

ANNEE: 2014

THESE N°: 155

**FACTEURS PREDICTIFS DE LA REPONSE COMPLETE
APRES TRAITEMENT NEOADJUVANT
DANS LE CANCER DU RECTUM**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr. Guy Blaise MANZEKI

Né le 26 Mai 1978 à Lébamba

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Cancer du rectum – Adénocarcinome – Traitement néoadjuvant –
Réponse complète – Facteurs prédictifs.

JURY

Mr. A. BELKOUCHI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. H. O. EL MALKI

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. N. BENJAAFAR

Professeur de Radiothérapie

Mr. A. ZENTAR

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. L. IFRINE

Professeur de Chirurgie Générale

Mr. R. MOHSINE

Professeur de Chirurgie Générale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie - Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSALD Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie



Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie



Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie

Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis

Gynécologie-Obstétrique
Urologie

Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL MOUSSAIF Hamid

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie



Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie

Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah

Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale



Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophthalmologie

Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENHALIMA Hanane
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disposition)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. ESSAMRI Wafaa
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. GHADOUANE Mohammed*
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique

Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie



Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique



Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique



Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie



Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

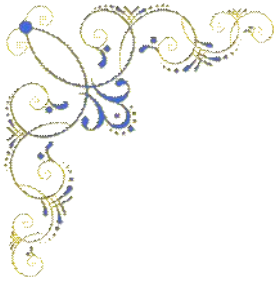


*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*



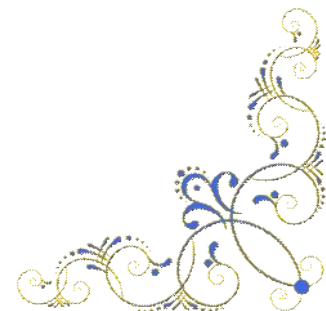
Dédicaces

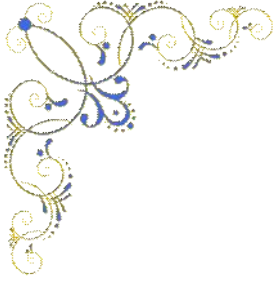




A
Dieu

*Je Te remercie, de m'avoir accordé la vie, et la force
nécessaire afin d'achever cette course.
Tu as déployé, sans ménage, les moyens adéquats rien
que pour ma réussite.
Reçois en ceci, l'expression de ma reconnaissance !*



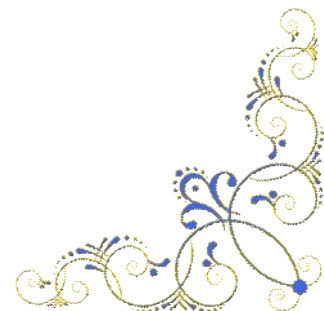


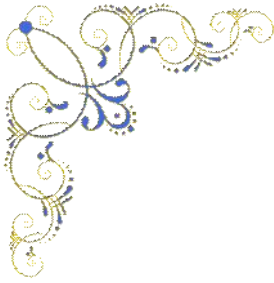
A
Mon pays le Gabon

*Pour m'avoir tant donné,
que Dieu te le rende au centuple !*

Au
Royaume du MAROC

*Terre d'accueil, et de formation,
que Dieu te bénisse !*

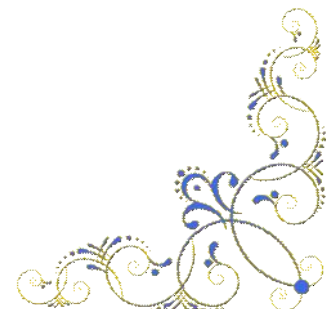


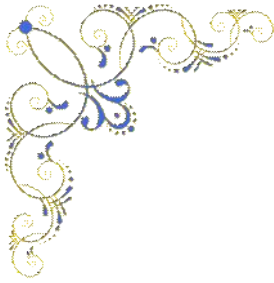


A
Son Excellence

Ali Ben BONGO ONDIMBA
Président de la république Gabonaise

*En témoignage aux efforts d'émergence, et de
notre grand respect.*





A
Sa Majesté le Roi MOHAMED VI
Roi du Maroc

Que Dieu glorifie son règne et le préserve !

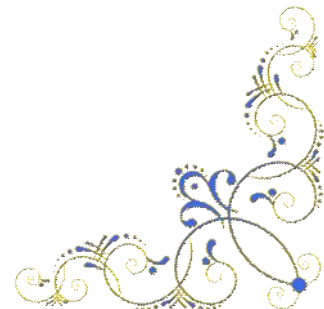


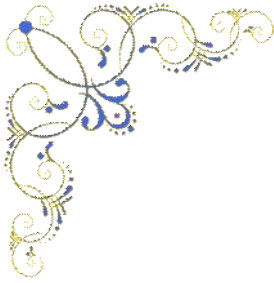


A son Excellence Monsieur
Abdu Razzaq Guy KAMBOGO

*Ambassadeur Extraordinaire et Plénipotentiaire Haut
Représentant de la République Gabonaise
près le Royaume du Maroc*

« Que Dieu veille sur vous ! »





A Monsieur le Colonel

Jean Bernard NGUEMA BILONG

*Attaché de défense et des forces armées, conseiller militaire
près l'ambassade du Gabon au Maroc*

« Profonds respects »

A Monsieur

Barthélémy LÉBOUSSI

Conseiller, chargé de la chancellerie et des affaires consulaires

*Au corps diplomatique de l'ambassade du Gabon au Maroc et
à tout le personnel*

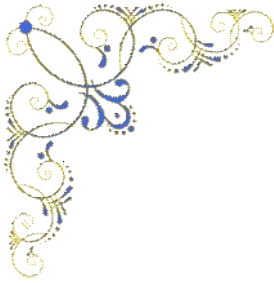
Pensée particulière à

Monsieur Pierre Isidore DICKA,

Madame Maunick NDENDE,

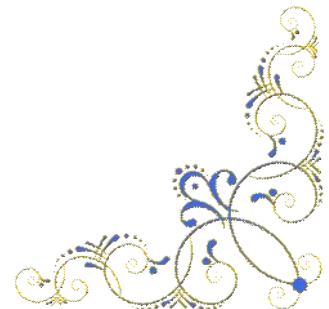
Monsieur Nestor NGOUONI.

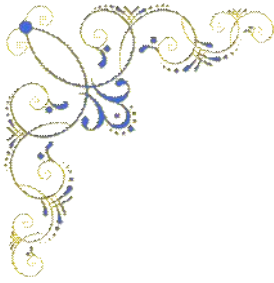




*A mon père Feu **MANZEKI LEON** et à
ma mère **Madeleine MAKITA***

*Vous m'avez donné vie, porté et supporté.
Le peu de temps passé à vos côtés m'a façonné et appris à
affronter la vie avec ses hauts et ses bas.
Les sacrifices que vous avez faits n'ont pas été vains.
Que Dieu me donne la grâce de t'accompagner le temps que
Dieu nous accordera de vivre !*



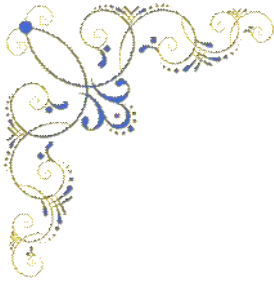


*A Papa **Flavien NZENGUI NZOUNDOU***

Tu as été la première personne à croire en ce que j'étais capable. Tes conseils m'ont porté durant tout ce parcours. Je les garde comme des perles précieuses. Tu as une grande part de ce que je suis devenu.

Considère en ce travail, l'estime que j'ai pour toi et ma profonde reconnaissance.





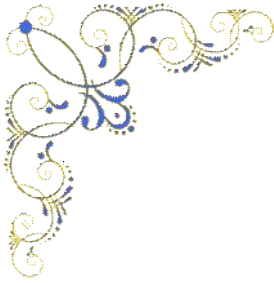
*A mon épouse Malory J. PAMBAULT ENOMBO et à ma
fille Maguiel Kelchite MANZEKI*

*Vous faites partie de moi, et comme à vous-mêmes, vous
avez été patientes, compréhensives.*

Que dire si ce n'est merci, pour le soutien.

*Recevez le témoignage de mon amour en ces quelques lignes,
et qu'au temps juste, Dieu nous rassemble !*





*A mes frères : Jonas, Manys, Pierre, Jean, Jacob, Fabrice,
Joseph Lande, Herbert, Herve, Ance Francis, Franck,*

*A mes sœurs : Evelyne, Madeleine, Albertine, Matsanga,
Ursule, Sylvie, Nadine, Nadia.*

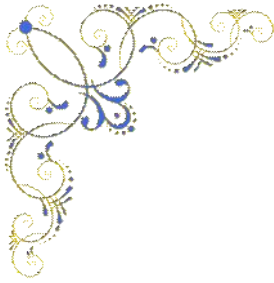
*A mes beaux-frères PANZOU MOUBALI Lambert,
ETOUGNE.*

*Merci pour toutes vos prières et paroles d'encouragement
dans les moments troubles, comme paisibles.*

*A mes Oncles et Tantes, merci de m'avoir soutenu de près
ou de loin.*

*A mes neveux et nièces,
Que ce travail vous inspire dans tous les challenges de la
vie quotidienne !*





Aux Pasteurs

*Yves VORS et famille, Philippe SHEMAO et famille,
Doudou et Arlette LUNGU, Fanon LUNZITISA et
famille, Aimé BAMFUMULAU et famille ;*

Aux frères

Uchenna et famille, Clément YORO et famille ;

A la famille KOUADIO ;

Aux frères et sœurs en Christ.

*Vous avez été pour moi, un soutien indéfectible. Les mots
sont peu pour exprimer ce que vous êtes et avez fait.
Recevez l'expression de ma reconnaissance.*





*A mes Anciens de l'Ecole Royale de Service de Santé
Militaire. Je chérirai tout ce que j'ai appris de vous.
En témoignage de ma profonde gratitude.*

*A mes promos, Mame Bou KOUNTA, DAO Ibrahim,
Marc FORGO, Francis SIPO'O MANTILE, Aichatou
OUSMANE, Crépin OLLENDE, Teddy ATANI, Fidèle
MIYABE, Rodrigue MBAGUI, Régine LASSEGUE,
Valeri MOUSSOUNDA, Ephrem MBOU EKAMBOU,
Ludjer MPIGA EKAMBOU, Edde Ould Die,
Moulay HACHIM, Ould De SOUIDATH,*

*Plus que des promos vos êtes pour moi des frères et des
sœurs, que le temps et la distance n'altèrent guère ce lien.
Que Dieu nous préserve dans nos différentes carrières
professionnelles !*

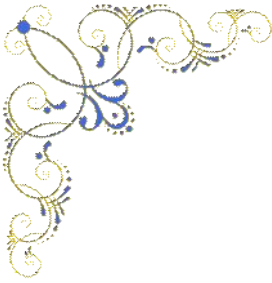
*A mes jeunes.
Que ce travail soit pour vous un model de persévérance !*





Remerciements





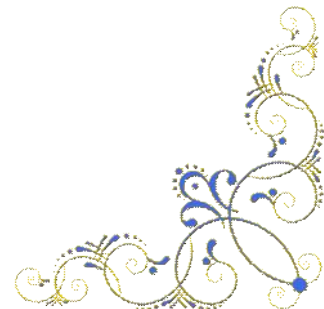
A notre maître et président du Jury
Monsieur BELKOUCHI Abdelkader
Professeur de chirurgie générale

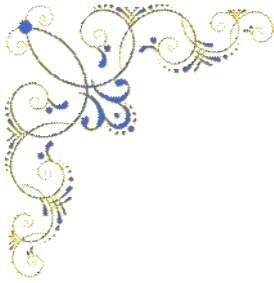
Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents qui sont passés par votre service.

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.

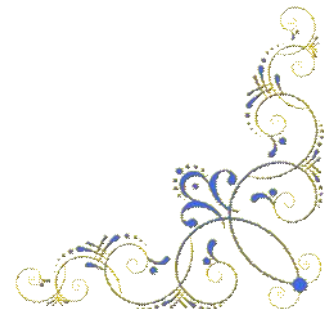


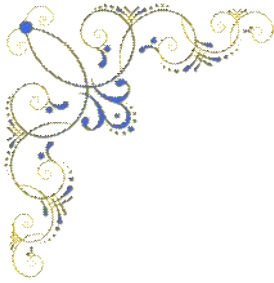


A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur EL MALKI Hadj Omar
Professeur de chirurgie générale

Vous nous avez inspiré le sujet de thèse, vous nous avez guidé tout au long de son élaboration, avec bienveillance et compréhension, flexibilité, disponibilité et confiance ont été les qualités les plus marquantes au cours de cette collaboration. Votre accueil si simple, pour l'un de vos élèves, vos qualités humaines rares, vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour notre vie professionnelle et privée.

Veillez accepter ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et l'expression de notre profonde reconnaissance.



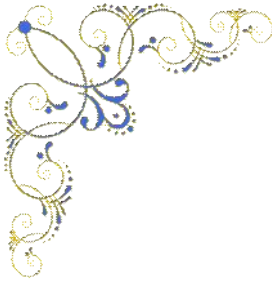


A Notre maître et juge de thèse
Monsieur BENJAAFAR, Noureddine
Professeur de radiothérapie

*Nous sommes particulièrement heureux et honorés que
vous ayez bien accepté de juger notre thèse.
Nous avons été particulièrement touché par la
simplicité, la gentillesse et la rigueur de travail qui
vous caractérisent.*

*Permettez nous de vous exprimer notre profond
respect et vive reconnaissance.*



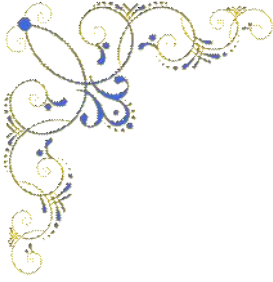


A Notre maître et juge de thèse
Monsieur ZENTAR Azziz
Professeur de chirurgie générale

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger
parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été
impressionné par vos qualités humaines et
professionnelles.*

*Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et nos
profonds respects.*



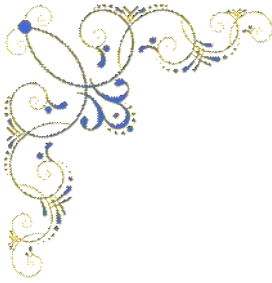


A Notre maître et juge de thèse
Monsieur MOHSINE Raouf
Professeur de chirurgie générale

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

*Nous sommes très reconnaissants de la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail.
Veuillez croire, cher maître, à l'assurance de notre respect et notre considération.*

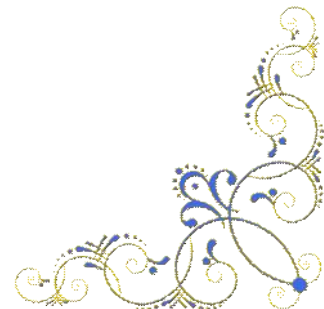




A Notre maître et juge de thèse
Monsieur IFRINE Lahssan
Professeur de chirurgie générale

*Votre dévouement, votre amabilité et vos remarquables
qualités humaines et professionnelles ont toujours
suscité notre admiration et notre respect.*

*Veillez trouvez dans ce travail, un modeste
témoignage de notre grande estime.*



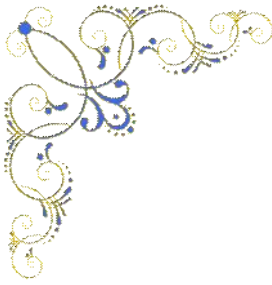


A Monsieur Amine BENKABBOU
Professeur Assistant en chirurgie générale
Votre simplicité et dévouement à ce travail nous a
marqué tout au long de ce travail.
Sincères remerciements.

