

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2014

Thèse N° 081/14

LES RECIDIVES DU CANCERS DU RECTUM : EXPERIENCE DU CHU HASSAN II DE FES

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16/06/2014

PAR

Mr. LAA ABDALLAHI

Né le 31 Décembre 1987 à R'kiz

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Récidive locorégionale - Métastase hépatique - Exérèse totale du mésorectum
Traitement néo adjuvant - Chirurgie

JURY

M. OUSADDEN ABDELMALEK.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. AIT LAALIM SAID.....	} JUGES
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
M. BENJELLOUN EL BACHIR.....	
Professeur agrégé de Chirurgie Générale	
Mme. KAMAOUI IMANE.....	} MEMBRES ASSOCIES
Professeur agrégé de Radiologie	
M. EL BOUHADDOUTI HICHAM.....	
Professeur assistant de Chirurgie Générale	
M. MELLAS NAWFEL.....	
Professeur assistant d'Oncologie Médicale	

PLAN

INTRODUCTION	11
PATIENTS ET METHODES	14
A. TYPE ET PERIODE D'ETUDE	15
B. COLLECTE DES CAS	15
C. PROFIL DE L'ETUDE	16
D. SAISIE DES DONNEES	16
E. ANALYSE STATISTIQUE	17
RESULTATS	18
A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	19
1. Fréquence	19
a) Répartition des récurrences selon les années	19
b) Répartition selon l'âge	20
c) Répartition selon le sexe	21
2. Délai de survenue	21
3. Localisations des récurrences	22
4. Antécédents	24
B. FACTEURS DE RISQUE	25
1. Siège et aspect macroscopique de la tumeur au moment du diagnostic	25
2. Le type histologique et degrés de différenciation tumorale	26
3. Traitement néo adjuvant	27
4. Qualité de l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive	27
a) Marge de sécurité inférieure	27
b) Type d'intervention	28
c) Excision totale du mésorectum/marges de sécurité latérales.....	28
d) Curage ganglionnaire	29

e) Autres	30
Ø Perforation rectale per-opératoire	30
Ø Lavage du moignon rectal per-opératoire	30
Ø Fistule/lâchage anastomotique post opératoire	30
5. Anato-mo-pathologie de la pièce chirurgicale	30
a) Type histologique	30
b) Limites de résection chirurgicale	31
c) Extension	32
Ø Emboles vasculaires/ engrainements péri nerveux	32
Ø Nombre des ganglions métastatiques	32
d) Stade pTNM	33
Ø Le paramètre T	33
Ø Le paramètre N	34
Ø Le paramètre M	34
e) Estimation de la réponse au traitement néo adjuvant (stade de DWORAK)	34
6. Traitement adjuvant	35
C. DIAGNOSTIC POSITIF DES RECIDIVES	37
1. Clinique	37
2. Biologique	39
Ø Bilan hépatique	39
Ø Marqueurs tumoraux	39
3. Morphologique	41
Ø Coloscopie	41
Ø Imagerie	41
D. TRAITEMENT DES RECIDIVES	43
1. Résécabilité	43

2. Traitement néo adjuvant	46
a) Radiothérapie	46
b) Chimiothérapie néo adjuvante	46
c) Chimiothérapie d'induction	46
3. Traitement chirurgical	51
a) Chirurgie à visée curative	51
b) Chirurgie à visée palliative	51
c) Morbidité et la mortalité post opératoire	52
d) Anatomopathologie	52
e) Chimiothérapie adjuvante	52
4. Traitement palliatif	52
a) Chimiothérapie palliative	52
b) Radiothérapie palliative	52
c) Traitement antalgique	53
E. EVOLUTION	53
1) Rerécidive	53
2) Survie	53
DISCUSSION	56
A. EPIDEMIOLOGIE	57
1. Fréquence	57
a) Age	59
b) Sexe	59
2. Délai de survenue	59
3. Localisation des récurrences	60
B. FACTEURS DE RISQUE	62
1. Aspect macroscopique de la tumeur primitive au moment du diagnostic ...	62

2. Type histologique et degrés de différenciation tumorale	62
3. Traitement néo adjuvant	62
4. Qualité de l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive	68
a) Marge de sécurité inférieure	69
b) Excision totale du mésorectum	70
c) Marges latérales de sécurité	75
d) Type d'intervention	76
e) Traitement local	82
f) Traitement par la laparoscopie	85
g) Expérience du chirurgien	86
h) Curage ganglionnaire	88
i) Autres.....	90
Ø Perforation rectale per-opérateur	90
Ø Lavage du moignon rectal per-opérateur	90
Ø Fistule /lâchage anastomotique postopérateur.....	91
5. Anato-pathologie de la pièce chirurgicale	91
6. Traitement adjuvant	93
C. SURVEILLANCE DU CANCER DU RECTUM OPERE	96
D. DIAGNOSTIC POSITIF DES RECIDIVES	100
1. Clinique	100
a) Symptôme en rapport avec la récurrence locorégionale	100
Ø Douleur	100
Ø Symptômes digestifs	100
Ø Symptômes urinaires et gynécologiques	101
b) Symptômes en rapport avec récurrences à distance.....	102
2. Biologique	103

a) Marqueurs tumoraux	103
b) Bilan hépatique	104
3. Morphologique	105
a) L'Endoscopie	105
b) Imagerie	105
∅ Echographie endo rectale ou endo vaginale.....	105
∅ Echographie hépatique	106
∅ Biopsie écho guidée ou scano guidée	106
∅ Tomodensitométrie (TDM	107
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP)	107
- TDM cérébrale	110
∅ Imagerie par résonance magnétique (IRM)	112
- IRM pelvienne	112
- IRM hépatique	114
- IRM cérébrale	115
- IRM du squelette	116
∅ Tomographie par émission de positrons (TEP-SCAN)	116
∅ Scintigraphie	117
- Scintigraphie osseuse (OS	117
- Immunoscintigraphie	118
E. TRAITEMENT DES RECIDIVES	119
1. Résécabilité	119
a) Résécabilité initiale	119
b) Résécabilité secondaire	120
c) Chimiothérapie d'induction	121
2. Traitement néo adjuvant	123

a) Radiothérapie	123
b) Chimiothérapie néo-adjuvante	125
c) Evolution radiologique	126
3. Traitement chirurgical	127
a) Chirurgie à visé curative de récives locorégionales	128
b) Chirurgie à visé palliative des récives locorégionales	135
c) Chirurgie des métastases hépatiques	136
d) Chirurgie des métastases pulmonaires.....	138
e) Chirurgie des autres localisations métastatiques	139
Ø Chirurgie de carcinose péritonéale	139
Ø Chirurgie des métastases spléniques	142
Ø Chirurgie des métastases cérébrales	142
Ø Chirurgie des métastases osseuses	143
4. Traitement non chirurgical	144
a) Chimiothérapie	144
Ø Chimiothérapie adjuvante	144
Ø Chimiothérapie palliative	144
b) Radiothérapie.....	146
c) Autres	148
Ø Radiofréquence	148
Ø Embolisation portale	149
Ø Chimiothérapie intra artérielle hépatique (CIAH)	149
Ø Cryothérapie	151
Ø Traitement antalgique	151
F. EVOLUTION	153
1. Rerécidive	153

2. Survie	154
CONCLUSION	156
RESUME	159
BIBLIOGRAPHIE.....	166

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU	: 5 Fluorouracile
AAP	: Amputation abdomino périnéale
ACA	: Anastomose colo-anale
ACE	: Antigène carcino embryonnaire
ACR	: Anastomose colo-rectale
ADK	: Adénocarcinome
AF	: Acide folinique
ALAT	: ALanine-Amino-Transferase
ASAT	: ASpartate-Amino-Transferase
ATCD	: Antécédent
CA19-9	: Carbohydate antigène 19-9
CCR	: Cancer colorectal
Cér	: Cérébral(e)
CHIP	: Chimiothérapie intrapéritonéale par hyperthermie
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CIAH	: Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
CIG	: Colostomie iliaque gauche
CIP	: Chimiothérapie intra péritonéale
CPC	: Colostomie périnéale pseudo-continente
CT	: Chimiothérapie
DI	: Douleur
EER	: Echoendoscopie endorectale
EP	: Embolisation portale
EPM	: Exérèse partielle du mésorectum
EPO	: Echographie Peropératoire.

ETP	: Echographie Trans Pariétale
ETM	: Exérèse totale du mésorectum
FDG	: flurodesoxyglucose
FUDR	: Flixuridine
GGT	: Gamma-glutamine-transférase
Gy	: Gray
HCD	: Hypochondre droit
Hép	: Hépatique
HTA	: Hypertension artérielle
HTIC	: Hypertension intra craniénne
INO	: Institut national d'oncologie
IPO	: Irradiation post opératoire
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LR	: Locorégional(e)
MH	: Métastase Hépatique
MP	: Métastase Pulmonaire
MHCCR	: Métastase Hépatique du Cancer Colo Rectal
MLS	: Marge latérale de sécurité
MT	: Marqueurs tumoraux
NL	: Nœud lymphatique
Oss	: Osseux(se)
PAF	: Polypose adénomateuse Familiale
pCR	: pathological complete response
PDV	: Perdus de vue
PEC	: Prise en charge
Pér	: Péritonéale

Pul	: Pulmonaire
RA	: Résection antérieure
RAR	: Résection antérieure du rectum
RCC	: Radio chimiothérapie concomitante
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RIS	: Résection inter sphinctérienne
RL	: Récidive locale
RLR	: Récidive locorégionale
RTC	: Radiochimiothérapie
RT	: Radiothérapie
RTE	: Radiothérapie externe
Sd	: Syndrome
SO	: Scintigraphie osseuse
Spl	: Splénique
SSR	: Survie sans récurrence
TAP	: Thoraco-abdomino-pelvienne
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie par Emission de Positrons
TEMP	: tomographie par émission monophotonique
TR	: Toucher rectal
UB	: ulcéro-bourgeonnant
UICC	: International Union against Cancer

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) représente un problème majeur de santé mondiale. C'est le troisième cancer dans le monde après le cancer du poumon et le cancer du sein [1].

Le cancer du rectum représente environ un tiers des CCR [2]. Il occupe la deuxième place en cancérologie digestive au Maroc [3].

Le taux des récurrences néoplasiques après une chirurgie à visée curative du cancer du rectum était élevé. Il était invariablement autour de 50% il y a 40 ans [4]. La prise en charge des cancers du rectum a évolué, au cours de ces dernières années, non seulement dans le domaine de la chirurgie, mais aussi dans le domaine de la radiothérapie et la chimiothérapie [5].

Le traitement a considérablement progressé grâce à la description par Heald en 1982 [6] de la technique d'exérèse totale du mésorectum (ETM). Cette technique a diminué d'environ 25% le taux de récurrences pelviennes [7]. Parallèlement, la radiochimiothérapie a pris une place importante. On est passé de la radiothérapie préopératoire à la radiochimiothérapie préopératoire, beaucoup plus efficace [5], amenant les taux de récurrence locale pelvienne à des valeurs très faibles compris entre 2,4 et 8 %, surtout quand une chirurgie optimale comportant une ETM y est associée [8,9]. Néanmoins, les taux des récurrences à distance (métastatiques) restent stables, autour de 30-35 %. [10]

La récurrence tumorale est définie par la reprise néoplasique évolutive, après un traitement chirurgical à visée curative. Elle peut être, soit locorégionale (LR) survenant dans le lit de la tumeur initiale, atteignant l'anastomose, le pelvis, les ganglions régionaux, les structures adjacentes, le périnée ou la cicatrice péritonéale ; le tout dans un volume anatomique dont la limite supérieure est le disque vertébral L5-S1 [8,9]. Soit métastatique survenant dans un site à distance, hépatique, pulmonaire, osseux, cérébrale ou dans n'importe quel autre organe.

A travers une étude rétrospective descriptive, nous présenterons les résultats cliniques, biologiques, radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques concernant 25 patients qui ont présenté des récurrence(s) tumorale(s), locorégionale(s) et / ou à distance, secondaires à un cancer rectal, opéré à visée curative, aux services de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès, durant une période de cinq ans, s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2013. L'objectif de notre travail est de décrire le profil épidémiologique, les facteurs de risque ainsi que les particularités de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des récurrences tumorales du cancer du rectum au sein du CHU Hassan II de Fès.

PATIENTS ET METHODES

A. TYPE ET PERIODE D'ETUDE

Notre travail est une étude rétrospective descriptive portant sur les récidi(s) tumorale(s), locorégionale(s) et / ou à distance, secondaires à un cancer rectal, opéré à visée curative, aux services de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès, durant une période de cinq ans, s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2013.

B. COLLECTE DES CAS

Pour la réalisation de ce travail nous avons eu recours :

- Ø Aux registres d'hospitalisation des services de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès.
- Ø Aux dossiers médicaux.
- Ø Aux comptes rendus opératoires.
- Ø Aux comptes rendus anatomopathologiques.
- Ø Aux comptes rendus des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP).
- Ø Aux registres de l'étude COLOREC-FES.
- Ø Aux informations enregistrées sur le programme HOSIX du CHU Hassan II.

Le diagnostic de récidi(s) tumorales a été retenu sur des arguments cliniques, biologiques, radiologiques, ou histologiques.

La décision de la prise en charge (diagnostique et thérapeutique) de récidi(s) tumorales était toujours établie après une discussion pluridisciplinaire au sein d'une unité de concertation pluridisciplinaire (RCP) dont le rapport était notre référence dans la répartition des patients de notre étude en matière de résecabilité.

C. PROFIL DE L'ETUDE

Durant la période d'étude, 151 patients porteurs d'une tumeur rectale, étaient opérés à visée curative, aux services de chirurgie viscérale aux CHU Hassan II de Fès. 27 patients présentant une ou des récurrence(s) tumorale(s) locorégionale(s) ou à distance ont été retenus.

Deux patientes (n= 2) ayant présenté, une métastase hépatique (MH) et une récurrence locale (RL) ont été exclues de notre étude parce que leurs tumeurs primitives ne sont pas opérées aux CHU Hassan II.

Vingt-cinq patients (n=25) présentant une ou des récurrences tumorale(s) locorégionale(s) ou à distance, pour des tumeurs rectales opérées aux CHU Hassan II, ont été inclus.

D. SAISIE DES DONNEES

Nous avons constitué pour chaque patient inclus dans l'étude, à l'aide d'une fiche d'exploitation (voir annexe), une base de données incluant l'état clinique, les bilans biologiques et radiologiques, les comptes rendus opératoires et anatomopathologiques, les moyens thérapeutiques, leurs résultats immédiats et évolutifs.

Afin de compléter les données concernant l'évolution des malades et la survie globale, nous avons consulté le suivi des patients sur le programme HOSIX et dans les registres de la consultation post opératoire, ainsi nous avons contacté par téléphone certains malades ou leurs familles quand ces derniers étaient joignables.

Les patients injoignables, qui n'ont pas été suivis ainsi que ceux qui ne se sont plus présentés à leurs rendez-vous de consultation ont été considérés comme « perdus de vue » (PDV).

E. ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été saisies et codées sur Excel. Après validation, l'analyse statistique a été faite en utilisant le logiciel d'analyse statistique SPSS 2.0.

Nous avons réalisé une analyse descriptive des données recueillies. Les résultats ont été présentés sous forme de pourcentage et de moyennes \pm Ecart type. Ainsi différentes corrélations ont été réalisées entre les variables étudiées.

RESULTATS

A. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1. Fréquence

Entre Janvier 2009 et Décembre 2013, 151 patients porteurs d'un cancer rectal ont été opérés aux services de chirurgie viscéral A et B au CHU Hassan II de Fès. Lors du suivi de ces patients, le diagnostic de la récurrence (locale ou à distance) a été porté chez 25 patients, cinq patients sont décédés (DCD) et 29 sont perdus de vue (PDV). Soit un nombre définitif de 117 patients qui ont été suivis.

La fréquence des récurrences des cancers du rectum dans notre série est de 16,55% (pourcentage rapporté au nombre total des patients opérés), et de 21,36% (pourcentage rapporté à ceux qui ont été suivis).

a) Répartition des récurrences selon les années

Dans notre étude, aucune récurrence n'a été diagnostiquée en 2009, trois (n=3) récurrences sont diagnostiquées en 2010, trois (n=3) en 2011, huit (n=8) en 2012, et onze (n=11) en 2013. (Figure 1).

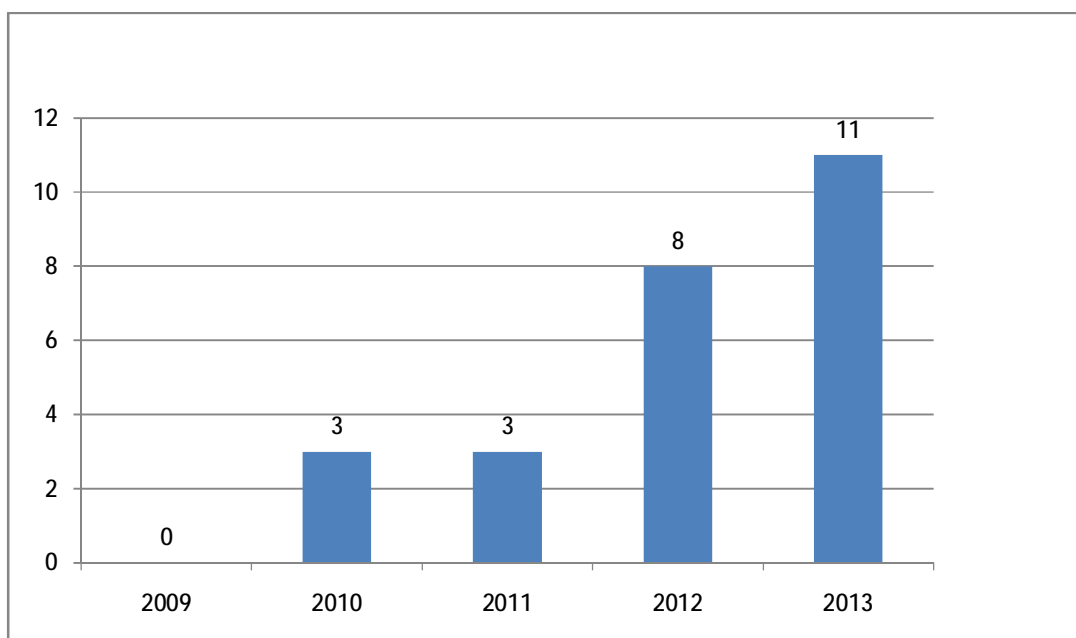


Figure 1 : Fréquence des récurrences selon les années.

b) Répartition selon l'âge

Dans notre étude, l'âge moyen des patients au moment du diagnostic des récives était de 51,20 ans avec des âges extrêmes allant de 28 à 69 ans et un Ecart type de 13,14. (Figure 2).

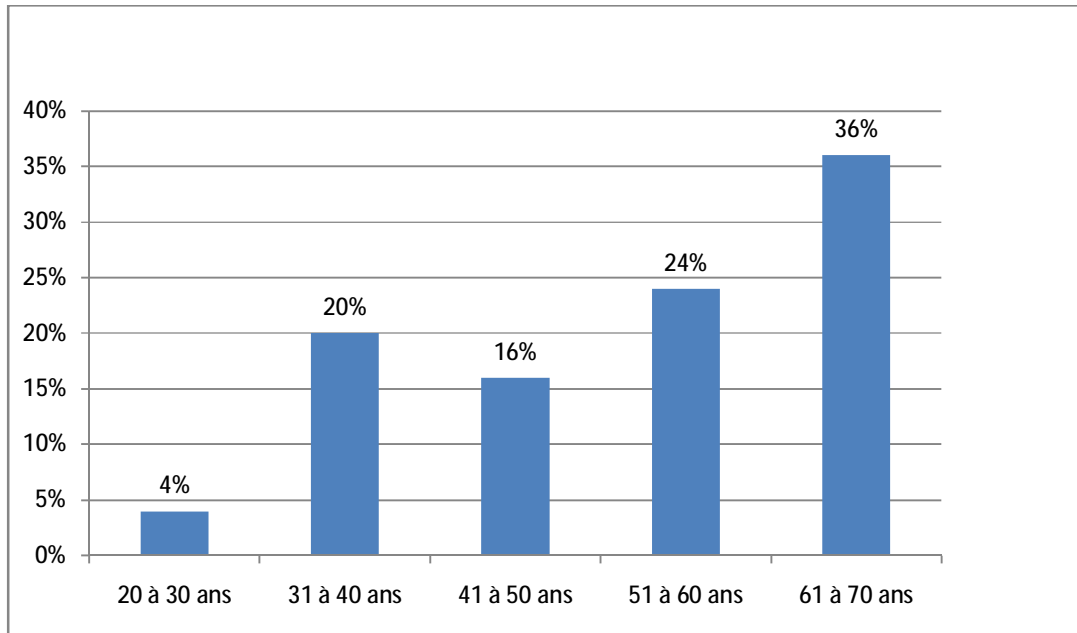


Figure 2: Répartition des patients selon les tranches d'âge.

c) Répartition selon le sexe

Nos patients se sont répartis en 14 hommes (56%) et 11 femmes (44%) soit un sexe ratio de 1,27. (Figure 3).

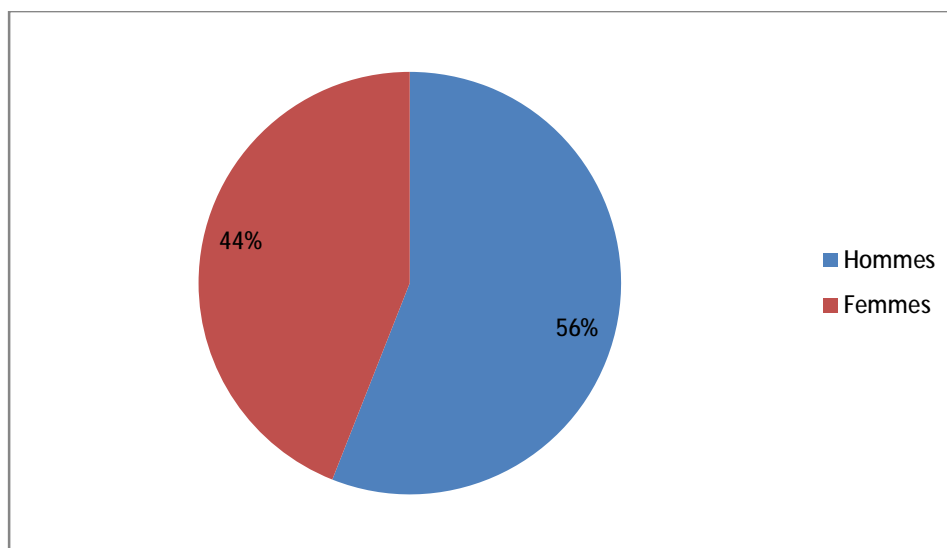


Figure 3: Répartition des patients selon le sexe.

2. Délai de survenue

Dans notre étude, le délai moyen de survenue des récurrences était de 11 mois après la chirurgie de la tumeur primitive avec des extrêmes allant de 2 à 34 mois. (Figure 4). Le délai moyen de survenue est de 11 mois, dans les deux groupes locorégional et à distance.

Figure 4 : délai moyen de survenue des récurrences

	Moyen	Minimum	Maximum	Ecart type
Délai de survenue	11 mois	2 mois	34 mois	7,34

Vingt quatre patients (n=24) soit (96%) ont eu la récurrence avant 2 ans, dont treize (n=13) soit (52%) avant la première année. Un seul patient a eu la récurrence après 2 ans (à 34 mois après l'opération) c'était des métastases au niveau, hépatique, pulmonaire, cérébrale et osseuse.

3. Localisation des récurrences

Dans notre étude, il y avait sept localisations des récurrences, ces localisations étaient soit isolées ou associées. (Figure 5)

- Locorégionale (LR) chez neuf patients (36%) dont six (n=6) extra luminale, deux endoluminale et une à la fois endo et extra luminale.
- Localisation hépatique (Hép) chez quinze patients (60%)
- Localisation pulmonaire (Pul) chez douze patients (48%)
- Localisation péritonéale (Pér) chez cinq patients (20%)
- Localisation osseuse (Oss) chez deux patients (8%)
- Localisation cérébrale (Cér) chez deux patients (8%)
- Localisation splénique (Spl) chez un patient (4%)

Figure 5 : sites de localisation des récurrences

Localisation	Nombre de patients n=25	Pourcentage	Pourcentage/ patients opérés et suivis (117)
Locorégionale	9	36%	7,69%
Hépatique	15	60%	12,82%
Pulmonaire	12	48%	10,25%
Péritonéale	5	20%	4,27%
Osseuse	2	8%	1,7%
Cérébrale	2	8%	1,7%
Splénique	1	4%	0,85%

Nos patients sont répartis comme suit: (Figure 6).

- 4 patients avaient eu des récurrences locorégionales isolées, soit 3,41%.
- 16 patients avaient eu des métastases à distance, soit 13,67%.
- 5 patients avaient eu à la fois la RLR et à distance, soit 4,27%.

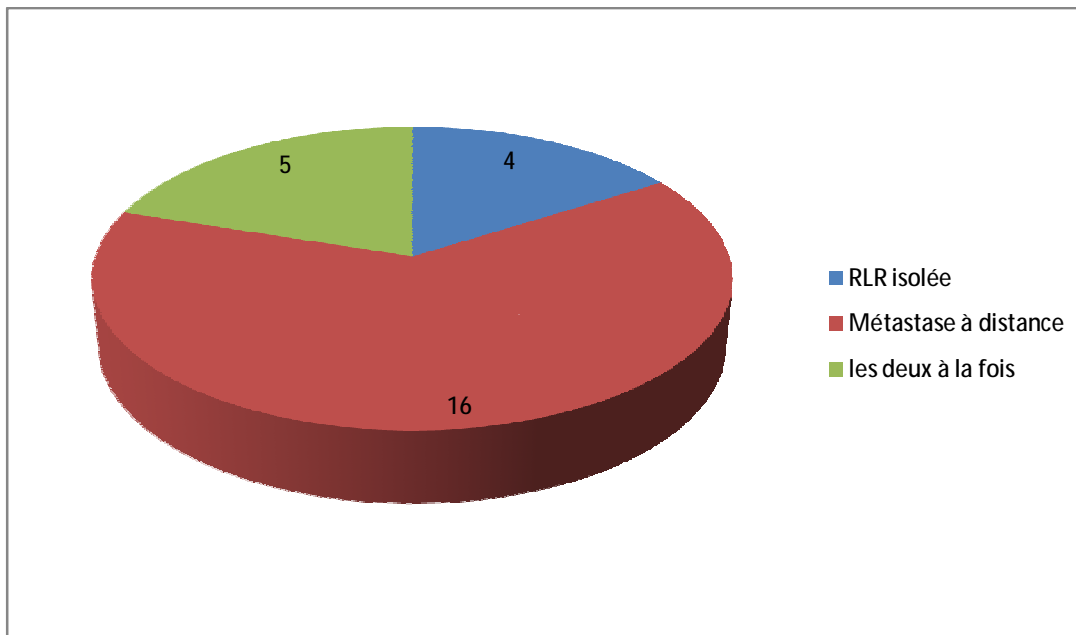


Figure 6 : répartition des patients selon les récurrences

14 patients soit 56% avaient les récurrences dans un site de localisation isolé (hépatique chez 5 patients, locorégional chez 4 et pulmonaire chez 3).

Alors que 11 patients soit (44%) avaient les récurrences dans des localisations multiples : (Figure=7)

- Locorégionale et pulmonaire chez deux patients (n=2).
- Locorégionale, hépatique, pulmonaire et péritonéale chez deux patients (n=2).
- Hépatique, pulmonaire et péritonéale chez deux patients (n=2).
- Hépatique, pulmonaire, osseuse et cérébrale chez un patient (n=1).
- Hépatique, pulmonaire et cérébrale chez un patient (n=1).
- Hépatique, pulmonaire et osseuse chez un patient (n=1).
- Hépatique et splénique chez un patient (n=1).
- Locorégionale et péritonéale chez un patient (n=1).

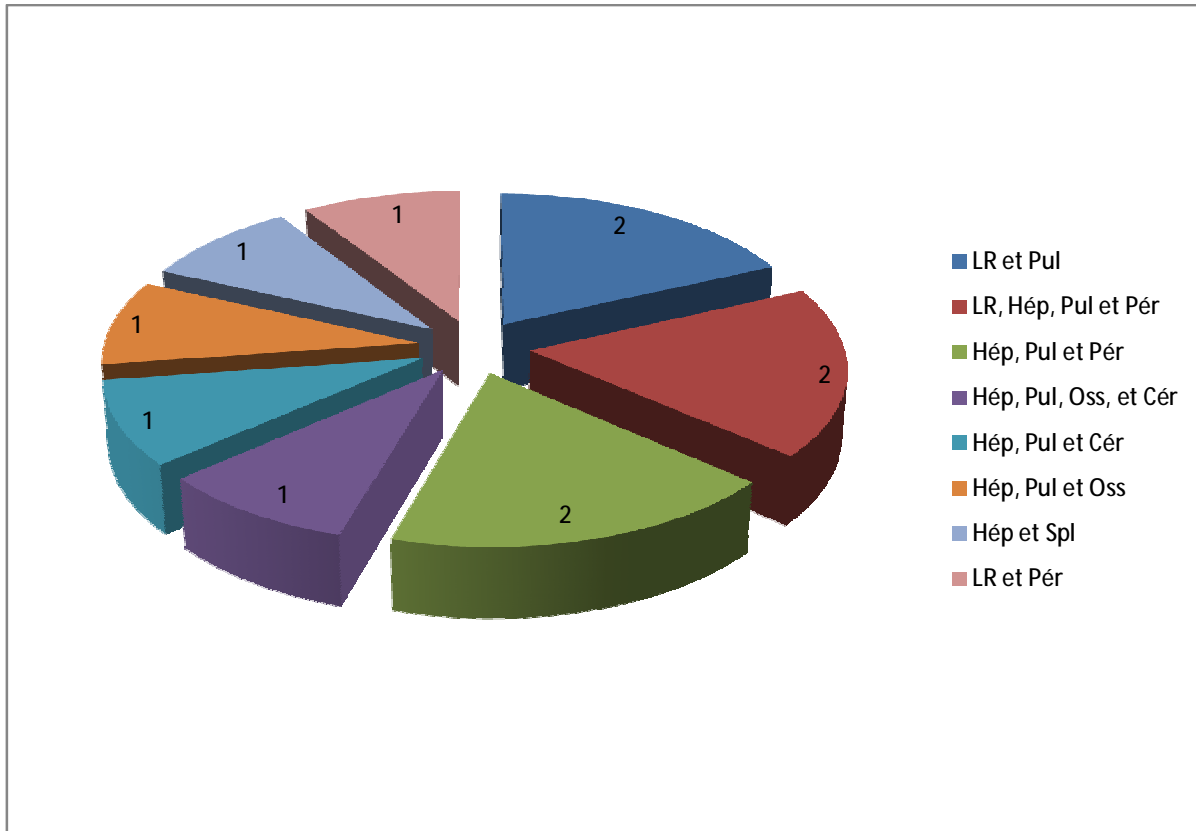


Figure 7 : répartition des récurrences dans des localisations multiples

4. Antécédents

Aucun antécédent personnel spécifique tel que la PAF, les maladies inflammatoires du colon ; n'a été retrouvé dans notre série.

Deux de nos patients avaient des antécédents familiaux de cancer colique

Une de nos patients avait une sœur décédée d'un néo gynécologique.

Deux de nos patients étaient suivis, un pour un diabète et l'autre pour un diabète et HTA.

B. FACTEURS DE RISQUE

1. Siège et aspect macroscopique de la tumeur au moment du diagnostic

Chez les patients qui ont eu des récurrences, le siège de la tumeur primitive était le haut rectum dans six (n=6) cas, moyen rectum dans sept (n=7) et le bas rectum dans douze (n=12) cas. (Figure 8).

Figure 8 : siège de la tumeur primitive

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Haut rectum	6	24,0	24,0	24,0
Moyen rectum	7	28,0	28,0	52,0
Bas rectum	12	48,0	48,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

L'aspect macroscopique de la tumeur primitive était ulcéro bourgeonnant (UB) non sténosant dans seize (n=16) cas, UB sténosant franchissable dans trois cas (n=3) et UB sténosant infranchissable dans six (n=6) cas. (Figure 9).

Figure 9 : aspect macroscopique de la tumeur primitive

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
UB non sténosant	16	64,0	64,0	64,0
UB sténosant franchissable	3	12,0	12,0	76,0
UB sténosant infranchissable	6	24,0	24,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

2. Le type histologique et degrés de différenciation tumorale

Le type histologique de la tumeur primitive était un adénocarcinome (ADK) dans vingt-un (n=21) cas, un ADK mucineux dans deux (n=2) cas et un carcinome à cellules indépendantes dans deux (n=2) cas. (Figure 10).

Figure 10 : type histologique de la tumeur primitive

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
ADK	21	84,0	84,0	84,0
ADK mucineux	2	8,0	8,0	92,0
Carcinome à cellules indépendantes	2	8,0	8,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Le degré de différenciation de la tumeur primitive était bien différencié dans douze (n=12) cas et moyennement différencié dans treize (n=13) cas. (Figure 11)

Figure 11 : degré de différenciation de la tumeur primitive

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Bien différencié	12	48,0	48,0	48,0
Moyennement différencie	13	52,0	52,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

3. Traitement néo adjuvant

La radiothérapie a été réalisée chez 18 patients sur 19 cas du cancer du bas et du moyen rectum, ce qui représente un pourcentage de 94,7% des cas. Elle a été exclusive (comme traitement néo adjuvant) chez 2 patients, et avec une chimiothérapie concomitante à base de xeloda chez 16 patients.

Quatre patients (n=4) ont été traités selon un schéma intermédiaire (39 Gy fractionnées sur 13 séances), et 14 patients selon un schéma long (46 Gy fractionnées sur 23 séances).

Une chimiothérapie néo adjuvante seule, à base du Protocol Xelox (Xeloda + l'oxaliplatine) à raison de 3 cures, a été réalisée chez une patiente qui avait une métastase hépatique synchrone à sa tumeur primitive.

4. Qualité de l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive

a) Marge de sécurité inférieure

La marge de sécurité inférieure était précisée chez vingt-un (n=21) de nos patients avec une moyenne de 4,45 cm et des extrêmes allant de 0 à 14 cm et Ecart type de 3,4. (Figure 12).

Figure 12 : La marge de sécurité inférieure

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Limites longitudinales distale en cm	21	0	14	4 ,45	3,4

b) Type d'intervention

Les types d'interventions initiales qu'ont subit nos patients pour leurs tumeurs primitives sont représentés dans le tableau suivant. (Figure 13).

Figure 13 : Les types d'interventions initiales de la tumeur primitive

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Colo proctectomie totale	2	8,0	8,0	8,0
Résection antérieure du rectum	15	60,0	60,0	68,0
Résection inter sphinctériennes	2	8,0	8,0	76,0
Amputation abdomino périnéale	6	24,0	24,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Quatre (n=4) de nos patients soit (16%) avaient des métastases hépatiques synchrones réséquées de façon complète dans le même temps que la tumeur primitive.

c) Excision totale du mésorectum et marges de sécurité latérales

13 patients ont eu une exérèse totale du mésorectum (ETM). La tumeur siégeait au niveau du bas rectum chez 6 patients et au niveau du moyen rectum chez les sept.

6 patients ont eu une exérèse partielle du mésorectum (EPM) avec une marge de 5 cm sous le pôle inférieur, la tumeur siégeait au niveau du haut rectum chez les six. (Figure 14).

Figure 14 : Excision du mésorectum

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Excision totale du mésorectum	13	52,0	68,42	68,42
Excision partielle du mésorectum	6	24,0	31,58	100,0
Total	19	76,0	100,0	
Amputation abdomino périnéale	6	24,0		
Total	25	100,0		

La marge latérale de sécurité (clairance latérale) a été précisée que chez quinze (n=15) de nos patients avec une moyenne de 4 mm et des extrêmes allant de 0 à 12 mm et Ecart type de 3,4. Les deux patients qui avaient la marge latérale envahie ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante et un de deux a développé une récurrence locale avec un délai de survenu de 16 mois. (Figure 15).

Figure 15 : La marge latérale de sécurité

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
La marge latérale (clairance latérale) en mm	15	0	12	4	3,4

d) Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire a été effectué chez tous de nos patients, avec une moyenne de ganglions prélevés 14,72 et des extrêmes allant de 2 à 37 et un Ecart type de 9,60. (Figure 16).

Figure 16 : Le curage ganglionnaire

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Nombre de ganglions prélevés	25	2	37	14,72	9,60

e) Autres

Ø Perforation rectale per-opératoire

La perforation rectale en per-opératoire était observée chez un (n=1) de nos patients soit 4%. (Figure 17).

Figure 17 : Perforation rectale en per-opératoire

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Non	24	96,0	96,0	96,0
Oui	1	4,0	4,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Ø Lavage du moignon rectal per-opératoire

Le lavage du moignon rectal per-opératoire n'a jamais été reporté dans les comptes rendus opératoires de nos patients.

Ø Fistule /lâchage anastomotique post opératoire

Dans les suites opératoires des nos patients, aucun lâchage anastomotique ni fistule en post opératoire n'a été observé.

Dans notre étude, parmi les critères de qualité de l'exérèse chirurgicale, seulement le type la résection avait une relation statistiquement prouvé avec la récurrence locorégionale ($p=0,021$).

5. Anatomo-pathologie de la pièce chirurgicale

a) Type histologique

Le type histologique de la pièce chirurgicale était un adénocarcinome (ADK) dans vingt (n=20) cas, un ADK mucineux dans deux (n=2) cas, un carcinome à cellules indépendantes dans deux (n=2) cas et pour un patient la réponse histologique après le traitement néo adjuvant était complète. (Figure 18).

Figure 18 : Le type histologique de la pièce chirurgicale

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
ADK	20	80,0	80,0	80,0
ADK Mucineux	2	8,0	8,0	88,0
Carcinome à cellules indépendantes	2	8	8,0	96,0
Réponse histologique complète	1	4	4,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

b) Limites de résection chirurgicale

Chez nos patients, toutes les limites de résection proximales étaient saines alors que les limites distales étaient envahies dans quatre (n=4) cas qui n'ont pas été réopérés. La tumeur siégeait au niveau du bas rectum chez 3 patients, le 4ème malade avait une tumeur du moyen rectum. Tous ces malades avaient bénéficié de chimiothérapie adjuvante et ils ont développé des récurrences locales et leurs délais de survenue sont respectivement 3, 8, 12 et 19 mois. (Figure 19 – Figure 20).

Figure 19 : Etat des limites chirurgicales proximales

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Saine	25	96,0	100,0	100,0
envahie	0	00,0		
Total	25	100,0		

Figure 20 : Etat des limites chirurgicales distales

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Saine	21	84,0	84,0	84,0
Envahie	4	16,0	16,7	100,0
Total	25	100,0		

c) Extension

Ø Emboles vasculaires/ engrainements péri nerveux

Les emboles vasculaires étaient présents dans trois (n=3) cas soit 12%. (Figure 21).

Figure 21 : Présence d'emboles vasculaires

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Absents	22	88,0	88,0	88,0
Présents	3	12,0	12,5	100,0
Total	25	100,0		

Les engrainements péri nerveux étaient présents dans trois (n= 3) cas soit 12%. (Figure 22).

Figure 22 : Présence d'engrainements péri nerveux

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Absents	22	88,0	88,0	88,0
Présents	3	12,0	12,5	100,0
Total	25	100,0		

Ø Nombre des ganglions métastatiques

19 patients avaient un ou plusieurs ganglions métastatiques soit 76%, et cinq avaient une ou plusieurs effractions capsulaires soit 20,83%.

Il avait une relation statistiquement significative entre le nombre ganglions métastatiques et la récurrence extraluminale ($p=0,037$).

Le nombre de ganglions prélevés varie de 2 à 37 ganglions avec une moyenne de 15 ganglions, le nombre de ganglions métastatiques varie entre 0 et 9 avec une moyenne de 3 ganglions et le nombre de ganglions métastatiques avec effraction capsulaire varie entre 0 et 8 avec une moyenne de 4 ganglions. (Figure 23).

Figure 23 : statut ganglionnaire

	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Nombre de ganglions prélevés	25	2	37	15	9,60
Nombre de ganglions métastatique	25	0	9	3	2,92
nombre de ganglions avec effraction capsulaire	25	0	8	4	1,97

d) Stade pTNM

∅ Le paramètre T

Le stade pT3 était le plus fréquent avec 56% des cas. (Figure 24)

Figure 24 : Paramètre T selon la classification pTNM

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Réponse complète	1	4,0	4,0	4,0
pT2	5	20,0	20,0	24,0
pT3	14	56,0	56,0	80,0
pT4	5	20,0	20,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Ø Le paramètre N

Six de nos patients soit 24% étaient en stade pN0. (Figure 25).

Figure 25 : Le paramètre N selon la classification pTNM

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
pN0	6	24,0	24,0	24,0
pN1	11	44,0	44,0	68,0
pN2	8	32,0	32,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Ø Le paramètre M

Quatre de nos patients soit 16% étaient en stade pM1 et avaient tous des métastases hépatiques. (Figure 26)

Figure 26 : Le paramètre M selon la classification pTNM

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
pM0	21	84,0	84,0	84,0
pM1	4	16,0	16,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

e) Estimation de la réponse au traitement néo adjuvant (stade de DWORAK)

Le stade, de la réponse tumorale après le traitement néo adjuvant, le plus fréquent était le stade 2 avec 44% de cas (n=11). La réponse pathologique complète (pCR) était observée chez un seul cas soit 4%. (Figure 27).

Figure 27 : Réponse thérapeutique stade de DWORAK

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Stade 0	0	00,0	00,0	00,0
Stade 1	5	20,0	20,0	20,0
Stade 2	11	44,0	44,0	64,0
Stade 3	8	32,0	32,0	96,0
Stade 4	1	4,0	4,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

6. Traitement adjuvant

Un patient (n=1) a reçu une radiothérapie adjuvante, soit 4%.

Quatorze (n=14) de nos patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante, soit 56%. (Figure 28).

Figure 28 : chimiothérapie adjuvante

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Non	11	44,0	44,0	44,0
Oui	14	56,0	56,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

Le Protocole de la chimiothérapie le plus utilisé était xelox dans 10 cas, avec un nombre moyen des cures de 14 cures et des extrêmes allant de 2 à 37 (Figure 29).

Figure 29 : protocoles de la chimiothérapie adjuvante

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Folfox4	1	4,0	7,1	7,1
Xelox	10	40,0	71,4	78,6
Xeliri	1	4,0	7,1	85,7
Xelox + bevacizumab	2	8,0	14,3	100,0
Total	14	56,0	100,0	
Pas de chimiothérapie adjuvante	11	44,0		
Total	25	100,0		

C. DIAGNOSTIC POSITIF DES RECIDIVES

1. Clinique

Lors du diagnostic 13 de nos patients étaient symptomatique soit 52%, la répartition des symptômes des nos patients est résumée dans le tableau suivant (plusieurs symptômes étaient parfois associés). (Figure 30)

Figure 30 : répartition des symptômes des nos patients

Symptômes	nombre de patients	Pourcentage
• <u>Douleur pelvienne</u>	10	40%
• <u>Signes digestifs :</u>	7	28%
DI de l'HCD	2	
Rectorragies	2	
Sd rectal	2	
Sd occlusif	1	
Ictère	1	
• <u>Signes urologiques</u>	3	12%
DI lombaire	1	
Hématurie	1	
Dysurie	1	
• <u>Signes gynécologiques</u>	2	8%
Métrorragies	1	
leucorrhées	1	
• <u>Signes neurologiques</u>	2	8%
Crise convulsive	1	
Paresthésie	1	
Hallucinations	1	
Sd HTIC	1	
• <u>Douleur osseuse</u>	2	8%
• <u>Asymptomatiques</u>	12	48%

Tous les patients, qui avaient une récurrence locorégionale isolée et/ou associée à des métastases, étaient symptomatiques soit 100%. Et quatre patients, présentant des métastases à distance, étaient symptomatiques soit 25%.

