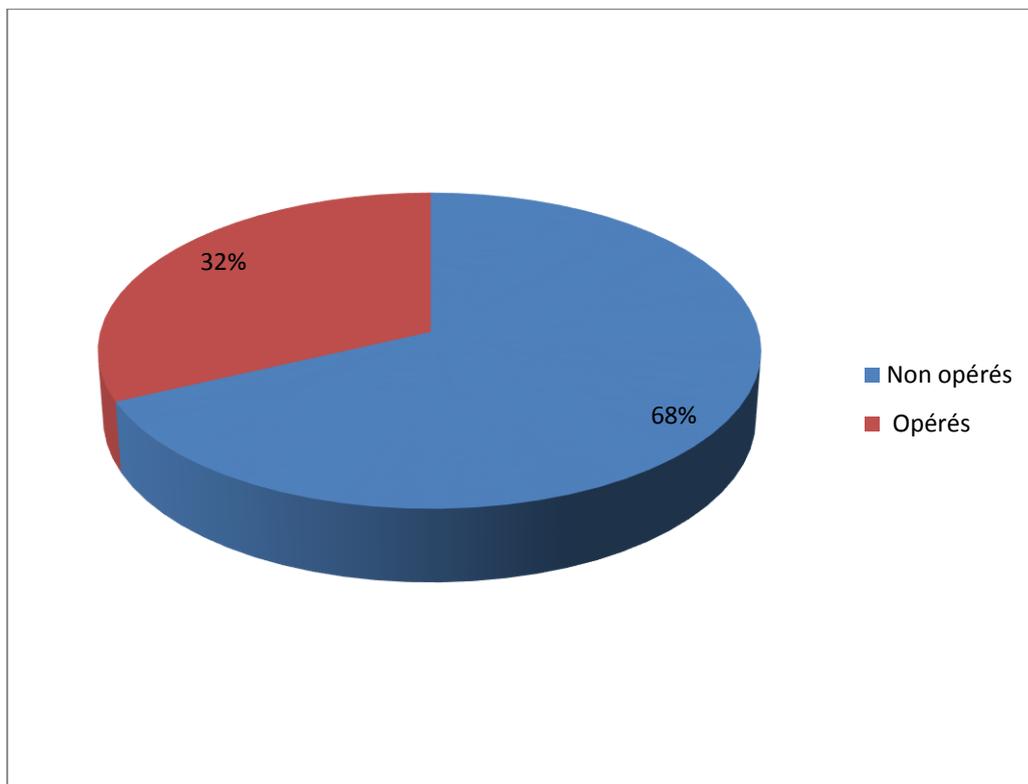


Figure 63 : Répartition des malades ayant des métastases hépatiques en fonction de leur opérabilité

5.2 Métastase pulmonaire :

14 malades avaient des nodules pulmonaires métastatiques.

Une lobectomie supérieure droite a été réalisée chez un seul cas après chimiothérapie adjuvante

Les 13 malades restants n'ont pas été opérés pour les raisons suivantes :

- Une progression de la maladie métastatique chez 5 patients.
- Une régression en taille du nodule pulmonaire chez 2 patients.
- 2 patients ont été perdus de vue après traitement néo-adjuvant.
- 1 patient était non anesthésiable.
- 1 patient avait une tumeur rectale non résecable.
- 1 patient avait des nodules pulmonaires jugés non résecables.
- 1 patient âgé dont l'état général n'était pas compatible avec une chirurgie thoracique.

Tableau 30 : Répartition des malades ayant des métastases pulmonaire en fonction de leur opérabilité

Patients ayant des métastases pulmonaires	Nombre	Pourcentage
Opéré	1	7,1%
Non opéré	13	92.9%
Total	14	100,0%

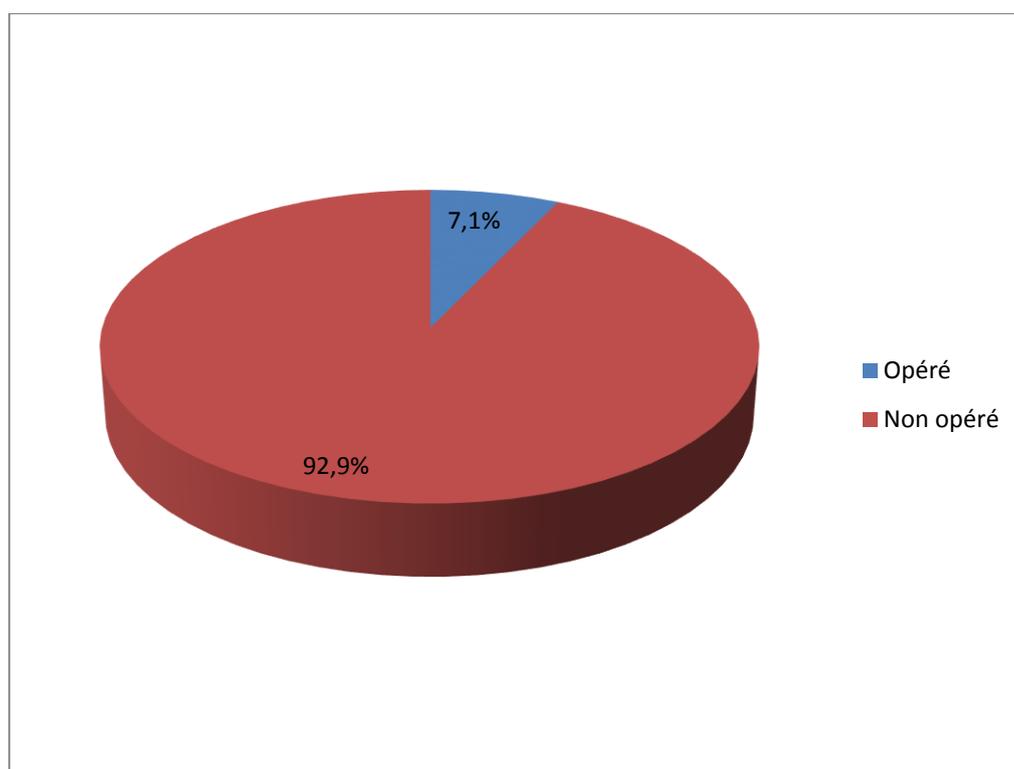


Figure 64 : Répartition des malades ayant des métastases pulmonaires en fonction de leur opérabilité

5.3 Métastases ganglionnaires :

Parmi les 7 malades ayant des adénopathies lomboaortiques issues de leurs tumeurs rectales, le curage ganglionnaire a été indiqué chez 2 cas lors de la RCP en association avec la chirurgie de la tumeur rectale mais qui n'a pas été fait suite à la progression de la maladie métastatique.

6- Chirurgie de la tumeur primitive rectale et de la métastase versus chirurgie de la tumeur rectale seule :

Tableau 31 : Comparaison entre les malades ayant bénéficié d'une chirurgie de la tumeur rectale primitive et de la métastase versus chirurgie rectale seule

	Groupe A	Groupe B
Pourcentage	33.3%	66.7%
Complications post-opératoires	33.3%	33.3%
Récidive locale	11.1%	11.1%
Récidive à distance	33.3%	55.6%
Survie à 3ans	77.8%	61.1%
Survie à 5ans	66.7%	50%

Groupe A : patients ayant reçu une chirurgie de la tumeur rectale primitive et de la métastase

Groupe B : patients ayant bénéficié d'une cure chirurgicale de la tumeur rectale seulement

Par cette comparaison, on remarque que les patients du groupe A font moins de récidive à distance par rapport à ceux du groupe B avec un pourcentage de 33.3% versus 55.6%.

Cette comparaison fut nous savoir aussi que la survie moyenne à 3ans et à 5ans chez les patients du groupe A est supérieure à celle des patients du groupe B avec un taux de 77.8% et 66.7% versus 61.1 et 50% ,respectivement.

Pas de différence entre les deux groupes en termes de complications postopératoires et de récidive locale.

7-Les complications postopératoires :

Les complications liées au geste opératoire sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau 32 : Répartition des malades en fonction des complications présentées en post-opératoire

complications		Nombre	Pourcentage
Précoces	Infection de la paroi	1	3.7%
	Infection de l'anastomose	3	11.1%
	Péritonite postopératoire	1	3.7%
	Infection urinaire	1	3.7%
	Pneumopathie	1	3.7%
	Occlusion postopératoire	1	3.7%
	Lâchage d'anastomose	1	3.7%
Tardives	TVP	1	3.7%
	Eventration	2	7.4%
	Récidive au niveau du site anastomotique	3	11.1%
Patients ne présentant pas de complications		12	44.5%
Total des malades opérés		27	100%

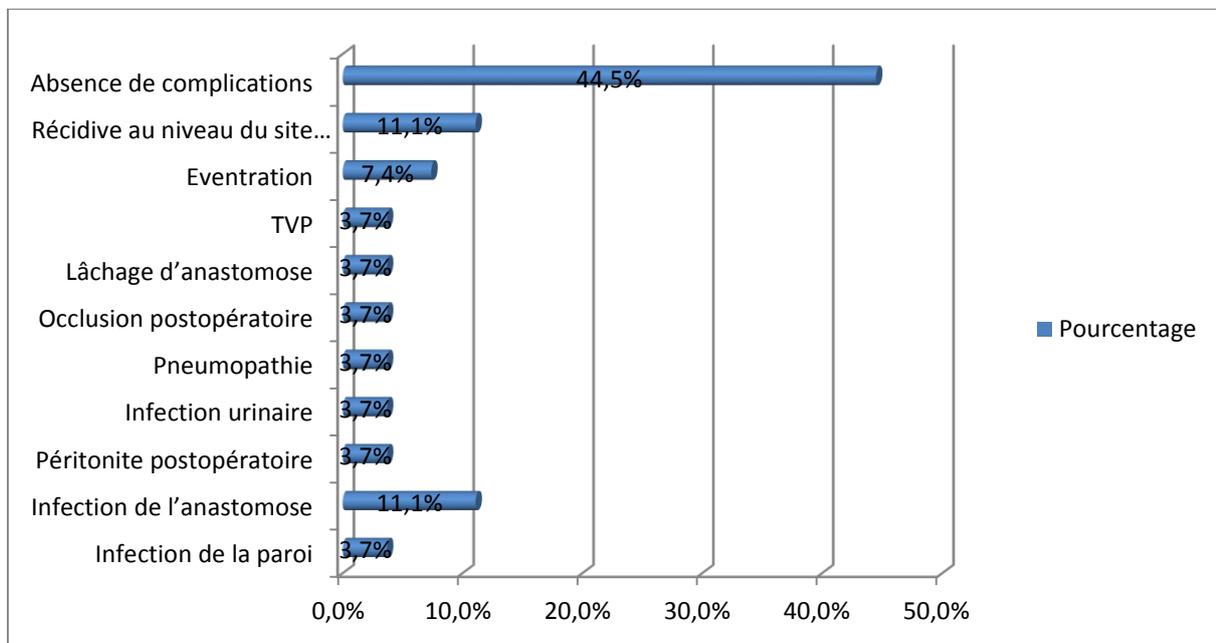


Figure65 : Répartition des malades en fonction des complications présentées en post-opératoire

V-Données anatomopathologiques :

A-Type histologique :

L'ADK moyennement différencié était le type histologique des pièces de résection tumorale le plus représenté.

L'étude anatopathologique de la pièce de résection de la métastase a objectivé une origine rectale.



Figure 66: Aspect histologique d'une pièce de métastasectomie hépatique (HESx 100) chez un patient de notre série ayant un ADK rectal (service d'anatomie pathologique-CHU HASSAN II-Fès)

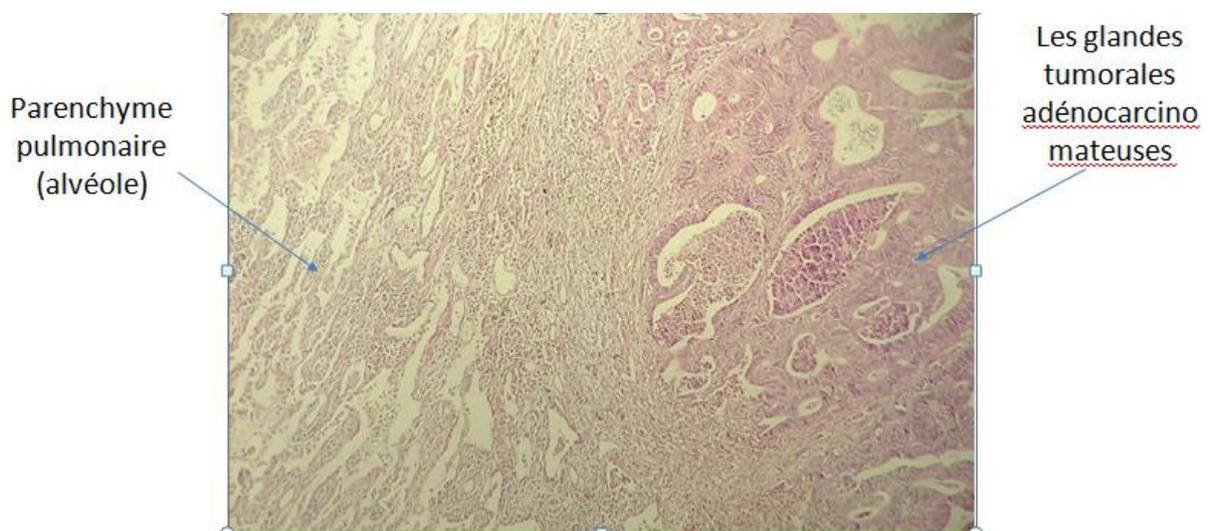


Figure 67 : Aspect histologique d'une pièce de lobectomie supérieure droite (HESx 100) chez un patient de notre série ayant un ADK rectal (service d'anatomie pathologique-CHU HASSAN II-Fès)

B-Composante colloïde :

La présence de composante colloïde muqueux a été recherchée chez nos patients et n'a été présente chez aucun malade.

C-Classification TNM :

La classification TNM a été précisée chez les 27 malades opérés.

Le stade pT3N0M1 était le plus représenté dans notre série avec un pourcentage de 33.33%

Tableau 33 : Répartition des malades en fonction des stades pTNM

Stade pTNM	Nombre	Pourcentage
T0N0M1	2	7,41
T1N1M1	2	7,41
T2N1M1	4	14,81
T3N0M1	9	33,33
T3N1M1	4	14,81
T3N2M1	3	11,11
T4N0	3	11,11
Total	27	100,00%

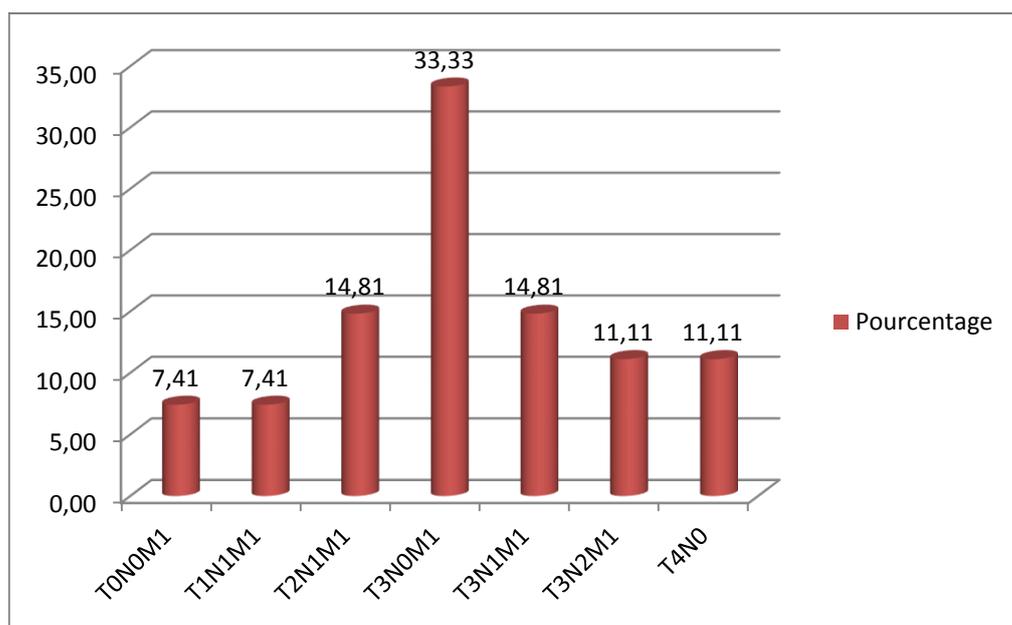


Figure68 : Répartition des malades en fonction des stades pTNM

1. Le paramètre T :

Le stade p T3 était le plus fréquent avec un pourcentage de 59.3%.

Tableau 34: Répartition des malades en fonction des paramètres T et N de la stadification pTNM

	Paramètre	Nombre	Pourcentage
pT	T0	2	7.4%
	T1	2	7.4%
	T2	4	14.8%
	T3	16	59.3%
	T4	3	11.1%
pN	N0	14	51.9%
	N1	10	37%
	N2	3	11.1%
	N3	0	0%

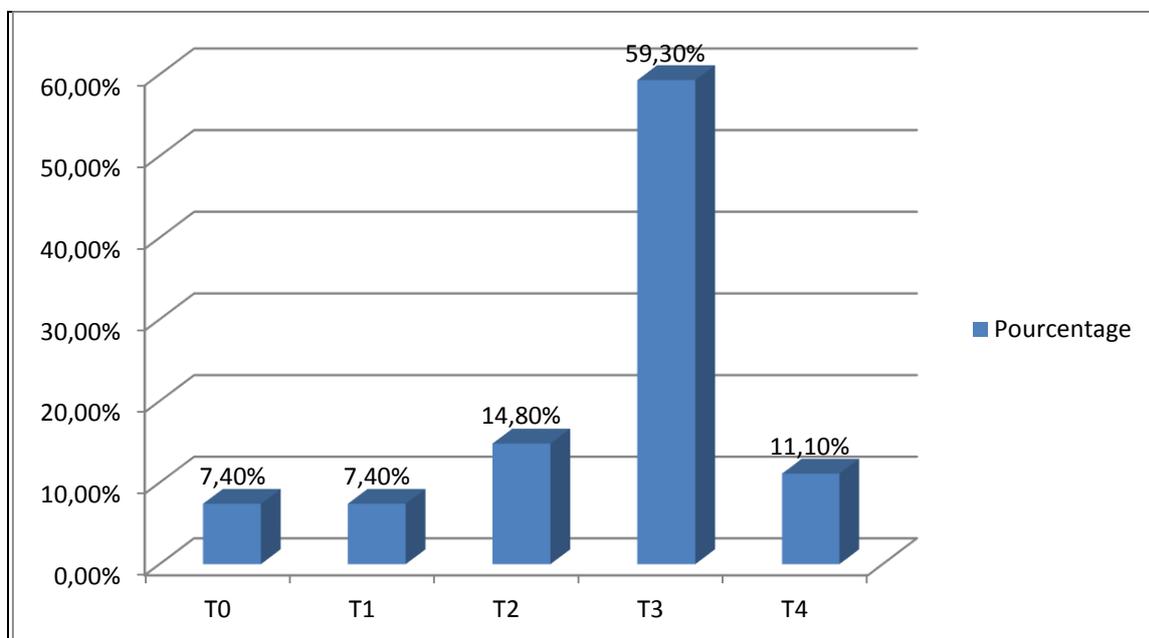


Figure69 : Répartition des malades en fonction du paramètre T de la classification pTNM

2. Paramètre pN :

51.9% de nos malades étaient en stade N0.

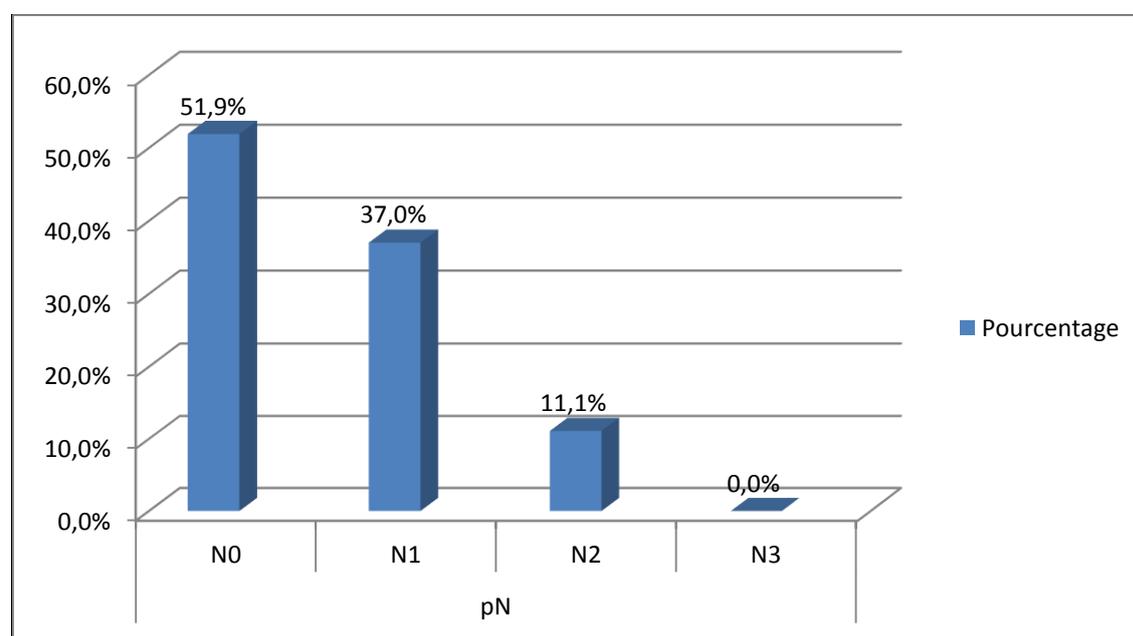


Figure70: Répartition des malades en fonction du paramètre N de la classification pTNM

D- Nombre de ganglions envahis :

Dans 27 compte rendus anatomopathologiques, 324 ganglions ont été retrouvés (extrêmes entre 3 et 31) avec une moyenne de 12 ganglions examinés par malade.

15 cas de l'ensemble d'effectifs avaient des adénopathies positives ce qui présente un pourcentage de 79%.

E- Les marges de résection chirurgicale :

Chez nos patients, toutes les marges de résection étaient saines.

✓ La marge proximale :

Chez nos patients, toutes les limites de résection proximales étaient saines.

La moyenne de la marge proximale dans notre étude était de 52,1 mm

✓ La marge distale:

Chez nos patients, toutes les limites de résection latérales étaient saines avec une moyenne de 12 mm.

F- Emboles vasculaires : 0 cas.

G-Engainement perinerveux : 0 cas.

H- Invasion veineuse : 0 cas.

I-Réponse histologique :

4 cas (14.8%) ont obtenu une réponse complète, 2 cas (7.4%) n'avaient aucune réponse histologique et 21 cas (77.8%) avaient une réponse incomplète.

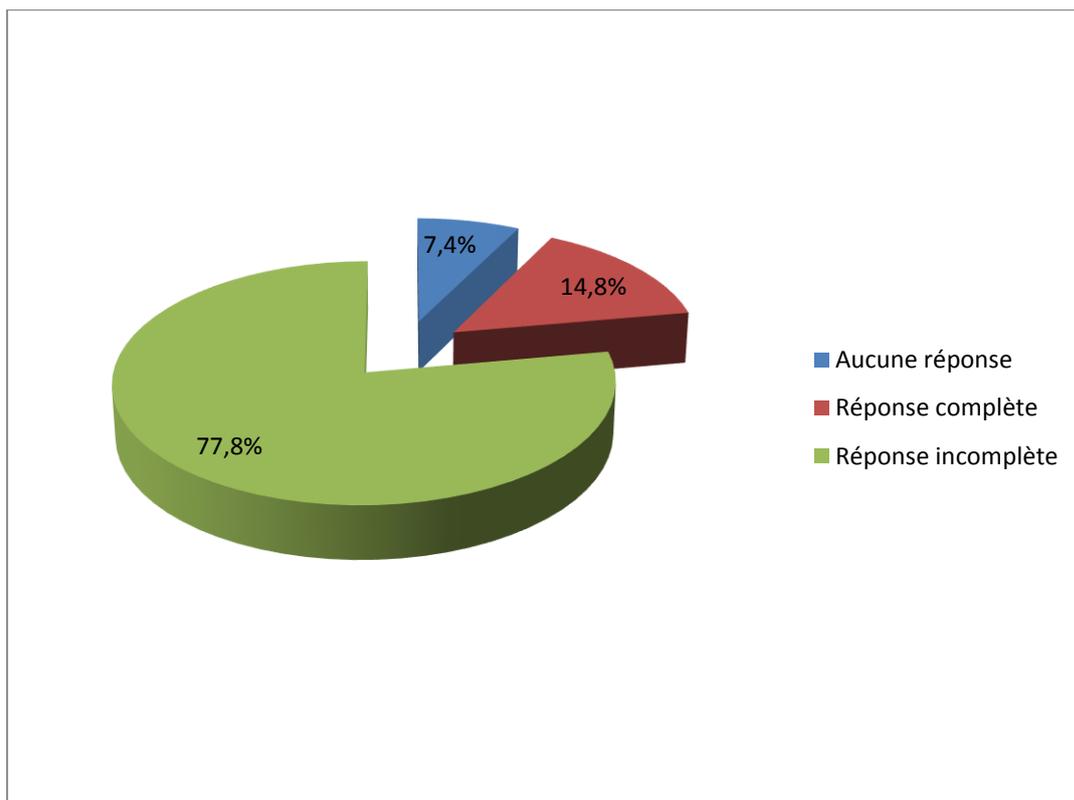


Figure 71: La réponse histologique dans notre série

VI-chimiothérapie adjuvante :

17 malades de notre série ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante soit un pourcentage de 37.8% de l'ensemble d'effectifs après un délai moyen de 2.5 mois après chirurgie avec des extrêmes allant d'un mois à 4 mois utilisant le XELOX chez 10 cas avec un nombre moyen de cures de 4.6 et des extrêmes allant de 2 à 8 cures , le FOLFOX a été utilisé chez 4 cas avec un nombre total de 3 cures chez chaque malade et l'Avastin associé au Xelox chez deux cas et au XELODA chez un cas.

-Effets secondaires :

7 patients ont présenté une toxicité à la chimiothérapie à type de :

- Diarrhée, épigastalgies
- Mucite grade I.
- Neurotoxicité
- Spasme laryngé
- Syndrome mains-pieds grade II
- Thrombopénie, neutropénie et perturbation du bilan hépatique

VII. Évaluation et survie :

Après un recul moyen de 49,7mois avec des extrêmes de 13 à 96 mois, on note 4 perdus de vue, 19 décès et 34 ont présenté une progression ou une récurrence de leurs maladies.

A. La survie Globale :

La survie médiane n'était pas atteinte dans notre population avec une survie à 12 mois à 80.5% ,à 24 mois à 63.4% et après un recul moyen de 49 mois à 57.9%. (Figure 72)

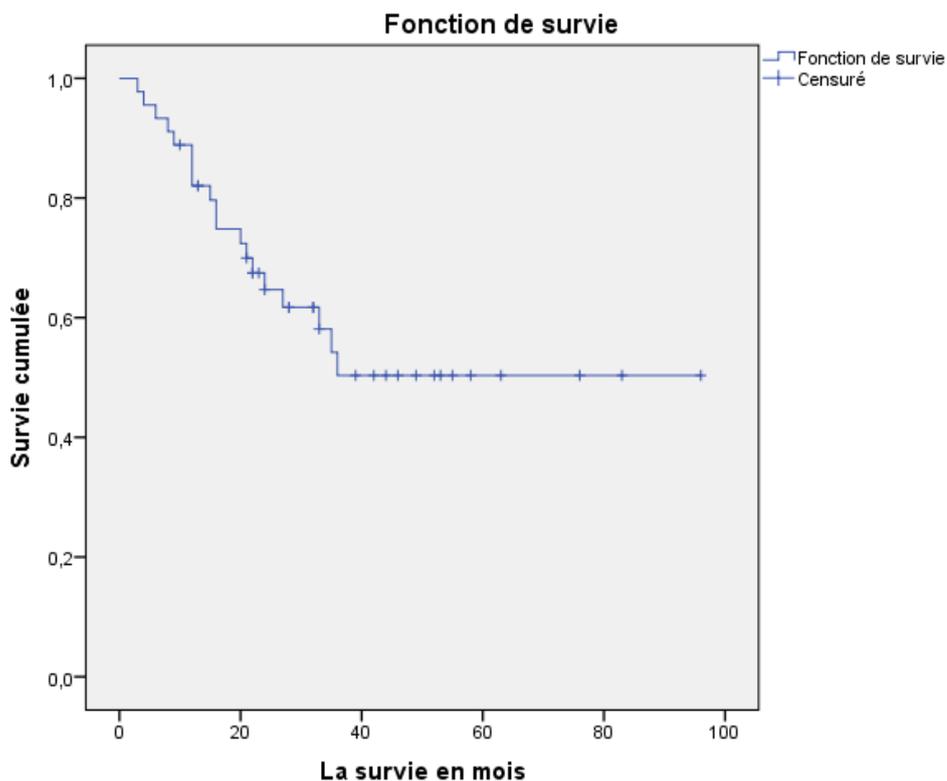


Figure 72 : Courbe de survie globale selon le modèle de Kaplan Meier

B. Survie sans récidence :

La survie sans récidence moyenne est estimée à 31,6 mois (Figure 73)

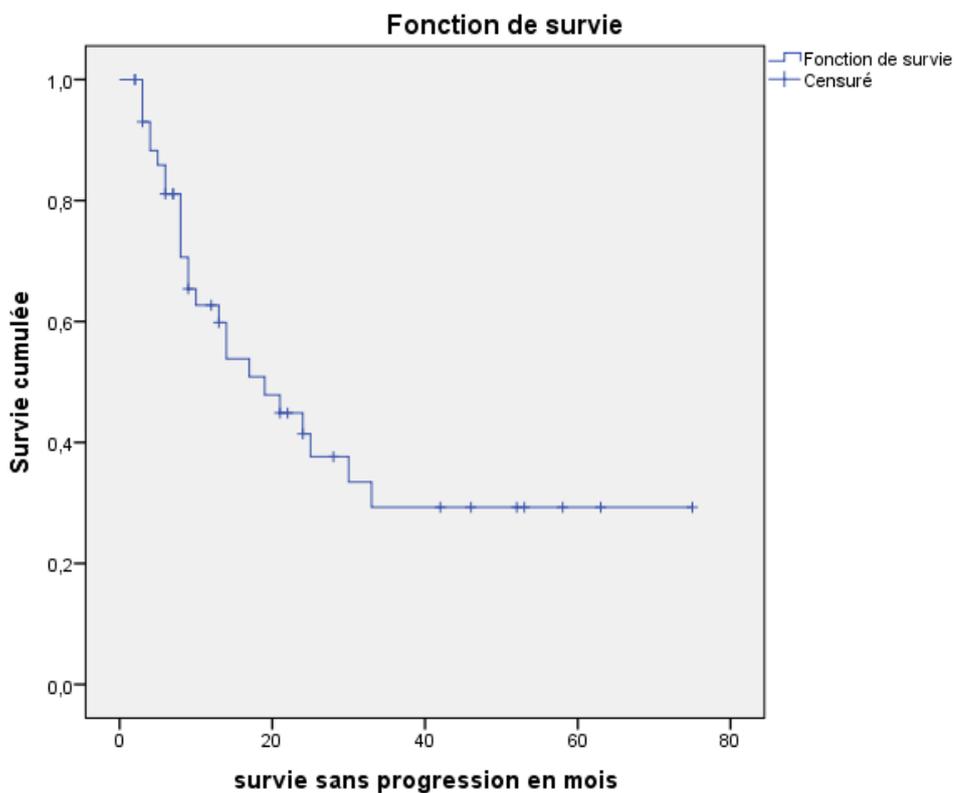


Figure 73 : Courbe de survie sans progression selon le modèle de Kaplan Meier

VIII. Les facteurs Pronostiques :

En analyse uni-variée et multi variée des facteurs pronostiques, une association statistiquement significative entre le nombre de métastases et la réalisation d'une chirurgie carcinologique a été notée ainsi que entre le type de traitement néo-adjuvant et la faisabilité d'une chirurgie carcinologique avec de meilleurs résultats en cas d'association radio chimiothérapie concomitante à dose systémique (Tableau 35).

Cependant aucun des ces deux paramètres ne sort comme facteur pronostique indépendant de la SG. (Tableau 36).

Tableau 35: Corrélations des facteurs pronostiques à la chirurgie carcinologique

Facteurs liés aux patients	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	N	p	p	IC
Age		0,2	0,6	-0,4 ; 0,2
<45ans	12 (26%)			
>=45ans	33 (73,3%)			
Sexe		0,3	0,6	-0,2 ; 0,384
F	27 (60%)			
M	18 (40%)			
PS		0,17	0,3	-0,5 ; 0,2
<2	34 (75,6%)			
>=2	11 (24,4%)			
Facteurs liés aux métastases				
Les sites des métastases		0,7	0,7	-0,12 ; 0,15
Hépatiques	21(46,7%)			
Pulmonaire	12 (26,7%)			
Hépatiques+pulmonaires	4 (8.9%)			
Autres	8 (17,8%)			
Nombre de nodule métastatique		0,086	0,058	-2,7 ; 0,005
1	20 (44,4%)			
2	17 (37,8%)			
3	4 (8.9%)			
4	3 (6,7%)			
5	1 (1,2%)			
Traitements néoadjuvants		0,066	0,046	0,004 ; 0,366
Radiothérapie exclusive	10 (22,2%)			
RCC	18 (40%)			
RCC à dose systémique	17 (37,8%)			

Tableau 36 : Analyse des Caractéristiques des patients et survie globale utilisant la méthode de Kaplan Meier.