A Monsieur Amine SOUADKA,
Professeur assistant en chirurgie générale
Vous avez été à mes côtés jusqu'au bout de ce travail.
Nous gardons en mémoire
vos qualités professionnelles et pédagogiques.
Considérez en ceci, la manifestation de nos sincères
remerciements.

A Monsieur Serji BADR
Professeur Assistant en chirurgie générale
En plus de votre brillant encadrement,
votre générosité nous a impressionné.
Recevez en ces quelques mots
l'expression de nos sincères remerciements.





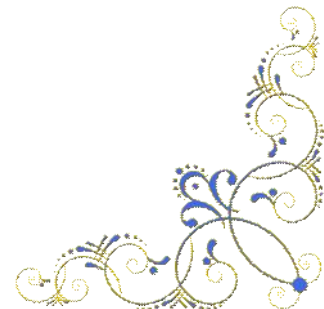
Au

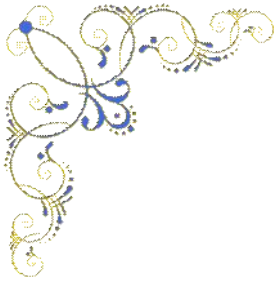
*Dr Etienne OGANDAGA, Dr Christian LOLEKE,
Dr Ibtissam IBRAHIM ZAARI*

A

*François Bertin EBO'O, Elysée SYONDONG BEFIO,
Régine Kaïda LASSEGUE,
Alix Dannicka MOUNDOUNGA.*

*Les mots me manqueront pour vous témoigner ma
reconnaissance. Sans vous ce travail serait un brouillon.
Que Dieu vous bénisse abondamment !*





*Au personnel du service de chirurgie « A » de l'hôpital
Ibn Sina de Rabat
Profonds remerciements.*

*A tous les patients sans lesquels ce travail n'aurait pas
eu lieu. Que Dieu vous accorde la guérison !*

*A tous ceux qui de près ou de loin ont contribué d'une
manière ou d'une autre à l'élaboration de cette thèse.
Que Dieu vous bénisse !*





Sommaire



SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	2
2	MATERIEL ET METHODES	5
2.1	Matériel.....	5
2.1.1	Type d'étude	5
2.1.2	Critères d'inclusion.....	5
2.1.3	Critères d'exclusion.....	6
2.2	Méthodologie.....	6
2.2.1	Recueil des données.....	6
2.2.2	Classification TNM pré-thérapeutique	7
2.2.3	Traitement néoadjuvant	8
2.2.4	Traitement chirurgical	15
2.2.5	Examen anatomopathologique	26
2.2.6	Evaluation de la réponse tumorale	30
2.2.7	Morbidité, mortalité et suivi post-thérapeutique.....	36
2.3	Analyse statistique	38
3	RESULTATS	40
3.1	Données démographiques.....	40
3.2	Caractères cliniques, paracliniques thérapeutiques.....	42
3.2.1	Cliniques.....	42
3.2.2	Paraclinique	43
3.2.3	Histologie initiale	43
3.2.4	Traitement.....	46
3.3	Réponse tumorale après traitement	48
3.4	Morbidité, mortalité et récurrence tumorale.....	50
3.5	Facteurs prédictifs.....	51

3.5.1	Analyse univariée.....	51
3.5.2	Analyse multivariée.....	51
4	DISCUSSION	54
4.1	Réponse complète et facteurs prédictifs.....	54
4.2	Facteurs prédictifs.....	55
4.2.1	L'altération de l'état général.....	55
4.2.2	Aspect tumoral.....	56
4.2.3	Concentration de l'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE).....	58
4.2.4	Type de radiochimiothérapie.....	59
4.2.5	Intervalle entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie.....	61
4.2.6	Autres facteurs.....	63
4.3	Débat et perspectives à venir.....	66
4.3.1	Définition de la réponse complète.....	66
4.3.2	Approche thérapeutique de la réponse complète.....	67
4.3.3	Limite de l'étude et perspectives à venir.....	70
5	CONCLUSION	74
6	RESUMES	76
7	ANNEXES	80
7.1	Résolutions prises.....	80
7.2	Compte-rendus anatomopathologiques.....	82
7.3	Fiche d'exploitation.....	85
8	REFERENCES	98

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU :	5 Fluoro-Uracile.
AAP :	Amputation abdomino-périnéale.
ACE :	Antigène carcino-embryonnaire.
ADK :	Adénocarcinome.
CA19-9 :	Carbohydate Antigène 19-9.
CHA :	Service de Chirurgie A.
CTV :	Volume Tumoral Anatomo-clinique.
EER :	Echo-endoscopie rectale.
EORCT :	Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer.
FFCD :	Fédération Francophone de Cancérologie Digestive.
GTV :	Volume Tumoral Macroscopique.
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique.
PET/Scan :	Tomographie par émission de positons.
PTV :	Volume Tumoral Prévisionnel.
RCT :	Radiochimiothérapie.
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.
RTOG:	Radiation Therapy Oncology Group.
Rx :	Radiographie standard.
SIRIADE :	Site de radio-anatomie et d'aide à la délinéation.
TDM :	Tomodensitométrie.
TRG :	Tumor regression grading.



Introduction



1 Introduction

Au Maroc et selon le registre du cancer de Rabat 2006-2008 : le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer chez l'homme (après les cancers du poumon et de la prostate) et chez la femme (après les cancers du sein et du col utérin) avec respectivement une incidence de 8,8 % et 7,5% ^[1]. Il s'agit d'un adénocarcinome dans 95% des cas, parmi tant d'autres (lymphomes, tumeurs endocrines, tumeurs stromales). Le cancer du rectum représente 30 à 40% des cancers colorectaux.

Sa prise en charge est l'issue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) faisant intervenir, gastro-entérologues, chirurgiens viscéralgistes, radiothérapeutes, oncologues et radiologues. Cette prise en charge a connue une évolution majeure ces 30 dernières années.

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

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

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

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

Dès lors plusieurs voix se font entendre, celles prônant pour un geste radical, malgré la possibilité d'avoir une réponse complète, d'autre par contre pour une attitude « Watch and Wait » [12] ou « Wait and See » « attendre et observer ».

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

L'objectif de notre étude est de faire l'état des lieux de la réponse complète au sein du service de Chirurgie « A » de l'Hôpital Ibn Sina dans un premier temps, puis de rechercher les facteurs prédictifs de la réponse complète après radiochimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du bas et du moyen rectum.



Matériel et Méthodes



2 Matériel et Méthodes

2.1 Matériel

Type d'étude

Notre étude s'est basée, sur l'exploitation rétrospective de la base de données des patients admis pour adénocarcinome du rectum, au Service de Chirurgie A (CHA) de l'hôpital Ibn Sina du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rabat. Elle s'est étalée sur une période de 10 ans, comprise entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2013.

Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre série tous les patients :

- Pris en charge entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2013.
- Présentant un adénocarcinome prouvé histologiquement.
- Présentant un adénocarcinome du moyen ou bas rectum ^[13] (pôle supérieur inférieur à 10 cm de la marge anale).
- Dont les tumeurs sont classées cT3, cT4 ou cT2 bas situé, et/ou N+^[14].
- Ne présentant aucune localisation métastatique.
- Ayant reçu un traitement néoadjuvant (radiothérapie et/ou chimiothérapie).
- Qui ont bénéficié d'une résection tumorale.

Critères d'exclusion

Nous avons exclus de notre série les patients :

- Ayant des antécédents de cancer du colon, héréditaire ou concomitant.
- Ayant d'autres types histologiques que l'adénocarcinome.
- Porteurs d'une localisation métastatique.
- N'ayant reçu aucun traitement néoadjuvant et non opérés.

2.2 Méthodologie

Recueil des données

Nous nous sommes aidés, des registres d'admission, des comptes rendus opératoires, anatomopathologiques et des dossiers des patients. Les données recueillies ont été les suivantes : les tares, les antécédents personnels et familiaux ; les informations relatives, à l'examen clinique (abdomino-pelvien, pulmonaire, cardiovasculaire, aires ganglionnaires en particulier inguinaux et sus-claviculaires), à l'examen proctologique (toucher rectal, et rectoscopie rigide).

Nous avons aussi relevé les données de la tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), écho-endoscopie rectale (EER), ^[15] des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19-9), de la radiographie (Rx) thoracique de face, de l'électrocardiogramme (ECG), de la numération-formule sanguine (NFS), de l'ionogramme sanguin avec la fonction rénale et hépatique.

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

Classification TNM pré-thérapeutique

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

- uTN (classification échographie des cancers du rectum) ^[16] calquée sur le mode la classification TNM.
- cTNM « Tumor node metastasis classification system », classification des carcinomes colo-rectaux, de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer) et AJCC (The American Joint Committee on Cancer) ^[14] . Le symbole « c » correspond au statut du clinicien avant l'intervention chirurgicale (cTNM)

Tableau 1 - Stadification TNM par ultrasons du cancer du rectum ^[16]

STADE	ENVAHISSEMENT TUMORAL
Infiltration pariétale	
uT1	Tumeur limitée à la muqueuse et sous muqueuse
uT2	Tumeur limitée à la musculature
uT3	Tumeur infiltrant la graisse péri-rectale
uT4	Tumeur infiltrant les organes de voisinage
Adénopathie	
uN0	Pas d'envahissement ganglionnaire péri-rectal
uN+	Envahissement ganglionnaire péri-rectal

La lettre « u » renseigne sur l'évaluation radiologique par ultrasons du stade TNM

Traitement néoadjuvant

La prise en charge thérapeutique était décidée au staff du service avant le 02/08/2013, date à laquelle la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) avait été instituée. C'est au cours de la RCP que les Chirurgiens, les Oncologues, les Radiothérapeutes, les Radiologues et les Anatomopathologistes décidaient de manière collégiale de la prise en charge des différents patients.

Le traitement néoadjuvant avait été réalisé chez les patients porteurs d'une tumeur du bas ou du moyen rectum classée T4, T3, T2 bas située ou N+. Il consistait en une Radiothérapie exclusive, une Chimiothérapie seule ou une Radiochimiothérapie concomitante.

La chimiothérapie préopératoire

Une chimiothérapie avait été délivrée à base de Capécitabine : 825 mg/m² deux fois par jour, per os, ou de son précurseur le 5 Fluoro-Uracile : 200 mg/m² / jour en intraveineuse. La chimiothérapie avait été prise de façon continue sur toute la durée de la radiothérapie. ^[17-20]

Radiothérapie néoadjuvante

❖ Appareils de traitement et rayonnement

Dans notre étude, le Cobalt 60 et les Accélérateurs linéaires avaient été utilisés. Les rayons appliqués étaient des photons X de haute énergie (10 à 18 MV).

❖ **Radiothérapie conventionnelle**

- **Simulation** : deux positions avaient été adoptées, soit en procubitus, bras autour de la tête, cale-pied sous les chevilles, éventuellement la vessie pleine « Belly-Board » rectum vide (colostomie, obésité), soit en décubitus dorsal.
- **Balistique** : Il s'agissait d'une radiothérapie utilisant 3 champs avec un antérieur et deux latéraux dont les limites sont :
 - Champ antérieur :
 - Limite supérieure : entre la 1^{ère} et la 2^e vertèbre sacrée.
 - Limite inférieure : 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur.
 - Limite latérale : 1 à 2 cm en dehors du détroit supérieur.
 - Champs latéraux :
 - Limite supérieure : entre la 1^{ère} et la 2^e vertèbre sacrée.
 - Limite inférieure : 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur.
 - Limite antérieure : bord postérieur de la symphyse pubienne.
 - Limite postérieure : 1 cm en arrière du sacrum.

❖ **Radiothérapie conformationnelle** ^[21]

- **Simulation** : elle avait été faite à partir d'un Scanner dosimétrique en position de traitement avec injection de produit de contraste et des coupes jointives de 3 à 5 mm d'épaisseur.
- **Balistique** : Il s'agissait d'une technique utilisant 3 champs (1 champ postérieur et 2 champs latéraux) ou 4 champs (1 antérieur en cas de développement antérieur de la tumeur, 1 postérieur et 2 latéraux à 0° - 90° - 180° et 270°).

La prescription de doses se faisait au point de référence internationale pour l'expression de la dose (ICRU : Internationale Commission on Radiation Units and measurements).

- **Volumes cibles, organes à risques et contrainte de dose**
- **Les volumes cibles** ^[22-24], établis à l'aide d'atlas de contourage SIRIADE ^[25] ou RTOG, avaient été les suivants :
 - **GTV** : Volume Tumoral Macroscopique (GTV-T), et adénopathie de plus de 1cm (GTV-N), retrouvé au toucher rectal, à la rectoscopie, à l'EER et éventuellement à la TDM et/ou l'IRM.
 - **CTV** : Volume Tumoral Anatomo-clinique Macroscopique et Microscopique : GTV + mésorectum en totalité + les chaînes ganglionnaires iliaque interne et pré-sacré. Il s'y associait les iliaques externes en cas d'extension aux organes pelviens (prostate, utérus, col utérin et vessie) et les inguinaux s'il y avait une extension au canal anal, au tiers inférieur du vagin, aux fosses ischio-rectales pour les tumeurs du bas rectum. Le périnée était inclus dans le CTV lorsqu'une amputation abdomino-périnéale était envisagée.
 - **PTV** : Volume Tumoral Prévisionnel. Il tenait compte des déplacements physiologiques des d'organes internes et des erreurs de mise en place sous l'accélérateur linéaire.

- **Organes à risque et contrainte de dose**

Tableau 2 - Organes à risque et contrainte de dose [26]

Organes à risque	Contrainte de dose
Intestin grêle	Dose maximale de 45 Gy V50 < 35 cm ³ Dose maximale de 40 Gy sur un grand volume
Vessie	V60 ≤ 50 % * V70 ≤ 25 %
Tête fémorale, Col fémoral, Grand trochanter	V50 ≤ 10 %
Canal anal	Dose à documenter **

* Exemple V60 ≤ 50 % : la dose 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50% du volume de la vessie
 ** Dose à documenter même s'il n'existe pas actuellement de contrainte de dose précise

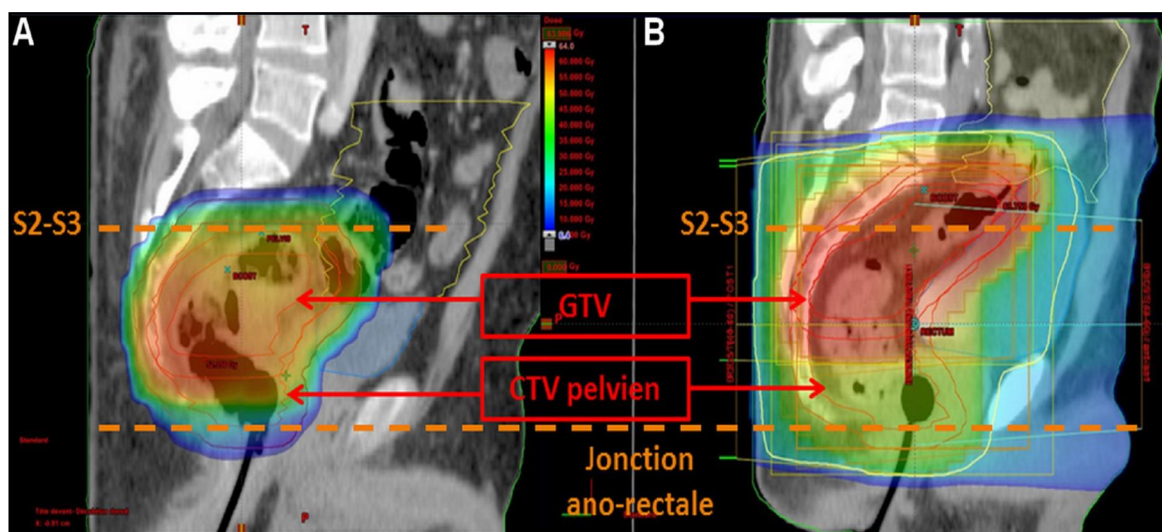


Figure 1 : A-B Dosimétrie du cancer du rectum [27]

Après avoir effectué l'étude balistique et définie la répartition de la dose au niveau des différents volumes (CTV, CTV et PTV), deux protocoles thérapeutiques avaient été utilisés.

