

Année 2022

N° : MS65/22

## *Mémoire de fin d'études*

*Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité*  
*en : **RADIOTHERAPIE***

*Intitulé*

***TRAITEMENT NEOADJUVANT TOTAL DANS LE  
CANCER DU RECTUM LOCALEMENT AVANCE :  
PROPOSITION DU CIRCUIT PATIENT  
A L'INSTITUT NATIONAL D'ONCOLOGIE***

*Présenté par :*  
**Docteur Maroua BENLEMLIH**

*Sous la direction du :*  
**Professeur Hanan EL KACEMI**  
*Service de Radiothérapie*

## Liste des abréviations

<b>AAP</b>	: Amputation abdominopérinéale
<b>ACE</b>	: Antigène carcino-embryonnaire
<b>ADK</b>	: Adénocarcinome
<b>ASCO</b>	: American society of clinical oncology
<b>CTV</b>	: Clinical target volume
<b>ECG</b>	: Electrocardiogramme
<b>EMVI</b>	: Envahissement veineux extra-mural
<b>GTV</b>	: Gross target volume
<b>HDV</b>	: Histogramme dose-volume
<b>ICRU</b>	: International commission on radiation units
<b>IIC</b>	: Intervalle inter-cures
<b>IRM</b>	: Imagerie par résonance magnétique
<b>MRC</b>	: Marge de résection circonférentielle
<b>OAR</b>	: Organe à risque
<b>pCR</b>	: Réponse histologique complète
<b>PTV</b>	: Planning target volume
<b>RC3D</b>	: Radiothérapie conformationnelle 3 dimensions
<b>RCC</b>	: Radiochimiothérapie concomitante
<b>RCP</b>	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
<b>RTOG</b>	: Radiation therapy oncology group
<b>SG</b>	: Survie globale
<b>SSR</b>	: Survie sans rechute
<b>TDM TAP</b>	: TDM thoracoabdominopelvienne
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>TME</b>	: Exérèse totale du mésorectum
<b>TNT</b>	: Traitement néoadjuvant total
<b>TPS</b>	: Système de planification de traitement



# *Sommaire*

<b>I. Introduction</b> .....	2
<b>II. Objectifs du travail</b> .....	4
<b>III. Domaine d'application</b> .....	6
<b>IV. Prérequis et rappels</b> .....	8
A. Classification anatomique .....	8
B. Rôle de l'IRM .....	9
C. Classification anatomo-pathologique .....	10
D. Réponse histologique .....	12
E. Protocole RCC .....	13
<b>V. Nouveau Paradigme: « TNT »</b> .....	15
<b>VI. Rationnel</b> .....	17
<b>VII. Analyse détaillée des essais phares</b> .....	19
A. Essai PRODIGE 23 .....	19
B. RAPIDO Trial .....	21
C. OPRA Trial.....	24
<b>VIII. Recommandations internationales</b> .....	27
A. NCCN 2021 .....	27
B. THESAURUS 2021 .....	27
<b>IX. Proposition de Circuit Patient INO</b> .....	30
A. Consultation d'accueil .....	30
B. RCP .....	31
C. Oncologie médicale : chimiothérapie d'induction .....	32
C.1. Dossier médical .....	32
C.2. Le bilan pré-thérapeutique .....	34
C.3. Protocole de chimiothérapie d'induction.....	34

C.4. Toxicités aiguës .....	35
D. Déroulement de la radiothérapie .....	35
D.1. Préparation du patient .....	35
D.2. Simulation : Positionnement du patient et systèmes de contention.....	36
D.3. Positionnement du point de référence (REF) .....	36
D.4. Acquisition des données anatomiques .....	36
D.5. Délimitation des volumes cibles et organes à risque .....	37
1. Préparation à la délimitation .....	37
2. Délimitation de volumes cibles .....	37
3. Délimitation des OAR .....	39
D.6. Planification dosimétrique et Validation du plan de traitement .....	40
D.7. Déroulement du traitement RCC .....	41
1. Délai CHT-début RCC .....	41
2. Déroulement de la RCC .....	41
3. Déroulement de la séance .....	42
D.8. Surveillance en cours de radiothérapie .....	42
D.9. Consultation de fin de traitement .....	43
E. Chirurgie .....	44
F. Compte-rendu anatomo-pathologique : de la pièce définitive.....	45
G. Oncologie médicale : Chimiothérapie adjuvante .....	45
H. Surveillance post thérapeutique .....	46
<b>Conclusion</b> .....	47
<b>Résumés</b> .....	49
<b>Annexes</b> .....	53
<b>Références/ Bibliographie</b> .....	75



# *Introduction*

## **I. Introduction**

La radiochimiothérapie concomitante suivie de chirurgie avec exérèse totale du mésorectum constitue depuis 2004 suite à l'essai phare de l'EORTC 22291 [1] le traitement standard des cancers du rectum localement avancés à savoir les stades II et III avec diminution du taux de rechutes locales à moins de 5% à 5 ans. Cependant, 25 à 30% des cas développent des rechutes métastatiques.

Par ailleurs, aucun essai randomisé n'a prouvé le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dont l'observance thérapeutique reste difficile à cause des complications postopératoires, d'où le concept émergent d'intensifier le traitement en néo-adjuvant.



# *Objectifs du travail*



## **II. Objectifs du travail**

Bien connaître ce nouveau concept de TNT afin de le valider comme standard thérapeutique des cancers du rectum localement avancés au sein de l'institut National d'oncologie. Ceci passe par la bonne sélection des patients, l'établissement d'un circuit clair et bien codifié au sein de l'hôpital, ainsi qu'une bonne collaboration entre les différents intervenants à savoir le radiologue, le chirurgien, l'oncologue, le radiothérapeute et l'anatomopathologiste.

Une fois mis en place, une étude prospective non interventionnelle de notre expérience sera menée avec comme objectif principal la survie sans maladie à 3 ans et comme objectifs secondaires la survie sans rechute locorégionale, la survie sans métastase, la survie globale ainsi que le taux de pCR et les toxicités des différents traitements.



*Domaine d'application*

### **III. Domaine d'application**

Homogénéiser les pratiques thérapeutiques et intégrer le « TNT » comme standard thérapeutique au sein de notre Institut dans la prise en charge des patients porteurs d'un cancer du rectum localement avancé.



# *Prérequis et rappels*

## IV. Prérequis et rappels

### A. Classification anatomique : [2]

Les examens les plus fiables pour différencier les différents étages du rectum sont le **toucher rectal**, la **rectoscopie rigide** (l'utilisation d'un endoscope souple expose à de nombreuses erreurs en pratique, surestime les distances), **l'échographie endorectale** et **l'IRM**.

L'examen TDM est moins performant que l'IRM pour visualiser la tumeur.

Les distances sont étalonnées par rapport à la marge anale, mesure la plus reproductible, ou par rapport au bord supérieur du sphincter ; cette mesure est importante pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne, la longueur du canal anal étant variable d'un individu à l'autre (2 à 4 cm). Le siège de la tumeur est défini à partir de son pôle inférieur.

- bas rectum : 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter
- moyen rectum : > 5 à 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter
- haut rectum : > 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter
- jonction rectum-sigmoïde > 15 cm ou au-dessus du corps de la 3<sup>ème</sup> vertèbre sacrée

## **B. Rôle de l'IRM :**

Actuellement, l'IRM est la technique de référence [3] pour :

- La stadification locorégionale initiale du cancer du rectum
  - La tumeur : morphologie, localisation, extension pariétale et extra-murale, la MRC, la distance par rapport aux sphincters et l'atteinte des organes de voisinage
  - L'atteinte ganglionnaire
  - Identifier les facteurs pronostic défavorables : EMVI (= extension de la tumeur aux vaisseaux du méso rectum) qui est un facteur pronostique important et prédictif de la maladie métastatique
- La restadification après traitement néo-adjuvant, permet de :
  - Réévaluer la régression tumorale
  - Replanifier le geste chirurgical
- Le suivi des patients bénéficiant d'une approche thérapeutique non chirurgicale
- Le diagnostic précoce d'une récurrence locale au cours du suivi après traitement local et la planification de sa prise en charge

## **C. Classification anatomo-pathologique [2]**

Source : Classification AJCC TNM des tumeurs malignes, 8ème édition, 2017

### **T : Tumeur primitive**

Tx : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 : Pas de signe de tumeur primitive

Tis : Carcinome in situ

T1 : Tumeur envahissant la sous muqueuse

T2 : Tumeur envahissant la musculature

T3 : Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou per-rectaux non péritonisés

T4 : T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral

T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures

### **N : Adénopathies régionales**

Nx : Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux

N0 : Pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1a : métastase dans un seul ganglion régional

N1b : métastase dans 2 à 3 ganglions régionaux

N1c : nodules tumoraux dans la sous séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique

N2 : Métastase dans 4 ou plus ganglions régionaux

N2a : métastase dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b : métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

A noter que :

- Pour le rectum, les ganglions régionaux sont représentés par : les rectaux supérieurs, moyens et inférieurs (hémorroïdal), mésentériques inférieurs, iliaques internes (mésorectal), latéro-sacrés, pré-sacrés, promontoire sacré (Gerota)
- Les métastases dans des ganglions autres que ceux cités ci-dessus sont classées comme des métastases à distance.

### **M : Métastases à distance**

M0 : Pas de métastase à distance

M1 : Présence de métastase à distance

M1a : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux) sans métastase péritonéale

M1b : métastases dans plus d'un organe

M1c : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes



## Groupement par stade

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

### **D. Réponse histologique [2]**

La régression tumorale correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement néoadjuvant. Elle est différente de l'évaluation du stade ypTNM. Elle s'évalue de façon semi quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur.