	N	La survie globale à	[95% CI]	La valeur du Log- rank p
Age				0,43
<45ans	12 (26%)	55,7	39,6-71,8	
>=45ans	33 (73,3%)	54,9	40-69,8	
Sexe				0,12
F	27 (60%)	50,7	34,6- 66,7	
M	18 (40%)	57,2	43,6 - 70,8	
PS				0,5
<2	34 (75,6%)	55,5	40,8-70,2	
>=2	11 (24,4%)	40,5	5,8	
Facteurs liés aux métastases				
Les sites des métastases				0,7
Hépatiques	21(46,7%)	50,5	32,7-68,4	
Pulmonaires	12 (26,7%)	57,1	37,1-77	
Hépatiques+pulmonaires	4 (8.9%)	31,5	18,7-44,2	
Autres	8 (17,8%)	54,1	10-34,4	
Nombre de nodule métastatique				0,8
1	20 (44,4%)	56,3	37,3-75,3	
2	17 (37,8%)	51,05	35,8-66,2	
3	4 (8.9%)	38,6	26,5-50,7	
4	3 (6,7%)	43,2	4,2-82,2	
Traitements néoadjuvants				0,1
Radiothérapie exclusive	10 (22,2%)	36,8	15,16-58,4	
RCC	18 (40%)	50,16	40,5-59,8	
RCC à dose systémique	17 (37,8%)	46,4	30,4-62,4	

DISCUSSION

I-Analyse des données épidémiologiques :

A-fréquence :

Le cancer du rectum occupe la 3ème place dans le monde après le cancer du poumon et du sein (65).

Il représente environ 40 % des cancers colorectaux, soit près de 6 % de tous les cancers (66). Il se positionne chez l'homme au 3ème rang de l'incidence des tumeurs après les cancers du poumon et de la prostate et au 4ème rang chez les femmes après les cancers du sein, du col et de la thyroïde (1) avec une incidence de 8.8% et 7.5% respectivement (2). Et c'est le 2ème cancer digestif en termes de fréquence après celui de l'estomac (3).

Le cancer du rectum reste l'un des cancers les plus fréquents dans les pays développés avec une incidence de 34 500 nouveaux cas par an et de 17 000 décès (66). Et c'est la 4ème cause de mortalité par cancer dans le monde (67).

En France, il est estimé à 40 500 nouveaux cas en 2011 et représente la première cause de mortalité par cancer (68).

Aux Etats-Unis : c'est le troisième cancer le plus souvent diagnostiqué et c'est la troisième cause de décès par cancer, avec environ 141 210 nouveaux cas et 49 380 décès estimés en 2011 (69).

Dans les Pays-Bas : le cancer rectal est une maladie courante avec environ 4 000 nouveaux cas et 2 000 cas de décès par an (70). Il est responsable de plus de décès (52%) dans les régions les moins développées du monde, reflétant un faible taux de survie dans ces régions. (Figure 53) (71)

Au Maroc, l'OMS estime à 1 271 le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal et à 1 185 le nombre annuel de décès(72).

À l'échelon national, nous ne disposons pas encore de bases de données nationales exhaustives 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 (73).A défaut de disposer de ces registres, l'approche de la fréquence des cancers ne peut se faire qu'à travers des séries hospitalières :

Une étude faite au CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2003 et 2006 (74) a objectivé :

- Au service de gastro-entérologie 61 cas de cancer colorectal, dont 52,4% sont des cancers du rectum.
- Au service d'oncologie 143 cas de cancers colorectaux, dont 50,3% sont des cancers du rectum.

Selon une étude rétrospective s'étalant sur une période de 3 ans entre 2009 et 2011 au centre d'oncologie Hassan II d'Oujda, 100 cas de CCR ont été pris en charge (35 cas de cancer du côlon et 65 cas de cancer du rectum) (75).

Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas de cancer colorectal(76), 20% des patients atteints de CCR présentent des métastases d'emblée dès le diagnostic et 25 à 50% supplémentaires en développeront dans les 3 ans après traitement à un stade précoce(77).

La moitié des patients présentant des métastases au moment du diagnostic auront des métastases limitées au foie. Lors du décès 20% des patients ne présenteront que des métastases hépatiques (77).

Les métastases pulmonaires représentent le deuxième site métastatique en termes de fréquence, après le foie. Elles affecteront 8 à 10% des patients atteints de CCR au cours de leur vie (78.79).

Dans notre série, 162 patients avaient un cancer du rectum dont 45 cas avaient un cancer rectal oligométastatique, soit 27.8 % sur une période de sept ans étalée de janvier 2012 à décembre 2019.

Estimated numbers (thousands)	Men			Women			Both sexes		
	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.	Cases	Deaths	5-year prev.
World	746	374	1953	614	320	1590	1361	694	3544
More developed regions	399	175	1164	338	158	966	737	333	2130
Less developed regions	347	198	789	276	163	624	624	361	1414
WHO Africa region (AFRO)	16	11	32	15	11	31	31	22	63
WHO Americas region (PAHO)	125	57	362	121	55	342	246	112	705
WHO East Mediterranean region (EMRO)	18	12	40	15	10	33	33	21	73
WHO Europe region (EURO)	255	120	686	216	108	573	471	228	1258
WHO South-East Asia region (SEARO)	68	48	122	52	37	93	120	85	216
WHO Western Pacific region (WPRO)	264	125	711	195	100	518	460	225	1229
IARC membership (24 countries)	418	187	1181	351	167	976	769	353	2157
United States of America	69	29	214	65	27	199	134	55	413
China	147	79	338	107	60	245	253	139	583
India	37	28	50	27	21	37	64	49	87
European Union (EU-28)	193	83	536	152	69	417	345	152	953

Figure74 : Incidence du cancer colorectal dans le monde en 2012 ,mortalité et prévalence (71)

B– Age :

L'âge constitue l'un des principaux facteurs de risque. En effet, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans pour les hommes et 67 ans pour les femmes en France métropolitaine en 2015, l'âge moyen étant de 70 ans au diagnostic. Avant 40 ans, les cancers colorectaux sont très rares. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans et s'accroît ensuite nettement jusqu'à 80 ans (80). 94 % des cancers colorectaux se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans (81) .

Concernant le sujet jeune, l'âge de 45 ans est considéré par la plupart des auteurs, comme la "frontière" définissant la population "jeune" chez laquelle ce cancer est rare. Il est souvent associé à des facteurs de prédisposition génétique, des signes histologiques d'agressivité et à un mauvais pronostic (82). Cela explique la rareté des séries rapportées dans la littérature.

Moins de 1 % des cancers colorectaux surviennent avant l'âge de 20 ans (83).

L'étude des incidences de ce cancer chez le sujet jeune révèle qu'il y a une forte incidence en Arabie Saoudite avec 21 à 23% des cas, l'Italie avec 17%, Le Japon avec 10%. Dans les pays occidentaux cette fréquence est faible (84-85). Aux Etats-Unis, l'incidence des cancers colorectaux survenant avant l'âge de 20 ans a été estimée à 1/1 000 000 (86). L'incidence annuelle dans une population canadienne du cancer colorectal touchant les patients âgés de moins de 19 ans était de 0,3 à 1,5/1 000 000 (87).

Selon une étude épidémiologique faite aux Etats-Unis en 2002 sur 139 534 cas de cancer colorectal, 91,5% des patients étaient âgés de plus de 50 ans contre 8,5% âgés de moins de 50 ans. (88)

En France, l'âge moyen de survenue de l'adénocarcinome colorectal se situe dans la septième décennie. Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal estimé était de 32 257 dont 31,2% survenant chez des malades âgés de 65 à 74 ans et 42,5% chez des malades âgés de 75 ans et plus.

Au Maroc, L'âge moyen de survenue de cancer colorectal d'après les estimations de l'institut national d'oncologie (INO) est de 51, 5 ans avec 26,6 % des patients âgés de moins de 40 ans pour le cancer du rectum (89).

La moyenne d'âge des malades atteints du cancer de rectum selon une étude réalisée au centre d'oncologie Hassan II d'Oujda était de 58 ans, dont 21% des patients avaient moins de 40 ans (75).

Et dans une étude réalisée au service de chirurgie viscérale B au CHU HASSAN II de Fès, l'âge moyen de survenu de cancer rectal était de 58ans dont 26 % avaient moins de 50 ans (90).

La moyenne d'âge des malades de service de chirurgie viscérale de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès était de 47,8 ans, dont 21% des patients avaient moins de 50 ans. (91)

Dans notre série, la tranche d'âge varie entre 23 ans et 81 ans avec un âge moyen de 55,1 ans et environs 20% des cas avaient moins de 40 ans, ce qui est conforme aux données de la littérature.

Tableau 37 : L'âge moyen en années de survenue de CR dans différentes séries nationales

Série	Age moyen	Pourcentage de la tranche d'âge < 50ans
Centre d'oncologie Hassan II d'Oujda	58 ans	21%
Service de chirurgie viscérale B, CHU HASSAN II de Fès	58 ans	26%
Service de chirurgie viscérale de l'hôpital Moulay Ismail Meknès	47.8 ans	21%
INO	51.5 ans	26.6%
Notre étude	55.1 ans	20%

C-Sexe :

La répartition selon le sexe est variable d'une série à une autre.

La littérature montre une prédominance masculine pour le cancer du rectum. Le sex-ratio se situe entre 1,5 et 1,6 (92). Ce qui a été prouvé aussi dans des études marocaines :

- Une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.3 a été retrouvée dans une étude effectuée au sein du service de chirurgie C à l'hôpital Ibn-Sina RABAT (93).
- L'étude épidémiologique effectuée au CHU Mohammed VI de Marrakech a montré une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 1.22. (74)

Par contre, la prédominance féminine du cancer du rectum a été constatée dans d'autres études avec un sex-ratiode 0.78 au centre d'oncologie Hassan II d'Oujda, (90) et de 0.8 au service de chirurgie viscérale B au CHU Hassan II de FES, (75)

Tandis que l'étude faite au sein du service de chirurgie viscérale de l'hôpital militaire MOULAY ISMAIL de MEKNES n'a objectivé aucune prédominance de sexe en ce qui concerne le cancer du rectum avec un sex-ratio de 1. (91)

Dans notre série le cancer du rectum oligométastatique touche le sexe féminin avec une fréquence de 60% contre 40% ce qui représente un sex-ratio de 0.7.

Tableau 38 :Le sex-ratio de CR dans différentes séries nationales

Série	Sex-ratio
Service de chirurgie C à l'hôpital Ibn-Sina RABAT	1.3
CHU Mohammed VI de Marrakech	1.22
Centre d'oncologie Hassan II d'Oujda	0.78
Service de chirurgie viscérale B au CHU Hassan II FES	0.8
Service de chirurgie viscérale de l'hôpital Militaire MOULAY ISMAIL de MEKNES	1
Notre étude	0.7

II-Analyse des données cliniques :

A-Délai de la consultation :

C'est le délai écoulé entre les premières manifestations cliniques et le diagnostic du cancer.

Ce délai est considéré par certains auteurs comme un facteur pronostique. Ainsi pour Umpleby et Williamson, plus ce délai est court surtout < 3 mois, plus la survie est longue. (65)

Des études européennes montrent que plus de 70% des patients consultent avant 6 mois, tandis que des études marocaines montrent que plus de 60% des patients consultent tardivement au delà de 6 mois. (94, 95)

Le délai moyen de la consultation dans notre série est de 8.4mois avec des extrêmes allant de 1 mois à 24 mois.

Ce retard de diagnostic dans notre contexte tient à l'attitude de refus de consulter ou de la négligence souvent rencontrée à l'égard des premiers symptômes ainsi que la non pratique du toucher rectal de façon systématique lors de l'examen clinique.

B-Signes fonctionnels :

1-Rectorragie :

Le cancer du rectum est le seul cancer digestif qui ait fréquemment une symptomatologie précoce, il s'agit de rectorragies .Elles sont secondaires à la nécrose et à l'ulcération de la tumeur ;elles sont volontiers abondantes accompagnant les selles, elles peuvent être isolées ou associées à un syndrome rectal.

Elles constituent le symptôme le plus fréquent dans notre série, il est retrouvé dans 77.8% des cas.

Les résultats de notre étude rejoignent ce qui a été décrit dans les autres séries avec la présence de rectorragies dans 70,1% des cas dans la série de Benhammane (90), dans 74,7 % des cas dans la série de Lak (96), dans 86,5% des cas dans la série Boutaalla (97) et dans 82% dans la série Baich (74) ,76,9% dans la série de Bennani (91).

2-Syndrome rectal :

Il est lié au volume de la tumeur et à son développement dans la lumière du rectum. En plus des rectorragies, le syndrome rectal est fait de :

- Evacuations anormales.
- Faux besoins : sensation de réplétion du rectum, sans émission de selles lors de la tentative de défécation.
- Epreintes : douleur à caractère péristaltique de la partie terminale du côlon et du rectum s'apparentant à des coliques basses et s'achevant par un besoin impérieux ou de faux besoins.
- Ténésmes : sensation douloureuse de la région anale, à type de brûlure, pesanteur, serrement, pincement (98).

Il est présent dans 62,6 % des cas dans la série de Lak (96), 14,3 % dans la série Benhammane (90) et dans 50% dans la série Boutaalla (97) ,58,8% dans la série de Bennani (91).

Dans notre série, il était présent dans 62.2% des cas.

3-Troubles de transit :

Ils sont faits de diarrhée, constipation ou d'alternance diarrhée-constipation, ils peuvent révéler un cancer rectal dans 17 à 40% des cas (99). Dans notre série, ils ont été retrouvés dans 6.7% des cas.

4-Syndrome occlusif :

Les cancers du rectum sont rarement responsables d'occlusion (< 5% des cas).

(100)

Dans notre série, 1 de nos malades a été admis dans un tableau de sub-occlusion soit un pourcentage de 2.2%.

5-Signes fonctionnels en rapport avec une localisation secondaire :

5-1-Métastases hépatiques :

Les métastases hépatiques des CCR sont habituellement infra-cliniques (101). Elles sont rarement révélatrices et s'observent surtout dans les formes avancées (102). Leur traduction clinique est très variable en fonction de leur siège et extension au niveau du foie (103). Le signe fonctionnel le plus souvent retrouvé est la douleur de l'hypochondre droit, très évocatrice si le malade est connu porteur d'un CCR. Parfois, la compression des structures adjacentes (voie biliaire principale, branche portale, veines sus-hépatiques, veines cave inférieure) par les métastases ou des adénopathies pédiculaires peut déterminer un ictère cholestatique, une hypertension portale ou un syndrome de Budd-chiari (102).

L'examen clinique recherchera une hépatomégalie typiquement marronnée, ferme, sensible, avec un thrill à la palpation et un souffle à l'auscultation et surtout des anomalies en rapport avec le cancer primitif : ascite, nodules ombilicaux ou dans le cul de sac de Douglas traduisant une carcinose péritonéale, ganglion de Troisier (102).

5-2-Métastases pulmonaires :

Elles se traduisent le plus souvent par des douleurs thoraciques, rarement par des signes respiratoires. Elles sont découvertes généralement lors du bilan de surveillance (104,105).

5-3-Métastases osseuses :

Cliniquement, la symptomatologie est non spécifique : tuméfaction osseuse, douleur, compression nerveuse périphérique, compression médullaire, hypercalcémie. Les fractures spontanées semblent rares (106).

5-4-Autres :

L'examen ganglionnaire doit rechercher la présence du ganglion de Troisier.

Un examen neurologique permet la recherche de signes neurologiques orientant vers une localisation cérébrale.

Dans notre étude, les métastases osseuses ont été révélées par une douleur osseuse dans 4.4 % des cas.

Aucun malade n'a apporté de douleur de l'hypochondre droit ni une symptomatologie respiratoire ou signes neurologiques en rapport avec une métastase à distance de la tumeur rectal primitive.

6-Amaigrissement :

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

Les perturbations métaboliques peuvent être responsables d'une augmentation des besoins énergétiques et d'une inefficacité de l'apport nutritionnel. (107)

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

Dans notre série 80% des patients ont rapporté la notion d'amaigrissement, Ce signe était présent dans 32,8% des cas de la série Boutaalla(97), 93% dans la série de benhammane(90) .

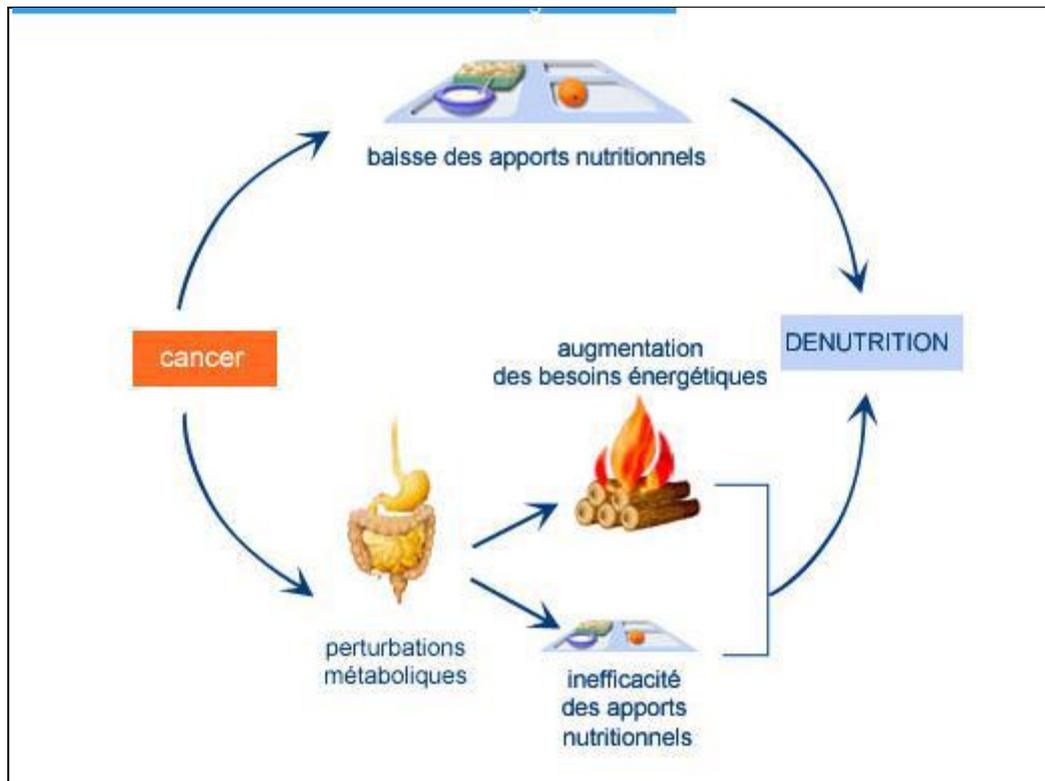


Figure 75 : Facteurs favorisant la dénutrition au cours du CCR (107)

C–signes physiques :

Le toucher rectal est un élément essentiel pour le diagnostic, l'évaluation du stade tumoral et l'orientation thérapeutique. Il doit être réalisé en décubitus dorsal ou en position gèneupectorale, éventuellement sous anesthésie si les douleurs le rendent impossible. Lorsque la lésion est accessible, c'est-à-dire dans plus de la moitié des cas (cancers du bas et du moyen rectum) (98), il permet d'apprécier la taille de la tumeur et son caractère plus ou moins circonférentiel, son siège antérieur, postérieur ou latéral sur le rectum, son type bourgeonnant, ulcéré ou infiltrant, la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le plan des releveurs de l'anus, la mobilité sur les plans profonds (sacrum en arrière, filière génitale en avant avec un toucher bidigital chez la femme) et la présence éventuelle de nodules de carcinose péritonéale dans le cul-de-sac de Douglas (108). Les données du toucher rectal sont irremplaçables pour évaluer les possibilités de résection chirurgicale qui dépendent du caractère fixé ou non de la tumeur et des possibilités de conservation sphinctérienne qui dépendent de

la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur de l'appareil sphinctérien.

Dans notre série, le toucher rectal a été réalisé chez tous les patients et la tumeur était palpable dans 84.4% des cas avec une localisation au bas rectum chez 25 patients soit 55.6% de l'ensemble d'effectifs.

Dans la série Benhammane (90), la tumeur était perceptible dans 72,7%, dont 45,5 % siège au niveau du bas rectum.

Dans la série de Bennani (91) la tumeur était accessible dans 37 cas soit 71,1% dont 63% siègent au niveau du bas rectum.

Dans la littérature, la localisation au tiers inférieur du rectum est la plus fréquente. (109)

III-Analyse des données paracliniques :

A-Bilan de confirmation :

1- Rectosigmoidoscopie

Examen fondamental qui doit être systématiquement pratiqué devant toute symptomatologie anorectale (110). Elle permet :

- Le diagnostic des tumeurs du haut rectum, inaccessibles au toucher rectal ;
- La visualisation de la tumeur et de son aspect ;
- La réalisation des biopsies qui confirment le diagnostic et donnent le type histologique ;
- La mesure de la distance entre la marge anale et le pôle inférieur de la tumeur ; permettant de diviser ainsi le rectum en 3 parties :
 - Haut rectum : le pôle inférieur de la tumeur est entre 10 et 15 cm de la MA
 - Moyen rectum : le pôle inférieur de la tumeur est entre 5 et 10 cm de la MA

- Bas rectum : le pôle inférieur de la tumeur est à moins de 5 cm de la MA (111).

Elle a été réalisée chez la totalité des malades de notre série et objectivant que la tumeur siégeait le plus souvent au niveau du rectum moyen dans 21 cas (46,6%),

Toutefois, la localisation donnée par rapport à la marge anale est peu fiable. Le toucher rectal est plus informatif pour le pôle inférieur qui peut être localisé par rapport à l'appareil sphinctérien (113).

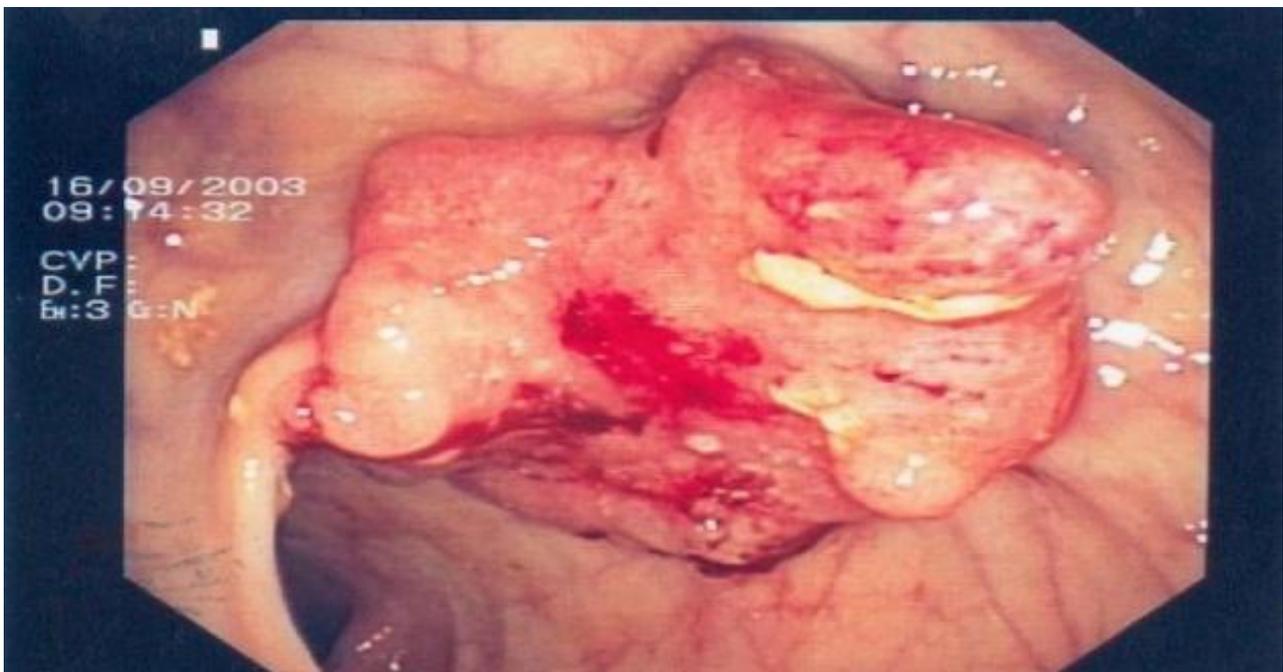


Figure 76 : Rectosigmoidoscopie : cancer du rectum situé à 10 cm de la marge anale (114)

2-Etude histologique :

La rectosigmoidoscopie est toujours complétée par une biopsie permettant de poser le diagnostic de certitude, de préciser le type histologique de la tumeur et son degré de différenciation et d'envisager une prise en charge thérapeutique adaptée.

Elle est effectuée à la pince. Lorsque la biopsie est non concluante, elle doit être répétée voire sous anesthésie générale. (112)

2-1-Histologie de la tumeur primitive :

2-1-1-Aspects macroscopiques :

a-Forme ulcéro-végétante :

C'est la forme la plus observée au niveau du rectum, ses bords sont irréguliers avec une base indurée. Elle se caractérise par une ulcération centrale végétante, laissant persister une couronne bourgeonnante plus ou moins circulaire.

La forme ulcéro-végétante est la plus prédominante et représente 43 à 65 % des cas dans la littérature (99).

Dans notre série, cette forme était présente chez 73.3% des cas et la tumeur était circonférentielle dans 55.5% des cas.

b-Forme végétante ou polyploïde :

C'est une masse sessile, faisant saillie dans la lumière rectale. Cet aspect représente typiquement les tumeurs villeuses, souvent érodées en surface. Cette forme a été observée dans 11.1% des cas dans notre série.

c-Forme ulcéro-infiltrante :

Il s'agit d'une ulcération entourée d'un bourrelet tumoral circonférentiel sous forme d'un anneau donnant l'aspect classique en lobe d'oreille. Dans notre série, la forme ulcérée était présente dans 8.9% des cas et la forme infiltrante représentait 4.5% des cas.

d-Linite plastique :

Cet aspect doit faire rechercher une linite gastrique. Elle réalise un segment épaissi et rigide de plusieurs centimètres. Elle est représentée sur le plan histologique par un adénocarcinome indifférencié de type bague à chaton.

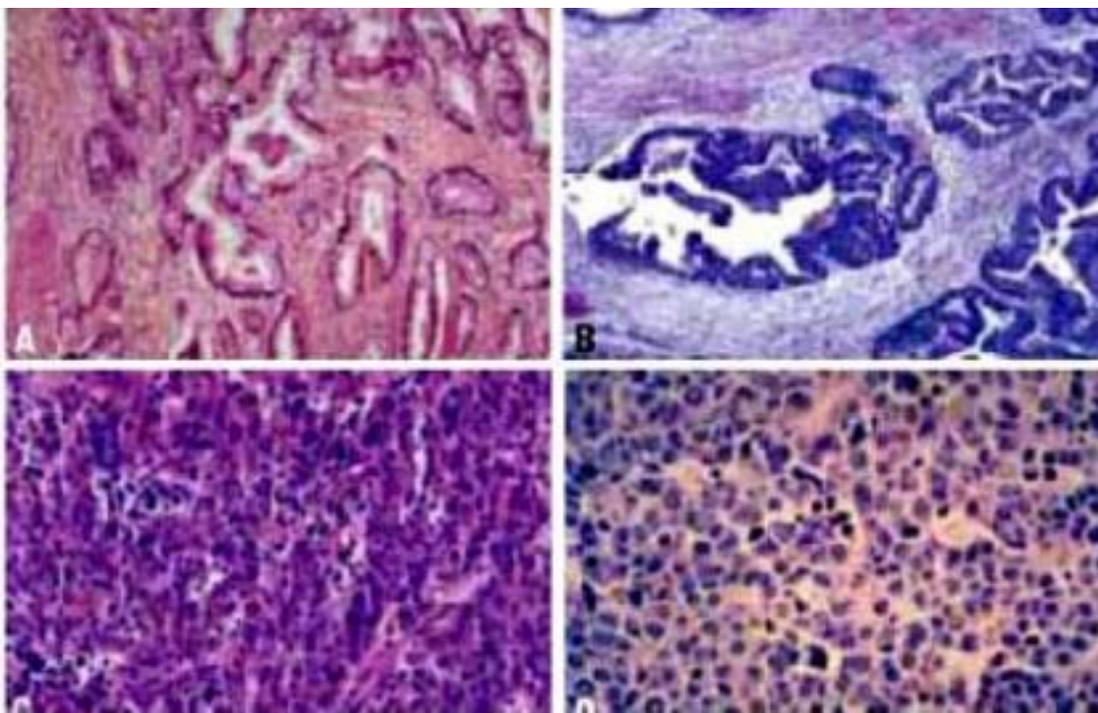
2-1-2-Aspect microscopique :

D'après la classification de l'OMS (115), on distingue plusieurs types histologiques.

a- Les adénocarcinomes:

L'adénocarcinome Lieberkuhnien représente la majorité des cancers (95%) (224), il est développé à partir de l'épithélium glandulaire dont il tend à reproduire la cytologie et l'architecture. Selon leur degré de muco-sécrétion et les caractères d'organisation des cellules tumorales, on les classe en :

- ✓ Bien différencié (10 à 30%).
- ✓ Moyennement différencié (50 à 80%)
- ✓ Peu différencié (3 à 25%).



A : Adénocarcinome bien différencié.

B : Adénocarcinome moyennement différencié

C : Adénocarcinome peu différencié

D : Adénocarcinome indifférencié

Figure 77 : Les stades de différenciation des adénocarcinomes colorectaux(116)

Dans notre série, tous les malades avaient un adénocarcinome Lieberkuhnien ; le moyennement différencié était à l'ordre de 48,9%.

b- L'adénocarcinome mucineux dit aussi colloïde muqueux :

Il représente environ 10 à 15% des adénocarcinomes colo rectaux, et il est caractérisé par une production de mucus supérieur à 50% de l'ensemble de la lésion. L'aspect macroscopique est gélatineux colloïde.

Sur le plan histopathologique, ce type de cancer est constitué de larges plages de mucus au sein desquelles existent des tubes glandulaires distendus et parfois rompus, des travées cellulaires et des cellules isolées en bague à chaton.

La composante colloïde muqueuse n'a pas été retrouvée dans notre série.

c-Autres (117)

- Cancers épidermoïde du rectum :

C'est un cancer exceptionnel de mauvais pronostic qui représente 0,1% des cancers rectaux. Il est constitué uniquement de cellules malpighiennes, mais il est parfois mixte malpighien et glandulaire.

- Les tumeurs stromales :

Ce sont des tumeurs conjonctives qui intéressent la paroi digestive. Elles représentent 0,1 à 0,3 % des tumeurs malignes rectales.

- Sarcomes du rectum :

Essentiellement sous forme de leiomyosarcome.

- Tumeurs carcinoïdes du rectum.

- Mélanome malin :

C'est la localisation la plus fréquente après la peau et l'oeil.

- Lymphomes malins

2-2-Histologie de la métastase :

Histologiquement, leur aspect est similaire à celui de la tumeur primitive.

Les formes de diagnostic facile correspondent aux nodules hépatiques enchâssés dans le parenchyme qu'elles détruisent ou le refoulant sans aucun aspect de transition avec les hépatocytes et conservent la structure et l'activité sécrétoire de la tumeur d'origine (118, 119).

Les cas difficiles sont les métastases de cancers peu ou pas différenciés. L'immuno-histochimie intervient en permettant de détecter l'ACE et orienter vers l'origine colorectale de la maladie.

B-Bilan d'extension :

1-Locorégional :

1-1-Echo-endoscopie ou Echographie endorectale EER:

L'EER est un examen non agressif, facilement réalisable et peu coûteux, dont la validité est clairement établie pour le bilan d'extension locorégionale du cancer du rectum et pour l'adaptation thérapeutique. Pour les cancers du bas rectum elle permet de préciser la distance séparant le pôle distal de la tumeur du plancher pelvien, ce qui est important pour la détermination du type de chirurgie (120).

Comparativement à la TDM et à l'IRM, l'EER semble l'examen le plus performant (coût et fiabilité diagnostique) pour évaluer le stade locorégional pré-thérapeutique en précisant le degré d'infiltration pariétale de la tumeur et son extension ganglionnaire (120). Sa précision diagnostique est évaluée à 87,5% pour l'extension pariétale et à 76% pour l'extension ganglionnaire (121).

Selon la littérature, sa sensibilité est de 100% et sa spécificité est de 92% (122).

Elle utilise une classification ultra-sonographique us TN dérivée du TNM définie par Hildebrandt : (123)

UT1 : Tumeur limitée à la muqueuse et la sous muqueuse.

UT2 : Tumeur limitée à la musculuse sans la dépasser.

UT3 : Tumeur envahissant la graisse péri-rectale.

UT4 : Tumeur envahissant les organes de voisinage.

UN0 : Absence de ganglion métastatique.

UN1 : Présence de 1 à 3 adénopathies péri-tumorales.

UN2 : Présence d'au moins 4 adénopathies péri-tumorales.

Dans notre série, l'EER n'a été réalisée chez aucun patient, ce qui peut être expliqué soit par un manque de moyens, soit par une insuffisance du plateau technique.