❖ **Protocoles de radiothérapie**

- **Le protocole court** ^[5, 28, 29] : comportait soit une dose de
 - 25 Gy : 5 Gy par fraction en 5 séances, (5 jours) ou
 - 39 Gy : 3 Gy par fraction en 13 séances (17 jours, 5/7jours)
- **Le protocole long** ^[17] : comportait soit une dose de
 - 50 Gy ; 46 Gy : 2 Gy par fraction en 23 séances + un « boost » de 4 Gy : 2 Gy par fraction en 2 séances (35 jours, 5/7jours) ou
 - 46 Gy : 2 Gy par fraction en 23 séances (31 jours) ou
 - 45 Gy : 1,8 Gy par fraction en 25 séances (35 jours, 5/7jours).

❖ **Surveillance**

- **La surveillance au cours du traitement** se faisait une fois par semaine avec le médecin radiothérapeute. Elle pouvait être plus rapprochée en cas de complications.

La surveillance avait pour but, de contrôler l'état général du patient, de rechercher les complications aiguës à types de radiodermites, cystites, rectites et diarrhées, de s'assurer de la bonne observance et le bon déroulement du traitement.

- **La surveillance post-thérapeutique** quant à elle, se faisait tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis une fois par an.

Elle avait pour but de guetter la survenue d'une poursuite évolutive, ou d'une récurrence tumorale. Par ailleurs, elle permettait la détection et le traitement des complications tardives (cystite, rectites, grêle radique) liées au traitement.

Tableau 3 – Score de toxicité selon le « Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) V3.01 » ^[26, 30]

Grades	Description
Grade 1 (Légère)	N'affecte pas l'activité quotidienne habituelle du patient. Signes ou symptômes ne nécessitant le plus souvent aucun traitement.
Grade 2 (Modérée)	Perturbe l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite le plus souvent un traitement médical ambulatoire sans interruption du traitement par irradiation.
Grade 3 (Sévère)	Empêche l'activité quotidienne habituelle du patient. Nécessite un traitement avec hospitalisation et/ou un arrêt du traitement supérieur ou égal à 4 jours.
Grade 4 (très sévère)	Menace le pronostic vital. Impose des mesures de réanimation.
Grade 5 (Décès)	Complication mortelle.

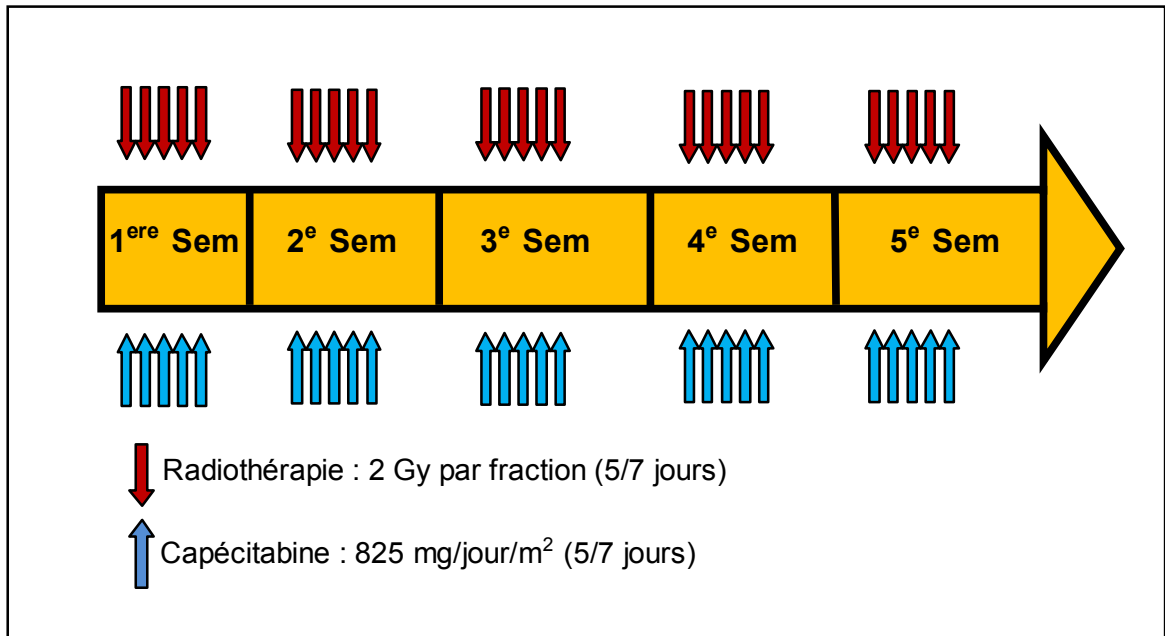


Figure 2 : Protocole de radiochimiothérapie néoadjuvante en 50 Gy.

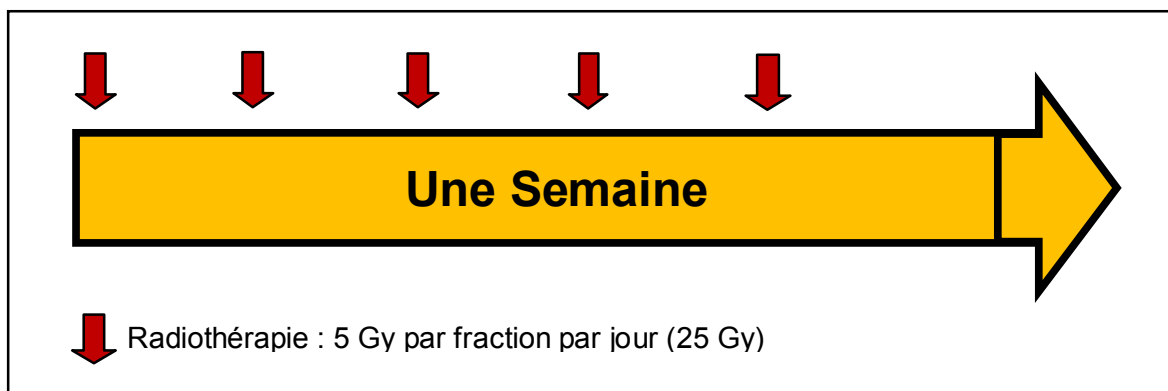


Figure 3 : Protocole de radiothérapie néoadjuvante en 25 Gy.

Traitement chirurgical

Les patients avaient été opérés selon la technique de l'exérèse totale du mésorectum (TME : Total Mesorectal Excision).^[7]

Une résection antérieure (RA) avait été pratiquée chez les patients ayant une tumeur du moyen rectum dont le pôle inférieur était situé à plus de 2 cm de la limite supérieure du sphincter anal interne. Par contre une amputation abdomino-périnéale (AAP) était indiquée chez ceux présentant une tumeur du bas rectum dont le pôle inférieur était à moins de 2 cm de la limite supérieure du sphincter anal. Une variante de l'AAP, à savoir une résection inter-sphinctérienne (RIS) partielle ou totale, avait été pratiquée chez certains patients dont l'assurance d'une marge latérale d'au moins 1 mm était certifiée.

L'intervention était pratiquée sous anesthésie générale, position double équipe.

Le geste chirurgical était abordé selon deux voies : par coelioscopie ou par laparotomie (incision médiane seule, ou associée à la périnéale). Quelques fois une conversion de la coelioscopie en laparotomie avait été nécessaire au cours du geste opératoire en cas de perforation per-opératoire, de méso très gras, de fragilité de la paroi à réséquée, de saignement, ou lorsque la tumeur était difficilement résécable.

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

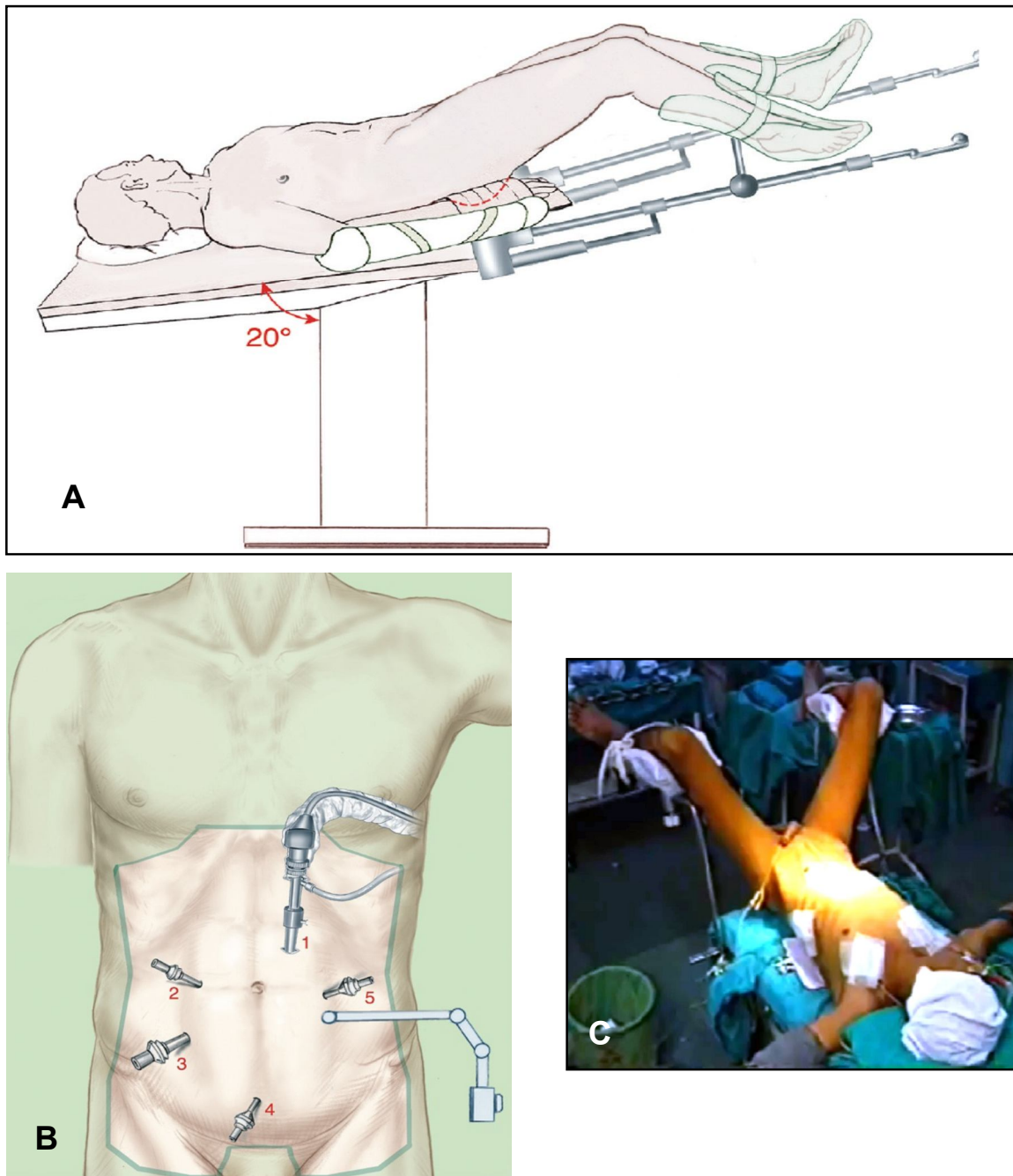


Figure 4 : A – Installation en décubitus dorsale (double équipe) [31, 32],
B – Position des trocars pour une résection du rectum par coelioscopie [31]
C – Position en décubitus dorsale (Canal U – Université de Bordeaux)

❖ **Le temps abdominal**

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

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

Les deux uretères étaient repérés et préservés puis un abaissement de l'angle colique gauche était effectué. L'exérèse totale du mésorectum était menée dans le plan compris entre le fascia viscéral et le fascia pariétal (dissection de type extra-fascial).

La dissection postérieure débutait après l'individualisation des deux nerfs hypogastriques qui étaient à leur tour préservés, décollement du fascia-rectal. La dissection était amorcée ensuite dans le plan séparant le feuillet pariétal du fascia pelvien en arrière, du feuillet recti en avant. La libération du mésorectum des parois postéro-latérales du pelvis se faisait de la manière la plus atraumatique possible. La dissection se prolongeait en dedans des plexus pelviens latéraux, se poursuivait ensuite jusqu'au plan des releveurs de l'anus. Au niveau de la 4^e vertèbre sacrée, on pratiquait une section du ligament sacro-rectale, ce dernier était emporté avec le rectum.

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

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

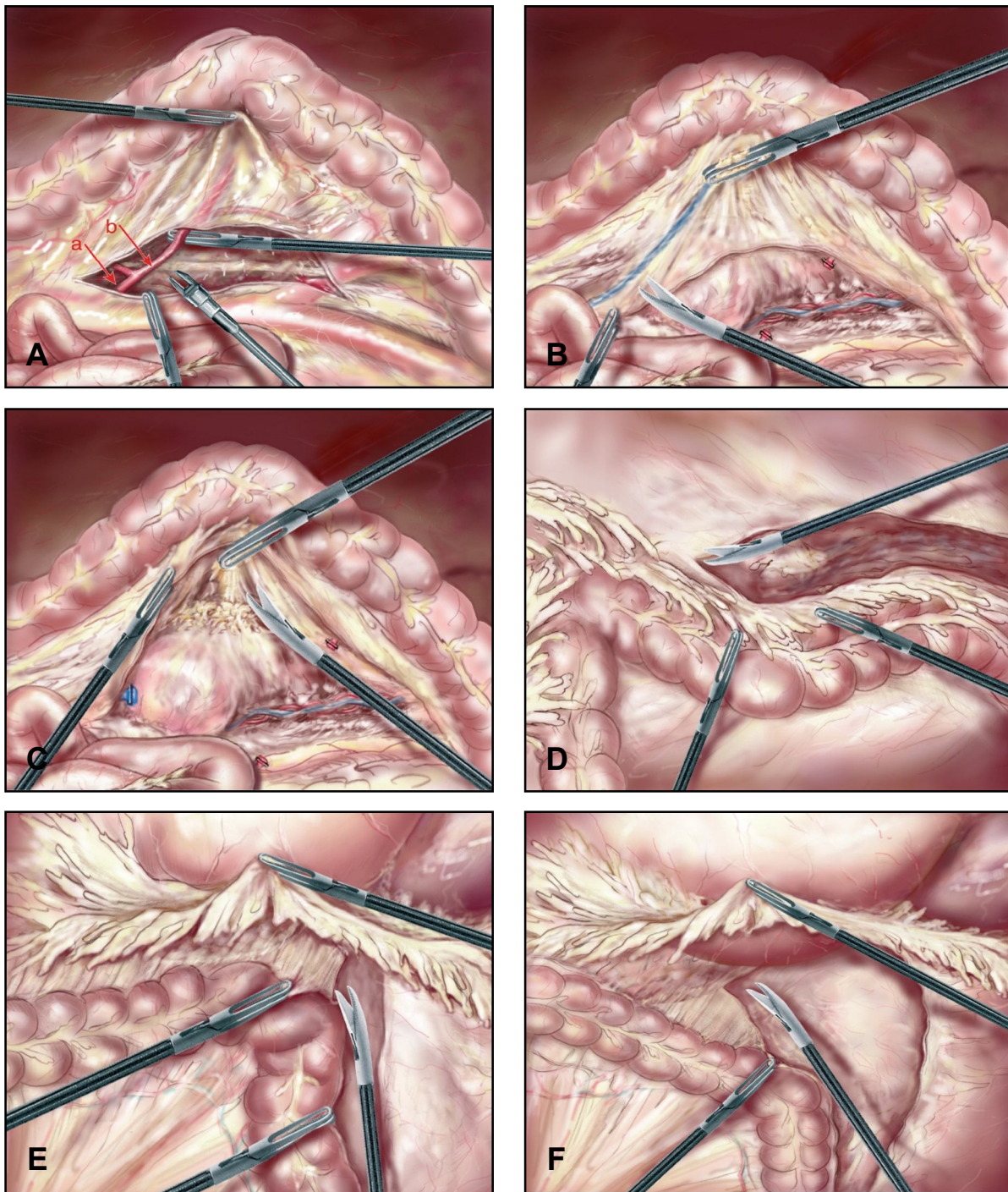


Figure 5 : A-B : Dissection de l'artère et veine mésentérique inférieure, C : Mobilisation du mésocolon gauche, D : Mobilisation du côlon iliaque et sigmoïde, E : Décrochage de l'angle colique gauche, F : Dissection de la partie externe du mésocolon transverse ^[31]