La répartition des symptômes chez les patients, qui avaient une récurrence locorégionale isolée et/ou associée à des métastases, était comme le suivant (plusieurs symptômes étaient parfois associés). : (Figure 31).

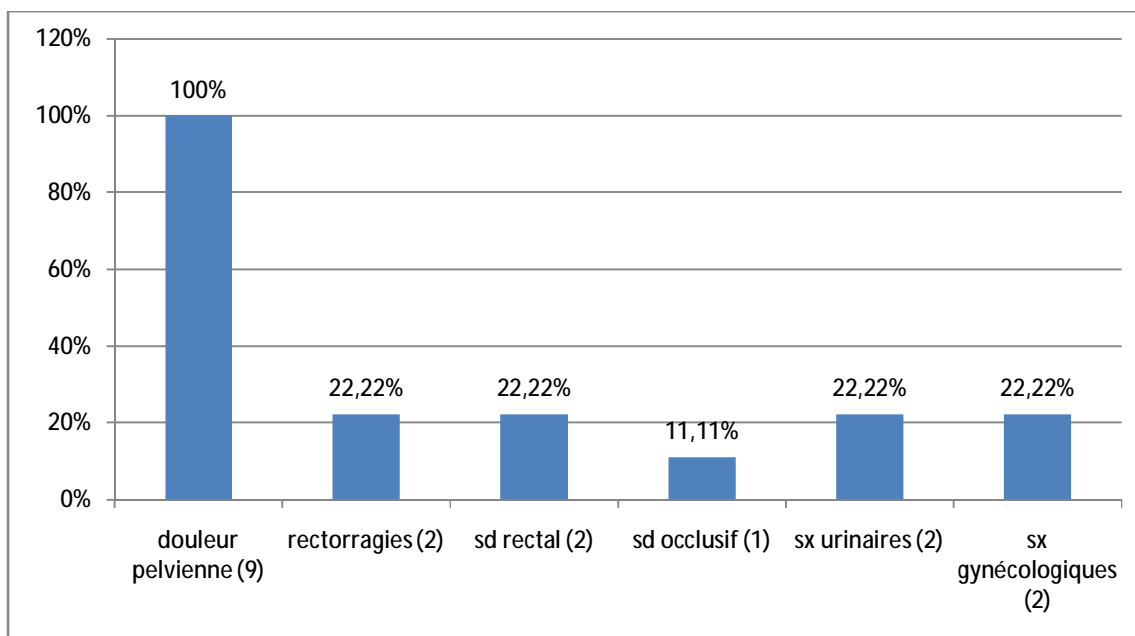


Figure 31 : La répartition des symptômes chez les patients avec récurrence locorégionale isolée et/ou associée à des métastases.

La répartition des symptômes chez les patients, patients présentant des métastases à distance, était comme le suivant (plusieurs symptômes étaient parfois associés). : (Figure 32).

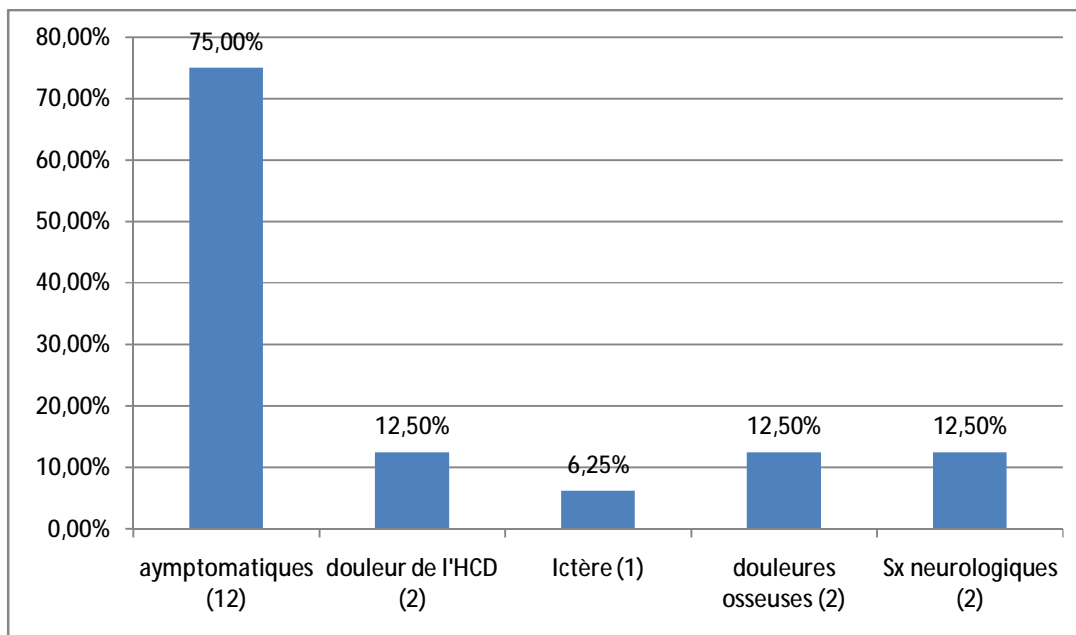


Figure 32 : La répartition des symptômes chez les patients avec métastase à distance.

2. Biologique

Ø Bilan hépatique

Quatorze (n=14) de nos patients ont bénéficié d'un bilan hépatique contenant le taux des transaminases (ASAT, ALAT), et le bilan de cholestase.

Trois (n=3) de nos patients avaient une perturbation du bilan hépatique. Le taux des transaminases était élevé chez les trois patients, et un sd de cholestase y était associé chez deux.

Ø Marqueurs tumoraux

Vingt quatre (n=24) de nos patients ont bénéficié d'un dosage des marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9) au moment du diagnostic.

Le taux d'ACE au moment du diagnostic était élevé chez 13 patients soit 52% dont 2 avaient une RLR isolée, 7 avaient des métastases à distance et 4 avaient les deux à la fois. (Figures 33).

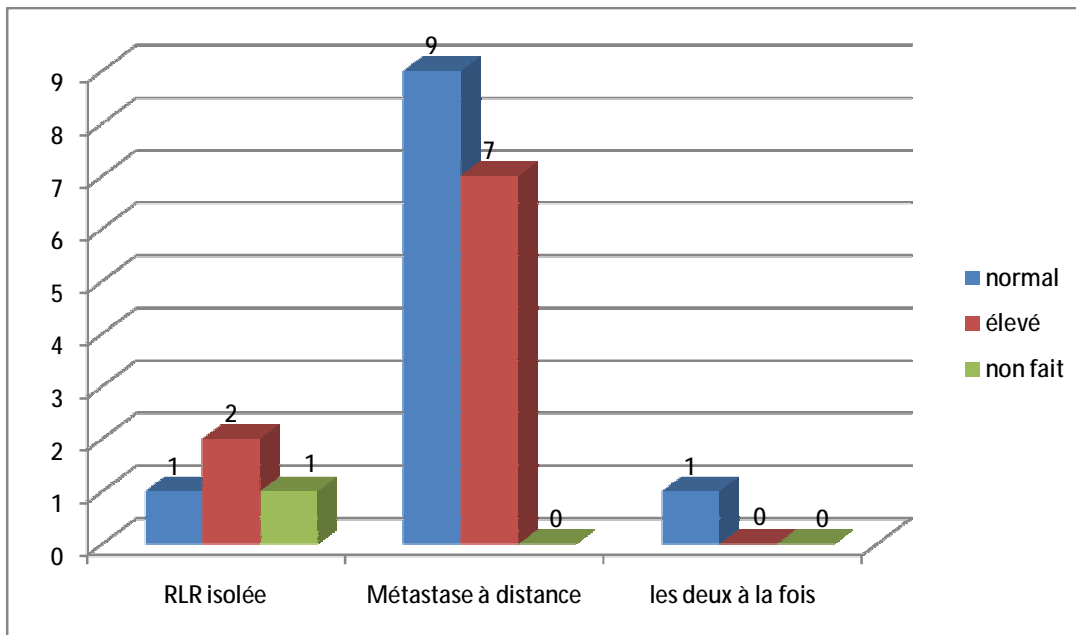


Figure 33 : Le taux d'ACE au moment du diagnostic

Le taux du CA19_9 au moment du diagnostic était élevé chez 8 patients soit 32% dont 1 avait une RLR isolée, 5 avaient des métastases à distance et 2 avaient les deux à la fois. (Figures 34).

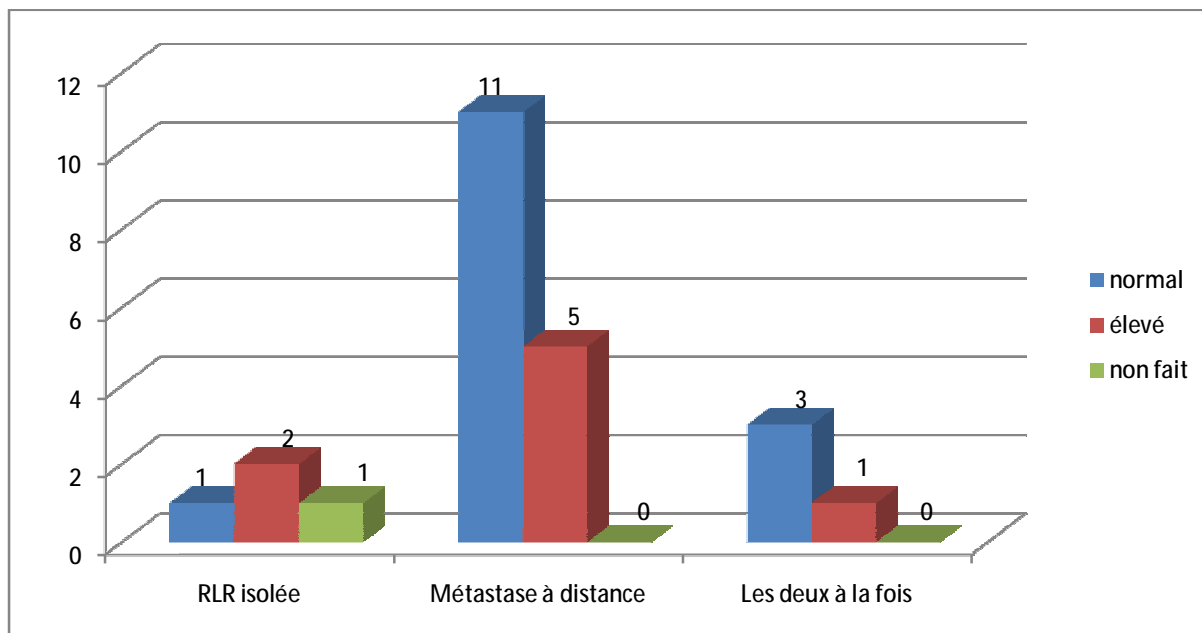


Figure 34 : Le taux du CA19-9 au moment du diagnostic

3. Morphologique

Ø Coloscopie

La coloscopie a été faite chez les quatre (n=4) patients qui avait une RLR soit 16%. Elle a permis de confirmer le diagnostic histologique, par une biopsie, chez les deux patients qui avaient une récurrence endoluminale.

Ø Imagerie

L'imagerie était réalisée systématiquement chez tous nos patients dans le cadre de la surveillance :

L'échographie hépatique a été réalisée chez un seul patient soit 4%.

La TDM thoraco abdominopelvienne (TAP) a été réalisée chez tous nos patients soit 100%, et une TDM cérébrale a été réalisée chez les deux patients qui avaient des signes neurologiques soit 8%.

L'IRM a été réalisée chez trois (n=3) de nos patients soit 12% (IRM hépatique chez deux patients et pelvienne chez un).

La scintigraphie osseuse a été réalisée chez les deux patients qui avaient des douleurs osseuses soit 8%.

La TDM était l'examen radiologique essentiel dans notre étude, elle a été faite chez tous nos patients. Cet examen a permis de poser le diagnostic des récurrences dans 100%. La taille des lésions était inférieure à 2cm dans 12% des cas, entre 2 et 5cm dans 52% des cas et supérieure à 5cm dans 36% des cas. Dans 24% des cas les lésions étaient uniques, doubles dans 36% des cas, triples dans 12% des cas et au-delà de 3 dans 28% des cas. (Figure 35, 36).

Figure 35 : taille des lésions

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Inférieure à 2 cm	3	12,0	12,0	12,0
Entre 2 et 5 cm	13	52,0	52,0	64,0
Supérieure à 5 cm	9	36,0	36,0	100,0
Total	25	100,0	100,0	

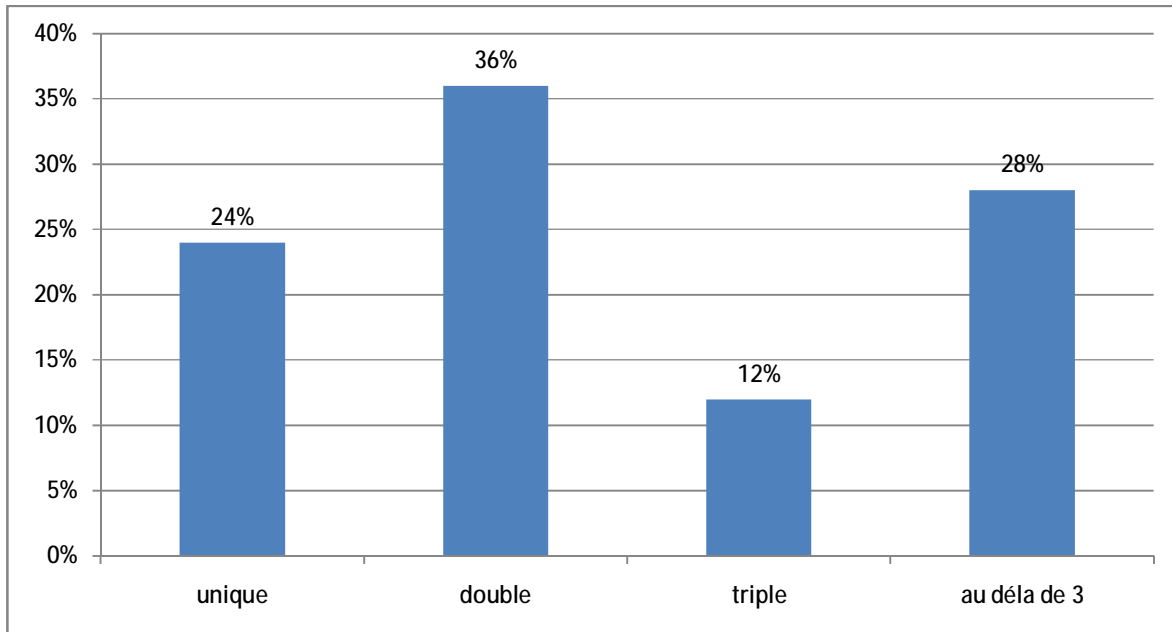


Figure 36 : nombre des lésions

D. TRAITEMENT DES RECIDIVES

1. Résécabilité

La décision de la résécabilité des récidives était établie lors d'une discussion pluridisciplinaire au sein d'une unité de concertation Pluridisciplinaire (RCP) dont le rapport était notre référence dans la répartition des patients de notre étude en matière de résécabilité.

Ø Résécabilité initiale

Pour les patients, qui avaient des récidives locorégionales, seule une était jugée résecable soit 11,11%.

Les patients qui, avaient des métastases pulmonaires, ont été jugés non résecables.

Parmi les 15 patients, qui avaient des MH, et selon les possibilités de résection des MH, on a trois classes de résécabilité. (Figure 37)

- Classe I : lésions résécables d'emblée, dont la résection était évidente au moment du diagnostic, ce qui a été observé chez un cas soit 6,67%.
- Classe II : lésions potentiellement résécables, dont la résection était refusée dans un premier temps et rediscutée ultérieurement après une chimiothérapie d'induction, ce qui a été observé chez 11 cas soit 73,33%.
- Classe III : lésions non résécables, dont la résection était refusée définitivement, ce qui a été observé chez 3 cas soit 20%.

Figure 37 : les classes de résecabilité des MH

	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Classe I (d'emblé résecable)	1	6,67	6,67	6,67
Classe II (potentiellement résecable)	11	73,33	73,33	80,0
Classe III (définitivement non résecable)	3	20,0	20,0	100,0
Total	15	100,0	100,0	

Ø Résecabilité secondaire

Les onze MH qui ont été jugées potentiellement résecables. Toutes ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction.

La chimiothérapie d'induction permettant à 5 cas de devenir résecables soit 33,33% (3 après la 1^{ère} ligne et 2 après la deuxième ligne), alors que 5 sont devenues définitivement non résecables 33,33% (1 après la 1^{ère} ligne et 4 après la 2^{ème} ligne) et 1 est en cours de prise en charge. (Figure 38).

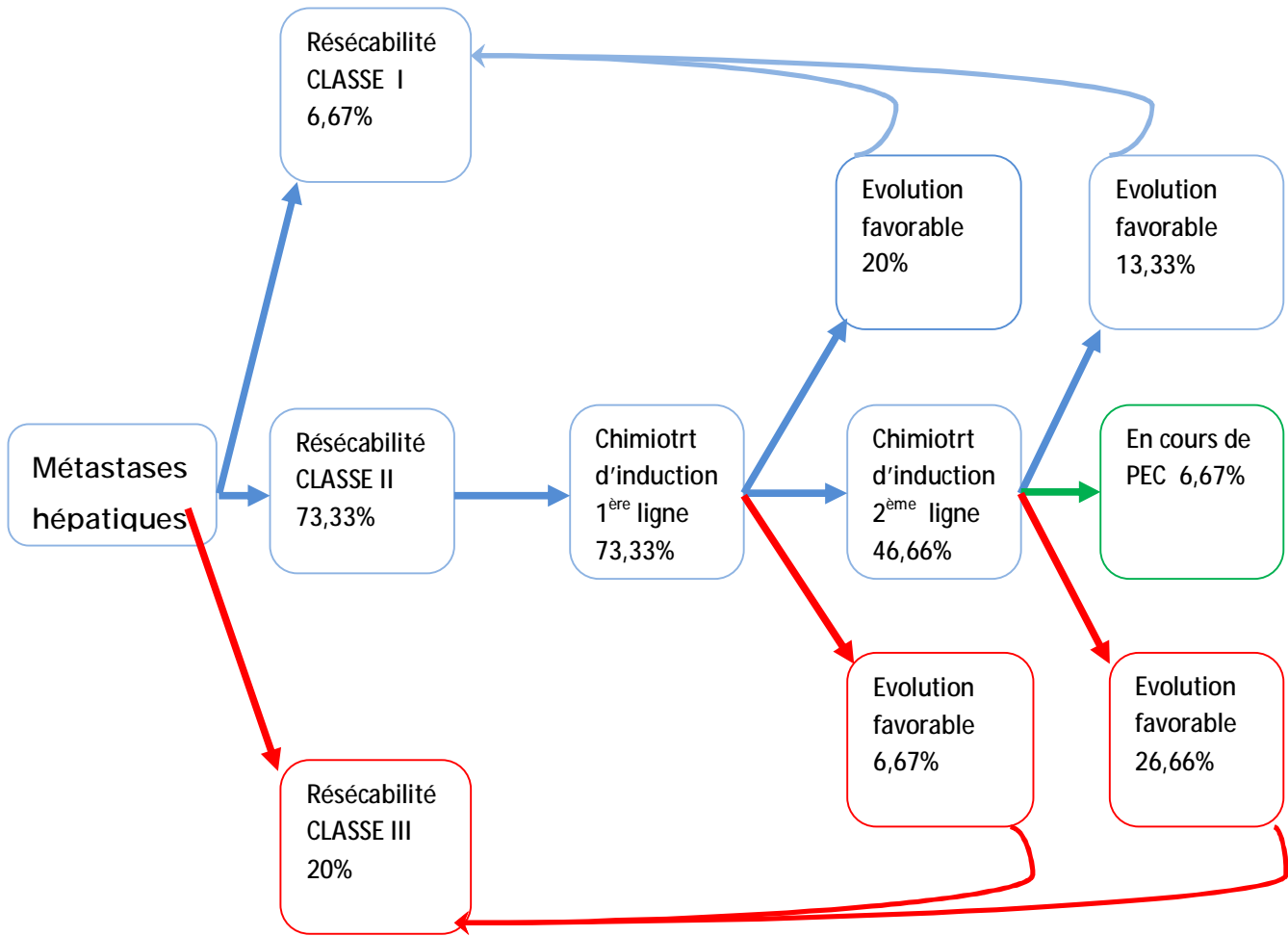


Figure 38 : évolution de résecabilité des MH sous chimiothérapie d'induction.

Ainsi, La chimiothérapie d'induction a permis une augmentation du taux de résecabilité, des métastases hépatiques, de 33,33% qui est devenue 40% de cas au total. (Figure 39).

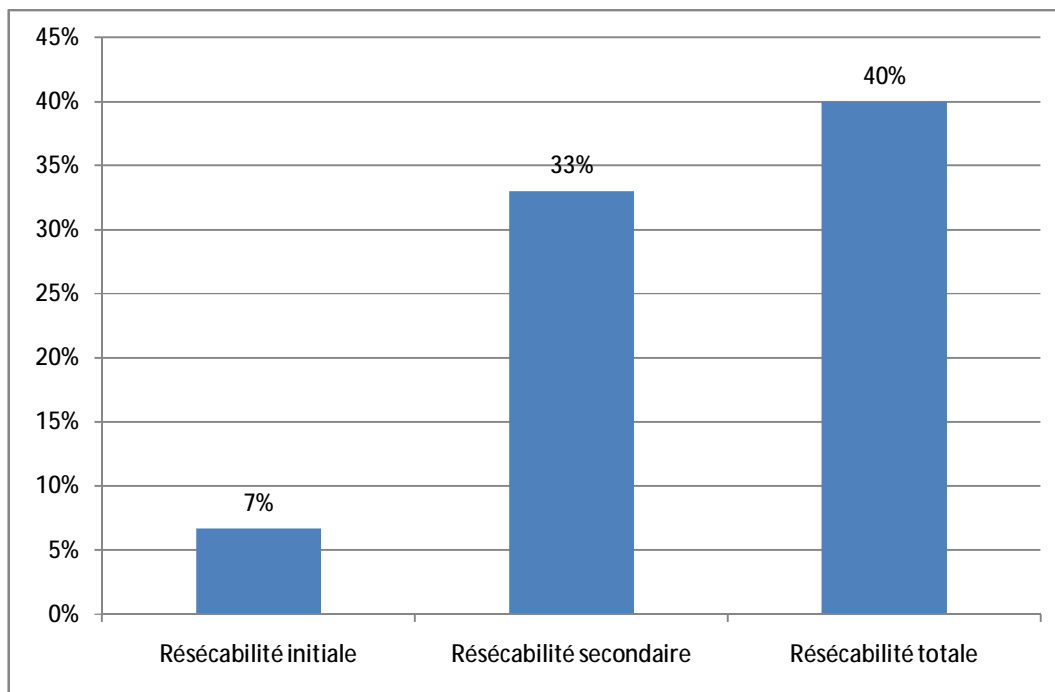


Figure 39: La résécabilité des MH avant et après la chimiothérapie d'induction.

2. Traitement néo adjuvant

a) Radiothérapie

Une patiente soit 4% avait bénéficié d'une radiothérapie de 25 Gy sur 5 séances.

b) Chimiothérapie néo adjuvante

La patiente qui avait une MH d'emblé résécable n'a pas bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante.

c) Chimiothérapie d'induction

Ø Chimiothérapie d'induction 1^{ère} ligne

Onze de nos patients, qui avaient des MH potentiellement résécables, soit 44% avaient bénéficié d'une chimiothérapie d'induction 1^{ère} ligne dont les protocoles utilisés sont représentés dans le tableau suivant, avec une moyenne de 4,53 cures (extrêmes allant de 2 à 9 cures). (Figure 40).

Figure 40 : les Protocoles utilisés en chimiothérapie d'induction 1^{ère} ligne

	Effectifs (n)	Pourcentage
Folfox	1	9,1
Folfiri	3	27,3
Xelox	6	54,5
Xeliri	1	9,1
Total	11	100,0

Ø Chimiothérapie d'induction 2^{ème} ligne

Une deuxième ligne de chimiothérapie d'induction a été réalisée chez 7 patients soit 28% des cas dont les protocoles utilisés sont représentés dans le tableau suivant, avec une moyenne de 3 cures (extrêmes allant de 1 à 4 cures). (Figure 41).

Figure 41 : les Protocoles utilisés en chimiothérapie d'induction 2^{ème} ligne

	Effectifs (n)	Pourcentage
Folfox	2	28,57
Xelox	1	14,28
Xeliri	4	57,15
Total	7	100,0

5 des nos patients ont bénéficié, d'un traitement antiangiogénique (le bevacizumab « AVASTIN® ») associé à leurs cures de chimiothérapie d'induction.

Dans notre étude, les facteurs de non réponse (évolution défavorable) au traitement néo adjuvant, étaient l'augmentation de la taille, du nombre ou l'apparition d'autres localisations non résécables. L'évolution défavorable a augmenté la non résécabilité définitive par 24%, qui est devenue 48% de cas. (Figure 42).

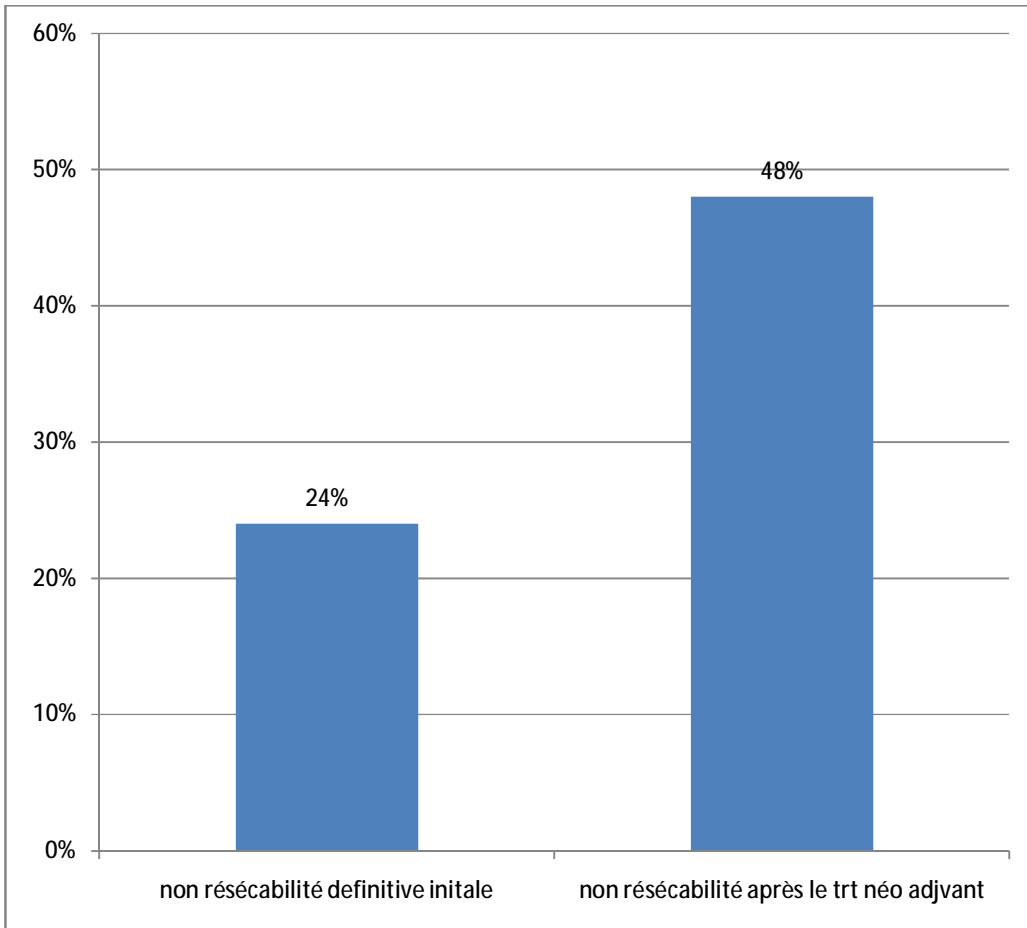


Figure 42: La résecabilité avant et après le traitement néo adjuvant.

Ø Evolution biologique

Après le traitement néo adjuvant, l'évolution du taux sérique d'ACE était favorable dans 50% des cas (n=8), (diminution dans 25% des cas (n=4) et stabilisation dans 25% des cas (n=4).) Alors que l'évolution du taux sérique du CA19-9 était favorable dans 68,75% des cas (n=11), (diminution dans 50% des cas (n=8) et stabilisation dans 18,75% des cas (n=3).)

Lorsque l'évolution était défavorable, le taux sérique d'ACE était augmenté dans 50% des cas (n=8). Alors que le taux sérique du CA19-9 était augmenté dans 31,25% des cas (n=5). (Figure 43).

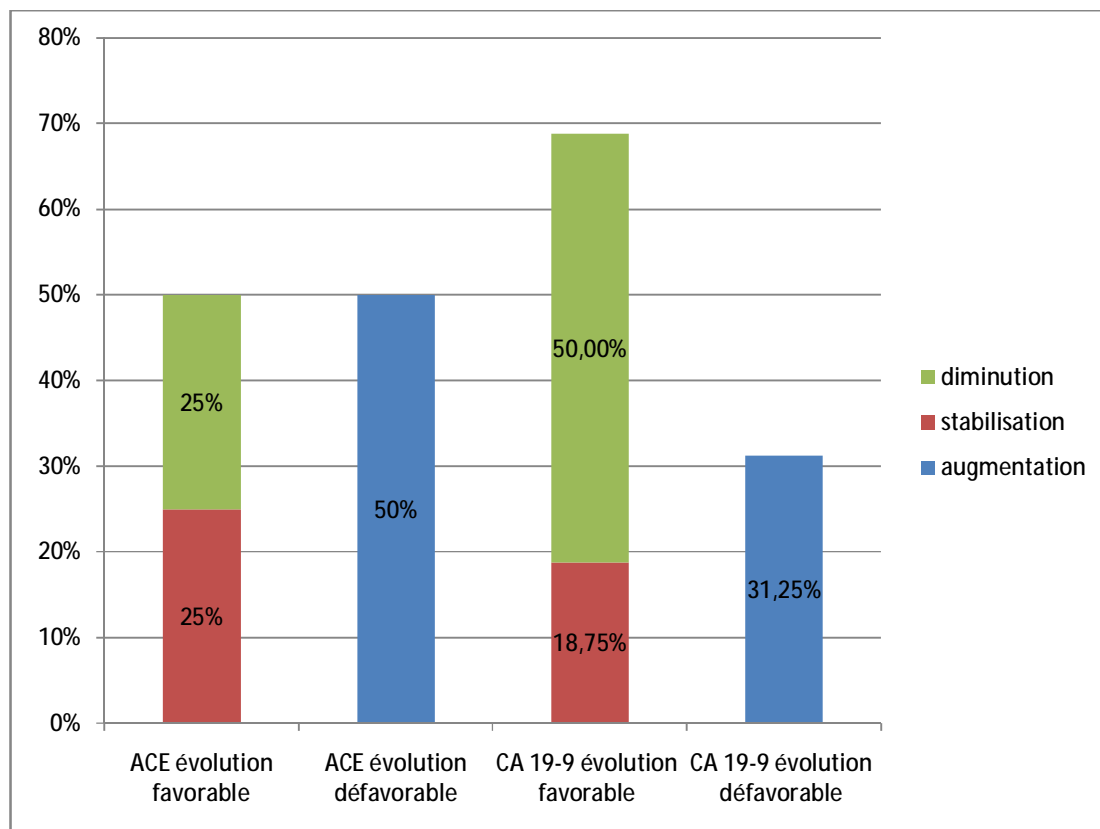


Figure 43: Evolution des marqueurs tumoraux après traitement néo adjuvant.

Ø Evolution radiologique

Pour les patients bénéficiant d'un traitement néo adjuvant, l'évolution radiologique était favorable dans 25% des cas (n=4), (diminution de la taille des lésions dans 18,75% des cas (n= 3) et stabilisation dans 6,25% des cas (n=1).) Et défavorable dans 75% des cas (n=12), (augmentation de la taille des lésions dans 37,5% des cas (n=6) et l'apparition d'autres lésions métastatique dans 37,5% des cas (n=6). (Figure 44).)

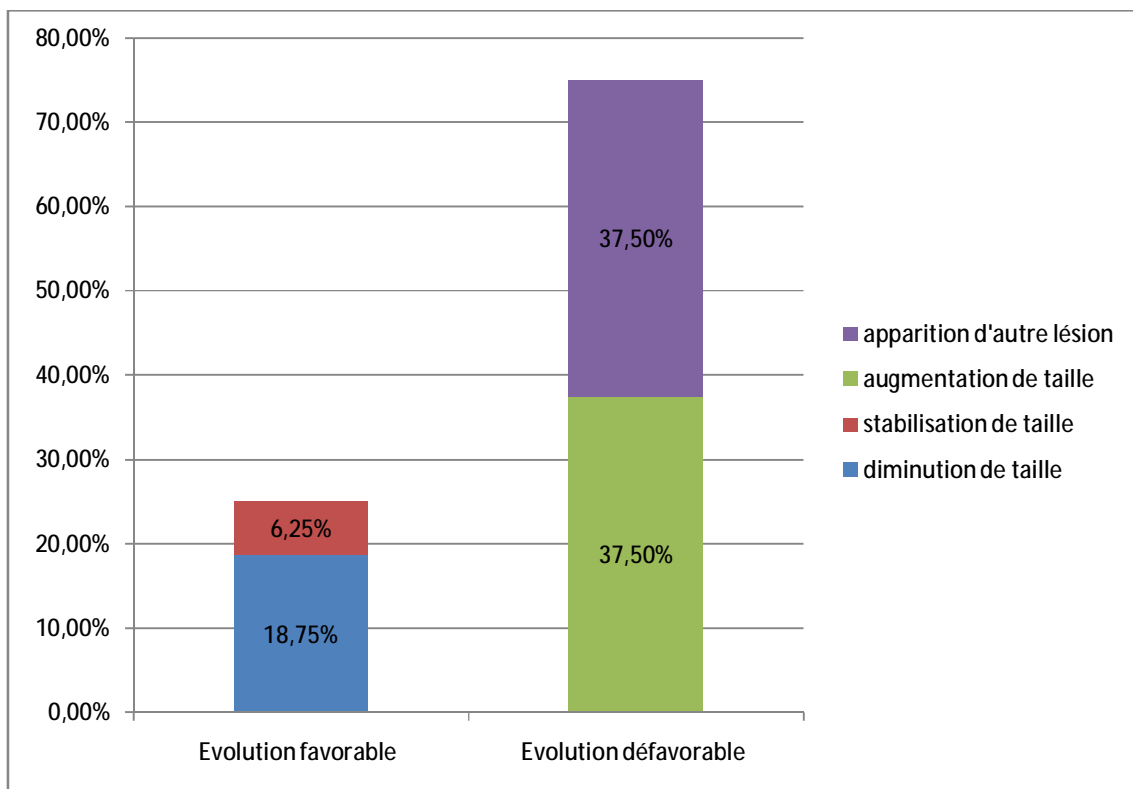


Figure 44: Evolution radiologique après traitement néo adjuvant.

3. Traitement chirurgical

a) Chirurgie à visée curative

Sept de nos patients (n=7) soit (28%), ont bénéficié d'une résection chirurgicale à visée curative, dont 6 avaient des MH et 1 avait une RL endo luminale. Le geste était, une métastaséctomie hépatique dans trois (n=3) cas, une segmentectomie dans deux (n=2) cas, une bisegmentectomie dans un (n=1) cas et une résection antérieure du rectum (RAR) avec anastomose colo anale dans un (n=1) cas. (Figures 45).

Figure 45 : types de résection chirurgicale à visée curative

	Effectifs	Pourcentage
Métastaséctomie hépatique	3	12,0
Segmentectomie	2	8,0
Bisegmentectomie	1	4,0
RAR	1	4,0
Total	7	28,0

b) Chirurgie à visée palliative

Quatre de nos patients (n=4) soit (16%), ont bénéficié d'un geste chirurgical à visée palliative. Le geste était une colostomie dans deux (n=2) cas, une néphrostomie dans un (n=1) cas et l'association de deux dans un (n=1) cas, aucune réduction tumorale, à visée palliative, n'a été faite dans notre études. (Figure 46).

Figure 46 : les gestes chirurgicaux à visée palliative

	Effectifs	Pourcentage
Colostomie	2	8,0
Néphrostomie	1	4,0
Colostomie + Néphrostomie	1	4,0
Total	4	16,0

c) Morbidité et la Mortalité post opératoire

L'infection de la paroi était la principale complication post opératoire retrouvée, elle concernait 4 patients soit 36,36%.

Parmi les 11 patients opérés, un patient est décédé en post opératoire après une colostomie soit 9,09%. Réalisée pour une occlusion colique secondaire à une carcinose péritonéale.

d) Anatomopathologie

Toutes les pièces de résection à visée curative ont été analysées histologiquement, elles correspondaient toutes au type histologique de la tumeur primitive (un adénocarcinome lieberkühnien).

Les limites de résection étaient envahies dans un cas, c'était une MH, qui avait présenté une deuxième récurrence après 3 mois.

e) Chimiothérapie adjuvante

Après la résection à visée curative, 6 patients soit 85,71% ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

4. Traitement palliatif

a) Chimiothérapie palliative

Les douze patients soit 48%, dont les récurrences ont été jugées non résécables, initialement ou après chimiothérapie d'induction, ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative. Ainsi que les deux patients 8% qui ont présenté une deuxième récurrence des MH après le traitement chirurgical à visée curative.

b) Radiothérapie palliative

Trois de nos patients (n= 3) soit 12% ont bénéficié une radiothérapie palliative, deux pour leurs métastases cérébrales et un a reçu une radiothérapie d'hémostase pour sa récurrence locale.

c) Traitement antalgique

Onze de nos patients (n=11) soit 44% ont bénéficié d'un traitement antalgique dans un but palliatif.

E. EVOLUTION

1) Rerécidive

On a noté 2 cas de récurrence des MH après le traitement chirurgical à visée curative, soit 28,57%. Avec un délai d'apparition de 9 et 3 mois. Dans les deux cas la récurrence était hépatique isolée.

2) Survie

À la fin de notre période d'étude, douze patients (n=12) sont décédés soit 48%, onze patients (n=11) sont encore en vie soit 44% et deux patients (n=2) ont été perdus de vue soit 8%.

L'évaluation de la survie a été effectuée chez nos patients par leurs suivis jusqu'à leur dernier rendez-vous de consultation ou jusqu'à leur décès confirmé par leurs proches lorsque ces derniers ont été joignables.

La survie globale de nos patients (à partir de la date de l'opération de leur tumeur primitive) était de 23,36 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 10 à 51 mois. (Figure 47).

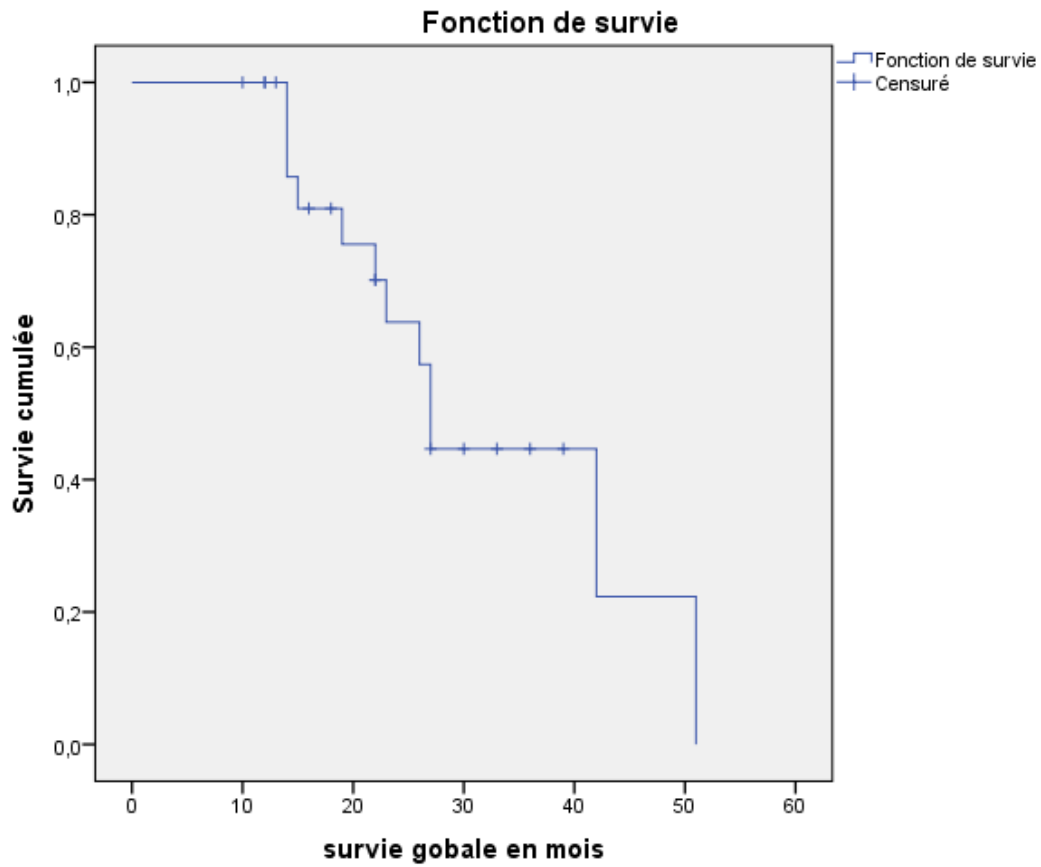


Figure 47 : courbe de survie globale à partir de date d'opération de la tumeur primitive

La survie après récurrence des nos patients (à partir de la date de diagnostic récurrence) était de 12,72 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 0 à 39 mois. (Figure 48).

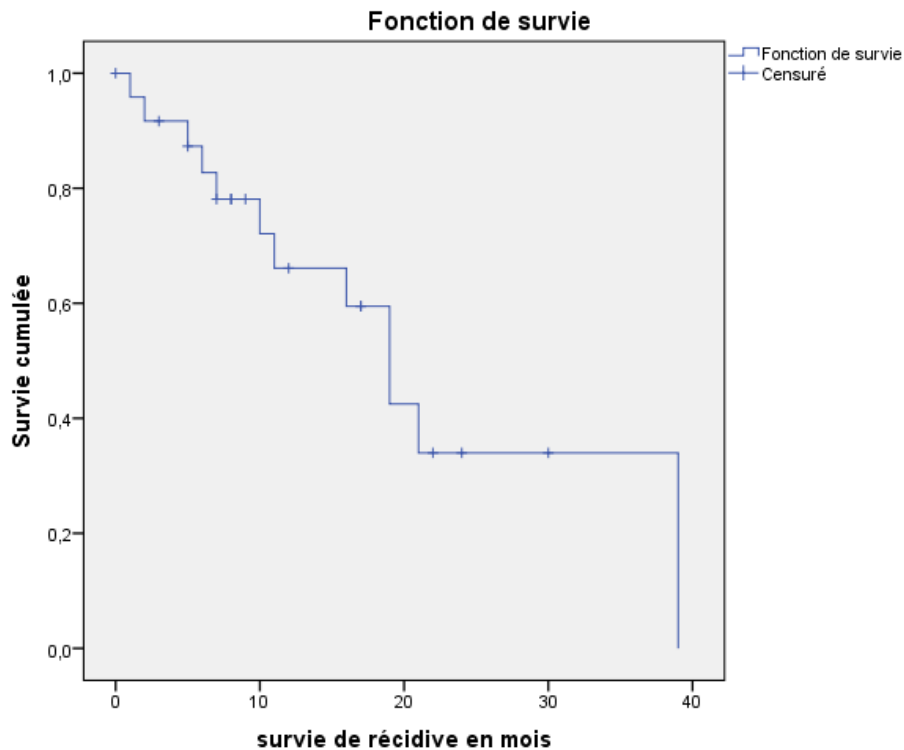


Figure 48 : courbe de survie après récurrence à partir de date du diagnostic de récurrence

La survie après récurrence des patients ayant eu une résection chirurgicale à visée curative était de 20,14 mois. Alors qu'elle était de 9,07 mois chez patients traités exclusivement par chimiothérapie.