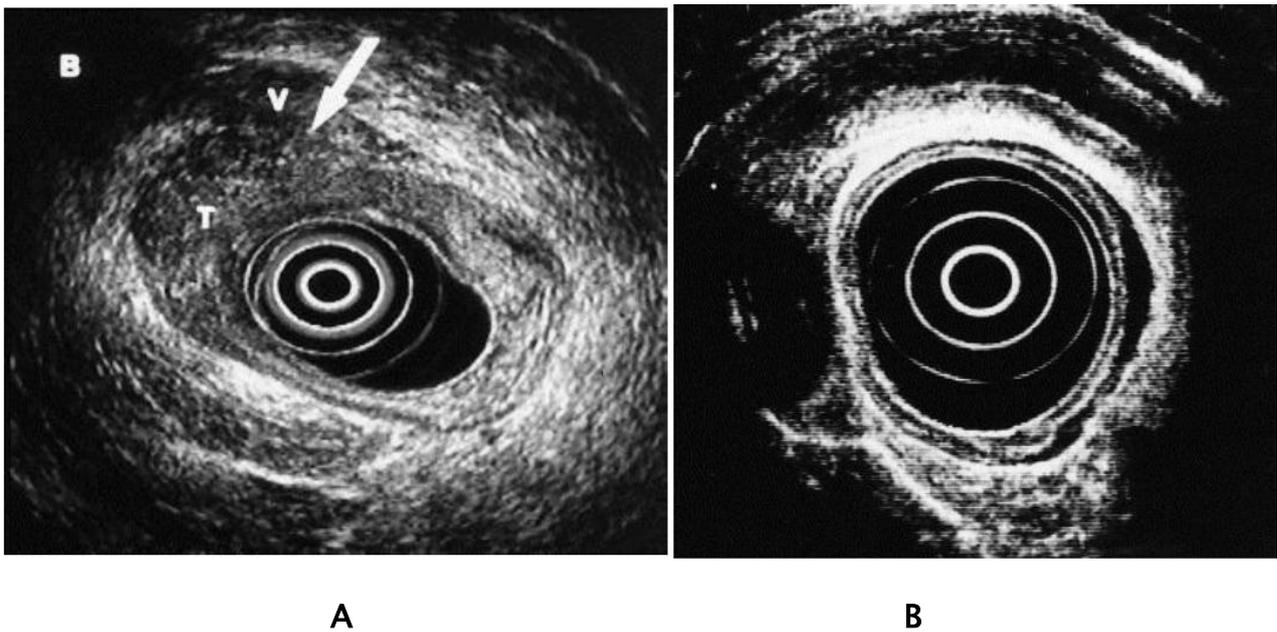


Figure 78: A-Échographie endorectale : stade uT4.

B- Echoendoscopieendorectale normale (124)

1-2-La coloscopie :

C'est un examen complémentaire à la rectosigmoidoscopie permettant d'explorer la totalité du colon dans 80% à 95% des cas. Elle est indispensable à la recherche des adénomes, des adénocarcinomes synchrones, des polypes associés et à l'analyse de l'état de la muqueuse colique.

La coloscopie était pratiquée dans 82.2% des cas dans notre série et chez 44% malades dans la série "Malonga" (124) et chez 81,2% dans la série de Qach (125).

La coloscopie, a visualisé des polypes associés (5% à 20% des cas) dans l'étude de Philippe ROUGIER (126).

Dans notre étude la coloscopie a objectivé des polypes chez 2.2 % des cas sans visualisation de tumeurs synchrones.

1-3-L'IRM pelvienne :

Elle est réalisée en séquence T2 et T1 en saturation de graisse, injection de Gadolinium, coupe dans les 3 plans de l'espace et notamment coupe axiale perpendiculaire à l'axe du rectum et de la tumeur, éventuellement séquence de diffusion axiale centrée sur la tumeur (calcul du coefficient apparent de diffusion).

C'est un examen indispensable pour les tumeurs circonférentielles, sténosantes, suspectes d'être T3 ou T4. Cette IRM :

- ✓ Détermine le stade cT (ou mrT).
- ✓ Précise la marge latérale : distance la plus courte entre tumeur et fascia recti.
- ✓ Précise la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur du muscle pubo-rectal.
- ✓ Visualise souvent la ligne de réflexion péritonéale.
- ✓ Permet de distinguer une infiltration de la graisse péri-rectale sur plus ou moins de 5 mm de profondeur.

Sa fiabilité est, en revanche très imparfaite pour déterminer les envahissements ganglionnaires pelviens (127) et elle est indiquée systématiquement dans les cancers du rectum volumineux car c'est le seul examen permettant de visualiser le mésorectum (extension locale) (126).

L'IRM rectale est moins performante que l'EER pour l'analyse de l'extension tumorale dans la musculature. Elle surclasse les tumeurs T2 en T3 pour les petites tumeurs. (139)

Elle permet après traitement néo-adjuvant, d'évaluer la réponse tumorale, avec une corrélation aujourd'hui imparfaite avec la réponse histologique (128).

Elle a été pratiquée chez 12 malades, soit 26.7 % des cas de notre série objectivant une infiltration du mésorectum chez 6 cas et sphinctérienne chez 4 autres patients.

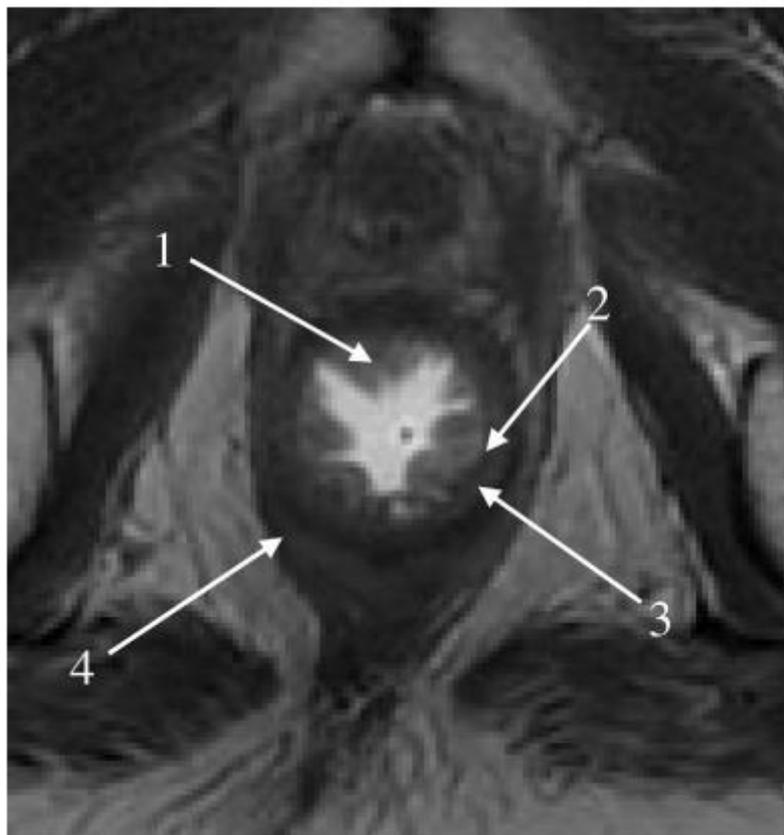


Figure 79 : IRM pelvienne en coupe axiale en pondération T2. 1. Muqueuse. 2. Sous-muqueuse. 3. Sphincter interne. 4. Sphincter externe.(129)

2-A distance :

2-1-TDM TAP :

La TDM TAP est le bilan d'extension de 1ère intention dans la pathologie cancéreuse permettant de distinguer deux concepts différents ou deux volets de la même affection : maladie oligométastatique et polymétastatique .

En 1995, S. Hellman et R.R. Weichselbaum (130) avaient avancé l'hypothèse de trois situations cliniques en oncologie correspondant à trois stades différents de la maladie cancéreuse :

- Le stade locorégional, souvent curable ;
- La situation polymétastatique, où seuls les traitements généraux sont possibles :
- La maladie oligométastatique, peu disséminée (moins de 5 sites) et qui devrait encore être accessible à une thérapeutique locale (chirurgie ou radiothérapie).

Ce concept sous-entend également une tumeur primitive contrôlée afin de rester dans le cadre contraint de la maladie possiblement curable, contrairement à la maladie polymétastatique, toujours fatale malgré les traitements généraux, chimiothérapie ou hormonothérapie. Ainsi, un cancer oligométastatique serait une maladie encore peu évolutive et peu agressive, une étape préliminaire d'une maladie généralisée.

Dans cette optique, certains auteurs supposent que la destruction des clones tumoraux dormants, notamment par radiothérapie à des doses ablatives, avant leur transformation en cellules tumorales multipotentes, retarderait et réduirait le risque de transformation du cancer oligométastatique en maladie polymétastatique(131).

D'autres auteurs pensent au contraire que la maladie oligométastatique est une maladie fondamentalement différente de la maladie polymétastatique : elle se distinguerait d'emblée par l'expression des micro-ARN, courtes séquences d'ARN non

codants, qui seraient différentes chez les patients susceptibles de développer des métastases multiples et chez ceux qui restent oligométastatiques(132). Ainsi, le statut oligométastatique correspondrait à un phénotype cancéreux d'évolution lente, peu agressif, et réduisant moins l'espérance de vie que le phénotype polymétastatique. Cela est d'autant plus vrai que ces métastases sont osseuses et ont donc un retentissement sur les fonctions vitales relativement lent.

On distinguera dans ce concept de maladie métastatique pour laquelle se discute une stratégie curative : la maladie oligométastatique, qui correspond à la présence en nombre limité de métastases, l'oligo-récidive (« oligorecurrence » en anglais), correspondant à l'apparition de métastases métachrones à distance du traitement initial et l'oligoprogression qui correspond à la situation où seul un nombre limité de localisations progressent sous traitement systémique (133) (Figure 55).

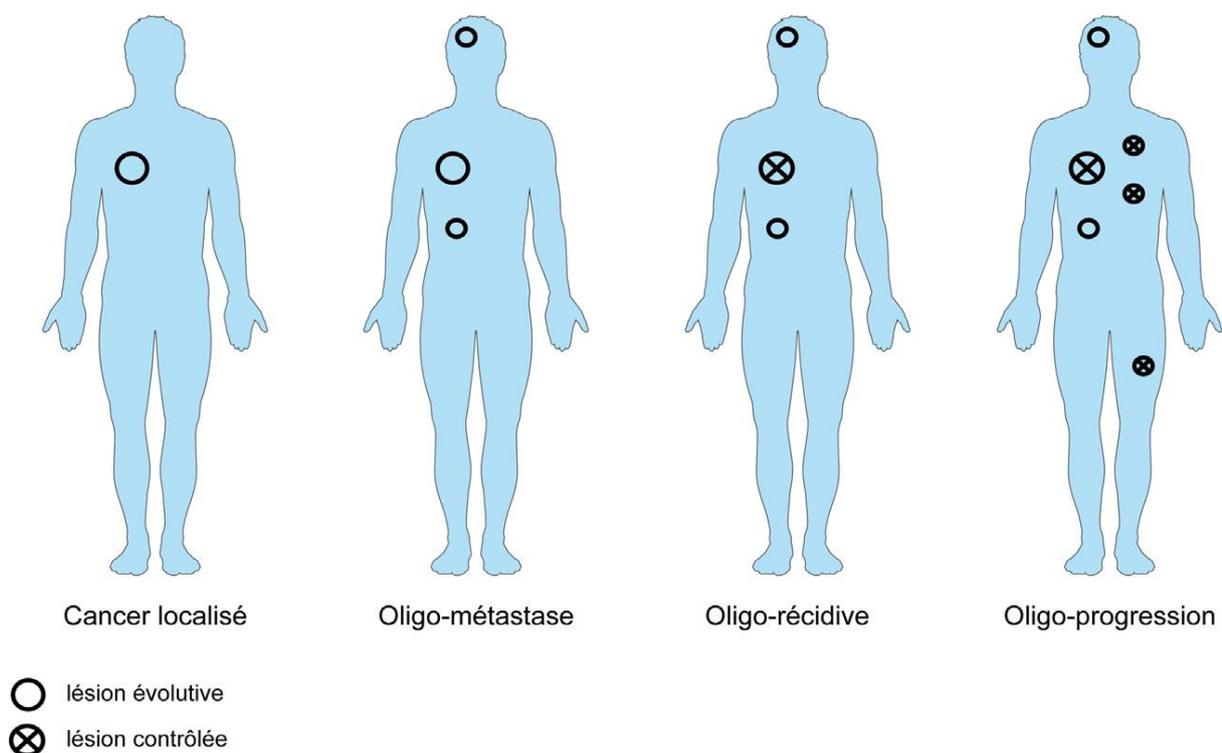


Figure80 : Oligométastase, oligorécidive et oligoprogression.(133)

La tomodensitométrie permet une bonne analyse de la graisse périrectale mais ne permet pas d'analyser avec précision la paroi rectale. De même, cette technique permet de visualiser uniquement les ganglions supérieurs ou égaux à 10 mm ce qui en limite la sensibilité. L'avantage de cette technique est d'être possible en cas de sténose rectale et de permettre de rechercher des adénopathies hautes situées. La précision diagnostique de la TDM est donc de 55 à 72% pour le T et de 25 à 75% pour le N. (134)

La TDM permet de préciser les caractéristiques des lésions hépatiques : le nombre, la taille, la densité avant et après injection du produit de contraste et les rapports vasculaires. Elle nous permet aussi de préciser la morphologie et la densité du foie, d'explorer la totalité de la cavité abdominale à la recherche d'adénopathies profondes, de récurrence de la tumeur primitive ou d'autres localisations tumorales et aussi la recherche de signes évocateurs d'une carcinose péritonéale et la mise en évidence d'une thrombose portale. Sans contraste, la majorité des lésions de plus de 1 cm sont détectées, les lésions secondaires se présentent sous forme d'hypodensités nodulaires ou à limites floues, parfois les lésions sont hyperdenses par la présence d'hémorragie intra lésionnelle et des micro-calcifications (135.136), cependant, les petites lésions infra centimétriques sont difficiles à caractériser (137). Après injection du PDC, en phase artérielle, le rehaussement de la densité hépatique est périphérique en couronne hyperdense à contours flous (136) avec une zone centrale hypodense comme c'est le cas pour les métastases hépatiques des cancers colorectaux.

En phase portale, le contraste opacifie progressivement la partie parenchymateuse viable de la néoplasie et la lésion hépatique est nettement hypodense. Il est à noter que les coupes réalisées au temps portal sont les plus performantes pour la détection des lésions hépatiques (138.139). En phase tardive, le contraste diffuse préférentiellement dans les espaces interstitiels lésionnels peut donner à la lésion un contraste positif vis-à-vis du parenchyme hépatique. L'aspect

décrit, différencie sans équivoque les métastases hépatiques des tumeurs bénignes notamment l'angiome et l'HFN (hyperplasie focale nodulaire). La TDM nous permet d'obtenir des plans de coupes qui ont une bonne reproductibilité ce qui assure une bonne visualisation par l'ensemble du personnel participant à la prise en charge thérapeutique. Il est de ce fait moins opérateur-dépendant.

La sensibilité du scanner est évaluée entre 75 et 85%, pour une spécificité de 85 à 97% (138-140). Les inconvénients de cet examen sont liés à l'injection d'un produit de contraste qui est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale importante ou en cas d'allergie prouvée aux produits de contraste iodés en l'absence de préparation spécifique. L'autre inconvénient classique est lié à l'utilisation des rayons X, impliquant des mesures de radioprotection qui limitent son utilisation répétée dans le dépistage de lésions métastatiques synchrones ou métachrones.

Les métastases hépatiques ou pulmonaires sont présentes dans 20 à 30% des cas selon la littérature. (141)

Selon l'étude rétrospective de l'AFC, 12,6% des patients ayant un cancer du rectum avaient des métastases hépatiques synchrones (142). Dans l'étude rétrospective de Kune, 17,8% des patients opérés de cancer rectal avaient des métastases hépatiques synchrones. (143)

Environ 10 à 15% des patients présenteront des métastases pulmonaires au moment du diagnostic et environ 50% des patients en développeront ultérieurement (144).

Dans notre étude, la TDM TAP a mis en évidence des ADP du mésorectum chez 55.5% des cas, latéroaortiques chez 8.9% des cas, des métastases hépatiques synchrones dans 51.1%, des métastases pulmonaires dans 24.4% des cas, osseuses chez 2.2% des cas, péritonéales chez 2.2% des cas, hépatiques et pulmonaires chez 4.4% des cas, lomboaortiques et osseuses chez 4.4% des cas, pulmonaires et lomboaortiques chez 2.2% des cas.

2-2-Echographie hépatique ciblée :

L'échographie reste un examen de bonne spécificité dans des mains entraînées. Cet examen peut être potentialisé par l'injection de microparticules réalisant ainsi une échographie de contraste, qui peut être très appréciable, et qui permet de préciser la nature maligne ou non d'une lésion (145).

Des travaux déjà anciens montrent que la spécificité de l'échographie pour le diagnostic des métastases est excellente, comprise entre 85 et 95 % alors que sa sensibilité est faible, comprise entre 39 et 68 %, en raison de fréquentes difficultés techniques (fenêtre acoustique limitée, interposition colique, obésité) (146).

Utilisée isolément, et compte tenu de sa faible sensibilité pour la détection des métastases inférieures à 1 cm en particulier, l'échographie n'est pas suffisante dans le cadre du bilan pré-thérapeutique de métastases hépatiques des cancers colorectaux.

L'échographie est cependant un excellent test pour différencier les lésions hépatiques solides (métastases, angiomes, tumeurs hépatocytaires) des kystes biliaires simples et des granulomes calcifiés. Dans cette fonction, l'échographie trans-pariétale est complémentaire de la TDM qui a des difficultés pour caractériser les petites lésions qu'elle détecte.

Dans notre série, l'échographie ciblée a été réalisée chez 5 malades soit, 11.1% des cas.

2-3-IRM hépatique :

Le choix de la méthode d'imagerie dans le bilan d'extension des métastases hépatiques est crucial et doit avoir la meilleure valeur diagnostique si une résection chirurgicale ou une destruction locale est envisagée (147).

L'IRM, grâce à l'utilisation de séquences en pondération T2 et T1 et à l'utilisation de séquences dynamiques après injection de produit de contraste, est devenue l'examen de référence dans le bilan d'extension des métastases du CCR

supplantant le porto-scanner de faible spécificité. Cela, bien sûr, uniquement lorsqu'un geste thérapeutique à but curatif peut être envisagé : résection chirurgicale et (ou) destruction par radiofréquence (147).

Elle a été réalisée chez 64.4% de l'ensemble des malades de notre série permettant une meilleure caractérisation des oligométastases hépatiques.

2-4-Scintigraphie osseuse :

La scintigraphie osseuse a été classiquement acceptée comme méthode de choix pour le diagnostic des métastases osseuses. Elle permet d'évaluer simultanément l'ensemble du squelette osseux, de classer les différentes lésions et d'évaluer la réponse au traitement. Elle a une sensibilité plus élevée que les radiographies pour la détection des métastases. Néanmoins, les lésions ostéolytiques pourraient ne pas apparaître sur la scintigraphie en raison d'un manque de réaction ostéoblastique chez certaines tumeurs solides (148).

Elle a été réalisée chez 3 patients de notre série (soit 6.6% des cas) objectivant une hyperfixation osseuse.

2-5-Tomographie par émission de positons :

Il a été démontré que les cellules tumorales ont un métabolisme du glucose accru.

L'imagerie par émission de positons utilise un analogue du glucose, le 18 FDG, qui permet de mettre en évidence les différences de métabolisme entre cellules malignes et cellules bénignes. Les traceurs radio actifs, émettent des positons détectés par des cameras conçus dans ce but.

Deux méta-analyses récentes rapportent une sensibilité élevée (88 et 90 %) avec une spécificité conservée (> 95 %) de la TEP pour le diagnostic de métastases hépatiques mais les auteurs soulignent que les résultats doivent être pondérés par la médiocre qualité de la littérature sur ce sujet et un nombre total de cas analysés faible. (146)

La TEP a surtout été comparée à la TDM pour le diagnostic des métastases hépatiques.

Dans un travail prospectif, la sensibilité de la TEP était de 91 %, supérieure à celle de la tomодensitométrie classique (81 %) mais inférieure à celle du porto-scanner (97 %) (149)

Quant à la carcinose péritonéale, elles ne sont détectables que dans 25% des cas du fait de la taille des nodules souvent inférieur à 10 mm. (149)

La tomographie par émission de positons couplée à la tomодensitométrie (TEP-TDM) est l'examen le plus souvent recommandé comme prérequis au traitement ablatif d'oligométastases (150). Il a été montré dans un essai randomisé sur le cancer colorectal oligométastatique au niveau hépatique, que l'utilisation de la TEP-tomodensitométrie pour affiner le bilan d'extension permettait de limiter significativement le nombre d'interventions ablatives « inutiles » de 38 % (151). Des séries récentes de patients sélectionnés après TEP-tomodensitométrie, ont montré une amélioration de la survie par rapport aux séries historiques (152). Par contre, pour certains organes spécifiques, il n'est pas l'examen le plus performant, en particulier pour le foie ou le cerveau, puisque le signal de fond peut masquer de petites métastases ou des métastases faiblement hyper métaboliques (153). Ainsi, en cas de suspicion ou de forte probabilité d'atteinte métastatique à ces niveaux, une imagerie dédiée est recommandée (imagerie par résonance magnétique : IRM).

Seulement un seul malade de notre série qui a pu réaliser le pet-scanner objectivant un hypermétabolisme lombosacral gauche suspect et une lyse osseuse de S1 secondaire.

IV-PEC thérapeutique :

A-Buts

- ✓ Augmenter la survie
- ✓ Empêcher la récurrence locale et la récurrence à distance
- ✓ Préserver la fonction sphinctérienne
- ✓ Limiter les toxicités (aigües et tardives)
- ✓ Préserver la qualité de vie

B-Moyens thérapeutiques :

Le traitement de base du cancer de rectum oligométastatique est la chirurgie. Ces dernières années, les progrès ont concerné la radiothérapie et/ou la chimiothérapie en adjuvant et/ou en néo-adjuvant permettant l'amélioration de la survie.

Actuellement, la prise en charge du cancer du rectum ne se conçoit que dans le cadre d'une concertation multidisciplinaire (gastro-entérologues, chirurgiens, radiologues, radiothérapeutes, chimiothérapeutes et anatomopathologistes).

Depuis de nombreuses années, les traitements locorégionaux de la maladie métastatique ont largement fait leurs preuves en matière de contrôle local et de survie globale, particulièrement dans les cancers colorectaux et le cancer du rein (154).

B. Psaila et al. (155) et leur théorie du "seed and soil", suggèrent que le contrôle de la maladie cancéreuse passe par la stérilisation précoce et simultanée de la tumeur primitive "disséminatrice de graines cancéreuses" (seed) et du site métastatique, ou substrat (soil), où les graines, ou cellules tumorales, pourraient se développer.

1-Radiothérapie néoadjuvante :

1-1. Dose totale d'irradiation :

La dose totale d'irradiation reçue par un patient constitue pour certains auteurs un facteur prédictif de bonne réponse.

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. (93), 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. (156)

1-2. Schéma long versus schéma court(157) :

Dans le cancer du rectum, deux grands schémas de radiothérapie se distinguent et parfois même sont mis en opposition : le schéma court et le schéma long. Le premier, le schéma court, de 25 Gy (5 x 5 Gy) est délivré en 5 jours consécutifs avec une chirurgie endéans les 10 jours du début de la radiothérapie. Ce court délai de quelques jours entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie ne permet pas (ou peu) d'obtenir une régression tumorale. Cette stratégie thérapeutique est largement appliquée en Hollande et dans le nord de l'Europe. Dans certains pays, comme la Suède, plus de 90% des patients bénéficient du schéma court. Par contre, le Sud de l'Europe ainsi que les Etats Unis favorisent le schéma long de radiothérapie (45 Gy – 50,4 Gy délivré en 25–28 fractions de 1,8 – 2 Gy sur 5 semaines, en association avec de la chimiothérapie). Dans ce cas, la chirurgie se pratique 6 à 12 semaines après l'arrêt de la RT-CT. L'intérêt principal de la RT-CT réside essentiellement dans le «downsizing» obtenu grâce au délai de 6–12 semaines entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie. Néanmoins, une modification du volume tumoral pendant et après le traitement de RT-CT ne permet pas d'évaluer exactement le stade initial lors de l'analyse anatomopathologique. L'ensemble du traitement (RT-CT plus chirurgie) s'étale, par ailleurs, sur plus de 13 semaines. La question principale est donc d'identifier quel traitement est le plus adapté pour le patient. Il est souvent avancé, à tort, que la dose de radiothérapie dans le schéma long est supérieure et donc plus efficace que la dose du schéma court. Cet argument ne tient pas compte de l'ensemble des paramètres qui déterminent l'efficacité biologique d'un traitement. En effet, les caractéristiques radio-biologiques des cellules tumorales, la dose par fraction, la durée totale du traitement de radiothérapie, de même que la durée de l'ensemble du traitement jusqu'à la chirurgie ont un impact sur l'efficacité globale du traitement. Bujko et Kolodziejczyk ont calculé les équivalents biologiques des différents schémas

de radiothérapie, tant pour la tumeur que pour les tissus sains, en tenant compte des différents paramètres qui influencent l'efficacité du traitement. La dose efficace au niveau tumoral est de 15 à 20% plus élevée pour le schéma court (25 Gy) par rapport au schéma long (45 – 50 Gy). Par contre, la dose aux organes sains est de 7 à 20% moins élevée lors d'un schéma court. Cela suggère une plus grande probabilité de contrôle local tumoral, avec moins de toxicité, lors d'un traitement court de radiothérapie. Néanmoins, cela reste très théorique, seule des études cliniques bien conduites nous apporteront la réponse. Deux études randomisées multicentriques comparent directement l'efficacité d'un schéma long et d'un schéma court ; l'étude polonaise (ou PolishStudy) et l'étude australienne (ou AustralianStudy) (tableaux I et II) .Ces études ne démontrent aucune différence en termes de contrôle local, survie globale, survie sans maladie et métastases à distance entre les deux schémas de radiothérapie (tableau 37) . De plus, il n'y a pas de différence en ce qui concerne la préservation sphinctérienne, même si la réponse pathologique complète est plus importante (1 versus 15%). Initialement dans l'étude polonaise, la décision de la préservation du sphincter devait se faire juste après le traitement néoadjuvant, donc juste avant la chirurgie. Il semble que cette consigne n'ait pas été respectée dans 30% des cas et, donc, la chirurgie a été décidée en se basant sur le volume tumoral du bilan initial ne tenant pas compte du «downsizing» obtenu lors de la RT-CT. Cela a potentiellement dilué le bénéfice d'une RT-CT sur la préservation du sphincter. Dans l'étude polonaise, les CRM positives (13 versus 4%) sont moins fréquentes dans le groupe RT-CT alors que l'on n'observe pas plus de marges positives dans un des groupes de l'étude australienne. Le nombre de patients inclus dans ces études, prises individuellement, est relativement restreint, réduisant ainsi la puissance statistique. Néanmoins, ce sont deux études randomisées multicentriques indépendantes avec des résultats concordants, confirmant ainsi la non-infériorité du schéma court par

rapport au schéma long. Le délai entre la fin de la radiothérapie apparaît comme étant un facteur important du «downsizing», plus encore même que le schéma de radio-(chimio) thérapie lui-même. En effet, si le délai entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie est assez long, un «downsizing» peut être également observé dans le cadre d'un traitement court de radiothérapie. Avec un délai de 6–8 semaines entre la fin de la radiothérapie (5 x 5 Gy) et la TME, on observe 11% de réponse complète et ce chiffre monte à 43% de réponse, si on inclut les ypT0 et ypT1 et cela, sans pour autant augmenter la toxicité des traitements. Ces résultats proviennent d'études rétrospectives et doivent donc être interprétés avec certaines réserves.

Un essai randomisé phase III (266) à trois bras (Stockholm III), compare l'efficacité et la toxicité d'un schéma court classique versus ce même schéma court mais avec, cette fois, la TME qui s'effectue 6–8 semaines après la fin de la radiothérapie, versus un schéma long de 5 semaines de radiothérapie et une chirurgie 6–8 semaines après la fin de la radiothérapie(158).

L'analyse des résultats de l'étude a montré que le délai médian de récurrence locale était de 33.4 mois dans le bras radiothérapie courte durée combinée versus 19.3 mois dans le bras radiothérapie courte avec retard versus 33.3 mois dans le bras radiothérapie de longue durée .

L'incidence cumulée de récurrence locale dans l'ensemble de l'essai était de 8 sur 357 patients ayant reçu une RT courte durée, 10 sur 355 chez les patients ayant reçu une radiothérapie de courte durée avec retard avec un HR=1.44; et 7 sur 128 chez ceux qui ont reçu la radiothérapie schéma long avec un HR =2.24.

La toxicité aiguë induite par l'irradiation a été enregistrée chez un patient (<1%) sur 357 après une radiothérapie de courte durée, 23 (7%) sur 355 après une radiothérapie courte avec retard et chez 6 patients (5%) sur 128 patients après une radiothérapie de longue durée avec retard.

La fréquence des complications postopératoires étaient plus ou moins similaires dans tous les bras avec un risque significativement plus faible après une radiothérapie de courte durée avec retard qu'après radiothérapie de courte durée (41% versus 53%).

Au terme de ces données, les auteurs ont conclu qu'une chirurgie retardée après une radiothérapie de courte durée donne des résultats oncologiques similaires à ceux de la RT courte durée avec chirurgie immédiate et qu'une radiothérapie de longue durée avec retard est similaire aux deux schémas de radiothérapie, mais prolonge considérablement la durée du traitement.

Bien qu'une toxicité radio-induite ait été observée après une radiothérapie de courte durée avec retard, les complications postopératoires ont été significativement réduites par rapport à radiothérapie de courte durée. Ce qui leur permet de suggérer que la radiothérapie de courte durée avec retard de la chirurgie est une alternative utile à la radiothérapie conventionnelle de courte durée avec chirurgie immédiate.

Dans notre série, 22.2% des malades ont bénéficié d'une radiothérapie exclusive selon un protocole court chez 2 cas, intermédiaire chez 7 cas et un protocole long chez 1 cas.

Tableau 39: Etudes randomisées étudiant les traitements néoadjuvants du cancer du rectum. (157,158)

Ref	Année	n	Protocole	T3/T4 (%)	N0 (%)	Bas rectum	RL	SG	ypT0
Ngan	2012	326	NA 25 Gy-7j	100%/0%	56%	30%	7,5%	74% 5ans	1%
			NA 50 Gy+5FU-5 sem	100%/0%	56%	19%	5 ans	70%	15%*
Rodel	2012	1265	NA 50 Gy+5FU-5 sem	84%/8%	25%	35%	5,7%		14%
			NA 50 Gy+5FU/OX-5 sem	89%/7%	24%	40%			19%
Sauer	2012	799	NA 50 Gy+5FU-5 sem			29%	7,1%	59,6%	9%
			A 4sem -50Gy+5FU			24%	10,1%*	59,9%	0%
Latkaus kast	2012	83	NA 50 Gy+5FU-6 sem			38%	10 ans	10 ans	13%
			NA 25Gy - 6 sem			49%			3%*
Aschele	2011	733	NA 50 Gy+5-FU-7 sem	81%	35%	23%			
			NA 50 Gy+5FU/OX-7 sem	82%	33%	19%			
Gerard	2010	598	NA 45 Gy+5FU-6 sem	87%/5%	29%	70%			14%
			NA 50 Gy+5FU/OX-6 sem	87%/7%	27%	63%			20%
Pettersson	2010	303	NA 25 Gy-7j		66%	35%			2%
			NA 25 Gy-4-8 sem		60%	38%			12%*
			NA 50 Gy-4-8 sem		60%	25%			
Roh	2009	267	NA 50 Gy+5FU-8 sem				10,7%	75%	15%
			A 4 sem-50 Gy+5FU				10,7%	66% 5 ans	0%
Sebag	2009	1350	NA 25 Gy-7 j			34%	4,7%	70%	
			Select A 45 Gy+5FU			33%	11,5%*	68% 5 ans	
Peeters	2007	1861	NA 25 Gy-7 jours		34%	43%	5,6%	64,2%	
			TME seule		36%	40%	10,9%*	63,5%	
Gerard	2006	733	NA 45 Gy-3/10 sem	86%/11%	25%	50%	5 ans	5 ans	
			NA 45 Gy+5FU-3/10 sem	89%/10%	25%	51%	16,5%	68%	4%
Bosset	2006	1011	NA 45 Gy-3/10 sem	90%/10%		49%	8,1%*	67% 5 ans	12%*
			NA 45 Gy+5FU-3/10 sem	90%/10%		49%	5 ans	5 ans	
Bujko	2006	312	NA 25 Gy-7 j				14%	64,8%	
			NA 50 Gy+5FU-5 sem				8,2%*	65,8%	
Glehen	2003	201	NA 25 Gy-7 j				5 ans	5 ans	
			NA 39 Gy-2 sem				10,6%	67,2%	0,7%
Swedish	1997	1168	NA 25 Gy-7 jours				15,6%	66,2%	16,1%*
			Chirurgieseu				4 ans	4 ans	
Stokholm	2017	840	NA 39 Gy-7 sem				13%	71%	
			NA SRT 5*5Gy -1 sem				10% 5 ans	66% 5 ans	
			NA SRT delay 5*5Gy-4à8sem				11%	58%	
			NA LRT delay 25*5Gy-4 à 8sem				27%*	48%	
								*5 ans	
							2.3%	76%* 5ans	
								77%*5ans	
							3.1%		
								78%*5ans	
							5.4%		

* différencesignificative ; NA : traitementnéoadjuvant ; A : traitement adjuvant ; TME : exérèsetotale du mésorectum ; OX : oxali-platine ; RL : récidive locale ; SG : survieglobale.