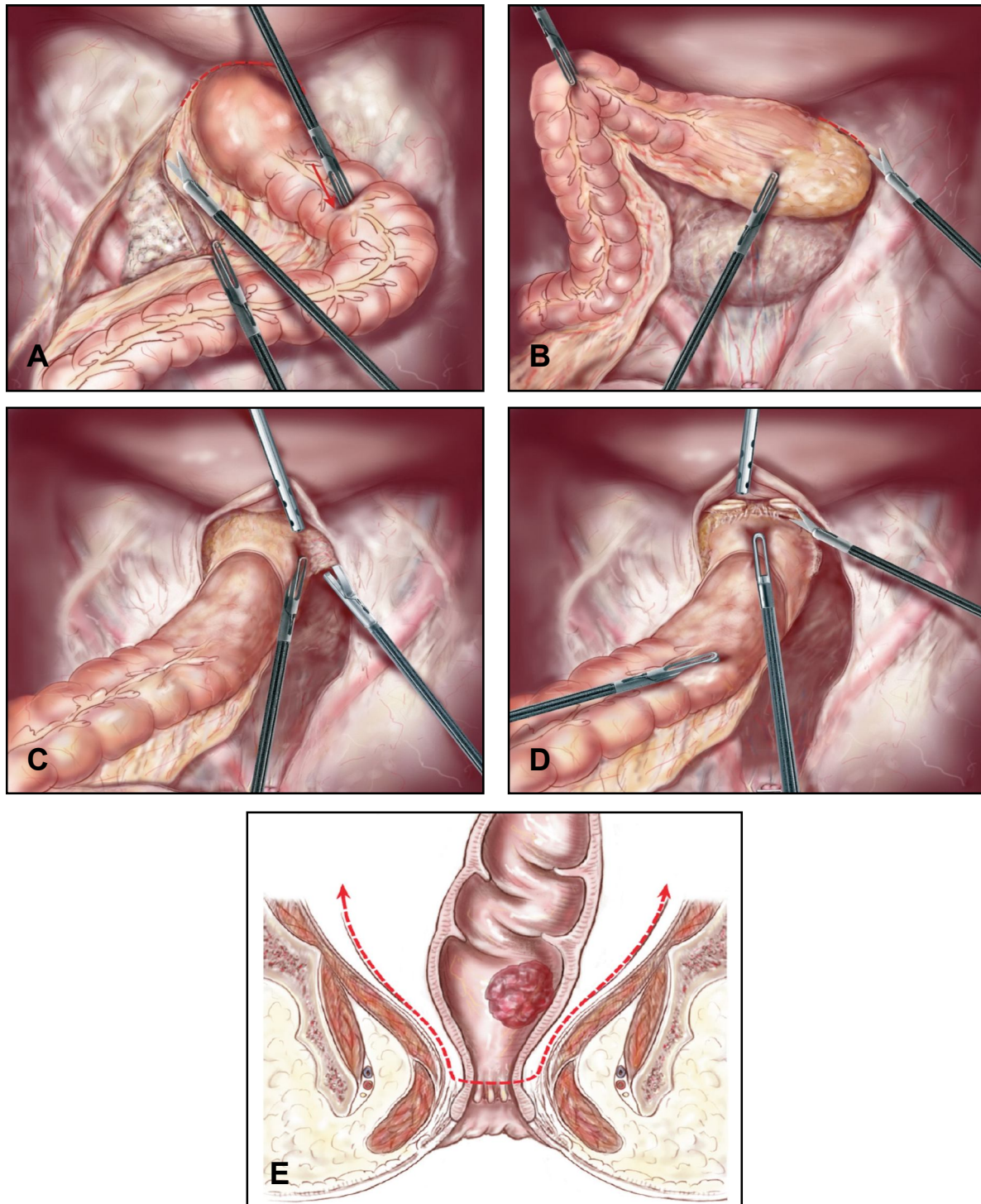


Figure 6 : A-B : Dissection postérieure droite et gauche du mésorectum, C : Dissection antérieure droite du mésorectum, D : Dissection antérieure, E : Plan de dissection antérieur. [31]

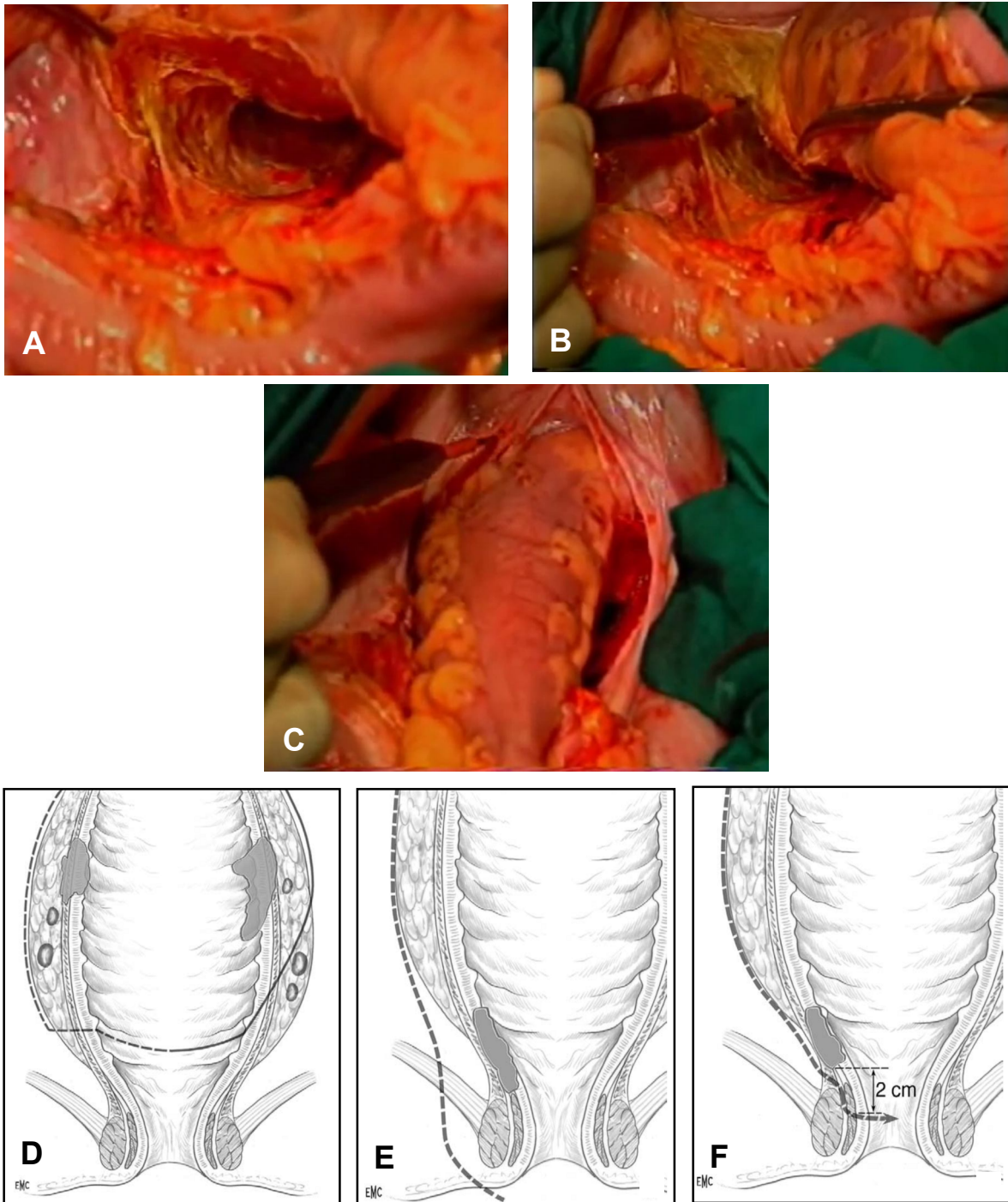


Figure 7 : A : Dissection postérieure, B : Dissection latérale, C : Dissection antérieure
D : Effet cône, E : Plan de dissection lors d'une AAP. F : Plan de résection intersphinctérienne partielle [33]

Le temps périnéal

Le temps périnéal débutait par la fermeture en bourse de l'anus, avec conservant du fil comme tracteur. Une incision cutanée passant à au moins 2 cm des berges de l'anus était réalisée. L'incision était de forme elliptique à grand axe vertical ou plus ou moins arrondie. Une incision en forme de verre-à-pied était prônée chez les sujets gras ^[33]. Une traction sur la collerette cutanée facilitait la section du tissu cellulo-graisseux sous-cutané en avant jusqu'au raphé ano-bulbaire, latéralement dans les fosses ischio-anales en arrière jusqu'à la pointe du coccyx repéré au doigt puis jusqu'au raphé ano-coccygien.

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



Figure 8 : **A :** Dissection périnéale, **B :** Extraction de la pièce de résection, **C :** Vue du périnée après extraction, **D :** Incision périnéale, **E :** Division de la graisse des fosses ischio-rectales. **F :** Dissection périnéale antérieure [33]

❖ Fin de l'intervention

L'intervention se terminait par une anastomose colo-rectale (termino-terminale) avec coloplastie transverse, ou colo-anale (latéro-terminale), avec confection d'un réservoir en J. L'anastomose était faite mécaniquement ou manuellement suivi d'une iléostomie de protection sur baguette (en cas de RA). Lorsqu'une AAP était pratiquée, l'intervention était complétée par une colostomie iliaque gauche définitive après fermeture périnéale ou par une colostomie périnéale simple ou pseudo-continente (technique de Schmidt) [34]. Une vérification de l'hémostase et de l'étanchéité (à l'air ou au sérum) était effectuée. Fermeture plan par plan des incisions.

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



Figure 9 : Vue macroscopique du mésorectum. Les deux flèches montrent des adénopathies latérales. [35]

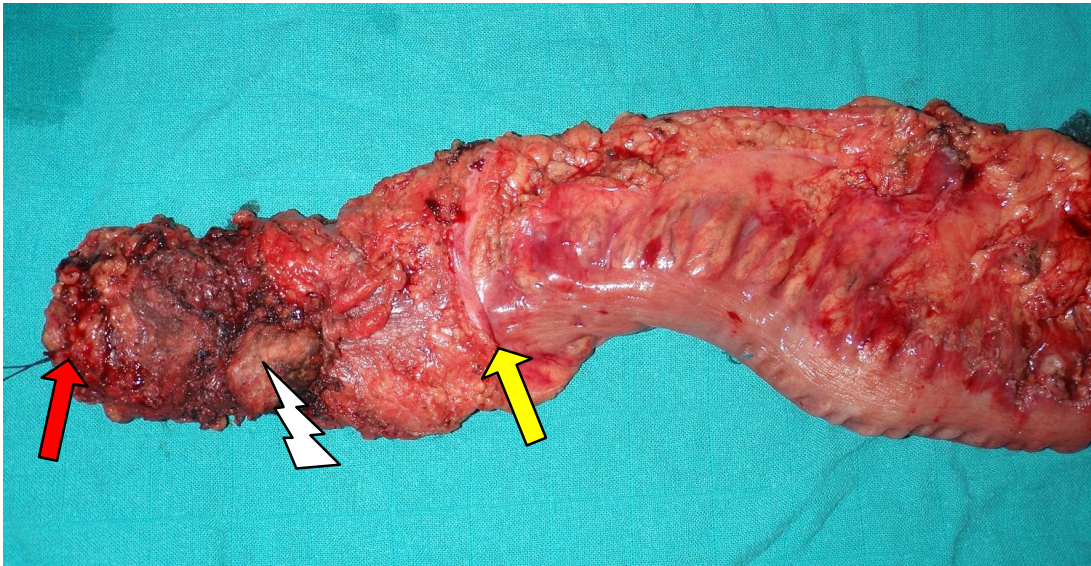
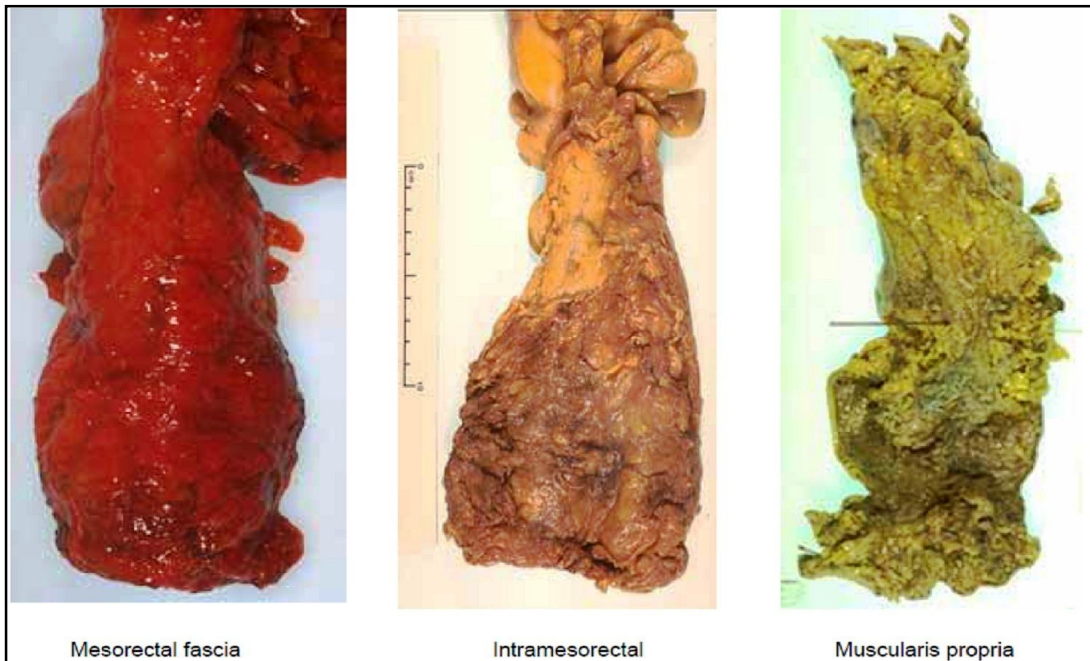