Parmi les 7 patients opérés à visée curative quatre (n=4) ont survécu soit 57,71% et trois (n=3) sont décédés avec des reculs respectivement de 11, 21 et 39 mois.

Les onze patients, qui sont encore en vie, se répartissaient comme suit :

- Quatre (n=4) opérés à visée curative et ils sont sous une chimiothérapie adjuvante.
- Quatre (n=4) dont la résecabilité n'a pas encore évaluée, ils sont en cours de PEC.
- Trois (n=3) sous un traitement palliatif.

DISCUSSION

A. EPIDEMIOLOGIE

1. Fréquence

Le taux des récurrences néoplasiques après une chirurgie à visée curative du cancer du rectum était élevé. Il était invariablement autour de 50% il y a 40 ans [4].

Les taux de récurrences locales et de dissémination métastatique à cinq ans étaient voisins, de l'ordre de 30 % au début des années quatre-vingt-dix [11].

Mais après les progrès du traitement du cancer du rectum, avec l'avènement de la technique dite (d'exérèse totale du mésorectum) décrite en 1982 [6] et validée par Heald en 1993 [12], et avec les progrès de la radio chimiothérapie, les taux de récurrence locale pelvienne sont devenu très faibles, compris entre 2,4 et 8 % [8,9], mais les taux des récurrences à distance (métastatiques) restent stables, autour de 30-35 % [10].

Dans notre étude le taux de récurrence tumorale est de 21,36% (de patients, traités chirurgicalement, à visée curative et qui ont été suivis) et de 16,55% de tous les patients opérés. Ces taux s'approchent de celui des études effectuées au Maroc ainsi qu'en l'Algérie :

- Delsa H [13] dans son étude réalisée entre 2001 et 2009 sur 137 cas rapporte un taux de récurrence tumorale à 3 ans de 25,5%.
- Malzi I [14] dans son étude réalisée entre 2001 et 2004 sur 83 cas rapporte un taux de récurrence tumorale à 2 ans de 14,46%.

Ces deux études sont menées au service chirurgie C à l'hôpital IBN SINA de Rabat.

- El Beradi I [15] dans son étude réalisée entre 2000 et 2008 sur 40 cas du cancer du bas rectum, au sein du service de chirurgie viscérale I de l'HMI Med V de rabat, rapporte un taux de récurrence tumorale de 22,2%.

- El houari M [16] dans son étude prospective menée au Centre Anti-Cancer de BLIDA Hôpital Frantz-Fanon Blida, Algérie. Rapporte un taux de récurrence tumorale de 18,75%.

Mais, le taux des récurrences dans notre série, reste relativement inférieur à ce qui est rapporté dans les séries occidentales. [11,17-18] (Figure 49).

Figure 49 : Tableau comparatif de la fréquence de survenue des récurrences tumorales entre les différentes séries.

Série	Pourcentage de récurrence tumorale	Nombre de patients
Galandiuk et al 1992 [11]	30%	-
Baulieux et al 1999 [17]	34,28%	35
Barrier et al 2001[18]	44%	67
Bosset JF et al 2006 [10]	41%	253
Malzi 2006 [14]	14,46%	83
El Baradi I 2009 [15]	22,2%	40
El houari 2010 [16]	18,46%	48
Delsa 2013 [13]	25,5%	137
Notre série	21,36%	117

Cette variété de la fréquence de survenue des récurrences tumorales entre les différentes séries peut être expliquée, selon DE Calan L [19], par l'existence de nombreux biais dans l'appréciation des résultats :

- La sélection des malades.
- La longueur et la qualité de suivi post opératoire.
- Les moyens utilisés pour rechercher la récurrence.

Et selon DE Calan toujours les taux de récurrences sont sous estimés dans toute les études, en l'absence d'autopsie des malades décédés.

Dans notre série cela peut être expliqué par le nombre considérable des patients perdus de vue qui étaient de 29/151 patients ainsi que la durée courte du suivi (1 à 5 ans).

a) Age

Pour certains auteurs, l'âge jeune pourrait être un facteur favorisant en rapport avec la fréquence des formes histologiques agressives (indifférenciées, mucineuses) [20]. Actuellement aucune relation n'a été relevée entre la survenue de récurrence et l'âge jeune des patients (moins de 40 ans) dans la littérature [13, 21-22].

Dans notre étude 6 patients soit 24% avaient un âge inférieur ou égale à 40 ans, alors que 19 patients soit 66% dépassaient les 40 ans.

b) Sexe

Selon Adloff et al il n'existe pas de différence de risque de récurrences entre les hommes et les femmes [23]. D'autres par contre avancent que les récurrences sont plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes [13,20].

Dans notre série il y avait 56% cas d'hommes contre 44% de femmes avec un sexe ratio de 1,27. Mais, si on tient compte de la prédominance masculine du cancer du rectum rapporté dans la littérature [24-26], la différence s'estompe, et la fréquence calculée dans chaque groupe devient la même.

2. Délai de survenue

La littérature rapporte un délai médian de diagnostic des RLR qui varie selon les séries entre 20 et 39 mois [27-29]. Habituellement les RLR surviennent dans les 5 premières années après la chirurgie initiale, mais des RLR tardives ont été observées après 10 ans d'évolution [28]. Pour les récurrences à distance le délai varie entre 23 et 29 mois [16-17].

Le délai de survenue est plus court pour les tumeurs au stade C de DUKES et pour les cancers indifférenciés [30].

Soixante à 84 % des récurrences sont détectées dans l'année et 90 à 93 % dans les deux ans après l'intervention [30-31].

Dans notre étude Vingt quatre patients (n=24) soit (96%) ont eu la récurrence avant 2 ans, dont treize (n=13) soit (52%) avant la première année. Et le délai moyen de survenue est de 11 mois, qui est inférieur de ce qui est rapporté dans la littérature. Cela peut être expliqué par le pourcentage élevé d'envahissement ganglionnaire (stade C de Dukes) qui était présent chez 84% de nos patients.

3. Localisation des récurrences

La localisation des récurrences tumorales peut être locorégionale, à distance ou l'association de deux.

Avant l'avènement de l'ETM, la plupart des récurrences locorégionales étaient anastomotiques, centropelviennes et antérieures, probablement liées à des reliquats de graisse mésorectale (ou ailerons rectaux) laissés in situ [32]. Actuellement, l'impact des traitements combinés (chirurgie radicale après radiochimiothérapie pour adénocarcinome rectal localement avancé) a certes réduit l'incidence des RLR à moins de 8 %, mais en a également modifié la topographie : la composante extraluminale devient plus fréquente notamment par un envahissement soit présacré, soit latéropelvien [27].

Dans notre étude la composante extraluminale était retrouvée chez 6 patients contre 2 deux qui avaient des endoluminales et une à la fois endo et extra luminale.

La diminution des récurrences locales fait émerger la maladie métastatique. Après chimioradiothérapie préopératoire, sur six récurrences du cancer, quatre à cinq sont des disséminations métastatiques [33].

En raison du drainage veineux direct de l'intestin vers le foie par le biais de la veine porte, 75 % des métastases des cancers du rectum sont hépatiques. Par ordre de fréquence les métastases sont ensuite localisées au poumon [34] puis aux os. Les

localisations osseuses apparaissent plus tardivement dans l'évolution de la maladie et ont une prévalence de 4 à 8 % [35-36]. Cinq pour cent des patients seulement ont un site métastatique différent [34]. Dans ce cadre, les localisations les plus connues sont le cerveau, la rate, le rein, le sein, la peau, la thyroïde, l'épiploon, le péritoine, le péricarde, l'ovaire, l'estomac, la vessie, l'utérus, la prostate, le vagin, le diaphragme et la glande parotidienne [36].

Dans notre étude, nous avons six sites, de localisation à distance. L'ordre de fréquence dans notre étude, des récidives à distance, était hépatique dans 60% des cas, puis pulmonaire dans 48%, péritonéal dans 20%, osseux dans 8%, cérébral dans 8% et splénique dans 4%. Ce qui est concordant à la littérature.

La répartition des récidives dans notre étude était comme suit : locorégionale isolée chez 4 patients soit 3,29%, métastases à distance chez 16 patients soit 13,11% et 5 patients avaient à la fois la récidive locorégionale et les métastases à distance soit 4,09%, ce qui concorde avec des données de la littérature. [13,15-16]. (Figure : 50).

Figure 50 : Tableau comparatif de la répartition des récidives tumorales entre les différentes séries.

Série	Récidives locorégionales	Récidive à distance sans RLR	Les deux à la fois	Récidive globale
El Baradi I 2009 [15]	8,4%	13,8%	2,8%	22,2%
El houari 2010 [16]	4%	14,46%	2%	18,46%
Delsa 2013 [13]	13,1%	12,4%	5,1%	25,5%
Notre série	7,69%	13,67%	4,28%	21,36%

B. FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs influençant la survenue des récurrences surtout locorégionales sont multiples.

1. Aspect macroscopique de la tumeur primitive au moment du diagnostic

Par rapport aux tumeurs bourgeonnantes, le risque de récurrence est multiplié par 1,5 pour les tumeurs ulcéro-bourgeonnantes ou ulcéro-infiltrantes [37].

Dans notre étude, l'aspect ulcéro-bourgeonnant était retrouvé chez tous nos patients.

2. Type histologique et degrés de différenciation tumorale

Pour certains auteurs [13,38-39] le risque de récurrence est majoré en cas de tumeur indifférenciée ou de types colloïde, ainsi que le délai de survenue est plus court [27]. Pour des autres [40-41], ce facteur n'a pas été mis en évidence.

Nous n'avons pas aussi mis en évidence ce facteur de risque dans notre étude car aucun patient n'avait une tumeur indifférenciée, et que seulement 2 avaient un adénocarcinome avec une composante colloïde.

3. Traitement néo adjuvant

Les objectifs des associations thérapeutiques sont de réduire à la fois les risques de récurrence locale et de dissémination métastatique afin d'augmenter la survie. Les conditions étant de ne pas trop augmenter la toxicité aiguë dont dépend l'observance, et de ne pas engendrer une toxicité tardive risquant de compromettre la qualité de vie [42].

Ces moyens thérapeutiques associés à la chirurgie des cancers du rectum ont été pratiqués et évalués selon divers schémas : radiothérapie pré- ou postopératoire, courte ou longue, avec ou sans chimiothérapie associée.

La radiochimiothérapie préopératoire améliore le contrôle local et est associée à une toxicité réduite par rapport à la radiochimiothérapie postopératoire [43].

Les résultats à long terme ont montré que la rechute locale est réduite de manière synergique par la radiothérapie et la chimiothérapie préopératoire [44].

Sans traitement préopératoire le risque de récurrence varie entre 30% après une chirurgie conventionnelle et 10% après une chirurgie optimale type ETM [31,45].

La radiothérapie préopératoire réduit le taux de rechute locale d'un facteur 2 à 3 (réduction du risque relatif de rechute locale de 50 à 70%) [46] ; l'ajout d'une chimiothérapie divise encore ce risque d'un facteur 2 (taux de = 9 vs 17% $p=0,002$) [10].

Actuellement, malgré la diminution du risque de récurrence locale, obtenue par le traitement optimal, associant une radiothérapie préopératoire ou radiochimiothérapie à la chirurgie type ETM, 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 [10] [47-51], ce risque pour les cancers du rectum T3 ou T4 est de l'ordre de 32 à 38 %.

Dans un essai randomisé (EORTC 22921) [52], dont les résultats ont été publiés récemment (le 15 février 2014), qui a examiné l'association de la chimiothérapie préopératoire ou postopératoire à la radiothérapie préopératoire chez les patients atteints de cancer du rectum. Après un suivi médian de 5 ans, la chimiothérapie quel qu'en soit le moment d'utilisation a amélioré le contrôle local. La chimiothérapie adjuvante n'a pas amélioré la survie, mais les courbes de Kaplan-Meier ont divergé, suggérant la possibilité d'avantages différés. L'incidence cumulée de récurrence locale à 10 ans était de 22,4 % à la radiothérapie seule, 11,8% avec la radiothérapie néo adjuvante et la chimiothérapie, 5% avec une radiothérapie et une chimiothérapie adjuvante et 11,7 % avec à la fois d'une chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante ($p = 0,0017$). Il n'y avait aucune différence de l'incidence cumulée de métastases à distance ($p = 0,52$) [52] (Figure : 51).

Figure 51 : incidences cumulées de récurrence locale et métastases à distance de l'essai randomisé (EORTC 22921) [52]

		CT néo adjuvante		CT adjuvante	
		RT	RCT	RT	RCT
Nombre de patients		n=252	n=253	n=253	n=253
Récidive locale	à 5 ans	21%	10%	13%	10%
	à 10 ans	22%	11%	14%	10%
Métastases à distance	à 5 ans	36%	32%	35%	29%
	à 10ans	39%	33%	35%	34%

CT : chimiothérapie, RCT : radiochimiothérapie, RT : radiothérapie

Aucun essai randomisé jusqu'ici n'a montré un bénéfice de survie pour le traitement de modalité combinée du cancer du rectum en utilisant des techniques chirurgicales modernes type ETM et radiothérapie préopératoire seule ou radiochimiothérapie avec fluorouracil. [10,47, 50-54]

Toute amélioration de la survie globale nécessitera un meilleur contrôle de la maladie systémique tout en gardant le taux de récurrences locales dessous de 5-10% [54].

Pour tenter d'augmenter les taux de réponse pathologique complète (pCR) et réduire les rechutes locales et distantes, plusieurs stratégies ont été évaluées. Ces stratégies comprennent l'ajout des autres agents de chimiothérapie et des thérapies ciblées à 5FU et la radiothérapie, ainsi que l'utilisation de la chimiothérapie d'induction avant radiochimiothérapie concomitante.

L'ajout de l'oxaliplatine au traitement standard est pris en charge par des essais en utilisant fluorouracile en perfusion, leucovorine, et l'oxaliplatine (FOLFOX), ce régime a montré une amélioration de la survie [55-56]. Certains auteurs ont rapporté l'ajout de l'oxaliplatine à la radiothérapie + 5FU préopératoire dans la prise en charge du cancer du rectum [57-58]. Quatre essais randomisés récents,

CAO/ARO/AIO-04, ACCORD 12/0405-Prodige 2, STAR-01 et NSAPB R-04 [54,58-60], testent l'ajout de l'oxaliplatine aux traitements des modalités combinées du cancer du rectum. Ces essais ont montré que l'ajout de l'oxaliplatine hebdomadaire, aux différents schémas thérapeutiques, augmente la toxicité aiguë sans améliorer sensiblement les taux de réponse pathologique complète (pCR). (Figure 55). Pour mettre la question sur l'avantage systémique potentiel d'ajouter de l'oxaliplatine, le seul critère formel à tester sera la survie sans récurrence (SSR). En effet, la raison d'intégrer l'oxaliplatine dans le traitement des modalités combinées du cancer du rectum n'était pas nécessairement pour améliorer radiosensibilité, ni pour augmenter les taux de pCR, ou encore pour améliorer le contrôle local. De toute évidence, la raison la plus importante était pour empêcher la survenue des métastases à distance. Sur la base de l'hypothèse que l'oxaliplatine pourrait réduire le risque de métastases systémiques, l'oxaliplatine a été ajoutée à la radiochimiothérapie néoadjuvante et à la chimiothérapie postopératoire. Des résultats encourageants, de CAO/ARO/AIO-04, ACCORD 12/0405 et de STAR-01 [54,58-59], étaient qu'une faible proportion des patients avaient des métastases à distance détectées en périopératoire après la chimioradiothérapie néoadjuvante avec l'oxaliplatine par rapport au fluorouracil seul (Figure : 52). Il reste à voir si l'ajout de l'oxaliplatine à la chimiothérapie postopératoire, dans ces essais, permettra de réduire d'avantage le risque de rechute systémique.

Figure 52 : Phase 3 des essais ajoutant l'oxaliplatine à la radiochimiothérapie néo adjuvante à base de fluorouracil dans les stades II-III du cancer du rectum [54], [58-60].

	ACCORD 12/0405- Prodige 2. 2010 [58]	STAR-01. 2009 [59]	NSAPB R-04. 2011 [60]	CAO/ARO/AIO-04. 2012 [54]
Nombre de patients	598	747	1608	1236
Schémas de RCT néo adj	50 Gy + capé 1600 mg/m ² /j, 5 jrs/ sem + oxal 50 mg / m ² 1fois/ sem pdt la RT vs 45 Gy + capé 1600 mg / m ² /j, 5 jrs/sem pdt la RT.	50,4 Gy + 5FU 225 mg /m ² /j + oxal 60 mg / m ² 1fois/ sem pdt la RT vs 50,4 Gy + 5FU 225 mg / m ² /j pdt la RT.	50,4 Gy + capé 1600 mg/m ² /j, 5 jrs/ sem avec ou sans oxal 50 mg / m ² 1fois/ sem pdt la RT vs 50,4 Gy + 5FU 225 mg / m ² /j avec ou sans oxal 50 mg / m ² 1fois/ sem pdt la RT.	50,4 Gy + 5FU 250 mg/m ² /j + oxal 50 mg/m ² 1fois au cours des sem 1, 2, 4 et 5 de la RT vs 50,4 Gy + 5FU 1000 mg/m ² sem 1 et 5 de la RT.
Respect de RCT dans le groupe oxal	87% ont reçu une dose complète de RT. 41% ont reçu une dose complète de l'oxal.	84% ont reçu une dose complète de RT. 66% ont reçu tous les six infusions de l'oxal (avec ou sans réduction de dose).	non rapporté	94% ont reçu une dose complète de RT. 85% ont reçu une dose complète de l'oxal.
Toxicité grade 3-4 : avec oxal Vs sans	25 vs 11%	24 vs 8%	15 vs 7%	23 vs 20%
pCR avec oxal Vs sans	19 vs 14%	16 vs 16%	21 vs 19%	17 vs 13%
MàD lors de la chirurgie : avec oxal Vs sans	2 vs 4% (abdominal)	5 vs 9% (abdominal)	non rapporté	4 vs 6%(tous les sites)
CT adj	Recommandation non spécifique	5FU	Recommandation non spécifique	5FU, Leuco et oxal vs 5FU

(Adj : adjuvant, Capécitabine : capé, leucovorin : leuco, métastase à distance : MàD, oxaliplatine : oxal, pendant : pdt, semaine : sem).

Le Bevacizumab, (un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), augmente la survie lorsqu'il est combiné avec la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer colorectal avancé [61]. Il ya une forte raison d'associer le Bevacizumab à la radiochimiothérapie parce que ces modalités sont synergique dans les modèles précliniques [62-63]. L'ajout de bevacizumab à radiothérapie + 5FU a été utilisé dans plusieurs études [64-67], avec des taux de réponse complète allant de 8% à 32%, et un profil de toxicité acceptable.

L'administration de la chimiothérapie néo adjuvante avant la radiochimiothérapie a des avantages théoriques qui sont : la diminution du stade (downstaging) d'une tumeur localement avancée, l'élimination des micrométastatiques, et l'amélioration de la tolérance à la chimiothérapie par rapport à son administration dans le cadre du traitement adjuvant [68-69].

Une étude randomisée phase II, utilisant une chimiothérapie d'induction administrée avant une radiochimiothérapie et la chirurgie, a révélé des taux similaires de réponse pathologique complète et de résections R0, mais avec une nette diminution de toxicité par rapport à la chimiothérapie adjuvante après la chirurgie [69].

Dans notre étude, la radiothérapie a été réalisée chez 18 patients sur 19 cas de cancer du bas et du moyen rectum, ce qui représente un pourcentage de 94,7% des cas. Elle a été exclusive chez 2 patients, et avec une chimiothérapie concomitante à base de 5FU chez 16 patients soit 84,21%.

Quatre patients (n=4) ont été traités selon un schéma intermédiaire (39 Gy fractionnées sur 13 séances), et 14 patients selon un schéma long (46 Gy fractionnées sur 23 séances).

Une chimiothérapie néo adjuvante seule, à base du Protocol Xelox (5FU + l'oxaliplatine) à raison de 3 cures, a été réalisée chez une patiente qui avait une métastase hépatique synchrone à sa tumeur primitive.

Toutefois ces données ne peuvent être interprétées car le traitement néo adjuvant est administré selon certains critères (siège, extension locale ou à distance.....), et non pas après randomisation.

4. Qualité de l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive

La chirurgie est le seul traitement à visée curative du cancer du rectum. Elle a bénéficié, au cours de ces dernières années, de plusieurs innovations permettant l'amélioration des résultats carcinologiques et la diminution des séquelles digestives. Avec les travaux de Heald [6] sur l'exérèse totale du mésorectum, cette chirurgie est devenue standardisée permettant, pour des tumeurs non fixées, non seulement un contrôle local optimal avec un taux de récurrence locale à 5 ans inférieur à 10 % [6,31], mais aussi une préservation nerveuse avec des séquelles génito-urinaires minimales. De plus, la dissection intersphinctérienne permet d'envisager désormais une conservation sphinctérienne dans les tumeurs du très bas rectum et réduire l'indication de l'AAP [70]. La place de la laparoscopie reste à démontrer même si les résultats semblent semblables à la laparotomie [71]. L'exérèse locale des tumeurs du rectum constitue une alternative à la chirurgie radicale à une tumeur bien différenciée, de moins de 3 cm, située à moins de 8 cm de la marge anale, mobile, classée uTis ou uT1N0 en écho endoscopie rectale [72].

L'expérience du chirurgien constitue un facteur pronostic essentiel pour la morbi-mortalité ainsi que pour les taux de RLR et de survie à 5 ans [5].

La qualité de l'exérèse chirurgicale initiale est un facteur pronostic essentiel, donc on doit respecter les règles carcinologiques lors de l'intervention initiale qui conditionnent toute l'évolution de la maladie [73].

a) Marge de sécurité inférieure

La règle d'une marge pariétale distale sous tumoral de 5 cm a été réévaluée.

En effet, une extension pariétale distale est possible au-delà du pôle inférieur de la tumeur, mais ce risque ne dépasse que très rarement 2 cm et il est alors toujours le fait de tumeurs agressives à haut risque métastatique [70].

Williams et al. Rapportaient 24 % d'envahissement pariétal distal qui était dans 10 % des cas inférieur à 1 cm et dans 14 % supérieur à 1 cm [74]. Les mêmes auteurs montraient par ailleurs, l'absence de différence, en termes de récurrence locale et de survie, entre une marge distale inférieure ou supérieure à 5 cm et proposaient de diminuer le seuil distal de 5 cm à 2 cm.

En 1995, Shirouzu et al. Proposaient à nouveau de réduire cette marge distale à 1 cm, à partir d'une étude anatomo-clinique portant sur 610 cancers du rectum [75]. Cette série montrait que l'envahissement de la paroi rectale sous tumorale était de 1 % et toujours inférieure à 1 cm pour les stades I et II, alors qu'il était de 10 % pour les stades III avec un envahissement distal de 2 cm dans 3 % des cas.

Une étude incluant 596 patients, avec un recul de 5 ans, rapportait qu'une marge distale ≤ 1 cm était un facteur indépendant de récurrence locale avec un taux de récurrence local de 10 % en cas marge > 1 cm et de 27 % en cas de marge ≤ 1 cm ($p = 0,01$) [76].

Moore et al. Rapportaient qu'une marge distale passant en tissu sain, même inférieure à 1 cm, n'augmente pas le risque de RLR lorsque les autres critères de curabilité sont respectés (Excision totale du mésorectum et la marges de sécurité latérales) [77].

En résumé, une marge de sécurité distale de 2 cm, doit être respectée (Figure : 53). Mais, pour des lésions très bas situées, où peut se discuter un sacrifice sphinctérien, une marge de sécurité distale de 1 cm semble suffisante.

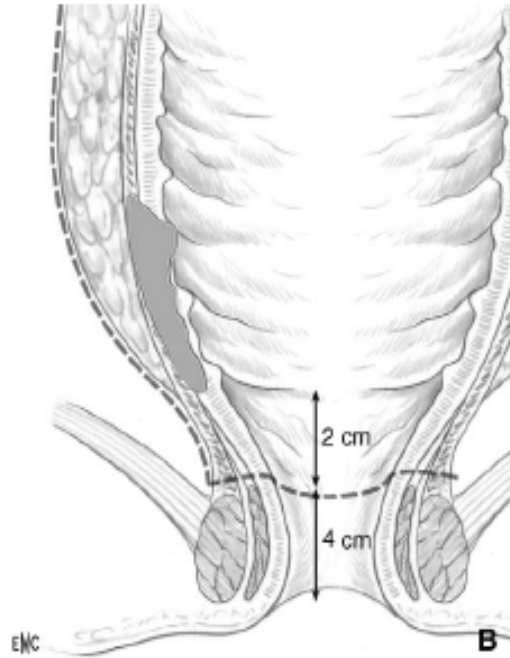
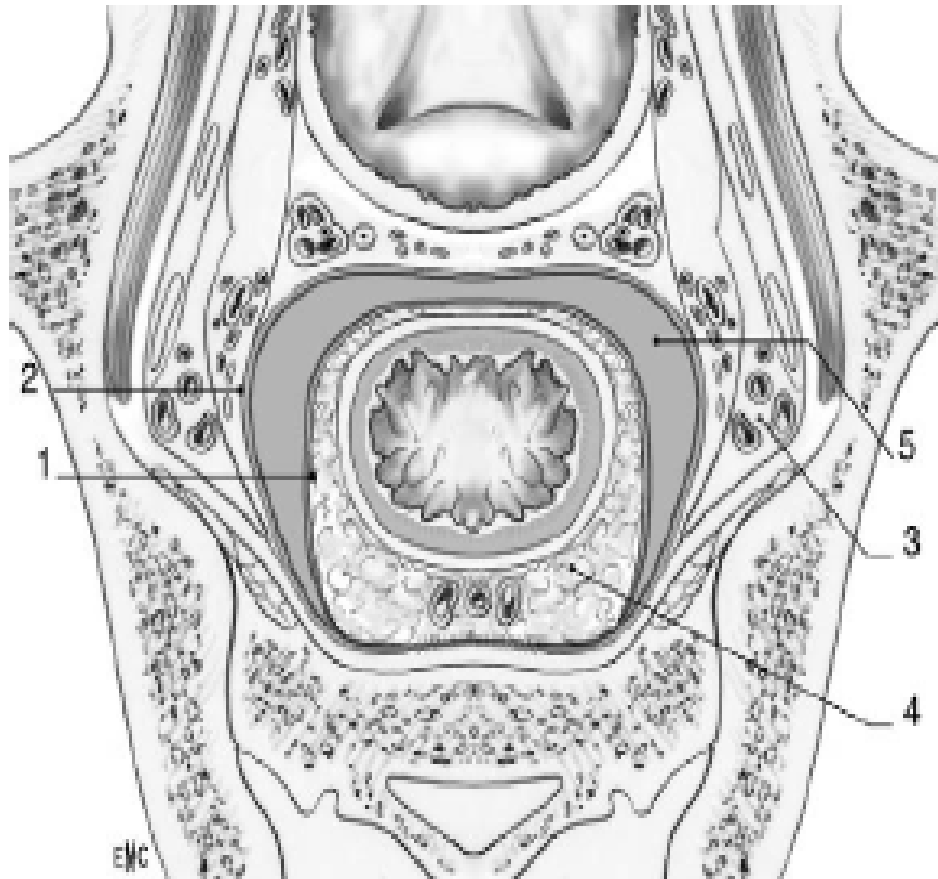


Figure 53 : B. Coupe frontale du rectum, tumeur de la moitié inférieure ; exérèse totale du mésorectum (total mesorectal excision) avec section du rectum 2 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. [78].

b) Excision totale du mésorectum

Pendant longtemps, les résultats carcinologiques après chirurgie rectale ont été décevants avec des taux de récurrence locale variant de 20 à 30 % [79]. Une modification profonde de la technique chirurgicale est survenue à la suite des travaux de Heald sur l'exérèse totale du mésorectum (ETM). Dans une série de 50 patients opérés selon cette technique et avec un suivi de 2 ans, Heald et al. Ne rapportaient aucune récurrence locale [6].

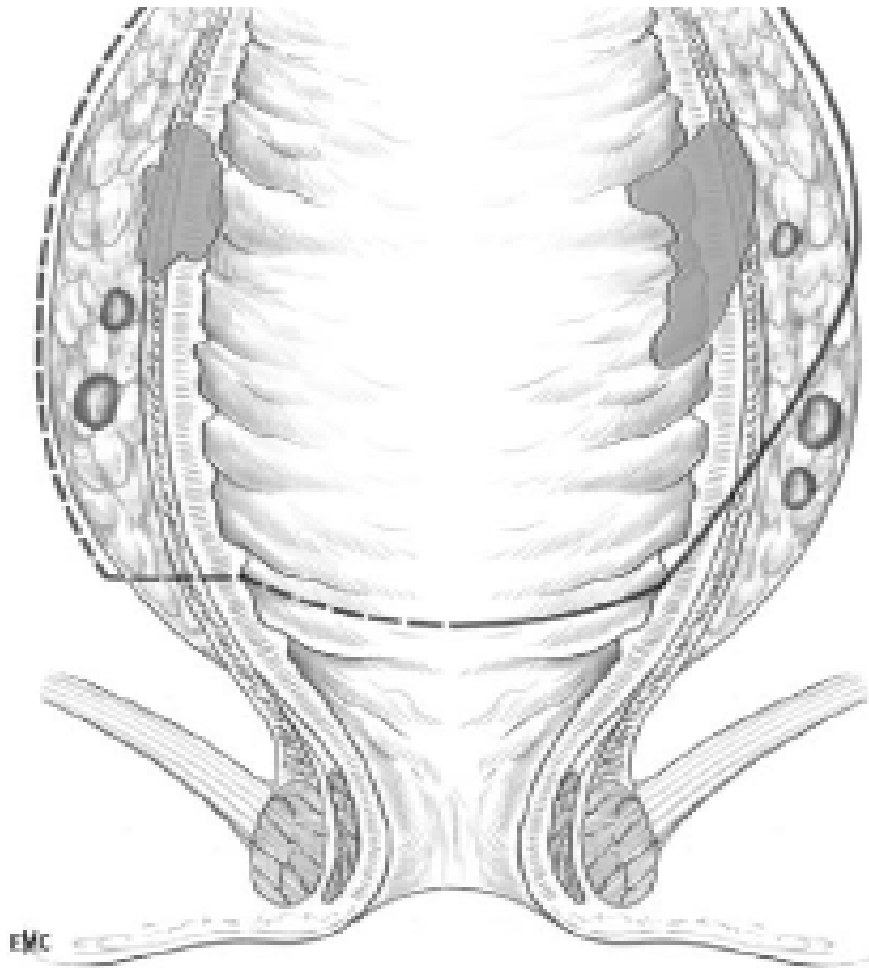
Le mésorectum se définit comme le tissu cellulo-graisseux qui entoure les faces latérales et postérieures du rectum. Il est limité circonférentiellement par le fascia recti, ce qui permet de le cliver du fascia pariétal pelvien. (Figure 54).



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

Figure 54 : Coupe horizontale du haut rectum [80]

La dissection rectale conventionnelle faite à l'aveugle et de façon manuelle (blunt dissection) entraînait des déchirures du fascia recti. Elle aboutissait à se rapprocher progressivement du rectum et de la tumeur au fur et à mesure que l'on descendait dans le pelvis produisant le classique « effet de cône », décrit par Adloff et al. avec le risque de laisser une partie du mésorectum possiblement envahi sur les parois du pelvis [23]. (Figure 55).



La partie droite du rectum (à gauche sur la figure) est disséquée dans le bon plan, en respectant le feuillet viscéral du fascia pelvien. La partie gauche du rectum (à droite sur la figure) n'est pas disséquée dans le bon plan. La dissection est faite dans le mésorectum et se rapproche de plus en plus de la paroi rectale et de la tumeur au fur et à mesure qu'elle devient plus profonde dans le pelvis. Elle laisse en place des adénopathies métastatiques.

Figure 55 : Description de l'effet de cône [78].

Cette technique a été progressivement remplacée par une dissection dite anatomique et extrafasciale appelée « exérèse totale du mésorectum » (ETM). Pour éviter toute confusion, l'utilisation du terme « exérèse extrafasciale du mésorectum » est recommandée, cette exérèse pouvant être partielle ou totale. Depuis, la

dissection du mésorectum s'est généralisée et s'impose actuellement comme la technique de référence [12,81-82].

Mac Farlane et al. Ont comparé de manière rétrospective les résultats obtenus après ETM chez 128 patients à ceux de 134 patients opérés par chirurgie conventionnelle [12]. Le taux de récurrence locale à 4 ans était significativement plus bas après ETM qu'après chirurgie conventionnelle, respectivement de 8 versus 24 % avec un taux de survie actuarielle meilleure de 70 versus 50 %, respectivement.

Kapitejin et al. Ont comparé, chez 330 patients traités par chirurgie seule, le type de chirurgie, c'est-à-dire la technique d'ETM versus chirurgie conventionnelle. La technique d'ETM était un facteur indépendant de meilleur contrôle local, permettant de diminuer le risque de récurrence locale de 16 % après chirurgie conventionnelle, à 9 % après chirurgie du mésorectum [83].

Plusieurs autres études ont rapporté que l'ETM est un facteur de meilleur contrôle local [84-85]. (Figure 56).

Figure 56 : Evolution du taux de récurrences locales (RL) en fonction de type d'exérèse du mésorectum [85]

	Exérèse conventionnelle		Exérèse extrafasciale	
	N	RL(%)	N	RL(%)
Mc Ferlane, 1993 [12]	134	24	128	8
Arbaman, 1996 [82]	134	23	120	8
Martling, 2000	1332	14	318	6
Machado, 2000	62	18	164	3
Nesbaken, 2002	217	27	161	11
Wibe, 2002 [84]	229	12	1395	6
Kapiteijn, 2002 [83]	269	16	61	9
Bulow, 2003	246	30	311	11

N : Nombre de patients, RL récurrence locale

L'extension tumorale au niveau du mésorectum est un facteur indépendant influençant le taux de récurrence locale. Il a été montré que des embolus tumoraux extra ganglionnaires pouvaient se développer jusqu'à 4 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Cette dissémination mésorectale distale est trouvée dans 10 % à 20 % des excrèses à visée curative [86].

Une excrèse incomplète du mésorectum est une source de rechutes locales, s'expliquant par des dépôts tumoraux microscopiques laissés en place dans le mésorectum non réséqué [78,88]. Sur le plan carcinologique, pour les lésions sus-péritonéales (haut rectum), une excrèse partielle du mésorectum d'au moins 5 cm sous le pôle inférieur a été considérée comme suffisante [87]. (Figure 57)

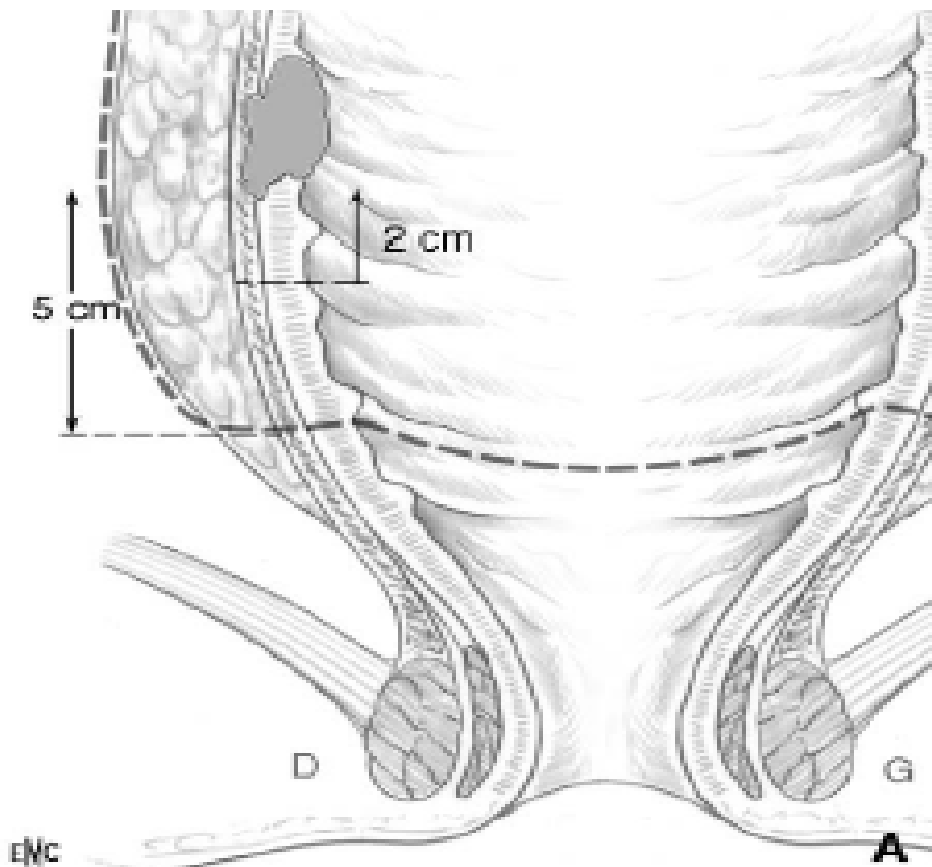


Figure 57 : Coupe frontale du rectum, tumeur de la moitié supérieure ; dissection correcte extrafasciale avec section du rectum 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur (D: droit G: gauche) [78].

c) Marges latérales de sécurité

Les marges latérales de sécurité (circonférentielle), qui sont la mesure en mm de la distance séparant la zone d'extension maximum de la tumeur dans le mésorectum et la section chirurgicales, sont devenues aussi importantes à respecter que la marge de sécurité inférieure, l'extension distale étant, dans la plupart des cas, peu étendue [39,41,89]. Elle participe avec la marge distale à la définition de la clearance tumorale qui définit une exérèse comme curative (R0) ou palliative (R1) [70].

La qualité de l'examen anatomo-pathologique est essentielle. De nombreuses coupes sont nécessaires afin de ne pas sous estimer le degré d'envahissement. Il peut être mis en évidence, au sein de pièces de résection considérées macroscopiquement indemnes de localisation tumorale des tumeurs microscopiques, (deposit tumour) des anglo-saxons [90]. Ces patients sont à haut risque de récurrence locorégionale et le taux de survie à 5 ans passe de 74 à 24%, bien que la résection ait été considérée comme curative [91].

Ces deux données, ETM et clearance latérale, sont intriquées car les marges de sécurité latérales sont respectées dans le cas où la totalité de l'atmosphère graisseuse péri-rectale avec sa gaine est enlevée. Cette exérèse permet d'emporter les localisations tumorales microscopiques développées latéralement dans le mésorectum, source de RLR [91]. De plus elle évite de sous évaluer le stade d'une tumeur après examen anatomo-pathologique rigoureux [92].

Plusieurs études ont montré que la marge circonférentielle est un facteur pronostic majeur dans le cancer du rectum, [87,90, 93-94]. La majorité des études définissent une marge circonférentielle comme saine si elle est supérieure à 2 mm [84].

La marge latérale de sécurité (MLS), limite reconnue actuellement est située à plus d'1 mm du fascia recti. C'est un facteur pronostique indépendant pour le risque de développement des RLR [90,95], des métastases à distance et sur la survie globale [84]. Au-dessous de cette limite de 1 mm, le risque de RLR est élevé de façon significative par rapport aux MLS moins 2 mm [84].

La plus grande fréquence des RLR des tumeurs du bas rectum décrite par certains auteurs [23,96], peut être expliquée par les difficultés de dissection du mésorectum au fond du pelvis, l'exérèse peut être incomplète et diminue la marge de sécurité latérale, en exerçant une traction sur le rectum pour l'ascensionner et négliger alors la partie externe du mésorectum, c'est (l'effet de cône) [23]. Ce qui peut expliquer la fréquence importante des tumeurs du bas rectum chez nos patients (presque la moitié 48%).

La marge latérale de sécurité (clairance latérale) a été précisée que chez quinze (n=15) de nos patients avec une moyenne de 4 mm et des extrêmes allant de 0 à 12 mm. Les deux patients qui avaient la marge latérale envahie ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante et un de deux a développé une récurrence locale avec un délai de survenu de 16 mois

d) Type d'intervention

L'amputation abdomino-périnéale (AAP) a longtemps été l'intervention de référence pour les tumeurs du moyen et du bas rectum. Cette technique a été décrite par Miles il y a plus de 100 ans et elle n'a subi que peu de modifications jusqu'à il y a une trentaine d'années [97]. (Figure 58) [98].

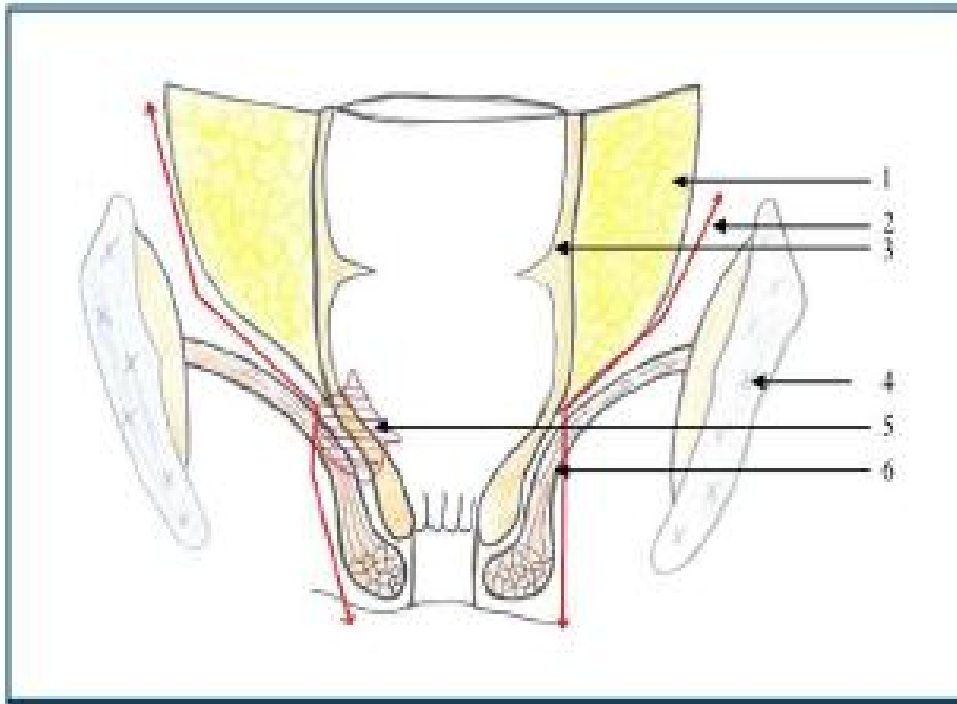


Figure 58 : Schéma d'amputation abdomino-périnéale en sablier; 1: mésorectum; 2: limites d'exérèse; 3: rectum; 4: os iliaque; 5: tumeur; 6: releveur de l'anus [98].