SRT=short-course radiotherapy 5 × 5 Gy and surgery within 1 week. SRT-delay=short-course radiotherapy, 5 × 5 Gy and surgery after 4-8 weeks. LRT-delay=long-course radiotherapy, 25 × 2 Gy and surgeryafter 4-8 weeks.

2-Radiochimiothérapie concomitante :

La radiothérapie est au mieux réalisée avant la chirurgie, en combinaison avec une chimiothérapie concomitante par 5-Fluoro-uracile ou Capécitabine. Elle s'adresse à toutes les tumeurs classées T3-4 (de stade II) ou TxN1 (de stade III) du bas ou du moyen rectum. Les tumeurs du haut rectum ne relèvent pas d'un traitement par irradiation, sauf si elles descendent sur le moyen rectum ou sont fixées à des organes de voisinage par une extension de contigüité (158). En cas de tumeur avec facteurs histologiques de risque de récidive locale (T4, N+, résection incomplète), mais n'ayant pas été irradiées avant la chirurgie, une chimio-radiothérapie postopératoire doit être réalisée (159).

La chimiothérapie actuelle permet de rediscuter secondairement de la résécabilité de métastases hépatiques qui ne l'étaient pas initialement. En effet, les chimiothérapies des cancers colorectaux sont de plus en plus efficaces, permettant de réduire la taille et le nombre des métastases hépatiques. 10 à 30% des patients initialement non résécables peuvent alors bénéficier de la chirurgie (160).

✓ Radiothérapie versus Radiochimiothérapie :

En 2006, deux essais (Gérard, 2012 ; Bosset, 2006) ont démontré que l'ajout d'une chimiothérapie concomitante à une radiothérapie longue permettait d'augmenter la réponse tumorale et de diminuer de moitié le taux de récidive locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (17% et 16.5% contre 7.6% et 8.1%), au prix d'une légère surtoxicité, alors que la différence de probabilité de survie globale à 5 ans n'était pas statistiquement significative entre les deux groupes, radiothérapie seule et chimioradiothérapie (respectivement 64,8 % contre 65,8 % et 67,9 % contre 67,4 %).

Tableau 40: Etudes multicentriques comparant la RT seule à la RCC +CMT systémique(161.162)

<u>Etudes</u>	<u>n pts</u>	<u>Recul médiann (mois)</u>	<u>Traitement (Gy)</u>	<u>pCR (%)</u>	<u>RL (%)</u>	<u>SSR (%)</u>	<u>SG (%)</u>	<u>Préservation sphinctérienne (%)</u>
EORTC	1011		45/25F/34J	5,3				
22921	T3-4		vs	<	17,1	54,4	64,8	50,5
2006	NxM0	65	idem + 5FU	0,0001	9,6	N.S.	N.S.	N.S.
FFCD	742	81	+ LV	13,7	16,5	56,1	65,8	52,8
9203	T3-4		45/25F/34J	3,6	0,004	55,5	67,9	41,7
2006	NxM0		vs	<	8,1	N.S.	N.S.	N.S.
			idem + 5FU	0,0001		59,4	67,4	42,3
			+ LV	11,4				

Dans ces 2 études où l'exérèse du mésorectum n'était pas systématique. La première molécule associée à la radiothérapie dans cette indication a été le 5-fluorouracile (160, 161).

Cependant, Hofheinz et al (162) ont rapporté que cette molécule pouvait être remplacée par la Capécitabine sans diminuer le bénéfice avec un avantage potentiel en termes de réponse ganglionnaire et de tolérance.

Aschele et al (163) ont également testé l'impact sur le contrôle local d'une radiosensibilisation des cellules tumorales avec un sel de platine (Oxaliplatine) dans un essai de phase III randomisé de 747 patients.

Cet essai a rapporté que l'Oxaliplatine associée à la Capécitabine ou au 5 FU (et concomitant d'une radiothérapie étalée) augmente la toxicité précoce de grade 3 ou plus et n'améliore pas le taux de pièces opératoires stérilisées ni le contrôle local.

La radiochimiothérapie néoadjuvante pouvait entraîner un bénéfice en termes de survies sans récurrence chez certains patients sélectionnés porteurs d'adénocarcinome du haut rectum (164). Cette étude, associée au concept de «downstaging», a amené

un grand nombre de centres à revoir le dogme de la contre-indication au traitement néoadjuvant pour les cancers du haut rectum et à proposer une radiochimiothérapie pour les patients porteurs d'un adénocarcinome localement très évolué (T4) (164).

3- Chimiothérapie néo-adjuvante :

Une chimiothérapie d'induction (FOLFOX 6m ou XELOX ou FOLFIRINOX) peut-être discutée pour les tumeurs non résecables, ce d'autant que les premiers résultats des phases II randomisées de chimiothérapie d'induction sont encourageants en termes de toxicité et d'observance (Chua, 2010 ; Fernandes-Martos, 2010, Schrag, 2014) (avis d'experts).

Une chimiothérapie première ne réduit pas l'efficacité d'une radiochimiothérapie seconde (Fernandez-Martos, 2010).

En 2020, deux essais (RAPIDO et PRODIGE 23) ont été publiés:

- Dans l'essai RAPIDO (165): 920 patients sont randomisés en deux bras :

- Bras expérimental : une radiothérapie schéma court (5*5Gy) suivie de 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 avec une TME dans 23 à 24 semaines.
- Bras de contrôle : une RCC (25 -28 *2.0-1.8Gy) à base de la Capécitabine suivie d'une TME et d'une chimiothérapie adjuvante utilisant 8 cycles de CAPOX ou 12 cycles de FOLFOX4.

Une résection R0 a été obtenue dans 90% des cas chez les deux groupes. Une réponse histologique complète a été obtenue chez 28% des malades du bras expérimental VS 14 %.

Après un suivi de 3 ans, le taux de rechute est à 23.7% VS 30.4% et le taux de récurrence à distance est à 20.0% VS 26.8%. Alors que le taux de récurrence locale à 3 ans est de 8.7% VS 6%.

Une toxicité grade 3 ou plus liée au traitement néo-adjuvant a été observée chez les malades du bras expérimental avec plus de neurotoxicité (4.3% VS 0.2%) ,plus de troubles vasculaires(8.5% VS 4.1%) et plus des épisodes de diarrhée (17.6% VS 9.3%). Les auteurs ont conclu qu'un taux inférieur d'échec du traitement lié à la maladie, en raison d'un taux plus faible de métastases à distance, chez les patients atteints d'un cancer rectal localement avancé à haut risque peut être obtenu avec une radiothérapie préopératoire de courte durée, suivie d'une chimiothérapie et d'une TME que par une chimioradiothérapie conventionnelle. De plus, le taux élevé de réponse histologique complète, obtenu avec le schéma thérapeutique expérimental, peut contribuer à la préservation des organes. Ce traitement peut être considéré comme une nouvelle norme de soins.

-Dans l'essai PRODIGE 23 (166) ,461 patients sont randomisés en deux bras :

- Bras expérimental : une chimiothérapie utilisant 6 cycles de mFOLFIRINOX suivie d'une RCC protocole long avec la Capecitabine et puis d'une TME dans un délai de 7 semaines et de 6 cycles de mFOLFOX6 ou 4 cycles de Capecitabine en adjuvant.
- Bras de contrôle : une RCC (protocole long : 60.4Fy) plus la Capecitabine (1 600mg/m²) suivie d'une TME dans un délai de 7 semaines et d'une chimiothérapie adjuvante à base de mFOLFOX ou 6 à 8 cycles de Capecitabine sur 6 mois.

Après un suivi de 3 ans, la survie sans récurrence était de 75.7% VS 68.5 %, la survie avec récurrence à distance était de 78.8% VS 71.7%.

Une réponse complète a été obtenue dans 27.8% VS 12.1%. Une toxicité grade 3 ou 4 liée à la chimiothérapie adjuvante a été observée dans 44.4%VS 52.5%, après 3 mois de traitement.

Les auteurs ont conclu que le mFOLFIRINOX en néoadjuvant suivi d'une RCC est sûr et a considérablement augmenté le taux de réponse histologique complète, de survie sans récurrence et de survie sans métastases.

- Une autre étude chinoise ne montre pas de supériorité de la chimioradiothérapie avec oxaliplatine, avec poursuite du FOLFOX en postopératoire, sur une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX, qui peut donc être proposée aux patients ayant un antécédent d'irradiation pelvienne ou une autre contre-indication à la radiothérapie (recommandation : grade B) (167).

4. Particularité du traitement néoadjuvant dans la prise en charge du cancer de rectum oligométastatique :

Compte tenu des nombreuses options thérapeutiques qui peuvent être proposées, il n'est pas possible de définir une attitude standardisée convenant à tous les malades ayant un cancer de rectum initialement oligométastatique. Une discussion pluridisciplinaire doit être envisagée dès le début de la prise en charge de ces malades.

Les métastases hépatiques synchrones ont été définies de manière variable dans la littérature.

La définition la plus courante comprend les métastases détectées au moment ou avant le diagnostic de tumeur primitive rectale ; cependant, les métastases détectées dans les 3 à 6 mois suivant le diagnostic ont également été incluses dans le groupe «synchrone» dans plusieurs études (168-169-172-173).

Plusieurs études ont été publiées concernant la prise en charge du cancer de rectum oligométastatique :

- i. Une étude phase II publiée en 2013 (Van Dijk 2013), incluant 50 malades ayant un cancer du rectum oligométastatique, 84% des cas avaient des métastases hépatiques, 10 % avaient des métastases pulmonaires et 6 % avaient des lésions

secondaires associées hépatique et pulmonaire. Un protocole utilisant une radiothérapie courte suivie d'une chimiothérapie et d'une chirurgie ultérieure a été envisagé (figure78), 72 % ont bénéficié d'un traitement chirurgical radical de tous les sites tumoraux (R0) , la survie globale à 2 ans était de 80% et la survie sans récurrence était de l'ordre de 64% avec une toxicité tolérable(239).

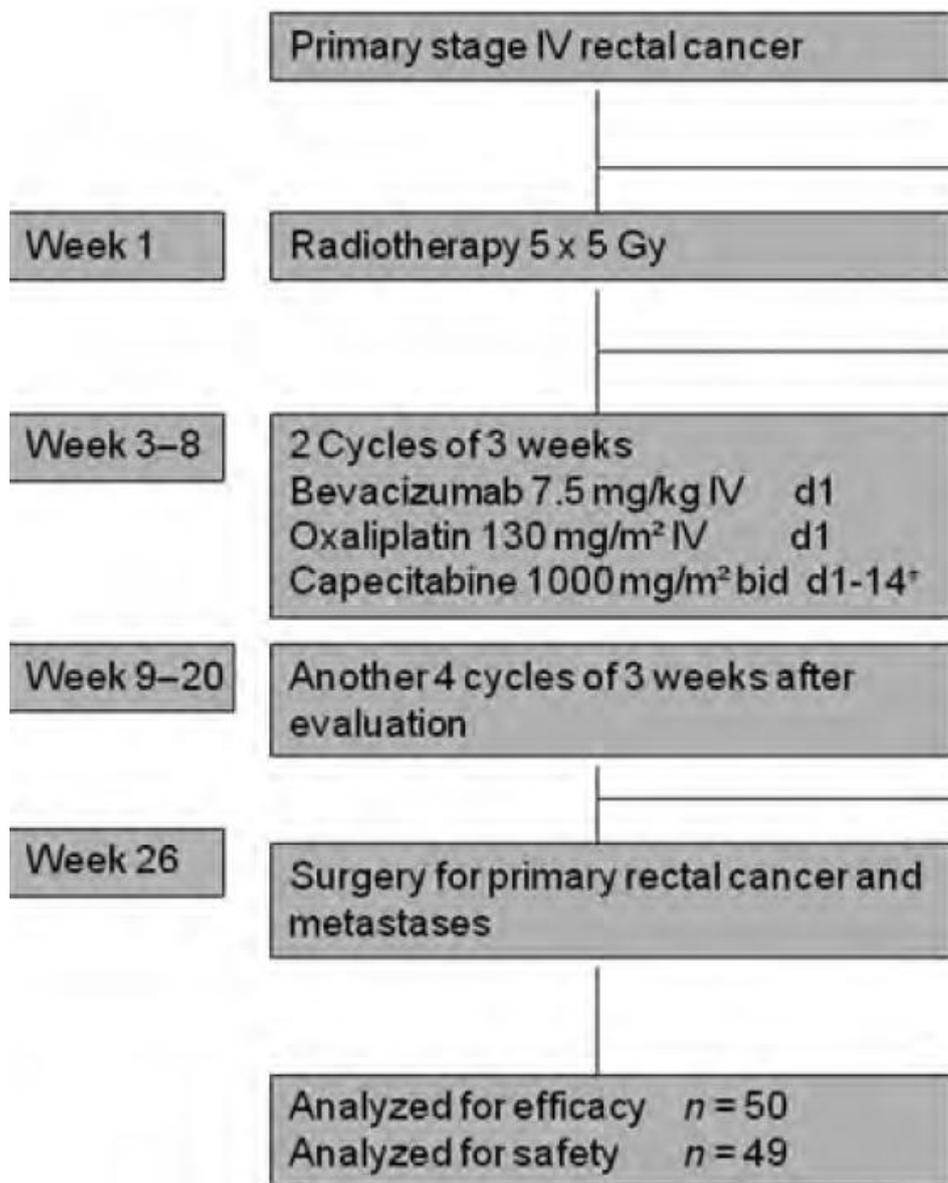


Figure 77 : Protocole de PEC du cancer de rectum oligométastatique proposé par Van Dijk ; 2013(170)

- ii. Une étude rétrospective de Lucas Resende Salgado et al (171) incluant 26 cas de cancer du rectum oligométastatique a évalué la place de la RCC pré opératoire

sui vie d'une chirurgie carcinologique : la survie globale à 2 ans était de l'ordre de 70% et le taux de contrôle local à 2 ans arrivait à 66 % .

Les auteurs suggèrent aussi que la RT hypofractionnée (25Gy ; 5/Fr) permet un taux de contrôle local similaire à la RT-CMT longue durée (50.4 Gy ; 1.8Gy/Fr).

L'étude par Shin et al. Utilisant de SCRT a montré un taux élevé (84%) de résection R0 sans récurrence locale pendant la période de suivi (174).

Dans l'étude de Fossum et al. Incluant 93 patients, la récurrence locale n'a pas été observée chez les patients recevant un traitement néoadjuvant contrairement à ceux ne l'ayant pas reçu (175).

Dans l'ensemble, les résultats de 8 études rétrospectives et 4 prospectives révèlent que la RT pelvienne peut servir de composante essentielle de la prise en charge du cancer de rectum avec des métastases hépatiques synchrones (tableau ci-dessous).

Sur ce, les auteurs suggèrent que la RT pelvienne peut avoir une utilité dans la prise en charge potentiellement curative du cancer de rectum avec des métastases hépatiques synchrones devant l'augmentation de l'espérance de vie des patients atteints.

Le schéma court de RT peut être préféré dans ce contexte pour éviter de retarder le traitement systémique.

L'utilisation des schémas de radiochimiothérapie intensifiés peut améliorer le contrôle local et à distance. (176)

Une chirurgie hépatique première peut-être une approche thérapeutique valable à effectuer dans l'intervalle de temps entre radiothérapie et chirurgie rectale permettant de raccourcir la durée globale du traitement et d'éviter la progression des lésions métastatiques au cours de l'évolution de la maladie.

La version actuelle des directives du NCCN offre deux voies initiales de traitement du cancer rectal avec des métastases synchrones résécables ; soit une chimiothérapie contenant de l'oxaliplatine ou une RCC à base de 5-FU. Bien évidemment, la première voie se concentre principalement sur la maladie systémique, alors que la deuxième voie est davantage dirigée vers le contrôle de la maladie pelvienne. L'approche néoadjuvante qui optimise l'index thérapeutique doit prouver son efficacité aussi bien au niveau de la maladie loco-régionale qu'au niveau de la maladie métastatique et doit être bien tolérée par les patients, qui doivent encore avoir un statut de performance approprié pour une résection chirurgicale R0.

Une étude retrospective de Manceau G et al (177), a recruté 20 malades ayant un cancer de rectum oligométastatique au niveau hépatique (avec un nombre total de 41 lésions secondaires hépatiques) candidats à un traitement par RT-CMT néoadjuvante.

Tous les malades ont reçu une RT schéma long(45-50Gy) pendant plus de 5 semaines suivie d'une chirurgie dans 6 à 8 semaines.

7 patients ont reçu à côté de la RT une CMT systémique concomitante à base de 5FU (bras 5 FU) et 13 patients ont reçu une RCC à base d'oxaliplatine (bras oxaliplatine).

Une progression des lésions hépatiques a été observée plus dans le bras 5FU-RT (37% VS 4%) et une réponse tumorale a été objectivée dans 56% dans le bras oxaliplatine-RT.

Aucune mortalité postopératoire après chirurgies rectales ou hépatiques n'a été objectivée dans cette série.

46% de récurrence de la maladie a été constatée chez les patients sous RT-oxaliplatine versus 86% chez ceux sous RT-5FU (p=0.157)

La survie globale à 3 ans et la survie sans récurrence étaient de 51% et 24%.

Ainsi, les données suggèrent que la RT pelvienne associée au 5-FU ou à la capécitabine pourrait ne pas être suffisamment efficace pour contrôler les métastases

hépatiques et prévenir les récurrences à distance. Par conséquent, on pourrait plaider pour l'ajout d'oxaliplatine à la RT pelvienne ou pour une chimiothérapie systémique à base d'oxaliplatine seule avec omission de la RT pelvienne (178).

Une étude prospective recrutant 32 patients atteints d'un cancer rectal stade II et III traités par FOLFOX –Bevacisumab en néoadjuvant sans RT a objectivé un taux de résection R0 chez 100% des patients avec un taux de réponse pathologique complète à 25% et un taux de contrôle local de 100% à 4 ans.

Bien que l'ajout d'oxaliplatine à la RT pelvienne semble être l'une des solutions raisonnables, les données des essais cliniques prospectifs suggèrent le contraire lorsqu'ils sont évalués dans le cadre d'un cancer rectal non métastatique; ce résultat a été démontré par l'essai STAR01 (178) où ils ont randomisé les patients selon 5-FU/Oxaliplatine/RT Versus 5-FU/RT et n'a révélé aucune différence dans le taux de réponse thérapeutique entre les deux bras, alors que les toxicités de grade 3 et 4 étaient plus élevées chez les patients randomisés dans le bras oxaliplatine (24% contre 8%, $p < 0,001$) (179).

Le résultat de cet essai est similaire à ceux des essais NSABP R-04 (180) et prodige2(181).

Par conséquent, l'ajout d'oxaliplatine à une RCC néoadjuvante à base de 5-FU n'est pas justifié à ce stade dans un contexte non métastatique. Cependant, cela pourrait ne pas s'appliquer aux patients atteints d'une maladie oligométastatique, où le contrôle systémique de la maladie est plus critique et cette approche peut valoir le risque d'une toxicité supplémentaire du traitement.

Une autre stratégie de combinaison d'oxaliplatine avec la RT pelvienne est actuellement étudiée dans un essai polonais randomisé de phase III recrutant des patients ayant un cancer de rectum fixé classé T3/T4 localement récidivant sans métastases à distance et ont été mis sous RCC courte durée (5Gy*5 sur une semaine) associée à 4cures de FOLFOX versus RT standard de 50,4 Gy avec 5-FU / leucovorine

et oxaliplatine. La chirurgie dans les deux groupes est réalisée 12 semaines après le début des séances de radiothérapie.

L'analyse intermédiaire des 100 premiers patients ont été récemment publiés (182) et ont révélé un taux de réponse complète à 21% dans le bras RT courte durée (expérimental) contre 8% dans le bras RT standard (contrôle).

27% de complications postopératoires dans le bras expérimental ont été observées sans aucune mortalité postopératoire.

Une petite étude prospective coréenne (183) a recruté 6 patients avec cancer rectal oligométastatique ayant reçu en néoadjuvant une CMT systémique à base de FOLFOX (avec ou sans biothérapie) associée à une RT courte durée (5Gy*5) prise en sandwich entre les cycles de CMT.

Une résection R0 a été obtenue chez 5 patients, toutes les métastases hépatiques avaient régressé après traitement néo-adjuvant, une toxicité aigue grade 3 a été observée chez 3 cas contrôlée par un traitement conservateur.

Après un suivi médian de 16 mois, aucune récurrence locorégionale n'a été notée, des métastases à distance ont été développées chez un patient et aucun décès n'a été rapporté.

Le résultat de suivi à long terme de cette expérience sera important pour confirmer les premières observations.

À l'heure actuelle, il semble qu'une thérapie néoadjuvante à base d'oxaliplatine seul ou en concomitant à la RT pelvienne (soit une RT fractionnée standard ou une RT de courte durée) sont des stratégies de traitement néoadjuvant raisonnables pour les patients atteints d'un cancer rectal oligométastatique de novo. Les études en cours et à venir qui incluent des cohortes de patients avec des paramètres tumoraux bien définies avant le traitement aideront à clarifier la stratégie qui produit l'index thérapeutique optimal.(178)

Dans notre série, 33 malades ont bénéficié d'une RCC dont 51.1% contenant une chimiothérapie systémique ; utilisant le XELOX dans 33.3% des cas.

Tableau 41 : Différentes séries incluant la radiothérapie pelvienne néoadjuvante dans la prise en charge curative du cancer de rectum avec des métastases hépatiques synchrones (avec ou sans autres métastases à distance)(176)

Auteurs	Année de l'étude	Type d'étude	Nombre de patients	Stade tumoral	RT :dose et fractionnement	Suivi moyen	Réponse à la RT
Shin et al.]	2011	Rétrospective	6	Stade IV avec métastases synchrones à distance	25Gy ; 5 Fx	16.7 (15.5-23.5) mois	-Pas de RL durant la période d'étude -Résection R0 complète chez 5 patients (84%) -SG à 1 ans à 95% -SG à 2ans à 70 % -Survie moyenne :40.5mois
Salgado et al.	2014	Rétrospective	26	Stade IV avec métastases synchrones à distance	45+/-5.4Gy,25-28Fx	-	-SSR à 1ans à 91% , à 2 ans à 36% -Survie moyenne : 23.1 mois -Taux de RL à 1ans à 91% , à 2ans à 66% -Survie moyenne à 16 mois
Yoon et al.	2016	Rétrospective	50	Stade IV avec métastases synchrones à distance	25Gy ; 5 Fx	22 (9-59) mois	-SSR à 1an à 34.8% -SG à 2ans à 73.9% et à 5 ans à 55.1%
Cho et al.	2016	Prospective multicentrique randomisée phase II	38	Stade IV avec des métastases hépatiques synchrones	45+/-5.4Gy,25-28Fx	-	-77.8 % de resection R0 concernant et la tumeur primitive et la MH obtenues chez les patients du bras A (CAPOx+CAPOx-RT) versus 70% chez ceux du bras B (CapeOx-RT seule -SSR médiane est à 14.2mois dans le brasA versus15.1 mois dans le bras B -La SR à 3 ans est à 75% dans le bras A et 88.8 dans le bras B - Résection chirurgicale du rectum et du foie a été réalisée chez 25patients (78%)
Kim et al.	2016	Prospective phase II	32	Stade IV avec des métastases hépatiques synchrones	25Gy ; 5 Fx	-	- Resection R0 obtenue chez 20 patients(63%) -Downstaging de la tuemur rectal chez 54% des patients -Survie médiane : 38mois

							<ul style="list-style-type: none"> - SSR :9mois -Survie médiane chez les patients avec des metastases non résecables est à 23mois
Bird et al.	2017	Rétrospective	78	Stade IV avec des métastases hépatiques synchrones	50.4Gy ; 28 Fx	6.2 ans	<ul style="list-style-type: none"> -Réponse radiologique complete ou partielle de la maladie locale obtenue dans 90% et de la maldie métastatique dans 60% - Survie médiane chez les patients avec des metastases non résecables est à 23 (19-28)mois - SG à 3 ans est estimée à 62% pour les 12 patients ayant reçu une chirurgie carcinologique simultanée -Une ré-irradiation palliative ou chirurgie retardée a été faite chez 7% des patients n'ayant pas reçu une chirurgie rectale radicale
Fossum et al.	2017	Rétrospective	93	Stade IV avec métastases synchrones à distance	Médian 50.4Gy ;28 Fx(LCRT) Médian 25Gy,5Fx(SCRT)(+/-dose moyenne de 2.5Gy de RT per-opératoire)	43 (16-67) mois	<ul style="list-style-type: none"> -Pas de RL chez les patients ayant reçu une RT néoadjuvante (groupe A) -La RL a été observée après 5ans chez 12 patients (26%) n'ayant pas reçu de RT néoadjuvante(groupe B) -SG à 5ans est à 43.3% chez le groupe B versus 58.3% chez le groupe A
Holliday et al.	2017	Rétrospective	38	Stade IV avec métastases synchrones à distance	25Gy ; 5 Fx	25 (14.75-42.25) mois	<ul style="list-style-type: none"> - SG à 1an :97% ,à 2ans : 86.2% et à 3ans :76.1% -SSR à 1an :52.1% ,à2ans :22.7% et à 3ans :17%
Bisschop et al.	2017	Prospective multicentrique Phase II	50	Stade IV avec métastases synchrones à distance	25Gy ; 5 Fx	8.1 (6-9.8) ans	<ul style="list-style-type: none"> -Survie médiane est à 3.8 (0.5-9.4) ans -SG à 2ans : 74% et à 5 ans à 38%

							-Chez 36 sur 50 patients (72%) avec une chirurgie radicale (R0) de la tumeur primitive et de la métastase, la survie médiane est à 4.4 ans, le taux de RL est à 5.6%, et à distance à 80.6%
D'Hondt et al.	2017	Rétrospective Multicentrique phase II	18	Stade IV avec des métastases hépatiques synchrones	25Gy ; 5 Fx	20.5 (3.6-63.1) mois	-Durant le suivi, il y'avait 3 décès avec une progression tumorale chez 10 patients 3 patients ont décédé -4.2 mois(2.8-9.2) est le délai moyen de progression après chirurgie de la MH.
Labori et al.	2017	Rétrospective	45	Stade IV avec des métastases hépatiques synchrones	50 Gy ;25 fx (53%) or 25 Gy ; 5fx(47%)	48 (6-85) mois	-Survie médiane est à 48.4(43.3-54.8)mois - Chez les 40 patients ayant achevé leurs traitement, la survie médiane est à 49.7 (45.2-57.1) mois et la SSR est à 13 (16-30.3) mois
Salvador Rosés et al	2018	Prospective	35	Stade IV avec des métastases hépatiques synchrones	50.4Gy	38 (11-64) mois	-Survie médiane sans récurrence est à 26 (23-28) mois -Survie médiane est à 53 (36-69) mois chez les patients ayant achevé leurs traitements et à 25 (7-42) mois chez les patients n'ayant pas terminé leurs traitements.
Notre série	2020	Rétrospective	45	Stade IV oligométastatique	50.4Gy(1.8Gy/fx) 37.8% RCC dose systémique 35.6% RCC 4.4% Chimio-thérapie première	49mois	-SG 0 57.9mois -SSR :31.6mois -SG chez les patients ayant des MH synchrones ayant reçu une RCC+CMT systémique :46.4mois

5-Radiothérapie stéréotaxique :

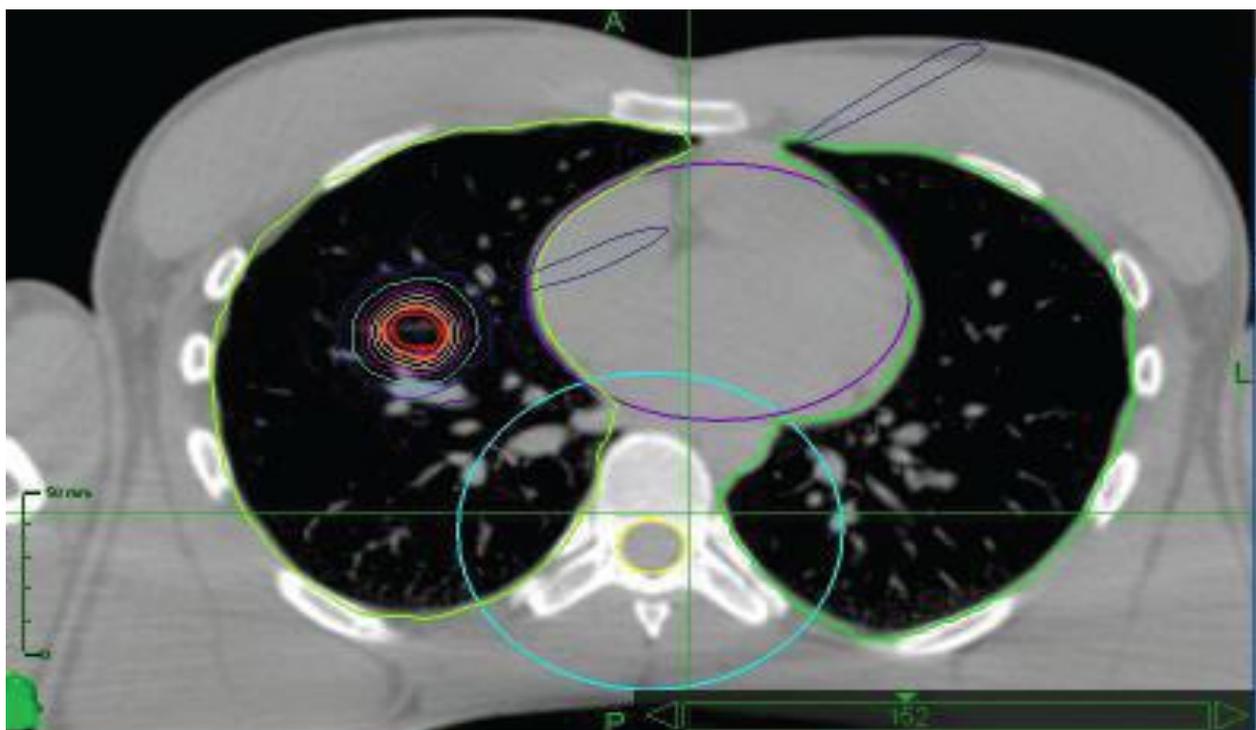
Ce n'est pas la chirurgie pourtant qui va sortir ce concept d'oligométastase de l'ombre, mais une forme de radiothérapie apparue de façon concomitante: une radiothérapie différente de la radiothérapie classique, la SBRT (Spour stéréotaxie, Bpour body, afin de la démarquer de la radiothérapie cérébrale), avec ses possibilités d'escalade de dose jusqu'à des équivalents biologiques de 200 Gy, soit 3 fois les plus hautes doses de la radiothérapie classique. La SBRT utilise des faisceaux dont la taille, parfois très réduite, s'adapte à la forme des métastases traitées de tous sites, les traque pour suivre les mouvements respiratoires et vasculaires transmis et délivre des doses potentiellement stérilisatrices en peu de fractions (1 à 5), avec une tolérance excellente (attention aux organes creux proches, surtout les organes digestifs) ; avec tous ces atouts, la SBRT est immédiatement apparue comme l'outil qu'attendait le concept. Outre stériliser localement un nombre élevé d'oligométastases (ce qu'elle fait), si la SBRT augmente la survie globale (ce qui est plus difficile à démontrer), en plus de servir le concept, elle le valide.

En tant qu'outil de traitement des oligométastases, la SBRT est utilisable partout (foie, poumon, surrénales, os, rein, ganglions, encéphale, etc.)(184)

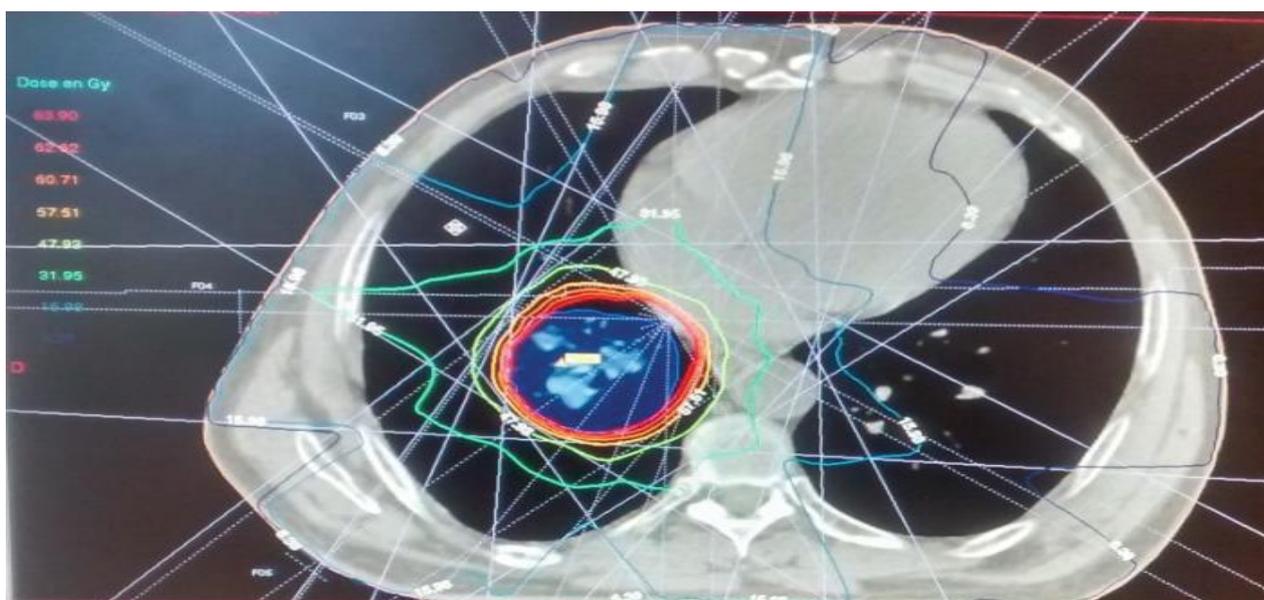
Concernant les oligométastases pulmonaires, la radiothérapie ablative stéréotaxique est une technique non invasive de radiothérapie externe de haute précision. Le Cyberknife® a été un des premiers appareils permettant l'irradiation stéréotaxique pulmonaire. Il a été développé dans les années 1990 aux États-Unis en Californie sous la direction de John R. Adler au Stanford University Medical Center. Les premiers patients ont été traités en 1994. Le premier appareil approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) a été livré en 2001 aux États-Unis (185). La différence majeure avec la radiothérapie conventionnelle réside dans le fait de pouvoir délivrer des doses par séance beaucoup plus élevées.