Figure 10 : Pièce d'amputation abdomino-périnéale (Service de CHA Hôpital Ibn Sina)

↑ Marge anale ;

⚡ Tumeur

↑ Cul-de-Sac de Douglas



Mesorectal fascia

Intramesorectal

Muscularis propria

Figure 11 : Vue macroscopique du mésorectum selon les différents plans de résection ^[35]

Examen anatomopathologique

Toutes les pièces opératoires de résection rectale ont été envoyées au service anatomie pathologique à l'état frais, non fixées, fermées ou quelque fois ouvertes. L'examen anatomopathologique des pièces de résection comportait ^[36]

❖ **Un examen macroscopique comportant :**

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

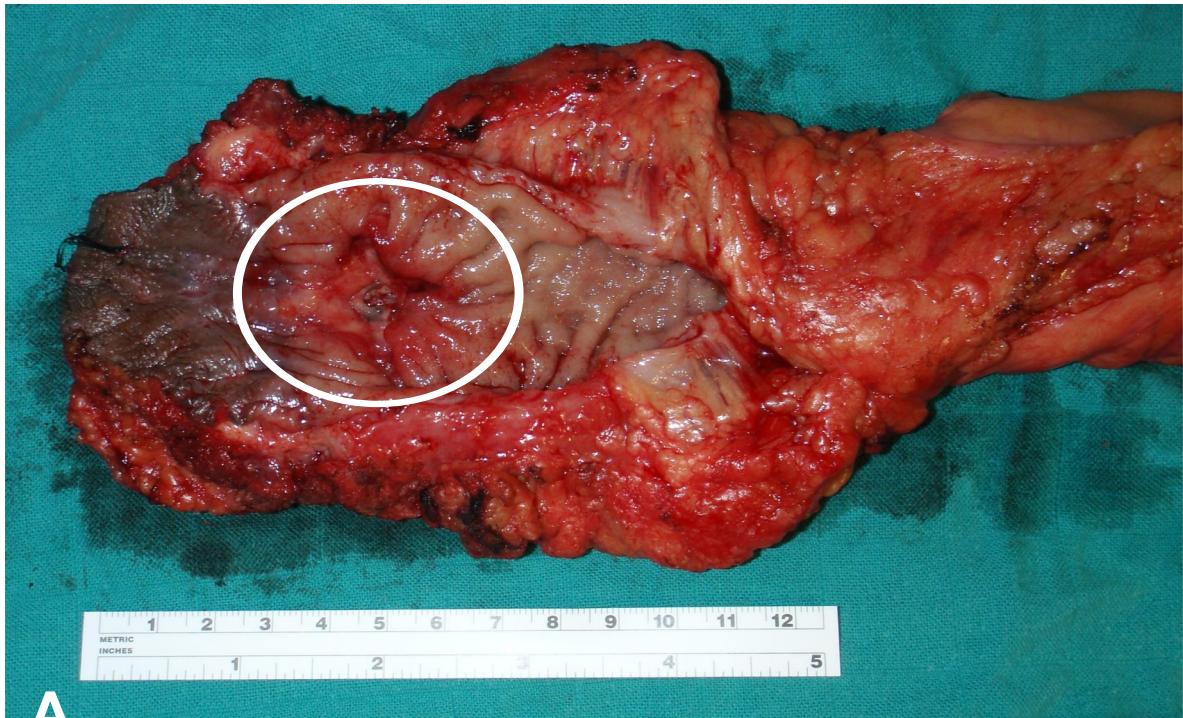


Figure 12 : Pièce d'amputation abdomino-périnéale après ouverture montrant une ulcération tumorale (Service de CHA Hôpital Ibn Sina Rabat)

❖ **Un examen microscopique comportant :**

- Le niveau d'infiltration dans la paroi.
- La détermination de la marge circonférentielle.
- La différenciation tumorale : bien, moyenne ou peu.
- La présence de colloïde muqueuse plus de 50 %.
- L'analyse des ganglions régionaux en précisant le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions atteints.
- L'envahissement vasculaire.
- L'engainement tumoral péri-nerveux.

Tableau 4 : Classification TNM Septième Edition 2009 / UICC [14, 37]

EXTENSION PARIETALE	
TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral
T4a	Tumeur perforant le péritoine viscéral
T4b	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures
ADENOPATHIE	
NX	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1a	Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional
N1b	Métastases dans 2 - 3 ganglions lymphatiques régionaux
N1c	Nodule(s) tumoral, satellite(s) dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non-péritonisés péri-coliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale
N2	Métastase dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
N2a	Métastase dans 4 - 6 ganglions lymphatiques régionaux
N2b	Métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux
METASTASE	
M0	Pas de métastase
M1	Présence de métastase(s) à distance
M1a	Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional)
M1b	Métastases dans plusieurs organes ou dans le péritoine

Pour le rectum, une atteinte du sphincter externe est un T3, alors que celle du muscle élévateur de l'anus un T4. La présence d'amas tumoraux à la surface séreuse avec une réaction inflammatoire, une hyperplasie mésothéliale, une ulcération ou érosion, est défini désormais comme une atteinte péritonéale viscérale. Une tumeur qui est adhérente macroscopiquement est classée cT4b. Toutefois, si microscopiquement aucune tumeur n'est présente dans la zone d'adhésion elle sera classée pT1-3, en fonction de la profondeur de l'invasion pariétale.

Des nodules tumoraux (satellites), macroscopiques ou microscopiques, situés dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal sans signe histologique de tissu lymphatique résiduel dans le nodule peuvent correspondre à une extension tumorale discontinue, une invasion veineuse avec extension extra-vasculaire (V1/2) ou un ganglion lymphatique totalement tumoral (N1/2). Si de tels nodules sont observés avec des tumeurs qui auraient été classées T1 ou T2, alors la classification T reste inchangée et le nodule est enregistré N1c. Si le nodule est considéré par le pathologiste comme un ganglion lymphatique totalement détruit par le processus tumoral (généralement de contour régulier), il doit être enregistré comme un ganglion.

Tableau 5 – Stadification tumorale [14, 37]

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
Stade IIIC	T4a	N2a	Mo
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1
Stade IVA	Tous T	Tous N	M1a
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1b

❖ **Classification du résidu tumoral**

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

❖ **La classification tumorale**

L'examen anatomopathologique se terminait par une classification de la tumeur selon la classification TNM. Le « y » correspond au statut tumoral après traitement néoadjuvant « yet treated » (yTNM), enfin le symbole « p » fait référence à la classification

du pathologiste (pTNM). Au final, la classification TNM sur la pièce opératoire était donnée (ypTNM).

Evaluation de la réponse tumorale

La réponse tumorale était définie comme étant la diminution du stade T, entre les examens pré-thérapeutiques et l'analyse histologique de la pièce opératoire. Cette réponse tumorale était classée en :

- Réponse clinique ou histologique complète (RCC ou RPC)
 - Régression tumorale (Downstaging).
 - Absence de réponse tumorale.
- ❖ **Réponse Clinique** ^[38, 39]
- **Complète**
 - Blanchiment de la muqueuse dans une zone de la paroi rectale
 - Télangiectasies
 - Légère perte de la souplesse de la paroi rectale
 - Tumeur non vue, non sentie
 - **Incomplète**
 - Ulcération résiduelle profonde avec ou sans centre nécrotique
 - Ulcère superficiel
 - Irrégularité
 - Nodule palpable
 - Sténose significative
 - **Aucune**
 - Absence de changement de stade pré-thérapeutique

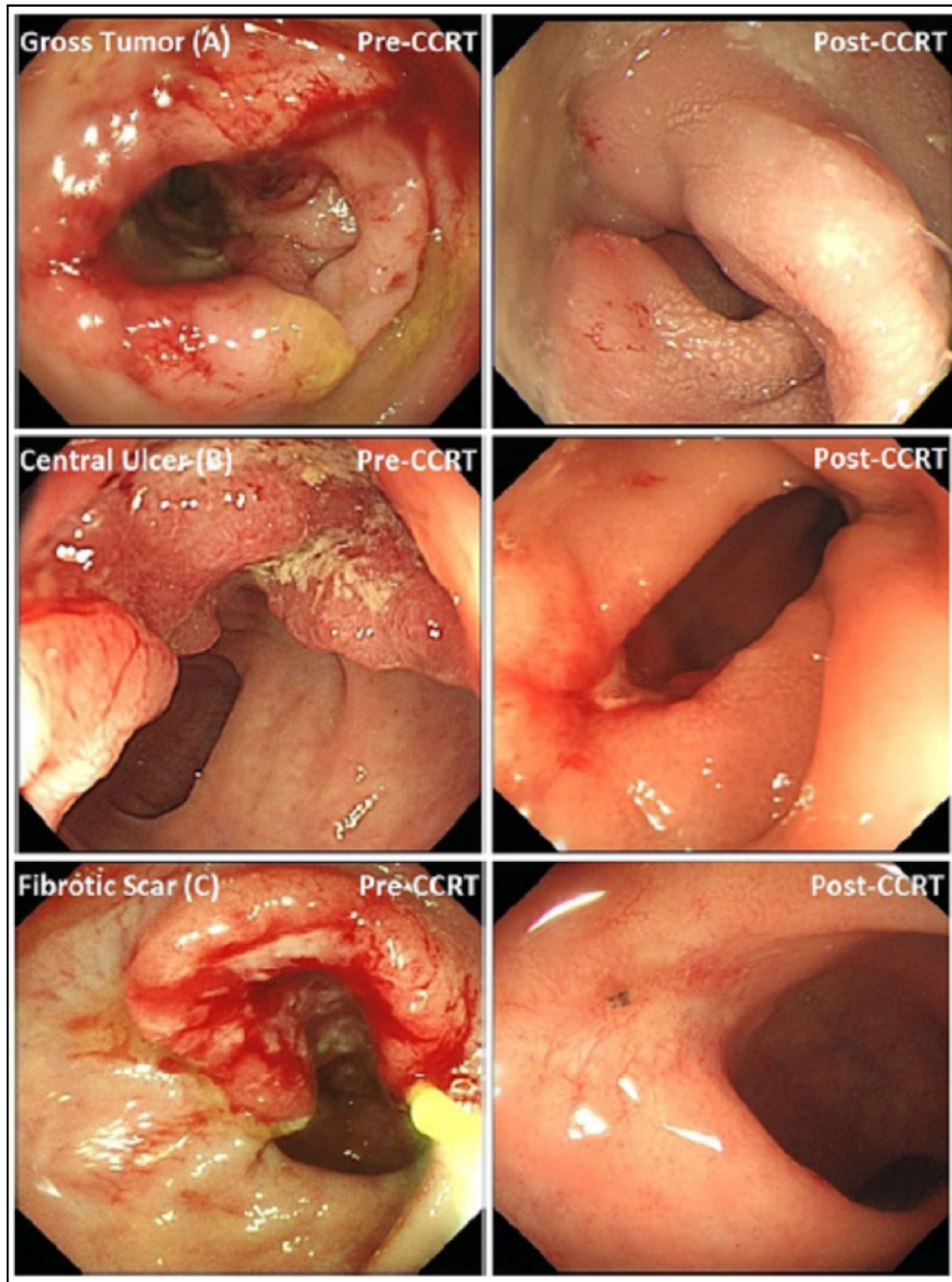


Figure 13 : Echo-endoscopie rectale avant et après radiochimiothérapie ^[40]

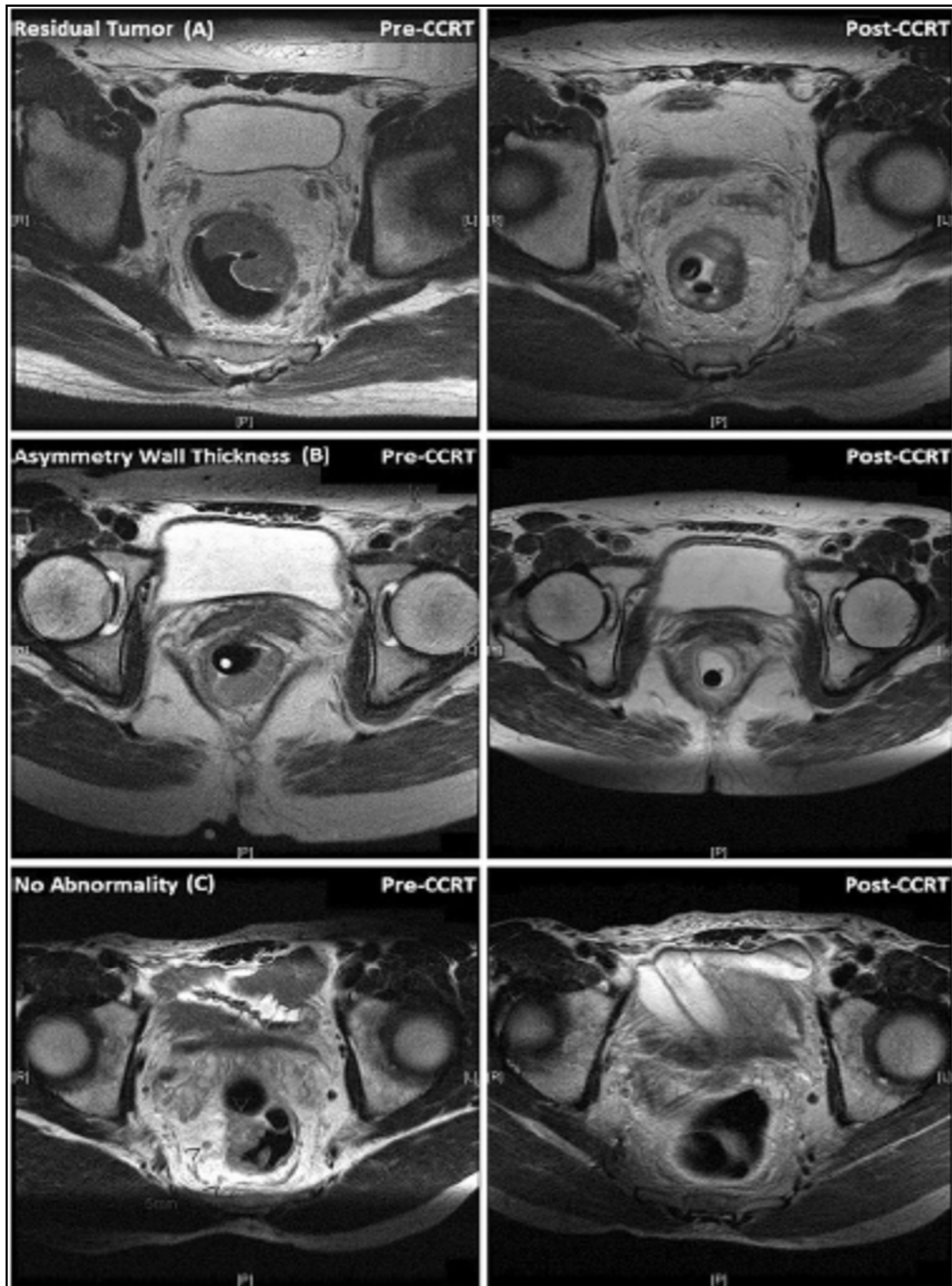


Figure 14 : IRM en coupes axiales, avant et après radiochimiothérapie ^[40]