Depuis 30 ans, la prise en charge des cancers du rectum s'est modifiée : l'exérèse totale du mésorectum est devenue une règle carcinologique [31] [99] et la conservation sphinctérienne un idéal fonctionnel à atteindre, même pour les tumeurs les plus basses, en particulier grâce aux traitements néoadjuvants [100]. Cependant, l'AAP a gardé des indications de nécessité, en cas de tumeurs évoluées du bas ou du très bas rectum. Mais cette intervention agressive a une mauvaise réputation oncologique, Alors que les résultats carcinologiques des interventions conservatrices se sont améliorés au cours des dernières années [8], les résultats de l'AAP restent médiocres, avec des taux de récurrence locale élevés (jusqu'à 30 %) malgré l'association de traitements néoadjuvants agressifs, qui peuvent s'expliquer par des difficultés techniques rencontrées lors des amputations, responsables de perforations tumorales et de marges circonférentielles positives [101-104], mais peut-être aussi par le caractère plus agressif des tumeurs traitées actuellement par AAP.

Les résultats carcinologiques de l'AAP dans la plupart des études sont moins bons que ceux de la résection antérieure (RA) du rectum en termes de récurrence locale et de survie (Figure 59).

Figure 59 : Résultats carcinologiques de l'amputation abdomino-périnéale classique (AAP) et de la résection antérieure du rectum (RA).

	Nombre de patients	AAP (%)	RA (%)	Taux de RL à 5ans (AAP vs RA) %	Taux de survie à 5ans (AAP vs RA) %
Heald 1997 [105]	136	31 (23)	105 (77)	33 vs 1	47 vs 76
Wibe 2002 [102]	2136	821 (38)	1315 (62)	15 vs 10	55 vs 68
Law 2004 [104]	504	69 (14)	435 (86)	23 vs 10,2	60 vs 74
Marr 2005 [101]	561	190 (32)	371 (68)	22,3 vs 13,5	48 vs 59
Nagtegaal 2005 [93]	1219	373 (31)	846 (69)	30,4 vs 10,7	38,5 vs 57,6

AAP : amputation abdominopérinéale, RA : résection antérieure, VS : versus.

Le mauvais pronostic des AAP pourrait donc être secondaire à des facteurs liés à la tumeur elle-même (taille, niveau de la lésion, différenciation) et/ou à des facteurs techniques (chirurgie insuffisante, erreurs techniques) [98].

Une équipe suédoise a publié une technique d'AAP remarquable par son caractère radical et la réalisation dans le même temps opératoire d'une reconstruction périnéale, avec des résultats carcinologiques immédiats très encourageants [106-107].

L'objectif de l'AAP « moderne » est de permettre une exérèse R0, donc de ne pas s'approcher de la tumeur, en faisant une exérèse cylindrique sans disséquer l'espace entre la tumeur et les releveurs. (Figure 60) [98].

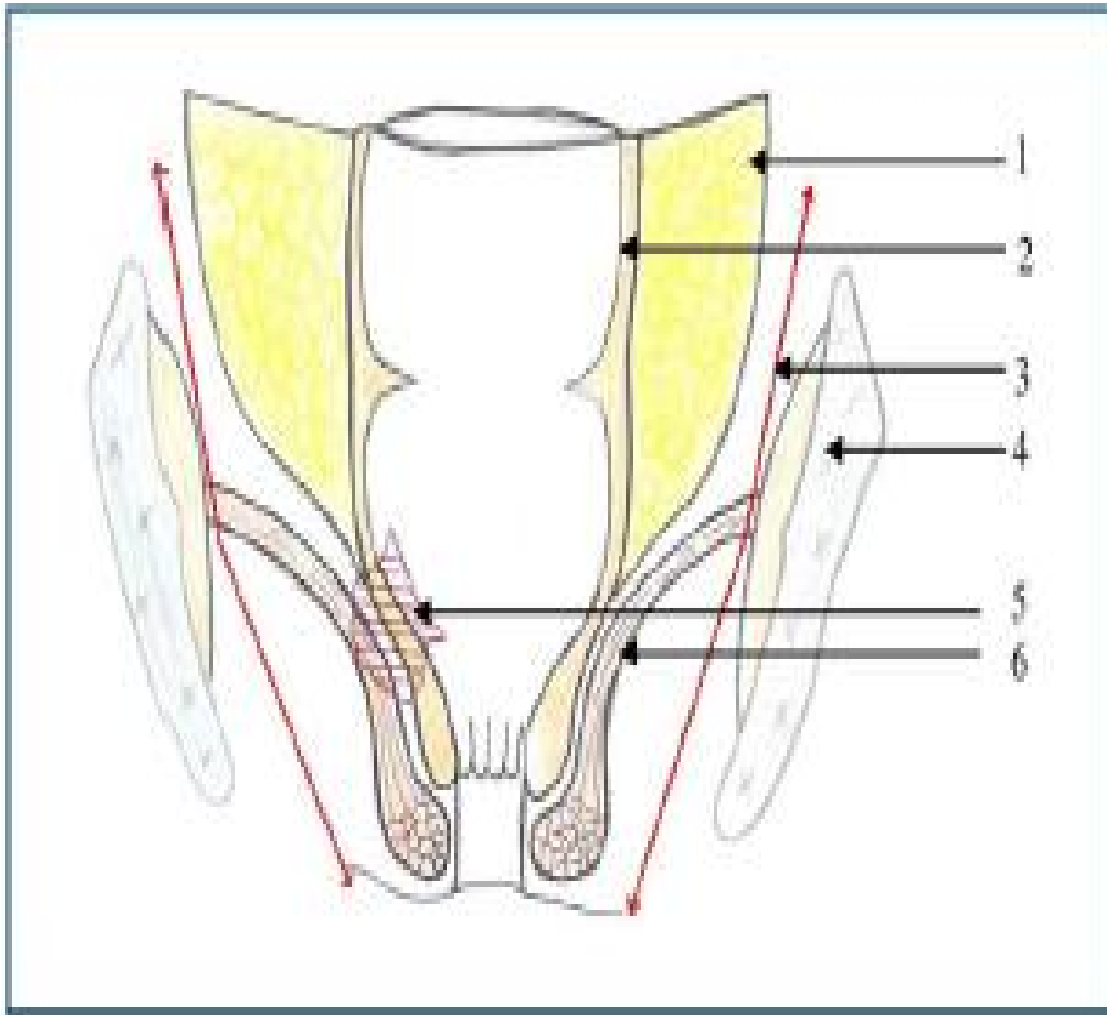


Figure 60: Schéma d'amputation abdominopérinéale cylindrique. 1:mésorectum; 2:rectum; 3:limites d'exérèse; 4:os iliaque ;5:tumeur; 6:releveur de l'anus[98].

Deux études ont évalué les résultats oncologiques de l'amputation cylindrique [107-108]. L'étude de Dehni et al. rapporte 106 AAP, pour adénocarcinome du bas rectum, réalisée entre 1992 et 1997 [108]. Il s'agissait dans 33 % des cas d'une tumeur de stade III et dans 12 % d'un stade IV, 44 % des patients ont eu une radiothérapie néoadjuvante. La technique décrite correspond à une exérèse cylindrique et précise que l'espace entre la tumeur et le muscle releveur n'est pas ouvert. Les taux de perforation peropératoire et d'envahissement des marges n'étaient pas précisés. Le taux de récurrence locale était faible (10 % pour un

suivi médian de 55 mois). Dans l'étude de West et al. Parmi 128 malades ayant eu une AAP entre 1997 et 2007, 27 ont eu une exérèse cylindrique et ont été comparés aux malades ayant eu une AAP classique. Les malades avaient des tumeurs le plus souvent de stade II ou III (42 % des cas et 39 %). Le taux de perforation et le taux de marge circonférentielle envahie étaient significativement abaissés en cas de résection cylindrique (respectivement 3,7 % versus 22,8 % et 14,8 % versus 40,6 %) [107]. L'exérèse cylindrique semble donc un standard de qualité carcinologique dans l'AAP [109].

La décision de conserver ou non le sphincter anal dépend de la possibilité d'obtenir une marge pariétale distale suffisante qui doit être au moins de

1 cm [76-77]. C'est la raison pour laquelle l'amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive reste le traitement chirurgical standard des cancers du très bas rectum (situés à moins de 5 cm de la marge anale ou à moins de 2 cm du sphincter anal). Pour les tumeurs du moyen et haut rectum, une conservation sphinctérienne est possible. Néanmoins, lorsque la marge distale nécessaire ne peut pas être obtenue par la chirurgie traditionnelle, la technique dite de résection intersphinctérienne peut être une alternative [100]. Cette technique associe un abord abdominal et périnéal permettant d'obtenir une marge distale optimale. La résection intersphinctérienne menée par voie transanale débute au niveau de la ligne pectinée pour les tumeurs situées entre 3,5 et 5 cm de la marge anale, enlevant la partie supérieure du sphincter anal interne. (Figure 61) [78].

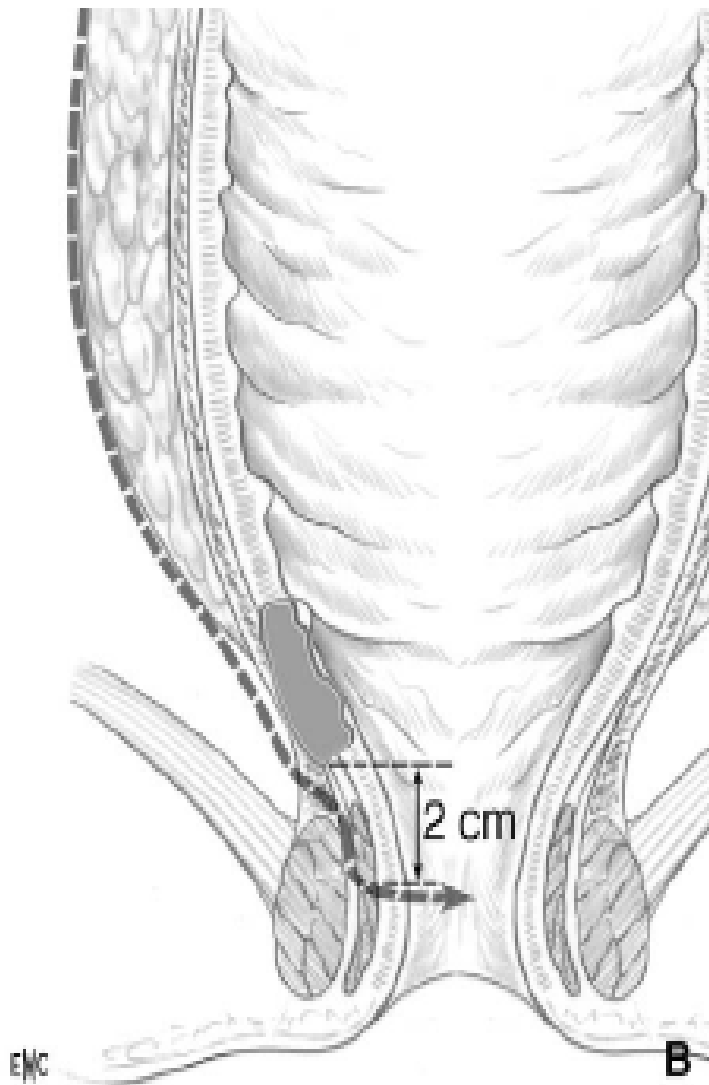


Figure 61 : B. Cancer du bas rectum ; plan de la dissection lors d'une proctectomie avec résection intersphinctérienne

Habituellement, les patients ayant une tumeur fixée (T4) avec un envahissement clinique ou échographique du sphincter anal externe constituent une contre indication à la conservation sphinctérienne. En effet, la seule limite oncologique est la marge circonférentielle qui justifie l'utilisation de traitements néo-adjuvants et d'attendre au moins 6 semaines avant l'intervention [110]. Le but est d'obtenir une régression tumorale maximale pour optimiser la marge circonférentielle. Rullier et al. ont montré que parmi 43 patients traités par chirurgie

conservatrice pour une tumeur T3 du bas rectum (pôle inférieur tumoral situé en moyenne à 3 cm (1,5 à 4,5 cm) de la marge anale), 98 % ont eu une résection complète R0 et le taux de récurrence locale était de 2 % à 30 mois [100].

Dans notre étude parmi les critères de qualité de l'exérèse chirurgicale, seulement le type de résection avait une relation statistiquement prouvée avec la récurrence locorégionale ($p=0,021$). Ceci peut être dû à un manque de puissance de l'étude à cause du faible nombre de patients inclus ($n=25$). (Figure 62).

Figure 62 : analyse univariée des critères de qualité de l'exérèse chirurgicale influençant la survenue des récurrences locorégionales dans notre étude.

Variable	description	Pourcentage (RLR /Nbr patients)	P
Type de résection	AAP	66,66% (4/6)	0,021
	Conservatrice	21,05% (5/19)	
Marge distale	> 1cm	50% (5/10)	0,68
	≤ 1cm	44,44% (4/9)	
MLS	>1mm	41,17% (7/17)	0,26
	≤1mm	50% (1/2)	
Exérèse du mésorectum	ETM	23,07% (3/13)	0,32
	EPM	33,33% (2/6)	

AAP : amputation abdomino-périnéale, EPM : exérèse partielle du mésorectum, ETM : exérèse totale du mésorectum, MLS : marge latérale de sécurité, Nbr : nombre, RLR : Récurrence locorégionale.

e) Traitement local

L'exérèse locale des tumeurs du rectum constitue une alternative à la chirurgie radicale, qui est de nos jours encore associée à une mortalité d'environ 3 % et une morbidité d'au moins 30 % [72].

Toute la difficulté réside dans la sélection des patients pouvant bénéficier d'une exérèse locale. En effet, le risque est de sous traiter les patients en faisant

l'impasse sur la possibilité de métastases ganglionnaires. Le traitement de référence des cancers du rectum reste l'exérèse rectale avec ETM comme le montre une étude multicentrique hollandaise où le taux de récurrence locale à 2 ans était très faible (0,7 %) après exérèse radicale des tumeurs T1-T2N0 [48]. Dans ce contexte, le traitement local ne doit donc s'envisager dans un but curatif que pour des petites tumeurs à faible risque de récurrence et d'atteinte ganglionnaire, c'est-à-dire de stade T1 [111].

Peu d'études dans la littérature ont comparé les résultats oncologiques de l'exérèse transanale et de la résection rectale pour les tumeurs T1, la plupart d'ailleurs étant rétrospective. Toutes les séries [112-118] rapportent un taux de récurrence locale significativement supérieur après exérèse locale (7-18 %) versus résection rectale (0-3 %). Dans l'étude de la Mayo clinic [114] comparant 70 patients ayant une exérèse locale à 74 patients réséqués chirurgicalement (25 AAP et 49 RA) avec un recul de 10 ans, n'a pas montré de différences sur la survie globale (93% à 5 ans et 85% à 10 ans), mais un taux plus élevé de récurrences locales pour les patients ayant eu une exérèse locale (12 vs 6%). Récemment plusieurs registres nationaux ont rapporté les résultats oncologiques de larges séries de patients opérés soit par voie locale, soit par résection rectale [119]. Là encore, le risque de récurrence locale était également augmenté après exérèse locale (5-13 %), par rapport à la proctectomie (1-7 %). Selon le registre américain, l'exérèse locale était même un facteur indépendant de récurrence locale après avoir exclu les patients R1 [120]. Jusqu'à la fin de 2013, aucune étude prospective randomisée comparant l'exérèse locale versus la résection rectale n'est publiée [121].

Les récentes recommandations d'indication d'exérèse locale incluent une tumeur bien différenciée située à la face postérieure du bas rectum, de moins de 3 cm, mobile, classée uTis ou uT1N0 en EER [79]. Les tumeurs T1sm2 constituent une

indication limite d'exérèse locale non clairement validée et cette indication doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et du risque opératoire [121]. Après exérèse locale, il est recommandé de rechercher, sur la pièce opératoire, les critères histologiques tumoraux de mauvais pronostic, classant la tumeur à haut risque de récurrence locorégionale et justifiant une proctectomie secondaire complémentaire [122]. Ces critères qui sont corrélés au contrôle local et à la survie sont l'envahissement du tiers profond de la sous-muqueuse (sm3), une différenciation histologique de haut grade, des embolies vasculaires et lymphatiques, un engramment péri nerveux et l'envahissement des marges de résection.

En pratique, il est recommandé de réaliser une proctectomie complémentaire devant la présence d'un et/ou de plusieurs facteurs histo-pronostiques défavorables, classant la tumeur à haut risque de récurrence locorégionale : résection R1, T1sm3, T2, présence d'embolies vasculaires et/ou lymphatiques et faible différenciation. Cette exérèse rectale complémentaire doit être réalisée dans les quatre semaines, permettant d'observer des résultats oncologiques comparables à ceux de l'exérèse rectale première. Une seule étude cas-témoin [123] a rapporté des résultats oncologiques similaires de la proctectomie après exérèse locale versus proctectomie d'emblée en termes de récurrence locale (3 vs 8 %) et de métastases à distance (11 vs 13 %).

Pour les tumeurs T2 et les tumeurs T1 à haut risque, l'exérèse locale seule doit être exclue du fait du risque élevé de récurrence locorégionale, d'autant plus que la chirurgie de rattrapage pour récurrence donne de mauvais résultats [124-125].

Les auteurs concluaient que le bénéfice indiscutable obtenu par la chirurgie locale sur la morbi-mortalité et la qualité de vie se fait au dépend du résultat

carcinologique, avec un risque significativement plus élevé de récurrence locale (et à distance) et une diminution de la survie [111].

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'un traitement local.

f) Traitement par la laparoscopie

La chirurgie laparoscopique offre, par rapport à la laparotomie, les avantages d'une chirurgie mini invasive qui sont maintenant bien démontrés dans la littérature, [126-130]. C'est-à-dire une reprise plus précoce du transit intestinal, une diminution de la douleur postopératoire, une durée d'hospitalisation plus courte, une préservation pariétale. Cependant ces avantages doivent être considérés comme secondaires dans le contexte d'une pathologie néoplasique comme le cancer du rectum. En effet, une exérèse non carcinologique et une augmentation de la morbidité postopératoire pourraient constituer des risques potentiels du traitement laparoscopique des cancers du rectum [111].

Concernant le devenir oncologique, il ne semble pas que la laparoscopie altère les résultats en termes de récurrence locale et de survie [71,126, 131-136] (Figure 63). Seule la série de Lezoche et al. [134] rapportait un taux de récurrence pelvienne de plus de 20 %. Ce taux était statistiquement non différent du taux de récurrence pelvienne du groupe chirurgie conventionnelle dans ce travail prospectif non randomisé comparant les deux abord (24,1 vs 25 %).

Figure 63 : résultats carcinologiques de chirurgie laparoscopique de différentes séries

	Nombre de patients	Suivi moyen (mois)	RL (%)	SSR à 5ans (%)
Leung 2000 [126]	25	30,1	4	-
Hartley 2001 [131]	21	38	5	-
Poulin 2002 [132]	80	31	4,3	65
Scheidbach 2002 [133]	380	24,8	5	-
Lezoche 2002 [134]	29	49,4	24,1	63
Morino 2003 [135]	100	45,7	4,2	63
Leroy 2004 [136]	102	-	6	75
Lechaux 2005 [71]	179	76	3,9	71

RL : récurrence locale ; SSR : survie sans récurrence

Aucun de nos patients, qui ont récidivé, n'avait bénéficié de chirurgie laparoscopique.

g) Expérience du chirurgien

Plusieurs études ont montré que le chirurgien était un facteur pronostique essentiel pour la morbi-mortalité, les taux de récurrence locorégionale, les taux de survie à 5 ans et la qualité de vie (taux de conservation sphinctérienne). [5, 111, 137-139].

Porter et al [137] ont étudié de façon prospective les cancers du rectum opérés dans les hôpitaux de la province d'Edmonton (Canada). Ils ont étudié la survie et le taux de récurrences locales après stratification avec les autres variables en comparant trois catégories de chirurgiens. Ceux spécialisés en chirurgie colorectale et opérant plus de 20 cas pendant la période étudiée (1983 à 1990) ; ceux qui étaient spécialisés ou qui opéraient plus de 20 cas et ceux qui n'avaient aucune des caractéristiques précédentes. Le taux de récurrences locales était 4,5 fois plus élevé

dans le dernier groupe par rapport au premier et les chances de survie étaient deux fois moindres (39 vs 67%). Cette étude montre bien à la fois le caractère quantitatif (nombre minimum d'interventions réalisées) et qualitatif (nécessité d'une spécialisation en chirurgie colorectale).

La notion d'activité minimum pour un chirurgien est bien mise en évidence par une étude effectuée en Norvège [138]. Les auteurs ont comparé quatre groupes d'hôpitaux en fonction de leur activité annuelle (moins de 10 interventions, de 10 à 19, de 20 à 29, et plus de 30 interventions). Le taux de récurrences locorégionales était de 17,5 % pour le premier groupe et de 9,2 % pour le dernier groupe et le taux de survie à 5 ans était de 57,8 vs 64,4 %.

Cependant, cette notion du nombre d'interventions réalisées est controversée. Ce ne sont pas forcément les chirurgiens qui opèrent le plus qui ont les meilleurs résultats. Il faut certes avoir un minimum d'expérience, mais quel doit être le taux annuel d'interventions effectuées pour définir un chirurgien comme spécialiste ? [5]

Une étude Ecossaise [139] a montré que la spécialisation était un facteur pronostique supérieur à l'activité. Les auteurs ont étudié 3200 patients opérés d'un cancer colorectal de 1991 à 1994 en fonction de l'activité et du degré de spécialisation. L'activité était stratifiée en trois groupes (forte : supérieure à 60 interventions, moyenne : de 30 à 60 interventions et faible : inférieure à 30 interventions). Les chirurgiens étaient considérés comme spécialistes ou non spécialistes après une évaluation effectuée par les chirurgiens consultants. Le taux de survie à 5 ans entre ces différents groupes après résection R0 variait de 53 à 85 %, il n'était pas corrélé à l'activité des chirurgiens mais à son caractère spécialiste ou non spécialiste (73 vs 64 % $p=0,001$). Cette étude montre bien le rôle majeur de la formation du chirurgien et l'impotence de son évaluation.

h) Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire fait partie du traitement des cancers du rectum. Il permet d'éviter les récurrences locales et de connaître le stade de la maladie. Il existe trois types de curage lymphatique : Le curage du mésorectum est systématique et enlève au moins 5 cm de mésorectum au-delà de la tumeur, le curage mésentérique inférieur est également obligatoire et doit se faire au minimum jusqu'à la naissance de l'artère colique gauche et le curage ilio-obturateur (latéral) est source de complications et n'améliore pas la survie, il ne doit donc pas être fait de principe [140].

L'envahissement des nœuds lymphatiques (NL) du rectum est un facteur pronostic essentiel pour les malades ayant un cancer du rectum. Des facteurs acquis comme l'infection, l'inflammation et l'envahissement métastatique facilitent l'identification des NL. À l'opposé, la radiothérapie préopératoire diminue le nombre et la taille des NL. Le type de résection chirurgicale influence également le nombre de NL. Le plus grand nombre de NL est rapporté par des études utilisant des curages étendus [141].

Le nombre de ganglions prélevés représente également un facteur pronostic [95]. En pratique, le nombre minimal de NL à examiner sur une pièce de proctectomie demeure sujet à controverse. Pour l'International Union against Cancer (UICC), 12 NL au minimum doivent être examinés [142]. D'autres auteurs rapportent que le nombre minimal de NL à examiner est encore plus important [143], alors qu'il est parfois impossible d'atteindre cet objectif de 12 NL [144]. Luna Perez et al. Retrouvent une différence significative en termes de RLR lorsque le nombre de ganglions prélevés est inférieur à 10 ou supérieur à 11 (15 % vs 7,4 %) [145]. Cette différence suppose alors qu'un nombre insuffisant de ganglions dans la pièce opératoire traduit un geste incomplet. Une partie de l'atmosphère cellulo-graisseuse

du mésorectum contenant de possible ganglions envahis est laissée en place, source secondaire de RLR.

Le bénéfice du curage de la paroi pelvienne latérale (ilio-obturateur) en termes de diminution du taux de récurrence locale et durée de survie n'est pas démontré. Il n'est suggéré que par des études rétrospectives principalement d'auteurs japonais [146-149]. Le bénéfice en terme d'allongement de la durée de survie sans récurrence est estimé à 8 % pour les malades ayant un cancer du bas rectum évolué de stade T3 ou T4 dans une étude japonaise récente [147]. Une seule étude prospective randomisée [150] a comparé la durée de survie sans récurrence et la durée de survie globale de deux groupes de malades ayant un cancer du rectum traité par proctectomie avec exérèse totale du mésorectum après radiothérapie préopératoire associée ou non à un curage de la paroi pelvienne latérale. Dans cette étude, les durées de survie étaient identiques dans les deux groupes de malades. La lymphadénectomie latérale a par ailleurs, une morbidité propre. Elle allonge la durée opératoire, augmente les pertes sanguines et les troubles génito-urinaires en raison du non respect de l'innervation pelvienne [150-151].

À l'exception de l'Asie, le curage pelvien latéral systématique n'est pas recommandé, car il augmente la morbidité postopératoire et il n'améliore ni le taux de survie, ni le contrôle local. Un NL iliaque suspect d'être envahi doit être enlevé et analysé pour améliorer l'évaluation ganglionnaire [144].

Dans notre étude tous les patients ont bénéficié d'un curage ganglionnaire, avec une moyenne de ganglions prélevés de 14,72 ganglions et des extrêmes allant de 2 à 37, et son étendu était jusqu'à l'origine de artère mésentérique inférieure.

i) Autres

Ø Perforation rectale per-opératoire

La perforation rectale durant la résection et l'exposition de la tumeur en per-opératoire est un facteur de mauvais pronostic. Cet événement est associé à une augmentation significative du risque de RLR et une diminution de la survie globale [94,152].

L'étude multicentrique norvégienne [152] rapportait que taux de perforation a été observé chez 8 % (234 patients sur 2873 patients) ; celui-ci était plus fréquent au cours d'une AAP (15,4 %) que lors d'une RA (3,9 %). Cette perforation influençait la survenue des RLR (29 vs 10 %) et grevait la survie à 5 ans (41,5 vs 67 %) de manière significative ($p < 0,001$).

La perforation rectale en per-opératoire était observée chez un de nos patients.

Ø Lavage du moignon rectal per-opératoire

La présence de cellules tumorales viables dans la lumière digestive durant la résection curative d'un cancer du rectum est une donnée rapportée par de nombreuses séries. Cependant les RLR sont rarement situées au niveau de l'anastomose et sont le plus souvent extraluminales. Ceci implique une dissémination des cellules intraluminales par le biais des pinces automatiques durant l'anastomose. L'élimination de ces cellules durant l'intervention par des agents cytotoxiques (sérum salé hypertonique, povidone iodée) a été démontrée [153,154]. En revanche aucune étude randomisée n'a pu mettre en évidence un bénéfice des lavages per-opératoire sur la diminution du risque de RLR, vraisemblablement en raison du faible nombre de malades inclus [155]. Le lavage per-opératoire du moignon rectal par une solution cytotoxique reste toutefois recommandé par de nombreuses équipes expertes.

Le lavage du moignon rectal en per opératoire n'a jamais été reporté dans les comptes rendus opératoire de nos patients.

Ø Fistule /lâchage anastomotique postopératoire

C'est un facteur prédictif indépendant de mauvais pronostic [156-157]. Sa survenue augmente de façon significative le taux [158] et la précocité [159] de survenue de RLR. Ces constatations impliquent l'existence de cellules résiduelles dans la lumière digestive. Ces cellules, fixées dans l'abcès consécutif au lâchage anastomotique et probablement stimulées par l'immunosuppression locale et générale, peuvent se développer et aboutir à une RLR extraluminale. Cependant, une étude norvégienne [160], portant sur 1958 patients opérés de 1993 à 1999, n'a pas observé une influence des fistules (11,6 %) sur le taux de récurrences locales.

Dans notre étude aucun lâchage anastomotique ni fistule en post opératoire n'a été observé.

5. Anatomo-pathologie de la pièce chirurgicale

L'examen anatomopathologique de la pièce fixée et orientée est une étape fondamentale. En effet, cette analyse histologique exhaustive de la pièce opératoire va permettre d'identifier des critères histopronostiques majeurs, doivent figurer dans le compte rendu anatomopathologique [121,161]. Ces critères incluent : le degré d'envahissement pariétal, les marges de résection (saines ou envahies), la marge de résection circonférentielle ou clairance, l'envahissement ganglionnaire (principal facteur de risque de récurrence locorégionale [98]), la présence ou non d'emboles vasculaires et/ou lymphatiques et le degré de différenciation tumorale. Le degré d'envahissement pariétal tumoral est le critère principal étroitement lié au risque de métastases ganglionnaires [121].

Dans la méta-analyse de Carrara [162], les trois facteurs de risques indépendants d'envahissement ganglionnaire étaient le stade pT, l'invasion lympho-

vasculaire et le bas grade de différenciation. D'autres critères ont été rapportés dans la littérature comme la taille tumorale, la localisation distale de la tumeur [163]. Les travaux récents du registre britannique [164] ont identifié trois critères histologiques ont été retrouvés comme prédictif de récurrence locale : le stade pT, la taille tumorale maximale et l'invasion lymphovasculaire.

Dans notre étude, toutes les limites de résection proximales étaient saines alors que les limites distales étaient envahies dans quatre (n=4) cas soit 16%, les embolies vasculaires étaient présentes dans trois (n=3) cas soit 12%, les engainements péri nerveux étaient présents dans trois (n= 3) cas soit 12%, 19 patients avaient un ou plusieurs ganglions métastatiques soit 76%, et cinq avaient une ou plusieurs effractions capsulaires soit 20,83%, avec une relation statistiquement significative entre le nombre ganglions métastatiques et la récurrence locale extraluminale (p=0,037).

Ø Stade TNM

Il a été montré qu'un stade avancé, II ou III (selon UICC), était corrélé à un risque plus important de survenue de RLR [165-166].

L'envahissement intramural (T) est un facteur pronostique indépendant retrouvé dans de nombreuses séries [96,145, 167-168]. Wibe et al. pour le norwegian rectal cancer group, regroupant 2136 malades, ont montré que le risque de RL augmentait avec le stade par comparaison au stade T1 : 1,4 pour les T2, 2,8 pour les T3 et 4,7 pour les T4 [96]. 76% de nos patients étaient en stade T3 ou T4.

L'envahissement ganglionnaire (N) est un facteur pronostique indépendant dans la survenue de RLR après résection rectale curative [145,169]. Seul le facteur qualitatif N+ (N1 et N2 versus N0) a été retenu. Aucune étude récente n'a montré de différence statistiquement significative entre N1 et N2 sur le risque de RLR [169-

170]. Cependant, le risque de diffusion métastatique demeure significativement plus important pour les malades N2 [168].

Ø Réponse pathologique

Des publications ont, souligné la valeur pronostique de la régression tumorale ou « réponse pathologique » [171-173], la régression tumorale offre, à court terme, la possibilité d'évaluer l'efficacité d'un traitement néoadjuvant donné et constitue donc un excellent témoin de chimio- et de radiosensibilité. Il faut enfin préciser que, malgré les stratégies actuelles, tous les patients ne répondent pas au traitement néoadjuvant et un tiers d'entre eux vont présenter une évolution métastatique.

Dans notre étude, la réponse pathologique complète était observée chez un patient soit 4%. Qui a développé des métastases pulmonaires par la suite après 4 mois.

6. Traitement adjuvant

Contrairement au cancer du colon, il n'existe pas actuellement de preuve irréfutable de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum, plus par le petit nombre d'études évaluant cette question que par des résultats négatifs [174]. La diminution des récives locales fait émerger la maladie métastatique. Après chimioradiothérapie préopératoire, sur six récives du cancer, quatre à cinq sont des disséminations métastatiques (ce qui est le cas dans notre étude 21 sur 25). Il est donc devenu urgent de prendre en compte ce phénomène et de conduire au plus vite des études de chimiothérapie adjuvante dans les cancers rectaux et ce d'autant plus que leur efficacité, déjà prouvée dans le cancer colique, s'améliore encore dans des nouveaux schémas thérapeutiques [33].

Ces 5 dernières années, aucune étude n'a démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5FU et acide folinique (AF) dans le cancer du rectum [13]. 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 mésorectum) et des protocoles de radiochimiothérapie et de chimiothérapie adjuvante utilisés, toute conclusion avec des niveaux de preuve élevés est impossible[175].

Les méta-analyses des essais de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum et surtout l'étude QUASAR (QUASAR Collaborative Group, 2007) [176] suggèrent 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 ce qui est observé dans le cancer du colon.

L'essai de l'EORTC no 22921 a validé l'association d'une chimiothérapie à une radiothérapie préopératoire étalée comme un nouveau standard [10]. Néanmoins, la place de la chimiothérapie adjuvante reste controversée. Les données actuelles de la littérature pour les tumeurs colorectales montrent globalement une amélioration du taux de contrôle local et/ou de survie globale quand une chimiothérapie postopératoire est associée [176]. L'essai de l'EORTC 22921 a confirmé le bénéfice de l'adjonction d'une chimiothérapie dans la stratégie de radiothérapie préopératoire, mais sans pouvoir en établir le meilleur schéma de chimiothérapie [10]. Les probabilités de contrôle local étaient similaires chez les patients recevant une chimiothérapie et une radiothérapie préopératoires et chez ceux recevant une chimiothérapie postopératoire (avec ou sans chimiothérapie préopératoire).

Une analyse exploratoire a mis en évidence un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour le sous-groupe de tumeurs considérées comme chimio-sensibles

(classées ypT0-2 ypN0) [177]. Cette hypothèse doit maintenant être validée par un essai prospectif [178].

L'essai récent QUick And Simple And Reliable (QUASAR) a randomisé 3239 patients avec une indication incertaine de chimiothérapie adjuvante entre surveillance et chimiothérapie a montré une différence de taux de survie à cinq ans, faible (80 % contre 77 %, $p = 0,05$), mais significative compte tenu de la puissance de l'essai [176]. L'analyse par sous-groupe (côlon contre rectum±côlon) a confirmé un bénéfice plus marqué de la chimiothérapie pour les tumeurs rectales.

Deux essais de phase III sont en cours pour répondre plus clairement à cette question. L'essai anglais Cancer Research United Kingdom (CRUK)-CHRONICLE pour les tumeurs rectales avec une résection dite R0 compare une chimiothérapie adjuvante par capécitabine-oxaliplatine et la surveillance. L'essai européen « AERO-R98 » pour les tumeurs rectales de stades II/III compare une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluoro-uracile et leucovorine à la même chimiothérapie avec de l'irinotécan. Dans ce dernier essai, une radiothérapie préopératoire est recommandée, mais non obligatoire [174].

14 de nos patients ont reçu une chimiothérapie adjuvant, les protocoles étaient : Xelox (5FU+oxaliplatine) chez 12 patients, Folfox4 chez un patient et Xeliri chez un patient. Deux patients ont bénéficié une thérapie ciblée à base de Bevecizumab en association avec le Xelox.

C. SURVEILLANCE DU CANCER DU RECTUM OPERÉ

La sélection de patients pour un suivi individualisé, basée sur la classification tumorale et l'âge des patients, est recommandée [179].

La surveillance au-delà de la cinquième année après le diagnostic devrait être réalisée chez les patients ayant reçu des thérapies préopératoires étant donné que ces patients peuvent être atteints de récurrence au-delà de la cinquième année après la chirurgie [180].

Même s'il n'y a aucune donnée rapportant directement une contribution de l'anamnèse et de l'examen clinique aux résultats de surveillance de cancer colorectal, une anamnèse et un examen physique pertinent devraient être réalisés tous les trois à six mois pendant les trois premières années et ensuite annuellement [180]. Un deuxième cancer ou un cancer synchrone à un emplacement différent dans le côlon ou le rectum est trouvé chez 3 à 7 % des patients ayant eu une résection et 25 % de ces patients auront des adénomes exigeant l'ablation : c'est pourquoi la coloscopie et/ou la rectosigmoïdoscopie flexible sont cruciales en pré- et post-traitement.

Les données sont suffisantes pour recommander une coloscopie tous les trois à cinq ans pour détecter de nouveaux cancers et polypes. La coloscopie annuelle en routine n'est pas recommandée : plusieurs études ont essayé de documenter l'utilité de la coloscopie ou la rectosigmoïdoscopie flexible dans la détection de cancer colorectal récidivant, mais toutes ont montré qu'elles n'étaient que rarement le premier indicateur de récurrence (0-19 %) [181].

Des niveaux élevés du marqueur ACE, confirmés par un nouveau dosage, justifient une nouvelle évaluation pour la maladie métastatique, mais non l'institution de thérapie systémique pour une présumée maladie récidivante et/ou métastatique étant donné que 30 % de toutes les récurrences de cancers colorectaux ne

produisent pas d'ACE [182]. L'avantage des scanographies périodiques après la chirurgie n'est pas prouvé. Il a été accepté qu'aucune étude n'a prouvé que l'utilisation de la scanographie en routine permettait d'identifier une maladie métastatique curable avant les autres modalités d'imagerie [180]. Cependant, la scanographie est utile pour évaluer des signes et des symptômes suspects chez des patients, comme l'augmentation du niveau de l'ACE, les douleurs abdominales ou un bilan enzymatique hépatique anormal.

Actuellement, il n'y a aucune preuve pour suggérer ni l'utilisation systématique de la numération globulaire complète ou de bilan enzymatique hépatique ni des radiographies pulmonaires car elles ont une faible fréquence de détection initiale de métastase pulmonaire (3 à 20 % de cas), et que, malgré leur faible coût, leur intérêt est faible [182].

L'IRM a montré une précision supérieure à la scanographie classique dans la détection des récurrences du cancer du rectum par la combinaison d'un hyper signal sur les images pondérées en T2, la délimitation des marges de la masse et la présence d'une majoration de contraste de plus de 40 %. La scanographie multibarrettes et la tomographie par émission de positrons avec injection de fluorodesoxyglucose (TEP-FDG) ont la même précision dans le diagnostic d'une récurrence locale [183].

Une méta-analyse a comparé la valeur diagnostique de l'échographie, de la scanographie, de l'IRM et de la TEP-FDG dans la détection des métastases des cancers gastro-intestinaux. Elle a montré que la TEP-FDG avec scanographie était la méthode la plus sensible pour la détection de métastases, avec une sensibilité pondérée moyenne de 90 à 92 %. [183]. Malgré ces données, il n'y a pas de preuve suffisante que l'utilisation courante de TEP-FDG soit une méthode rentable dans la détection précoce de la maladie métastatique [184].

Il n'y a pas de preuves supportant la durée du suivi des patients après une résection radicale d'un cancer colorectal. Même si beaucoup d'études de cohorte et cas-témoins ont soutenu l'efficacité du suivi, très peu d'essais contrôlés randomisés ont montré une corrélation entre le suivi et la mortalité par cancer. Malgré les preuves limitées, des programmes de suivi sont utilisés dans la plupart des centres et poursuivent une relation continue avec les patients [179].

De plus, la fréquence de suivi est toujours discutable. Tant l'efficacité que les perspectives de coût sont les critères les plus importants pour évaluer les résultats des programmes de suivi. En 2002, deux révisions systématiques avec des méta-analyses examinant les cinq mêmes essais contrôlés randomisés [185-186] ont été publiées : les deux ont conclu qu'un suivi plus intensif diminuait la mortalité dans le cancer colorectal comparativement à un suivi sporadique ou moins intensif. Les études publiées impliquent que la découverte de récurrence extraluminale (la récurrence locale après le cancer rectal et des métastases hépatiques après cancer colorectal) soit le principal bénéfice du programme de suivi. De plus, une récurrence locale après chirurgie de cancer colorectal est beaucoup moins commune que dans les données historiques, les principaux bénéfices restent la détection de métastases hépatiques et possiblement pulmonaires, donnant l'opportunité d'une deuxième procédure curative.

Les recommandations américaines suggèrent un examen clinique avec le dosage des marqueurs (ACE) tous les trois à six mois pendant deux ans, puis tous les six mois pour un total de cinq ans. La coloscopie devrait être effectuée un an après la fin des traitements et puis selon les situations cliniques [182].

Pour l'EURECA-CC2, une anamnèse et un examen physique pertinent devraient être exécutés tous les trois à six mois pendant les trois premières années et ensuite annuellement. Une coloscopie doit être faite tous les trois à cinq ans pour détecter

de nouveaux cancers et polypes. Les coloscopies annuelles ne sont pas recommandées en routine. Les autres examens doivent être prescrits selon les situations cliniques, même si une scanographie annuelle pour des patients à haut risque semble être justifiée [180].

Pour notre étude le schéma de surveillance utilisé est :

- Examen clinique tous les trois mois.
- Dosage de marqueur tumoraux tous les 3 mois.
- TDM thoraco-abdominopelvienne en cas de suspicion de récidive ou tous les 6 mois.

La surveillance a permis le diagnostic des récidives chez 48% (n=12) de nos patients avant qu'ils soient symptomatiques. Parmi les 13 patients, symptomatiques au moment du diagnostic, 5 n'avaient pas une surveillance régulière.

D. DIAGNOSTIC POSITIF DES RECIDIVES

Le diagnostic au stade infra-clinique permet une prise en charge chirurgicale plus précoce et augmente les possibilités de traitement curatif [187].

1. Clinique

a) Symptômes en rapport avec la récurrence locorégionale

À une phase précoce, le diagnostic de RLR peut être rendu difficile par l'inflammation et les remaniements fibreux, induits par la chirurgie première ou une irradiation adjuvante associée ou non à une chimiothérapie, pouvant masquer ou simuler une RLR. Cela implique que la majorité des RLR est diagnostiquée à une phase avancée concomitante de l'apparition des symptômes [188-189].

Ø Douleur

Le diagnostic de RLR est évoqué devant l'apparition récente de douleurs périnéales retrouvée dans 15 à 87 % des séries chirurgicales [40, 188-191]. Des douleurs fessières insomniantes permanentes sont évocatrices d'un envahissement sacré. Un déficit neurologique associé dans les territoires dépendants de S1 à S5 doit être recherché : claudication pour S1-S2 (atteinte des 2 dernières racines du tronc sciatique), anesthésie périnéale dans les atteintes du territoire honteux interne (S3 à S5).

Dans notre étude, tous les patients qui avaient une RLR, ont présenté une douleur pelvienne.

Ø Symptômes digestifs

Le diagnostic est souvent évoqué devant l'apparition d'un syndrome de Koenig par incarceration d'anse intestinales dans le pelvis, un syndrome rectal, une réouverture de la cicatrice périnéale après amputation abdominopérinéale (AAP), une fistule iléo-rectale ou iléo-périnéale [95,187, 190].

Dans la série de Delpero et al. portant sur 75 malades opérés de RLR, 50 d'entre eux étaient symptomatiques au moment du diagnostic. Parmi les 25 malades asymptomatiques le diagnostic était fait dans 2/3 des cas par les touchers pelviens [190].

Dans une étude multicentrique récente portant sur 1695 malades suivis après exérèse rectale, 123 RLR ont été dépistées. La moitié des récurrences (56 %) était asymptomatique lors des visites de contrôle et le diagnostic était fait alors par l'examen clinique systématique. Les autres RLR étaient retrouvées sur la base d'une élévation des marqueurs ACE (17%), de douleurs (15 %), d'une occlusion intestinale (4 %) ou d'une rectorragie (2 %) [189].

Dans la série de l'institut Gustave-Roussy, 45 des 65 malades opérés avaient une tumeur accessible aux touchers pelviens ; lorsque la première intervention était une résection antérieure, le diagnostic de RLR a été fait au toucher rectal dans 90 % des cas (30/33) ; lorsque la première intervention était une AAP, le diagnostic de RLR a été fait dans la moitié des cas par le toucher vaginal ou l'examen du périnée (15/32) [190].