Cela est lié à une très grande précision liée elle-même à une bien plus grande mobilité du système d'irradiation par rapport aux systèmes d'irradiation classiques. Cela permet également une décroissance rapide de la dose lorsque l'on s'éloigne de la cible sur quelques millimètres, afin de préserver au mieux les organes à risque les plus proches de la cible (Figure 81).

D'autres caractéristiques distinguent de plus la radiothérapie stéréotaxique de la radiothérapie conventionnelle : un très grand nombre de faisceaux (>50 par séances versus 3 à 5), l'utilisation usuelle de faisceaux non coplanaires, l'utilisation de marges réduites pour la pénombre physique ainsi que l'utilisation d'une distribution de dose inhomogène dans le volume cible (186).



A



B

Figure 84.A : Image dosimétrique du traitement d'une métastase pulmonaire traitée par Cyberknife®,

B : Image dosimétrique du traitement d'un primitif pulmonaire traité par radiothérapie conformationnelle 3D.

L'essentiel des différences distinguant la radiothérapie stéréotaxique de la radiothérapie conventionnelle sont résumées dans un tableau édité par l'AAPM Task Group, fourni en Annexe 1.

Ses premières applications reconnues comme sûres et efficaces prirent place dans le traitement des tumeurs primaires ou secondaires pulmonaires (187–188–189)

La radiothérapie stéréotaxique (stereotactic body radiation therapy; SBRT) extra-crânienne est un procédé thérapeutique ambulatoire non invasif qui offre une grande précision tout en préservant les structures voisines saines, en dépit de doses tumoricides (190). Il permet d'obtenir de très bons contrôles tumoraux locaux (de plus de 90% après 3 ans) conjugués à peu d'effets indésirables. Parmi ces dernières figures la pneumopathie radique. La SBRT permet de repérer et de cibler avec précision la tumeur avant chaque séance de radiothérapie au moyen d'une fusion d'image par radiographie orthogonale ou tomodensitométrie à faisceau conique (CBCT). Pour la planification de la radiothérapie, des repères posés par bronchoscopie (appelés « marqueurs fiduciaires ») dans les tumeurs ou leur environnement immédiat permettent d'affiner la localisation de la cible pour la prochaine séance de radiothérapie (191).

Un des avantages de la SBRT réside dans le fait qu'elle peut être réalisée sans grandes complications, même chez les patients inopérables et comorbides, à fonction pulmonaire altérée.

Concernant les oligométastases hépatiques, grâce à l'émergence de logiciels de planification de traitement et de méthodes de guidage d'image, les champs de traitement de radiothérapie permettent d'administrer des doses plus élevées en moins de séances au sein de lésions tumorales hépatiques ciblées tout en minimisant l'irradiation des tissus sains environnants et réduisant le risque de maladie hépatique radio induite.

En cas de difficultés à visualiser les tumeurs hépatiques, des marqueurs radio opaques (fiducials) peuvent être utilisés pour le suivi du positionnement (192).

La contrainte de dose impose le maintien de 700 ml de foie sain recevant moins de 15 Gy en 3 à 5 fractions. Ainsi en prenant en compte ces contraintes et en sélectionnant les patients sur la fonction hépatique (hépathopathie sous-jacente), il existe moins de 5% de risque de développer une maladie hépatique radio-induite (193-194).

La toxicité la plus importante est gastro-intestinale avec un risque de gastrite ou de duodénite réactionnelle. Elle peut constituer un facteur limitant de la technique (195).

Les tumeurs les plus petites ont été associées à un meilleur contrôle local (196, 197). Un taux de contrôle local supérieur à 90% a été atteint lorsque des doses de 46-52 Gy dans 3 fractions ont été livrées (198).

Quant à l'existence des oligométastases osseuses une radiothérapie postopératoire en condition stéréotaxique du lit opératoire est recommandée après résection de métastase cérébrale. L'irradiation de l'encéphale en totalité après résection n'est pas indiquée. (192)

✓ SBRT versus radiofréquence (RF) ? (199)

La SBRT est à discuter en cas de patient non opérable et de contre-indications relatives à la RF ou de facteurs prédictifs d'inefficacité : le voisinage de la métastase avec les vaisseaux, un endroit proche de la capsule du foie, un diamètre maximal de la lésion dépassant 30 mm (200) tout en prendre en compte la proximité des voies biliaires et de la muqueuse gastroduodénale.

Aucun malade de notre série n'a bénéficié d'une radiothérapie stéréotaxique

6–Radiofréquence : Traitement ablatif radio–interventionnel

La radiofréquence est née des contre-indications aux gestes chirurgicaux, elle était initialement utilisée uniquement chez les patients non opérables. Elle préserve le parenchyme sain et donc la fonction de l'organe puisque les volumes de destruction de parenchyme sont extrêmement faibles (201).

Les traitements ablatifs radio–interventionnels regroupent des techniques micros invasives utilisant l'échauffement (radiofréquence et micro–ondes) et le refroidissement (cryoablation).

Pour les oligométastases pulmonaires : lors d'un essai pilote, le traitement par radiofréquence pulmonaire a été rapporté chez l'homme en 2000 (202). Il peut également être utilisé pour le traitement des tumeurs pulmonaires primitives ou secondaires. L'objectif du traitement est l'ablation de la maladie visible dans le but d'obtenir une réponse complète locale. La technique peut être pratiquée sous sédation éveillée.

Le patient est positionné sur la table de scanner. L'électrode est positionnée au sein de la lésion pulmonaire par voie percutanée. Une imagerie scanner fluoroscopique est utilisée pour le positionnement de l'électrode, une imagerie hélicoïdale est alors pratiquée pour vérifier les rapports de l'électrode avec la lésion et les structures adjacentes. L'électrode déploie un courant sinusoïdal de fréquence 400–500kHz entre l'électrode et la terre (placée à la jambe du patient), un échauffement local provoque au delà de 60°C une dénaturation des protéines (203).

La thermoablation percutanée nécessite l'utilisation d'applicateurs de type aiguille, placés directement dans les métastases sous contrôle par imagerie. Ces applicateurs permettent de détruire directement la métastase par la chaleur (ablation par radiofréquence, ablation par microondes) ou le froid (cryoablation).

La radiofréquence est caractérisée par la possibilité de la renouveler à un même endroit sans trop affecter la fonction pulmonaire (204). La complication la plus fréquente à la suite d'une thermoablation percutanée est l'apparition d'un pneumothorax nécessitant un drainage, qui se manifeste dans une proportion allant jusqu'à 15% des cas (205). Les inconvénients de la thermoablation percutanée sont un risque élevé d'ablation incomplète à proximité des grands vaisseaux ou bronches (heatsinkeffect), ainsi qu'un volume d'ablation limitée. Cependant, le recours aux nouveaux procédés d'ablation pulmonaire (ablation par microondes, cryoablation) est à même d'améliorer ces points (206,207). Les données d'études sur le sujet sont toutefois encore très peu nombreuses. Etant donné qu'en cas de thermoablation, la métastase n'est pas retirée mais simplement détruite, une cicatrice se forme par la suite et peut présenter différentes caractéristiques à l'examen d'imagerie (figure 82) (208). Malgré une TDM et une TEP-TDM, il se peut qu'il soit très difficile, au cours des premiers mois, d'identifier une tumeur résiduelle ou une ablation partielle dans une telle cicatrice par des examens d'imagerie.

La thermoablation percutanée de métastases pulmonaires est une méthode mini-invasive et sûre. Chez les patients présentant des métastases de petite taille sans métastatisation extrapulmonaire, la survie à 5 ans est comparable à celle obtenue par résection chirurgicale.

Toutefois, il n'existe pas de données issues d'études randomisées.

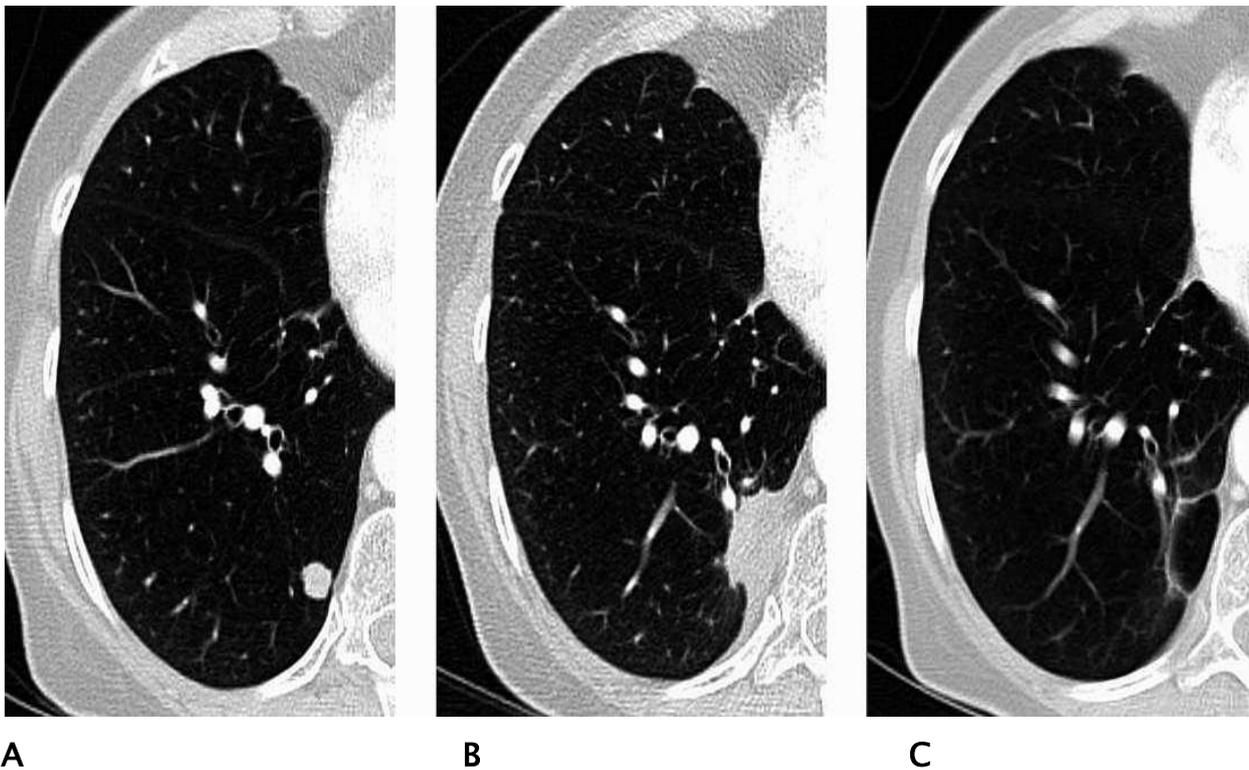


Figure 85: Métastase pulmonaire solitaire d'un cancer colorectal (A), 2 mois après (B) et 24 mois après ablation par radiofréquence percutanée (C) (209)

Pour les oligométastases hépatiques, des techniques de destruction focalisée peuvent être utilisées basées sur la température (la radiofréquence uni ou bipolaire, les micro-ondes et la cryothérapie) ou non thermique (l'électroporation irréversible : la plus répandue) (192)

Toutes les techniques de destruction focalisée peuvent être employées de manière percutanée ou au cours d'un abord chirurgical (laparotomie ou laparoscopie).

✚ Choix de la technique de destruction focalisée :

- La réalisation d'une technique plutôt qu'une autre ne peut être recommandée (192).
- La destruction par micro-onde (micro wave) pourrait être associée à un risque de récurrence locale plus faible que la radiofréquence (210), mais peu de données comparatives et à long terme ont été publiées.

- L'électroporation irréversible est en cours d'évaluation et peut-être proposée, lorsqu'elle est disponible, seulement en cas de contre-indication technique des autres techniques de destruction focalisée, notamment un contact vasculaire.

En cas de métastase hépatique susceptible de disparaître sous chimiothérapie, une destruction focalisée ou le repérage par un coil hépatique avant le début de la chimiothérapie peuvent être discutés.

Lors d'une chirurgie hépatique en deux temps, une technique de destruction focalisée peut-être utilisée lors du premier et/ou du deuxième temps hépatique (211).

 Contre-indications des techniques de destruction focalisée :

Il existe des facteurs de risque de complications liées à ces techniques de destruction focalisée qui sont : ascite, trouble de l'hémostase sévère non corrigeable, cirrhose, localisation sous-capsulaire, dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, métastases au contact d'une structure digestive ou biliaire de premier ordre, destruction multiple (> 3), présence d'une anastomose bilio-digestive,

Il s'agit donc, pour la plupart, de contre-indications relatives, dépendantes de l'expertise de l'équipe de radiologie interventionnelle(192).

Dans notre série, un seul patient qui a bénéficié d'un traitement par thermofusion de sa métastase hépatique.

7-Chirurgie :

7-1-Chirurgie de la tumeur rectale primitive

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)

Dans notre série, le délai moyen était de 11.1 semaines.

7-1-1-Critères d'opérabilité et de résécabilité :

a- Opérabilité :

- ✓ L'âge : au-delà de 85 ans, le traumatisme chirurgical doit être limité au maximum (167)
- ✓ Les comorbidités : elles sont appréciées en collaboration avec le médecin anesthésiste réanimateur et l'oncogériatre pour les patients âgés.

b- Résécabilité :

- ✓ En préopératoire : une tumeur est considérée comme non résécable cliniquement ou à risque de résection R1 si elle est fixée à un organe ou une structure de voisinage au toucher rectal et radiologiquement si la marge circonférentielle est < 1 mm en IRM. La non résécabilité de type R1 (résidu microscopique probable) ou R2 (résidu macroscopique probable) est temporaire ou définitive en fonction de la réponse au traitement néo-adjuvant et du chirurgien. Il est important que le chirurgien examine le patient avant le début du traitement néo-adjuvant pour pouvoir évaluer la réponse tumorale. Il peut ainsi juger au mieux de la résécabilité de la tumeur.
- ✓ En per-opératoire : l'exploration peut mettre en évidence une extension imprévue aux organes de voisinage interdisant la résection de la tumeur. En cas d'extension sacrée ou vasculaire, chez un patient ayant bénéficié d'un traitement préopératoire, il est parfois réalisé une exérèse de type R1 (reliquat microscopique). Il est important de repérer par des clips métalliques une zone d'exérèse qui peut être incomplète. En cas de tumeur volumineuse, et/ou développée vers les uretères, la vessie et/ou la prostate chez l'homme, l'utérus et/ou le vagin chez la femme, les conditions doivent être réunies pour qu'un geste d'exérèse élargie à visée curative (exérèse monobloc) puisse être réalisé. Ces conditions comprennent une information au patient, la préparation de l'équipe chirurgicale à ce type de geste, le repérage d'un site de stomie urinaire et digestive éventuelle.

7-1-2-Les types de résection rectale :

a- Les Règles d'exérèse carcinologique du cancer du rectum

- Le curage ganglionnaire mésentérique inférieur est justifié sans toutefois lier l'artère mésentérique inférieure au ras de l'aorte. Une ligature à 1 cm de l'aorte donne des résultats carcinologiques comparables et épargne les nerfs à destinée pelvienne qui cheminent à ce niveau. (212)
- La réalisation de curages ganglionnaires iliaques n'est pas recommandée (212-213). En cas de ganglion suspect dans ces territoires, un prélèvement sera fait pour examen extemporané et un clip posé en vue d'un repérage ultérieur.
- L'exérèse du mésorectum (214). Il est recommandé de réséquer la totalité du mésorectum des tumeurs du tiers moyen et du tiers inférieur. Dans le cas des tumeurs du tiers supérieur, la section du mésorectum doit passer 5 cm sous la limite inférieure de la tumeur.
- En cas d'amputation abdomino-périnéale, l'exérèse tant pelvienne que périnéale doit éviter une "dissection en cône" se rapprochant du canal anal.

b-Les différents types de résection :

- L'amputation abdomino-périnéale (AAP) :

L'AAP constitue le traitement standard des cancers du bas rectum pour lesquels une exérèse à visée curative ne permet pas de conserver l'appareil sphinctérien et pour certains cancers du canal anal. Elle emporte la totalité du rectum, les muscles releveurs de l'anus, le canal anal et son appareil sphinctérien. Une résection du mésorectum, de la graisse des fosses ischio-rectales et un curage ganglionnaire mésentérique inférieur y est associé. L'amputation peut être élargie à l'utérus et au vagin chez la femme ; à la vessie et à la prostate chez l'homme dans les tumeurs étendues.

Elle nécessite deux voies d'abord, abdominale et périnéale (215).

Selon une étude faite au centre commémoratif de Cancer de Sloan-Kettering, 18% des malades ont subi une AAP (216).

Dans la série Keli, l'AAP a été pratiquée chez 12 malades (12%) (75).

Dans notre série, l'AAP a été réalisée chez 11.1% des cas.

- La résection inter-sphinctérienne (RIS)

La technique de RIS est une alternative à l'amputation abdomino-périnéale pour les cancers non fixés du bas rectum à moins de 1 cm du sphincter anal. Elle trouve son indication chez les tumeurs peu évoluées, T2 ou petit T3 à moins de 1 cm du bord supérieur du canal anal, c'est-à-dire à moins de 4 cm de la marge anale (217) surtout après l'utilisation de la radiothérapie, voire de la radio-chimiothérapie. Elle consiste à enlever une partie (RIS partielle) ou la totalité (RIS totale) du sphincter anal interne pour obtenir une marge distale saine et préserver la fonction naturelle de défécation (218). Les contre-indications sont l'existence d'une infiltration du sphincter anal externe au toucher rectal ou à l'échographie endo-rectale et l'incontinence anale.

Dans notre série, la RIS a été réalisée chez 14.9% des patients.

- La résection antérieure avec exérèse totale du mésorectum

Les cancers des tiers moyen et supérieur de l'ampoule rectale bénéficient le plus souvent de résections rectales par voie antérieure. (219)

C'est une technique comportant l'exérèse systématique de tout le mésorectum, par dissection précise entre le fascia viscéral et le fascia pariétal du pelvis. Le principe est de réaliser l'exérèse complète de ce méso qui englobe des envahissements ganglionnaires ou des métastases de la tumeur, qui sont sources de récives locales si laissés en place ou effractés lors de la dissection. On obtient ainsi une marge de sécurité radiaire.

Les marges de résection par rapport au plan inférieur de la tumeur doivent être suffisantes. Pour les tumeurs du tiers supérieur situées à 12 cm de la marge anale, on réalise une résection partielle du méso en comportant 5 cm sous le pôle de la tumeur.

Pour les tumeurs du tiers inférieur et moyen, on réalise une résection complète avec une marge de 2cm par rapport au pôle inférieur de la tumeur (204). Une distance d'un cm est parfois acceptée pour les tumeurs situées à moins de 5cm de la marge anale.

Dans notre série la RAR a été réalisée chez 74% des cas.

- Intervention type Hartmann :

L'intervention de Hartmann sans remise en continuité mais, avec possibilité de rétablissement ultérieurement. Ce geste, associe une résection antérieure du rectum sans rétablissement de la continuité, à une colostomie terminale iliaque gauche (220).

Son indication doit être réservée à des tumeurs basses, le plus souvent sous péritonéales pour lesquelles une résection anastomose par voie abdominale est risquée compte tenu, soit des conditions locales chez un patient obèse avec un petit bassin étroit, soit du terrain, chez un patient fragile et, chez qui une intervention rapide est préférable. Elle est aussi indiquée dans les exérèses palliatives, si la totalité de la tumeur rectale a été enlevée, évitant un temps périnéal, source de morbidité.

L'intervention de Hartmann n'a été pratiquée chez aucun patient de notre série.

7-2-Chirurgie des oligométastases :

Il est généralement admis que l'état oligométastatique comprend 3 à 5 métastases lentement progressives accessibles à un traitement local curatif (189) : chirurgie des métastases, traitement ablatif radio-interventionnel, ou radiothérapie stéréotaxique.

7-2-1-Oligométastases pulmonaires issues d'un primitif rectal:

Les conditions préalables au traitement local des métastases pulmonaires sont, outre un bon état général, le contrôle de la tumeur primaire et une fonction pulmonaire adéquate (109).

Selon la version 2016 des Guidelines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) une place en première intention est donnée à la métastasectomie pulmonaire en cas de métastase synchrone résécable ou métachronerésécable. La résection peut être effectuée sous réserve qu'une fonction respiratoire adéquate soit possible après le geste, que la résection puisse être complète en fonction de la localisation et de l'extension de la maladie, en l'absence de métastases extra pulmonaires contre indiquant la résection.

Le Thésaurus National de Cancérologie Digestive recommande d'entreprendre une métastasectomie pulmonaire seulement si la résection peut être complète (wedge ou lobectomie).

La métastasectomie pulmonaire par thoracotomie reste la voie d'abord princeps, tandis que des techniques d'abord alternatives de type chirurgie thoracique vidéo assistée offrent de nouvelles possibilités moins invasives, notamment pour l'exérèse de nodules pulmonaires périphériques (206)

Si la résécabilité et l'opérabilité sont confirmées, l'ablation chirurgicale reste la procédure de référence. La décision de réséquer les métastases par voie thoracoscopique ou par voie ouverte revient à l'appréciation de l'opérateur. La métastasectomie complète avec résection R0 est essentielle.

Le grand avantage de la métastasectomie chirurgicale par rapport à d'autres procédés est qu'elle permet de réaliser des prélèvements pour examen histologique et de découvrir ainsi un carcinome secondaire éventuel ou une composante tumorale histologique précédemment inconnue (hétérogénéité), ou encore de déterminer d'éventuels marqueurs moléculaires prédictifs en vue d'une thérapie systémique

ciblée. L'inconvénient réside dans les possibles complications liées à l'opération et à l'anesthésie, et ce, avant tout chez les patients comorbides et âgés. En cas de forte suspicion d'oligométastatisation métachrone au niveau du poumon, il est possible de renoncer à prélever un échantillon tissulaire préopératoire. Le nouveau nodule peut toute fois s'avérer bénin (par exemple : lésion inflammatoire) (221).

Dans notre série ,14 patients avaient des métastases pulmonaires synchrones dont un seul malade qui a bénéficié d'une exérèse chirurgicale (lobectomie).

7-2-2-Oligométastases hépatiques :

la résection hépatique peut être associée au geste de résection de la tumeur primitive en cas de métastases synchrones .En revanche, en cas de découverte peropératoire de métastases hépatiques, un geste de résection hépatique dans le même temps est contre-indiqué car le bilan d'extension de la maladie doit être absolument complété.(222)

La décision d'opérer et l'étendue de la résection chirurgicale, pour métastases hépatiques, sont basées sur l'état général du patient, l'extension de la maladie et la fonction hépatique. Le geste chirurgical (en un ou deux temps) devra être réalisé dans le but d'une résection R0, c'est-à-dire avec une exérèse complète de la tumeur (168).Elle doit être discutée et éventuellement rediscutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). La discussion repose sur le rapport risque/bénéfice de la chirurgie. Pour les métastases hépatiques ou pulmonaires, les critères sont (223, 224, 225, 226) :

- Le terrain : compatible avec l'anesthésie et la résection de métastases (PS < 2, pas de comorbidités sévères)
- Carcinologiques : résection R0 possible de toutes les métastases
- Anatomiques : en cas d'envahissement vasculaire (pédicule portal, veines sus hépatiques), résection permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire

- Techniques : possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie (non tumoral), selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente
- Chimio-sensibilité : absence de progression sous chimiothérapie (227)

En cas de métastases hépatiques résécables (classe I ou II) (223, 224, 226, 228)

l'intervention débute par l'exploration complète de la cavité abdominale puis l'exploration visuelle et manuelle du foie complétée par une échographie per-opératoire (229). Tout ganglion suspect doit être prélevé. La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toutes les métastases individualisées sur le bilan morphologique préopératoire, complétée par l'échographie per-opératoire. Les zones intéressant des lésions qui auraient disparues sous chimiothérapie doivent aussi être reséquées

- Le nombre des métastases n'est pas en soi un facteur limitant.
- Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases.
- Une résection atypique (wedge resection) offre les mêmes chances de guérison qu'une hépatectomie réglée (230).
- L'exérèse doit se faire si possible :
- Avec une marge de sécurité de foie sain au mieux d'1 cm et d'au moins 5 mm .Une marge de moins d'1 cm ou possiblement R1 n'est pas une contre-indication à la résection.

En effet, plusieurs études ont montré l'absence de différence des taux de rechute entre les patients ayant eu une résection R1 ou R0 si une chimiothérapie adjuvante est réalisée (231).

- En limitant les pertes sanguines : dans la majorité des cas la résection hépatique sans clampage vasculaire est faisable même si le clampage vasculaire est parfois nécessaire pour réduire le risque hémorragique. La technique doit être adaptée à la localisation des lésions et au type de résection envisagée (232, 233, 234, 235).

a- En cas de résécabilité de classe I :

- FOLFOX 4 simplifié : 6 cures préopératoires et 6 cures postopératoires (236, 237)
- Chirurgie hépatique première : à envisager si nécessité diagnostique ou en cas de lésions de petite taille faisant craindre une disparition sous chimiothérapie (lésions moins de 2 cm) .Pour ces petites lésions il est possible de mettre en place par voie radiologique un coil avant chimiothérapie qui permettra de repérer le site métastatique à réséquer en cas de réponse majeure ou complète

b- En cas de disparition en imagerie d'une métastase hépatique après chimiothérapie :

- La résection hépatique doit intéresser le site initial de la lésion disparue car une réponse complète histologique est obtenue dans moins de 20 % des cas (238)

c- En cas de métastases pulmonaires résécables associées :

Débuter par l'exérèse hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard.

d- En cas de résécabilité de classe II :

- Prise en charge dans un centre médico-chirurgical spécialisé dans la chirurgie hépatique

e- En cas d'adénopathie pédiculaire ou cœliaque :

- Si résécabilité de classe I : chirurgie avec curage (239)
- Si classe II : La chirurgie n'est pas recommandée

❖ Options

- L'exérèse par voie coelioscopique est faisable pour les lésions facilement accessibles (métastases des segments antérieurs ou du lobe gauche, superficielles, taille inférieure à 35mm) avec un pronostic oncologique similaire à la laparotomie (240-241). Une échographie per-opératoire doit être systématiquement réalisée.

- L'embolisation portale sélective est une technique qui permet d'augmenter le volume du foie sain (qui restera après la chirurgie) en atrophiant la partie du foie contenant les métastases. Le principe consiste à supprimer la vascularisation portale d'une partie du foie (que l'on réséquera par la suite) afin de créer une hypertrophie du foie restant et de diminuer ainsi le risque d'insuffisance hépatique postopératoire par insuffisance de volume hépatique. Cette ligature peut être réalisée de façon chirurgicale avec une ligature portale sélective, mais la technique de radiologie interventionnelle est plus efficace et devrait être recommandée (242).
- L'embolisation portale droite préopératoire (+/- ligature de la branche portale droite) (228, 243, 244) :
 - Si hépatectomie droite avec volume du foie gauche restant < 25 % (si entre 25 % et 40 %, à discuter au cas par cas)
 - 30 à 45 jours avant l'hépatectomie
 - En cas de métastases dans le foie gauche et compte tenu du risque de croissance tumorale dans le foie non embolisé, une exérèse chirurgicale (chirurgie en 2 temps) ou un traitement par radiofréquence des lésions du futur foie restant est conseillé avant l'embolisation portale (246)
- Hépatectomie en 2 temps (245, 247, 248)
- Un intervalle libre d'au moins 5 à 6 semaines (2 demi-vies) est nécessaire entre la dernière administration de Bevacizumab et la chirurgie.
- La transplantation hépatique n'a pas sa place dans le traitement des métastases hépatiques de cancer colorectal car elle est grevée d'un taux de récurrences trop important chez des patients qui seront immunosupprimés (160).

Dans notre série, 25 malades avaient des métastases hépatiques dont 2 avaient aussi des lésions pulmonaires secondaires associées ,8 patients avaient bénéficié d'une exérèse chirurgicale.

7-2-3-Métastases cérébrales :

Leur pronostic est particulièrement sombre puisque, dans une étude rétrospective faite par Hammoud (249) sur 100 patients, les patients opérés ont une survie médiane de 9 mois alors qu'elle n'est que 3 mois en cas de traitement par radiothérapie et de 1 mois en cas de traitement symptomatique par les corticoïdes.

Dans notre série, aucun patient n'avait des métastases cérébrales.

7-2-4-Métastases osseuses :

Le traitement des métastases osseuses est surtout symptomatique basé sur les antalgiques, la cobaltothérapie, l'irradiation hémi-corporelle et le strontium radioactif. Le traitement des fractures et enclouage préventif du fémur est préconisé en cas d'ostéolyse menaçante. Les bisphosphonates intraveineux en cas d'hypercalcémie est le traitement au long cours en cas d'ostéolyse diffuse.

Dans notre série ,3 patients avaient des localisations secondaires osseuses de leur ADK rectal dont 2 avaient des ADP lomboaortiques associées.

Une radiothérapie décompressive à visée palliative a été faite chez un malade ayant développé une progression de ses métastases osseuses avec extension endocanalaire sans compression médullaire.

Tableau 42 : Méthodes thérapeutiques les plus fréquemment utilisées en cas d'oligométastatisation pulmonaire. (209)

	Métastasectomie chirurgicale	Radiothérapie stéréotaxique	Thermoablation percutanée
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Procédé de référence - Résécabilité ↑ - Réserve pulmonaire ↑ - Comorbidités ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> En particulier en cas d'inopérabilité - Comorbidités ↑ - Fonction pulmonaire ↓ 	<ul style="list-style-type: none"> - En particulier en cas d'inopérabilité - Comorbidités ↑ - Fonction pulmonaire ↓
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement de tissus tumoraux pour le diagnostic histologique et moléculaire - Disponibilité ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> - Non invasif - Morbidité ↓ ↓ - Ambulatoire - Précision ↑ 	<ul style="list-style-type: none"> - Mini-invasive - Répétabilité ↑ - Morbidité ↓ - Ambulatoire
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Invasif - Complications liées à l'opération ou à l'anesthésie - Stationnaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasif - Complications liées à l'opération ou à l'anesthésie - Stationnaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Volume d'ablation limitée - Possible ablation incomplète dans les zones voisines des structures protectrices - Disponibilité ↓ - Pneumothorax

8-Chimiothérapie adjuvante (167):

Actuellement, malgré la diminution du risque de récurrence locale, le risque de récurrence métastatique après exérèse d'un cancer du rectum reste de l'ordre de 20 % à 60 % en fonction du stade TNM initial. Dans les essais thérapeutiques récents (Sauer, 2004 ; Kapiteijn, 2001 ; Gerard, 2006 ; Bosset, 2006 ; Sebag-Montefiore, 2009 ; Gerard, 2012) ce risque pour les cancers du rectum T3 ou T4 restait de 32 à 38 %.

8-1. Chimiothérapie par 5FU monothérapie :

Aucune étude randomisée n'a démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU et acide folinique (AF) dans le cancer du rectum. Il existe des arguments dans la littérature en faveur de la chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines mais, en raison de l'étalement des études sur de nombreuses années, de l'hétérogénéité des patients inclus, de la chirurgie réalisée (exérèse ou non du mesorectum), des protocoles de radiochimiothérapie et de chimiothérapie adjuvante utilisés, de l'observance médiocre, toute conclusion avec des niveaux de preuve élevés est impossible. Les données des « essais historiques » publiées avant 1990 de chimiothérapie adjuvante (Bachet, 2010), les méta-analyses des essais de chimiothérapie adjuvante (Petersen, 2012) et surtout l'étude QUASAR (QUASAR Collaborative Group, 2007) suggèrent cependant qu'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines (par voie intraveineuse ou per os), diminue le risque de récurrence métastatique et améliore la survie après chirurgie à visée curative d'un cancer du rectum de stade II ou III, y compris après RT préopératoire. Ce bénéfice semble similaire à celui observé dans le cancer du colon.

La méta-analyse Cochrane de 2012 a analysé 21 essais randomisés (dont 11 essais occidentaux et 10 essais japonais) publiés entre 1981 et 2011 avec un total de 16 215 CCR dont 9 785 cancers du rectum (Peterson, 2012). Toutes comprenaient dans le bras traitement adjuvant une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. Dans 20 de ces essais, les patients n'avaient pas reçu de traitement néoadjuvant. En terme de SG, la chimiothérapie adjuvante permettait de diminuer significativement le risque relatif de décès de 17 % par rapport à une surveillance simple (HR = 0,83 ; IC 95 % : 0,76-0,91), mais avec une hétérogénéité entre les études ($p = 0,09$ pour un risque alpha fixe à 10 %). Le risque de récurrence locale ou métastatique était également diminué de 25 % (HR = 0,75 ; IC 95 % : 0,68-0,83) mais avec aussi une hétérogénéité entre les études ($p = 0,03$) qui ne permettait pas de conclusion claire.