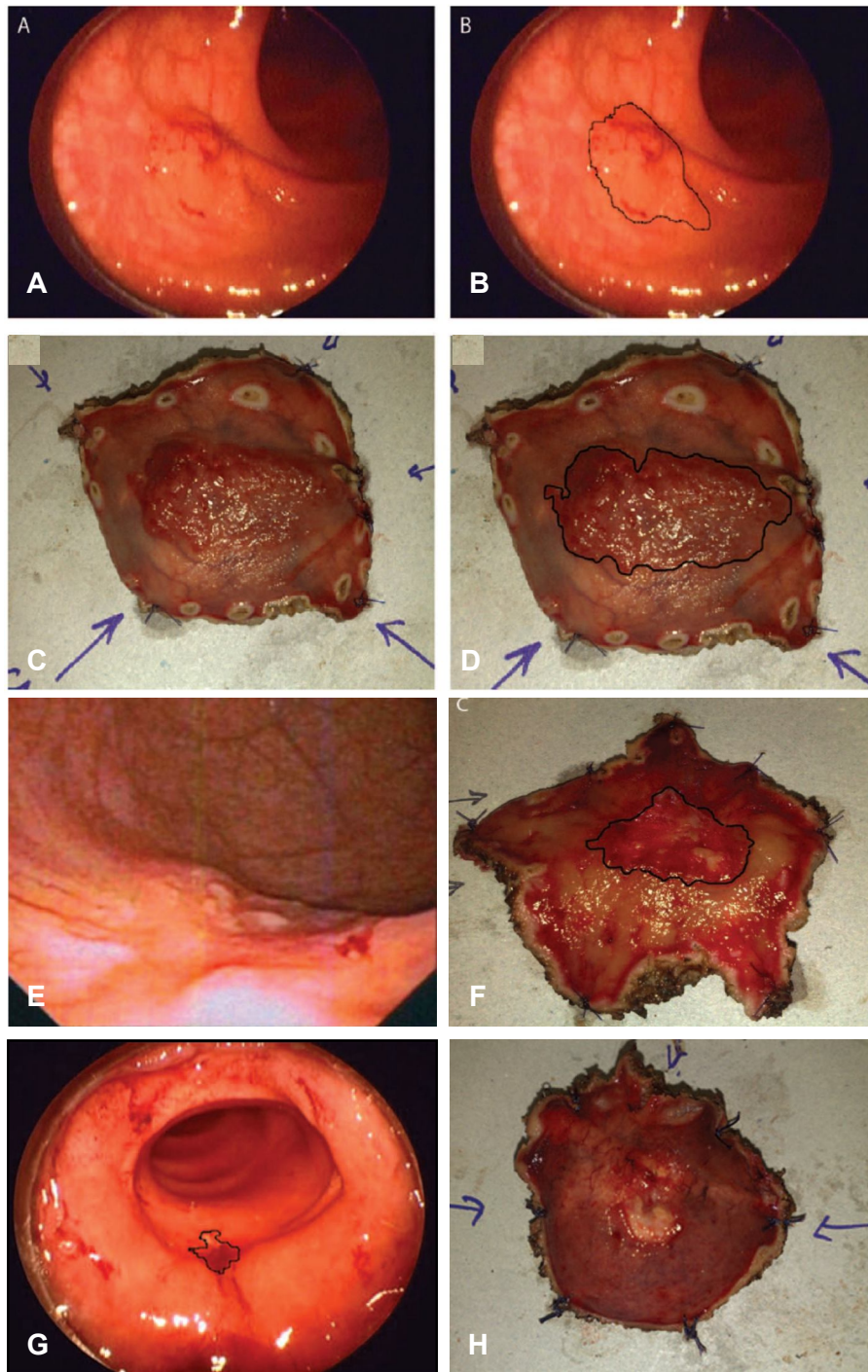


Figure 15 : **A-B :** Vue endoscopique d'un nodule résiduel rectal ; **C-D :** Pièce d'exérèse trans-anale d'une tumeur ypT1 ; **E-F :** Ulcération superficielle (vue endoscopique et sur pièce d'exérèse) ; **G-H :** Ulcération profonde (vue endoscopique et sur pièce d'exérèse) ^[38]

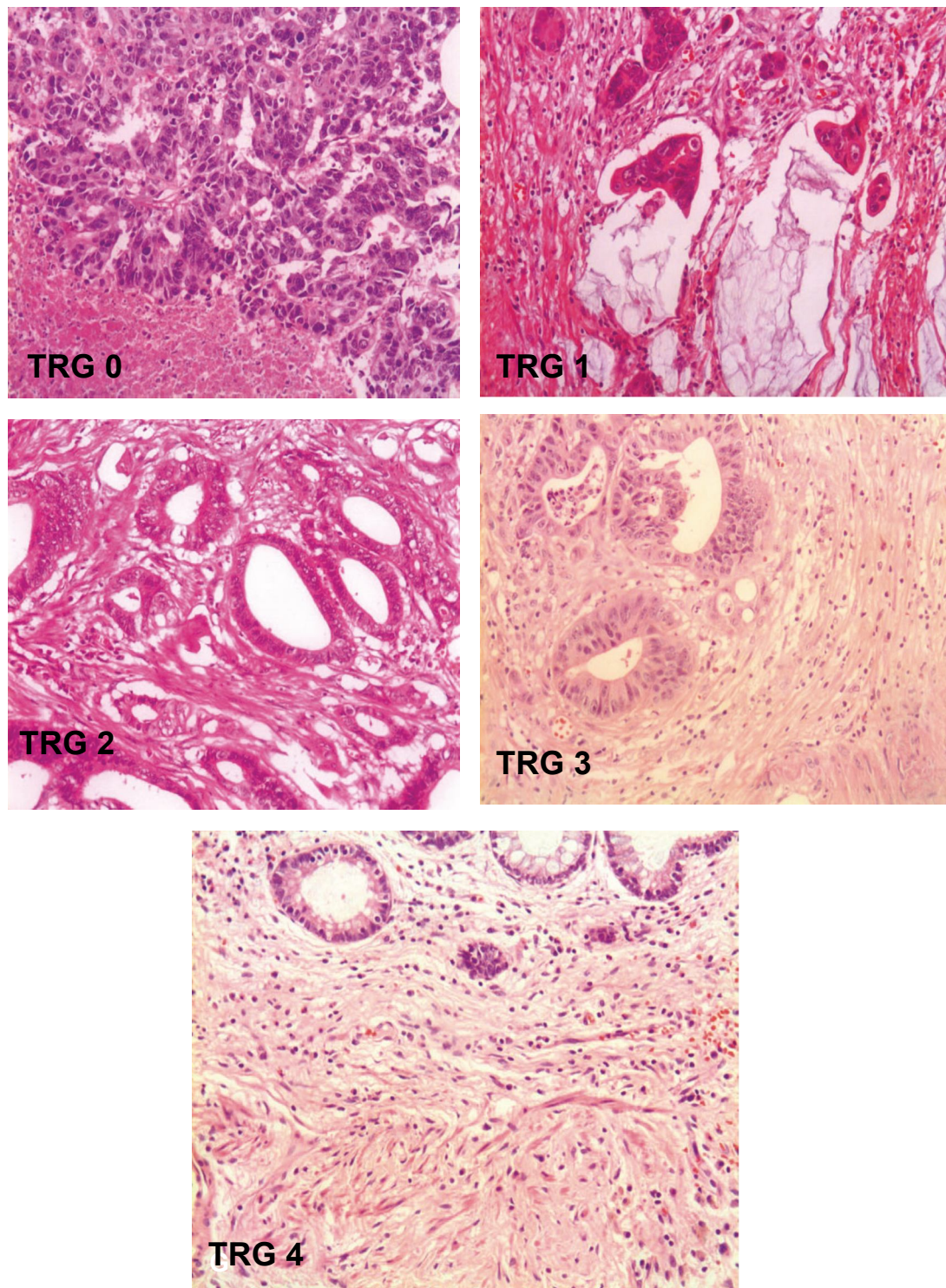


Figure 16 : Réponse tumorale histologique ^[41] selon la classification de Dworak ^[42]

❖ Réponse histologique

Nous nous sommes aidés de la classification de Mandard modifiée par Dworak pour le rectum. Nous avons demandé aux anatomopathologistes d'éclaircir certains comptes-rendus anatomopathologiques dont il y avait un doute d'interprétation.

Tableau 6 - Mandard's Classification ^[43]

Grade 1	No viable cancer cells
Grade 2	Isolated cancer cells
Grade 3	Residual cancer cells but fibrosis still predominates
Grade 4	Significant fibrosis outgrown by cancer
Grade 5	Absence of regressive cancer

Tableau 7 - Dworak regression grade ^[42]

Grade 0	No regression
Grade 1	Dominant tumor mass with obvious fibrosis and/or vasculopathy
Grade 2	Dominantly fibrotic changes with few tumor cells or groups (easy to find)
Grade 3	Very few (difficult to find microscopically) tumor cells in fibrotic tissue with or without mucous substance.
Grade 4	No tumor cells, only fibrotic mass (total regression or response)

❖ Réponse complète utilisée pour l'étude

Pour les besoins de notre étude, nous avons retenu la définition histologique de la réponse complète à savoir « l'absence totale de cellules tumorales sur la pièce de résection opératoire » (ypT0 N0), grade 4 de la classification de Dworak. ^[44-46]

Morbidité, mortalité et suivi post-thérapeutique

❖ Morbidité et mortalité

Les complications post-opératoires étaient notées et classées selon la classification de Clavien-Dindo. ^[47] La mortalité à 30 jours avait été également relevée. Le temps de survie était défini comme étant « l'intervalle entre le début du traitement néoadjuvant et la date de la dernière observation » ^[41]. Certains patients dont on n'avait pas de nouvelles, avaient été contactés par téléphone pour s'enquérir de leurs états de santé.

❖ Suivi post-opératoire

La surveillance avait été faite selon les recommandations de la « Fédération Française des Centres de Lutte Contre le Cancer » (FNCLCC), et de la « Haute Autorité de Santé » (HAS), (conférence de consensus sur la prise en charge des cancers du colon, 1998, recommandations de pratique clinique sur la coloscopie, 2004) suivant le schéma ci-dessous. Dans les 5 premières années :

➤ Références

- Examen clinique tous les 3-4 mois.
- Echographie abdominale tous les 3-4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- Radiographie thoracique de face tous les ans pendant 5 ans.
- Coloscopie à 3 ans puis délai fonction de la découverte ou non d'adénomes.

➤ **Optionnel**

- Dosage d'ACE trimestriel.
- Scanner thoraco-abdominal en alternance avec l'échographie.
- EER répétées en l'absence d'amputation (écho trans-vaginale était possible chez la femme).
- IRM pelvienne si AAP.

Tableau 8 - Classification de Clavien-Dindo ^[47]

GRADE DEFINITION	
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix "d"	If the patient suffers from a complication at the time of discharge the suffix "d" (for "disability") is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

2.3 Analyse statistique

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

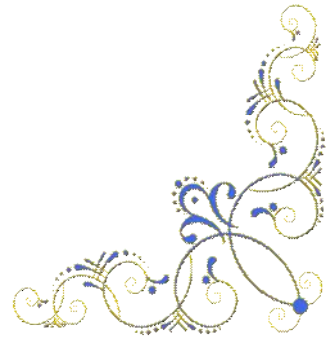
Les variables continues ont été présentées sous forme de moyenne +/- déviation standard, ou en médiane (IQR). Les variables catégorielles ont été exprimées en fréquence et en pourcentage.

L'analyse univariée entre la réponse complète et les facteurs prédictifs (sexe, âge, altération de l'étage général, localisation tumorale, taille tumorale, aspect tumoral, concentration d'ACE pré-thérapeutique, taux d'hémoglobine, différenciation tumorale, présence de composante colloïde, classification cTN, type de radiochimiothérapie et le délai entre la radiochimiothérapie et la chirurgie), a été étudiée à l'aide du test de χ^2 et/ou par régression logistique et/ou par le test de Mann-Whitney U.

Les facteurs dont le seuil était de $p < 0,05$ ont été considérés comme statistiquement significatifs.



Résultats



3 Résultats

3.1 Données démographiques

L'étude rétrospective, menée sur une période de 10 ans, allant du 01 janvier 2004 au 31 décembre 2013, a noté un total de 6508 patients hospitalisés au service de chirurgie « A » de l'hôpital Ibn Sina (CHU de Rabat). Parmi ces 6508 patients, 290 (4,46%) étaient admis pour une pathologie tumorale du rectum. Les 6218 autres patients étaient hospitalisés pour d'autres pathologies rectales non tumorales ou pour atteinte d'un organe autre que le rectum.

Dans le cadre de notre étude, seuls 88 (57,51%) parmi les 290 patients remplissaient les critères d'inclusion. Ils étaient au nombre de 41 hommes (46,6%) et 47 femmes (53,4%). L'âge médian était de 53,5 ans avec un IQR (44 - 61). Le patient le plus jeune avait 21 ans et le plus âgé de 87 ans.



Figure 17 : Répartition selon le sexe

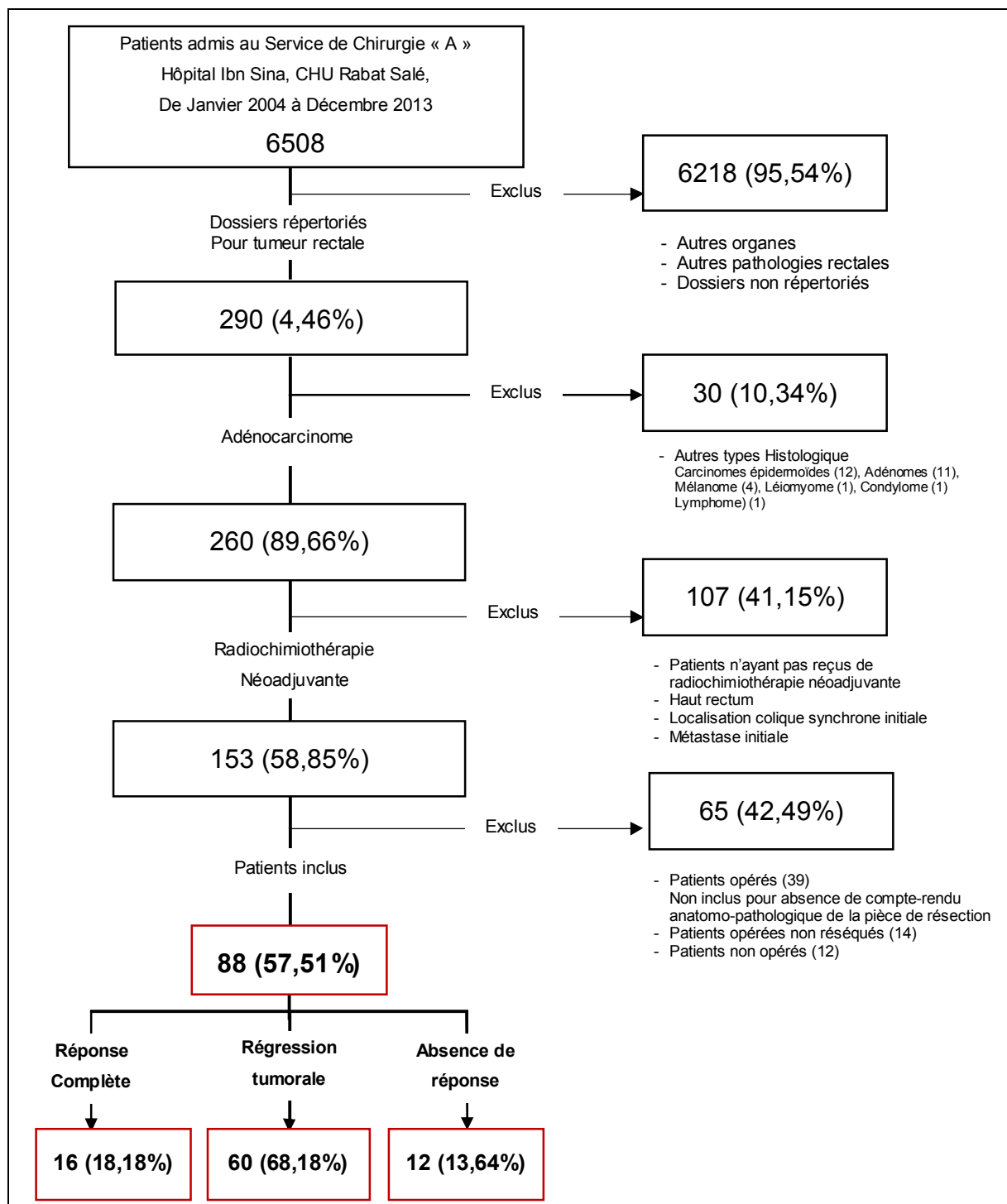


Figure 18 : Selection des patients

PO : Patients opérés présentant soit une métastase, une carcinose, une lésion synchrone découverte en peropératoire, ou ayant un dossier incomplet ; PONR : Patients opérés non réséqués pour cause de métastase, carcinose ou instabilité préopératoire ; PNO : Patients non opérés pour raison de métastase, ASA 4, sortis contre avis médical ou perdus de vue.