Dans la série de l'institut Paoli-Calmettes, 50 des 75 malades réopérés étaient symptomatiques et deux fois sur trois c'est l'examen clinique qui a fait le diagnostic de RLR chez les 25 malades asymptomatiques [190].

Les symptômes digestifs, en rapport avec la RLR, retrouvés chez nos patients étaient : un syndrome rectal chez 2 soit 22% patients, des rectorragies chez deux soit 22% et un syndrome occlusif chez un patient soit 11%.

Ø Symptômes urinaires et gynécologiques

L'existence d'hématurie, témoin d'un envahissement vésical, de douleurs dorsales en cas d'urétérohydronéphrose, ou des métrorragies chez la femme peut évoquer le diagnostic [95,187, 190].

Les symptômes génito-urinaires, en rapport avec la RLR, retrouvés chez nos patients étaient : douleur lombaire chez un patient, dysurie chez un et hématurie chez un, des métrorragies chez une patiente et des leucorrhées chez une patiente.

b) Symptômes en rapport avec récurrences à distance

Les manifestations cliniques des MH sont rarement révélatrices, elles s'observent surtout dans les formes avancées [192]. Le signe fonctionnel le plus souvent retrouvé est la douleur de l'hypochondre droit (HCD), 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 choléstatique, une hypertension portale ou un syndrome de Budd-chiari.

Les manifestations cliniques, en rapport avec la MH, retrouvées chez nos patients étaient : des douleurs de l'HDC chez deux patients et un ictère chez un patient.

Les manifestations cliniques des métastases osseuses sont rares et non spécifiques [193]: tuméfaction osseuse, douleur, compression nerveuse périphérique, compression médullaire, hypercalcémie, les fractures spontanées. Les deux patients, dans notre étude, qui avaient des métastases osseuses ont présenté des douleurs osseuses.

Les métastases cérébrales sont habituellement asymptomatiques au début de leur développement et alors découvertes à l'occasion d'un bilan systématique effectué chez un patient cancéreux [194]. L'accroissement tumoral et la nécrose ainsi que les répercussions locorégionales de la métastase (œdème, hydrocéphalie) sont responsables d'une symptomatologie neurologique d'évolution habituellement progressive : céphalées, déficits neurologiques focaux, confusion, troubles du

comportement, crises d'épilepsie. Des modes de découverte aigus, simulant un accident vasculaire cérébral, s'observent en cas d'hémorragie intratumorale [194]. Les deux patients, dans notre étude, qui avaient des métastases cérébrales ont présenté des signes neurologiques. Les signes étaient : une crise convulsive, paresthésie, hallucinations et un syndrome d'HTIC.

2. Biologique

a) Marqueurs tumoraux

Une augmentation des marqueurs tumoraux (MT) est un signe de rechute métastatique. Elle précède généralement l'apparition des signes cliniques et radiologique et permet une prise en charge plus précoce de la rechute puisqu'elle la détecte à un stade asymptomatique. Dès lors, une nouvelle intervention chirurgicale ou un autre traitement a priori moins lourd pourrait être efficace puisque la masse tumorale est plus faible [185, 195-196].

Dans notre étude, le taux d'ACE au moment du diagnostic était élevé chez 13 patients soit 52% dont 2 avaient une RLR isolée, 7 avaient des métastases à distance et 4 avaient les deux à la fois, alors que le taux du CA19-9 au moment du diagnostic était élevé chez 8 patients soit 32% dont 1 avait une RLR isolée, 5 avaient des métastases à distance et 2 avaient les deux à la fois.

La sensibilité de l'ACE pour détecter une récurrence ou une extension de la maladie est plus élevée en cas de MH qu'en cas d'extension locorégionale ou de métastase pulmonaire [196-198], d'ailleurs c'est le paramètre biologique le plus sensible pour la prédiction de MH tout en sachant qu'il est moins sensible pour les métastases ganglionnaires et pulmonaires [199].

Les mêmes constatations ont été retrouvées dans notre série, où la sensibilité de l'ACE était supérieure en cas de MH vu que 9 patients, parmi les 13 dont le taux de l'ACE était élevé au moment du diagnostic, avaient des MH.

Deux études prospectives portant sur 71 et 305 patients ont retrouvé une sensibilité proche de 100% dans la confirmation du diagnostic de MH si le dosage de l'ACE était associé à une image échographique d'une lésion au niveau du foie et un taux élevé de gamma glutamyl-transférase (GGT) [200- 201].

Une étude menée par Frenette et al [202], visant à comparer les performances des deux principaux MT des CCR sur une même population montre que l'ACE a une sensibilité supérieure à celle du CA19-9 pour le diagnostic du cancer colorectal et la détection des MH qui en découlent et pour un seuil de spécificité identique, les valeurs prédictives positives, les valeurs prédictives négatives et l'efficacité diagnostique de l'ACE sont meilleures. Or, la combinaison des deux marqueurs n'augmente pas leur sensibilité.

Wong et al [203], ainsi que Shaheen et al [204], ont rapporté une augmentation du CA19-9 respectivement dans 59,29% et 58% des cas au moment du diagnostic des MHCCR.

Dans notre étude la sensibilité de l'ACE était supérieure à celle du CA19-9 dans la détection des MH. En effet, au moment du diagnostic l'ACE était élevé chez 9 sur 15 patients contre 5 sur 15 pour le CA19-9.

b) Bilan hépatique

Les anomalies biologiques sont peu spécifiques et peu sensibles. Elles traduisent une cytolyse et/ou une cholestase sans aucune corrélation avec le volume ou le nombre de métastases hépatiques [192]. Bruno et al, ont rapporté, à partir d'une méta-analyse incluant 644 publications, qu'aucune variable biologique, en dehors des marqueurs tumoraux, ne présente une valeur pronostic vis-à-vis les MHCCR [205]. Trois (n=3) de nos patients avaient une perturbation du bilan hépatique. Le taux des transaminases était élevé chez les trois patients, et un sd de cholestase y était associé chez deux.

3. Morphologique

a) L'Endoscopie

Réalisée après résection antérieure (RA) ou anastomose coloanale (ACA), l'endoscopie peut dépister une RLR intraluminaire débutante mais ne concerne que 15 à 25 % des malades [206]. Le plus souvent il s'agit d'une résurgence intraluminaire d'un processus expansif pelvien envahissant le tube digestif par contiguïté.

Schissel et al. ont suivi 715 cancers colorectaux par sigmoïdoscopie ou coloscopie, tous les trois mois pendant 2 ans, tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans. Malgré l'intensité du suivi, le diagnostic de récurrence locale n'était fait par l'endoscopie que dans 41% des cas [207].

La coloscopie a été faite chez quatre (n=4) de nos patients soit 16%. Elle a permis de confirmer le diagnostic histologique, par une biopsie, chez les deux patients qui avaient la récurrence en endoluminaire.

b) Imagerie

L'imagerie a plusieurs objectifs : 1) permettre avec le plus de précision possible le diagnostic de récurrence, 2) objectiver l'étendue de la récurrence et ses rapports avec les organes de voisinage en vue d'une exérèse à visée curative, 3) dépister une extension métastatique associée [95].

Ø Echographie endo rectale ou endo vaginale

Elle permet souvent de confirmer la RLR et d'effectuer un bilan d'extension en analysant l'atmosphère péri-rectale, le vagin et l'utérus, la prostate, vésicules séminales et la vessie [208].

Le bénéfice d'un dépistage systématique d'une RLR par l'EER n'est pas prouvé : seulement 26% des RLR sont vues uniquement par l'EER et 27% des RLR diagnostiquées peuvent être traitées par résection curative [21]. En plus lorsqu'elle

montre une RLR, les touchers pelviens avaient déjà fait le diagnostic dans 95% des cas [190].

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une échographie endo rectale ou endo vaginale.

Ø Echographie hépatique

L'Echographie hépatique transpariétale est l'examen de première intention, souvent à l'origine de la découverte des MH. Sa spécificité pour le diagnostic des métastases est excellente, comprise entre 85 et 95% [209]. Sa sensibilité dépend de la taille des MH, elle est de 94% pour les lésions supérieures à 2 cm et de 56% pour les lésions de taille inférieure [210].

L'utilisation du produit de contraste permet encore d'augmenter le rendement de l'échographie. Dans l'étude de Von Herbay et al [211], l'utilisation de l'échographie de contraste a amélioré la sensibilité et la spécificité de l'échographie conventionnelle dans la différenciation des lésions hépatiques malignes et bénignes de 78% à 100% et de 23% à 92%, respectivement. Dans le même but, Bernatik et al [212], ont étudié le rendement diagnostique de l'échographie de contraste versus le scanner hélicoïdal dans la détection des métastases du foie. L'échographie de contraste montrait 97% de lésions observées en scanner hélicoïdal.

Dans notre étude, la réalisation d'une échographie hépatique à visée diagnostique n'était pas systématique, elle a été réalisée chez un patient.

Ø Biopsie écho guidée ou scano guidée

Pour une RLR strictement exoluminale ou un patient avait une AAP pour sa tumeur primitive, le diagnostic histologique peut être obtenu par biopsie à l'aiguille fine sous contrôle échoendoscopique ou tomodensitométrique avec une performance diagnostique de l'ordre de 90 % [213].

En comparant les résultats de la TDM, de l'échoendoscopie et de la biopsie écho guidée, Hunerbein et al. [214] ont montré que les trois méthodes avaient des résultats comparables en termes de sensibilité, pour le diagnostic de la RLR, (86%, 91% et 91% respectivement), mais avec une spécificité significativement supérieure pour la biopsie écho guidée (93%) contre (57%) pour l'échoendoscopie et (46%) pour la TDM. De plus la biopsie écho guidée modifiait la prise en charge thérapeutique de 26% des patients ayant une récurrence.

Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une biopsie écho ou scanoguidée.

Ø Tomodensitométrie (TDM)

- TDM thoraco-abdomino-pelvienne (TAP)

Une surveillance scannographique de routine est utilisée dans beaucoup des centres pour suivre les patients après chirurgie rectale [215]. Une des difficultés majeures, dans la détection des récurrences locales, est de différencier récurrence et processus cicatriciel post chirurgie ou radiothérapie : les remaniements post-chirurgicaux apparaissent en TDM comme une zone de densité tissulaire, dont les contours sont concaves et symétriques et qui diminue de taille avec le temps. Les critères TDM de récurrence reposent de façon prédominante sur la morphologie [31]. La récurrence locale peut être endo ou surtout extraluminale (Figure 64,65). La récurrence endoluminale survient en général au niveau de l'anastomose et elle est au mieux mise en évidence par les techniques endoscopiques.



Figure 64: Coupe scannographique axiale mettant en évidence une récurrence locale endoluminale chez un de nos patients. [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].



Figure 65 : Coupe scannographique axiale mettant en évidence une récurrence locale exoluminale chez un de nos patients. [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

La TDM TAP hélicoïdale multibarette constitue l'examen de référence pour le bilan des MH. Elle permet d'évaluer l'extension intrahépatique de la maladie avec une sensibilité et une spécificité diagnostic de 80 à 90% [216] (Figure 66), et l'extension extrahépatique en particulier pulmonaire (Figure 67).

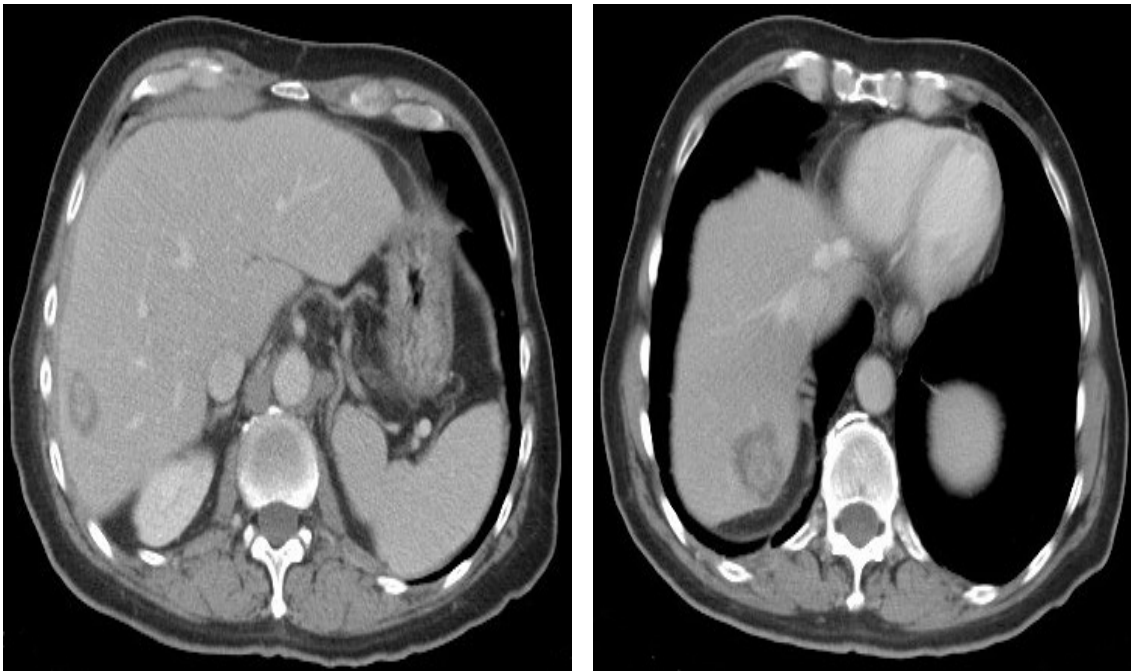


Figure 66: Coupes scannographiques axiales passant par le foie mettant en évidence des MH des segments VII et VIII chez un de nos patients. [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

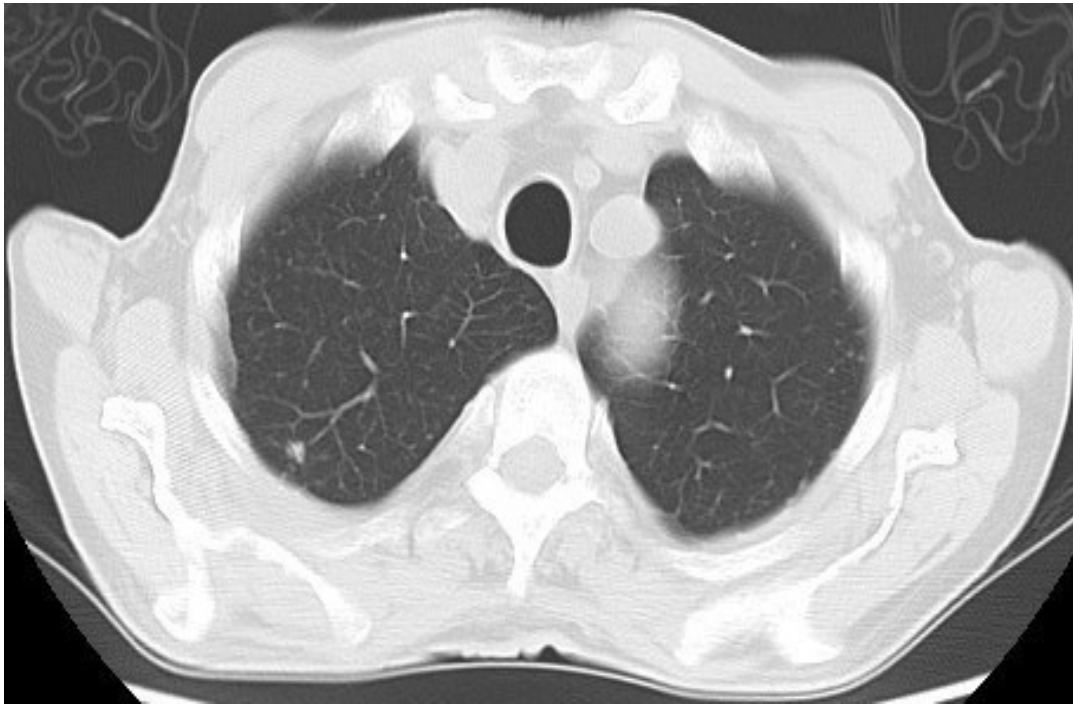
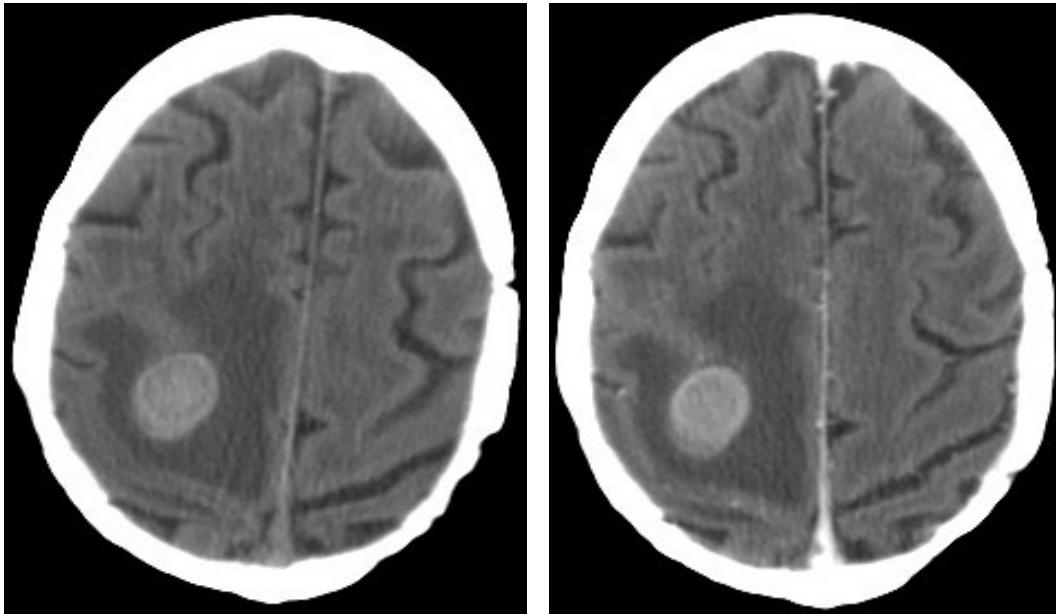


Figure 67: Coupe scannographique axiale mettant en évidence une métastase pulmonaire du segment apical droit chez un de nos patients. [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

- TDM cérébrale

Les métastases cérébrales apparaissent à la TDM comme des lésions rondes, prenant le contraste de façon homogène, et entourées par de l'œdème [217] (Figure 68).



A : sans injection C-

B : avec injection C+

Figure 68: Coupes scannographiques axiales mettant en évidence une métastase cérébrale entourée par l'œdème chez un de nos patients (A : C-, B : C+) [Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

Dans notre étude le diagnostic a été porté par la TDM qui a constitué l'examen clé. Elle a été faite chez tous nos patients. Elle a permis de mesurer le volume des lésions et de déterminer sa localisation ainsi que son caractère isolé ou associé à d'autres localisations.

Ø Imagerie par résonance magnétique (IRM)

- IRM pelvienne

L'IRM présente le même type de limites que le scanner, même si sa sensibilité et sa spécificité lui sont supérieures ; le diagnostic de récurrence locale en IRM repose finalement sur une conjonction de critères (aspect nodulaire, hypersignal T2, rehaussement important après injection de gadolinium), le critère individuel le plus discriminant étant le critère morphologique (une masse aux contours arrondis, convexes, asymétriques et spiculés est suspecte) [218] (Figure 69 [215]). Initialement, il a été montré que la présence d'un hypersignal T2 aiderait à différencier la fibrose d'une récurrence tumorale. En fait, l'hypersignal T2 de la masse cicatricielle pré-sacrée peut persister jusqu'à deux ans après la chirurgie. À l'inverse, une lésion présacrée en hyposignal, suggérant la fibrose, peut contenir des foyers tumoraux microscopiques [219].

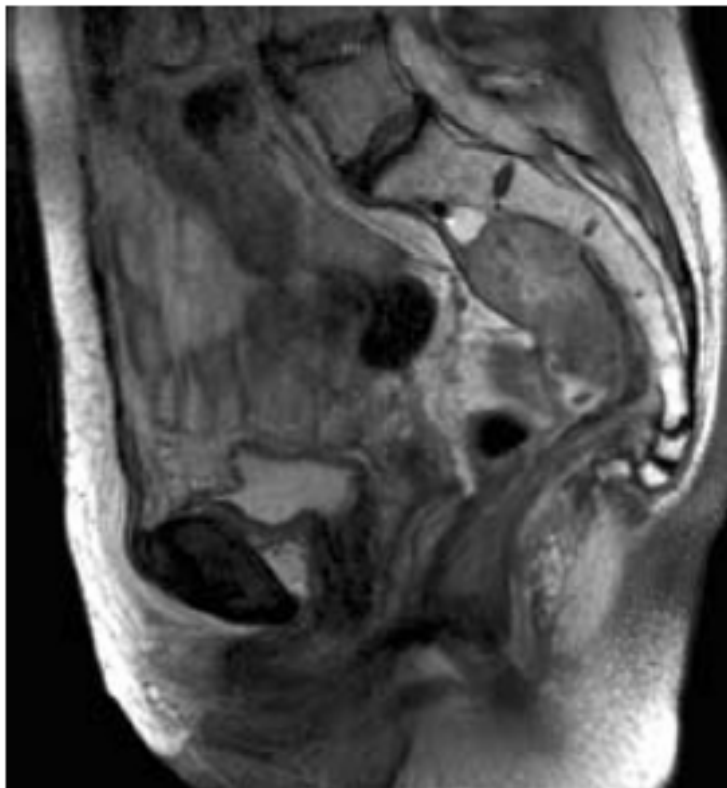
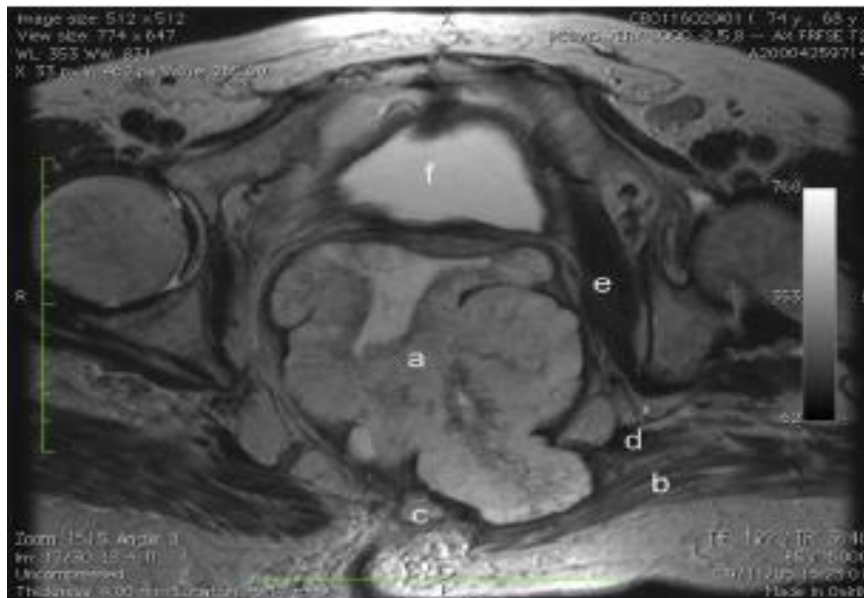


Figure 69: Coupe IRM (3 Tesla) sagittale pondérée en T2 mettant en évidence une récurrence présacrée[215].

Elle permet d'éviter une biopsie potentiellement morbide avec une performance équivalente [220]. Les études ont montré que sa sensibilité et sa spécificité peuvent être estimées respectivement à 85 % et à 92 % [221-222]. Elle reste cependant moins sensible et spécifique pour l'évaluation des faces latérales du pelvis. Après AAP, elle est également plus performante que le scanner pour distinguer une fibrose postopératoire ou radique d'une RLR [223-224]. (Figure 70 [187]).



a : RL ; b : muscle glutéal ; c : coccyx ; d : ligament sacro-épineux gauche ; e :
muscle obturateur gauche ; f : vessie.

Figure 70 : coupe axiale IRM mettant en évidence une récidive locale à envahissement postérieur gauche à travers la grande échancrure sciatique et envahissement de la région glutéale gauche.[187]

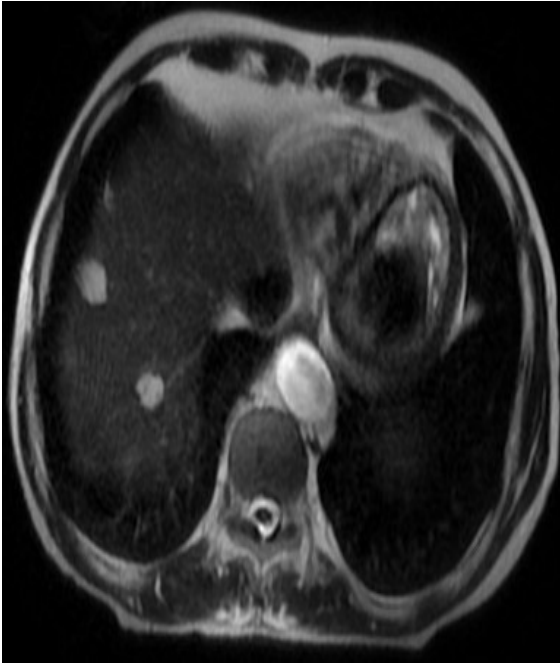
Il y a eu ces dernières années des publications sur l'intérêt de l'IRM dynamique après injection de gadolinium, la récidive locale se rehaussant plus tôt que la fibrose bénigne, mais son rôle est controversé [31].

L'IRM de diffusion permet d'obtenir une image anatomique et fonctionnelle (diffusion) et permettrait, par rapport à l'IRM seule, de diminuer le nombre de faux-positifs de 20 % et d'authentifier les petites récidives endoluminales lorsqu'elles siègent au sein d'un tissu fibreux [223,225]. Toutefois, une publication récente n'a pas objectivé de bénéfice spécifique à l'emploi d'une telle imagerie [224].

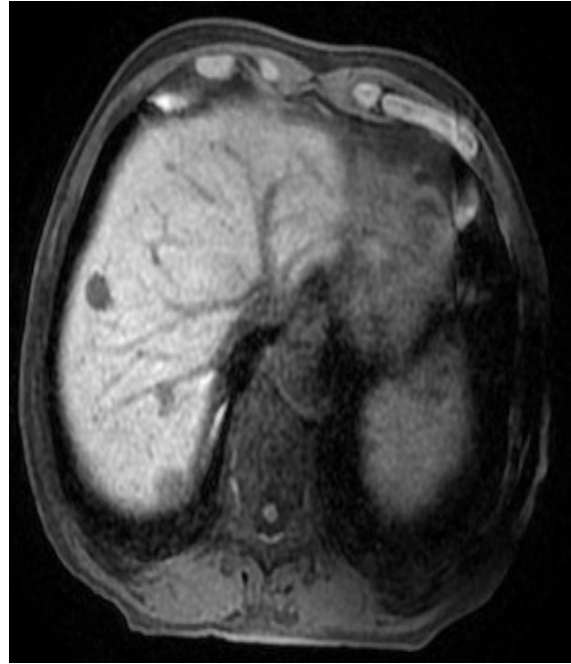
Une étude menée sur les récidives pelviennes de cancers colorectaux n'a pas objectivé d'avantages à l'emploi de l'IRM dynamique avec injection de gadolinium [220]. Les modifications anatomiques pelviennes résultent de plusieurs facteurs tels que la chirurgie du primitif, les antécédents de sepsis pelviens (fistule anastomotique colo-anale ou colorectale, abcès, pelvipéritonite) et enfin les antécédents de radiothérapie. Ces séquelles rendent l'interprétation radiologique délicate et sont souvent prises à tort pour une récidive conduisant à une exérèse par excès. C'est le cas notamment de l'envahissement des faces latérales du pelvis et du sacrum pouvant conduire respectivement à des dissections extravasculaires et des résections abdominosacrées, procédures morbides car potentiellement sources d'hémorragies incontrôlables par traumatisme des plexus veineux présacrés et hypogastriques.

- IRM hépatique

L'IRM permet une meilleure caractérisation de la nature des lésions hépatiques observées mais sa résolution spatiale reste inférieure à la TDM dans l'évaluation des rapports avec les structures vasculaires et biliaires [226] (Figure 71).



A : séquence T2



B avec injection de Gadolinium

Figure 71 : IRM hépatique mettant en évidence des MH chez un de nos patients.

[Service de radiologie CHU Hassan II de Fès].

Dans notre étude, l'IRM a été réalisée chez 3 patients (12%) pour avoir une meilleure caractérisation des lésions. Cet examen a confirmé les données rapportées par la TDM.

- IRM cérébrale

L'IRM cérébrale avec injection de gadolinium est l'examen de choix pour détecter les métastases cérébrales, elle est plus sensible que le scanner avec injection pour le dépistage des petites métastases. En pratique, l'IRM étant moins accessible que le scanner, elle est surtout réservée au bilan préopératoire, où elle est indispensable quand une indication chirurgicale ou radiochirurgicale est discutée [217].

- IRM du squelette

L'intérêt de l'IRM pour le diagnostic de métastase osseuse est confirmé depuis plusieurs années par de nombreux auteurs [227]. En fait, l'IRM du squelette a été avant tout utilisée pour répondre à une question posée suite à d'autres examens d'imagerie, scintigraphie osseuse (SO) en particulier [228].

Ø Tomographie par émission de positrons (TEP-SCAN)

En raison de ses performances diagnostiques élevées sur les lésions métastatiques hépatiques et pulmonaires, le TEP SCAN permet de confirmer le caractère isolé de la RL [222]. Il permet également le diagnostic de RL débutantes dépistées sur l'élévation isolée des marqueurs tumoraux (ACE, CA 19-9).

L'intérêt de la Tomographie par émission de positrons (TEP) a été largement démontré [31] dans la détection de la récurrence pelvienne. À l'exception de certains types histologiques particuliers (adénocarcinomes mucineux), les tumeurs colorectales donnent régulièrement lieu à une hyperfixation du fluorodesoxyglucose (FDG), ce qui permet d'avoir recours au TEP scan dans leur prise en charge. Even-Sapir et al. [229] rapportent des valeurs de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) de la TEP pour la caractérisation correcte d'anomalies pré-sacrées de respectivement de 96, 90, 97 et 93 %. La TEP peut néanmoins être faussement positive dans des cas de fibrose inflammatoire, surtout en cas de chirurgie datant de moins d'un an. Le TEP scan apparaît supérieure, en termes de valeur diagnostique globale, de sensibilité et de spécificité, à la TEP seule [283,229]. La place respective des différents examens complémentaires, pour le diagnostic de récurrence, varie selon les centres, de même que leur délai de réalisation après la chirurgie. L'IRM et le TEP scan ne sont en général pas pratiqués de façon systématique après l'intervention, mais plutôt en seconde intention devant une suspicion clinico-biologique ou TDM.

Kinkel et al [184] ont effectué une méta-analyse incluant les articles publiés entre 1985 et 2000 et a conclu que, à une spécificité équivalente, le PET scann est plus sensible que l'échographie, la TDM et l'IRM pour la détection des métastases hépatiques des cancers gastro-oesophagien et colorectal. Par la suite Bipat et al [230], ont effectué une méta-analyse incluant les articles publiés entre 1990 et 2003 et ils ont conclu que le PET-scann est l'outil diagnostique le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques de cancer colorectal.

Le TEP-scann peut lever un doute sur une lésion supra-centimétrique vue à la TDM en évaluant son caractère hypermétabolique, mais permet surtout d'éliminer des localisations métastatiques extrahépatiques passées inaperçues en imagerie conventionnelle [230].

Plusieurs études ont montré la plus grande sensibilité et la plus grande spécificité, en terme de détection de métastases osseuses, de la TEP au fluorure de sodium (FNa) sans tomодensitométrie (TDM) couplée par rapport à la SO, même lorsque cette dernière est couplée à la tomographie par émission monophotonique couplée à la tomодensitométrie (TEMP/TDM), aussi bien pour la détection des lésions lytiques qu'ostéocondensantes ou mixtes [231].

Même si la TEP semble être un examen performant dans l'imagerie diagnostique des récives, il n'est pas utilisé de manière systématique, du fait de son cout et de sa disponibilité limitée [95,230].

Aucun TEP-scann n'a été pratiquée chez nos patients, vu la non disponibilité et le cout élevé de cet examen.

Ø Scintigraphie

- Scintigraphie osseuse

La scintigraphie osseuse planaire (SO) aux diphosphonates technétiés est l'examen réalisé le plus souvent dans les bilans d'extension des cancers ostéophiles

et le suivi de métastases osseuses. Elle a une grande sensibilité (de 85 % à 100 % selon la population étudiée), mais sa spécificité est classiquement moindre (de l'ordre de 70 %) [231-232].

Dans notre étude, la scintigraphie osseuse a été réalisée chez les deux patients qui avaient des douleurs osseuses, et elle a confirmé le diagnostic des métastases osseuses chez les deux.

- Immunoscintigraphie

L'immunoscintigraphie a été proposée pour guider les réinterventions lorsque l'imagerie traditionnelle est en défaut [233]. Après le retrait d'Oncoscint®, un nouvel anticorps est disponible, le CEA-Scan®. Il s'agit d'un fragment d'anticorps murin dirigé contre l'ACE, marqué au Technetium-99m (99Tc), qui a été évalué dans une étude contrôlée [234]. Le CEA-Scan® objectivait 60% des lésions inférieures à 1 cm, 70% entre 1 et 2 cm et 80% au-delà de 2 cm. La sensibilité était identique à celle du scanner pour la détection de MH (63% vs 64%), mais supérieure pour le reste de l'abdomen (55% vs 32% ; p= 0,007), et le pelvis (69% vs 48% ; p=0,005). L'addition du CEA-Scan® à l'imagerie permettait de détecter plus de lésions.

Lorsqu'une récurrence était suspectée mais non prouvée, situation dans laquelle l'immunoscintigraphie trouve sa meilleure indication théorique, le CEA-Scan® a permis de diagnostiquer 61% des non prouvées par imagerie (36/59), mais son intérêt est cependant réduit par 40% de faux-positif (11/28) en l'absence de récurrence. Au total, l'exactitude diagnostique de l'association imagerie/CEA-Scan® était de 61% (54/88 patients). La place de l'immunoscintigraphie dans le bilan des récurrences de cancer colorectal n'est pas bien définie [233].

La comparaison directe du TEP et l'immunoscintigraphie à l'ACE marqué s'est révélée très en faveur du TEP en termes de sensibilité : 11/11 récurrences locales détectées par la TEP chez 17 patients suspects (6 cicatrices) alors que

l'immunoscintigraphie n'était positive que chez 4 sur 11. En outre, le TEP prédisait beaucoup mieux la résecabilité : 90% vs 0% chez 10 patients [235].

Aucune immunoscintigraphie n'a été pratiquée chez nos patients.

Cette revue de littérature fait ressortir l'IRM et le TEP-scan comme les examens de choix dans le bilan des récidives tumorales du cancer du rectum. Mais l'utilisation, de ces deux examens, était limitée ou absente dans notre étude, du fait de ses couts élevés et ses disponibilités limitées.

E. TRAITEMENT DES RECIDIVES

Malgré les progrès de la chimiothérapie et des thérapies alternatives, le seul traitement curatif des récidives tumorales du cancer du rectum repose sur la chirurgie. Cette chirurgie doit être complète (R0), permettant l'exérèse de l'ensemble des sites métastatiques. Cette chirurgie est devenue accessible à un plus grand nombre de patients en raison des progrès de la chimiothérapie néo adjuvante, des progrès de la chirurgie, mais également des techniques thérapeutiques alternatives, en particulier les techniques d'ablathermie (radiofréquence, cryothérapie) percutanée ou peropératoire. Les possibilités de traitement chirurgical des récidives doivent donc être systématiquement envisagées et ré-envisagées tout au long de la prise en charge du patient.

1. Résecabilité

a) Résecabilité initiale

La résection curative R0 des RLR reste actuellement le seul traitement permettant d'envisager la guérison des malades à long terme [236-237].

Plusieurs séries chirurgicales étudiant les malades avec une RLR ont isolé certains facteurs clinico-pathologiques associés à la probabilité de résection curative R0 : le sexe masculin, l'âge avancé au moment du diagnostic de RLR, une

AAP initiale, un stade avancé histologique de la tumeur primitive, une élévation importante de l'ACE et une urétérohydronéphrose bilatérale ont été reconnus comme présentant une faible probabilité de résection R0 [236,238].

Les possibilités d'exérèses curatrices R0 des RLR sont étroitement liées à l'extension locorégionale et métastatique. Le taux actuel des résections curatives R0 des RLR varie entre 30 % et 45 % sur l'ensemble des séries chirurgicales étudiant les malades réséqués [189,237-238].

Pour la plupart des auteurs, la découverte d'autres localisations métastatiques représente soit une contre-indication chirurgicale de la RLR, soit une exérèse palliative [238]. Cependant certains auteurs ont obtenu des survies sans récurrences prolongées chez des malades sélectionnés, en réalisant la résection combinée de la RLR et du site métastatique [239-240].

Pour les métastases hépatiques seulement environ 20 % des patients ont des métastases d'emblée résécables au moment du diagnostic. Initialement, les métastases hépatiques multiples ou bilobaires étaient considérées comme une contre-indication à la résection chirurgicale [241].

Dans notre étude, un seul cas de RLR était résécable soit 11,11% et un cas des MH était jugé d'emblée résécable soit 6,67%.

b) Résécabilité secondaire

La prise en charge des MH n'est pas binaire : entre les 23 % de MH résécables d'un côté et les 77 % de MH non résécables de l'autre, viennent s'immiscer des MH potentiellement résécables moyennant une chimiothérapie néoadjuvante ou chimiothérapie d'induction. Ceci introduit donc le concept de résécabilité secondaire qui est régentée par le même postulat que la chirurgie des MH résécables d'emblée [242].

La majorité des patients est donc initialement non résécable et se voit proposer une chimiothérapie d'induction grâce à laquelle un pourcentage variable de patients (10-20 %) deviendra résécable secondairement [241].

Dans notre étude, parmi les 15 patients qui avaient des MH, 11 ont été jugés potentiellement résécables, soit 73,33% et avaient bénéficié d'une chimiothérapie d'induction.

c) Chimiothérapie d'induction

Schématiquement, trois grands objectifs peuvent être assignés à la chimiothérapie d'induction dans les MHCCR : [243]

- Ø L'augmentation de la résécabilité des patients.
- Ø La sélection des patients susceptibles de bénéficier réellement de la chirurgie et le choix du « bon moment » pour réaliser le traitement chirurgical.
- Ø La prévention de la récurrence et l'amélioration de la survie après hépatectomie.

La seule contre-indication formelle de la résécabilité est l'impossibilité de réaliser une hépatectomie emportant la totalité des métastases en laissant un parenchyme restant viable et de volume au moins égal à 30% du foie total [244]. Dans ce cadre, le but de la chimiothérapie d'induction est de diminuer le volume tumoral pour rendre ces malades résécables.

Dans l'étude de l'hôpital Paul Brousse [245], parmi 1439 patients avec MHCCR, 335 (23%) étaient d'emblée résécables et 1104 (77%) non résécables. Grâce à la chimiothérapie, 138 patients parmi les 1104 (12,5%) ont pu être opérés. C'est une réponse à une chimiothérapie de première ligne dans 77% des cas, de deuxième ligne dans 12% des cas et de troisième ligne dans 9% des cas qui a permis d'atteindre cette résécabilité secondaire.

S'il est acquis que les mono-chimiothérapies ne sont pas optimales comme chimiothérapie d'induction, le débat entre bithérapie (FOLFOX, FOLFIRI, xelox) et trithérapie (FOLFOXIRI ou bithérapie + cetuximab ou bevacizumab) demeure quant à lui controversé. Folprecht et al. [246] ont rapporté l'ensemble des taux de résection secondaire dans les études de phase II et III avec un bénéfice en faveur des trithérapies (FOLFOXIRI), avec des taux de résection hépatique R0 chez des patients sélectionnés de 35 % à 43 % [247-248] pour les trithérapies versus 29 % et 33 % pour les bithérapies [249-251].

Falcone et al ont comparé dans une étude de phase III randomisée chez 244 patients porteurs de MH non résécables d'emblée une bithérapie de type FOLFIRI à une trithérapie de type FOLFOXIRI [252]. Le taux de résection hépatique secondaire R0 était de 12 % avec le FOLFIRI versus 36 % (P = 0,017) avec le FOLFOXIRI. Parallèlement, les auteurs montraient un bénéfice du FOLFOXIRI sur la survie sans progression (6,9 vs 9,8 mois, p = 0,0006) et sur la survie globale (16,7 vs 22,6 mois, p = 0,032).

Parallèlement des schémas d'intensification des bithérapies ont été évalués à type de chronomodulation du 5 FU en association à l'oxaliplatine [253] ou à type de FOLFOX 7 [254]. L'évaluation de la chimiothérapie intra-artérielle hépatique mérite quant à elle d'être poursuivie.

L'étude Crystal [255], vaste étude de phase III internationale en première ligne du cancer colorectal métastatique, comparait le schéma FOLFIRI au schéma FOLFIRI + cetuximab, chez les patients porteurs de MH de cancer colorectal. Sur les 1198 patients randomisés et analysables, il n'existait pas de majoration de la toxicité du FOLFIRI par le cetuximab à l'exception de la toxicité cutanée classique et des réactions allergiques à l'anticorps chimérique. L'objectif principal a été atteint avec une médiane de survie sans progression de 8,9 mois dans le bras FOLFIRI +

cetuximab vs huit mois dans le bras FOLFIRI seul ($p = 0,0479$). À un an le taux de survie sans progression était donc de 34 % dans le bras avec cetuximab vs 23 % dans le bras contrôle. Le taux de réponse était significativement augmenté par le cetuximab passant de 38,7 % à 46,9 % ($p = 0,0038$). Le taux de résection des MH, bien que modeste, était également significativement amélioré dans le bras cetuximab : 6 % vs 2,5 %, le taux de résection R0 étant triplé (4,3 % vs 1,5 %, $p = 0,0034$).

La chimiothérapie d'induction, dans notre étude, a permis d'augmenter le taux de résécabilité des métastases hépatiques, de 33,33% qui est devenu 40% (3 après la 1^{ère} ligne et 2 après la 2^{ème} ligne), les protocoles utilisés sont : Folfox, Folfiri, Xelox et Xeliri.

La thérapie ciblée (Bevacizumab « AVASTIN® ») était associée chez cinq patients.

2. Traitement néo adjuvant

a) Radiothérapie

Pour les malades qui ont une RLR et qui n'ont pas été irradiés pour leurs tumeurs primitives, il apparaît alors logique de proposer une irradiation seule ou associée à une chimiothérapie avant résection à visée curative. Cependant utilisée de façon exclusive, l'irradiation externe n'a pas de potentiel curatif [95]. La dose d'irradiation moyenne pour ces malades est de 50 Gy. Dans la série de Saito et al., parmi 27 malades traités à visée curative d'une RLR, 17 ont reçu une irradiation préopératoire et 10 ont bénéficié d'une chirurgie seule. La survie à 5 ans pour le groupe irradiation + chirurgie et pour le groupe chirurgie seule a été respectivement 61 % et 29,6 %. Le taux de rerécidive locale était également plus faible après irradiation. Le contrôle local serait plus important avec des doses d'irradiation > 45 Gy [206]. L'adjonction concomitante d'une chimiothérapie permettrait de

potentialiser les effets de l'irradiation et d'améliorer les résultats et une réponse majeure à la RCC préopératoire semble être un facteur de bon pronostic [256].