L'étude 22921 de l'EORTC n'a pas montré d'amélioration de la survie globale pour les patients recevant, après radiothérapie ou radiochimiothérapie préopératoire suivie de chirurgie, 4 cures de chimiothérapie adjuvante par 5FU et AF. Dans cet essai, seulement 43 % des patients ont reçu la totalité de la chimiothérapie prévue par le protocole et 28 % des patients n'ont jamais débuté la chimiothérapie adjuvante (Bosset, 2006), difficulté fréquente pour les stratégies postopératoires. Avec un recul de 10 ans cette chimiothérapie adjuvante n'a procuré aucun gain de survie sans rechute ou globale (Bosset, 2014).

Quatre essais, dont celui de l'EORTC, ont été réunis dans une méta-analyse récente (Breugnot, 2015). Elle regroupait les données individuelles de 1 196 patients avec une tumeur située à moins de 15 cm de la marge anale, classée de stade II-III et opérée avec résection R0 après radiothérapie ou radiochimiothérapie néo-adjuvante, avec ou sans chimiothérapie adjuvante postopératoire par fluoropyrimidines. Avec un suivi médian de 7 ans, la chimiothérapie adjuvante ne permettait d'augmenter ni la SG (HR = 0,97 ; IC 95 % : 0,81-1,17 ; p = 0,77) ni la SSR (HR = 0,91 ; IC 95 % : 0,77-1,07 ; p = 0,23). Il n'existait pas de différence pour la SSR à 5 ans avec ou sans chimiothérapie (35,5 % vs 36,5 %, p = 0,523). Cependant, en analyse de sous-groupes, les auteurs mettaient en évidence un bénéfice du traitement adjuvant chez les patients avec une tumeur située entre 10 et 15 cm de la marge anale (haut rectum) en ce qui concerne la SSR (HR = 0,59 ; IC 95 % : 0,40-0,85 ; p = 0,005) et la SSR à distance (HR = 0,61 ; IC 95 % : 0,40-0,94 ; p = 0,025). Cette méta-analyse a entraîné plusieurs lettres, discutant sa méthodologie. Seuls les patients avec un cancer du rectum ypTNM stade II et III ont été inclus, les patients avec un stade I ou en réponse complète histologique ont été exclus de l'analyse. Ainsi les patients les plus sensibles à la RCT ont été exclus et les patients les plus résistants gardés dans cette analyse. Il faut noter la faible observance à la chimiothérapie postopératoire avec seulement 48 à 73 % de patients ayant reçu la chimiothérapie adjuvante prévue.

8-2.Chimiothérapie par 5FU et Oxaliplatine :

Les essais MOSAIC et C07 du NASBP ayant établi les standards de chimiothérapie pour le cancer du colon autorisaient l'inclusion des cancers du haut rectum (tumeur débutant à 12 ou 15 cm de la marge anale, pas de radiothérapie préopératoire). Trois autres essais randomisés ont étudié l'intérêt de l'ajout de l'oxaliplatine à une fluoropyrimidine. (Hong, 2014 ; Rodel, 2014 ; Schmoll, 2014).

L'essai de phase II sud-coréen ADORE (ADjuvantOxaliplatin in REctal cancer) chez 321 patients stades II et III, dont 20 % âgés de plus de 65 ans réséqués R0 (TME après chimioradiothérapie) a comparé un traitement postopératoire de 4 mois par 5-FU + AF à FOLFOX 6 modifié (ou FOLFOX 4s, avec oxaliplatine à 85 mg/m²). La SSR à 3 ans était significativement plus importante dans le bras FOLFOX 6m (72 % vs 63 %, $p = 0,047$) et cela a été confirmé à 6 ans (Hong YX, ASCO 2018). La SG à 3 ans était supérieure dans le bras FOLFOX 6m dans la première publication des données à 3 ans, mais elle n'est pas supérieure, à 6 ans, à celle observée sous 5FU-acide folinique. En analyse de sous-groupes, le bénéfice relatif du FOLFOX 6m pour la SSR était plus important et n'était significatif que pour les stades III : 67 % vs 57 % (HR 0,60 ; IC 95 % : 0,37-0,98 ; $p = 0,04$). Dans le sous-groupe des patients ypN2, la survie globale était améliorée par le FOLFOX (H= 0,42 ; IC 95%

0,18-0,96 ; $p=0,004$) mais chez un nombre réduit de patients ($n=63$). L'essai chinois FORWARC chez 495 patients, n'a pas montré de supériorité du FOLFOX pendant la radiothérapie et poursuivi en postopératoire par rapport à l'association LV5FU2-radiothérapie préopératoire, avec poursuite du LV5FU2 en postopératoire (Deng Y, ASCO 2018).

Enfin, deux essais de phase III, CAO/ARO/AIO-04 et PETACC 6, ont évalué l'ajout d'oxaliplatine à la RCT néoadjuvante et à la chimiothérapie adjuvante chez des patients avec un cancer du rectum cT3-T4 ou cN+M0. Ils ont été présentés en

communication orale à l'ASCOen 2014, avec des conclusions discordantes (Rodel, 2015 ; Schmoll, 2014 non encore publié).

Le critère principal de jugement était dans ces 2 essais la SSR à 3 ans. Les patients étaient opérés avec TME et la durée de la chimiothérapie adjuvante était de 4 mois. L'étudeCAO/ARO/AIO-04 a inclus 1 265 patients entre 2006 et 2010 et a évalué le 5-FU (continupendant la RCT, bolus en postopératoire) versus un schéma avec oxaliplatine pendant la RCT, puis FOLFOX 6 après la résection pendant 4 mois (100 mg/m² d'oxaliplatine) (Rodel, 2015).

Le traitement postopératoire a été reçu par 80 % des patients. Dans le bras FOLFOX 6, la SSR à 3 ans était significativement plus importante que dans le bras 5-FU (76 % vs 71 %, HR 0,79 ; p = 0,03). Les courbes de survie globale étaient strictement identiques. Il est difficile de faire la part de la responsabilité de l'intensification du traitement préopératoire et de l'adjonction de l'oxaliplatine au traitement postopératoire. (Rodel, 2015).

L'étude PETACC-6 (Pan European Trial Adjuvant Colon Cancer) a inclus 1 094 patients et utilise la Capécitabine seule ou associée à l'oxaliplatine (XELOX) pour 6 cycles (Schmoll, 2014). A l'analyse intermédiaire avec un suivi médian de 31 mois, les patients dans le brasCapecitabine avaient une SSR à 3 ans similaire à celle des patients du bras XELOX (75 %, vs74 % p = 0,78 ; HR 1,04 ; IC 95 % : 0,81-1,33). Dans le sous-groupe des patients ypTxN+ sur la pièce (n = 283), les résultats n'étaient pas meilleurs (IC 95 % : 0,67-1,42). Les résultats finaux à plus de 5 ans (Schmoll, ASCO 2018) ne montrent pas de différence de survie sansmaladie (critère principal de l'étude) pour les ypN+ comme pour les ypN-, du taux de récurrence à 5 ans et de la survie globale.

Dans notre série, 37.8% des cas ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante utilisant le FOLOFX chez 4 cas ;le XELOX chez 10 cas, le Xeloda chez 1 cas et XELOX ou FLOFOX associé au Bevacizumab chez deux cas.

V-Indications :

A- Les Indications des types d'exérèse de la tumeur rectale :

Les facteurs essentiels de choix sont le siège, l'extension locorégionale du cancer, le morphotype du patient et l'expérience du chirurgien. En cas de doute sur la conservation sphinctérienne, l'avis d'un chirurgien expert devra être demandé avant tout traitement préopératoire.

1-Cancer du haut rectum :

Exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colo-rectale mécanique à priori non protégée.

2- Cancer du moyen rectum :

Exérèse complète du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-anale protégée. L'adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur est recommandée (niveau de la recommandation : grade A) lorsque la résection ne préserve pas au moins 3 cm de moignon rectal au-dessus du plan des releveurs. Si la confection d'un réservoir est impossible, une anastomose directe est recommandée (250).

3- Cancer du bas rectum :

Exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins (niveau de la recommandation : grade B) est obtenue d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne (centres expérimentés) : anastomose colo-anale protégée avec réservoir colique (niveau de la recommandation : grade B). Si la marge distale est inférieure à 1 cm, notamment si la tumeur envahit le muscle strié (sphincter ou releveur) ou en cas de raison particulière (incontinence préopératoire ancienne) : amputation abdomino-périnéale.

B- Les indications du traitement néo-adjuvant et du traitement chirurgical et non chirurgical des oligométastases :

Il y a très peu de données dans la littérature sur cette situation non exceptionnelle, et ceci explique qu'il n'y ait pas d'attitude standard. La prise en charge de ces patients doit donc être discutée au cas par cas en RCP. Il convient de distinguer deux situations différentes selon que les métastases sont ou non résecables.

1- En cas de métastases résecables :

- Une radiothérapie longue associée à une chimiothérapie à visée systémique suivie d'une exérèse rectale à visée curative et des métastases (en un ou deux temps) (251). Les doses et fractionnements habituels (rappelons que le traitement optimal reste à définir) peuvent être réalisés, soit entre 45 Gy (2 Gy/fr) à 50,4 Gy (1,8 Gy/fr) (252). Le traitement hypofractionné accéléré (25 Gy en 5 fractions) semble également une option intéressante, car il peut permettre de débiter plus rapidement la chimiothérapie de référence puisque l'association concomitante oxaliplatine-radiothérapie n'est pas recommandée pour des raisons de surtoxicité (251).
- Une radiothérapie schéma court (5*5Gy) suivie de 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 avec une TME dans 23 à 24 semaines (Essai RAPIDO ; 2020)
- Une chimiothérapie première utilisant 6 cycles de mFOLFIRINOX suivie d'une RCC protocole long avec Capecitabine et puis d'une TME 7 semaines après et de 6 cycles de mFOLFOX6 ou 4 cycles de Capecitabine en adjuvant (Essai Prodige ; 2020)
- Une RTH protocole court (5*5Gy) suivie de 6 cycles de CMT CAPOX+Bevacizumab suivie d'une chirurgie de la tumeur rectale et des oligométastases dans un délai de 6 semaines (Van Dijk ; 2013)

- Une SBRT est indiquée en cas de stratégie thérapeutique R0 avec traitement ablatif local +/- précédée par une chimiothérapie systémique chez des patients non opérables sans possibilité de recours à d'autres traitements ablatifs locaux (radiofréquence ou le micro-onde) (195, 253).
- Pour les patients avec une maladie oligométastatique plus extensive impliquant plus de sites ou de lésions, par exemple : tumeur primaire, foie, poumon, péritoine, ganglions, os, cerveau, ovaire et plus de 4 organes les interventions ablatives localisées (dont la SBRT) peuvent être discutées combinées à une thérapie systémique (254).
- La radiofréquence peut être utilisée en cas de lésions pulmonaires secondaires de taille inférieure ou égale à 3,5cm et limitées au nombre de cinq sans métastatisation extrapulmonaire(202) et dans le traitement des métastases hépatiques en nombre limité inférieur à 5, de petite taille inférieure à 3cm, à distance des structures vasculaires et biliaires (167), dont la localisation nécessiterait une résection hépatique étendue ou en cas de contre-indication chirurgicale .
- –Une résection R0 des oligométastases pulmonaires est envisageable chez un patient dont l'état général est compatible avec une résection chirurgicale thoracique ayant une tumeur colorectale primitive traitée et contrôlée et en l'absence de lésions secondaires extra-thoraciques à distance (à l'exception des métastases hépatiques résécables) avec une tomодensitométrie thoracique en coupes fines(3 à 5 mm) qui doit être réalisée dans les 4 semaines maximum précédant la chirurgie(255).
- –Une résection des oligométastases hépatiques est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) ou R1 "de nécessité" est possible en un seul temps avec anastomose digestive avant l'hépatectomie si les métastases sont connues en préopératoire et d'accès facile avec une exérèse mineure (classe I), et si la tumeur

primitive est non compliquée et l'état général du patient est conservé (243,256). Sinon la résection hépatique sera en général programmée 2 à 3 mois après l'exérèse colique.

- Une résection en un temps n'est pas recommandée en cas de tumeur rectale basse. Une chirurgie hépatique première éventuellement précédée de chimiothérapie et colectomie secondaire (257) peut être envisagée notamment lorsque la tumeur primitive n'est pas symptomatique. Une CT péri-opératoire avant la chirurgie hépatique et après la chirurgie colique est recommandée. La réalisation d'une CT entre le temps hépatique et le temps colique est à discuter au cas par cas.

2- En cas de métastases non résecables :

- Pour les patients multi-métastatiques ou oligo-métastatiques non résecables, l'objectif est de préserver la qualité de vie des patients et d'éviter une chirurgie délabrante, au vu du mauvais pronostic en survie à court terme (251). S'il est clair que la priorité va donc au traitement de chimiothérapie, un traitement local peut être proposé si les métastases deviennent résecables ou si la tumeur primitive est symptomatique. Dans ce cas, la radiothérapie hypofractionnée accélérée (25 Gy/5) peut éventuellement précéder la chirurgie, qui reste le traitement local de référence (251). Aucun essai clinique ne s'intéressant spécifiquement à la radiothérapie locale n'est actuellement ouvert en radiothérapie, mais l'essai GRECAR 8 inclut des malades en vue d'analyser le rôle de la chirurgie de résection rectale en cas de métastases non résecables.
- La radiothérapie hépatique faible dose peut être indiquée à visée palliative lorsque les métastases hépatiques sont multiples non résecables et devenues symptomatiques. En effet, des études prospectives ont montré des effets considérables après WLRT, avec diminution de la douleur dans 55% à 80% des cas (258). Les taux de toxicité attendus avec ces faibles doses d'irradiation et avec un traitement antiémétique sont très faibles (258).

- La combinaison des techniques de résection et de destruction focalisée peut-être proposée si elle permet une chirurgie R0/R1 et ce lorsque l'ensemble de la maladie métastatique hépatique ne peut être réséquée à cause d'un futur foie restant insuffisant et/ou exposant à un risque élevé d'insuffisance hépatique postopératoire(246).

VI-surveillance :

A- Au cours du traitement :

1-Effets secondaires précoces de la radiothérapie(259) :

La prise en charge repose sur les traitements symptomatiques

1-1-Toxicités abdominopelviennes :

- L'iléite (majorée par une chirurgie préalable) est caractérisée par des douleurs abdominales, des diarrhées, un météorisme. Elle correspond à une inflammation de la muqueuse de l'intestin grêle. Les grades sont les suivants :
 - Grade I : asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun traitement ;
 - Grade II : Symptomatique ; nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ;
 - Grade III : douleur sévère ; interférant avec les prises alimentaires ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;
 - Grade IV : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence .

La prise en charge repose sur les traitements tels que les antispasmodiques, les sels d'aluminium et/ou de magnésium.

- La rectite (ou proctite) est un trouble caractérisé par une inflammation du rectum qui peut se manifester par des épreintes, un ténesme ou encore une poussée hémorroïdaire. Les grades sont les suivants :
 - Grade I : gêne rectale ne nécessitant aucun traitement ;
 - Grade II : symptomatique (ex : gêne rectale, écoulement de sang ou de mucus) ; nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ;
 - Grade III : symptômes sévères ; urgence ou incontinence fécale ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;
 - Grade IV : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.

Le traitement repose sur une prise en charge symptomatique.

- La cystite est le plus souvent non infectieuse mais nécessite de la vérifier avant d'entreprendre un traitement par la réalisation d'un examen cytobactériologique des urines (ECBU). Les grades sont les suivants :
 - Grade I : hématurie microscopique ; augmentation légère de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie ou de la nycturie ; apparition d'une incontinence urinaire ;
 - Grade II : hématurie modérée ; augmentation modérée de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie, de la nycturie ou de l'incontinence ; nécessitant une sonde urinaire ou un drainage vésical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ;
 - Grade III : hématurie importante ; nécessitant une transfusion, un traitement IV ou une hospitalisation ;
 - Grade IV : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie en urgence .

Le traitement repose sur une bonne hydratation et si besoin le recours à des anti-inflammatoires non stéroïdiens après vérification de la négativité de l'ECBU.

1-2- Toxicités génitales :

- La vulvite se présente comme une radiodermite suintante prédominante dans les plis et nettement majorée en cas d'obésité. Les grades sont les mêmes qu'en cas de toxicité cutanée. Le traitement repose sur une hygiène soigneuse (bain de siège 2 fois/jour avec un savon doux non parfumé) et le recours à un avis spécialisé en cas d'ulcération. Un œdème vulvaire peut apparaître 1 à 3 mois après la radiothérapie et qui est le plus souvent indolore. L'inflammation vaginale peut être responsable d'érythème et de fausses membranes (réactions maximales dans les zones proches des sources radioactives en curiethérapie). Les grades sont les suivants :
 - Grade I : symptômes légers : gêne, douleur, œdème, rougeur ;
 - Grade II : symptômes modérés : gêne, douleur, œdème, rougeur ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ;
 - Grade III : symptômes sévères : gêne, douleur, œdème, rougeur ; petites zones d'ulcération muqueuse ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ;
 - Grade IV : larges zones d'ulcération muqueuse ; mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence .

Le traitement repose sur des lavages bi- ou tri-quotidiens et sur un avis spécialisé pour les ulcères profonds. La cicatrisation s'obtient en 2 à 3 mois (4 à 8 mois en cas de réactions aiguës plus sévères telles qu'une ulcération ou une nécrose). Ces différentes toxicités disparaissent en quelques jours à quelques semaines après l'arrêt du traitement mais certains éléments restent à surveiller de près avec notamment la surveillance du poids (en incitant la patiente à prendre un avis diététique), la réépithélialisation et la disparition de l'ensemble des symptômes aigus.

Tableau 43: Toxicités aiguës de grade III ou IV (260).

	RT 5X5Gy	RT 45Gy	RT-CT 5FU	RT 5X5Gy avec un long délai ST	RT-CT 5FU adjuvante
Dutch Trial	7%	/	/	/	/
Stockholm III	0,00%	5%	/	4,20%	/
FFCD 9203	/	2,9%	14,9%	/	/
EORTC22921	/	7,40%	13,9%	/	/
Polish study	3%	/	18%	/	/
Australian Study	2%	/	28%	/	/
German study	/	/	27%	/	40%
RT: radiothérapie. RT-CT : radiochimiothérapie. ST : chirurgie. / : non rapporté ou ne concerne pas l'étude.					

2-Toxicité de la chimiothérapie :

2-1. 5-FU et le 5-FU-Acide folinique :

La toxicité du 5-FU est dose-dépendante et variable suivant le schéma d'administration appliqué. On note une diarrhée (réversible 7 à 10 jours après la cure), une stomatite, des nausées et vomissements, une leucopénie et une thrombopénie modérée dont le nadir se situe à 10 jours après l'injection. La cardiotoxicité, rare car elle apparaît surtout aux fortes doses, impose l'arrêt du traitement. La neurotoxicité sous forme d'ataxie cérébelleuse est rare elle aussi (261, 262, 263).

2-2. Oxaliplatine : Eloxatine

Contrairement aux autres sels de platine, l'oxaliplatine présente l'avantage de ne pas avoir de toxicité rénale ou auditive. La toxicité limitante de l'oxaliplatine est neurologique : il s'agit de neuropathies périphériques sensibles se manifestant par des dysesthésies au niveau des extrémités distales, exacerbées par le froid (chez 56% des patients). Parmi les autres effets indésirables, on retrouve une hématotoxicité modérée (anémie, leucopénie, thrombopénie) et des troubles digestifs (nausées et vomissements, diarrhées) (261, 269).

2-3.Capécitabine : xeloda :

Les effets secondaires fréquemment rapportés avec cette molécule sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, stomatites) et hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie) . L'effet neurologique le mieux connu et le plus fréquemment rapporté est le «syndrome mains-pieds» (266, 267).

2-4.Bevacizumab : Avastin®

Le Bevacizumab est bien toléré globalement, des complications sévères apparaissent seulement dans 10% des cas. Parmi les principales toxicités, on retrouve :

- L'hypertension artérielle dose-dépendante, qui nécessite un traitement antihypertenseur et qui est fréquemment réversible à l'arrêt du Bevacizumab.
- Les perforations digestives apparaissent surtout en cas de volumineuse tumeur, prothèse colique récente, carcinose péritonéale symptomatique. –Le Bevacizumab est à proscrire chez ces patients-là.
- Les complications thromboemboliques (artérielles ou veineuses) et hémorragiques (266, 267).

7 patients de notre série ont présenté une toxicité à la chimiothérapie à type de :

- Diarrhée, épigastralgies
- Mucite grade I.
- Neurotoxicité
- Spasme laryngé
- Syndrome mains-pieds grade II
- Thrombopénie, neutropénie et perturbation du bilan hépatique

B- Surveillance post-thérapeutique :

1- Effets secondaires tardifs de la radiothérapie (264)

Les effets tardifs peuvent survenir classiquement dans les 3 à 6 mois après la fin des traitements

1-1-Toxicité cutanée :

Quelle que soit la localisation, et en particulier lors de l'utilisation de photons de basse énergie ou d'électrons, la peau peut être le siège d'une radiodermite chronique avec l'apparition de télangiectasies, d'atrophie sèche, de sclérose, de dépigmentation ou au contraire d'hyperpigmentation.

Les radiodermites ont fait l'objet de plusieurs classifications dont la classification de l'Institut National du Cancer (NCI) est la plus reconnue (268).

- Grade 0 : absence de toxicité
- Grade I : érythème débutant, discret, ou desquamation sèche.
- Grade II : érythème modéré à intense, ou desquamation exsudative limitée aux plis cutanés, dépilation, œdème modéré.
- Grade III : desquamation exsudative confluyente, ou en dehors des plis cutanés, œdème important, saignement provoqué par un traumatisme modéré ou une abrasion cutanée.
- Grade IV : nécrose cutanée, ulcération de toute l'épaisseur du derme, saignement spontané dans les champs d'irradiation.

1-2-Toxicités abdominopelviennes:

Près de 80 % des complications digestives surviennent dans les 30 mois qui suivent l'irradiation. Elles sont de type iléite, rectite (rectorragies), hémorragies digestives, sténoses, ulcérations. En cas d'irradiation hépatique, une maladie veino-occlusive peut se révéler et notamment en cas de dose supérieure à 20 Gy sur l'ensemble du foie ou supérieure à 40 Gy sur 1/3 du foie. Les signes cliniques

apparaissent typiquement 4 à 8 semaines après la fin du traitement avec une asthénie, une ascite, une hépatomégalie (ictère rare) mais surtout biologie (transaminases supérieures à deux fois la normale et phosphatases alcalines de 3 à 10 fois la normale). Un avis spécialisé est demandé mais le plus souvent, une régression des symptômes est constatée en 1 à 2 mois.

Près de 80 % des complications urinaires surviennent dans les 48 mois qui suivent l'irradiation. Elles sont de type pollakiurie (volume réduit), cystite avec douleurs pelviennes, dysurie et brûlures mictionnelles, hématurie, ulcération (après curiethérapie) ou encore incontinence. Un avis spécialisé est pris pour discuter les différentes prises en charges (antispasmodiques, cautérisation, chirurgie). Le risque de néphrite clinique est rare (5 % à 5 ans en cas de dose supérieure à 23 Gy si irradiation d'un rein ou en cas de dose supérieure à 20 Gy si irradiation des deux reins).

1-3-Toxicités génitales et gonadiques :

Les toxicités génitales peuvent atteindre la vulve avec des effets tardifs s'installant en 6 à 12 mois après la radiothérapie et se manifestant par un amincissement, une atrophie, une sécheresse, des douleurs, un prurit, parfois des télangiectasies, une dyspareunie par fibrose des tissus sous-cutanés, parfois une ulcération douloureuse 1 à 2 ans après le traitement devant faire éliminer une récurrence.

La radiothérapie a un impact négatif sur les fonctions sexuelle et digestive. Le risque d'impuissance, de dyspareunie et d'incontinence anale étant plus élevé en cas de radiothérapie associée à la chirurgie (265).

Dans notre série, 11.1% des cas ont développé des effets secondaires en rapport avec la toxicité du traitement néoadjuvant reçu ; 4,4% ont développé une rectite radique grade I, 2,3% ont fait apparaître une fistule recto-vaginale, alors que 4.4% des cas ont présenté une radiodermite grade II.

2-Surveillance au long terme : (195)

2-1-Chez les patients capables de supporter une ré-intervention ou une chimiothérapie:

- ✓ Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- ✓ Scanner abdominal tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans (A défaut : échographie abdominale)
- ✓ Scanner thoracique tous les ans pendant 5 ans (scanner thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans si métastases pulmonaires réséquées) (A défaut : radiographie pulmonaire)
- ✓ Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si normale :
 - Sauf si 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm ou contingent villosus ou en dysplasie de haut grade => à 3 ans
 - sauf si syndrome HNPCC => tous les 1 à 2 ans
 - sauf si exploration colique préopératoire incomplète => dans les 3 à 6 mois suivant la colectomie.
 - ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.
- ✓ La surveillance de la fonction hépatique est essentielle dans la période postopératoire immédiate en cas de résection chirurgicale de métastases hépatiques. Certains critères, notamment biologiques (taux de prothrombine, bilirubinémie), permettent d'apprécier l'évolution et d'essayer de prévoir les complications (222).

2-2-Surveillance après radiofréquence ou destruction focalisée

- ✓ Scanner ou IRM à 2 mois puis tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- ✓ Les critères d'efficacité sur un scanner sont :
 - Hypodensité présente sur tous les temps vasculaires

- Taille supérieure à la taille de la lésion traitée
- Absence de prise de contraste
- Pas de nouvelle lésion
- TEP scanner : si doute à la TDM ou IRM
- Echographie Doppler avec contraste si doute à la TDM ou IRM
- ACE tous les 3 mois s'il était élevé avant le traitement.

VI-Pronostic et survie:

Actuellement, malgré la diminution du risque de récurrence locale, le risque de récurrence métastatique après exérèse d'un cancer du rectum reste de l'ordre de 20 à 60 % en fonction du stade TNM initial (270)

Les travaux du Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Floride) ont établi (170) un index de radiosensibilité décroissant des oligométastases ganglionnaires, pulmonaires, cérébrales, hépatiques (du plus radiosensible au plus radiorésistant) pouvant correspondre à une expression génique différente. Les essais publiés (271, 272, 273) montrent un effet de contrôle local extrêmement élevé – entre 60 et 100 % – des oligométastases pulmonaires, hépatiques, surrénaliennes, osseuses, sous-cutanées et ganglionnaires, sans grande différence de réponse, sauf peut-être pour les ganglions (radiosensibles) et les glandes surrénales (radiorésistantes). Ces essais mélangent les différents sites métastatiques, à l'exception des études de K.E. Rusthoven, dont l'une est consacrée aux métastases hépatiques (274), l'autre aux métastases pulmonaires (275).

Dans ces 5 études, 2 à 3 ans après le traitement des métastases, 80 % des patients, en moyenne, n'avaient pas récidivé. Mais la plupart d'entre eux (60 %) ont développé de nouvelles métastases dans l'organe traité ou à distance, ce qui fait que l'incidence sur la survie de ces traitements dépend des thérapeutiques systémiques possibles et, peut-être, à l'avenir, du dosage des cellules tumorales circulantes ou de l'ADN tumoral circulant.

Les résultats peuvent cependant varier légèrement suivant l'organe étudié : ainsi, la relation dose-réponse est plus une question récurrente pour les métastases hépatiques que pour les autres sites (le poumon, par exemple). Les résultats sont divergents ; certains retrouvent cette relation, d'autres, non (276); mais à peu près tous retrouvent une relation entre le taux de contrôle local et le volume des métastases traitées, ce qui est sans doute en partie le reflet de la distribution de dose, même si ce n'est pas le seul phénomène à envisager , l'anoxie, par exemple, joue un rôle, ainsi que la distance des cellules traitées aux vaisseaux ; à ce sujet, notons qu'il n'y a pas de phénomène de redistribution au cours de la SBRT, en raison du faible nombre de fractions, et que cela doit être pris en compte dans l'optimisation des doses choisies, et oriente vers une escalade de dose avec des BED (Biologically Effective Doses) sans doute supérieures à 100 Gy.(184)

A-Survie après chirurgie des oligométastases du cancer rectal :

1- Hépatiques :

Les études les plus récentes retrouvent une survie globale à 5 ans de patients opérés d'oligométastases hépatiques d'environ 50 à 60% (277, 278).

Les taux de survie globale à 2 ans étaient les suivants : 0-2 (79 %), 3-4 (60 %), 5-7(43 %) dans une étude portée sur 1 568 patients avec maladie oligométastatique au niveau hépatique traitée par chirurgie (279).

L'insuffisance hépatique postopératoire est la principale complication à craindre en cas de résection hépatique majeure et dépend principalement de l'état fonctionnel du foie et de la quantité de foie restant. La mortalité postopératoire est maintenant inférieure à 5% dans toutes les grandes séries (tableau 42)(160). Ces séries montrent cependant que la mortalité augmente avec l'étendue de l'hépatectomie(280). L'insuffisance hépatique postopératoire est donc directement corrélée à la quantité de foie restant et à la qualité de celui-ci (foie sain, foie cirrhotique, foie ayant subi de la chimiothérapie). Actuellement, il est admis de façon empirique qu'un volume restant de 25 à 30% du volume initial est nécessaire pour éviter une insuffisance hépatique majeure postopératoire (160).

La récurrence métastatique hépatique n'est pas une contre-indication à la résection chirurgicale itérative. Il faut savoir que 60 à 70% des patients ayant une hépatectomie pour métastases hépatiques vont développer de nouvelles métastases. Parmi ceux-ci, un tiers aura des lésions limitées au foie (160). La littérature montre qu'une nouvelle résection hépatique est grevée d'une mortalité hospitalière similaire au premier geste (inférieure à 5%) avec un taux de survie à cinq ans de 34% (comparable lui aussi aux chiffres de la première intervention) (281).

2- Pulmonaires :

La métastasectomie pulmonaire peut également être considérée comme une option thérapeutique sûre et efficace selon les données de registres internationaux (277, 282). Dans les cancers colorectaux, la métastasectomie pulmonaire a rapporté de manière rétrospective une amélioration en survie sans progression (SSP) et en survie globale (SG) comparée à des patients n'en ayant pas bénéficié, avec respectivement une SSP médiane de 26,6 vs 10,5 mois et une SG médiane de 72,4 vs 31,5 mois (283). D'autres études rétrospectives ont également montré une survie globale à 5 ans après métastasectomie pulmonaire de l'ordre de 50% (209,284).

Chez des patients sélectionnés avec un cancer colorectal oligométastatique au niveau pulmonaire la survie à 5 et 10 ans après métastasectomie pulmonaire était respectivement de 35-56% et 20-30% (285).

Tableau 44 : Mortalité hospitalière dans les grandes séries après chirurgie des oligométastases hépatiques (160)

Auteurs, année	Période d'étude	N	Mortalité hospitalière
Iwatsiku S, 1988	1964-1987	411	4.6
Mentha G, 1992	1967-1990	293	3.4
Fortner AG, 1978	1970-1978	108	9.0
Savage AP, 1991	1980-1990	216	9.7
Bozzetti F, 1992	1980-1990	229	8.3
Yamanaka N, 1994	1981-1994	522	3.2
Gozzetti G, 1995	1981-1994	522	3.2
Papussotti L, 1995	1981-1995	193	3.1
Yanaga K, 1996	1985-1992	289	2.1
Strong RW, 1994	1985-1992	289	2.1
Stizmann JV, 1994	1986-1992	105	2.8
Taniguchi H, 1997	1988-1995	210	4.3
Finch MD, 1998	1988-1996	129	4.6
Cherqui D, 1996	1989-1994	150	3.0
Brancatisano R, 1998	1989-1995	496	3.8
Melendez JA, 1998	1991-1997	496	3.8
Belghiti J, 2000	1990-1998	747	4.4
Fong Y, 1999	1985-1998	1001	2.8

B-Survie et contrôle local des oligométastases après radiothérapie (+/- RCC) :

1- Hépatiques :

Les patients ayant reçu une RCC néoadjuvante suivie d'une chirurgie des oligométastases hépatiques ont une survie (33% de survie à cinq ans) (286) comparable à des patients ayant reçu une chirurgie d'emblée (287).

2- Pulmonaires :

Une des particularités de cette localisation est la nécessité d'utiliser des doses différentes pour les sites centraux (souvent 5 fractions de 11 Gy) et périphériques (3 × 20 Gy) en raison de la protection des organes médiastinaux, cœur et œsophage (184). Un essai prospectif d'inclusion (288), où le nombre maximal de métastases dans cet organe était de 3, a montré un contrôle local de 96 à 100 % et une survie médiane de 19 mois (avec des extrêmes à 4 ans), tout en incluant des métastases volumineuses (jusqu'à 52 ml) et une toxicité faible, de grade 2 essentiellement. L'effet sur la survie globale est visible dans un autre essai (289), dans lequel, parmi 95 patients ayant au maximum 4 métastases chacun, un contrôle local a été obtenu dans 92 % des cas à 1 an, 90 % des cas à 2 ans et 87 % des cas à 3 ans. La survie globale a été de 61,3 % à 17 mois, avec une toxicité moyenne (aucun cas de grade 4).

Après traitement par radiofréquence : l'essai mono-bras prospectif multicentrique RAPTURE (Response to Radiofrequency Ablation of Pulmonary Tumours) a rapporté en 2008 un taux de succès technique de 99%, une réponse complète locale à un an de 80% et une survie globale à 2 ans post radiofréquence de 66% chez des patients présentant des métastases pulmonaires de cancers colorectaux(290).