3.2 Caractères cliniques, paracliniques thérapeutiques

Cliniques

Tous les 88 patients avaient bénéficié d'un toucher rectal et d'une rectoscopie rigide associée à une biopsie tumorale. La localisation tumorale était de 63 pour le bas rectum et 25 pour le moyen rectum.

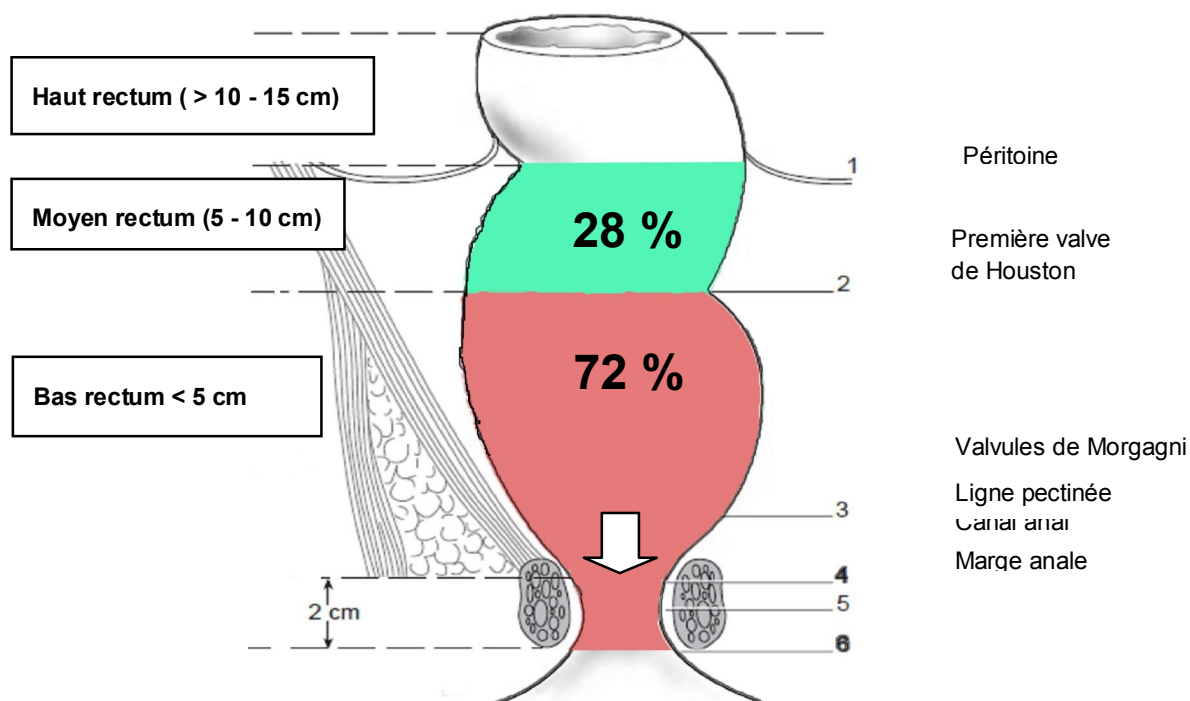


Figure 19 : Répartition des tumeurs selon leur siège : ↴ Envahissement du canal anal.
(Schéma Encyclopédie Médico-chirurgical 2000)

Paraclinique

Parmi les 88 patients, une TDM pelvienne avait été réalisée chez 71 (80,68%). Le tableau ci-dessous résume le nombre et pourcentage des patients repartis selon les différents bilans paracliniques effectués. La concentration d'ACE pré-thérapeutique médiane était de 2,23 ng/ml IQR (1,52 – 5,82).

Tableau 9 - Répartition des patients selon les bilans pré-thérapeutiques reçus

Bilan		Nombre	Pourcentage (%)
EER		3	3,41
IRM		6	7,5
TDM	Pelvienne	71	80,68
	Abdominale	70	79,54
	Thoracique	30	34,1
ACE		42	47,73
ECG - Radio thoracique standard, NFS, Ionogramme sanguin, TP-TCA		88	100

Histologie initiale

Toutes les 88 biopsies tumorales avaient bénéficié d'une étude anatomopathologique, qui avait confirmé la présence d'un adénocarcinome (ADK). Il y a 11 patients (12,5%) présentant du mucus colloïde. La différenciation était indéterminée chez 3 patients (3,41%). Les tumeurs étaient classées cT2 chez 24 patients (20,45%), cT3 chez 40 (35,23%), cT4 chez 8 (9,1 %); cN0 chez 49 patients (55,68%), cN+ chez 23 (26,14%) et indéterminé chez 16 (18,18%).

Tableau 10 - Distribution des patients selon la différenciation histologique

Type de différenciation histologique	Nombre	Pourcentage (%)
ADK Liberkühnien bien différencié	40	45,45
ADK Liberkühnien moyennement différencié	34	38,64
ADK Liberkühnien peu différencié	11	12,5
ADK Liberkühnien (différenciation initiale non indéterminée)	3	3,41
TOTAL	88	100

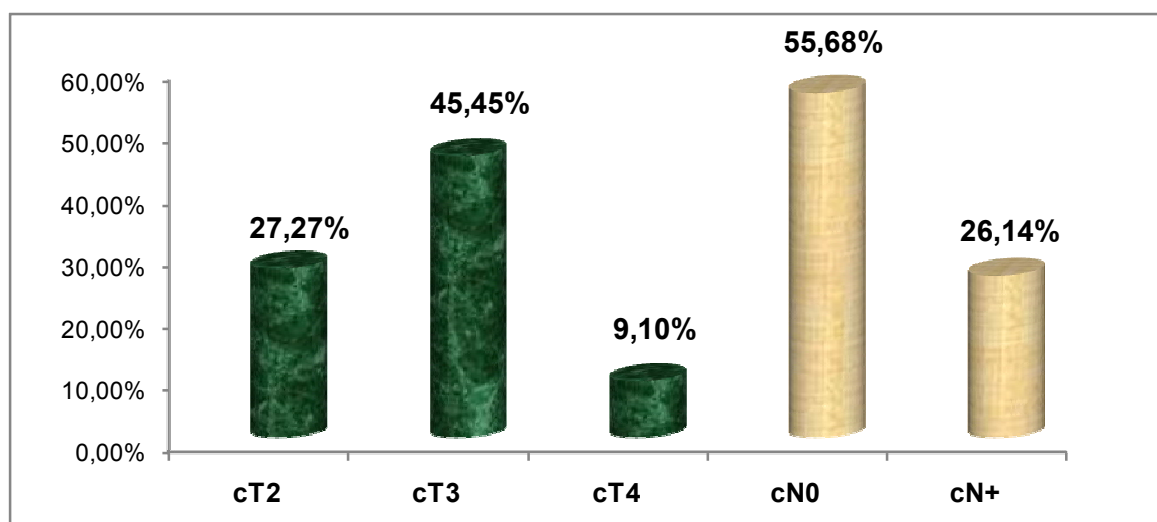
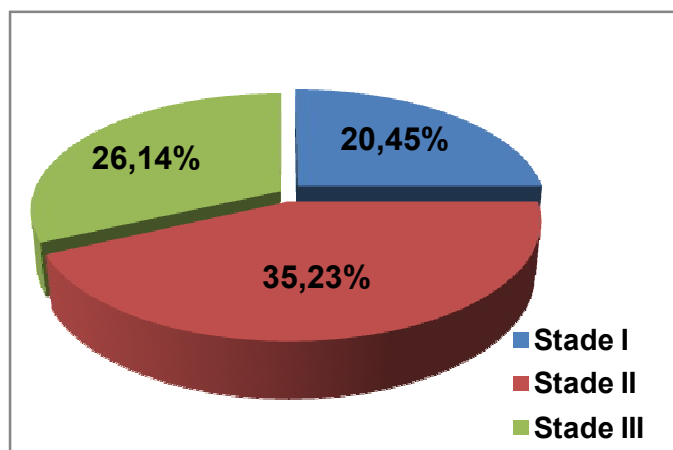
**Figure 20 :** Distribution des patients selon la classification cTN**Figure 21 :** Stadification tumorale (Stade TNM)

Tableau 11 - Données démographiques et caractéristiques tumorales

Variables	Statistiques	Résultats (n = 88)
Sexe	Homme	41 (46,6 %)
	Femme	47 (53,4%)
Age	Moyenne (min-max)	52,92 +/- 12,96 (21-87)
Distance par rapport à la marge anale (cm)	Bas rectum	63 (71,6 %)
	Moyen rectum	25 (28,4 %)
Taille de la tumeur (cm)	Moyenne (min-max)	3,08 +/- 2 (1- 8)
Localisation tumorale	Antérieure	1 (33,3 %)
	Postérieure	2 (66,7%)
	Latérale	1 (6,3%)
	Circonférencielle	15 (93,7%)
Aspect de la tumeur	Bourgeonnante	21 (51,2%)
	Ulcéreuse-Bourgeonnante	20 (48,8%)
Extension circonférencielle	≤ 50 %	6 (75%)
	> 50 %	2 (25%)
Concentration d'ACE pré-thérapeutique	Médiane	2,23 (1,52 – 5,82)
Différentiation tumorale initiale	Bien	40 (45,45 %)
	Moyen	34 (38,64 %)
	Peu	11 (12,5 %)
Classification cT	Tx	16 (18,18 %)
	2	24 (27,27 %)
	3	40 (45,45 %)
	4	8 (9,1 %)
Classification cN	Nx	16 (18,18 %)
	0	49 (55,68 %)
	+	23 (26,14 %)

Traitement

Soixante-sept (67) patients avaient reçu une radiochimiothérapie concomitante et 21 une radiothérapie seule.

❖ Chimiothérapie

- Un patient avait reçu de la 5-FU : 400 mg/m²/j en intraveineuse (IV) du 1^{er} au 5^e jour de la 1^{ère} et 5^e semaine + 46 Gy de Radiothérapie.
- Un autre avait bénéficié de la 5-FU : 200 mg/m²/j en IV + Oxaliplatine 60 mg/m² en IV pendant une heure tous les 7 jours (en tout 6 cures) + 46 Gy de Radiothérapie.
- Un troisième patient avait reçu de la 5-FU : 200 mg/m²/j en IV + Bevacizumab : 5 mg/kg/j en IV tous les 14 jours. + 46 Gy de Radiothérapie.
- Les autres 64 patients avaient reçu de la Capecitabine : 825 mg/m² x 2/j pendant toute la durée de la radiothérapie.

❖ Radiothérapie

Tableau 12 - Distribution des patients selon la dose de la radiothérapie

Dose de Radiothérapie	Nombre	Pourcentage (%)	
Radiothérapie courte	25 Gy (5Gy x 5 fractions)	9	10,23
	39 Gy (3Gy x 13 fractions)	8	9,1
Radiothérapie longue	45 Gy (1,8Gy x 25 fractions)	1	1,13
	46 Gy (2Gy x 23 fractions)	58	65,9
	50 Gy ((2Gy x 23) + (2Gy x 2 fractions))	12	13,64
TOTAL	88	100	

❖ Chirurgie

La médiane du délai entre la chimiothérapie et la chirurgie était de 7 semaines IQR (5 - 8). Le plus court délai était d'une semaine (1 semaine) le plus long de 61 semaines.

Vingt-huit patients avaient été opérés par cœlioscopie initiale. Cinq (5) conversions en laparotomie avaient été faites pour un total final de 23 (26,14%) cœlioscopie vs 65 (73,86%) laparotomies. Quarante-huit (48) résections antérieures et 40 amputations abdomino-périnéale. Parmi ces amputations, on notait une résection inter-sphinctérienne subtotale et 4 totale. La qualité de la résection était de 71 patients (80,68%) R0, 3 patients (3,41%) R1 et 14 patients (15,91%) R2.

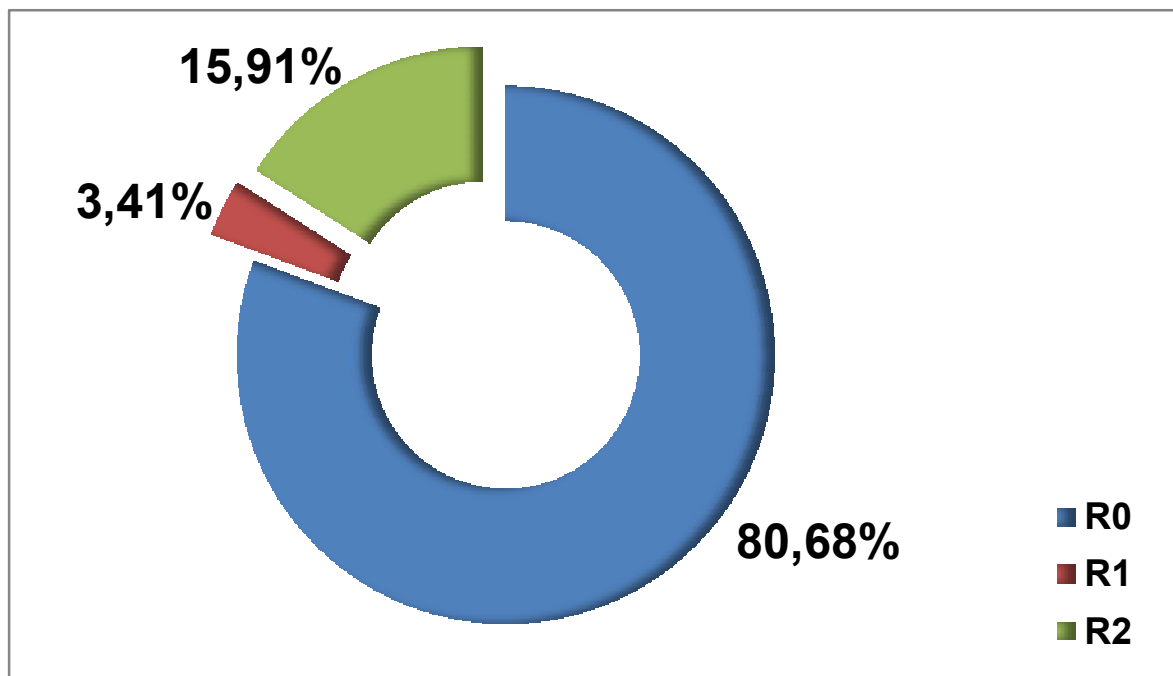


Figure 22 : Qualité de la résection chirurgicale

3.3 Réponse tumorale après traitement

Au terme du traitement néoadjuvant suivi d'une prise en charge chirurgicale, l'analyse histologique des pièces de résection avait révélée un pourcentage de 18,18% de réponse histopathologique complète (rPC) soit un total de 16 patients (ypTN0M0), 60 patients (68,18%) avaient une régression tumorale et 12 patients (13,64%) n'avaient aucune réponse. Au total de l'étude rPC 18,18% contre 81,82% n'ayant pas de réponse complète.