Elle s'appuie sur différentes classifications de reproductibilité variable, dont la plus ancienne est celle de **Dworak** (1997). Ces classifications comportent 3 à 5 grades et vont des réponses complètes à l'absence de réponse. Elles fournissent un bon témoin de radiosensibilité et chimio-sensibilité de la tumeur. Elle est associée à un très bon pronostic.

Il est recommandé de préciser en plus de la marge circonférentielle et du stade ypTNM, le degré de réponse histologique. Les classifications actuelles ne prennent pas en considération les phénomènes de régression pouvant concerner des ganglions initialement métastatiques qui peuvent présenter des régressions partielles ou totales (stérilisation). Ceci pourrait refléter l'impact des traitements d'induction mais reste à valider.

Des réponses particulières au traitement d'induction telles que la réponse colloïde peuvent s'observer dans les adénocarcinomes du rectum. Il s'agit de flaques de mucine contenant des cellules adénocarcinomateuses ou acellulaires. Ce type de réponse est observé dans environ 30% des adénocarcinomes du rectum après traitement néoadjuvant. La réponse colloïde acellulaire devrait être considérée comme une réponse histologique complète.

## **E. Protocole RCC**

Avant l'avènement du TNT, le traitement standard des tumeurs rectales localement avancées était la RCC néoadjuvante à la chirurgie, selon le protocole dit CAP50 :

- RTH à la dose de 45-50 Gy en normo fractionné
- CHT type capécitabine 1600 mg/j en deux prises à 12h d'intervalle les jours de RTH



*Nouveau Paradigme :*  
*« INT »*

## **V. Nouveau Paradigme : « TNT »**

Le concept du traitement total néoadjuvant est de pouvoir administrer toutes les thérapeutiques systémiques adjuvantes avant le geste chirurgical en intensifiant la chimiothérapie préopératoire principalement à base d'oxaliplatine. Par contre, plusieurs points restent à éclaircir :

- Quels sont les patients à classer « haut risque » qui bénéficieront le plus de cette approche
- la séquence thérapeutique idéale reste moins claire : Commencer par une chimiothérapie avant la RCC ou plutôt par la radiothérapie.
- Quel protocole d'irradiation : schéma court ou schéma long ?
- Et quelle chimiothérapie utiliser ? place de l'irinotécan ?



## **VI. Rationnel**

1. Contrôler précocement la maladie micro-métastatique
2. Améliorer le taux de pCR
3. Meilleure compliance au traitement :
  - a. Moins de 50% des patients totalisent les cures de chimiothérapie adjuvante
  - b. CHT adjuvante délivrée tardivement : jusqu'à 6 mois après diagnostic
4. Améliorer le Downstaging et évaluer in vivo la chimio-sensibilité tumorale
5. Réduire la durée de l'iléostomie de protection



*Analyse détaillée  
des essais phares*

## VII. Analyse détaillée des essais phares

Dans cet esprit, deux études phase III randomisées, hollandaise, française ainsi qu'une étude phase II américaine ont été présentés à L'ASCO 2020. Nous détaillerons ces essais afin d'évaluer l'intérêt de la stratégie TNT dans les cancers du rectum localement avancés.

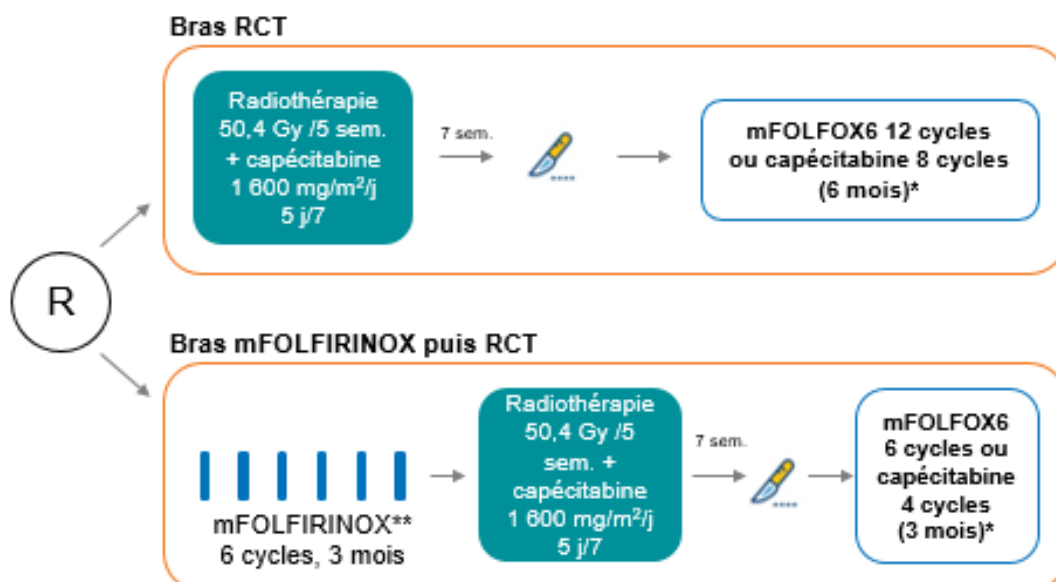
### A. Essai PRODIGE 23 [4]

Etude française Phase III randomisée multicentrique, sur **461** patients, qui ont été recensés entre Juin 2012 et Juin 2017.

#### Critères d'inclusion :

- Age 18 à 75 ans, PS=0-1
- ADK rectal <15 cm de la marge anale
- IRM pelvienne : T3 à risque de récurrence locale ou T4, Nx

#### Randomisation : [5]





- Bras expérimental : Chimiothérapie première pendant 3 mois de **Folfirinox (6cycles)** suivie de la **RCC** (50,4Gy/5semaines+capécitabine 1600mg/m<sup>2</sup> 5jours/7) puis **TME** suivie de **chimiothérapie adjuvante** (FOLFOX ou capécitabine pendant 3 mois)
- Bras standard : **RCC** (50,4Gy/5semaines+capécitabine 1600mg/m<sup>2</sup> 5jours/7) suivie de **TME** puis **chimiothérapie adjuvante** à base de **12 cycles de FOLFOX** ou **8 cures de capécitabine**

### Objectifs :

- Principal : survie sans maladie
- Secondaires : la toxicité, le taux de réponse complète pathologique (YpT0N0), survie globale et la qualité de vie.

### Résultats : ANNEXE 1

- Amélioration de la **survie sans maladie** à 3 ans (75,7 % vs 68,5 %, **p=0,034**) et une amélioration de la **survie sans métastase** (78,8 % vs 71,7 %, **p=0,017**).
- Pas de différence significative sur le taux de récurrence locale ni sur la survie globale à 3 ans
- Pour la survie globale, les résultats ne sont pas encore matures
- **Taux de réponses complètes** (ypT0N0) nettement supérieurs dans le groupe TNT (27,8 % vs 12,1 %, **p<0,001**)

- La chimiothérapie adjuvante était **mieux tolérée** dans le groupe TNT (toxicité grade 3-4 : 44,4 % vs 74,1,  $p < 0,001$  ; neuropathie périphérique 11,7 % vs 20,7 %,  $p = 0,033$ ), et la dose cumulée médiane d'oxaliplatine administrée était supérieure dans le groupe TNT (808 mg/m<sup>2</sup> vs 745 mg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,009$ )
- Une bonne **qualité de vie** pour le bras TNT (moins d'impuissance sexuelle et d'incontinence fécale relative à une bonne chirurgie)

**Conclusion :** La stratégie TNT péri-opératoire utilisant la trichimiothérapie mFOLFIRINOX réduit considérablement le risque de rechute métastatique de 31% à 3 ans avec une toxicité gérable et une stérilisation ypT0NO, sans retarder pour autant la suite du traitement RCC, Chirurgie, ou chimiothérapie adjuvante et avec une meilleure qualité de vie.

\* Point fort de l'étude : même schéma de RCC dans les deux bras et chimiothérapie adjuvante dans les deux bras ce qui permet une comparaison optimale

## **B. RAPIDO Trial [6]**

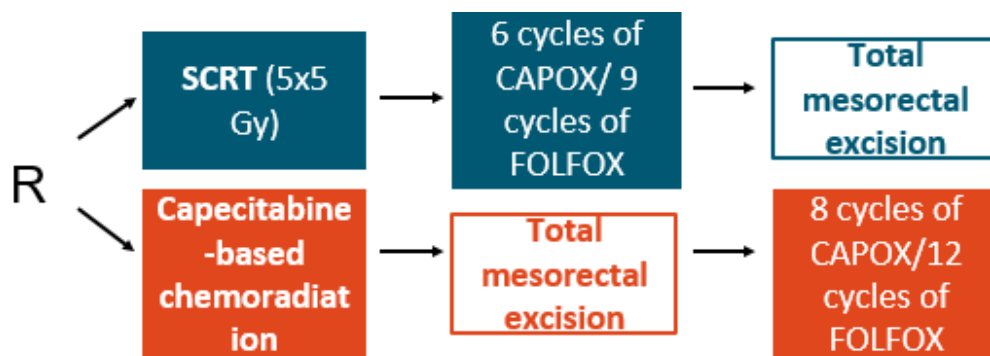
Etude multicentrique randomisée phase III, conduite entre 2011 et 2016, portant sur **920** patients ayant un OMS 0-1 avec adénocarcinome rectal localement avancé non métastatique

### **Critères d'inclusion :**

- Age > 18 ans avec preuve diagnostique histologique, ADK <16 cm de la marge anale
- IRM pelvienne avec un des critères suivants :

- T4a ou T4b
- cN2
- EMVI
- MRC ≤ 1mm
- Envahissement ganglionnaire latéral

**Randomisation :** [7]



- Bras expérimental TNT : **radiothérapie courte 5x5 Gy** suivie d'une chimiothérapie néoadjuvante par **6 cycles de CAPOX** ou **9 cycles de FOLFOX4** puis chirurgie 2 à 4 semaines après le dernier cycle de chimiothérapie, pas de chimiothérapie adjuvante
- Bras contrôle : **RCC CAP50** suivie d'une chirurgie après 6 à 10 semaines d'attente puis **chimiothérapie optionnelle** selon les centres par 8 cycles de CAPOX ou 12 cycles de FOLFOX4

**Objectifs :**

- Principal : le taux d'échec de traitement défini par la présence d'une

rechute locorégionale ou métastatique

- Secondaires : la survie globale, taux de R0 (>1mm), réponse complète pathologique, toxicité, qualité de vie à 3ans.