Pour ceux qui ont été déjà irradiés pour leurs tumeurs primitives, la réirradiation du pelvis a été longtemps découragée en raison des risques de complications majeures par les lésions radiques sur les tissus sains. Mohiuddin et al., ont effectué une réirradiation en intention de traiter chez 103 malades porteurs de RLR, ayant reçu en moyenne 50 Grays (extrêmes 30-74) lors du traitement du primitif rectal. La dose moyenne réadministrée a été 25 Grays (extrêmes 15-49) pour une dose totale cumulée moyenne de 85 Grays. Parmi les 103 malades traités, 39 ont bénéficié d'une résection à visée curative de la RLR avec un taux de résection R0 de 87 %. La médiane de survie de l'ensemble des malades a été 26 mois. La médiane de survie des malades réirradiés-réséqués et des malades réirradiés a été respectivement 44 et 15 mois ($P = 0,001$). Une toxicité tardive a été observée chez 21 % des malades incluant diarrhée chronique (18 %), occlusion intestinale (15 %) et fistule digestive (4 %) [257]. La réirradiation semble être un procédé augmentant les chances de résection R0 avec un taux de complications acceptable. Il n'existe pas d'étude comparant les malades réséqués réirradiés vs non-réirradiés. Les séries chirurgicales récentes de RL administrent de façon quasi-systématique une radiothérapie pré ou per-opératoire rendant l'analyse difficile. Cependant dans la série de Hahnloser et al., la survie à 5 ans des malades non-réirradiés et des malades réirradiés par irradiation externe était respectivement de 37 % et 34 %. L'analyse reste cependant difficile étant donné que les malades non-réirradiés présentaient dans tous les cas une RL centro-pelvienne stricte limitée ou une récurrence anastomotique peu évoluée [238].

Une de nos patients, soit 4%, qui n'a pas été irradiée pour sa tumeur primitive, avait bénéficié d'une radiothérapie de 25 Gy sur 5 séances pour sa récurrence locale.

b) Chimiothérapie néo-adjuvante

En cas de MH d'emblée résécables, la chirurgie doit être envisagée d'emblée, car c'est le seul traitement à visée curative. Néanmoins, la prise en compte des facteurs pronostiques négatifs chez un malade donné, l'efficacité plus grande de la chimiothérapie a fait émerger des nuances dans la prise en charge des malades d'emblée résécables.

En fait, même si les MH sont d'emblée résécables, la chimiothérapie périopératoire peut apporter deux bénéfices majeurs [258]. Elle permet l'éradication des cellules tumorales dormantes dans le foie et d'éliminer ainsi la maladie micro-métastatique, ce qui retentit positivement sur la survie sans récurrence et la survie globale. L'étude de Nordlinger et al [259], a comparé la chirurgie seule à une chimiothérapie néoadjuvante de type FOLFOX4 chez des patients résécables d'emblée. A 12 mois, la survie sans progression, chez les patients opérés, était de 55,6% dans le groupe chirurgie seule vs 78,1% dans le groupe chirurgie et chimiothérapie périopératoire. Ils retrouvaient une amélioration de la survie sans progression à 3 ans de 28,1% à 35,4%. La morbi-mortalité postopératoire n'était pas différente entre les 2 groupes. Dans le même but, une étude rétrospective, menée en collaboration avec le groupe de Yokohama (Japon) sur une population sélectionnée de patients réséqués d'au moins 5 MHCCR bilobaires, apporte un début de réponse à la question de l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante pour des MHCCR résécables [260]. Une chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX ou par FOLFIRI a été réalisée chez 48 patients. Cette stratégie a été comparée à un groupe de 23 patients opérés dans la même situation mais n'ayant pas reçu de chimiothérapie avant hépatectomie. Dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie, le suivi moyen était de 30 mois et de 23 mois dans le groupe n'ayant pas reçu de traitement préalable. La survie globale et sans récurrence, après hépatectomie n'était

pas significativement différente. En revanche, la survie globale après le diagnostic des métastases était significativement meilleure dans le groupe ayant reçu une chimiothérapie.

Malgré les bénéfices de la chimiothérapie néoadjuvante, cette dernière peut avoir un certain nombre d'effets délétères pouvant compliquer la stratégie thérapeutique chez ces malades. En effet, plusieurs études ont montré que la chimiothérapie administrée pour les MH d'origine colorectale, en particulier basée sur les nouvelles drogues cytotoxiques (Oxaliplatine, Irinotécan), pouvait induire des lésions du parenchyme hépatique non tumoral et majorer la morbidité opératoire de la chirurgie d'exérèse [261-263].

Un autre risque potentiel de la chimiothérapie préopératoire est que des MH, initialement résécables, progressent au cours de la chimiothérapie préopératoire et ne soient plus accessibles à une chirurgie d'exérèse à visée curative. [259,264], C'est la raison pour laquelle plusieurs auteurs préfèrent réaliser d'emblée la résection hépatique devant chaque métastase d'emblée résécable. Ce qui était le cas dans notre étude, pour la patiente qui avait une MH d'emblée résécable.

c) Evolution radiologique

Le taux de réponse radiologique complète semble également important à appréhender chez ces malades initialement non résécables, même si deux équipes françaises ont démontré que cette réponse radiologique complète n'était synonyme de réponse histologique complète que dans 6 % des patients [247] et dans 13 % des lésions [264]. Cette réponse radiologique complète est à l'origine d'une résécabilité secondaire dans un certain nombre de cas, notamment en cas de métastases bilobaires, au prix d'un risque élevé de récurrence au niveau des anciens sites métastatiques.

Dans notre étude, aucun patient n'a présenté une réponse radiologique complète, et l'évolution radiologique était favorable seulement dans 25% des cas (n=4), marquée par une diminution de la taille des lésions dans 18,75% des cas (n= 3) et sa stabilisation dans 6,25% des cas (n=1).

3. Traitement chirurgical

La chirurgie reste le seul traitement curatif des récidives du cancer colorectal. Pour cette raison, elle doit être systématiquement discutée et rediscutée aux différentes étapes de la prise en charge du patient, en réunion de concertation pluridisciplinaire. La discussion repose sur le rapport bénéfice-risque de la chirurgie, nécessitant l'évaluation des critères suivant [265]:

- le terrain, compatible avec l'anesthésie et la résection des récidives;
- les contraintes carcinologiques: absence de localisation tumorale non résécable en totalité ;
- les contraintes anatomiques: envahissement vasculaire, localisation n'empêchant pas de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation ;
- les contraintes techniques : possibilité de laisser en place un volume de foie résiduel suffisant ;
- la chimiosensibilité des tumeurs : la chirurgie ne sera indiquée que chez des patients répondeurs ou stables après chimiothérapie. Une progression sous chimiothérapie contre-indique la chirurgie, même si les lésions métastatiques semblent résécables.

Certains critères carcinologiques péjoratifs en termes de pronostic (taille des métastases supérieure ou égale à 5 cm, nombre de lésions supérieur à 3, caractère bilobaire de l'atteinte hépatique, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé) peuvent être pris en compte dans la décision opératoire. Ils ne constituent cependant pas de

contre-indication à la chirurgie des métastases. Les indications dépendent par ailleurs du nombre et de la topographie des récurrences [265]:

- un seul site métastatique: chirurgie si lésions résecables ;
- foie + poumon: chirurgie séquentielle si lésions résecables ; il faut débiter par l'exérèse hépatique ; la résection pulmonaire est réalisée 2 à 3 mois plus tard. L'exérèse séquentielle combinée de métastases hépatiques et pulmonaires offre une espérance de survie de 25 à 45 % à 5 ans;

- foie + péritoine: il s'agit classiquement d'une contre-indication chirurgicale en raison du mauvais pronostic de ces patients. Cependant, une chirurgie d'exérèse peut être indiquée si les métastases hépatiques sont peu nombreuses (2 ou 3 maximum) et facilement résecables, si les lésions de carcinose péritonéale sont résecables et si la maladie métastatique est contrôlée par la chimiothérapie ;

- foie + ganglions rétro-péritonéaux: contre-indication chirurgicale. Une chirurgie pourra éventuellement être discutée en cas de bon contrôle de la maladie sur une longue période ;

- péritoine + ganglion rétro-péritonéaux : contre-indication chirurgicale ;

- trois sites ou plus : contre-indication chirurgicale quelle que soit la résecabilité des lésions

a) Chirurgie à visée curative de récurrences locorégionales

La résection curative R0 des RLR reste actuellement le seul traitement permettant d'envisager la guérison des malades à long terme [236-237].

Le traitement chirurgical des RLR fait appel à de nombreuses techniques à la fois d'exérèse et de reconstruction. Il dépend beaucoup de la première résection réalisée pour le cancer rectal primitif : une récurrence strictement endoluminale survenant après résection antérieure pourra aisément être traitée par résection antérieure itérative et anastomose coloanale ou par AAP. En revanche une RLR

survenant dans le lit d'une AAP devra bénéficier d'une exérèse élargie (exentération postérieure ou totale). Ces exérèses sont le plus souvent mutilantes et morbides. Le sacrifice d'organe imposé par les exigences carcinologiques doit faire envisager une reconstruction (rectale, vaginale ou urinaire) dont les objectifs sont non seulement fonctionnels mais également essentiels pour la représentation corporelle du malade [95].

Ø Règles carcinologiques

L'objectif principal recherché est la résection R0. La négativité des marges de résection représente le facteur pronostique majeur en termes de survie globale et de survie sans récurrence [238-239]. L'exérèse doit être monobloc emportant, si nécessaire les organes de voisinage histologiquement envahis ou non. En effet, seuls 10 à 50 % des organes de voisinages réséqués sont histologiquement envahis, mais la nécessité de ne pas exposer l'interface tumorale en cas d'envahissement effectif impose parfois à une exérèse « par excès » [190].

Ø Exérèses étendues

EN AVANT

Chez l'homme, l'exérèse est élargie au bloc vésico-prostatique (exentération totale). Chez la femme l'exérèse de l'appareil urinaire est plus rare lorsque l'appareil génital est en place (exentération totale ou postérieure). En cas de d'exentération totale, les uretères sont disséqués le plus bas possible (au niveau du précroisement iliaque) afin de conserver une longueur suffisante pour la reconstruction urinaire [187].

Après exentération antérieure ou totale, une dérivation urinaire par urétéro-iléostomie non continente selon la technique de Bricker est réalisée [187] (Figure 72).

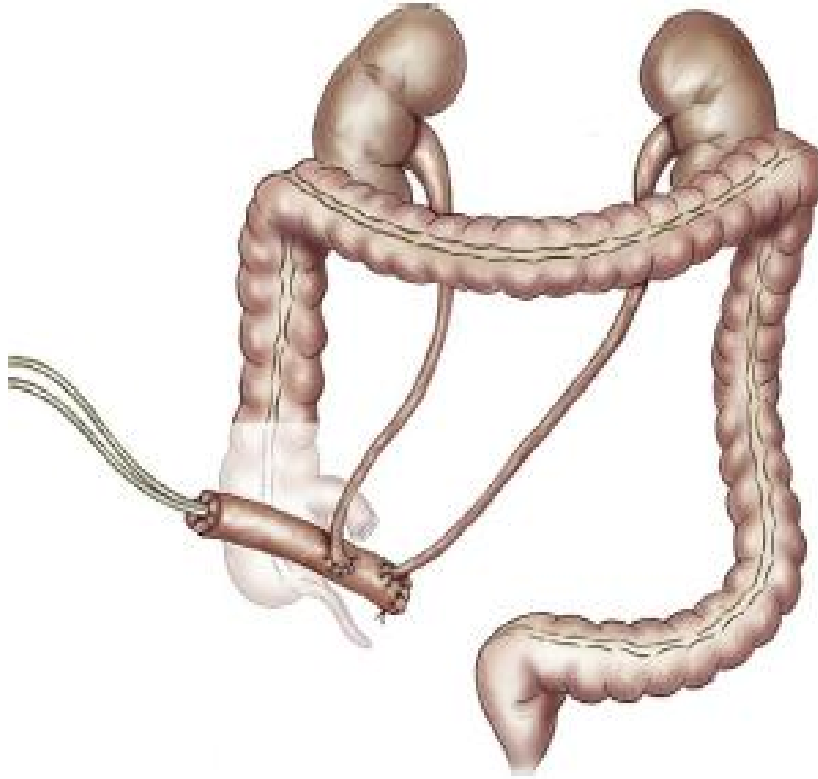


Figure 72: Intervention de Bricker, vue schématique du montage final. Anastomoses urétéro-iléales [187].

EN ARRIÈRE

L'envahissement sacré est un facteur technique limitant. En effet si la résection de la pièce coccygienne et de la dernière pièce sacrée ne pose pas de problèmes techniques, la résection des pièces sacrées proximales S3-S4 voire S2 est plus problématique car techniquement complexe, extrêmement morbide sur le plan neurologique et urinaire et responsables d'hémorragie parfois incontrôlables (jusqu'à 16 000 cc) [239]. Source de complications neurologiques et de qualité de vie médiocre.

Le défaut pelvi-périnéal impose l'utilisation de lambeaux de couverture afin de combler les espaces morts, d'augmenter le temps de cicatrisation et de diminuer le risque de désunion de la plaie périnéale important chez ces malades lourdement irradiés [187] (Figure 73).



Figure 73 : Exentération pelvienne totale avec amputation abdominopérinéale (AAP) et lambeau de couverture : a : défaut pelvipérinéal majeur ; b : comblement du défaut par lambeau vertical musculocutané de grand droit[187].

LATÉRALEMENT

Lorsque la localisation de la RLR a une composante latérale (vaisseaux iliaques, uretère distal), les possibilités de réaliser une résection RO sont faibles [237]. On élargit latéralement l'exérèse par une dissection extravasculaire, technique bien décrite par Austin et al. dans le cadre des cancers du rectum avec récurrence latéropelvienne [266]. (Figure 74)

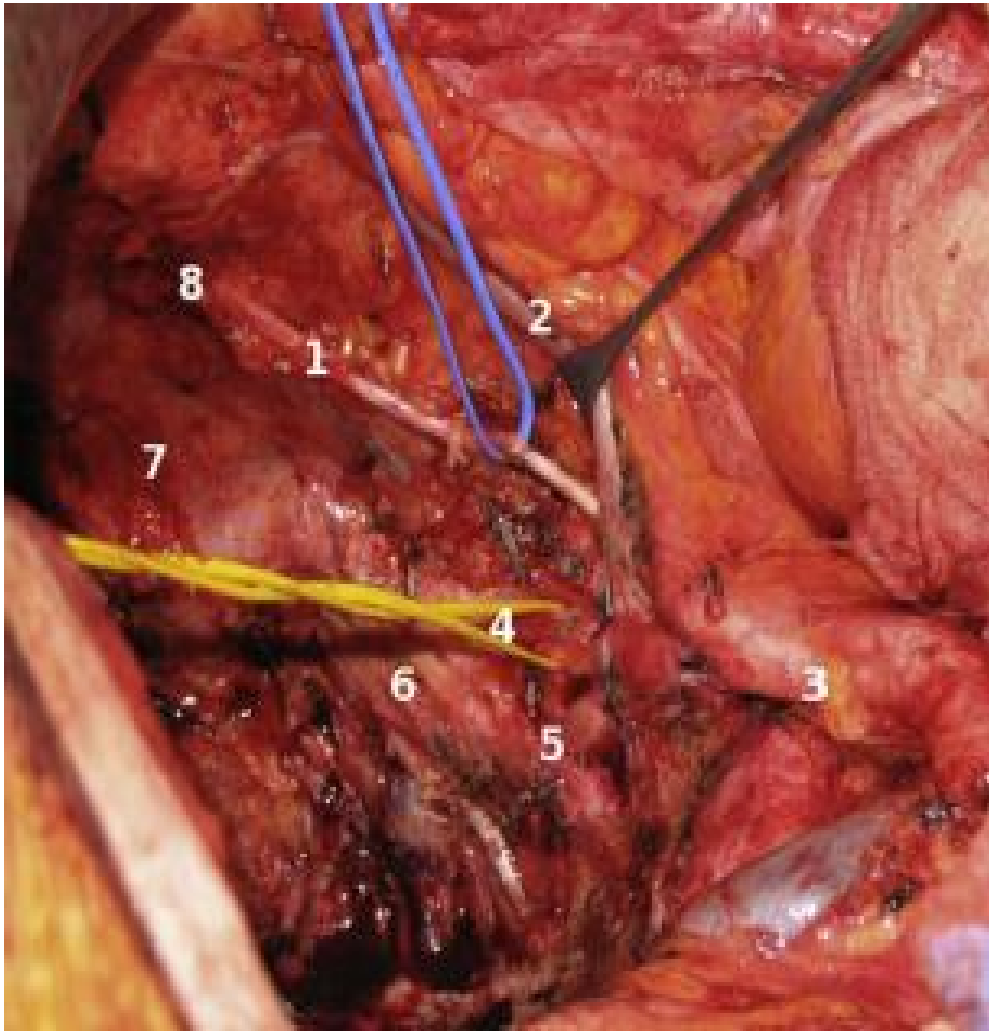


Figure 74 : Dissection extravasculaire : 1 : nerf obturateur droit ; 2 : artère iliaque externe droite ; 3 : artère iliaque commune droite ; 4 : tronc lombosacral L5 ; 5 : nerf sacré S1 ; 6 : nerf sciatique ; 7 : aponévrose du muscle obturateur interne droit ; 8 : branche supérieure du pubis [187].

Ø Mortalité et morbidité

MORTALITÉ POSTOPÉRATOIRE

La mortalité varie de 0 à 14 % [239,267-268]. Elle est corrélée au type d'exérèse réalisé. La mortalité est comparable aux interventions de première intention lorsqu'il s'agit de rerésection de RLR, endoluminales ou exoluminale limitées, traitée par AAP ou résection antérieure + anastomose coloanale (ACA). En revanche, les résections étendues, en particulier les résections abdominosacrées,

pour une RLR survenant après AAP, ont une mortalité élevée à 60 jours (10 %). Les causes principales sont les coagulopathies liées aux pertes sanguines élevées et les sepsis prolongés [238].

MORBIDITÉ

La morbidité est élevée de 25 % à 100 % dans la littérature [238,268]. Les complications les plus fréquentes sont représentées par les abcès pelviens (7 à 50%), les occlusions intestinales (5 à 10 %), les fistules entérales et/ou urinaires (4 à 20 %), les désunions et infections périnéales (4 à 50 %) et les complications cardiovasculaires, rénales et pulmonaires (1 à 20 %).

Le taux de complication est corrélé au type d'exérèse réalisé. Les taux les plus élevés, et de façon significative, sont observés pour les exentérations pelviennes totales, les malades ayant reçu une irradiation per-opératoire, les résections sacrées quels que soient le niveau et les tumeurs ayant 2 sites fixés ou plus [238]. Les résections abdominosacrées ont les taux de complications les plus élevés (60 à 100 %) avec plus de 50 % de complications pelvi-périnéales [239].

Dans notre étude, une seule patiente, parmi les 9 qui ont des récurrences locorégionales, avait bénéficié d'une résection antérieure avec anastomose colo-anale pour sa récurrence endoluminale isolée soit 11,11%. Cette patiente a présenté une infection de la paroi en post opératoire, et les marges de résection étaient saines (R0) à l'examen anatomopathologique.

Nous présentons dans le tableau ci-dessous, les résultats des principales séries chirurgicales de RLR dans la littérature (Figure 75 [187]).

Tableau 1 Revue de la littérature.									
Séries	n	RO (%)	Primitif locoregionalement avancé ou récidive	Morbidité	Mortalité périopératoire	Survie (%)	Survie si RO (%)	Facteurs pronostiques péjoratifs pour l'obtention du RO	
Wanebo et al., 1994 [15]	53	87	Récidive	100	8,5	33 (5-y SG)	—	AAP ACE > 10 ng/mL	
Mohiuddin et al., 1997 [16]	39	87	Récidive	43	0	24 (5-y SG)	—	—	
Delpero et al., 1998	64	—	Récidive	40	7	27 (5-y SG) 22 (5-y SSR)	44 (5-y SG)	—	
Saito et al., 1998 [17]	58	77	Récidive	71	0	22,2 (5-y SG)	45,6 (5-y SG)	R1	
Russo et al., 1999	47	89	Les 2	—	2	34 (3-y SSR)	—	—	
Haddock et al., 2001 [18]	51	33	Récidive	—	4	12 (5-y SG)	—	—	
Shoup et al., 2002 [19]	100	64	Récidive	—	—	39 (5-y SG)	51 (5-y SG)	Envahissement vasculaire R1	
Hahnloser et al., 2002	394	45	Récidive	25	0,3	25 (5-y SG)	37 (5-y SG)	R1 > 2 points de fixation pelviens Symptômes révélateurs Délais de survenue de la récidive < 12 mois	
Ike et al., 2003 [10]	45	—	Récidive	77,8	13	14 (5-y SG)	31,6 (5-y SG)	—	
Jimenez et al., 2003	55	73	Les 2	90	5,5	40 (5-y SSR)	—	—	
Reerink et al., 2004 [11]	40	68	Récidive	—	—	19 (5-y SG)	—	—	
Nuytens et al., 2004 [20]	19	42	Les 2	—	—	34 (5-y SG)	37 (3-y SSR)	—	
Moriya et al., 2004 [21]	163	84	Récidive	58	0	36 (5-y SG)	42 (5-y SG)	R1 ACE Sciatalgies Envahissement vasculaire Envahissement des faces latérales du pelvis	
Moore et al., 2004 [22]	119	51	Récidive	—	—	—	—	—	
Boyle et al., 2005 [23]	64	42	Récidive	40	1,6	49 (5-y SG)	65 (3-y SG)	—	
Vermaas et al., 2007	35	58 si récidive	Les 2	50% si récidive	3	Primitif 52 (5-y SSR) Récidive 32 (3-y SSR)	Les 2: 89 (5-y SSR) Les 2: 54 (5-y SG)	Resection incomplète du primitif Symptômes préopératoires	
Rahbari et al., 2007	52	79	Récidive	42	0	27 (4-y SSR) 41 (4-y SG)	—	—	
Austin et al., 2009 [24]	36	50 si récidive	Les 2	70	0	46 (3-y SSR) 69 (1,5-y SG)	—	—	
Trustin et al., 2011	28	—	Les 2	—	3,6	52 (3-y SSR) 75 (3-y SG)	—	—	
Weitz et al., 2011	92	59	Récidive	51,1	3,3	47 (5-y SG)	70 (3-y SG)	—	

Figure 75 : les résultats des principales séries chirurgicales de RLR du cancer du rectum dans la littérature [187].

b) Chirurgie à visé palliative des récidives locorégionales

Les résections palliatives sont souvent considérées dans un seul et même groupe, car les différences en termes de survie entre les résections R1 (marges de résection microscopiquement envahies) et R2 (laissant en place un résidu macroscopique) ne sont pas admises par toutes les équipes [187].

Pour Shoup et al., la médiane de survie des résections R1/R2 est de 23 mois (66 mois pour les résections R0) [269]. Des survies prolongées de 8 à 21 % à cinq ans pour les résections R1 ont été rapportées [238]. À l'inverse, les résections R2 ne permettent habituellement pas une survie à cinq ans [190,239]. Ainsi, aucune résection abdominosacrée réalisée à visée palliative R1 ou R2 n'a été suivie de survie à cinq ans dans l'expérience de Moriya et al. [239]. Au total, une exentération palliative R1 sans résection sacrée peut être justifiée chez des patients sélectionnés en prenant en compte l'état général du patient et les possibilités d'amélioration de la qualité de vie.

Hanhloser et al. retrouvent pourtant 14 % de survie à 5 ans avec un protocole de réirradiation externe associé à une irradiation post opératoire (IPO) [238]. Les différences en termes de survie entre les résections R1 et R2 ne sont pas admises par toutes les équipes, car les résections palliatives forment souvent un seul et même groupe. Pour Moriya et al. Aucune résection abdominosacrée réalisée à visée palliative R1 ou R2 n'est vivante à 5 ans [239].

Les complications surviennent avec la même fréquence pour les résections palliatives et curatives [238].

Dans notre étude, 4 patients parmi ceux qui avaient les RLR soit 44,44%, ont bénéficié d'un geste chirurgical à visée palliative. Le geste était une colostomie dans deux (n=2) cas, une néphrostomie dans un (n=1) cas et l'association de deux dans un (n=1) cas, aucune réduction tumorale, à visée palliative, n'a été faite. Un patient

est décédé soit 25% en post opératoire après une colostomie. Réalisée pour une occlusion colique secondaire à une carcinose péritonéale.

c) Chirurgie des métastases hépatiques

La résection chirurgicale des métastases représente le seul traitement curatif avec une survie prolongée chez plus de 50 % des patients. Le but de la résection hépatique est l'exérèse complète des lésions avec une marge histologique négative tout en préservant suffisamment de parenchyme hépatique fonctionnel [270].

Trois types de chirurgie hépatique sont actuellement réalisés [265]:

- les hépatectomies simples: hépatectomie droite, lobectomie gauche, hépatectomie gauche, hépatectomie droite étendue au segment IV ;
- les hépatectomies complexes : hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie (le plus souvent au segment IV), segmentectomies, reconstruction vasculaire ;
- les hépatectomies en 2 temps consistent en un « nettoyage » du ou des lobes hépatiques devant rester en place par tumorectomies ou par ablathermies percutanées ou chirurgicales des métastases ; puis une ligature vasculaire peropératoire ou une embolisation portale controlatérale est pratiquée pour hypertrophier ce lobe hépatique.

Les hépatectomies complexes et en 2 temps doivent être réalisées dans des centres experts.

Il n'y a pas de règle en termes de résection, qu'elle soit anatomique, correspondant à une hépatectomie réglée ou non anatomique, limitée à la lésion. Le type de résection dépend plus de la localisation de la ou des métastases que de leur taille et de leur nombre. Une petite lésion mal placée, au contact d'un pédicule glissonien primaire, peut conduire à une hépatectomie réglée. Cependant, les résections anatomiques n'ont pas prouvé leur supériorité en termes de récurrence et de

survie [271-272]. Les résections limitées doivent donc être privilégiées lorsqu'elles sont possibles, afin de permettre une épargne parenchymateuse et vasculaire hépatique qui sera précieuse pour établir une stratégie thérapeutique en cas de récurrence [273].

Ø Marge de résection

Le but de la chirurgie des MHCCR est d'obtenir une exérèse microscopiquement complète R0 des lésions. Plusieurs études ont montré que l'envahissement tumoral de la marge de résection (R1) augmentait le taux de récurrence locale et diminuait la survie globale [270]. Une marge de sécurité d'au moins 1 cm était initialement préconisée [270]. Ce principe a été démenti par l'équipe de Kokudo et al. [274], montrant qu'une marge supérieure à 2 mm est suffisante pour réaliser l'exérèse de la quasi-totalité des micrométastases du front tumoral et permet d'obtenir un taux de récurrence locale inférieur à 5 %. De plus, il a été montré que même si le taux de récurrence locale était augmenté par une chirurgie R1, les chimiothérapies récentes permettaient d'obtenir une survie globale équivalente [275]. En conséquence, même si l'obtention d'une marge de sécurité suffisante doit faire partie des objectifs du traitement chirurgical, une marge prévisible inférieure à 1 cm sur l'imagerie préopératoire ne doit pas constituer une contre-indication opératoire.

Ø Morbi-mortalité postopératoire

La mortalité opératoire des résections hépatiques pour MHCCR est inférieure à 1 % dans la majorité des séries récentes [270]. Pour les hépatectomies majeures, elle reste inférieure à 5 % dans les centres spécialisés [270]. La morbidité de cette chirurgie a largement diminué ces dernières années atteignant actuellement 20 % grâce à une meilleure sélection des malades, aux progrès des techniques chirurgicales [275] et à une meilleure prise en charge périopératoire anesthésique et

réanimatoire. Elle est principalement marquée par les fistules biliaires, les abcès intra-abdominaux, l'insuffisance hépatique et les complications pulmonaires (épanchements pleuraux, pneumopathies).

Dans notre étude 6 patients, parmi les 15 qui avaient des MH, ont bénéficié résection hépatique à visée curative soit 40%. Le geste était, une métastaséctomie hépatique dans trois (n=3) cas, une segmentectomie dans deux (n=2) cas, une bisegmentectomie dans un (n=1) cas. On n'a pas observé de mortalité, l'infection de la paroi était observée chez deux patients et les marges de résection étaient envahies dans un cas, qui avait présenté une 2^{ème} récurrence après 3 mois qui a bénéficié d'une chimiothérapie palliative.

d) Chirurgie des métastases pulmonaires

La chirurgie des métastases pulmonaires (MP) est indiquée seulement si l'exérèse complète de l'ensemble des métastases est possible (métastaséctomie de type wedge ou lobectomie après thoracotomie ou sternotomie). La thoracotomie avec palpation de l'ensemble du parenchyme pulmonaire est meilleur moyen pour faire un bilan d'extension précis. L'utilisation d'une chimiothérapie périopératoire peut se faire comme pour les métastases hépatiques [265]. Toutefois, dans certaines situations rares où les métastases sont situées dans un seul organe, en nombre limité, et accessibles à un traitement local (maladie dite « oligométastatique »), la chirurgie a probablement une place [276]. Plusieurs séries ont été rapportées pour établir le bien fondé de cette attitude bien qu'aucune série comparative (chirurgie vs. abstention) ne permette d'établir formellement le bénéfice de cette chirurgie. Cependant, il est admis que la médiane de survie des patients non-traités est de dix mois et le taux de survie à cinq ans inférieur à 5 %, alors que les séries chirurgicales rapportent des taux de survie à cinq ans entre 21 et 43 % [277-279].

Dans ce contexte, le traitement chirurgical des MP repose sur un paradoxe: il est en effet admis que les indications chirurgicales sont rares, ne concernent que certains cancers et que leur bénéfice est discuté. Cependant, lorsqu'une indication chirurgicale est posée, la majorité des chirurgiens plaident pour une chirurgie extensive dont l'objectif est de faire l'exérèse de tout nodule métastatique visible ou palpable et parfois d'associer un curage ganglionnaire. Cette attitude maximaliste a 3 conséquences [276]: une morbidité inévitable, inhérente à la thoracotomie ou la sternotomie, une amputation de la fonction respiratoire liée à la résection pulmonaire et à la thoracotomie et la difficulté à réintervenir en cas de récurrence, situation malheureusement fréquente sur ce terrain.

Aucune métastase pulmonaire n'a été opérée dans notre série, parce qu'elle était non résécable ou associée à d'autres localisations qui contre-indiquent le traitement chirurgical.

e) Chirurgie des autres localisations métastatiques

Ø Chirurgie de carcinose péritonéale

Comme pour les autres sites métastatiques, la chirurgie reste le seul traitement curatif des carcinoses péritonéales. Cette chirurgie consiste en une résection complète des lésions, suivie d'une chimiothérapie intra péritonéale (CIP) ± hyperthermie (CHIP) permettant d'obtenir une survie à 5 ans de 48,5 % et une survie médiane de 60,1 mois [280]. La cytoréduction chirurgicale complète est nécessaire avant de réaliser la chimiothérapie intra péritonéale car la pénétration tissulaire des molécules de chimiothérapie est limitée à quelques couches de cellules. Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions supérieures à 2 mm ont été retirées. Le bain de chimiothérapie ne peut en effet traiter qu'une maladie résiduelle infra-millimétrique ou millimétrique. La CHIP doit être réalisée immédiatement après la chirurgie, avant que les cellules tumorales résiduelles ne

soient piégées dans les adhérences postopératoires. En effet, ces adhérences se forment très rapidement après l'agression chirurgicale et réalisent ainsi un véritable sanctuaire pour les cellules tumorales résiduelles. La CHIP associe les effets d'une chimiothérapie locale, permettant d'utiliser des concentrations au moins 25 fois supérieures à celles atteintes en systémique, à ceux de l'hyperthermie qui potentialise l'action de la chimiothérapie [265].

L'association d'une chirurgie de cytoréduction et d'une CHIP est cependant une procédure thérapeutique lourde, complexe et longue (dépassant la plupart du temps les 6 heures). Elle expose le patient à un risque de mortalité et de morbidité postopératoire élevé (respectivement de 0 à 9 % et de 12 à 68 %) et nécessite, de ce fait, une excellente sélection des patients. Elle est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale. Des critères permettant de discuter l'indication d'une exérèse chirurgicale + CHIP sont en cours d'évaluation (Figure 76) [281].

Tableau 1 Critères permettant d'évaluer l'indication d'un traitement chirurgical (exérèse + CHIP) pour carcinose péritonéale d'origine colorectale.

Critères majeurs d'exclusion	<ol style="list-style-type: none">1. Âge plus de 70 ans, ou OMS 2 ou plus, ou antécédents médicaux graves2. Métastases extra-abdominales3. Métastases hépatiques (sauf si < 3, périphériques et aisément résécables)4. Progression sous chimiothérapie systémique
Critères mineurs d'exclusion	<ol style="list-style-type: none">1. Carcinose étendue au scanner ou cliniquement importante2. Obésité (IMC > 40)3. Occlusion4. Métastase associée intra-abdominale autre que la carcinose
Aucun critère présent	Indication à une CHIP ⇒ patient à adresser dans un centre de référence. En cas de carcinose synchrone, ne pas réaliser la colectomie
Un critère mineur présent	Indication possible de CHIP ⇒ contacter un centre de référence pour un avis dès le diagnostic de carcinose posé
Un critère majeur ou 2 critères mineurs	Indication peu probable de CHIP ⇒ refaire un bilan à trois mois, puis contacter un centre si réponse objective à la chimiothérapie ou modification des critères
Plus d'un critère majeur ou de 3 critères mineurs	Pas d'indication de CHIP ⇒ traitement par chimiothérapie systémique si possible

Figure 76 : critères permettant d'évaluer l'indication d'un traitement chirurgical (exérèse+CHIP) pour carcinose péritonéale d'origine colorectale[281].

Les principaux facteurs à considérer sont liés à l'importance de la chirurgie de cytoréduction (sa durée, le nombre d'anastomoses à effectuer) et à l'importance de son extension intra péritonéale. En effet, plus que la quantité de carcinose, c'est sa distribution dans l'abdomen et le pelvis, qui constitue la principale limitation à obtenir une exérèse R0. Cette extension est appréciée au mieux par l'index péritonéal de Sugarbaker, ce score (de 0 à 39) permet d'apprécier la résécabilité des lésions de carcinose péritonéale ; plus il est élevé, plus l'étendue de la résection est importante et plus le risque de mortalité et de complications postopératoires est élevé. Il est communément admis, pour la carcinose péritonéale d'origine colorectale, qu'un index supérieur à 20 contre-indique la CHIP, car la probabilité

d'obtenir une exérèse complète des lésions est très faible. Par ailleurs, certaines localisations sont susceptibles de contre-indiquer une exérèse complète. Il s'agit essentiellement de l'intestin grêle, du mésentère (une longueur résiduelle de 2 m au minimum est nécessaire pour assurer une qualité de vie correcte), de l'estomac et des vaisseaux gastriques gauches [265].

Dans notre étude les patients qui avaient des carcinomes péritonéales, avaient aussi des autres localisations métastatiques qui contre-indiquent le traitement chirurgical.

Ø Chirurgie des métastases spléniques

En l'absence d'autres sites métastatiques, le traitement des métastases splénique d'origine colorectal repose sur la splénectomie qui est corrélée à une survie prolongée allant jusqu'à sept ans [282-283]. Une lymphadénectomie hilare doit être effectuée ainsi qu'une exérèse des structures adjacentes envahies [282].

Dans notre étude le patient qui avait une métastase splénique, avait aussi des métastatiques hépatiques non résécables qui contre-indiquent le traitement chirurgical.

Ø Chirurgie des métastases cérébrales

Il est actuellement admis que la chirurgie associée à l'irradiation encéphalique est plus bénéfique que l'irradiation encéphalique seule pour le traitement d'une métastase cérébrale unique. Des études randomisées ont montré un meilleur contrôle local, une meilleure durée et une meilleure qualité de survie globale pour les patients opérés, d'autres n'a cependant pas retrouvé de bénéfice de la chirurgie sur la survie globale des patients [217]. Cette différence peut être due à l'inclusion d'une plus grande proportion de patients avec des métastases systémiques multiples de moins bon pronostic. C'est pourquoi l'identification de facteurs pronostiques a permis de mieux définir les indications de cette chirurgie [284].

Elle est d'autant plus bénéfique que le patient est en bon état général, jeune (inférieur à 65 ans), que la maladie systémique est bien contrôlée et que le cerveau est le seul site métastatique, cette situation idéale n'est rencontrée au mieux que dans 20 à 30 % des cas [217]. Le but de la chirurgie d'une métastase cérébrale unique est de retirer la lésion en totalité, ce qui est généralement possible, une résection partielle n'ayant pas d'intérêt [285]. Cependant, en cas de métastases multiples, l'exérèse d'une volumineuse lésion symptomatique peut s'envisager avant le traitement des autres localisations asymptomatiques par irradiation encéphalique totale [217].

Dans notre étude les patients qui avaient des métastases cérébrales, avaient aussi des autres localisations métastatiques non résécables qui contre-indiquent le traitement chirurgical.

Ø Chirurgie des métastases osseuses

L'indication du traitement chirurgical des métastases osseuses était posée grâce à l'utilisation du score de Tokuhashi, score prédictif évaluant le pronostic selon 5 critères liés statistiquement à la survie : l'état général du patient, l'étiologie du cancer, l'existence de métastases viscérales, le nombre de métastases osseuses, le caractère fracturaire ou non de la métastase [286].

Dans notre étude les patients qui avaient des métastases cérébrales, avaient aussi des autres localisations métastatiques non résécables qui contre-indiquent le traitement chirurgical.

4. Traitement non chirurgical

a) Chimiothérapie

Ø Chimiothérapie adjuvante

Le principe de la chimiothérapie postopératoire repose sur le traitement de la maladie hépatique microscopique potentielle que la chirurgie méconnaît lors de l'intervention d'exérèse afin d'éviter le risque de récurrence.

Dans l'étude du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York, Kemeny et al, ont montré un réel bénéfice de la chimiothérapie post résection, grâce à l'administration d'une chimiothérapie intra artérielle utilisant le Fluorouracil et le floxuridine (FUDR), la survie à 2ans passait de 72% chez les patients uniquement traités par chimiothérapie systémique à 86% chez les patients recevant une chimiothérapie intra artérielle combinée à la chimiothérapie systémique [287]. Le bénéfice de la chimiothérapie intra artérielle était surtout observé aux dépens de la récurrence hépatique, la survie sans récurrence hépatique étant de 90% dans le groupe « chimiothérapie intra artérielle » contre 60% dans le groupe « chimiothérapie systémique ».

En cas d'une chimiothérapie préopératoire, la reprise du même schéma de chimiothérapie doit être discutée en fonction de l'intensité de la réponse tumorale préopératoire, de la toxicité cumulative et des suites de la chirurgie hépatique.

Dans notre étude, tous les patients bénéficiant d'une résection des métastases hépatiques, d'emblée ou après chimiothérapie d'induction, ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante.

Ø Chimiothérapie palliative

Utilisée seule pour les RLR, la chimiothérapie palliative reste très discutée. Elle a très peu d'effets sur les symptômes locaux et généraux, et même si elle semble augmenter la médiane de survie de quelque mois chez les malades

asymptomatiques, elle n'augmente pas la durée de vie sans symptôme [40]. L'association à une irradiation palliative peut être envisagée, si l'état général du patient le permet [208]. Elle permet de potentialiser les effets de l'irradiation et d'améliorer les résultats [256].

La chimiothérapie palliative constitue le traitement de référence des métastases hépatiques non résécables, car elle prolonge la durée de survie et améliore la qualité de vie. Alors que les taux de réponse objective n'était que de l'ordre de 20 à 30% avec l'association de 5-FU et d'acide folinique, l'apport de nouveaux médicaments comme l'oxaliplatine ou l'Irinotécan a permis d'augmenter les taux de réponse autour de 50% et d'améliorer la médiane de survie de 6 mois à environ 2 ans [288].

La pose thérapeutique est une autre stratégie pouvant améliorer la survie des patients sans espoir de bénéficier d'une résection curative de leurs MH et de minimiser le risque de toxicité liée à la chimiothérapie. L'essai OPTIMOX2 a randomisé 202 patients qui recevaient 6 cycles d'une chimiothérapie de type FOLFOX7, suivis soit d'une chimiothérapie d'«entretien» de type LV5FU2 avec réintroduction de l'oxaliplatine en cas de progression, soit d'une pause thérapeutique. Il existait une tendance en faveur d'une meilleure survie pour les patients recevant une chimiothérapie d'entretien, la médiane de survie étant de 36 semaines dans ce groupe contre 29 semaines dans le groupe des patients faisant une pause thérapeutique [289]. Par contre, d'autres études ne montrent aucun bénéfice en termes de survie sans progression ou de survie globale [290]. Il est évident qu'une pause pourra être proposée chez des patients, ayant une maladie sans espoir de résection chirurgicale, après 6 mois de traitement environ et en l'absence d'arguments évoquant un profil évolutif rapide [291].

Dans les métastases cérébrales, les résultats de la chimiothérapie sont considérés comme décevants. En effet, la barrière hémato-encéphalique limite en partie la pénétration de la plupart des substances anticancéreuses dans le cerveau. Donc elle n'améliore pas ni les symptômes ni la survie [217].

Dans notre étude, 12 patients dont les récurrences ont été jugées jamais résecables, initialement ou après chimiothérapie d'induction, ont bénéficié d'une chimiothérapie palliative. Ainsi que les deux patients qui ont présenté une 2ème récurrence des MH après le traitement chirurgical à visée curative.

b) Radiothérapie

L'irradiation per-opératoire (IPO) ou la brachythérapie est fréquemment associée avec une irradiation préopératoire. Elle peut être appliquée avec une cible précise et augmenter les doses de radiation tout en limitant théoriquement les risques de lésions radiques secondaires. De nombreuses études ont montré que l'IPO augmentait les possibilités de contrôle local après résection des RLR [238,292-293]. Les résultats apparaissent très différents selon que la résection a été curative (R0), ou que les marges sont microscopiquement envahies (R1) ou qu'il existe un résidu macroscopique (R2). Le groupe de la Mayo Clinic a rapporté que les malades avec des marges R1 après exérèse large et IPO avaient une survie à 5 ans significativement moins élevée (20 % vs 27 %) que les résections R0 mais plus élevée que les malades R2 [238]. Manaerts et al., ont montré qu'une IPO associée à une radiothérapie externe (RTE) préopératoire augmentait de façon significative les taux de contrôle local comparé à l'irradiation préopératoire seule (73 % vs 14 %) [292]. Ces résultats sont également retrouvés par l'équipe de la Mayo Clinic qui retrouve un bénéfice à l'association RTE > 30 Gys + IPO en termes de contrôle local [293]. Toutefois en raison de nombreux biais dans les études (champs d'irradiation, appréciation de l'extension locale, localisations extrapelviennes non retrouvées,

variabilité dans l'agressivité chirurgicale), il est difficile de conclure à un réel bénéfice spécifique de l'IPO. Cependant cette approche multimodale est reconnue par de nombreuses équipes chirurgicales entraînées et doit être développée. Seules les résections R0 et R1 semblent tirer un bénéfice en termes de contrôle local, de survie sans récurrence et de survie globale [256,294].

Radiothérapie postopératoire ne représente pas un standard en France et est plutôt l'apanage des pays anglo-saxons. Sa toxicité est supérieure à celle de l'irradiation préopératoire [190].

La radiothérapie exclusive a une efficacité très limitée dans le traitement des RLR des tumeurs rectales. Elle est généralement délivrée à visée palliative, notamment symptomatique aux patients inopérables [295]. Elle soulage les symptômes 6 à 7 fois sur 10 [257].

La radiothérapie est la base du traitement des métastases cérébrales multiples. L'irradiation encéphalique totale est un traitement simple à mettre en œuvre, largement disponible et, en général, bien toléré à la phase aiguë avec l'adjonction de corticoïdes. Il permet une amélioration clinique dans 60 à 80 % des cas, d'autant plus efficace que les métastases sont petites. L'irradiation encéphalique totale délivrant 30 Gy en dix séances reste le traitement de choix pour le contrôle symptomatique des métastases cérébrales multiples chez des patients ayant un cancer évolué et une espérance de vie inférieure à un an [217].