Les taux de mortalité spécifique liés à l'utilisation des techniques ablatives par radiologie interventionnelle oscillent entre 0,4% et 2,6% (270). En 2015, une cohorte française multicentrique et prospective de 566 patients traités par radiofréquence sur des métastases pulmonaires a rapporté 67 % de pneumothorax secondaires à

l'intervention. 72% de ces patients ont alors nécessité un traitement et 25% des patients ont nécessité une hospitalisation de plus de 4 jours (291).

Ces techniques sont donc considérées efficaces et une alternative à la chirurgie pour la prise en charge locale des métastases pulmonaires des cancers colorectaux(292).

Actuellement, le taux de récurrence locale suite à une SBRT dans le traitement des oligométastases pulmonaires avec une dose suffisamment élevée de radiations est inférieur à 10% à 1 an (293, 294 ,295). En cas de récurrence, une nouvelle irradiation n'est souvent pas possible en raison de la dose de radiation cumulative limitante (296). L'étendue microscopique de l'invasion tumorale étant toujours couverte par une dose suffisante, la SBRT ne permet pas de traiter les récurrences survenant sur les contours de la tumeur initiale ou dans son environnement immédiat, en cas de délimitation correcte de la tumeur cible. Cependant, la SBRT est associée à des risques élevés de récurrence au sein même de la tumeur lorsqu'une dose d'équivalence biologique >105 Gy ne peut pas être appliquée à la métastase en raison de la proximité immédiate des structures à protéger (par exemple : moelle épinière, œsophage, voies respiratoires centrales, myocarde) (295). Pour la SBRT, une certaine dépendance tumeur volume est par conséquent décrite pour le contrôle local.

Dans la mesure où la thermoablation percutanée est utilisée depuis déjà une quinzaine d'années pour l'ablation pulmonaire, c'est pour cette méthode que les données sont les plus étendues. Les taux de survie à 1, 3 et 5 ans sont prometteurs avec respectivement 85-100%, 45-100% et 35-45%, en fonction de l'histologie de la tumeur primaire (297 ,298). Alors que les patients présentant des métastases de petite taille (<3 cm) affichent une survie à 5 ans nettement meilleure, le nombre de métastases (>5) semble n'avoir qu'une influence limitée sur la survie des patients (299 ,300). Le taux de récurrence locale de la thermoablation percutanée après 1 an est de 5-12% pour les grandes séries (301, 302, 303).

3. Osseuses :

Niibe, en 2010, a montré que la survie globale à 3 ans des patients atteints d'un cancer avec métastases osseuses traités par radiothérapie externe est corrélée à la dose reçue : 90,5 % à partir de 40 Gy, versus 50,0 % en dessous ($p = 0,01$) (304); de plus, les patients dont les métastases ont reçu des doses faibles ont un risque de décès 4 fois plus élevé (305). La dose de radiothérapie délivrée aux métastases est un facteur indépendant des autres (PS, type de traitement de la tumeur primitive à partir du moment où celle-ci est en rémission complète).

4. Cérébrales :

la SBRT utilisée seule donne des taux de survie meilleurs que l'irradiation cérébrale en totalité (WBRT), avec des survies globales de 16 versus 14 mois (différence significative) dans une méta-analyse de 2015 (306). Les patients avec une seule métastase ont un pronostic meilleur que ceux avec 2 à 4 métastases, qui restent pourtant stricto sensu des oligométastases. Ce fait se retrouve pour tous les sites étudiés (poumon, os en particulier) et mériterait d'être approfondi.

Si la survie est améliorée dans le groupe SBRT seule, le groupe qui présente le taux de rechutes locales le plus bas est celui où sont conjuguées SBRT et WBRT, quel que soit le nombre d'oligométastases au départ. La comparaison entre exérèse chirurgicale ou, en cas de métastase unique, SBRT - seule, d'une part, et suivie d'une WBRT, d'autre part, est plus que jamais nécessaire (184).

Dans notre série, après un recul moyen de 49,7 mois, la survie médiane n'était pas atteinte, la survie globale à 49 mois est calculée à 57,9 mois et la survie sans récurrence moyenne est estimée à 31,6 mois.

L'analyse uni-variée et multi-variée des facteurs pronostiques a montré une association statistiquement significative entre le nombre de métastases et la réalisation d'une chirurgie carcinologique ainsi que entre le type de traitement néoadjuvant et la faisabilité d'une chirurgie carcinologique avec de meilleurs résultats en cas d'association radio chimiothérapie concomitante à dose systémique.

CONCLUSION

L'oligométastase est un nouveau concept correspondant à un stade intermédiaire entre une maladie locorégionale souvent curable et une maladie polymétastatique constituant ainsi un réel défi pour la médecine moderne et de ses thérapeutiques.

Même dans le cadre d'un cancer rectal de stade IV avec métastases synchrones, il peut y avoir un potentiel de survie prolongée et de guérison par une gestion agressive de la tumeur primaire et des métastases chez certains patients. Malgré l'absence de consensus sur le séquençage des modalités de traitement, la RT pelvienne peut être un élément essentiel de la prise en charge multidisciplinaire.

La chimiothérapie à base d'oxaliplatine avec ou sans radiothérapie pelvienne, suivie soit d'une résection de la maladie primaire et métastatique, soit de la prise en compte de modalités non chirurgicales semblent être les approches de traitement les plus bien soutenues dans la littérature.

L'évaluation multidisciplinaire de chaque patient est primordiale pour obtenir les meilleurs résultats, en tenant compte des préférences des patients ainsi que de l'expertise et de l'expérience de l'équipe multidisciplinaire.

De futures études bien conçues permettront de mieux gérer ce groupe hétérogène de patients.

RESUMES

RESUME

Les innovations récentes dans le domaine de la cancérologie ont permis l'amélioration du pronostic de certains cancers y compris le cancer du rectum oligométastatique avec une diminution de la mortalité engendrant ainsi de nombreuses interrogations face à la recherche des meilleurs choix thérapeutiques.

L'objectif de notre travail est de souligner les différentes stratégies thérapeutiques adoptées dans notre formation chez des patients atteints d'un cancer rectal oligométastatique et de rapporter leurs résultats.

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 45 cas de cancer de rectum initialement oligométastatique ayant été sélectionnés pour traitement néo-adjuvant colligés au sein du service de radiothérapie du CHU HASSAN II de Fès entre janvier 2012 au décembre 2019

L'âge moyen des patients était 55,1 ans, avec des extrêmes d'âge entre 23 et 81 ans, 60% des femmes et 40% hommes, avec un sexe ratio de 0,7. Le délai moyen de consultation était de 8,4 mois. La symptomatologie était dominée par les hémorragies digestives basses, syndrome rectal et altération de l'état général.

La tumeur était accessible au toucher rectal et palpable dans 84.4% des cas, siégeant au niveau du bas rectum dans 55.6% des cas. Le type histologique retrouvé chez tous les patients était un adénocarcinome libierkinhien, moyennement différencié dans 48.9% des cas, bien différencié dans 46.7% des cas et peu différencié dans 4.4% des cas.

Le siège des métastases était majoritairement hépatique dans 51.1% des cas, dont le nombre variait entre 1 et 4 nodules, l'oligométastase était pulmonaire dans 24,5% des cas, et les deux localisations au même temps ont été objectivées chez 2 patients, latéro-aortiques chez 8.9% des cas, 2,2% des malades avaient une métastase osseuse unique, 2.2% des cas avaient un nodule péritonéal, 4,4% des cas avec une atteinte

lombo-aortique et osseuses ,2.2% des cas avaient une localisation pulmonaire et lomboaortique.

Un protocole long en néo-adjuvant a été adopté chez 77,8% des patients, en concomitant avec la Capécitabine chez 35.6% et une chimiothérapie systémique chez 37.8% utilisant le FOLFOX chez 6 cas et le XELOX chez 11 cas.

L'évaluation après traitement néo-adjuvant a été faite par TDM TAP objectivant une régression en taille de la tumeur rectale chez 44.7% des cas, une régression des lésions métastatiques chez 26.3%, une stabilité de l'épaississement tumoral rectal chez 39.5% des cas, une progression de la tumeur rectale chez 15.8 % des cas et de la maladie métastatique chez 42.1% des cas.

Le délai moyen de la chirurgie était de 11 semaines après la fin du traitement néo-adjuvant, 60% des malades ont bénéficié d'une chirurgie du rectum et 20% ont eu une chirurgie carcinologique associant chirurgie du rectum et des métastases.

Après un recul moyen de 49,7 mois, la survie globale était de 57.9%, et la survie sans récurrence moyenne était estimée à 31,6 mois.

L'analyse des facteurs pronostiques montre qu'il ya une association statistiquement significative entre le nombre de métastases et la réalisation d'une chirurgie carcinologique ainsi que entre le type de traitement néo-adjuvant et la faisabilité d'une chirurgie carcinologique avec obtention de meilleurs résultats en cas d'association radio chimiothérapie concomitante à dose systémique.

La prise en charge du cancer du rectum oligométastatique est en perpétuel changement. Le recours à une approche multidisciplinaire est toujours souhaitable dans ces cas.

L'inclusion de ces malades dans des futurs essais permettra de répondre au plus vite aux interrogations concernant les critères de sélection, ainsi que les meilleurs choix thérapeutiques.

ABSTRACT

Colorectal cancer is a major health problem as a very common cancer and one of the leading causes of cancer death worldwide.

The optimal management of patients with stage IV oligometastatic rectal adenocarcinoma remains to be defined. A subset of these patients can achieve long-term disease control through multimodal management.

The objective of our work is to highlight the different therapeutic strategies adopted in our hospital structure in patients with oligometastatic rectal cancer and to report their results.

This is a retrospective study of 45 cases of initially oligometastatic rectal cancer that were selected for neo-adjuvant treatment collected in the radiotherapy department of CHU HASSAN II in Fez between January 2012 to December 2019.

The mean age of the patients was 55.1 years, with age extremes between 23 and 81 years, 60% women and 40% men, with a sex ratio of 0.7. The average consultation time was 8.4 months. The symptomatology was dominated by lower gastrointestinal bleeding, rectal syndrome and deterioration of general condition. The tumor was accessible to digital rectal examination and palpable in 84.4% of cases, located in the lower rectum in 55.6% of cases. The histological type found in all the patients was a libierkinhien adenocarcinoma, moderately differentiated in 48.9% of cases, well differentiated in 46.7% of cases, and poorly differentiated in 4.4% of cases.

The site of metastases was predominantly hepatic in 51.1% of cases, the number of which varied between 1 and 4 nodules, oligometastasis was pulmonary in 24.5% of cases, and the 2 localizations at the same time were objectified in 2 patients, latero-aortic in 8.9% of cases, 2.2% of patients had a single bone metastasis, 2.2% of cases had a peritoneal nodule, 4.4% of cases with lumbar-aortic and bone involvement, 2.2% of cases had pulmonary and lumbar-aortic localization.

A long neo-adjuvant protocol was adopted in 77.8% of patients, concomitantly with capecitabine in 35.6% and systemic chemotherapy in 37.8% using FOLFOX in 6 cases and XELOX in 11 cases.

Evaluation after neoadjuvant treatment was carried out by TAP CT showing a regression in size of the rectal tumor in 44.7% of cases, a regression of metastatic lesions in 26.3%, stability of rectal tumor thickening in 39.5% of cases, progression of rectal tumor in 15.8% of cases and metastatic disease in 42.1% of cases.

The average time to surgery was 11 weeks after the end of neoadjuvant treatment, 60% of patients had rectal surgery and 20% had oncological surgery combining rectal surgery and metastasis.

After a mean follow-up of 49.7 months, the overall survival was 57.9%, and the mean recurrence-free survival was estimated at 31.6 months. The analysis of prognostic factors shows that there is a statistically significant association between the number of metastases and the performance of oncological surgery as well as between the type of neoadjuvant treatment and the feasibility of oncological surgery with obtaining better results in the event of a concomitant systemic dose of radiochemotherapy.

The management of oligometastatic rectal cancer is constantly changing. The use of a multidisciplinary approach is always desirable in these cases.

The inclusion of these patients in future trials will make it possible to respond as quickly as possible to questions concerning the selection criteria, as well as the best therapeutic choices.

ملخص:

يعد سرطان المستقيم قليل الانتشار مشكلة صحية كبيرة باعتباره سرطانًا شائعًا جدًا وأحد الأسباب الرئيسية للوفاة من السرطان في جميع أنحاء العالم.

لا يزال يتعين تحديد العلاج الأمثل للمرضى المصابين بسرطان المستقيم قليل الانتشار من المرحلة الرابعة. يمكن لمجموعة فرعية من هؤلاء المرضى تحقيق السيطرة على المرض على المدى الطويل من خلال الإدارة متعددة الوسائط. الهدف من عملنا هو تسليط الضوء على الاستراتيجيات العلاجية المختلفة المعتمدة في مؤسستنا فيما يخص المرضى الذين يعانون من سرطان المستقيم قليل الانتشار والإبلاغ عن نتائجها.

هذه دراسة بأثر رجعي لـ 45 حالة من حالات سرطان المستقيم قليل الانتشار في البداية والتي تم اختيارها للعلاج المساعد الجديد الذي تم جمعه في قسم العلاج الإشعاعي في المركز الإستشفائي الجامعي الحسن الثاني بفاس بين يناير 2012 إلى ديسمبر 2019.

كان متوسط عمر المرضى 55.1 سنة ، وتراوح العمر الأقصى بين 23 و 81 سنة ، 60% نساء و 40% رجال ، مع نسبة جنس 0.7. كان متوسط وقت الاستشارة 8.4 شهرًا. سيطر على الأعراض نزيف الجهاز الهضمي السفلي ومتلازمة المستقيم وتدهور الحالة العامة ، وكان الورم متاحًا لفحص المستقيم ويمكن ملاحظته في 84.4% من الحالات ، ويقع في أسفل المستقيم في 55.6% من الحالات. وجدت في جميع المرضى سرطان غدي ليبيركينييهين ، متباينة بشكل معتدل في 48.9% من الحالات ، متباينة بشكل جيد في 46.7% من الحالات ، ومتباينة بشكل سيئ في 4.4% من الحالات.

كان موقع النقائل في الغالب كبديًا في 51.1% من الحالات ، حيث تراوح عددها بين 1 و 4 عقيدات ، وكان موقع النقائل رئويًا في 24.5% من الحالات ، وتم تحديد موقعين في نفس الوقت في مريضين ، الأبهري اللاحق في 8.9% من الحالات ، و 2.2% من المرضى لديهم نقائل عظمية واحدة ، و 2.2% من الحالات كان لديهم عقدة صفاقي ، و 4.4% من حالات إصابة الأبهري القطني والعظمي ، و 2.2% من الحالات كان لديها التوطن الرئوي والقطني الأبهري.

تم اعتماد بروتوكول مساعد جديد طويل في 77.8% من المرضى بالتزامن مع الكابسيتابين في 35.6% والعلاج الكيميائي الجهازى في 37.8% باستخدام FOLFOX في 6 حالات و XELOX في 11 حالة. تم إجراء التقييم بعد العلاج المساعد الجديد بواسطة مسح الصدر ، البطن و الحوض الذي أظهر تراجع حجم ورم المستقيم في 44.7% من الحالات ، تراجع الآفات النقيلية في 26.3% ، ثبات سماكة الورم المستقيم في 39.5% من الحالات. في الحالات ، تطور أورام المستقيم في 15.8% من الحالات ، والأمراض النقيلية في 42.1% من الحالات.

كان متوسط وقت الجراحة بعد 11 أسبوعاً من نهاية العلاج المساعد الجديد ، وخضع 60% من المرضى لجراحة في المستقيم و 20% خضعوا لجراحة أورام تجمع بين جراحة المستقيم والنقائل.

بعد متابعة متوسطة بلغت 49.7 شهراً ، كان معدل البقاء على قيد الحياة بشكل عام 57.9 % ، وقدر متوسط البقاء على قيد الحياة بدون تكرار بـ 31.6 شهراً. يُظهر تحليل العوامل الإنذارية أن هناك علاقة ذات دلالة إحصائية بين عدد النقائل وأداء جراحة الأورام وكذلك بين نوع العلاج المساعد وجدوى جراحة الأورام مع الحصول على نتائج أفضل. في حالة وجود جرعة جهازية مصاحبة من العلاج الإشعاعي الكيميائي.

تتغير إدارة سرطان المستقيم ذو التنقل المحدود باستمرار. دائماً ما يكون استخدام نهج متعدد التخصصات أمراً مرغوباً فيه في هذه الحالات. إن إدراج هؤلاء المرضى في التجارب المستقبلية سيجعل من الممكن الرد بأسرع ما يمكن على الأسئلة المتعلقة بمعايير الاختبار ، بالإضافة إلى أفضل الخيارات العلاجية.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Comparaison des caractéristiques de la radiothérapie conventionnelles et de la radiothérapie stéréotaxique.

Benedict and al. Stereotactic body radiationtherapy. The report of TG101 (184)

TABLE I. Comparison of typical characteristics of 3D/IMRT radiotherapy and SBRT.

Characteristic	3D/IMRT	SBRT
Dose/fraction	1.8–3 Gy	6–30 Gy
No. of fractions	10–30	1–5
Target definition	CTV/PTV (gross disease+clinical extension): Tumor may not have a sharp boundary.	GTV/CTV/ITV/PTV (well-defined tumors: GTV=CTV)
Margin	Centimeters	Millimeters
Physics/dosimetry monitoring	Indirect	Direct
Required setup accuracy	TG40, TG142	TG40, TG142
Primary imaging modalities used for treatment planning	CT	Multimodality: CT/MR/PET-CT
Redundancy in geometric verification	No	Yes
Maintenance of high spatial targeting accuracy for the entire treatment	Moderately enforced (moderate patient position control and monitoring)	Strictly enforced (sufficient immobilization and high frequency position monitoring through integrated image guidance)
Need for respiratory motion management	Moderate—Must be at least considered	Highest
Staff training	Highest	Highest+special SBRT training
Technology implementation	Highest	Highest
Radiobiological understanding	Moderately well understood	Poorly understood
Interaction with systemic therapies	Yes	Yes

Annexe 2 : Niveaux de difficulté de résecabilité des métastases hépatiques et critères carcinologiques pronostiques péjoratifs (192)

Résécabilité de classe I	Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel)
Résécabilité de classe II	Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire)
Résécabilité impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique controlatérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. RCRC (2012) Registre des cancers du grand Casablanca, données 2005–2007. Ministère de la Santé publique.
2. Tazi MA ,ERAKI A, BENJAAFAR A. Cancer incidence in Rabat Morocco : 2006–2008. *Encancermedical science* 2013, 7 :388
- 3 .GUERBAOUI M . Le cancer au Maroc , El Jadida :Najah , 1 ère édition 2000 , 250 p, 119–25
4. Hatime M, Elmorabit B, Elkhotti Y, Touch S, Tanguy R, Mornex F. [Oligometastaticdisease, a new concept:stereotactic irradiation for lung metastases. Literature review]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societefrancaise de radiotherapie oncologique* 2012;16:351–7
5. Faucheron JL. Anatomie chirurgicale des nerfs du pelvis. *Ann Chir*1999;53:985–989.
6. Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 5.38 (partie A)
7. Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 5.38 (partie B)
8. Hartley JE, Mehigan BJ, Qureshi AE, Duthie GS, Lee PW, Monson JR. Total mesorectal excision:assessment of the laparoscopic approach. *Dis Colon Rectum* 2001;44:315–321.
9. Philippe CHAFFANJON. Chapitre 20 : Rectum et canal anal. UE MSfO – Anatomie du pelvis
- 10.Rouvière H. Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. Paris: Masson; 1974. p. 421–431.
11. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery. The clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613–616.

12. Patricio J, Bernades A, Nuno D, Falcao F, Silveira L. Surgical anatomy of the arterial blood-supply of the human rectum. *Surg Radio Anat* 1988;10:71–75.
13. Godlewski G, Prudhomme M. Embryology and anatomy of the rectum. *Basis of surgery. Surg Clin North Am* 2000;80: 319–343.
14. Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 4.86.
15. Gray's Anatomie pour les étudiants, Richard L. Drake (traduit de Drake, Vogl, Mitchell, Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2e édition, 2011. Figure 5.66 (partie B)
16. Istvan G, Lazorthes F, Cherubin M, Buisson T, Gamagani R, Chiotasso P. Préservation de l'innervation sexuelle dans la chirurgie du cancer du rectum. *Ann Chir* 1997;51:678–681
17. Mori T, Takahashi K, Yasuno M. Radical resection with autonomic nerve preservation and lymphnode dissection techniques in lower rectal cancer surgery and its results: the impact of lateral lymphnode dissection. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:409–415
18. Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996;182:495–502
19. Maas CP, Moriya Y, Steup WH, Kiebert GM, Kleinkranenbarg WM, van de Velde CJ. Radical and nerve-preserving surgery for rectal cancer in the Netherlands: a prospective study on morbidity and functional outcome. *Br J Surg* 1998;85:92–97.
20. Masui H, Hideyuki I, Yamaguchi S, Oki S, Shimada H. Male sexual function after autonomic nerve-preserving operation for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39: 1140–1145.

21. Moriya Y, Sugihara K, Akasu T, Fujita S. Patterns of recurrence after nerve-sparing surgery for rectal adenocarcinoma with special reference to loco-regional recurrence. *Dis Colon Rectum* 1995;38:1162-1168
22. Lindsey I, Guy RJ, Warren BF, Mortensen NJ. Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon. *Br J Surg* 2000;87: 1288-1299.
23. Tiret E. Exérèse totale du mésorectum et conservation de l'innervation autonome à destinée génito-urinaire dans la chirurgie du cancer du rectum. *Encycl Méd Chir* (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales-Appareil digestif, 40-610 1998 ;6p
24. Fabrice LE FOULHER, Simulations Monte Carlo et mesures de l'émission de gamma prompts appliquées au contrôle en ligne en hadronthérapie, thèse 180-2010
25. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
26. D. Tougeron, Carcinogénèse colorectale, données fondamentales EMC - Gastro-entérologie, juillet 2014 [http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1968\(14\)65045-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1155-1968(14)65045-8).
27. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle P R, Büchler MW
Colorectal cancer
Lancet 2005; 365: 153-65
28. Letonturier P. Revue de presse : Conservation sphinctérienne lors de l'exérèse d'un cancer du rectum sous-péritonéal. *Presse med*, 2005, 34, 14, 1043-1044
29. Bouvier AM, Manfredi S, Le jeune C. L'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée
Gastroenterol clin Biol, 2002, 26, sup 5, 56 - 61
30. Anne-Marie BOUVIER, Sylvain MANFREDI, Catherine LE JEUNE, l'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée, © Masson, Paris, 2002.
31. DOMERGUE J, ISMAIL M, ASTRE C, et AL
Colorectal cancer in young patients younger than 40 years of age. *Cancer* 61:

853-840-1988.

32. EFREMIDOU EL, LIRATZOPOULOS N, PAPAGIERGIOU SM, ROMANIDIS K, TOURLIS T.
Colorectal carcinoma : correlationbetweenage, gener ans subsite distribution.
Chirurgia (bucur).2008 ;103 (6) :659-63.
33. Benchimold ,Rahili A
Tumeurs du colon et du rectum
Revprat , 2002, 52 , 10, 1105-1114.
34. Laurent-Puig P, Carayol J, Zinzindouhou F, Cugnenc P H
Les formes familiales de cancer du côlon, PAF, HNPCC et les autres
Gastroenterol clin Biol ,2002 , 26 ,sup 5, 74-77
35. Schischmanoff P O, Lagorce C, Wind P, Benamouzig R
Le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer) Diagnostic et prise
en charge
Gastroenterol clin Biol , 2005 ,29, 10 , 1028-1034
36. C. Richard Boland, M.D.
DecodingHereditary Colorectal Cancer
N Engl J Med , 2006, 354;26 , 2815-2817
37. Henry T. Lynch, M.D., Albert de la Chapelle, M.D., Ph.D.
Hereditary Colorectal Cancer
N Engl J Med , 2003;348:919-32.
38. Jeremy R Jass
Familial colorectal cancer:pathology and molecular characteristics
Lancet Oncol , 2000; 1: 220-26
- 39 .OlschwangS ,Paraf F, . ,Laurent-Puig P,, Wang Q , Lecuru F , Hamelin R , Flejou J F,
Frebourg T
Contributions récentes pour l'identification et le dépistage du syndrome de Lynch
Gastroenterol clin Biol , 2007, 31 ,2 , 136-140

40. Frebourg T, Jacques Mauillon Gilles T ,Olschwang S
Le cancer colorectal héréditaire non polyposique :Définition, génétique,
diagnostic et surveillance médicale
Gastroenterol clin Biol , 2003, 27, 8–9, 708–714
- 41.M. Karoui, C. Tresallet, A. Brouquet, H. Radvanyi, C. Penna,Carcinogenèse
colorectale. Prédispositions héréditaires et cancer colorectal,JChir 2007,144, N°1
• © 2007. Elsevier Masson SAS.
42. Rougier P , cancers colorectaux ,Revprat ; 2004 , 54 ; 2 ;133–186
- 43.Llor X, Pons E, Xicola RM, Castells A, Alenda C, Pinol V, et al.Differentialfeatures of
colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the
mutator pathway. Clin Cancer Res2005;11:7304–10.
44. Faivre J .Epidémiologie et prévention du cancer colorectal .Springer–Verlag France
2001
- 45.Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., Robert J. Mayer, M.D.
46. BenamouzigR ,Chaussade S ,la chimioprévention du cancer colorectal
Presse med , 2002 , 31, 3 , 124–127
Chemoprevention of Colorectal Cancer
47. Haue GR, Aronson KJ, Benito E .The relationship between dietary fat intake and
risk of colorectal cancer .Cancer causes control 1997; 8 (2): 215–28
48. Jacobs, Elisabeth T, Thompson, Patriaa Diet, gender and colorectal neoplasiaJourn
clin gastroenterol 2007 ; 41(8) : 731–46
49. Cottet V, Bonithon–KoppC , Faivre J , Prévention primaire des cancers du tube
digestif EMC gastro–enterologie , 9–000–E–18 ,2004 ,9p
50. J.N. Poynter, R.W. Haile, K.D. Siegmund, P.T. Campbell, C. Figueiredo, P. Limburg,
J. Young, L. Le Marchand, J.D. Potter, M. Cotterchio, G. Casey, J.L. Hopper, M.A.

- Jenkins, N. Stephen, P.A. Newcomb, J.A. Baron, C. Cancer, F. Registry, status, 18 (2010) 612–625. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0517.Associations.
51.] P.S. Liang, T. Chen, E. Giovannucci, Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis, 2415 (2009) 2406– 2415. doi:10.1002/ijc.24191.
52. Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis
Rev Cancer. avr 2009;9(4):239.
53. Paschos KA, Majeed AW, Bird NC. Natural history of hepatic metastases from colorectal cancer pathobiological pathways with clinical significance. World J Gastroenterol WJG. 14 avr 2014;20(14):3719–37.
54. Williams NS, Dixon MF, Johnston D (1983) 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 70: 150–4
55. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T (1995) Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. Cancer 76: 388–92
56. Scott N, Jackson P, Al-Jaberi T *et al.* (1995) Total mesorectal excision and local recurrence: a study of tumour spread in the mesorectum distal to rectal cancer. Br J Surg 82: 1031–3
57. Quirke P, Durdey P, Dixon MF *et al.* (1986) Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathologic a study of lateral tumour spread and surgical excision. Lancet 996–9
58. Nagtegaal ID, Van de Velde C, Van der Vorp E *et al.* (2002) Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. J Clin Oncol 20: 1729–34

59. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ *et al.* (2002) Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 325: 449–57
60. Union for International Cancer Control (UICC).
TNM Classification of Malignant Tumours – 8th edition .Changes between the 7th and 8th editions. December 2016
61. FATIMA ZAHRA FARHANE , mémoire ,PROTOCOLES DE RADIOTHERAPIE DANS LES CANCERS DIGESTIFS (Oesophage– Estomac– Rectum– Canal anal), juin 2016
62. Lorchel F, Maingon P, Crehange G, Bosset M, Bosset JF. Cancers du rectum : volumes cibles de la radiothérapie préopératoire. *Cancer Radiother* 2002;6(Suppl 1): s93– s99.
63. Myerson R, Garofalo M, El Naqa I, et al. Elective Clinical Target Volumes In Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:824–30.
64. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V,
65. UMPLEBY HC, WILLIAMSON RC. Large bowel cancer in the young. *Ann Acad Med Singapore*, 1987; 16, 3, p: 456–61.
66. Dancourt V, Faivre J.
Epidémiologie et dépistage des cancers colorectaux. *Rev Prat* 2004 ; 54 : 135–42
67. V, Victorino AP, Thuler LC, Ferreira CG. Colorectal cancer: epidemiology, disease mechanisms and interventions to reduce onset and mortality. *Clin Colorectal*
68. La situation du cancer en France en 2012. Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne–Billancourt, décembre 2012
69. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2011–2013.

70. Frank JC van den Broek, Eelco JR de Graaf, Marcel GWDijkgraaf. Tran anal endoscopic microsurgery versus endoscopic mucosal resection for large rectal adenomas. *WorldJ Surg.* 2010; 34: 2689–2700. Google Scholar
71. International Agency for Research on Cancer GLOBOCAN 2012 : Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
72. Arfaoui.A ,Quyous .A , Soulaymani.A ,Habib,M.Chouli. Cancer colorectal au Maroc. Etude rétrospective dans un centre d'oncologie à Rabat .clinique AL AZHAR 2008. *Cancer* 2016. DOI:10.1016/j.clcc.2016.02.008.
73. L. Chbani,¹ I. Hafid,¹ M. Berraho,² O. Mesbahi,³ C. Nejari ² et A. Amarti¹ , Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des cancers dans la région de Fès–Boulemane (Maroc) , *Eastern Mediterranean Health Journal* .La Revue de Santé de la Méditerranée orientale . EMHJ • Vol. 19 No. 3 • 2013
74. Baich H Thèse: la prise en charge du cancer rectal CHU Mohammed VI, Marrakech 2007, N° 80.
75. KeliZaineb, Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale, Thèse de doctorat en médecine, Fès 2013, N°022
76. Khrizman P, Small W, Jr., Dawson L, Benson AB, 3rd. The use of stereotactic body radiation therapy in gastrointestinal malignancies in locally advanced and metastatic settings. *Clinical colorectal cancer* 2010;9:136–43.
77. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J.
Extending the frontiers of surgicaltherapy for hepatic colorectal metastases:isthere a limit?
J Clin Oncol. 2005 Nov20;23(33):8490–9. Epub 2005 Oct 17.
78. August DA, Ottow RT, Sugarbaker PH. Clinical perspective of human colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 1984;3: 303–24.

79. Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer* 1989;64:1418-21
80. Bogdan Badic. Caractérisation multiparamétrique des cancers colorectaux. Médecine humaine et pathologie. Université de Bretagne occidentale – Brest, 2018. Français. ffNNT : 2018BRES0070ff. fftel-02078409f
81. eijenaar RTH, Nalbantov G, Carvalho S, van Elmpt WJC, Troost EGC, Boellaard R, et al. The effect of SUV discretization in quantitative FDG-PET Radiomics: the need for standardized methodology in tumor texture analysis. *SciRep* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;5(August):11075. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4525145&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
82. Ben Romdhane Wafa, Bouke di Amel, Aloulou Samir, Ben Salah Mounir, Ben Halima Nabil 1 Abdelmajid Mahfoudh, Mnif Zeineb1, Frikha Mounir2, Chouchane Chokri1, Adenocarcinome du rectum chez 1 enfant de 14 ans , 2008 Elsevier Masson .10.1016/j.arcped.2008.08.013 Archives de Pédiatrie.
83. Borger JA, Barbosa J. Adenocarcinoma of the rectum in a 15-year-old. *J Pediatr Surg* 1993;28:1592-3.
84. Bertario L, Russo A, Sala P et al. « Gentye and phenotype factors as determinants of desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis ». *Int J Cancer*. 2001; 2 : 633-8. PubMed | Google Scholar
85. Kam M H, Eu K W, Barken CP et al. Colorectal cancer in the young: a 12-year review of patients 30 years or less Blackpublish Ltd. *Colorectal disease*. 2004; 6: 191-94. PubMed | Google Scholar
86. Chantada GL, Perelli VB, Lombardi MG, et al. Colorectal carcinoma in children, adolescents, and young adults. *J Pediatr Hemato Onco* 2005;27:39-41.

87. Durno C, Aronson M, Bapat B, et al. Family history and molecular features of children adolescents and young adults with colorectal carcinoma. Gut 2005;54:1146–50.
88. national cancer Institute Colon and Rectal Cancer [en ligne] <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/colon-and-rectal>.
89. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C et al. «Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and colorectal hyperplastic ». Cancer EpidemiolBiomarkers Prev. 2000; 9(7) : 657– 63. Google Scholar
90. Benhammane H Mémoire : les tumeurs rectales (étude analytique) CHU HASSAN II , Fès 2014.
91. Bennani.O .thèse : CANCER DU RECTUM EXPERIENCE DU SERVICE DE CHIRURGIE VISCERALE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES (A propos de 52 cas) CHU HASSAN II fes. 2014.
92. Waterhouse J, Muir C, Shannugaratnam K Cancer incidence in five continents vol IX Lyon, IARC scientific publications 2007.
93. NASSIM.M Cancer du rectum Thèse de doctorat en médecine, Casablanca 2011, N°207
94. Registre des cancers de rabat : incidence des cancers 2005
95. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2009
96. Lak K
Thèse : le cancer du rectum (étude rétrospective de 83 cas au service des urgences chirurgicales viscérales du CHU Ibn Rochd) Casablanca , 2006 , N°83
97. M Boutaalla Étude épidémiologique descriptive à propos de 549 cas de CCR colligés au service de chirurgie <<C>> Ibn Sina Rabat, Thèse de doctorat en médecine, Rabat 2005, N°296.