## Résultats : ANNEXE 2

- La probabilité cumulée à 3 ans d'**échec du traitement** lié à la maladie était significativement abaissée dans le groupe TNT (23,7 % vs 30,4 %, **p=0,019**). Ceci était principalement lié à une diminution du risque cumulé à 3 ans d'apparition de **métastases à distance** dans le groupe TNT (20,0 % vs 26,8 %; **p=0,0048**).
- Pas de différence entre les 2 groupes sur le taux de récurrences locales (8% pour le groupe TNT vs 6 %, p=0,12).
- Le taux de **réponse complète anatomopathologique** plus important dans le groupe TNT (28 % vs 14 %, **p<0,0001**).
- La survie globale à 3 ans n'était pas impactée par le bras de traitement (89,1 % pour le groupe TNT vs 88,8 % pour le groupe contrôle, p=0,59).
- La **tolérance** globale des traitements semble similaire puisque 85 % des patients ont reçu l'ensemble des chimiothérapies dans le groupe TNT contre 90% dans le groupe contrôle mais dans le groupe contrôle seulement 42,4 % ont reçu une chimiothérapie adjuvante qui a dû être interrompue pour des problèmes de tolérance chez 37 % des patients.
- A noter également que le taux de **complications post opératoires** grade IV-V était significativement plus important dans le bras

expérimental ( $p=0,04$ ).

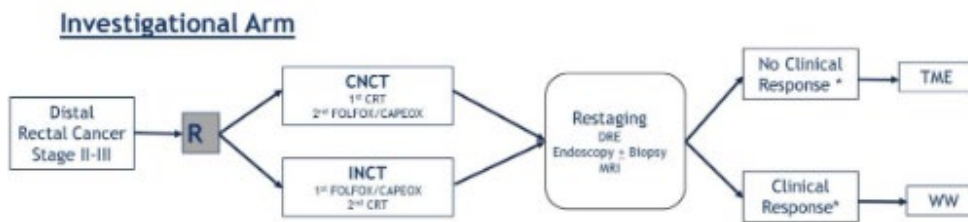
- Une analyse des données à 5 ans montre : une diminution du **taux d'échec du traitement** ( $p=0,05$ ), un risque accru de **rechutes locales** ( $p=0,03$ ), une réduction des **métastases à distance** ( $p=0,011$ ) et pas d'impact sur la survie globale.

**Conclusion :** Le traitement TNT hollandais Radiothérapie courte-Bichimiothérapie-TME améliore significativement le taux de pCR en la doublant et réduit de 7% le taux d'échec du traitement à 3 ans. L'update de l'essai à 5 ans montre une augmentation des complications post-opératoires et du risque de rechutes locales.

\* Point négatif de l'étude : Pas le même schéma de radiothérapie dans les deux bras et pas de chimiothérapie adjuvante dans le bras expérimental.

### **C. OPRA Trial :** Organ Preservation of Rectal Adenocarcinoma

- C'est un essai de Phase II non randomisé, s'intéressant à une autre stratégie thérapeutique notamment la séquence de TNT et préservation d'organe.
- Cet essai a porté sur **359** patients, ayant un adénocarcinome du bas rectum (indication initiale d'AAP ou d'anastomose colo-anale) stade II et III
- **Randomisation :**



- Bras 1 : Chimiothérapie d'induction par Folfox ou capox puis RCC
- Bras 2 : RCC suivie de chimiothérapie
- Après les deux stratégies, la réponse était évaluée par endoscopie et IRM. En cas d'absence de réponse clinique, les patients subissaient naturellement une TME et dans le cas contraire, les patients étaient surveillés WW (watch and wait)

- **Résultats :**

- Le critère de jugement principal était la **survie sans rechute** à 3 ans
- L'objectif primaire de l'étude n'a pas été atteint et le taux de survie sans rechute à 3 ans était de 77% (Bras 1) versus 78% (Bras 2).
- La séquence TNT n'a pas d'impact sur la survie sans métastase.
- Après un recul de 2 ans, la stratégie type RCC puis chimiothérapie permettait plus souvent une **conservation d'organe** (59% à 3 ans versus 43%, **p=0.007**) mais avec un même taux de réponse histologique.

- **Conclusion :** un suivi plus long avec des études prospectives est nécessaire avant de valider la stratégie «Watch and Wait» comme standard thérapeutique



*Recommandations  
internationales*

## VIII. Recommandations internationales

### A. NCCN 2021 [9]

La stratégie TNT est proposée comme un standard thérapeutique pour les tumeurs à haut risque de rechute : T3, T4 et /ou N+ ou en cas de MCR<1mm

Sur l'IRM.

Cependant, la séquence exacte, le type de radiothérapie ainsi que le bénéfice de l'ajout de l'irinotécan restent encore sujet de débat.

Les experts insistent sur le fait que la durée totale de chimiothérapie périopératoire soit autour de 6 mois.

### B. THESAURUS 2021 [10]

**Moyen et bas rectum** : traitement néoadjuvant total puis chirurgie avec exérèse complète du mésorectum :

- Traitement néoadjuvant total : 6 cycles de FOLFIRINOX puis chimio radiothérapie CAP50 associée à une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capécitabine) pour les T3 chez des patients en bon état général (PS 0-1) âgés de 18 à 75 ans (recommandation : grade A).
- Ou traitement néoadjuvant total : radiothérapie courte (5x5Gy) puis chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 pour les T3 à risque (envahissement veineux extramural, CRM≤1mm, cN2, envahissement ganglionnaire pelvien latéral) (recommandation : grade B)



**Tumeurs T4 a risque de résection R1 ou R2 ou certaines T3 N2 avec marges**

**Circonférentielles a risque d'envahissement :**

- TNT : 6 cycles de FOLFIRINOX puis chimioradiothérapie CAP50 associé à une chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de mFOLFOX6 (ou 4 cycles de capécitabine) chez des patients en bon état général (PS 0-1) âgés de 18 à 75 ans (recommandation : grade A).
- Ou TNT : radiothérapie courte (5x5Gy) puis chimiothérapie néoadjuvante par 6 cycles de CAPOX ou 9 cycles de FOLFOX4 (recommandation : grade B)



*Proposition de Circuit  
Patient INO*

## **IX. Proposition de Circuit Patient INO**

Après analyse des deux essais phares, on a décidé d'adopter le schéma Prodiges pour de nombreuses raisons :

- L'update à 5 ans de l'essai Rapido a montré une augmentation du risque de rechutes locales et des complications postopératoires dans le bras expérimental
- Les données sur la SG de l'essai Prodiges, encore immatures certes mais tendent à la significativité

### **A. Consultation d'accueil :**

- Le patient est accueilli au niveau de l'unité d'accueil des nouveaux patients de l'institut par des secrétaires médicales dédiées
- l'ouverture du dossier du patient (informations personnelles, photo, scanner des documents ...) sur le système d'information hospitalier (la plateforme informatique ENOVA)
- Le patient sera vu initialement par le chirurgien viscéraliste qui examinera le malade, complètera le bilan d'extension puis présentera le dossier médical en RCP, le détail de la décision collégiale sera noté sur une fiche RCP dédiée spécialement à cette localisation tumorale (**Annexe 3**)
- Le bilan initial exigé :
  - IRM abdomino-pelvienne
  - TDM thoracique

- ACE initial
- Les données de l'IRM fournies selon un compte-rendu standardisé, comportant les éléments suivants :
  - T : stade, siège, longueur, envahissement des structures de voisinage
  - N : éventuel envahissement ganglionnaire latéral
  - MRC
  - EMVI
  - Eliminer toute métastase hépatique

## **B. RCP :**

- Le dossier des nouveaux malades avec cancer du rectum présenté en RCP digestive, par :
- Le chirurgien viscéraliste pour les malades du centre
- Décision d'inclusion/exclusion du malade du protocole
- Critères d'inclusion :
  - Patient 18-75 ans, OMS=0,1
  - ADK rectal localement avancé :
    - T4
    - T3 a risque de rechute (T3c, d et MRC menacée)
    - Envahissement ganglionnaire latéral
    - EMVI

- MRC menacée
- Critères d'exclusion :
  - Patient adressé d'un autre centre chirurgical
  - Patients M+
  - OMS>ou=2
  - Antécédent de cardiopathie ischémique ou neuropathie périphérique> grade 2
- Remplir la première partie de la fiche d'exploitation dédiée à cet item (**Annexe 4**)
- Intégrer le malade sur la plateforme « Red Cap » pour une meilleure traçabilité
- Le malade sera adressé en consultation d'oncologie médicale