Dans notre étude, 3 patients ont bénéficié d'une radiothérapie palliative, deux pour leurs métastases cérébrales et un a reçu une radiothérapie d'hémostase pour sa récurrence locale.

c) Autres

Ø Radiofréquence

Il est difficile d'évaluer les résultats de la radiofréquence en termes de survie car cette technique est proposée dans des situations très différentes chez des patients atteints de MHCCR. En effet, la radiofréquence est un traitement né des contre-indications de la chirurgie, ce qui fait que les «bons candidats» à la chirurgie sont habituellement les mauvais candidats à la radiofréquence et vice versa. Néanmoins, des études ont prouvé l'efficacité de cette technique pour les MH de petites tailles. Gillams et al, ont rapporté que des patients atteints de moins de cinq tumeurs de moins de 5 cm avaient une probabilité de survie de 30 % à cinq ans, alors qu'elle était inférieure à 5 % en cas de tumeurs plus volumineuses ou plus nombreuses [296]. Pour les patients atteints d'une MH unique de moins de 4cm, les taux de survie à un, trois et cinq ans sont respectivement de 97%, 84% et 40% et la durée médiane de survie de 50 mois [297]. Ces derniers résultats sont assez proches de ceux de la littérature chirurgicale. Il s'agit des meilleurs résultats jamais publiés pour traitement par radiofréquence hépatique mais la population était extrêmement sélectionnée avec une tumeur unique de moins de 4 cm (en moyenne 2,3 cm) et l'absence de maladie en dehors du foie [298].

Pour les métastases pulmonaire, La radiofréquence est la technique la plus répandue, et la plus évaluée ; elle est efficace à condition d'en respecter les limites : tumeurs de moins de 4 cm, pas de contact vasculaire [299]. Son l'efficacité est remarquable pour des tumeurs inférieures à 3cm (le taux d'efficacité de la technique à 18 mois sur 97 lésions traitées est de 93 % [300]). Pour les métastases pulmonaires de cancer colorectal, les premières séries publiées retrouvaient avec la radiofréquence des taux de survie comparables à ceux de la chirurgie à trois ans de 46 à 56 % [301-302] et à cinq ans de 35 % [302].

Dans notre série, aucun traitement par radiofréquence n'a été effectué.

Ø Embolisation portale

L'embolisation portale est une technique qui consiste à induire une atrophie préalable des segments que l'on souhaite réséquer. Cette atrophie s'accompagne d'une hypertrophie compensatrice des segments qui n'ont pas été embolisés et donc d'une augmentation du volume résiduel au décours de l'hépatectomie. Cette atrophie est provoquée par une interruption de la vascularisation portale [303]. Le rationnel de l'embolisation portale (EP) pour réduire le risque de ces hépatectomies est triples : premièrement, la chirurgie des MHCCR est de plus en plus extensive et l'insuffisance hépatocellulaire représente la première cause de mortalité après hépatectomie majeure pour MH, deuxièmement, l'existence d'une hépatopathie sous-jacente, plus fréquente chez les patients du fait des chimiothérapies néoadjuvantes et du terrain, pourrait altérer la fonction hépatique ou les capacités de régénération postopératoires et, troisièmement, le risque opératoire pourrait être majoré si une hépatectomie majeure est associée à un geste d'exérèse de la tumeur primitive [304].

La faisabilité de la technique est proche de 100% selon les équipes spécialisées, et sa morbidité est minime. Dans des séries récentes, 27 à 63% des hépatectomies majeures ont été rendues possible grâce à L'EP. Cette variabilité de ce pourcentage souligne l'absence de standardisation de son indication. Par ailleurs, l'efficacité de l'EP est comparable à celle de la ligature chirurgicale dans la plupart des études [304].

Dans notre série, aucune embolisation portale pour MH n'a été effectuée.

Ø Chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH)

Récemment, un nouveau mode d'administration de la chimiothérapie par infusion lente intra-artérielle hépatique(CIAH) a été développé pour le traitement de

métastases colorectales inopérables d'emblée et localisées uniquement au foie. La chimiothérapie intra-artérielle hépatique nécessite la pose d'un cathéter intra-artériel, soit par laparotomie, soit par voie percutanée en radiologie et utilise des substances ayant un fort taux d'extraction au premier passage hépatique. Elle permet une plus forte concentration intra tumorale et donc une meilleure réponse au traitement que la même chimiothérapie administrée par voie systémique ($\times 5$ — 10 pour le 5FU, $\times 4$ pour l'oxaliplatine en comparaison à la chimiothérapie systémique) [305]. Le schéma thérapeutique actuellement utilisé associe une chimiothérapie intra-artérielle (5FU/FUDR, irinotécan ou oxaliplatine) et une chimiothérapie systémique, permettant des taux de réponse et de survie globale particulièrement importants, variant de 74 à 92 % et de 20 à 40 mois respectivement. Par ailleurs la CIAH a montré son efficacité chez des patients en échec de traitement après plusieurs lignes de chimiothérapie systémique [306]. En particulier, l'utilisation d'une CIAH par oxaliplatine associé à du LV5FU2 a montré un taux de réponse de 54 % chez des patients progressifs après traitement par oxaliplatine systémique [307]. En raison du fort taux de réponse obtenu, ce type de traitement est particulièrement indiqué chez les patients présentant des métastases hépatiques uniques potentiellement résécables. Une étude récente réalisée chez 87 patients présentant des métastases hépatiques jugées non résécables et traitées par CIAH (oxaliplatine) + LV5FU2 a montré un taux de résécabilité de 26 %, avec un gain significatif de survie à 5 ans de 56 % versus 0 % dans le groupe des patients non opérés [308]. Dans une autre étude de phase II (essai CHOICE) chez 36 patients traités par l'association oxaliplatine intra-artériel et FU/LV + cétuximab, le taux de réponse était de 86 %, avec un taux de résécabilité des métastases hépatiques de 48 % (ASCO 2010).

Ø Cryothérapie

Le principe repose sur l'induction d'une nécrose induite par la congélation des tumeurs, in situ guidée par échographie, à des températures pouvant atteindre - 180°C [309].

Au niveau du foie, Rivoire et al, ont démontré que la congélation hépatique provoquait une nécrose totale et irréversible des hépatocytes dès que l'isotherme - 15°C était atteint pendant une durée de 5 minutes [310]. Par analogie aux critères de résection tumorale hépatique, on considère qu'une marge de 10 mm est nécessaire et suffisante. Ainsi, les principes de la cryochirurgie hépatique est de former un glaçon parenchymateux dépassant la tumeur de 10mm dans toutes ses dimensions.

La technique standard de cryochirurgie hépatique nécessite généralement un abord direct du foie par une incision sous-costale bilatérale. La cryochirurgie a récemment été rapportée par voie laparoscopie ou percutanée. La première série de cinq patients traités par voie laparoscopie semblait montrer une augmentation de la morbidité opératoire principalement en raison de complications hémorragiques. La technique percutanée ne permet ni l'exploration de la cavité péritonéale, ni l'échographie peropératoire qui est actuellement la méthode la plus sensible pour la détection d'autres localisations tumorales [311].

Dans notre série, aucune cryothérapie n'a été pratiquée.

Ø Traitement antalgique

La prévalence de la douleur augmente au cours de l'évolution de la maladie cancéreuse. Elle requiert une prise en charge particulière. Du fait de l'évolutivité de la maladie, il existe une plainte somatique et psychique qui retentit de façon majeure sur la qualité de vie du patient en limitant ses activités quotidiennes (domestiques, professionnels, physiques ou ludiques) et en altérant de façon notable l'appétit, le sommeil, l'humeur et les relations sociales [312].

Face à une douleur cancéreuse, il est toujours recommandé d'associer des médicaments de mode d'action différent, notamment [312] :

- des antalgiques de paliers différents ;
- des antalgiques et des médicaments spécifiques des douleurs neuropathiques, s'il existe une composante neuropathique ;
- des antalgiques et des traitements co-antalgiques (utilisés pour accroître l'efficacité des premiers), tels que les corticoïdes qui ont une action anti-œdémateuse et anti inflammatoire, les bisphosphonates qui ont une action anti ostéoclastique et un effet propre sur les métastases osseuses, les benzodiazépines pour leur action anxiolytique, les antidépresseurs pour leur action antidépressive.

On dispose aujourd'hui d'un arsenal thérapeutique étendu de traitements antalgiques, et notamment d'opioïdes forts dont l'efficacité antalgique et le profil de tolérance sont globalement les mêmes [313]. (Figure 77)

Palier I : antalgiques non opioïdes

- Paracétamol - AINS – Acide acétylsalicylique
- Néfopam (Acupan[®]) : non opioïde (palier I), mais puissance antalgique d'un palier II

Palier II : opioïdes faibles

- Codéine associée au paracétamol : Efferalgan-Codéine[®], Co-Doliprane[®], Dafalgan-codéine[®], Klipal[®]
- Dihydrocodéine : Dicotin[®]
- Tramadol : Topalgic[®], Contramal[®], Zamudol[®], Zumalgic[®], Takadol[®], Monotramal[®], Monoalgic[®], Monocrixo[®]
- Opium : Lamaline[®]
- Associations paracétamol-tramadol : Ixprim[®], Zaldiar[®]

Palier III : opioïdes forts

Opioïdes forts agonistes purs (voir tableaux)

- *Morphine*
- *Oxycodone*
- *Fentanyl*
- *Hydromorphone*
- *Sufentanil*

Figure 77: Classification des antalgiques : les trois paliers de l'OMS [312].

Face à une douleur nociceptive, si un antalgique de palier II à posologie optimale devient inefficace, on prescrira une molécule de palier III (morphine ou oxycodone) et l'initiation comportera une phase de titration. Cependant, face à une douleur intense, un antalgique de palier III peut être prescrit d'emblée, sans passer par le palier II. Selon les recommandations de l'Association européenne de soins palliatifs (EAPC) de 2012 [314], on peut soulager une douleur cancéreuse légère à modérée, avec des opioïdes forts d'emblée, sans effets indésirables majeurs. Il est donc possible de les prescrire en première intention pour traiter une douleur cancéreuse nociceptive, quelle que soit l'intensité douloureuse, en adaptant la posologie [315].

Dans notre étude, 11 patients ont bénéficié d'un traitement antalgique palliatif pour améliorer leur qualité de vie.

F. EVOLUTION

1. Rerécidive

La survenue d'une rerécidive est observée dans 47 à 70 % des malades, dans les 2 ans suivant l'exérèse de la RLR [190, 270, 294,316]. Les sites préférentiels de rerécidive sont par ordre de fréquence les rerécidives locales, le poumon et le foie.

La résection des MHCCR est suivie d'une récurrence tumorale dans un maximum de deux tiers des cas, et environ la moitié de ces récurrences se trouve dans le foie [317]. Lorsque la récurrence se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques isolées dans un tiers des cas. Dans ces cas, le recours à une seconde hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de survie que les premières hépatectomies [318].

Dans notre série, 2 cas de rerécidive ont été notés et les deux étaient des MH soit 28,57%, avec un délai d'apparition de 3 et 9 mois. Dans les deux cas la rerécidive tumorale était hépatique isolée.

Le taux de rerécidive tumorale de notre série est inférieur à celui rapporté par la littérature, cela peut être expliqué la durée de surveillance insuffisante pour les patients traités en 2013, qui présentaient la moitié de patients qui ont eu la résection à visée curative.

2. Survie

Pour les RLR, peu de malades sont vivants à 5 ans en l'absence de traitement chirurgical [95].

La survie actuarielle globale observée, dans les séries les plus récentes, pour l'ensemble des malades (R0, R1, R2) est comprise entre 20 et 40 % avec des survies sans récurrence (SSR) à 5 ans et une médiane de survie globale comprise respectivement entre 20 %-30 % et 24- 32 mois. Cependant la démographie et les schémas thérapeutiques de ces malades sont variables d'une étude à l'autre, expliquant en partie ces écarts [187].

Les exérèses étendues abdominosacrées, malgré une morbidité postopératoire importante, offrent un taux de survie global à 5 ans d'environ 30 % et 40 % pour les malades R0 [239].

Le facteur chirurgical de curabilité apparaît dans l'ensemble des études comme le facteur pronostique indépendant influant sur la survie globale et la survie sans récurrence. La survie globale à 5 ans des malades R0 est significativement plus importante dans la majorité des études : 51 % pour Boyle et al [316], 31,6 % pour Ike et al. [319], 42 % pour Moriya et al. [239], 37 % pour Hanhloser et al. [238], 44 % pour Delpero et al. [190].

Pour les MH en comparant l'histoire naturelle de MHCCR non réséquées et aux résultats des autres méthodes thérapeutiques, les taux de survie observés après résection des MH paraissent justifier le traitement chirurgical lorsqu'il est possible. Gena et al [320], ont effectué une méta-analyse concernant la survie des patients après résection hépatique des MHCCR et incluant les études publiées entre 1999 et 2010 et ils ont rapporté que la survie après résection des MHCCR à 5 ans et à 10 ans respectivement est de 16% à 74% (moyenne 38%), et 9% à 69% (moyenne 26%). En cas de traitement par une chimiothérapie systémique exclusive, la médiane de survie est de 9 à 15 mois, et de 14 à 18 mois pour la chimiothérapie intraartérielle. Ces durées de survie intéressent des MHCCR non résécables et diffuses ayant déjà spontanément un mauvais pronostic. Ces deux moyens thérapeutiques sont réservés pour les thérapies palliatives ou surtout adjuvantes à la chirurgie [320].

Dans notre étude, la survie globale des patients ayant eu un traitement chirurgical à visée curative était de 20 mois contre 9 mois pour les patients traités uniquement par chimiothérapie. Même si ces données confirment le bénéfice du traitement chirurgical au dépend des autres alternatives thérapeutiques, elles sont inférieures à celles publiées dans les autres séries. Cela est expliqué par la durée insuffisante de surveillance des patients diagnostiqués et traités en 2013, qui présente 44% de notre échantillon.

CONCLUSION

Les récurrences tumorales du cancer du rectum, qu'elles soient locorégionales et / ou à distance, synonyme d'échec du traitement initial de la tumeur primitive, elles ont un pronostic sombre et les malades meurent en quelque mois avec des douleurs souvent difficilement soulagés par les soins palliatifs. La diminution du taux des récurrences tumorales du cancer du rectum dépend d'une meilleure prise en charge de la tumeur rectale primitive, ce qui améliore le pronostic.

Les pratiques doivent être bien définies afin de proposer une qualité d'exérèse optimale (exérèse totale du mésorectum ETM). Cette dernière et en association avec la radiochimiothérapie préopératoire, ont montré leur efficacité pour diminuer la fréquence des récurrences locales, mais la fréquence des récurrences à distance reste élevée. La prévention des récurrences est donc sans doute plus efficace que son diagnostic et son traitement même précoces.

L'intensification du suivi des malades opérés d'un cancer rectal devrait modifier l'histoire naturelle des récurrences tumorales par l'augmentation du taux de découverte des récurrences infra cliniques et des résections curatives.

La prise en charge des récurrences tumorales du cancer du rectum a bénéficié des progrès considérables, non pas seulement dans le domaine de la chirurgie, mais aussi dans le domaine de radiologie, de l'anesthésie-réanimation, de l'oncologie et du développement de diverses innovations technologiques (procédés de destruction locale).

La chirurgie s'intègre aujourd'hui dans une prise en charge multidisciplinaire, qui est discutée au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire, pour décider la place de la chirurgie et des autres outils thérapeutiques. Jusqu'à présent, l'exérèse chirurgicale constitue la seule option thérapeutique à visée curative des récurrences tumorales du cancer du rectum, même si les patients qui peuvent en

bénéficiaires sont rares. En revanche, l'association des autres outils thérapeutiques augmente la survie.

Notre étude montre bien, qu'au sein du CHU Hassan II de Fès, la prise en charge des récidives tumorales du cancer du rectum répond aux critères internationaux, en se basant essentiellement sur l'implication de plusieurs spécialités au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Néanmoins, une meilleure intégration de nouvelles méthodes diagnostiques (TEP-scann immunoscintigraphie) et thérapeutiques (chimiothérapie, embolisation portale, radiofréquence) s'avère indispensable pour une meilleure prise en charge de ces malades. D'autre part, l'inclusion de ces malades dans le cadre d'études prospectives permettra un meilleur suivi de l'évolution de leur maladie en termes de récurrence et de survie à court, à moyen et à long terme.

RESUME

RESUME

Introduction :

La survenue de récurrences tumorales est un problème majeur dans la prise en charge du cancer du rectum traité à visée curative.

L'objectif de notre étude est de décrire le profil épidémiologique, les facteurs de risque ainsi que les particularités de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des récurrences tumorales du cancer du rectum au sein du CHU Hassan II de Fès.

Patients et méthodes :

Notre travail est une étude rétrospective descriptive portant sur 25 patients qui ont présenté des récurrence(s) tumorale(s), locorégionale(s) et / ou à distance, secondaires à un cancer rectal, opéré à visée curative, aux services de chirurgie viscérale au CHU Hassan II de Fès, durant une période de cinq ans, s'étalant du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2013. Nous avons constitué, pour chaque patient inclus dans l'étude, une base de données comportant l'état clinique, les bilans biologiques, les comptes rendus radiologiques, anatomopathologiques, les moyens thérapeutiques, et leurs résultats immédiats et évolutifs.

Résultats :

Dans notre série, la fréquence des récurrences tumorales du cancer du rectum était de 20,49%, dont 16% étaient locales isolées, 64% à distance et 20% étaient à la fois locale et à distance, les localisations à distance étaient (par ordre décroissant) : hépatique, pulmonaire, péritonéale, osseuse, cérébrale et splénique. Le délai moyen d'apparition était de 11 mois. La moyenne d'âge de nos patients était de 51,20 ans avec une prédominance du sexe masculin (56% vs 44%). La tumeur primitive était localisée dans 48% des cas au niveau du bas rectum, l'aspect ulcéro-bourgeonnant était observé chez tous les patients, l'ADK représente 84% des cas, l'adénocarcinome colloïde muqueux 8% et le carcinome à cellules indépendantes 8%

de cas, la majorité des tumeurs étaient au stade C de Dukes (84%). Le traitement néo adjuvant était administré chez 72% des cas, l'exérèse du mésorectum était totale dans 52% des cas, partielle dans 24%, l'AAP était faite chez 24% des cas. Les limites distales étaient envahies dans 16% et l'envahissement ganglionnaire était dans 76% des cas. 56% des cas ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Au moment du diagnostic 52% des cas étaient symptomatiques, l'élévation du taux sérique de l'ACE et CA19-9 était observée dans 52% et 32% respectivement. La TDM a permis de poser le diagnostic des récurrences dans tous les cas. Parmi nos malades qui avaient des métastases hépatiques, le taux de résectabilité initiale était de 6,67%, la chimiothérapie d'induction réalisée chez 73,33% des cas a permis une augmentation du taux de la résectabilité qui est devenu 40%.

28% de nos patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale à visée curative consistant en 3 métastasectomie hépatique, 2 segmentectomie, une bisegmentectomie et une résection antérieure du rectum (RAR) avec anastomose colo anale. Après résection chirurgicale, 2 cas de rerécurrence ont été notés (28,57%). 48% des cas sont décédés durant la période d'étude.

Conclusion :

La diminution du taux des récurrences tumorales du cancer du rectum dépend d'une meilleure prise en charge de la tumeur rectale primitive.

La prise en charge multidisciplinaire des récurrences tumorales du cancer du rectum est une règle au sein du CHU Hassan II de Fès. Notre défi actuel consiste à mettre au point des stratégies, diagnostiques et thérapeutiques innovantes, combinant la résection chirurgicale aux autres outils thérapeutiques (la radiothérapie, l'utilisation de nouveaux protocoles de chimiothérapie, la radiofréquence, l'embolisation portale.....), et l'absence d'études prospectives permettra un meilleur suivi de l'évolution de la maladie en terme de récurrence et de survie à court, à moyen et à long terme.

SUMMARY

Introduction:

The arisen of tumoral second recurrences is a major problem in the care of the cancer of the rectum treated in curative aim. The objective of our study is to describe the epidemiological profile, the risk factors as well as the peculiarities of the diagnostic and therapeutic care of the tumoral second recurrences of the rectal cancer within the CHU HASSAN II of Fes.

Patients and method:

Our work is a descriptive retrospective study concerning 25 patients who presented second recurrence tumoral, locoregional and / or remote, secondary in a rectal cancer, operated in curative aim, in the service of visceral surgery in the CHU HASSAN II of Fes, during a period of five years, spreading out from January 1st, 2009 till December 31st, 2013. We constituted, for every patient included in the study, a database containing the clinical state, the biological balance sheets, the radiological reports, pathological report, the therapeutic means, and their immediate and evolutionary results.

Results:

In our study, the tumoral frequency of the second recurrences of the cancer of the rectum was 21,36 %, among which 16 % were local isolated, 64 % remote, while 20% were at the same time local and remote, The localizations at distance were (in descending order) at the level of: liver, lung, Peritoneum, bone, brain and of the spleen. The average deadline of appearance was of 11 months. The mean age of our patients was of 51, 20 years with a prevalence of the male sex (56 % vs 44 %). The primitive tumor was localized in 48 % of the cases at the level of the low rectum; whereas, the ulcéro-bourgeonnant aspect was observed in all patients. The adenocarcinoma (ADK) represents 84 % of the cases while the mucous adenocarcinoma colloid represented 8 % and the carcinoma with independent cells

8% of the case. The majority of tumors were at the stage C of Dukes (76%). The treatment neoadjuvant was administered at 72 % of the cases. The total excision of the mesorectum was in 52 % of the cases, partial in 24 %, the abdominoperineal resection was made at 24 % of the cases. The distal limits were invaded in 16 % and the ganglionic invasion was in 76 % of the cases. 56 % of the cases received an postoperative chemotherapy. At the time of the diagnosis, 52 % of the cases were symptomatic. The rise in the serum rate in ACE and CA19-9 was observed in 52 % and 32 % respectively. The TDM allowed to put the diagnosis of recurrences in every case. Among our patients who had hepatic metastases, the rate of resectability initial was 6,67 %; however, the chemotherapy of induction realized to 73,33 % of the cases allowed an increase of the rate of the resectability which became 40 %.

28 % of our patients benefited from a surgical resection with curative aim consisting of 3 métastasectomy persons suffering from a liver complaint, 2 segmentectomy, a bisegmentectomy and the anterior resection of rectum (RAR) with anastomose anal summer camp. After surgical resection, 2 cases of repetition were noted (28,57 %) and 48 % of the cases died during the period of study.

Concluded:

The decrease of the rate of the tumoral second recurrences of the cancer of the rectum depends on a better care of the primitive rectal tumor. The multidisciplinary care of such disease is a rule within the CHU HASSAN II of Fes. Our current challenges consists of working out strategies, diagnostic and therapeutic innovative, combining the surgical resection in the other therapeutic tools (the radiotherapy, the use of new protocols of chemotherapy, the radio frequency, the portal embolization...), and the absence of forward-looking studies that can allow for a better follow-up of the evolution of disease regarding second recurrence and regarding survival short, medium and long-term.

ملخص

مقدمة:

تعتبر النكسات الورمية مشكلة كبيرة في علاج سرطان المستقيم. كان الهدف من دراستنا هو تبيان الوصف الوبائي، عوامل الخطر و مميزات الطرق التشخيصية و العلاجية للنكسات الورمية لسرطان المستقيم داخل المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس.

لوازم وأساليب:

يتعلق الأمر بدراسة وصفية إسترجاعية حول 25 حالة عولجت في مصلحتي الجراحة الباطنية (أ و ب) في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، كانت لديهم نكسات ورمية موضعية و / أو عن بُعد لسرطان المستقيم بعد التدخل الجراحي بهدف العلاج. لمدة 5 سنوات (من 1 يناير 2009 إلى 31 ديسمبر 2013). أنشأنا لكل مريض مشمول في الدراسة، قاعدة بيانات تحتوي على الوضع السريري ونتائج الاختبارات المخبرية، وتقارير الأشعة، وعلم الأمراض، والوسائل العلاجية، ونتائجها الفورية واللاحقة.

النتائج:

في هذه الدراسة كانت وتيرة النكسات الورمية لسرطان المستقيم 21.36%. منها 16% موضعية معزولة و 64% عن بُعد أما بالنسبة للنكسات الموضعية و عن بُعد فشكلت معا 20%. كان موقع النكسات (في عد تنازالي) هو: الكبد، الرئة، الصفاق الغشائي، العظام، الدماغ و الطحال. كان متوسط الوقت اللازم لظهور النكسات 11 شهرا و كان متوسط عمر المرضى لدينا 51.20 عاما مع غلبة للذكور (56% مقابل 44%). تموضع الورم الأولي في الثلث الأسفل للمستقيم في 48% من الحالات، لوحظ المظهر القرصي النباتي لدي جميع المرضى، مثلت الأورام السرطانية الغدية 84%، كما مثلت المرحلة (س) من تصنيفDukes 76% من الحالات. 72% من المرضى استفادوا من العلاج بالأشعة و العلاج الكيميائي قبل الجراحة، 52% استفادوا من استئصال كامل لمسراق المستقيم، 24% استئصال جزئي لمسراق المستقيم و 24% استفادوا من بتر بطني عجائي. 56% استفادوا من العلاج الكيميائي بعد الجراحة.

انشاء القيام بالتشخيص، المظاهر السريرية وجدت بنسبة 52%، ارتفاع معدل المؤشرات السرطانية لوحظ لدي 48%، اعتمدنا على تشخيص هذه النكسات على التصوير المقطعي في جميع الحالات. بالنسبة

للمرضي الذين كانت لديهم نقائل كبدية، معدل القطع الأولي لديهم كان 6.67% إلا انه نتيجة استعمال العلاج الكيميائي استطعنا رفع هذه النسبة إلى 40%.

28% من المرضى خضعوا للإستئصال الجراحي للنكسات، بهدف العلاج، تكون من: 3 قطع نقائل، 2 بضع القطع، 1 ثنائي بضع القطع و قطع أمامي للمستقيم. بعد الإستئصال الجراحي للنكسات حالتان عانتا من العود الكبدي. 48% من المرضى توفوا خلال فترة الدراسة.

خاتمة :

إن انخفاض معدل النكسات الورمية لسرطان المستقيم مرتبط بمعالجة أفضل للورم الأولي. أصبح التكفل بالنكسات الورمية لسرطان المستقيم بشكل شامل ضروريا في المستشفى الجامعي بفاس. ، يكمن الرهان الحالي في الولوج إلى استراتيجيات تشخيصية والعلاجية حديثة توفق بين الجراحة و تقنيات أخرى (كالعلاج الإشعاعي ، استعمال بروتوكولات جديدة للعلاج الكيماوي، الإنصمام البابي، الترددات الراديوية....) و وضع دراسات مستقبلية تسمح بمراقبة أفضل لتطور المرض من حيث تكرار والبقاء على قيد الحياة على المدى القصير والمتوسط والبعيد.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]: International Agency for Research on Cancer; Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>.
- [2]: Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buemi A, Et AL. Incidence of gastrointestinal cancers in France. Clin Biol 2004; 28:877-81.
- [3]: Bennada S et al. Colostomie périnéale pseudo-continente. Annales de chirurgie 130 ; 2005 ; 15-20.
- [4]: Benott PN, Karbassi M, Ravikumar TS, Bothe AB, G Jr. Management of regional and local tumor recurrence. In: Steele G Jr, Cady B, Eds. Genral surgical oncology. Philadelphia: WB saunders; 1992. P. 341-53.
- [5]: Lasser P. Cancer du rectum. Actualisation EMC (Elsevier SAS, Paris), gastro-entérologie. 2006. 9-084-A-12, 8p.
- [6]: Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue for pelvic recurrence? Br J Surg 1982; 69:613-616.
- [7]: Heald RJ, Moran BJ, Ryall RDH, Sexton R, Mac Farlane JK. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. Arch Surg 1998; 33:894-9.
- [8]: Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 2001; 345:638-46.
- [9]: Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 2007; 246:693-701.
- [10] : Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006; 355:1114-23.

- [11]: Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ, Pemberton JH, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 227-32.
- [12]: Mac Farlane JK, Ryall RDH, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 314: 457-460.
- [13]: Delas H. Résultats carcinologiques à 3 ans d'ADK rectal non métastatique opéré à visée curative, thèse n° 14, année 2013.
- [14]: Malzi I. chirurgie du cancer du rectum, résultats précoces, thèse n° 106, année 2006.
- [15]: El Baradi I. Le traitement du cancer du bas rectum : expérience du service de chirurgie viscérale I de l'HMI Med V Rabat, thèse n° 105, année 2009.
- [16]: El houari M. Evaluation de la technique comportant la résection totale du mésorectum (ETM) dans le traitement du cancer du rectum. thèse, année 2010.
- [17]: Baulieux J, Olagne E, Ducerf C, De La Roche E, Adham M. Résultats oncologique et fonctionnels des résections avec anastomose colo-anele directe différée dans les cancers du bas rectum préalablement irradiés. *Chirurgie (Elsevier, Paris)* 1999 ; 124 :240-51.
- [18]: Barrier A, Martel P, Dugue L, Gallot D, Malafosse M. Anastomoses colo-anales directes et avec réservoir. Résultats à court et à long terme. *Ann Chir* 2001 ; 126 : 18-25.
- [19]: De Calan L, le choix des thérapeutiques du cancer du rectum : discussion et mise à jour de la conférence de consensus. *J chir. (Paris)*. 1998 ; 35(2) : 51-6.
- [20]: Dahbi Z. prise en charge du cancer du bas rectum chez les sujets jeunes à propos de 15 cas. Thèse en médecine n° 78 ; année 2007.
- [21] : Lasser P. cancer du rectum. EMC, gastro- entérologie. 2000 ; 9-084-A-10, 23p.

- [22]: Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, and Bouvier AM. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254-259.
- [23]: Adloff M, Arnaud JP, Schloegel M, Thibaud D. Factors influencing local recurrence after abdominal perineal resection for cancer of rectum. *Dis colon rectum* 1985; 28: 413-15.
- [24]: Waterhouse J, Muir C, Shannugaratnam K. Cancer incidence in five continents vol IX Lyon, IARC scientific publications 2007.
- [25]: Benamer S et al le cancer du rectum chez le sujet jeune. Facteurs de mauvais pronostic. *Médecine du Maghreb* 1998 n° 68, 22-25.
- [26]: Guren MG. quality of life and function outcome follocoing anterior or abdominoperineal resection for rectal cancer. *Eur J sur oncol* 31(7) sept 2005, 735-742.
- [27]: Van Lingen CP, Zeebregts CJ, Gerritsen JJ, Mulder HJ, Mastboom WJ, Klaase JM. Local recurrence of rectal cancer after total mesorectal excision without preoperative radiotherapy. *Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:129-34.
- [28]: Merkel S, Meyer T, Gohl J, Hohenberger W. Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:716-22.
- [29]: Reerink O, Mulder NH, Botke G, Sluiter WJ, Szabo BG, Plukker JT, et al. Treatment of locally recurrent rectal cancer, results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:954-8.
- [30]: Giovannini M. Quelle est la place de l'échographie endorectale dans la surveillance des cancers du rectum opérés ? *Gastroenterol clin Biol*, 1998, 22,266-268.
- [31]: Tan PL, Chan CL, Moore NR. Radiological appearances in the pelvis following rectal cancer surgery. *Clin Radiol* 2005;60:846-55.

- [32]: Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496):1479—82.
- [33]: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350: 2343–51.
- [34]: Lasser Ph, Elias D. Cancer du rectum, Éditions techniques. *Encycl Méd Chir (Paris-France), Gastroentérologie 9-084-A-10*, 1994. 16 p.
- [35]: Bonnheim DC, Petrelli NJ, Herrera L, Walsh D, Mittelman A. Osseous metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1986; 151: 457-9.
- [36]: Bosca L, Martel P, Gallot D, Malafosse M. Localisations métastatiques atypiques d'un cancer du rectum *Ann Chir* 2000 ; 125 : 473-5.
- [37]: Bouvier AM, Manfredi S, Le Jeune C. l'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée. *Gastroenterol Clin biol* 2002 ; 26 : B56-B61.
- [38]: Bosset JF, Arbey-Gindre F, Pelissier E, Mantion G, Camelot G, Gillet M, Oppermann A, Bouregeois P, Schraub S. facteurs anatomo-pathologique de pronostic des cancers du rectum. Etude mono et multifactorielle. *Gastroenterol Clin Biol* 1986 ; 10 : 728-35.
- [39]: Philips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry TS, Fielding LP. Local recurrence following (curative) surgery for large bowel cancer: the rectum and the rectosigmoid. *Br J surg* 1994; 71: 17-20.
- [40]: Ait Berri M. Traitement des récurrences locorégionales du cancer du rectum. Thèse n° 243 ; année 2007.
- [41]: Elias D, Menry-Amar M, Lasser P, Gareer W, Bognel C. cancer du rectum: facteurs prédictifs de la survenue des récurrences locorégionales. Etudes multifactorielle. *Gastroenterol Clin Biol* 1985 ; 9 : 776-81.
- [42] : Lasser P. traitement pré-opératoire dans le cancer du rectum résécable. *Ann Chir* 1998 : 52 :989-98.

- [43] : Lasser P. Debats actuels sur le cancer rectal. *Gastroenterol Clin Biol* 2002 ; 26 :B78-B85.
- [44]: Balosso J, Malek K, Rebischung C, Ebischung J, L Faucheron L, , E.Rullier E. Traitements préopératoires du Cancer du rectum rapport présente au 111eme congres français de chirurgie paris le 30 septembre – 2 octobre 2009.
- [45]: Kim JS, Cho MJ, Song KS, Yoon WH. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 403-408.
- [46]: Glimelius B, Gronberg H, Jarhult J, Wallgren A, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 476-92.
- [47]: Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
- [48]: Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. CANCER GROUP. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345(9):638-46.
- [49]: Gererd JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closondejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol*. 2006; 24 :4620-5.
- [50]: Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9666):811-20.

- [51]: Gerard JP, Gourgou-Bourgade S, Azria D, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne P et al. ACCORD12/0405-Prodige 2 Phase III trial neoadjuvant treatment rectal cancer: results after 3 years of followup. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81 (2) Supp Abstract 3.
- [52]: Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, René-Bensadoun J, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Michel Bolla, Collette L, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study, *Lancet Oncol* 2014; 15: 184-90.
- [53]: Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al, for the Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575-82.
- [54]: Rödel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Welzenbach ML, Raab HR, Sülberg H, Wittekind C, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO 04 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, Volume 13, Issue 7, July 2012, Pages 679-687.
- [55]: Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 23-30.
- [56]: Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-3116.

- [57]: Ryan DP, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Phase I/II Study of preoperative oxaliplatin, fluorouracil, and external-beam radiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: Cancer and Leukemia Group B 89901. *J Clin Oncol* 2006;1: 2557–2562.
- [58]: Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade G, et al. Comparison of two neoadjuvant chemotheradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: Results of the phase III trial. ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638–1643.
- [59]: Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al., on behalf of STAR Network Investigators. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):18s. abstr CRA4008.
- [60]: 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. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2011; 29 (suppl): abstract 3503.
- [61]: Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–2342.
- [62]: Lee CG, Heijn M, di Tomaso E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions. *Cancer Res* 2000;60: 5565–5570.
- [63]: Riesterer O, Honer M, Jochum W, et al. Ionizing radiation antagonizes tumor hypoxia induced by antiangiogenic treatment. *Clin Cancer Res* 2006;12:3518–3524.

- [64]: Willett CG, Duda DG, Tomaso E, et al. Efficacy, Safety, and Biomarkers of Neoadjuvant Bevacizumab, Radiation Therapy, and Fluorouracil in Rectal Cancer: A Multidisciplinary Phase II Study. *J Clin Oncol* 2009;27:3020–3026.
- [65]: Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: 824–830.
- [66]: Czito BG, Bendell JC, Willett CG, et al. Bevacizumab, oxaliplatin, and capecitabine with radiation therapy in rectal cancer: Phase I trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:472–478.
- [67]: Marijnen CA, Rutten H, de Wilt H, et al. Preoperative chemoradiotherapy regimen with capecitabine and bevacizumab rectal cancer: A feasibility study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). *J Clin Oncol* 2008; 26. Abstract 15040.
- [68]: Dipetrillo T, Pricolo V, Lagres-Garcia J, Vrees M, Klipfel A, Cataldo T, Sikov W, McNulty, Shiply J, Anderson, Khurshid H, Oconnor, et al. Neoadjuvant Bevacizumab, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and radiation for rectal cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012 Vol. 82, No. 1, pp. 124–129,
- [69]: Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo Cancer de Recto 3 Study. *J Clin Oncol* 2010; 28:859–865.
- [70]: Bretagnol F, De Calan L. Chirurgie du cancer du rectum *J Chir* 2006,143, N°6

- [71]: Lechaux D, Redon Y, Trebuchet G, Lecalve JL, Campion JP, Meunier B. Résection rectale pour cancer par laparoscopie avec exérèse totale du mésorectum (ETM). Résultats à long terme d'une série de 179 patients. *Annales de chirurgie* 2005 ; 130:224-234.
- [72]: Alves A, Panis Y, Mathieu P, Kwiatkowski F, Slim K, Manton G. Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:509-514.
- [73]: Frileux P, Parc R. La qualité de l'exérèse chirurgicale dans le cancer du rectum : un facteur pronostique à prendre en compte. *Gastroenterol Clin Biol* 1999 ; 23:1355-9.
- [74]: Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum. *Br J Surg* 1983;70:150-153.
- [75]: Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995;76:388-392.
- [76]: Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999;86:1164-1170.
- [77]: Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10:80-5.
- [78]: De Calan L, Gayet B, Bourlier P, Perniceni P. Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et par laparoscopie. *EMC-Chirurgie 1* (2004) 231-274.
- [79]: Choix des thérapeutiques du cancer du rectum. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30:59-69.

- [80]: De Calan L, Gayet B, Bourlier P, Perniceni P. Cancer du rectum : anatomie chirurgicale, préparation à l'intervention, installation du patient. EMC-Chirurgie 1 (2004) 275-292.
- [81]: Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. J Am Coll Surg 1995;181:335-346.
- [82]: Arbman G, Nilsson E, Halböök O, Sjödhäl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 1996;83:375-379.
- [83]: Kapiteijn E, Putter H, Van de Velde JH. Impact of the introduction and training of total mesorectal excision on recurrence and survival in rectal cancer in the Netherlands. Br J Surg 2002;89:1142- 1149.
- [84]: Wibe A, Rendedal PR, Svensson E et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 2002;89:327-334.
- [85]: Rullier A, Laurent C. Quels sont les critères de qualité de l'exérèse chirurgicale. Gastroenterol Clin Biol 2007 ; 31 :1534-1551.
- [86]: Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland JM. Pathological evidence in support of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. Br J Surg 1996;83:1112-1115.
- [87]: Quirko P, Dixon MF. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. Int J colorectal Dis 1988; 3:127-3.
- [88]: Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. Dis Colon Rectum 2007;50:168—75.

- [89]: Cha SS, Fitzgibbons RJ, Penberton JH, Wolfe B. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surgery* 1992 174: 27-32.
- [90]: Quirke P, Durey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 336: 996-9.
- [91]: Adam JJ, Mohamed MO, Martin IG, Final PJ, Johnson D, Quirke P. Role of circumferential margin in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707-11.
- [92]: Reynolds JV, Joyce WP, Dolan J, Sheahan K, Hyland J. Pathological evidence in support of total mesorectum excision in the management of rectal cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1112-5.
- [93]: Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH, Quirke P. Pathology review committee low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol* 2005;23:9257-64.
- [94]: Tilney HS, Rasheed S, Northover JM, Tekkis PP. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1723-9.
- [95]: Ghouti L, Portier G, Kirin S, Guimbaud R, Lazorthes F. Traitement chirurgical des récidives locorégionales du cancer du rectum. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:55-67.
- [96]: Wibe A, Syse A, Andersen E, Tretli S, Myrvold HE, Soreide O. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2004;47:48-58.

- [97]: Miles WE. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908; 2:1812-3.
- [98]: Mauvais F, Sabbagh C, Brehant O, Viart L, Benhaim T, Fuks D, Sinna R, Regimbeau JM. Amputation abdomino-périnéale dans la prise en charge des cancers du bas rectum (1): problématique carcinologique et technique d'exérèse. *Journal de Chirurgie Viscérale* (2011) 148, 98-107.
- [99]: Enker WE, Thaler HT, Cranor ML, Polyak T. Total mesorectal excision in the operative treatment of carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1995; 181:335-46.
- [100]: Rullier E, Laurent C, Bretagnol F, et al. Sphincter-saving resection for all rectal carcinomas: the end of the 2-cm distal rule. *Ann Surg* 2005 ; 241:465-469.
- [101]: Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominoperineal excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242:74-82.
- [102]: Wibe A, Moller B, Norstein J, et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer-implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit. *Dis Colon Rectum* 2002;45:857-66.
- [103]: Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303-12.
- [104]: Law WL, Chu KW. Abdominoperineal resection is associated with poor oncological outcome. *Br J Surg* 2004;91: 1493-9.
- [105]: Heald RJ, Smedh RK, Kald A, Sexton R, Moran BJ. Abdominoperineal excision of the rectum-an endangered operation. Norman Nigro Lectureship. *Dis Colon Rectum* 1997;40:747-51.
- [106]: Holms T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J . Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94:232-8.

- [107]: West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3517-22.
- [108]: Dehni N, McFadden N, McNamara DA, Guiguet M, Tiret E, Parc R. Oncologic results following abdominoperineal resection for adenocarcinoma of the low rectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46:867-74.
- [109]: Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive et de l'Association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique. *J Chir* 2009;146 (Suppl 2):S11-80.
- [110]: Rullier E, Goffre B, Bonnel C, Zerbib F, Caudry M, Saric J. Preoperative radiotherapy and sphincter-saving resection for T3 carcinomas of the lower third of the rectum. *Ann Surg* 2001;234:633-640.
- [111]: Bretagnol F, de Calan L. Chirurgie du cancer du rectum. *J Chir* 2006,143, N°6
- [112]: Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery. *Ann Surg* 2005; 242:472-7.
- [113]: Mellgren A, Sirivongs P, Rothenberger DA, Madoff RD, García-Aguilar J. Is a local excision adequate therapy for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1064-71.
- [114]: Nascimbeni R, Nivatvongs S, Larson DR, Burgart LJ. Long-term survival after local excision for T1 carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1773-9.
- [115]: Nash GM, Weiser MR, Guillem JG, et al. Long-term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:577-82.
- [116]: Winde G, Nottberg H, Keller R, Schmid KW, Bünte H. Surgical cure of early rectal carcinomas, vol T1. Transanal endo-scopic microsurgery vs anterior resection. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:969-76.

- [117]: Lee W, Lee D, Choi S, Chun H. Transanal endoscopic micro-surgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer. *Surg Endosc* 2003;17:1283-7.
- [118]: De Graaf EJ, Doornebosch PG, Tollenaar RA, et al. Transanal endoscopic microsurgery versus total mesorectal excision of T1 rectal adenocarcinomas with curative intention. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1280-5.
- [119]: You YN. Local excision: is it an adequate substitute for radical resection in T1/T2 patients. *Semin Radiat Oncol* 2011;21:178-84.
- [120]: You YN, Baxter NN, Stewart A, Nelson H. Is the increasing rate of local excision for stage I rectal cancer in the United States justified? A nationwide cohort study from the National Cancer Database. *Ann Surg* 2007; 245:726-33.
- [121]: Lartigau C, Lebreton G, Alves A. Exérèse locale du petit cancer du rectum. *Journal de Chirurgie Viscérale* (2013) 150, 348-355.
- [122]: Paty PB, Baron GM, Zakowski M et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. *Ann Surg* 2002;236:522-529.
- [123]: Hahnloser D, Wolff BG, Larson DW, Ping J, Nivatvongs S. Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise. *Dis Colon Rectum* 2005;48:429-37.
- [124]: Friel CM, Cromwell JW, Marra C, Madoff RD, Rothenberger DA, Garcia- Aguilar J. Salvage radical surgery after failed local excision for early rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:875-879.
- [125]: Doornebosch PG, Ferenschild FT, de Wilt JH, Dawson I, Tette-roo GW, de Graaf EJ. Treatment of recurrence after transanal endoscopic microsurgery (TEM) for T1 rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1234-9.
- [126]: Leung KL, Kwok SP, Lau WY, Meng WC, Chung CC, Lai PB. Laparoscopic-assisted abdominoperineal resection for low rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2000;14:67-70.