98. LAZORTHES F.
Cancer du rectum : Epidémiologie, Anatomie pathologique, Diagnostic, Evolution, principes du traitement et prévention.
Rev Prat 1998 ; 48 : 2151–55.
99. LASSER P. Cancer du Rectum. EncyclMédChir, Appareil digestif 9–084–A–10, 2000 : 21 p.
100. Tumeurs du colon et du rectum. N° 148 www.remede.org/librairie-medicale
101. Society for Surgery of the Alimentary
SSAT Patient Care Guidelines.
Surgery for Hepatic Colorectal Metastases .Tract. Publié July 3, 2009.
102. Penna C, Nordlinger B
Conduite à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux.
Centre de Chirurgie Digestive, Hôpital Saint–Antoine, Paris.
103. Brouquet A1, Nordlinger B.
Surgicalstrategies to synchronous colorectal liver metastases.
Dig Dis. 2012;30 Suppl 2:132–6.
104. Pass H I, Donnington.
Treatment of metastatic cancer. Cancer principles and practice oncology. 5th ed.
J B LippincottCompagny1997: 2536–2551.
105. Reinig JW, Dwyer AJ.
Livermetastases : detection with MR imaging at 0,5 and 1,5 T.
Radiology 1989, 170, 149–153.
106. Fadli AR, Azmi MN, David O, Zailani MH.
Isolated metacarpalbone metastasis from advanced rectosigmoidcarcinoma.
Int Med J Malaysia. 2012;11(1):52–62
107. LAHMIDANI N. etude épidémiologique des cancers colorectaux CHU fès ;2011

108. Odeh M, Bassan H, Oliven A,
Termination of intractable hiccup with digital rectal massage.
J Intern Med. 1990 Feb; 227, 2, p:145–6.
109. 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
110. PENNA C, et al
Cancer du rectum.
Encycl Med chir, Akos Encyclopedie pratique de Médecine 4–0524, 2002
111. Benchimol D , Rahili A
Tumeurs du colon et du rectum
Revprat , 2002, 52 , 10, 1105–1114.
112. Lasser .P
Cancer du rectum , actualisation
Gastroenterologie [9_084_A_12]
113. christopher Penna
Cancer du rectum
AKOS (traité de medecine)[4_0524]
114. Cancer du rectum, Pr A. Gainant septembre 2004
115. Hamilton S, Aaltonen I
Pathology and Genetics of digestive Système.
World health Organisation Classification of tumors. IARC Press 2000
116. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive
system. World 2000;14.
117. Lasser P
Cancer du rectum EMC,

Gastroenterologie, 9-084-A-10, 2000, 23 p

118. Nordlinger B, Quilichimi MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C.
Hepatic résection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrence in 80 patients.
Ann Surg 1987, 205, 256-263.
119. Penna C, Nordlinger B.
Treatment of liver metastases of colorectal cancers: how far should we go?
Gastro Ent Clin Biol, 1998, 22 1046-1047.
120. Senesse P, Khemissa F, Lemanski C, Masson B, Quenet F, Saint-Aubert B, et al.
Contribution of endorectal ultrasonography in preoperative evaluation for very low rectal cancer.
Gastroenterol Clin Biol. 2001 Jan;25(1):24-8.
121. Harewood GC.
Assessment of publication bias in the reporting of EUS performance in staging rectal cancer.
Am J Gastroenterol. 2005; 100 : 808-16.
122. Burtin P, Boyer J.
Conférence de consensus 1994 sur les traitements du cancer du rectum : que peut-on attendre de l'échographie endorectale ?
Gastroentérol Clin Biol 1995; 19 : 1001-3.
123. Hildebrandt U, Feifel G.
Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound.
Dis Colon Rectum 1985; 28 : 42-6.
124. ANTHONIOZ LESCOP C AUBE C Corrélation IRM-échoendoscopie dans le bilan d'extension locorégional initial du cancer du rectum. J Radiol 2007 ; 88 ,12 :1839-41

125. QACH N. étude rétrospective de patients atteints de cancer du rectum hospitalisés aux urgences chirurgicales viscérales (UCV)CHU IBN SINA de RABAT
126. Pr Philippe ROUGIER , CANCER DU COLON ET DU RECTUM, Hop Ambroise PARE, BOULOGNE, 2006
127. cancer du rectum. Thésaurus national de cancérologie digestive .2013
128. Shihab OC, Heald RJ, Rullier E et al. Defining the surgical planes on MRI improvessurgery for cancer of the low rectum. Lancet Oncol2009;10: 1207–11
129. F. Dumont , A. Mariani , D. Elias , D. Goéré , Surgical strategy for low rectal cancers, Journal of VisceralSurgery ,Volume 152, Issue 1, February 2015, Pages 23–31
130. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol 1995;13(1):8–10.
131. Tree AC, Khoo VS, Eeles RA et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastases. Lancet Oncol2013;14(1):e28–37
132. Lussier YA, Khodarev NN, Regan K et al. Oligo- and polymetastatic progression in lungmetastasis patients is associated with specific microRNAs. PLoS One 2012;7(12):e50141.
133. Annede P, Chargari C. Oligométastases et oligoprogessions : concepts et histoire naturelle. Cancer Radiother (2019), <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2019.07.141>
134. Baulieux J. Traitement conservateur du cancer du rectum. An chir 2000 ; 125 (7) : 618–24. 46–GAO JD, SHAO YF, WANG X, SHAN Y. Clinicopathological comparison between young and old patients with rectal cancer. ZhngnaWeichangWaikeZazhi2008; 11(1): 54–6.
135. Bonaldi VM, Bret PM et al. Helical CT of liver value of an early hepatic arterial phase. Radiology 1995 ; 197 : 357–63.

136. Osteaux O, OP de Beek B, Hoosens A, Dujardin M, Goes E.
Diagnostic différentiel des lésions focales hépatiques avec corrélations anatomo-pathologiques. J Radiol 2002 ; 83 : 269–91.
137. Ward J. New MR techniques for the detection of livermetastases.
Cancer Imaging 2006; 6: 33–42.
138. Valls C, Lopez E, Guma A, Gil M, Sanchez A, Andia E et al. Helical CT versus CT arterial portography in the detection of hepaticmetastasis of colorectal carcinoma.
Am J Roentgenol1998; 170: 1341–7.
139. Vilgrain V, Menu Y. Imagerie du foie des voies biliaires du pancréas et de la rate.
Médecine Science Edition Flammarion Paris 2002.
140. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using non invasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis.
Radiology. 2002; 224: –56.
141. KARL RC, MORSE SS, HALPERT RD, CLARK RA.
Preoperative evaluation of patients for liver resection:appropriate CT imaging.
Ann Surg 1993. 217:226–32.
- 142.MALAFOSSE M, FOURTANIER G.
Le traitement du cancer du rectum. 1987. Masson paris.
143. 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.

144. Negri F, Musolino A, Cunningham D, Pastorino U, Ladas G, Norman AR. A Retrospective Study of Resection of Pulmonary Metastases in Patients with Advanced Colorectal Cancer: The Development of a Preoperative Chemotherapy Strategy. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4:101–6.
145. Hohmann J, Albrecht T, Hoffmann CW, et al. Ultrasonographic detection of focal liver lesions : Increased sensitivity and specificity with microbubbles contrast agents. *Eur J Radiol* 2003;46:147–59
146. Gallix .B
Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension prétherapeutique ?
critères de qualité et résultats attendus
Gastroenterol clin biol, 2003, 27, 52, 25_40
147. ZERHOUNE .W Cancer du rectum chez le sujet jeune moins de 40 ans : à propos de 25 cas
Thèse de doctorat en médecine, Casablanca, Année 2009, N° 112
148. Assi R, Mukherji D, Haydar A, Saroufim M, Temraz S, Shamseddine A.
Metastatic colorectal cancer presenting with bone marrow metastasis: a case series and review of literature.
J Gastrointest Oncol. 2016 Apr;7(2):284–97.
149. De Calan. L , Gayet B, Bourlier .P , Perniceni.T
Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et par laparoscopie
EMC , techniques chirurgicales, appareil digestif , 2004 ,40–630 , 30p
150. Dagan R, Lo SS, Redmond KJ, Poon I, Foote MC, Lohr F, et al. A multi-national report on stereotactic body radiotherapy for oligometastases: patient selection and follow-up. *Acta Oncol Stockh Swed* 2016;55:633–7.
151. Ruers TJM, Wiering B, van der Sijp JRM, Roumen RM, de Jong KP, ComansEFI, et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F–FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2009;50:1036–41.

152. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240:438-47 [discussion 447-450].
153. Maffione AM, Lopci E, Bluemel C, Giammarile F, Herrmann K, Rubello D. Diagnostic accuracy and impact on management of (18)F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:152-63.
154. Bourgier C, Aziria D, Fenoglietto P et al. Radiothérapie stéréotaxique extracrânienne et oligométastases. *Cancer/Radiothérapie* 2014;18:337-41.
155. Psaila B, Lyden D. The metastatic niche: adapting the foreign soil. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):285-93.
156. 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.
157. P. Martinive (1), D. Vandaele (2), E. Lennerts (3), M. Polus (2), C. Coimbra (4), L. Kohonen (4), J. Vanderick (1), J. Collignon (5), P. Coucke (6) , LA RADIOTHÉRAPIE DANS LE CANCER DU RECTUM : quand, comment et pourquoi ? , *Rev Med Liège* 2014; 69 : Supp. I : 37-46
158. Johan Erlandsson, Torbjörn Holm, David Pettersson, Åke Berglund, Björn Cedermark, Calin Radu, Hemming Johansson, Mikael Machado, Fredrik Hjern, Olof Hallböök, Ingvar Syk, Bengt Glimelius, Anna Martling , Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial, Published online February 9, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30086-4)

159. Becouarn Y, Guillo S, Artru P, Assenat E, Bosset JF, Conroy T et al.
Interet de la chimiotherapieperioperatoire dans la prise en charge des patients atteints d'un adenocarcinome du rectum resecable d'emblemee.
In: Standards O et R, Federation Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer, editor:2007
160. Bosset JF, Collette L, Calais G et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114–23
161. 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
- 162.Hofheinz R, Wenz FK, Matzdorff A et al. Capecitabine versus 5–fluorouracile–based (neo) adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: long–termresults of a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*2011 ; 29 [abs 3504]
163. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al. Réponse de la tumeur primitive à la radiochimiothérapie préopératoire avec ou sans Oxaliplatine dans le cancer localement avancé du rectum :résultats anatomopathologiques de l'essai randomisé de phase III Star 01. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 2773–2780
164. Sebag–Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC–CTG C016): Multicenter, randomised trial. *Lancet* 2009 ; 373: 811–20
165. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA, et al: Short–course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *ASCO20 Virtual Scientific Program*. Abstract 4006.

166. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, et al: Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. ASCO20 Virtual Scientific Program. Abstract 4007.
167. Cotte E, Artru P, Christou N, Conroy T, Doyen J, Fabre J, Legoux JL, Hoeffel C, Leonard D, Meillan N, Paix A, Pioche M, Rivin Del Campo E, Vendrely V. « Cancer du rectum ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Mars 2019, [En ligne] [<http://www.tncd.org>]
168. R. Adam, A. de Gramont, J. Figueras et al., “Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus,” *Cancer Treatment Reviews*, vol. 41, no. 9, pp. 729–741, 2015.
169. L. J. M. Mekenkamp, M. Koopman, S. Teerenstra et al., “Clinico pathological features and outcome in advanced colorectal cancer patients with synchronous vs metachronous metastases,” *British Journal of Cancer*, vol. 103, no. 2, pp. 159–164, 2010.
170. T. H. van Dijk et al. *Annals of Oncology* 24: 1762–1769, 2013
171. Lucas Resende Salgado et al. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(6):414–420
172. S. J. Shin, H. I. Yoon, N. K. Kim et al., “Up front systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery for locally advanced rectal cancer with distant metastases,” *Journal of Radiation Oncology*, vol. 6, no. 1, article 99, 2011
173. C. C. Fossum, J. Y. Alabbad, L. B. Romak et al., “The role of neoadjuvant radiotherapy for locally advanced rectal cancer with resectable synchronous metastasis,” *Journal of Gastrointestinal Oncology*, vol. 8, no. 4, pp. 650–658, 2017
174. R. Adam, A. Frilling, D. Elias et al., “Liver resection of colorectal metastases in elderly patients,” *British Journal of Surgery*, vol. 97, no. 3, pp. 366–376, 2010

175. Bartolini, M. N. Ringressi, F. Melli et al., "Analysis of prognostic factors for resected synchronous and metachronous livermetastases from colorectal cancer," *Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2018, Article ID 5353727, 14 pages, 2018.
- 176 . Omer Sager , Ferrat Dincoglan, Selcuk Demiral, Bora Uysal, HakanGamsiz, Bahar Dirican, and Murat Beyzadeoglu, A Concise Review of Pelvic Radiation Therapy (RT) for Rectal Cancer with Synchronous LiverMetastases, *Hindawi International Journal of Surgical Oncology Volume 2019*, Article ID 5239042, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2019/5239042>
177. Manceau G, Brouquet A, Bachet JB, et al. Response of livermetastases to preoperative radiochemotherapy in patients with locally advanced rectal cancer and resectable synchronous liver metastases. *Surgery*2013;154:528–35.
178. TimurMitin, C. Kristian Enestvedt , Charles R. Thomas Jr, Management of oligometastatic rectal cancer: isliver first? *Journal of GastrointestinalOncology*, *GastrointestOncol*2015;6(2):201–207
179. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primarytumorresponse to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer:pathologic results of the STAR–01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol*2011;29:2773–80.
180. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R–04. *J Clin Oncol*2011;29:abstr 3503.
181. Gérard JP, Azria D, Gourgou–Bourgade S, et al. Clinical outcome of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 randomized trial in rectal cancer. *J Clin Oncol*2012;30:4558–65.

182. Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Wyrwicz L, et al. Neoadjuvant treatment for unresectable rectal cancer: an interim analysis of a multicentre randomized study. *Radiother Oncol*2013;107:171–7.
183. Shin SJ, Yoon HI, Kim NK, et al. Up front systemic chemotherapy and preoperative short-course radiotherapywithdelayedsurgery for local lyadvanced rectal cancer with distant metastases. *RadiatOncol*2011;6:99
184. F. Pêne, M. Bollet, H. Lamallem, M. Labidi, S. Harbaoui, O. Bauduceau, L. Védrine, A. Toledano ,Oligométastases, revue et recherchesOligometastases, clinicalreview and work in progress, *La Lettre du Cancérologue* • Vol. XXIV – n° 10 – novembre 2015
185. Bondiau P-Y, Bénézery K, Beckendorf V, et al. [CyberKnife robotic stereotactic radiotherapy:technical aspects and medical indications]. *Cancer radiothérapie J la Société Fr radiothérapie Oncol*2007; 11: 338–44.
186. Benedict SH, Yenice KM, Followill D, et al. Stereotactic body radiation therapy: Thereport of AAPM Task Group 101. *Med Phys*2010; 37: 4078.
187. Wang Z, Kong QT, Li J, et al. Clinical outcomes of cyberknife stereotactic radiosurgery for lung metastases. *J Thorac Dis* 2015; 7: 407–12.
188. Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M, et al. Local tumor control probability modeling of primary and secondary lung tumors in stereotactic body radiotherapy. *RadiotherOncol*2016; 118: 485–91.
189. Comito T, Cozzi L, Clerici E, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy (SABR) in Inoperable oligometastatic disease from colorectal cancer: a safe and effective approach. *BMC Cancer* 2014; 14: 619.
190. Guckenberger M, Andratschke N, Alheit H, Holy R, Moustakis C, Nestle U, Sauer O. Definition of stereotacticbody radiotherapy. Principles and practice for the

- treatment of stage I non–smallcellung cancer. *Strahlenther. Onkol.* 2014, 190, S. 26–33.
191. Schroeder C, Hejal R, Linden PA. Coilspringfiducial markers placed safely using navigation bronchoscopy in inoperable patients allows accurate delivery of CyberKnife stereotactic radiosurgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 140, S. 1137–1142.
192. Metastatic colorectal cancer (mCRC): French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR).
Phelip JM, Tougeron D, Leonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupre A, Michel P, Penna C, Tournigand C, Louvet C, Christou N, Chevallier P, Dohan A, Rousseaux B, Bouche O. *Dig Liver Dis.* 2019 Oct;51(10):1357–1363. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.035.
193. Depuydt T, Verellen D, Haas O, et al. Geometric accuracy of a novel gimbals based radiation therapy tumor tracking system. *Radiother Oncol.* 2011 Mar 1;98(3):365–72.
194. Pan CC, Kavanagh BD, Dawson LA, et al. Radiation–Associated Liver Injury. *Int J Radiat Oncol.* 2010 Mar 1;76(3):S94–100.
195. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer | *Annals of Oncology* | Oxford Academic [Internet]. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article/27/8/1386/1741549/ESMO-consensusguidelines>
196. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi–Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 1;27(10):1572–8.

197. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic Single-Dose Radiation Therapy of Liver Tumors: Results of a Phase I/II Trial. *J Clin Oncol*. 2001 Jan 1;19(1):164-70.
198. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 2011 Sep 1;117(17):4060-9.
199. Stintzing S, Grothe A, Hendrich S, et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) or robotic adiosurgery (RRS) for salvage treatment of colorectal liver metastases. *Acta Oncol*. 2013 Jun 1;52(5):971-7.
200. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT, et al. Radiofrequency Ablation in 447 Complex Unresectable Liver Tumors: Lessons Learned. *Ann Surg Oncol*. 2003 Jan 1;10(1):52-8.
201. 1278-3218/\$ – see front matter © 2012 Publie´ par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.05.011> (traitement des métastases hépatiques par radiofréquence)
202. Dupuy DE, Zagoria RJ, Akerley W, Mayo-Smith WW, Kavanagh P V, Safran H. Percutaneous radiofrequency ablation of malignancies in the lung. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 57-9
203. Smith SL, Jennings PE. Lung radiofrequency and microwave ablation: A review of indications, techniques and post-procedural imaging appearances. *Br J Radiol* 2015;88. DOI:10.1259/bjr.20140598.
204. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, Ginsberg RJ, Girard P, Goldstraw P, Johnston M, et al. Long-Term Results of lung metastasectomy: Prognostic Analyses based on 5206 Cases. *J Thoracic and Cardiovascular Surgery – The International Registry of Lung metastases*. 1997, 113, S. 37- 49

205. Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Ishii H, Tomita K, Uka M, Makimoto S, Kanazawa S. Lung cancer ablation: complications. *Semin Intervent Radiol*. 2013, 30, S. 169–175.
206. Brace CL, Hinshaw JL, Laeseke PF, Sampson LA, Lee FT. Pulmonary thermal ablation: comparison of radiofrequency and microwave devices by using gross pathologic and CT findings in a swine model. *Radiology*. 2009, 251, S. 705–7011.
207. Hinshaw JL, Sampson L, Lee FT, Laeseke PF, Brace CL. Does select intubation increase ablation zone size during Pulmonary cryoablation? *J Vasc Interv Radiol*. 2008, 19, S. 1497–1501
208. Palussière J, Marcet B, Descat E, Deschamps F, Rao P, Ravaud A, Brouste V, de Baère T. Lung tumor treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2011, 34, S. 989–997.
209. Christoph J. Ackermann, Markus Joergera, Lukas Hechelhammer, Michael Schmücking, d, Tino Schneidere, Christian Rothermundt, André Dutlyf, Martin Früha, Méthodes de traitement locales en cas d'oligométastases pulmonaires, *metasta SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MEDICAL SUISSE* 2015;15(42):942–947
210. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. A retrospective comparison of microwave ablation vs. radiofrequency ablation for colorectal cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014 Dec;21(13):4278–83. PubMed PMID: 24889486. Pubmed Central PMCID: 4529120.
211. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2012 May 30. PubMed PMID: 22648977.
212. F. Leblanc, C. Laurent, E. Rullier, Peut-on se passer d'un curage ganglionnaire dans le cancer du rectum ? Service de chirurgie digestive, hôpital Saint-André, Bordeaux. *Chir* 2008, 145, Hors Série IV • © 2008. Elsevier Masson SAS.

213. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, Sawada T. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2001 Sep;44(9):1274–80.
214. Heald RJ, Ryall D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479–82.
215. Jean-Louis Jouve, Anne-Laure Villing
Traitement des cancers colorectaux Médecine thérapeutique. Volume 3, Numéro 5, 401–7, Mai 1997, THERAPEUTIQUE
216. Nissan A, Guillem JG, Paty PB, Douglas Wong W, Minsky B, Saltz L, Cohen AM
Abdominoperineal resection for rectal cancer at a specialty center. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 27–36.129
217. Christophe Laurent, Eric Rullier
Traitement des cancers du bas rectum ; Hépto-Gastro. Volume 14, 45–53, Numéro spécial : Traitement du cancer colorectal en 2007, Mini-revue
DOI : 10.1684/hpg.2006.0002
218. Rullier E, Zerbib F, Laurent C, Bonnel C, Caudry M, Saric J, et al.
Intersphincteric resection with excision of internal anal sphincter for conservative treatment of very low rectal cancer.
Dis Colon Rectum 1999 ; 42 : 1168–75.
219. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD.
The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence ? *Br J Surg* 1982 ; 69(10):613-616
220. Williams NS et al.
Reappraisal of the 5 centimeter rule of distal extension for carcinoma of the rectum :
a study of intramural spread of patients survival. *Br J* 1983 ;70 : 150–154

221. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical Resection of Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer: A Systematic Review of Published Series. *Ann Thorac Surg* 2007; **84**: 324–38.
222. T. Prot N. Halkic N. Demartines , Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques de cancer colorectal , *Rev Med Suisse* 2007; volume 3. 32414
223. FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003 ? Recommandations de la Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD). 1ere partie. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; **26**:1140–64.
224. Recommandations pour la pratique clinique en cancerologie [CD-ROM]. 2nd ed. Paris: FNCLCC, John Libbey EUROTEXT, 1998. SOR.
225. Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; **27**:B1– B104.
226. Chiche L. Quelles métastases hépatiques sont résecables d'emblée ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; **27** (suppl2):B41–B62
227. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; **240**:1052–61
228. Rivoire M. Peut-on rendre résecables des métastases hépatiques initialement non résecables ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; **27**(suppl2):B88–B104.
229. Wildi SM, Gubler C, Hany T, Petrowsky H, Clavien PA, Jochum W, et al. Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J Clin Ultrasound* 2008; **36**:20–6

230. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases *J Gastrointest Surg* 2006;10:86–94.
231. De Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contra indication to surgery? *Ann Surg* 2008;248:626–37
232. Ayav A, Navarra G, Basaglia E, Tierris J, Healey A, Spalding D, et al. Results of major hepatectomy without vascular clamping using radiofrequency-assisted technique compared with total vascular exclusion. *Hepatogastroenterology* 2007;54:806–9.
233. Benoist S, Salabert AS, Penna C, Karoui M, Julie C, Rougier P, et al. Portal triad clamping (TC) or hepatic vascular exclusion (VE) for major liver resection after prolonged neoadjuvant chemotherapy? A case–matched study in 60 patients. *Surgery* 2006;140:396–403
234. Rahbari NN, Koch M, Mehrabi A, Weidmann K, Mutschall E, Kahlert C, et al. Portal triad clamping versus vascular exclusion for vascular control during hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:558–68
235. Gurusamy KS, Sheth H, Kumar Y, Sharma D, Davidson BR. Methods of vascular occlusion for elective liver resections. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jan 21;(1):CD007632
236. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007–16
237. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal

- cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208–15.
238. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939–45.
239. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008;26:3672–80
240. Si-Ming Xie, Jun-Jie Xiong, Xue-Ting Liu et al. Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Nature Scientific Reports* 2017. Article number: 1012.
241. Fretland AA, Dagenborg VJ, Bjornelv GMW et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2017
242. Broering DC, Hillert C, Krupski G, et al. Portal vein embolization vs. Portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2002;6:905–13.
243. Elias D, Detroz B, Lasser P, Plaub B, Jerbi G. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *Am J Surg* 1995;169:254–60.
244. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, Brody LA, Schwartz L, Tuorto S, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2008;24:451–5
245. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232:777–85.
246. Elias D, Santoro R, Ouellet JF, Osmak L, de Baere T, Roche A. Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and left liver tumor radiofrequency

- ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1788–91.
247. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, Donadon M, Mullen JT, Eng C, et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:1498–504
248. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008;248:994–1005
249. Hammoud MA, Mc Cutcheon IE.
Colorectal carcinoma and brain metastases : distribution; treatment and survival. *Ann Surg Oncol* 1996; 3 : 453–463.
250. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A, Celebrezze J Jr, Galanduk S, Orangio G, Hyman N, Bokey L, Tietz E, Kirchdorfer B, Medich D, Tietze M, Hull T, Hammel J. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg.* 2007 Sep;246(3):481–8; discussion 488–90.
251. Société savant des maladies et cancers digestives. *Cancer du rectum* (mise à jour mars 2016); 2016, <http://www.tncd.org/n.d> [Consulté le 6/11/16].
252. Peiffert D, Créhange G, Vendrely V, Baumann A-S, Faivre J-C, Huger S, et al. Radiotherapy of rectal carcinoma. *Cancer Radiother J Soc Fr Radiother Oncol* 2016; Suppl. 20: S179–82. <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.043>.
253. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for Liver Metastases: A Review of Evidence. *Int J Radiat Oncol.* 2012 Mar 1;82(3):1047–57.

254. Weiser MR, Jarnagin WR, Saltz LB. Colorectal cancer patients with oligometastatic liver disease: what is the optimal approach? *Oncology*. 2013 Nov 1;27(11):1074-1074
255. Pagès P-B, et al. Chirurgie des métastases pulmonaires des cancers colorectaux : facteurs prédictifs de survie. *Revue des Maladies Respiratoires* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2016.02.006>
256. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3481-91
257. Mentha G, Maino PA, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93:872-8
258. Bydder S, Spry NA, Christie DR, et al. A prospective trial of short-fractionation radiotherapy for the palliation of liver metastases. *Australas Radiol*. 2003 Sep 1;47(3):284-8.
259. Martinive P, Vandaele D, Lennerts E, Polus M, Coimbra C, Kohnen L, et al. la radiothérapie dans le cancer du rectum: quand, comment et pourquoi ? *Rev Med Liège* 2014; 69: Supp. I : 37-46.
260. Aparicio T, Ducreux M, Chaussade S. 5-fluorouracil: metabolism and current indications in digestive cancer treatment. *Gastroenterol Clin Biol*. 2002 Jan;26(1):38-47.
261. Chatelut E. Cours de pharmacologie en Cancérologie, pharmacie 4ème année. 2010.
262. F. Thomas. Cours de pharmacologie sur les anticancéreux, UE BTC (Biologie et thérapeutique des cancers). 2010
263. THOMAS M. MATEAUS C. : Radiodermites. *THERAPEUTIQUE DERMATOLOGIQUE*. 7 Novembre 2013.

264. Yoann POINTREAU, Radiothérapie : toxicité et gestion, Le nouveau Cancérologue / Octobre / Novembre / Décembre 2012 / Volume 05 / Numéro 04
265. MARIJNEN C Impact of Short-term Preoperative Radiotherapy on Health-Related Quality of Life and Sexual Functioning in Primary Rectal Cancer
J. of Clin. Oncol, Vol.23, N°9(March), 2005: pp.1847-1858
266. COURCAULT Elise, Prévention des effets secondaires de l'oxaliplatine par une approche pharmacogénétique, thèse 2012-2013
267. F.Thomas. Cours de pharmacologie sur les anticancéreux, UE BTC (Biologie et thérapeutique des cancers). 2010
268. THOMAS M. MATEAUS C. : Radiodermites. THERAPEUTIQUE DERMATOLOGIQUE. 7 Novembre 2013.
269. Stephens RJ, Thompson LC, Quirke P et al. Impact of shortcourse Preoperative radiotherapy for rectal cancer on patient's quality of life: data from the medical research council CR07/National Cancer Institute of Canada clinical trials Group C016 randomized clinical trial. J Clin Oncol 2010; 28: 4233-4239
270. Radiation therapy for rectal cancer: Monocentric study in an African Cancer Institute, Joliot Curie Institute in Dakar, Senegal 33-42
Dieng M M, Gaye PM, Diouf D, Ka S, Fall MCG, Ba B, Diene PM, Dem A.
271. Salama JK, Milano MT. Radical irradiation of extracranial oligometastases. J Clin Oncol 2014; 32(26):2902-12.
272. Lee JH, Lee JH, Jang HS et al. Hypofractionated radiotherapy with tomotherapy for patients with hepatic oligometastases: Retrospective analysis of two institutions. Clin Exp Metastasis 2013; 30(5):643-50.
273. Salama JK, Hasselle MD, Chmura SJ et al. Stereotactic body radiotherapy for multisite extracranial oligometastases: final report of a dose escalation trial in patients with 1 to 5 sites of metastatic disease. Cancer 2012; 118(11):2962-70.

274. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol*2009;27:1572-8.
275. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol*2009;27(10): 1579-84
276. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S et al. A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *RadiatOncol*2012;7:164
277. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*2014;25: iii1-iii9.
278. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *LancetOncol*2013;14: 1208-15.
279. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. Association Française de Chirurgie. *Cancer* 1996;77:1254-62.
280. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*1999;230:309-21.
281. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. A bi-institutional analysis. *Ann Surg*2002;235:863-71.

282. Schül S, Dittmar Y, Knösel T, *et al.* Long-term results and prognostic factors after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2012; 537-45.
283. Tampellini M, Ottone A, Bellini E, *et al.* The role of lung metastasis resection in improving outcome of colorectal cancer patients: results from a large retrospective study. *Oncologist* 2012; 17: 1430-8.
284. Suzuki H, Kiyoshima M, Kitahara M, Asato Y, Amemiya R. Long-term outcome after surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Ann Thorac Surg* 2015; **99**: 435-40.
285. Kim S, Kim H, Hong Y, Kim D, Jung D, Oh J, Kim M, *et al.* The outcome of pulmonary metastasectomy from colorectal cancer and the role of postoperative chemotherapy. Data presented at the 2009 ASCO Gastrointestinal cancers Symposium, San Francisco. 2009
286. Vibert E, Canedo L, Adam R. Strategies to treat primary unresectable colorectal liver metastases. *Semin Oncol* 2005; 32(suppl 8): S33-S39.
287. Bismuth H, Adam R, Lévi F, *et al.* Resection of non resectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-22.
288. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Burri SH *et al.* Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for lung metastases. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1579-84.
289. Wang Z, Kong QT, Li J *et al.* Clinical outcomes of cyberknife stereotactic radiosurgery for lung metastases. *J Thorac Dis* 2015; 7(3): 407-12.

290. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol* 2008; 9: 621–8.
291. Smith SL, Jennings PE. Lung radiofrequency and microwave ablation: A review of indications, techniques and post-procedural imaging appearances. *Br J Radiol* 2015; 88. DOI:10.1259/bjr.20140598
292. 1278–3218/\$ – see front matter © 2012 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société française de radiothérapie oncologique (SFRO). <http://dx.doi.org/10.1016/j.canrad.2012.05.011> (traitement des métastases hépatiques par radiofréquence)
293. Palma D, Lagerwaard F, Rodrigues G, Haasbeek C, Senan S. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer in patients with severe COPD: Stereotactic radiotherapy outcomes and systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, 82, S. 1149–56.
294. Milano MT, Katz AW, Zhang H, Okunieff P. Oligometastases treated with stereotactic body radiotherapy: long-term follow-up of prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012, 83, S. 878–886.
295. Guckenberger M, Allgäuer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer in routine clinical practice: a patterns-of-care and outcome analysis. *J Thorac Oncol.* 2013. 8, S. 1050–1058.
296. Bonichon F, Palussière J, Godbert Y, Pulido M, Descat E, Devillers A, Meunier C, et al. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET/CT for assessing response to radiofrequency ablation treatment in lung metastases: a multicentre retrospective study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013, 40, S. 1817–1827.

297. Soga N, Yamakado K, Gohara H, Takaki H, Hiraki T, Yamada T, Arima K, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for unresectable pulmonary metastases from renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009, 104, S. 790–794.
298. Yamakado K, Inoue Y, Takao M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, Kashima M, et al. Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol. Rep.* 2009, 22, S. 885–891.
299. Gillams A, Khan Z, Osborn P, Lees W. Survival after radiofrequency ablation in 122 patient with inoperable colorectal lung metastases. *Cardiovasc Intervent Radiolog.* 2013, 36, S. 724–730.
300. Hiraki T, Gohara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation as treatment for pulmonary metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014, 28, S. 988–996.
301. outcome of image-guided percutaneous radiofrequency ablation of lung metastases: an open labeled prospective trial of 148 patients. *Ann Oncol.* 2010, 21, S. 2017–2022.
302. Palussière J, Marcet B, Descat E, Deschamps F, Rao P, Ravaud A, Brouste V, de Baère T. Lung tumor treated with percutaneous radiofrequency ablation: computed tomography imaging follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011, 34, S. 989–997.
303. Chan VO, McDermott S, Malone DE, Dodd JD. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Lung Tumors Evaluation of the Literature Using Evidence-based Techniques. *Journal of thoracic imaging.* 2011, 26, S. 18–26.
304. Chua TC, Sarkar A, Saxena A, Glenn D, Zhao J, Morris DL. Long-term
301. Niibe Y, Hayakawa K. Oligometastases and oligo-recurrence: the new era of cancer therapy. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:107–11.

305. Niibe Y, Kuranami M, Matsunaga K et al. Value of high dose radiation therapy for isolated osseous metastasis in breast cancer in terms of oligo-recurrence. *AnticancerRes*2008;28(6B):3929–31.
306. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(4) 710–7.