## **C. Oncologie médicale : chimiothérapie d'induction :**

### **C.1. Dossier médical :**

Le dossier du patient sera complété, et comprend habituellement :

#### ➤ L'observation médicale :

- Interrogatoire :
  - Antécédents médicaux et chirurgicaux avec comorbidités (cardiaques, diabète, dyslipidémie...)
  - Antécédents familiaux (de cancer, notion de polypose familiale...)
  - Habitudes toxiques (alcool, tabac....)
  - Traitements en cours

- Histoire de la maladie : début et sévérité des symptômes, évolution, ...
- Examen clinique :
  - Le poids, la taille et l'indice de masse corporelle sont renseignés ainsi que l'état général, statut OMS.
  - Examen locorégional :
    - Données du toucher rectal : Aspect de la tumeur, circonférence, distance par rapport à la marge anale, pôle supérieur, tonicité sphinctérienne
    - Vaginal : cloison recto-vaginale
    - L'examen clinique complet : aires ganglionnaires, foie
- Le bilan d'imagerie : permet de préciser
  - L'extension locorégionale :
    - IRM pelvienne multiparamétrique : Séquences morphologiques (T1 injecté+++ et T2) est un examen primordial pour les tumeurs localement avancées, précise :
      - Stade T et N
      - MRC
      - Atteinte des organes de voisinage génito-urinaires
      - EMVI
  - L'extension à distance :
    - IRM abdominale : pour s'assurer de l'absence de métastase hépatique

- TDM Thoracique : élimine toute métastase pulmonaire

➤ Le compte rendu anatomopathologique de la biopsie doit préciser :

- Le type histologique
- La différenciation
- Invasión vasculaire
- Invasión périnerveuse

➤ Le stade TNM selon la classification AJCC 8eme édition :

Dans le cadre de notre procédure ce sont les stades localement avancés II et III

### **C.2. Le bilan pré-thérapeutique :**

- Bilan biologique récent :
  - Numération de formule sanguine
  - Urée–créatinémie
  - Bilan hépatique
  - Dosage de l'ACE
  - Bilan cardiaque

### **C.3. Protocole de chimiothérapie d'induction**

FOLFIRINOX : 1 cycle/14 jours

Total de 6 cycles (3mois)

**(Annexe 5)**

#### **C.4. Toxicités aiguës :**

- Les toxicités de chaque cure seront notés et gradés selon l'échelle CTCAE V5.0 (**Annexe 6**)
- Sans oublier de noter :
  - Si éventuelle réduction de dose
  - Ou non-respect d'intervalle inter-cures
- Le patient sera adressé en consultation de simulation radiothérapie à C5 pour avoir suffisamment de temps pour établir le plan de traitement et programmer le début de RCC tout en respectant les délais.

#### **D. Déroulement de la radiothérapie :**

##### **D.1. Préparation du patient**

- Accueil du patient et vérification de son ID.
- Explication de la procédure de simulation et le déroulement de la radiothérapie.
- Intérêt de la préparation vésicale et rectale (**Annexe 7**).
- Il est conseillé que la vessie soit confortablement remplie (vider complètement la vessie et le rectum puis boire ½ litre d'eau 30-40min avant le scanner de simulation).



## **D.2. Simulation : Positionnement du patient et systèmes de contention**

- Les patients seront traités en décubitus dorsal, les mains sur la poitrine, avec un système de contention (**ComfortHold**) (Le décubitus dorsal est préféré au DV car il est plus reproductible)
- La contention (**ComfortHold**) est constituée d'une repose genou et d'une cale pied permet une meilleure reproductibilité du traitement
- Repérage de la marge anale par fil plombé est conseillé

## **D.3. Positionnement du point de référence (REF)**

- Alignement à l'aide des 3 lasers muraux : coronal sagittal et frontal
- Positionnement du point de référence (REF) : défini par 3 billes radio-opaques sur le même plan transverse.
- Matérialisation des repères sur le patient (un point antérieur sur la symphyse pubienne et deux points latéraux sur les EIAS dans le même plan)

## **D.4. Acquisition des données anatomiques :**

- Préparation de l'examen sur la console
- Protocole pelvis : prédéfini sur la console au nom de « RECTUM»
- Epaisseur de coupes 3 mm jointives
- Vérifier l'alignement du patient sur le topogramme et vérifier que les 3 points se trouvent sur la même coupe

- Vérification de la réplétion vésicale et la vacuité rectale
- Puis limiter le champ d'acquisition sur le topogramme de face : se situe classiquement entre l'interligne L4–L5 et 2cm sous la limite inférieure des petits trochanters
- Exportation des images scannographiques sous format « DICOM » vers le TPS via réseau intranet

## **D.5. Délimitation des volumes cibles et organes à risque :**

### **1. Préparation à la délimitation :**

- Transfert des images TDM et IRM vers le TPS (**Annexe 8**)
- Importation des images du scanner de simulation et celles de l'IRM en position de traitement si réalisée vers Monaco (**Annexe 9**)
- Recalage-fusion TDM-IRM (**Annexe 10**)

NB : la délimitation se fait sur les images du scanner de simulation en s'aidant des images IRM

### **2. Délimitation de volumes cibles :**

Les volumes cibles sont définis en se basant sur les guidelines de la RTOG, les recommandations belges du groupe Louvain et l'atlas de contourage de l'Australian GastroIntestinal Trials Group (AGITG)

Volumes cibles selon le schéma normofractionné : Recommandations du RTOG [11]

<u>Volumes cibles</u>	<u>Description</u>	<u>Dose</u>
<b>GTV T</b>	Tumeur macroscopique visible à l'IRM pelvienne et appréciée au toucher rectal	
<b>GTV N</b>	Adénopathie macroscopique	
<b>CTV T</b>	HR : GTV T + 2 cm cranio-caudal en incluant le mésorectum RI : GTV T + 2 cm cranio-caudal en incluant le mésorectum, espace présacré (FIR et sphincter anal si macroscopiquement envahis)	
<b>CTV N</b>	HR : GTV N + 7mm RI : Ganglions iliaques internes, obturateurs et présacrés	
<b>PTV</b>	HR : CTV T HR + CTV N HR + 1 cm RI : CTV T RI + CTV N RI + 1 cm	50Gy (2Gy /fr) 46Gy (2Gy /fr)

A noter qu'un consensus international a été publié par Valentini et al en 2016 [12] : limites des différentes aires ganglionnaires, et les indications d'inclusion dans le CTVn

Deux modifications :

- Les ganglions latéro-pelviens subdivisés en :
  - Antérieurs : les obturateurs
  - Postérieurs : les iliaques internes
- Les présacrés également subdivisés en deux : pelviens et abdominaux

Modulation du CTV selon le stade :

	M	PS		LLN		EIN	IN	SC	IRF
		Pelvis	Abdomen	Posterieur	Anterieur				
cT3	+	+	Quand positive	+	Dans N2				
cT4 Organes anterieurs	+	+	Quand positive	+	+	+	Tiers inferieur du vagin		
cT4 Sphincter anal	+	+	Quand positive	+	+	+	+	+	Quand envahie
cT3 Gg extra mesorectum	+	+	Quand positive	+	+	LLN postitifs			

M : mésorectum, PS : présacrés, LLN : ganglions latéro-pelviens, EIN : ganglions iliaques externes, IN ; inguinaux, SC : complexe sphinctérien, IRF : fosse ischiorectale

### 3. Délimitation des OAR :\_Recommandations du RTOG

Organe à risque	Délimitation
<b>Vessie</b>	Organe en entier, depuis la base à son sommet
<b>Canal anal</b>	3 cm depuis la marge anale
<b>Les têtes fémorales</b>	Depuis un plan passant par le petit trochanter jusqu'au sommet de la tête
<b>Cavité abdominale</b>	Sac péritonéal en totalité
<b>Bulbe pénien</b>	Intérêt de l'IRM

## D.6. Planification dosimétrique et Validation du plan de traitement :

- La planification se fait sur le TPS Monaco
- Technique d'irradiation : RC3D
- La balistique : utilise l'énergie de 6 et 18 MV, habituellement 3,4 ou 5 faisceaux.
- Analyse visuelle des isodoses : afficher une plage d'isodose et examiner coupe par coupe dans les 3 plans de l'espace la distribution volumique de la dose puis vérifier l'absence de sous dosage au sein des volumes cibles.
- Analyse des histogrammes dose-volume :
  - Pour le PTV : L'hétérogénéité de dose tolérée pour le PTV est de 95 à 107% selon l'ICRU 50
  - Pour les OARs :

OAR	Contrainte dosimétrique schéma normo fractionné	
Vessie	<b>QUANTEC</b> V65 <50% Dmax < 65Gy	<b>RTOG 0822</b> V40<40% V45<15% Dmax < 50Gy
Canal anal	Pas de contrainte spécifique, dose à documenter	
Tête fémorale	<b>QUANTEC</b> V50<10%	<b>RTOG0822</b> V40<40% V45<25% Dmax<50Gy
Cavité abdominale	<b>QUANTEC</b> V45< 195cc	<b>RTOG0822</b> V35<180cc V40<100cc V45<65cc Dmax< 50Gy
Bulbe pénien	Dmean< 52.5Gy	

- Après la validation du plan de traitement conjointement par le médecin et le physicien, une fiche de validation du plan de traitement doit être remplie par le médecin (**Annexe 11**), à laquelle on doit joindre une copie imprimée de l'HDV (graphique + statistiques) par le physicien responsable. Ces éléments vont être mis dans le dossier papier du malade.
- Transfert des différents paramètres vers l'appareil de traitement

## **D.7. Déroulement du traitement RCC :**

### **1. Délai CHT-début RCC :**

La RCC doit débuter dans un délai de **1 à 3 semaines** après la dernière cure C6 de chimiothérapie d'induction

### **2. Déroulement de la RCC :**

Le traitement de radiothérapie est délivré :

- En normofractionné en 2 séries, la première de 46 Gy en 2 Gy/Fr/jour, 5 jours par semaine suivie d'un boost de 04 Gy en 2 Gy/Fr/jour avec une chimiothérapie concomitante type capécitabine par voie orale : 825 mg/m<sup>2</sup> 2 fois/j à 12h d'intervalle, 5 j/7 pendant la radiothérapie (Repos le week-end et jours fériés) prise à au moins 30 min du repas et 1-2h avant la séance de radiothérapie.