- [127]: Leung KL, Kwok SP, Lau WY, Meng WC, Lam TY, Kwong KH, et al. Laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma: immediate and medium-term results. *Arch Surg* 1997;132:761-4.
- [128]: Fleshman JW, Wexner SD, Anvari MP, LaTulippe JF, Birnbaum EH, Knoder IJ, et al. Laparoscopic vs Open abdominoperineal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:930-9.
- [129]: Milsom JW, Böhm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Streiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic vs conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187:46-54.
- [130]: Franklin JR, ME, Rosenthal D, Abrego-Medina D, Dorman JP, Glass JL, Norem R, et al. Prospective comparison of open vs. Laparoscopic colon surgery for carcinoma: five year results. *Dis Colon Rectum* 1996;39:S35-46.
- [131]: Hartley JE, Mehigan BJ, Qureshi AE, Duthie GS, Lee PW, Monson JR. Total mesorectal excision: assessment of the laparoscopic approach. *Dis Colon Rectum* 2001;44:315-21.
- [132]: Poulin EC, Schlachta CM, Grégoire R, Seshadri P, Cadeddu MO, Mamazza J. Local recurrence and survival after laparoscopic mesorectal resection for rectal adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2002; 16:989-95.
- [133]: Scheidbach H, Schneider C, Konradt J, Bärlehner E, Kölher L, Wittekind C, et al. Laparoscopic abdominoperineal resection and anterior resection with curative intent for carcinoma of the rectum. *Surg Endosc* 2002;16:7-13.
- [134]: Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, De Sanctis A, Campagnacci R, et al. Results of laparoscopic versus open resections for non early rectal cancer in patients with a minimum follow-up of four years. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1185-90.

- [135]: Morino M, Parini U, Giraudo G, Salval M, Brachet Contul R, Garrone C. Laparoscopic total mesorectal excision: a consecutive series of 100 patients. *Ann Surg* 2003;237:335-42.
- [136]: Leroy J, Jamali F, Forbes L et al. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery. *Surg Endosc* 2004;18:281-289.
- [137]: Porter GA, Soskolne GL, Yakimets WW, Newman SC. Surgeon-related factor and outcome in rectal cancer. *ann surg* 1998; 227: 157-67.
- [138]: Wide A, Eriksen MT, Syse A, Tretli S, Myrvold HE Sorreide O. On behalf of the Norwegian rectal cancer groupe. Fffect of hospital case locad on long-term outcome after standardization of rectal cancer surgry at a national level. *Br J surg* 2005; 92: 217-24.
- [139]: Mc Ardle GS, Hole DJ. Influance of colume and Specialization on survival following surgery for colorectal cancer. *Br J surg* 2004; 91: 610-7.
- [140]: Leblanc F, Laurent C, Rullier E. Peut-on se passer d'un curage ganglionnaire dans le cancer du rectum ? *J Chir* 2008 ;145, Hors Série IV.
- [141]: Pirro N, Sielezneff I, Ouaiissi M, Sastre B. Que savons-nous du drainage lymphatique du rectum ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009; 33:138-146.
- [142]: International Union against Cancer (UICC). Colon and rectum. In: Sobin LH, Wittekind CH, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley; 2002, p. 72-76.
- [143]: Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-900.

- [144]: Rullier A, Laurent C. Recommendations for clinical practice. Therapeutic choices for rectal cancer. What quality criteria are important for surgical excision of rectal cancer ? *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31(Special number 1), 1S34-35.
- [145]: Luna-Perez P, Rodriguez-Ramirez S, Alvarado I, Gutierrez dIB, Labastida S. Prognostic significance of retrieved lymph nodes per specimen in resected rectal adenocarcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Arch Med Res* 2003;34:281-6.
- [146]: Takahashi T, Ueno M, Azekura K, Ohta H. Lateral node dissection and total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:S59-68.
- [147]: Sugihara K, Kobayashi H, Kato T, Mori T, Mochizuki H, Kameoka S, et al. Indication and benefit of pelvic sidewall dissection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1663-72.
- [148]: Moriya Y, Hojo K, Sawada T, Koyama Y. Significance of lateral node dissection for advanced rectal carcinoma at or below the peritoneal reflection. *Dis Colon Rectum* 1989;32:307-15.
- [149]: Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Hase K. Prognostic determinants of patients with lateral nodal involvement by rectal cancer. *Ann Surg* 2001;234:190-7.
- [150]: Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, et al. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1274-80.
- [151]: Harnsberger JR, Vernava III VM, Longo WE. Radical abdominopelvic lymphadenectomy: historic perspective and current role in the surgical management of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:73-87.

- [152]: Eriksen MT, Wibe A, Syse A, Haffner J, Wiig JN. Inadvertent perforation during rectal cancer resection in Norway. *Br J Surg* 2004;91: 210-6.
- [153]: Jenner DC, de Boer WB, Clarke G, Levitt MD. Rectal washout eliminates exfoliated malignant cells. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1432-4.
- [154]: Sayfan J, Averbuch F, Koltun L, Benyamin N. Effect of rectal stump washout on the presence of free malignant cells in the rectum during anterior resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1710-2.
- [155]: Agaba EA. Does rectal washout during anterior resection prevent local tumor recurrence? *Dis Colon Rectum* 2004;47:291-6.
- [156]: Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, et al. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg* 2003;90:1261-6.
- [157]: Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH et al. anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potential curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004; 240:255-9.
- [158]: Chang SC, Lin JK, Yang SH, Jiang JK, Chen WC, Lin TC. Long-term outcome of anastomosis leakage after curative resection for mid and low rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1898-902.
- [159]: Petersen S, Freitag M, Hellmich G, Ludwig K. Anastomotic leakage: impact on local recurrence and survival in surgery of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:160-3.
- [160]: Eriksen MT, Wibe A, Haffner J, Wiig JN. Anastomotic leakage following routine mesorectal excision for rectal cancer in a national cohort of patients. *colorectal Dis* 2005; 51-7.

- [161]: Bibeau F, Rullier A, Jourdan MF, Hélène Frugier H, Palasse J, Leaha C, Gudin de Vallerin A, Rivière B, Bodin X, Perrault V, Céline Cantos, Lavail R, Boissière-Michot F, Azria D, Colombo PE, Rouanet P, Rullier E, Panis Y, Guedj N. Prise en charge des cancers du rectum localement avancés : quel rôle pour le pathologiste en 2011 ? *Annales de pathologie* (2011) 31, 433-441.
- [162]: Carrara A, Mangiola D, Pertile R, et al. Analysis of risk factors for lymph nodal involvement in early stages of rectal cancer: when can local excision be considered an appropriate treatment? Systematic review and meta-analysis of the literature *IntJ Surg Oncol* 2012;2012:438450, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/438450> [Epub 2012 Jun 19].
- [163]: Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45:200—6.
- [164]: Bach SP, Hill J, Monson JRT, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:280—90.
- [165]: Law WL, Chu KW. Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients. *Ann Surg* 2004; 240:260-8.
- [166]: Compton CC. Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002;2:149-60.
- [167]: Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH, et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg* 2002;195:33-40.
- [168]: Vaccaro CA, Bonadeo FA, Benati ML, Quintana GM, Rubinstein F, Mullen E, et al. Colorectal cancer staging: reappraisal of N/PN classification. *Dis Colon Rectum* 2004;47:66-9.

- [169]: Cecil TD, Sexton R, Moran BJ, Heald RJ. Total mesorectal excision results in low local recurrence rates in lymph node-positive rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1145-9.
- [170]: Kapiteijn E, van de Velde CJ. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82:995-1007.
- [171]: Bouzourene H, Bosman FT, Matter M, Coucke P. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. *Hum Pathol* 2003;34:541-8.
- [172]: Shia J, Guillem JG, Moore HG, Tickoo SK, Qin J, Ruo L, et al. Patterns of morphologic alteration in residual rectal carcinoma following preoperative chemoradiation and their association with long-term outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:215-23.
- [173]: Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688-96.
- [174]: Lasser P, Mankarios H, Elias D et al. Etude pronostique uni- et multifactorielle de 400 adénocarcinomes rectaux résequés, *J. Chir. (Paris)* 130 (1993), pp. 57-65
- [175]: Bachet JB, Rougier P, Gramont AD, André T. Rectal cancer and adjuvant chemotherapy: which conclusions? *Bull Cancer*. 2010; 97:107-22.
- [176]: Quasar Collaborative Group Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-9.

- [177]: Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radio-chemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracilbased chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379-86.
- [178]: Créhange G, Bosset JF, Maingon P. Chimioradiothérapie préopératoire des cancers du rectum : ce que laissent présager les études en cours et à venir. *Cancer/Radiothérapie* 15 (2011) 440-444
- [179]: De Bari B, Bosset JF, Gérard JP, Maingon P, Valentini V. État des lieux du traitement multidisciplinaire du cancer du rectum. *Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 711-720.
- [180]: Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borrás JM, et al. Scientific Committee. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* 2009;92:148-63.
- [181]: Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26.
- [182]: Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, et al. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2005;23:8512-9.
- [183]: Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol* 2007;17:2044-54.
- [184]: Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748-56.

- [185]: Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813-21.
- [186]: Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library; 2002 [Update Software].
- [187]: Pereira P, Ghouti L, Blanche J. Traitement chirurgical des récidives pelviennes à composante extraluminale de cancer du rectum : problématique carcinologique et techniques d'exérèse. *Journal de Chirurgie Viscérale* (2013) 150, 116-127.
- [188]: Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1599-606.
- [189]: Tepper JE, O'Connell M, Hollis D, Niedzwiecki D, Cooke E, Mayer RJ. Analysis of surgical salvage after failure of primary therapy in rectal cancer: results from Intergroup Study 0114. *J Clin Oncol* 2003;21: 3623-8.
- [190]: Delpero JR, Lasser P. Traitement à visée curative des récidives locorégionales des cancers du rectum. *Ann Chir* 2000 ; 125 : 818-24.
- [191]: Guivarc'h M, Sbai-Idrissi MS, Mosnier H. les reinterventions pour récidives locorégionales des cancers du rectum. *Chirurgie*, 1993-1994, 119, p62-66.
- [192]: Penna C, Nordlinger B. Conduite à tenir devant les métastases hépatiques des cancers colorectaux. www.bmlweb.org/du_st_antoine9924.html.
- [193]: Delva R, Pein F, Lortholary A, Gamelin E, Cellier P, Larra F. Métastases osseuses des cancers colorectaux : à propos de huit cas. *Rev Med Interne* 1993 ; 14 :223-228.

- [194]: Naggara O, Brami-Zylberberg F, Rodrigo S, Raynal M, Meary E, Godon-Hardy S, Oppenheim C et Meder JF. Imagerie des métastases intracrâniennes chez l'adulte. *J Radiol* 2006;87:792-806.
- [195]: Bellet D, Pecking A. Marqueurs tumoraux: utilisation clinique en 2008 et avancées. *Revue francophone des laboratoires* 2008 supplement au N° 399.
- [196]: Bon usage des Marqueurs Tumoraux. *Option Bio*. 2011 N° 454.
- [197]: Locker GY, Hamilton S, Jessup JM, Kemny N, Macdonald JS, Somerfield MR, Hayes DF, Bast RL. Jr ASCO 2006 update of recommendations for use of tumors markers. *Gastrointestinal cancer. J Clin. Oncol.* 24 (2006) 5313-5327.
- [198]: Ech N. Marqueurs des cancers digestifs. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 19 (2004) 279-285.
- [199]: Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994, 37 : 272-7.
- [200]: Arnaud JP, Thibaud D, Leguillou A, Bergamaschi R, Adloff M. A prospective study of current diagnostic procedures for assessment of hepatic metastases in colorectal cancers. *Eur J Surg Oncol* 1987, 13 : 355-8.
- [201]: Ohlsson B, Tranberg KG, Lundstedt C, Ekberg H, Hederstrom E. Detection of hepatic metastases in colorectal cancer: a prospective study of laboratory and imaging methods. *Eur J Surg* 1993, 159 : 275-81.
- [202]: Frenette PS, Thirlwell MP, Trudeau M, Thomson DM, Joseph L, Shuster JS. The diagnostic value of CA 27-29, CA15-3, mucin-like carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and CA 199 in breast and gastrointestinal malignancies. *Tumour Biol* 1994 ; 15 : 24754.
- [203]: VKH Wong, HZ Malik, ZZR Hamady, A Al-Mukhtar, D Gomez, KR Prasad, GJ Toogood and JPA Lodge. C-reactive protein as a predictor of prognosis following curative resection for colorectal liver metastases. *British Journal of Cancer* (2007) 96, 222 – 225.

- [204]: Shaheen Zakaria, MD, John H. Donohue, MD, Florencia G. Que, MD, Michael B. Farnell, MD, Cathy D. Schleck, BS, Duane M. Ilstrup, MS, and David M. Nagorney, MD. Hepatic Resection for Colorectal Metastases Value for Risk Scoring Systems? *Ann Surg* 2007;246: 183–191.
- [205]: Bruno FRIEDBERG, Joseph WATINE, Marcel MIEDOUGE. Métastases hépatiques non opérées des cancers colorectaux : valeur pronostique des variables biologiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2001, 25: 962–966.
- [206]: Reerink O, Mulder NH, Botke G, Sluiter WJ, Szabo BG, Plukker JT, et al. Treatment of locally recurrent rectal cancer, results and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:954–8.
- [207]: Schiessel R, Wunderlich M, Herbst F. local recurrence of colorectal cancer: effect of early detection and aggressive surgery. *Br J Surg* 1986; 73: 342–4.
- [208]: Miossec Avit S. Récidives locorégionales du cancer du rectum. Quel traitement leur proposer ? thèse de médecine n° 57. Année 2001.
- [209]: Keh O O, Edward L. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surgical Oncology* (2007) 16, 7–14.
- [210]: Tubiana JM, Deutch JP, Taboury J et al. Imagerie des métastases hépatiques des cancers Colorectaux. Diagnostic et résécabilité. Paris 1992, 60–75.
- [211]: Von Herbay A, Vogt C, Willers R, Haussinger D. Real-time imaging with the sonographic contrast agent SonoVue: differentiation between benign and malignant hepatic lesions. *J Ultrasound Med* 2004; 23: 1557–68.
- [212]: Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Detection of liver metastases: comparison of contrast-enhanced wideband harmonic imaging with conventional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2001; 20: 509–15.
- [213]: Woodward T, Menke D. Diagnosis of recurrent rectal carcinoma by EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2000;51:223–5.

- [214]: Hunerbien M, Totkas S, Moesta KT, Ulmer C. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the post-operative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgry* 2001; 129: 10-9.
- [215]: Hoeffel C, Marcus C, Arrivé L, Bouché O, Tubiana JM. Imagerie post opératoire de la chirurgie colorectale. *J Radiol* 2009;90:954-68.
- [216]: Weitz J, Koch M, Kienle P, Schrodell A, Willeke F, Benner A. Detection of hematogenous tumor cell dissemination predicts in patients undergoing surgical resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000; 232: 66-72.
- [217]: Guillamo JS, Emery E, Busson A, Lechapt-Zalcman E, Constans JM, Defer GL. Traitement actuel des métastases cérébrales. *revue neurologique* 164 (2008) 560 - 568.
- [218]: Markus J, Morrissey B, deGara C, Tarulli G. MRI of recurrent rectosigmoid carcinoma. *Abdom Imaging* 1997;22:338-42.
- [219]: Robinson P, Carrington BM, Swindell R, Shanks JH, O'Dwyer ST. Recurrent or residual pelvic bowel cancer: accuracy of MRI local extent before salvage surgery. *Clin Radiol* 2002;57:514-22.
- [220]: Torricelli P, Pecchi A, Luppi G, Romagnoli R. Gadoliniumenhanced MRI with dynamic evaluation in diagnosing the local recurrence of rectal cancer. *Abdom Imaging* 2003;28(1):19-27.
- [221]: Dicle O, Obuz F, Cakmakci H. Differentiation of recurrent rectal cancer and scarring with dynamic MR imaging. *Br J Radiol* 1999;72(864):1155-9.
- [222]: Staib L, Schirrmester H, Reske SN, Beger HG. Is (18)Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in recurrent colorectal cancer a contribution to surgical decision making? *Am J Surg* 2000;180(1):1-5.
- [223]: Nishie A, Stolpen AH, Obuchi M, Kuehn DM, Dagit A, Andresen K. Evaluation of locally recurrent pelvic malignancy: performance of T2- and diffusion-weighted MRI with image fusion. *J Magn Reson Imaging* 2008;28(3):705-13.

- [224]: Lambregts DMJ, Cappendijk VC, Maas M, Beets GL, Beets- Tan RGH. Value of MRI and diffusion-weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent rectal cancer. *Eur Radiol* 2011;21(6):1250-8.
- [225]: Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26(2):303-12.
- [226]: Ougolkov AV, Yamashita K, Mai M, Minamoto T. oncogenic betacatenin and MMP-7 (matrilysin) cosegregate in late-stage clinical colon cancer. *Gastroenterology* 2002; 122: 60-71.
- [227]: Tombal B, Rezazadeh A, Therasse P, et al. Magnetic resonance imaging of the axial skeleton enables objective measurement of tumor response on prostate cancer bone metastases. *Prostate* 2005;65:178-87.
- [228]: Freedman GM, Negendank WG, Hudes GR, et al. Preliminary results of a bone marrow magnetic resonance imaging protocol for patients with highrisk prostate cancer. *Urology* 1999;54:118-23.
- [229]: Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology* 2004;232:815-22.
- [230]: Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis- metaanalysis. *Radiology* 2005; 237: 123-131.
- [231]: Huchet V, Paycha F, Balogova S, Halimi A, Kerrou K, Pascal O, et al. TEP/ TDM au fluorure (18F) de sodium pour la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate. Description de l'étude Fluprostatic de comparaison de la TEP/TDM au fluorure (18F) de sodium à l'IRM corps entier dans cette indication. *Med Nuc* 2009;33:388-97.

- [232]: Moini S, Papathanassiou D, C. Bruna-Muraille C, Bouharati-Moussa K, Eymard JC, Savoye AM, Jouannaud C, Prévost A, Curé H, Liehn JC. Comparaison des performances diagnostiques de la TEP au FNa avec et sans scanner couplé dans la recherche de métastases osseuses. *Médecine Nucléaire* 37 (2013) 19-25.
- [233]: Bedenne L, Jouve JL. Surveillance de cancer colorectaux. *Presse médicale* 1999 ; 28 n° 12 : 651-656.
- [234]: Moffat FL, Pinski CM, Hammershaimb L et al. Clinical utility of external immunoscintigraphy with the IMMU-4. Technetium 99m Fab antibody fragment in patients undergoing surgery for carcinoma of the colon and rectum: results of a pivotal, phase III trial. *J. Clin Oncol* 1996; 14: 2295-305.
- [235]: Valk P, Abdella-Columna E, Tesar D et al Detection of recurrence rectal by FDG-PET. In patients with serum CEA elevation. *J. Nucl Med* 1998; 39: 135p.
- [236]: Lopez MJ. Multivisceral resections for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2001;76:1-5.
- [237]: Hocht S, Mann B, Germer CT, Hammad R, Siegmann A, Wiegel T, et al. Pelvic sidewall involvement in recurrent rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2004;19:108-13.
- [238]: Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, Hassan I, Haddock MG, O'Connell MJ, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 2003;237:502-8.
- [239]: Moriya Y, Akasu T, Fujita S, Yamamoto S. Total pelvic exenteration with distal sacrectomy for fixed recurrent rectal cancer in the pelvis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2047-53.
- [240]: Moore HG, Shoup M, Riedel E, Minsky BD, Alektiar KM, Ercolani M, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1599-606.

- [241]: Mariette C, Piessen G et al. résecabilité secondaire des métastases hépatiques initialement non résecables chez les patients porteurs d'un cancer colorectal : un véritable enjeu ! 111e Congrès Français de Chirurgie 2009. Journal de Chirurgie (2010) 147, Suppl. 3, S40-S54.
- [242]: Chimiothérapie et chirurgie : comment optimiser la résection des métastases hépatiques du cancer colorectal ? J Chir 2008,145 – Supplément 1.
- [243]: Adam R, Vibert E, Pitombo M. Chimiothérapie d'induction et chirurgie des métastases hépatiques du cancer colorectal. Bull Cancer 2006 ; 93 (spécial) : S45-9.
- [244]: Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. Surg Clin North Am 2004; 84 : 659-71.
- [245]: Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghemard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival Ann Surg 2004. 240644-657.
- [246]: Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 2005;16:1311-9.
- [247]: Quenet F, Nordlinger B, Rivoire M, et al. Resection of previously unresectable liver metastases from colorectal cancer (LMCRC) after chemotherapy (CT) with CPT-11/I-OHP/IV5FU (Folfinirox) : A prospective phase II trial. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3613.
- [248]: De La Cámara J, Rodriguez J, Rotellar F, et al. Triplet therapy with oxaliplatin, irinotecan, 5-fluorouracil and folinic acid within a combined modality approach in patients with liver metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3593.

- [249]: Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15:933-9.
- [250]: Alberts SR, Donohue JH, Mahoney MR, et al. Liver resection after 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) limited to the liver: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:2003 (abstract 1053).
- [251]: Zelek L, Bugat R, Cherqui D, et al. Multimodal therapy with intravenous biweekly leucovorin, 5-fluorouracil and irinotecan combined with hepatic arterial infusion pirarubicin in non-resectable hepatic metastases from colorectal cancer (a European Association for Research in Oncology trial). *Ann Oncol* 2003;14:1537-42.
- [252]: Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
- [253]: Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C, et al. First line infusion of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer: 4-day chronomodulated (FFL4-10) versus 2-day FOLFOX2. A multicenter randomized Phase III trial of the Chronotherapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 05963). *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3526.
- [254]: De Gramont A, Cervantes A, Andre T, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/IV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings;22(14S):3525.

- [255]: Van Cutsem E, Nowacki M, Lang, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 25(18S):4000.
- [256]: Mohiuddin M, Hayne M, Regine WF, Hanna N, Hagihara PF, McGrath P, et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1075-80.
- [257]: Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95:1144-50.
- [258]: Brouquet A, Mitry E, Benoist S. Intérêt de la chimiothérapie péri-opératoire dans la prise charge des métastases hépatiques résécables d'origine colorectale. *Journal de Chirurgie* (2010) 147, supplément 1, S1-S6.
- [259]: 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.
- [260]: Tanaka K, Adam R, Shimada H, Azoulay D, Levi F, Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003; 90: 963-9.
- [261]: Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004, 15: 460-6.

- [262]: Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008, 24: 118-24.
- [263]: Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M (2006) Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 243:1-7.
- [264]: Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-45.
- [265]: Dromain C, Caramella C, Dartigues P, Goere D, Ducreux M, Deschamps F. Métastases hépatiques, pulmonaires et péritonéales des cancers colorectaux. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle* (2014) 2211-5706.
- [266]: Austin KK, Solomon MJ. Pelvic exenteration with en bloc iliac vessel resection for lateral pelvic wall involvement. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(7):1223-33.
- [267]: Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I. Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:929-37.
- [268]: Weiser MR, Landmann RG, Wong WD, Shia J, Guillem JG, Temple LK, et al. Surgical salvage of recurrent rectal cancer after transanal excision. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1169-75.
- [269]: Shoup M, Guillem JG, Alektiar KM, et al. Predictors of survival in recurrent rectal cancer after resection and intraoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum* 2002;45(5):585-92.
- [270]: Mircea C, Mahaut L, Olivier O, Bertrand D. Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques. *Presse Med.* 2012; 41: 58-67.

- [271]: Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, Curley SA, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2006;10(1): 86-94.
- [272]: Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):379-84.
- [273]: de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248(4):626-37.
- [274]: Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137(7): 833-40.
- [275]: Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K et al. One thousand fiftysix hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138(11):1198-206 [discussion 1206].
- [276]: Gossot D, Brian E, Girard P. Résection chirurgicale des métastases pulmonaires : pour une approche moins invasive. *Rev Mal Respir Actual* 2010; 2 : 230-235.
- [277]: Pfannschmidt J, Muley T, Hoffman H, Dienemann H. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:732-9.

- [278]: Pop D, Venissac N, Leo F, Karimjee BS, Lopez S, Mouroux J. Le traitement chirurgical des métastases pulmonaires des cancers colorectaux. Les indications ont-elles évoluées ? *Annales de chirurgie* 129 (2004) 589-595.
- [279]: 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.
- [280]: Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goere D, Rouquie D, Ciuchendea R, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(10):1200-4.
- [281]: Goere D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013;257(6):1065-71.
- [282]: Cavallaro A, Modugno P, Specchia M, Pontenza AE, Loschiavo V, Colli R, et al. Isolated splenic metastasis from colon cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;23:143-6.
- [283]: Chekrine T, Tawfiq N, Benissa N, El Attar H, Bouchbika Z, Benchakroun N et al. Métastase splénique isolée métachrone d'un adénocarcinome colique. *Médecine Nucléaire* 36 (2012) 329-331.
- [284]: Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, et al. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:810-7.
- [285]: Vogelbaum MA, Suh JH. Resectable brain metastases. *J Clin Oncol* 2006;24:1289-94.

- [286]: Obert L, Jarry A, Lepage D, Jeunet L, Tropet Y, Vichard P, Garbuio P. Métastase osseuse du fémur traitée par enclouage centromédullaire : évaluation clinique et radiologique par le score de Tokuhashi: À propos de 24 patients. *Revue de Chirurgie Orthopedique et Reparatrice de l'appareil moteur*. Volume 91, Issue 8, Décembre 2005, Page 737-745.
- [287]: Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl. J Med* 1999, 341:2039-48.
- [288]: Folprecht G, Gruenberger T, Hartmann JT, et al. Randomized multicenter study of cetuximab plus FOLFOX or plus FOLFIRI in neoadjuvant treatment of non resectable colorectal liver metastases (CELIM-STUDY). *Ann Oncol* 2008, 19 (Suppl. 8) : viii 168.
- [289]: Maindrault-Goebel F, Lledo G, Chibaudel B, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, Mabro M, Artru P, Louvet C, De Gramont A. Final results of OPTIMOX2, a large randomized phase II study of maintenance therapy of chemotherapy-free intervals (CFI) after FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer (MRC): a GERCOR study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007, 25: 4013.
- [290]: Labianca R, Floriani I, Cortesi E, Isa L, Zaniboni A, Marangolo M, Frontini L, Barni S, Beretta GD, Sobrero A. Alternating versus continuous «FOLFIRI» in advanced colorectal cancer (ACC): A randomized «GISCAD» trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006, 24:3505.
- [291]: M. Ducreux, V. Boige, D. Malka, P. Burtin. Le traitement médical des cancers colorectaux métastatiques en 2009: quels traitements pour quels patients ? *Post'U* (2009), 56-64.

- [292]: Mannaerts GH, Rutten HJ, Martijn H, Hanssens PE, Wiggers T. Comparison of intraoperative radiation therapy-containing multimodality treatment with historical treatment modalities for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:1749-58.
- [293]: Haddock MG, Gunderson LL, Nelson H, Cha SS, Devine RM, Dozois RR, et al. Intraoperative irradiation for locally recurrent colorectal cancer in previously irradiated patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1267-74.
- [294]: Nuyttens JJ, Kolkman-Deurloo IK, Vermaas M, Ferenschild FT, Graveland WJ, De Wilt JH, et al. High-dose-rate intraoperative radiotherapy for close or positive margins in patients with locally advanced or recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:106-12.
- [295]: Lorchel F, Crehange G, Dumas JL, Chaigneau L, Servagi S, Bosset JF. Récidives locorégionales des cancer du rectum : place de la radiothérapie. *Bulletin du Cancer*. Volume 91, Numéro 11, 2004 ; 833-8.
- [296]: Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2009;19:1206-13.
- [297]: Gillams AR, Lees WR. Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:712-7.
- [298]: de Baere T. Traitement des métastases hépatiques par radiofréquence. *Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 339-343.
- [299]: Palussière J, Descat E, Cornélis F. Oligométastases : prise en charge thérapeutique à visée curative ? Radiofréquence pulmonaire. *Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 348-350.

- [300]: de Baère T, Palussière J, Aupérin A, Hakime A, Abdel-Rehim M, Kind M, et al. Midterm local efficacy and survival after radiofrequency ablation of lung tumors with minimum follow-up of 1 year: prospective evaluation. *Radiology* 2006;240:587-96.
- [301]: Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Percutaneous radiofrequency ablation of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: prognostic determinants for survival. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1529-37.
- [302]: Yamakado K, Inoue Y, Takao M, Takaki H, Nakatsuka A, Uraki J, et al. Long-term results of radiofrequency ablation in colorectal lung metastases: single center experience. *Oncol Rep* 2009;22:885-91.
- [303]: Castaing D, Adam R, Azoulay D, Wicherts DA. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery* 2010, 97: 240-250.
- [304]: C. Lim, O. Farges. Embolisation portale avant hépatectomie pour métastases hépatiques d'origine colorectale : rationnel, indications, techniques, complications et résultats. *Journal de Chirurgie Viscérale* (2012) 149, 94-106.
- [305]: Dzodic R, Gomez-Abuin G, Rougier P, Bonnay M, Ardouin P, Gouyette A, et al. Pharmacokinetic advantage of intra-arterial hepatic oxaliplatin administration: comparative results with cisplatin using a rabbit VX2 tumor model. *Anticancer Drugs* 2004;15(6):647-50.
- [306]: Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Hussein F, et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4881-7.

- [307]: Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere D, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):219-26.
- [308]: Goere D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, et al. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2010;251(4):686-91.
- [309]: Adam R, Akpınar E, Johann M, Kunstlinger F, Majno P, Bismuth H. Place of cryosurgery in treatment of malignant liver tumors. *Ann Surg* 1997 ; 225 : 39-48.
- [310]: Rivoire M, Voiglio EJ, Kaemmerlen P, Molina G, Treilleux I, Finzy J, et al. Hepatic cryosurgery precision : evaluation of ultrasonography, thermometry and impedanceometry in a pig model. *J Surg Oncol* 1996, 61: 242-8.
- [311]: Gignoux BM, Ducerf C, Mabrut JY, Rivoire M, Rode A, Baulieux J. Cryochirurgie des cancers primitifs et métastatiques du foie. *Ann Chir* 2001, 126 : 50-9.
- [312]: Rostaing-Rigattieri S, Guerin J. Douleurs cancéreuses : bonnes pratiques cliniques de prise en charge, gestions des opioïdes forts. *Presse Med.* 2014; 43: 252-262
- [313]: Caraceni A, Pigni A, Brunelli C. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:402-9.
- [314]: Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. For the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). *Lancet Oncol* 2012;13:e58-68.

- [315]: Maltoni M, Scarpi E, Modonesi C, Passardi A, Calpona S, Turriziani A et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a twostep vs. three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005;13:888-94.
- [316]: Boyle KM, Sagar PM, Chalmers AG, Sebag-Montefiore D, Cairns A, Eardley I. Surgery for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48:929-37.
- [317]: Nordlinger B, Vaillant JC. Repeat resections for recurrent colorectal liver metastases. *Cancer treat Res* 1994; 69:57-61.
- [318]: Pessaux P, Lermite E, Brehant O, Tuech JJ, Lorimier G. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2006; 93:1-7.
- [319]: Ike H, Shimada H, Ohki S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Fujii S. Outcome of total pelvic exenteration for locally recurrent rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50:700-3.
- [320]: Gena P Kanas, Aliko Taylor, John N Primrose, Wendy J Langeberg, Michael A Kelsh, Fionna S Mowat, Dominik D Alexander, Michael A Choti, Graeme poston. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and metaanalysis of prognostic factors. *Clinical Epidemiology* 2012: 4 283-301.

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION

IDENTITE

Nom et prénom :

Age :

IP :

service :

Sexe : M : 1 / F : 2

Origine :

Numéros de téléphones : GSM :

Fix :

ANTECEDENTS :

Personnels : absents : 0 / polypes : 1 / RCH : 2 / Crohn : 3

Familliaux : absents : 0 / PAF : 1 / CCR : 2 / autres :

Degré de parenté si présent :

COMORBIDITES : diabète : 1/ HTA : 2/ Cardiopathies : 3/ Pathologies pulmonaires : 4/

Autres :

TUMEURE PRIMITIVE

SIEGE : Haut rectum 1 Moyen Rectum 2 Bas Rectum 3

Distance de la MA en cm :

Aspect macroscopique : Végétant : 1/ Ulcéro-Bourgeonnant : 2/ Infiltrant : 3

U-B sténosant franchissable : 4 / U-B sténosant infranchissable : 5

Métastases à distance synchrones : Foie : 1/ Poumon : 2 Os : 3/ Autre :

PIECE CHIRURGICALE

Macroscopie :

Type de résection :

Taille tumorale : cm Circonférence : ¼ ½ ¾ 4/4

Limite radiaire (clearance):mm

Limite périphérique :mm

Siège : Haut rectum1, Moyen Rectum2, Bas Rectum3

Limites longitudinales : proximale :mm, distale :mm.

Perforation : oui1 / non0

Obstruction : oui1 / non0

Dilatation proximale : oui1 / non0

Etat de la muqueuse à distance : saine1, congestive2, hémorragique3, ulcérée4, polype5, polypose 6

Extension aux structures adjacentes : oui1/non0 (si oui laquelle ?) :

Nombre de ganglions lymphatiques prélevés :

Histologie :

Type histologique : adénocarcinome¹, adénocarcinome mucineux², carcinome à cellules indépendantes³, carcinome adénosquameux⁴, carcinome médullaire⁵, carcinome indifférencié⁶.

Degré de différenciation : bien 1 / moyen 2 / peu³ / indifférencié 4

Présence d'un composant colloïde muqueuse : oui¹ / non⁰ (si oui quel est son% :.....%) :

Présence d'une composante à cellules indépendantes : oui¹ / non⁰ (si oui quel est son% :.....%) :

Stroma : inflammatoire¹, scléreux², mucineux³.

Présence d'embolies vasculaires : oui¹/non⁰.

Présence d'engrainements péri nerveux : oui¹ /non⁰

Etat des limites chirurgicales : Proximale : saine⁰/tumorale¹,
Distale : saine⁰/ tumorale¹.

Niveau d'invasion : muqueuse¹ / sous muqueuse² / musculieuse³ / sous séreuse⁴ / péritoine⁵/ structures adjacentes⁶.

Nombre de ganglions métastatiques :..... sur.....ganglions

Présence d'effraction capsulaire : oui¹/non², nombre de ganglions avec effraction capsulaire.....

Lésions associées : Absence¹, tumeur synchrone 2 , adénome³, adénomatoze⁴, polype juvénile⁵, polypose juvénile⁶, polype hyperplasique⁷, polypose hyperplasique⁸, sd peutz jehghers⁹, MICI¹⁰, ulcération(s)¹¹, autres¹²

En cas de polype ou de tumeur le Siège est: Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoidé⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸, multiples⁹.

Présence d'une localisation péritonéale : oui¹, non⁰

En cas de traitement néo-adjuvant : Réponse thérapeutique : Dvorak 0 1, 2, 3, 4

TNM

(y) pTN....M....

Sites métastatiques si M+.....

TRATEMENT CHIRURGICAL INTIAL

Dates d'opérations : Exérèse//___/___/___,

Type d'exérèse :Coloproctectomie_Totale :1/Résection Antérieure 2, Résection intersphinctériens : 3 / AAP : 4

Rétablissement de continuité: ACR : 1 / ACA : 2 / AIA : 3 / CPC : 4 / CIGD : 5 / BABCOCK : 6 / HARTMAN : 7

Résection du mésorectum : totale : 1/ partielle : 2/ non précise : 3

Résection de métastases : metastactomies hépatiques

TRAITEMENT NEO ADJUVANT

Radiothérapie exclusive :

Dose total :

Fractionnement :

Radio-chimiothérapie concomitante :

Dose totale :

Fractionnement :

Type de chimiothérapie :

TRAITEMENT ADJUVANT

Chimiothérapie adjuvante :

Protocoles : LV5FU 2 : 1 / Fufol: 2 / Folfox4 : 3 / Folfox6 : 4 / Folfox+ bevacizumab :5 /
Folfox+ cetuximab : 6 / Folfiri : 7 / Folfiri+bevacizumab : 8 / Folfiri+ cetuximab : 9 /
Xeloda : 10 / Xelox : 11 / Xeliri : 12 / Xelox+bevacizumab : 13 / Xelox+cetuximab : 14
/Irinotecan : 15 / Irinotecan+ cetuximab: 16 / Raltitrexed: 17 / Folfirinox: 18 /
Xeliri + bevacizumab : 19

RECIDIVE

Délai de survenue (en mois) : Date :

Localisation : locale : endo lum

Hépatique

Cérébrale

exo lum

pulmonaire

péritonéale

osseuse

autres :

Circonstance de survenue : suivi 1

signes cliniques 2

Manifestations cliniques :

Douleur pelvienne : présent 1

absent 0

Sx digestif : Douleur HD 1

rectorragies 2

Sd occlusif 3

sd rectal 4

HMG 5

ictère 6

Sx urinaires : Dysurie 1

hématurie 2

RAU 3

dl lombaire 4

sx gynécologie : métrorragies 1

leucorrhées 2

Sx neurologique : crise convul 1

paralysie 2

Paresthésie 3

sd HTIC 4

Hallucination 4

Douleur osseuse : présent 1

absent 0

BILAN BIOLOGIQUE

Bilan hépatique : fait 1 non fait 0
Transaminases : normaux 0 élevés 1
Bilan de choléstase : normal 0 élevé 1

Marqueurs tumoraux :

ACE au moment du dg : normal 0 élevé 1
CA19-9 au moment du dg : normal 0 élevé 1

COLOSCOPIE :

Faite 1 non faite 0

Aspect : bourgeonnant 1, Ulcéro-bourgeonnant 2, infiltrant 3, ulcéro-infiltrant 4, sténose 5

Siège : au niveau de l'anastomose 1 exrta anastomotique 2

Distance MA : cm

Biopsie : faite 1 non faite 0

Résultats :

IMAGERIE

Echographie : non faite 0 abdominale 1 endorectale 2

N (nombre) : 1 nodule : 1 / 2 nodules : 2 / 3 nodules : 3 / plus de 3 nodules : 4

T (taille) : <2cm : 1 / 2cm < T < 5cm : 2 / T > 5cm : 3

S (siège) : sgmt 1 : 1 / sgmt 2 : 2 / sgmt 3 : 3 / sgmt 4 : 4 / sgmt 5 : 5 / sgmt 6 :

6 / sgmt 7 : 7 / sgmt 8 : 8 /

Tomodensitométrie : Non faite : 0 / Faite et normale : 1 / anormale : 2

N (nombre) : 1 lésion : 1 / 2 lésion : 2 / 3 lésion : 3 / plus de 3 lésion : 4

T (taille) : <2cm : 1 / 2cm < T < 5cm : 2 / T > 5cm : 3

S (siège) : hépatique : 1 / pul : 2 / CP : 3 / PELV : 4 / cérébrale : 5 /

splénique : 6 / ADP : 7 / multiples : 8

IRM : Non faite : 0 / Faite et normale : 1 / anormale : 2

N (nombre) : 1 lésion : 1 / 2 lésion : 2 / 3 lésion : 3 / plus de 3 lésion : 4

T (taille) : <2cm : 1 / 2cm < T < 5cm : 2 / T > 5cm : 3

S (siège) : hépatique : 1 / pul : 2 / CP : 3 / PELV : 4 / cérébrale : 5 / splénique : 6 /

ADP : 7 / multiples : 8

SCINTIGRAPHIE : Non faite : 0 / Faite et normale : 1 / anormale : 2

TARAITEMENT

Résécabilité initiale : initialement résécables : 1 / potentiellement résécables

2 / Définitivement non résécables : 3 / non précis : 4

Raisons de non résécabilité : Localement avancé : 1 / multiplicité des lésions : 2 /

métastases à distance non résécables : 3 / anesthésie impossible : 4 / rapports vasculaires :

5/ atteinte ganglionnaire pédiculaire ou coeliaque : 6/ chimio en cure : 7/ PDV : 8/ DCD :
9

Chimiothérapie néo adjuvante : faite : 1/ non faite : 0

1^{er} ligne 2^{eme} ligne

Protocoles : LV5FU 2 : 1 / Fufol: 2 / Folfox4 : 3 / Folfox6 : 4 / Folfox+ bevacizumab : 5 /
Folfox+ cetuximab : 6 / Folfiri : 7 / Folfiri+bevacizumab : 8 / Folfiri+ cetuximab : 9 /
Xeloda : 10 / Xelox : 11 / Xeliri : 12 / Xelox+bevacizumab : 13 / Xelox+cetuximab : 14 /
Irinotecan : 15 / Irinotecan+ cetuximab: 16 / Raltitrexed: 17 / Folfirinox: 18 / Xeliri +
bevacizumab :19.....

Radiothérapie : faite : 1/ non faite : 0

Dose : /fractionnement :

Evolution biologique : Marqueurs tumoraux : ACE : diminution : 1/stabilisation : 2

/augmentation : 3/ CA 19_9 : diminution : 1/stable : 2 /augmentation : 3

Evolution radiologique : Diminution de la taille des lésions: 1/ Augmentation de la taille des
lésions: 2/Apparition d'autres lésion métastatiques: 3 / stabilisation : 4

Résécabilité secondaire : résécables : 1 /Non précisé : 2 / non résécables : 0/

Traitement chirurgical :

A visée curative

Type de résection chirurgicale: métastasectomie : 1 / ségmantectomie : 2 / AAP : 3 /
résection tumorale : 4 / autres :

A visée palliative : colostomie 1 / néphrostomie 2 / colostomie + néphrostomie 3 /
réduction tumorale 4

Mortalité post opératoire : oui : 1/non : 0

Morbidité post opératoire :

Complication majeure : hémorragique : 1/ infectieuse : 2/ biliaire: 3/insuffisance hépato
cellulaire : 4/ infection de la paroi : 5/ trouble urologique 6 / gynécologique 7 / autre

anatomopathologique : Marge de résection : Positive : 1 / Négative : 0

Métastase : 1/ pas de métastase : 0/

Chimiothérapie adjuvant : faite : 1 / non faite : 0/

Protocoles : LV5FU 2 : 1 / Fufol: 2 / Folfox4 : 3 / Folfox6 : 4 / Folfox+ bevacizumab :5 /
Folfox+ cetuximab : 6 / Folfiri : 7 / Folfiri+bevacizumab : 8 / Folfiri+ cetuximab : 9 /
Xeloda : 10 / Xelox : 11 / Xeliri : 12 / Xelox+bevacizumab : 13 / Xelox+cetuximab :14 /
Irinotecan : 15 / Irinotecan+ cetuximab: 16 / Raltitrexed: 17 / Folfirinox: 18 / Xeliri +
bevacizumab :19.....

Récidive : absence : 0/ locale : 1/hépatique : 2/ extra hépatique : 3 / Intervalle
libre :

Attitude thérapeutique : chirurgie avec chimiothérapie : 1/ chirurgie sans chimiothérapie :
2/ chimiothérapie palliative: 3/

Survie en mois: globale avec récidence

Décédé : envie 0 / décédé 1 / PDV 2