### **3. Déroulement de la séance :**

- ❑ Mise en place sous l'appareil de traitement :
  - Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.
  - Vérification de la préparation du patient (vessie pleine, rectum vide)
  - Mise en position du patient en utilisant le même dispositif de contention.
  - Vérifier l'alignement : les lasers de l'accélérateur doivent être superposés avec les repères tracés au scanner simulateur.
- ❑ Déplacement des coordonnées x,y,z en fonction des données de la dosimétrie.
- ❑ Contrôle de la balistique par imagerie embarquée qui sera comparée à la DRR « Digitally Reconstructed Radiograph », habituellement 2 clichés orthogonaux réalisées au cours des 2-3 premières séances de la première semaine, puis hebdomadaire par la suite et au boost.
- ❑ Vérification des champs de traitement le premier jour et à chaque modification du plan de traitement.
- ❑ La présence du médecin radiothérapeute, le jour de la mise en place, est requise pour le matching.

### **D.8. Surveillance en cours de radiothérapie :**

- La consultation de surveillance au cours du traitement est nécessaire et un compte rendu de chaque contrôle doit être rapporté dans mosaïque dans la partie « suivi » du dossier patient

- Elle a pour objectif de :
  - Contrôler l'état général du malade
  - Prise du poids du patient à la recherche d'un amaigrissement
  - S'assurer de la bonne observance du traitement : les séances de RTH, et les modalités de prise de la capécitabine
  - Apprécier le grade des toxicités aiguës (**Annexe 12**) et les traiter
  - NFS hebdomadaire et ASAT/ALAT toutes les 3 semaines pour la capécitabine
- Le rythme : hebdomadaire et plus rapproché si besoin

#### **D.9. Consultation de fin de traitement :**

A la fin du traitement, le médecin doit s'assurer que :

- Le patient a reçu toute la dose prévue
- Vérifier que les jours de traitement ont été répertoriés sur MOSAIQ
- Imprimer le compte rendu d'irradiation en précisant :
  - La dose totale délivrée
  - La dose par fraction et le nombre de fractions
  - Le nombre et l'énergie des faisceaux
  - L'étalement
  - La tolérance
  - Les toxicités aiguës
  - La prise de chimiothérapie concomitante



- Délivrer un bon d'IRM pelvienne dévaluation qui doit être programmée à **6 semaines** de la fin de RCC, l'intérêt de cette IRM est de préciser :
  - Présence/absence de tumeur résiduelle
  - Siège, longueur de la tumeur
  - Présence/absence de fibrose
  - y-T stade, dépôt tumoral résiduel au mésorectum
  - Y-N stade, nombre de ganglions suspects résiduels
  - Persistance/ régression de l'envahissement du fascia Recti
- Le malade est adressé en chirurgie.

### **E. Chirurgie :**

- Malade vu en consultation de chirurgie ares fin d'irradiation
- Doit être programmée à **8 semaines** après RCC
- C'est une exérèse type « TME » associée à un curage ganglionnaire mésentérique inférieur
- Une échelle dévaluation des complications aiguës post-opératoires (**Annexe 13**)
- Adresser le malade en oncologie médicale pour la chimiothérapie adjuvante

## **F. Compte-rendu anatomo-pathologique : de la pièce définitive**

Doit préciser les éléments suivants :

- Analyse de l'intégrité du mésorectum (Quirke)=phase pré-analytique
- Régression Tumorale : Grade de Dworak
- p-T, p-N
- Nombre de GG examinés, nombre de GG envahis
- Etat des marges : proximale, distale
- MRC
- Effet du traitement néoadjuvant
- EPN, EV
- Dépôts tumoraux

## **G. Oncologie médicale : Chimiothérapie adjuvante**

- Doit être démarrée entre **5 et 12 semaines** après chirurgie selon les suites opératoires
- Type : FOLFOX, ou capécitabine ou XELOX selon le terrain et la tolérance des chimiothérapies précédentes
- Protocoles : **Annexe 14**
- Toxicités : à noter sur une fiche en précisant leur grade, ainsi que la notion de respect d'IIC et d'éventuelle adaptation de dose.

## **H. Surveillance post thérapeutique**

- Objectifs :
  - Détecter et prendre en charge les complications tardives
  - Diagnostic des récurrences
- Moyens et rythme : NCCN 2022
  - tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis /an
  - TR + examen général
  - TDM TAP
  - IRM pelvienne
  - Colonoscopie : dans les 2 – 3 ans si faite initialement puis tous les 5 ans
  - ACE : Pas de bénéfice à la surveillance par l'ACE si son taux est normal initialement.



*Conclusion*

Le « TNT » est un standard thérapeutique des cancers du rectum localement avancés, recommandé par les sociétés savantes Européennes et Américaines. D'où la nécessité de l'intégrer le plutôt possible dans notre pratique thérapeutique au sein de l'institut National d'Oncologie, selon un circuit patient clair et fluide (**Annexe 15**)



## **Résumé**

**Titre :** traitement néoadjuvant total du cancer du rectum localement avancé : proposition du circuit patient à l'Institut National d'Oncologie

**Auteur :** Dr Maroua BENLEMLIH

**Mots clés :** Cancer du rectum ; Localement avancé ; Traitement néoadjuvant total

La radiochimiothérapie concomitante suivie de chirurgie avec exérèse totale du mésorectum constitue depuis 2004 suite à l'essai phare de l'EORTC 22291 le traitement standard des cancers du rectum localement avancés à savoir les stades II et III avec diminution du taux de rechutes locales à moins de 5% à 5 ans. Cependant, 25 à 30% des cas développent des rechutes métastatiques.

Le concept du traitement total néoadjuvant est de pouvoir administrer toutes les thérapeutiques systémiques adjuvantes avant le geste chirurgical en intensifiant la chimiothérapie préopératoire.

L'objectif de notre travail est d'homogénéiser les pratiques thérapeutiques et intégrer le « TNT » comme standard thérapeutique et d'établir un circuit clair du patient au sein de notre Institut.

Ceci passe par une bonne coordination entre les différentes spécialités pour respecter les délais et assurer une prise en charge optimale.

## **Abstract**

**Title :** Total neoadjuvant treatment in locally advanced rectal cancer : patient circuit proposal at the National Oncology Institute

**Author :** Dr Maroua BENLEMLIH

**Keywords :** Rectal cancer ; Locally advanced; Total neoadjuvant treatment

Concomitant radiochemotherapy followed by surgery with total excision of the mesorectum has been the standard treatment of locally advanced rectal cancer since 2004 following the EORTC 22291 trial with a decrease in the rate of locale relapses to less than 5% at 5 years. However, 25-30% of cases develop metastatic relapses.

The concept of neoadjuvant treatment is to be able to administer all adjuvant systemic therapies before surgery by intensifying preoperative chemotherapy.

The objective of this work is to standardize therapeutic practices and integrate “TNT” as a therapeutic standard and to establish a clear patient circuit in our Institute.

This requires good coordination between different specialties to meet deadlines and ensure optimal care.



## ملخص

**العنوان:** العلاج الكلي الجديد لسرطان المستقيم المتقدم محليا: اقتراح تنظيم العلاج بالمركز الوطني  
لعلاج السرطان

**من طرف:** د. مروة بن المليح

**الكلمات الأساسية:** سرطان المستقيم-متقدم محليا-العلاج الكلي المساعد الجديد

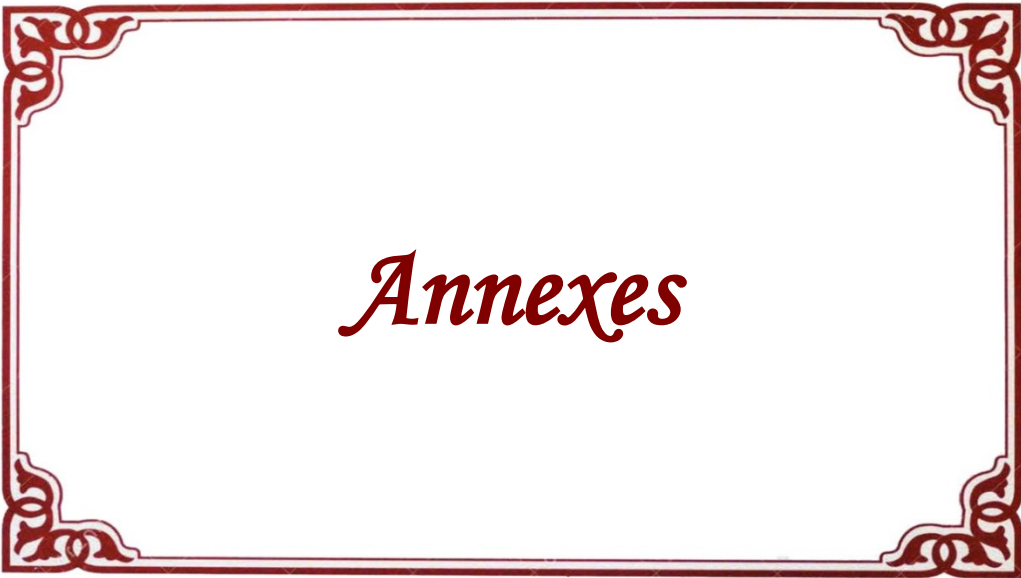
يمثل العلاج الكيميائي الإشعاعي المصاحب متبوعا بالجراحة مع الاستئصال الكامل للمستقيم هو العلاج المثالي لسرطان المستقيم المتقدم محليا منذ عام 2004 بعد الدراسة 22291 مع انخفاض معدل الانتكاسات الموضعية إلى اقل من 5% بعد 5 سنوات. ومع ذلك، فإن 25-30% من الحالات تتطور إلى انتكاسات عن بعد.

يتمثل مفهوم العلاج المساعد الجديد الكامل في القدرة على تكثيف العلاج الكيميائي قبل الجراحة.

الهدف من هذا العمل هو توحيد الممارسات العلاجية في مركزنا ودمج هذا العلاج.

من خلال تنظيم مهيكلي وواضح مع مشاركة جميع الاختصاصات المعنية من أجل احترام الأجل

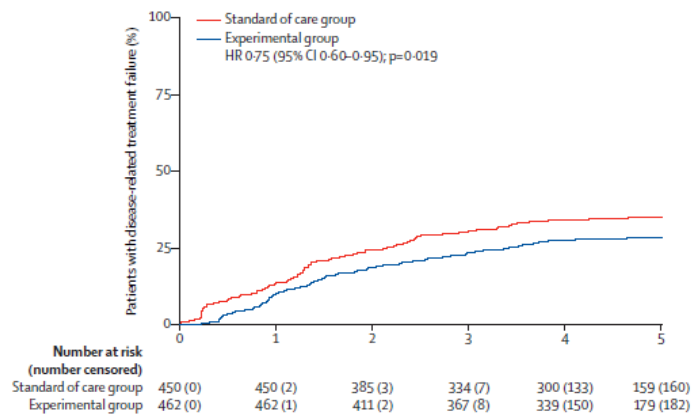
المحددة مسبقا قصد تحسين جودة العلاج



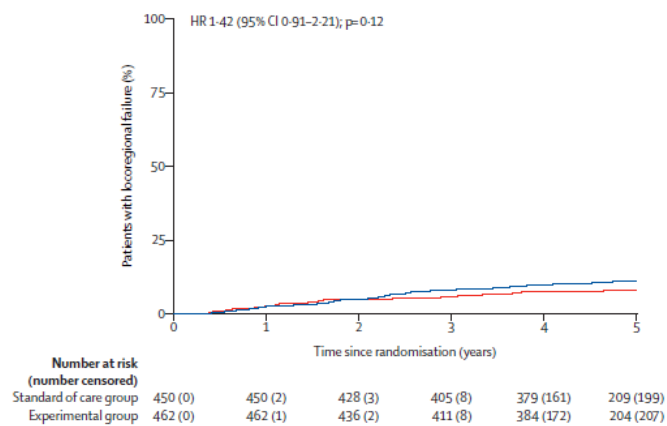
*Annexes*

## Annexe 1 : Résultats Prodiges 23

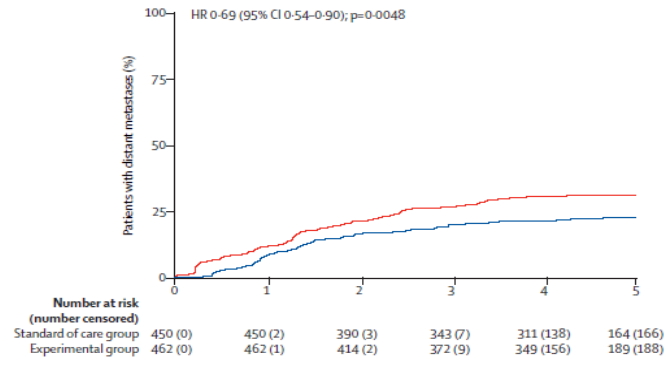
### Echec du traitement lié à la maladie, résultats à 5 ans



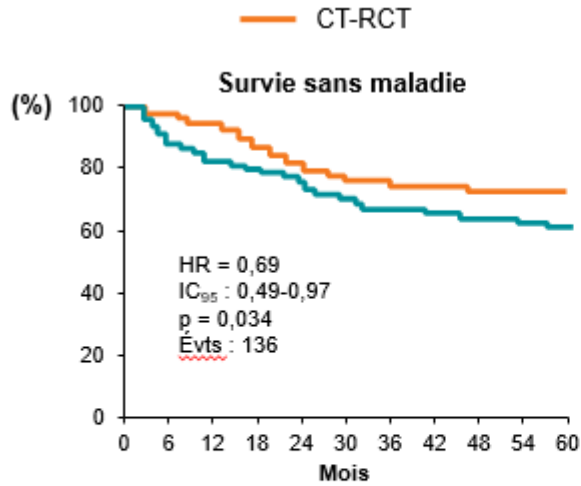
### Récidives locales, résultats à 5 ans



## Métastases à distance, résultats à 5 ans



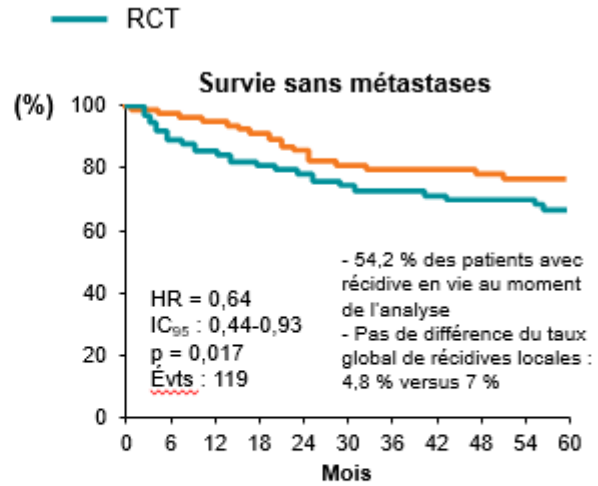
## Annexe 2 : Résultats RAPIDO



Patients (n)	
— CT-RCT	231 217 210 194 178 150 128 104 80 62 51
— RCT	230 201 188 177 167 146 117 91 65 55 40

### SSM à 3 ans

— CT-RCT	75,7 % ( $IC_{95} : 69,4-80,8$ )	HR = 0,69
— RCT	68,5 % ( $IC_{95} : 61,9-74,2$ )	$p = 0,034$



Patients (n)	
— CT-RCT	231 218 212 200 184 156 131 109 88 65 52
— RCT	230 202 191 178 170 153 123 96 70 60 43

### Survie sans métastases à 3 ans

— CT-RCT	78,8 % ( $IC_{95} : 72,7-83,7$ )	HR = 0,64
— RCT	71,7 % ( $IC_{95} : 65,3-77,2$ )	$p = 0,017$

### **Annexe 3 : FICHE RCP : cancer du rectum**

Date RCP :

Médecin référent :

Médecins :

#### **INFORMATIONS GENERALES PATIENT :**

- Numéro de dossier
- Nom :
- Prénom :
- Age :
- Couverture sociale :

#### **DONNEES DIAGNOSTIQUES:**

- Statut OMS :
- Comorbidités :
- Type histologique :
- Siege/MA (cm) :

#### **DONNEES RADIOLOGIE : IRM PELVIENNE**

- T :
- N :
- Atteinte ganglionnaire latérale :
- EMVI :
- MRC :
- STADE TNM :

#### **DECISION RCP :**

- TNT
- RCC

**DONNEES ONCOLOGUE :**

- CHT d'induction (mFOLFIRINOX)
- CHT adjuvante :
  - CAPECITABINE
  - FOLFOX
  - XELOX

**DONNEES RADIOThERAPEUTE :**

Type de RTH :

- Schéma long 50 Gy

CHT concomitante (Capécitabine) :

- OUI
- NON

## Annexe 4 : fiche d'exploitation :

### Fiche d'exploitation « TNT cancer du rectum » :

Identité :

Numéro dossier :

Téléphone :

Age :

ATCD cardiop ischémique :  oui

Non

ATCD neuropathie périphérique :

oui  Non

ATCD familial cancer colorectal :

Oui  Non

OMS :  0  1

Poids : Taille : IMC :

ACE initiale :

TR :  bas rectum  moyen R

haut R

Atteinte circonférentielle :

oui  non

Rectoscopie :  distance/MA :

taille :

Date histologie :

IRM pelvienne :

Date :

T3  T4  taille (cm) :

MRC :

N0  N1  N2

Envahissement Gg|latéral :  Oui

Non

EMVI :  oui  non

Bilan d'extension :  IRM AP

TDM thoracique  coloscopie

CHT néoadjuvante :

Dates :

C1 :

C2 :

C3 :

C4 :

C5 :

C6 :

Réduction de dose :  oui  non

Respect IIC :  oui  non

Toxicités : fiche

Délai CHT-RCC : semaines

RCC :  dose totale :

dose/fraction :

étalement (jours) :

Date J1 :

Date J2 :

TOX RTH : fiche

**Toxicité capécitabine :**

hématologique :

hépatique :

Arrêt capécitabine :  oui  non

IRM évaluation: date :



Fiche d'exploitation « TNT cancer du rectum » :

yT yN

MRC  fibrose:

Date chirurgie :

Type de chirurgie :

Délai RCC-chirurgie : semaines

Complications chir : infection  
hémorragie autre

ANAPATH: pT : pN : état  
mésorectum : MRC

régression tumorale (Dworak)

EPN EV

Délai chir-CHT adjuvante :

CHT adjuvante :  FOLFOX  
capecitabine XELOX

Dates de cures :

C1 :

C2 :

C3 :

C4 :

C5 :

C6 :

Réduction de dose : oui non

Intercure respecte : oui non

toxicités :fiche

TDM TAP (3mois) :

Réponse complète Réponse  
partielle Progression

Recul :

Evènement: décès bon  
contrôle rechute Locale:

rechute régionale rechute  
métastatique

Siege de rechute gg :

Siege de métastase :

Délai de rechute :

ACE a la rechute :

## **Annexe 5 : Protocole CHT d'induction (Folfinox)**

- Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> puis oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de SG 5%, en Y de l'acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 h de SG 5%
- Puis rincer puis 5 FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h dans du SG 5% par infuseur portable

**Annexe 6 : Echelle dévaluation de la toxicité aiguë de la chimiothérapie  
selon le Grading CTCAE V5.0**

Effets secondaires	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Hématologiques</b>				
Neutropénie				
Neutropénie fébrile				
Anémie				
Thrombopénie				
<b>Gastro-intestinaux</b>				
Nausée				
vomissement				
mucite				
Diarrhée				
Constipation				
<b>Généraux</b>				
Fatigue				
Perte de poids				
Syndrome main-pied				
Réaction allergique				
Neuropathie périphérique				
Toxicité cardiaque				
Syndrome cholinergique				
Alopécie				
<b>Biologiques</b>				
Élévation ASAT/ALAT				

## **Annexe 7 : Protocole de préparation digestive**

### **Recommandations générales :**

- Commencer une semaine avant le scanner de simulation
- Continuer jusqu'à la fin de la radiothérapie
- Pour un transit normal : manger régulièrement et éviter de sauter des repas
- Faire une activité physique, boire 1.5-2 litres de liquides par jour

### **Eviter les aliments suivants :**

- \* Pain de blé dur
- \* les céréales
- \* Noix et cacahuètes
- \* Légumes : pois, haricots, chou, oignons, ail, asperges pouvant accélérer le transit
- \* Fruits : orange, ananas, pruneaux, fruits secs
- \* Plats chauds et épicés
- \* Boissons gazeuses
- \* Café ; éviter plus de 4 tasses par jours

### **Évitez d'avaler de l'air :**

- \* Prendre le temps de bien mâcher les aliments
- \* Mâcher la bouche fermée
- \* Éviter le chewing-gum
- Pour les patients atteints de constipation chronique un laxatif à base de plantes serait prescrit. Exemple : lixifor
- Lors du scanner de simulation ; en cas d'un diamètre antéro-postérieur rectal dépassant les 4cm, le patient sera invité à mettre un microlavement par voie rectale puis le scanner sera refait.

## Annexe 8 : Etapes techniques d'import et de fusion

- Pour exporter les images IRM disponibles sur un CD/DVD, il faut suivre les étapes suivantes :

1. Sur la console du scanner de simulation : Cliquer « patient » puis sur « **sélecteur patient** »
2. Double cliquer sur « **DVD-WRITER** » puis sélectionner les séquences IRM voulues
3. Cliquer sur « **transférer** », « **importer** » puis attendre le chargement complet des images.
4. Une petite icône sous forme de disque s'affiche en bas et à droite de la fenêtre, qui va disparaître une fois le chargement terminé sinon on peut vérifier, en cliquant en haut sur « **transférer** » puis choisir « **état des travaux locaux** », si chargement complet des images, dans la colonne « **Reste** » s'affiche le 0.
5. Aller à « **Base de données** », sélectionner le patient puis « **transférer** » puis « **envoyer à** » Focal

- Importer les images du scanner de simulation et celles de l'IRM en position de traitement vers Monaco en suivant ces étapes :

1. Ouvrir session Monaco : User Name : test Password : cms
2. Cliquer « open patient » : une fenêtre s'ouvre : cliquer en bas « Import New data »
3. Sélectionner le patient par son ID dans « DICOM patient ». Dans la case à gauche apparaît le Scanner de simulation (souvent sous le nom CT1) et les séquences IRM destinées à la fusion si l'envoi est fait du poste du scanner.

4. Cliquer sur CT1 dans la case à droite apparait le nom, ID du patient, le nombre de coupes, la date du scanner...
5. Cliquer sur « Local installation » et choisir « rtp1 » Puis choisir « INO RABAT » dans « Local clinic »
6. Vérifier « ID patient » et « patient Name »
7. Cliquer « Add » et attendre le chargement de toutes les séquences, une fois le chargement est terminé, dans la case en bas apparait CT1
8. Double cliquer sur CT1 et le renommer CT rectum
9. Dans « CT to ED Assignment » : choisir « DICOM3, Siemens 120 »
10. Cocher « Delete after transfer » puis cliquer “Import”

## **Annexe 9 : Les étapes du recalage-fusion TDM-IRM**

- Ouvrir le patient dans Monaco, dans la colonne à gauche s'affichent tous les examens d'imagerie importés.
- Double cliquer sur le CT pour l'ouvrir.
- Clic droit sur IRM et choisir «Load/Set as secondary».
- Cliquer sur «Image fusion» pour activer la barre d'outils en haut puis sur «Start Automatic Fusion».
- Une fois le recalage automatique est terminé, il faut le vérifier en cliquant sur «Horizontal strips» ou «Vertical Strips» ou «Checker board», puis «Pan» pour matcher les 2 imageries.
- Si le recalage automatique n'est pas parfait, il faut l'ajuster manuellement dans les 3 plans de l'espace.
- La fusion doit être parfaite.
- Valider en cliquant sur «Save».

## Annexe 10 : Validation de la dosimétrie pour le Cancer du Rectum

(Irradiation normofractionnée)

Nom et prénom :

ID :

Volume cible :	Recommandée	Résultats
PTV PTV		
PTV	V95 ≥ 95%	
Dose prescrite :	Dmax ≤ 107%	

Organes à risque	Recommandée	Résultats
<b>Organe</b>		
Vessie	V65 < 50%	
	Dmax < 50Gy	
Tête fémorale	V50 < 5-10%	
Droite		
Tête fémorale	V50 < 5-10%	
Gauche		
Cavité abdominale	V45 < 195-250cc	
Bulbe pénien	Dmean < 52.5Gy	

Dosimétrie validée par :

Date :



**Annexe 11 : Echelle d'évaluation des principaux effets secondaires aigus  
selon la Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE V5.0)**

Effets secondaires	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
<b>Radiodermite</b>	Erythème discret, indolore ou desquamation sèche +/- sensible	Erythème intense, sensible voire douloureux ou érosions suintantes confinées aux plis d'apparition possible à partir de la 3ème semaine en général	Érythème intense, douloureux zones de suintement confluentes, extensives, débordant les zones de plis parfois, plaies hémorragiques Apparition possible à partir de la 4ème semaine en général	Nécrose cutanée (très exceptionnel le)	Décès
<b>Douleur anale</b>	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant Avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant Avec les activités Élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<b>Cystite non infectieuse</b>	Hématurie microscopique; Augmentation légère de la Fréquence ou de l'urgence mictionnelle,	Hématurie modérée ; augmentation modérée de la fréquence ou de l'urgence mictionnelle, de la dysurie, de la nocturie	Hématurie importante nécessitant une transfusion, un traitement IV ou une hospitalisation ; nécessitant une intervention	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant un examen radiologique ou une chirurgie en	Décès

	de la dysurie ou de la nycturie ; apparition d'une incontinence urinaire	ou de l'incontinence ; nécessitant une sonde urinaire ou un drainage vésical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	radiologique, endoscopique ou Hématurie importante nécessitant une transfusion, un traitement IV ou une hospitalisation ; nécessitant une intervention radiologique, endoscopique ou	urgence	
<b>Diarrhée</b>	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<b>Constipation</b>	Symptômes occasionnels ou intermittents ; recours	Symptômes persistants avec utilisation régulière de	Constipation opiniâtre avec nécessité d'évacuation manuelle ;	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant	Décès

	occasionnels à des émoullients fécaux, laxatifs, adaptations diététiques ou lavements	laxatifs ou de lavements ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	une prise en charge en urgence	
<b>Hémorroïdes</b>	Asymptomatique diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un cerclage ou un traitement médical	Symptômes sévères ; nécessitant un examen radiologique, endoscopique ou une chirurgie élective		
<b>Douleur rectale</b>	Douleur légère	Douleur modérée ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Douleur sévère ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne		
<b>Activités de la vie quotidienne (ADL)</b>	Activités de la vie quotidienne (ADL)	Limitation de l'ADL instrumentale * appropriée à l'Age	Limitation du self care de l'ADL		

Activités of Daily Living ou activités de la vie quotidienne (ADL)

\* **ADL Instrumentale** : préparation des repas, shopping, utilisation du téléphone, management de l'argent, etc.

\*\***Self-care ADL** : prendre son bain, s'habiller et se déshabiller, s'alimenter, utiliser les toilettes, prendre ses médicaments et ne pas rester alité.



## Annexe 12 : Echelle des complications chirurgicales Dindo-Clavien :

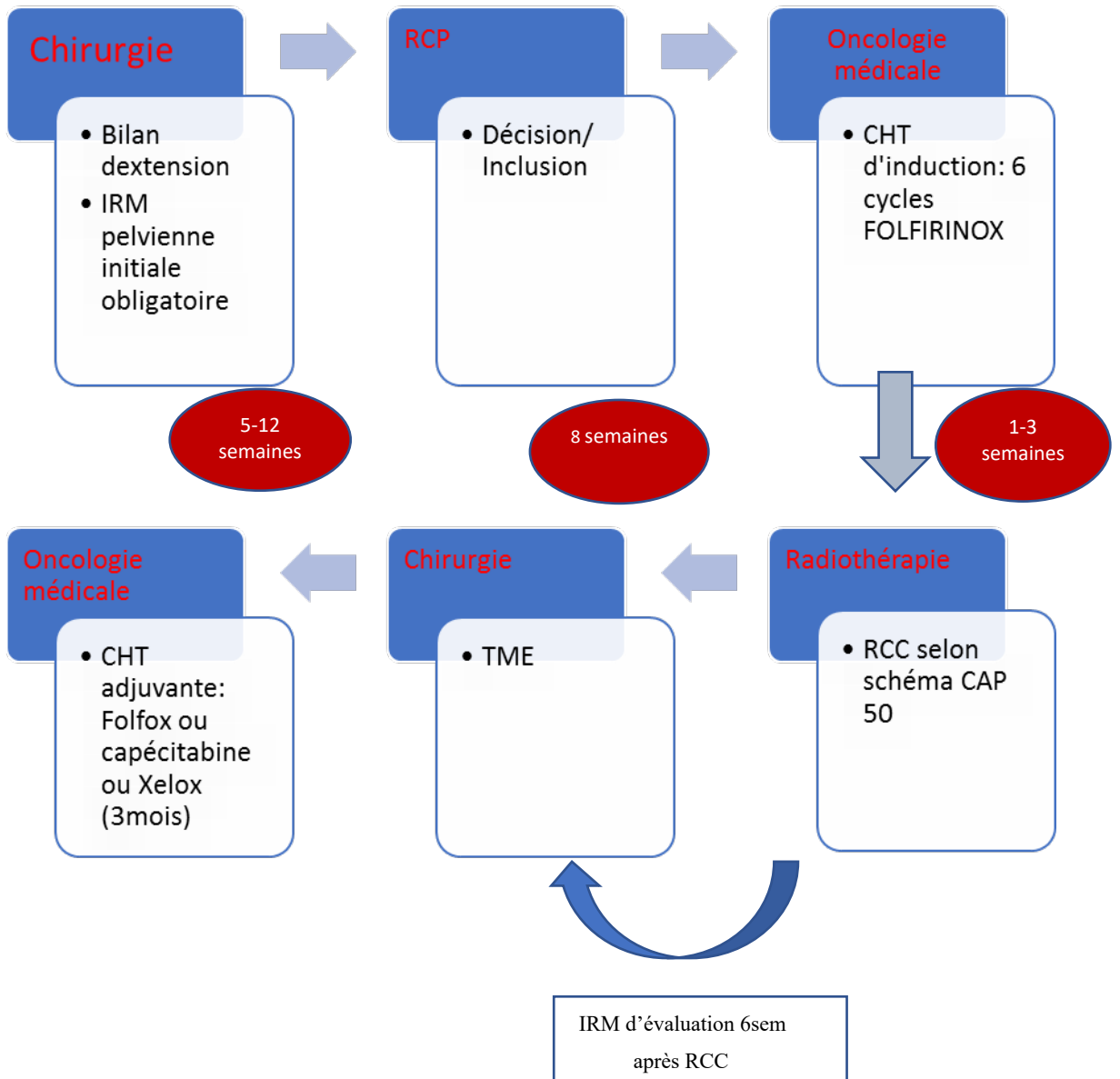
<b>Grade</b>	<b>Définition</b>
<b>Grade I</b>	Toute modification par rapport aux suites opératoires normales hors traitement pharmacologique ou interventionnel
<b>Grade II</b>	Toute modification par rapport aux suites opératoires normales nécessitant un traitement pharmacologique
<b>Grade IIIa</b>	Recours à un traitement interventionnel sous anesthésie locale
<b>Grade IIIb</b>	Recours à un traitement interventionnel sous anesthésie générale
<b>Grade IVa</b>	Défaillance d'un seul organe nécessitant une prise en charge en réanimation
<b>Grade IVb</b>	Défaillance multi-organes nécessitant une prise en charge en réanimation
<b>Grade V</b>	Décès

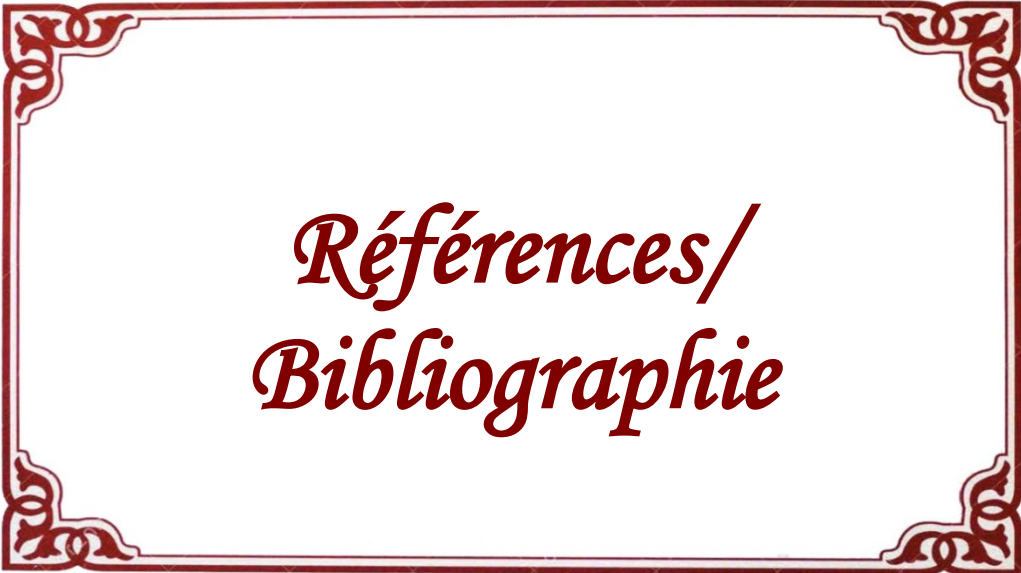
### **Annexe 13 : Protocoles de CHT adjuvante**

- **m FOLFOX 6** : 1 cycle / 14 jours, total de 6 cycles
  - oxaliplatine 85 mg/ m<sup>2</sup> en 2h dans du SG 5% avec en Y acide folinique 400 mg/ m<sup>2</sup>
  - 5 FU 400 mg/ m<sup>2</sup> en bolus puis 2400 mg/ m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h
- **Capécitabine** : J1 à j14 tous les 21 jours, total de 4 cycles
  - 1250 mg/ m<sup>2</sup> en deux prises/ jour à 12h d'intervalle
- **XELOX** : J1 à j14 tous les 21 jours, total de 4 cycles
  - Oxaliplatine 130 mg/ m<sup>2</sup> en 2h dans 250 ml de SG 5%
  - Puis capécitabine 2000 mg/ m<sup>2</sup> en deux prises/jour 2 semaines sur 3 (j2 à j15)

## Annexe 14 : Proposition de circuit patient candidat à un traitement

### « TNT »





*Références/  
Bibliographie*



- [1] Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Collette L: Preoperative radiation in rectal cancer. Effect and timing of additional chemotherapy 5-year results of the EORTC 22291 trial. *J Clin Oncol.* 2005, 16S: 3505-(abstr)
- [2] TNCD - Chapitre 5 : Cancer du rectum - 07/05/2021
- [3] Nougaret S, Rousset P, Gormly K, et al: Structured and shared MRI staging lexicon and report of rectal cancer: A consensus proposal by the French Radiology Group (GRERCAR) and Surgical Group (GRECCAR) for rectal cancer [published online ahead of print, 2021 Nov 15]. *Diagn Interv Imaging.* 2021;S2211-5684(21)00196-0.
- [4] Conroy T., Bosset JF, Etienne PL *et al.* Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):702-715
- [5] Congrès américain en oncologie clinique 2020 - D'après Conroy T et al., abstr. 4007, actualisé
- [6] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 29–42

- [7] Key Studies in Gastrointestinal Cancers: Independent Conference Coverage of the 2020 ASCO Virtual Scientific Meeting. Bahadoer. ASCO 2020. Abstr 4006
- [8] Organ preservation in rectal adenocarcinoma: The OPRA Trial by J. JOSHUA SMITH, MD, PHD, FACS, JULIO GARCIA-AGUILAR, MD, PHD, FACS, FASCRS AND Y. NANCY YOU, MD, MHSC, FACS PUBLISHED JULY 1, 2019. J Clin Oncol38 :2020(suppl ; abstr4008)
- [9] [www.nccn.org/guidelines/Rectal cancer v.2021](http://www.nccn.org/guidelines/Rectal%20cancer%20v.2021)
- [10] Cancer du rectum (avec la Societe Nationale Francaise de Colo-Proctologie (SNFCP) et le Groupe de Recherche Chirurgicale sur le Cancer du Rectum (GRECCAR)). Date de cette version: 07/05/2021 Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.tncd.org](http://www.tncd.org) ou [www.snfge.org](http://www.snfge.org)
- [11] Elective Clinical Target Volumes for Conformal Therapy in Anorectal Cancer: An RTOG Consensus Panel Contouring Atlas. Published online 2008 Dec 29. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.070
- [12] International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.017> 0167-8140/\_ 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.