Lors du contrôle clinique avant la chirurgie, 6 patients avaient une réponse clinique complète (rCC), après lecture histologique des pièces de résection, 5 avaient été confirmées comme rPC (comptant parmi les 16 rPC) et une pièce présentait un résidu tumoral d'adénocarcinome microscopique.

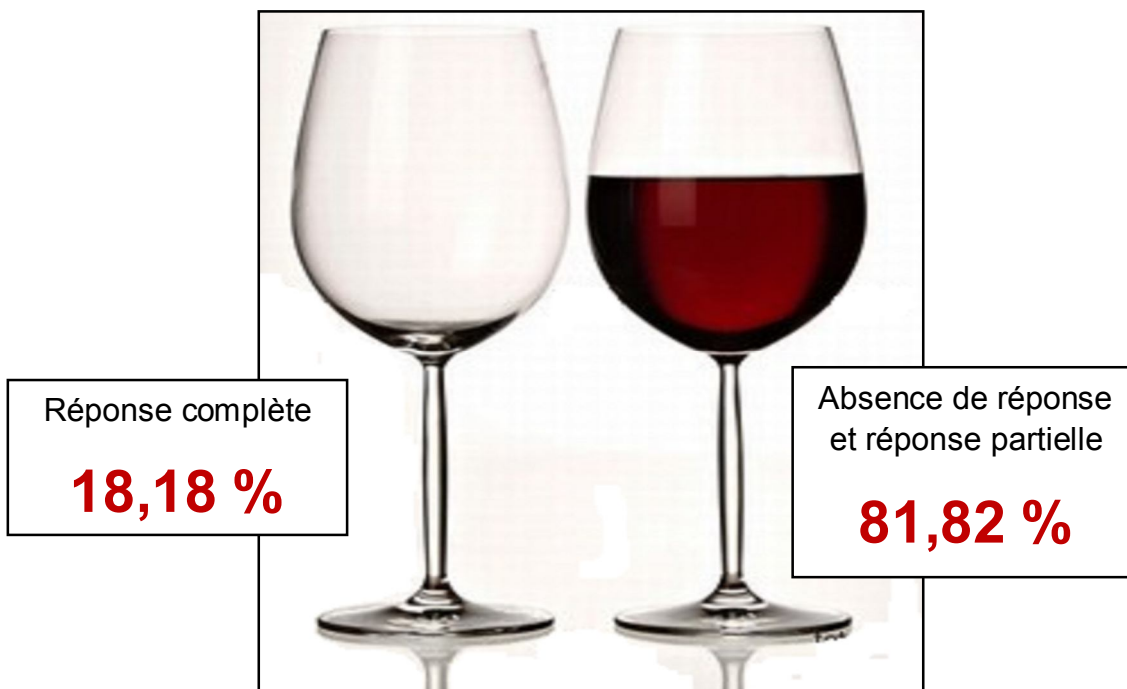


Figure 23 : Réponse tumorale

Tableau 13 - Distribution des patients selon la différenciation histologique finale

Type de différenciation histologique	Nombre	Pourcentage (%)
ADK Liberkühnien bien différencié	43	48,87
ADK Liberkühnien moyennement différencié	11	12,5
ADK Liberkühnien peu différencié	2	2,27
ADK Liberkühnien à différenciation non précisée	16	18,18
Absence de résidu tumoral	16	18,18
TOTAL	88	100

Trois adénocarcinomes colloïdes muqueux (4,17%)

Tableau 14 - Classification cT avant et après traitement

	cT		ypT	
	n	%	n	%
Tx	16	18,18	0	0
T0	0	0	16	18,18
T1	0	0	2	2,27
T2	24	27,27	21	23,86
T3	40	45,45	40	45,45
T4	8	9,1	9	10,24
TOTAL	88	100	88	100

Tableau 15 - Classification cN avant et après traitement

	cN		ypN	
	n	%	n	%
Nx	16	18,18	0	0
N0	49	55,68	55	62,5
N1	23 (N+)	26,14	21	23,86
N2			12	13,64
TOTAL	88	100	88	100

3.4 Morbidité, mortalité et récurrence tumorale

Quarante et un patients (46,59%) avaient fait une complication post-opératoire contre 47 (53,41%).

En post-opératoire un (1) patient était décédé à J+4 par arrêt cardiorespiratoire au service de réanimation, suite à une péritonite avec hyperkaliémie à 7 mEq/l, réserve alcaline à 9 mmol/L et thrombopénie survenue à J+1.

Le suivi médian était de 7 mois avec un IQR (2,75 – 17,25). Lors de ce suivi, 15 patients avaient fait une récurrence tumorale, avec 10 récurrences locales (dont une était une réponse complète), 3 métastases à distance et 2 avaient eu une récurrence locale et à distance.

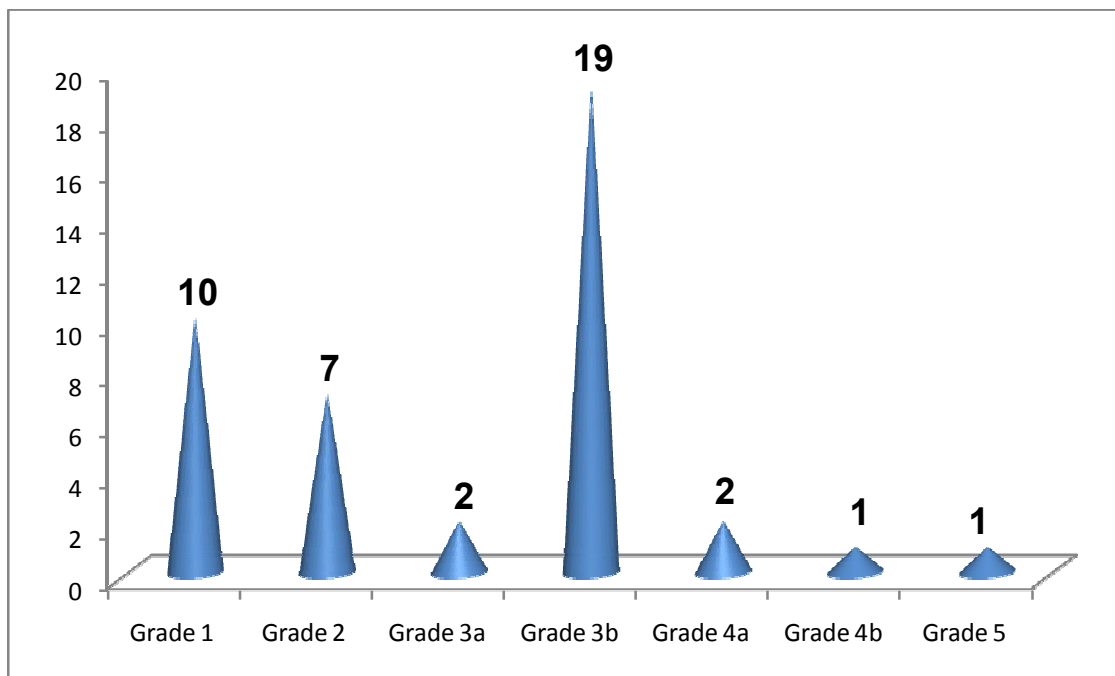


Figure 24 : Complications post-opératoires selon la classification de Clavien-Dindo

3.5 Facteurs prédictifs

Analyse univariée

En analyse univariée, l'altération de l'état général était significativement associée à un taux plus faible de réponse tumorale complète ($p = 0,004$). La perte de poids $\geq 10\%$, l'asthénie et l'anorexie avait respectivement un $p = 0,011 - 0,050$ et $0,021$.

Les autres variables évaluées (sexe, âge, stade T, statut ganglionnaire pré-thérapeutique, taille tumorale, distance par rapport à la marge anale, localisation tumorale, aspect de la tumeur, différenciation tumorale, présence de composante mucoïde, l'anémie, antigène carcino-embryonnaire ≥ 5 ng/ml, le type de chimiothérapie, le type de radiothérapie, le délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie), n'étaient pas significativement corrélées avec une réponse tumorale complète.

Tableau 16 - Analyse univariée par régression logistique

Variable	Statistique	Odds Ratio	P
Altération de l'étage général	Perte de poids $\geq 10\%$ en 6 mois	4,32 (1,32 -16,07)	0,016

Analyse multivariée

Le faible effectif des patients ne nous a pas permis de réaliser une analyse multivariée.

Tableau 17 - Analyse univariée de la réponse complète pathologique

Variables	Statistiques	Réponse complète		P
		Oui (n=16)	Non (n =72)	
Sexe	Homme	7 (17,1%)	34	0,801
	Femme	9 (19,1%)	38	
Age	Moyenne	53,06 (+/-12,87)	52,88(+/-13,08)	0,988
Altération de l'état général	Non	11 (33,3%)	22	0,004
	Oui	4 (8,2%)	45	
Perte de poids > 10 % en 6 mois ou 5% en 1 mois	Non	11 (30,6)	25	0,011
	Oui	4 (8,7%)	42	
Asthénie	Non	9 (11,8%)	22	0,050
	Oui	6 (12%)	45	
Anorexie	Non	10 (30,3%)	23	0,021
	Oui	5 (10,2%)	44	
Anémie (Hémoglobine < 12 g/dl)	Non	4 (14,3)	24	0,503
	Oui	6 (22,2)	21	
Localisation tumorale	Bas rectum	13 (20,6%)	50	0,541
	Moyen rectum	3 (12%)	22	
Taille de la tumeur (cm)	Moyenne	2,25(+/-1,06)	3,25 (+/-2,1)	0,406
Aspect de la tumeur	Bourgeonnant	4 (19%)	17	0,200
	Ulcéro-Bourgeonnant	2 (6,3%)	30	
ACE pré-thérapeutique (ng/ml)	< 5	5 (16,7%)	25	0,655
	≥ 5	1 (8,3%)	11	
Différentiation tumorale initiale	Bien	6 (15%)	34	0,459
	Moyen	8 (23,5%)	26	
	Peu	1 (9,1%)	10	
Présence de composante mucoïde	Non	13 (17,3%)	62	0,683
	Oui	1 (9,1%)	10	
Classification cT	2	6 (25%)	18	0,264
	3	4 (10%)	36	
	4	1 (12,5%)	7	
Classification cN	0	6 (12%)	44	0,306
	+	5 (21,7%)	18	
Type de Chimiothérapie	5 FU	1 (35%)	3	0,999
	Capécitabine	13 (20,6%)	50	
Type de Radiothérapie	Courte 25 Gy	0	9	0,370
	39 Gy	3 (37,5%)	5	
	Longue 45 Gy	0	1	
	46 Gy	11 (19%)	47	
	50 Gy	2 (16,7%)	10	
Délai entre la RCT et la chirurgie (Sem)	< 8	11 (23,9%)	35	0,356
	≥ 8	3 (13%)	20	



Discussion



4 Discussion

Dans notre étude, 88 patients avaient reçu une radiochimiothérapie, parmi lesquels, 16 (18,18%) avaient une réponse histopathologique complète, après lecture anatomopathologique des pièces de résection.

Parmi les facteurs prédictifs analysés, l'altération de l'état général était statistiquement significative avec un $p = 0,004$ (notamment la perte de poids $p = 0,011$ et l'anorexie $p = 0,021$).

4.1 Réponse complète et facteurs prédictifs

Le faible pourcentage de réponse complète, dans notre série, peut être expliqué d'une part par le faible échantillon des patients, et d'autre par le manque d'homogénéisation du protocole thérapeutique notamment de la radiothérapie. Sur 10 ans, plusieurs protocoles d'irradiation avaient été utilisés, variant entre le protocole court 25 – 39 Gy et le protocole long 45 – 46 et 50 Gy. Dans le cadre du protocole court, les réponses complètes sont rarement constatées dans la littérature ^[48]. Par ailleurs, ce pourcentage peut aussi s'expliquer par le choix même de la définition de la réponse complète. Dans notre étude, nous n'avons considéré comme réponse complète que le stade 4 de la classification de Dworak ^[42] alors que certains auteurs incluent le stade 3 de Dworak dans les réponses complètes ^[49]. Dans leurs études, ils parlent de bons répondeurs (TRG 4 (tumor regression grading) + TRG 3) et de mauvais répondeurs (TRG 2 + TRG 1 + TRG 0) ^[41, 50]. Selon que l'on considère le TRG 4 + TRG 3, le pourcentage de la réponse complète

avoisine les 38,8 % ^[41] versus 24 à 30 % lorsqu'on ne considère que le stade 4 (TRG 4) ^[45, 51].

4.2 Facteurs prédictifs

L'altération de l'état général

La réponse complète était observée chez 33,3% des patients qui n'avaient pas d'altération de l'état général versus 8,2 % chez ceux qui avaient une altération de l'état général avec une différence statistique significative ($p=0,004$).

Ce faible pourcentage de réponse complète peut être expliqué par le fait que les patients présentant une altération de l'état général, avaient une anorexie, un amaigrissement ou une asthénie. Ces trois paramètres contribuaient certainement à la dénutrition des patients et donc à la baisse de l'albumine dans le sang ^[52, 53].

L'albumine humaine représente quantitativement plus de la moitié des protéines totales du plasma et environ 10 % de l'activité de synthèse des protéines du foie. Elle joue un rôle essentiel dans la stabilisation du volume du sang circulant et de transporteur d'hormones, d'enzymes, de médicaments et de toxines ^[54]. Une diminution du taux d'albumine < 35 g/l, un amaigrissement et un indice de masse corporel < 18,5 kg/m², ^[55] pourraient expliquer le rôle de l'altération de l'état général dans la prédiction de la réponse complète comme l'avaient montré Di Fiore A et al. ^[56, 57] dans le cadre du cancer de l'œsophage et plus tôt en 1997, Andreyev HJ et al. ^[58] en ce qui concerne le cancer du rectum ($p = 0,006$). Selon l'American Cancer Society, les douleurs abdominales et la

perte de poids sont habituellement les symptômes tardifs d'une possible aggravation de la maladie. Il serait souhaitable d'évaluer la profondeur de la dénutrition des patients présentant une perte de poids afin de les mettre sous régime nutritionnel spécial lorsqu'ils sont admis au service pour cancer du rectum.

Aspect tumoral

Dans notre série, la réponse complète était de 19 % (4 patients sur 21) chez les patients ayant une tumeur bourgeonnante au toucher rectal pré-thérapeutique, versus 6,3 % (2 patients sur 21) chez ceux qui avaient une tumeur ulcéreuse, ulcéro-bourgeonnante ou infiltrante. La différence était statistiquement non significative ($p = 0,200$). Bien que cette différence soit non significative, cette série rapporte tout de même qu'il y avait plus de réponse complète chez les patients ayant des tumeurs bourgeonnantes. Malgré le fait que seuls 32 patients avaient bénéficié d'un toucher rectal de contrôle et 41 patients d'un examen au rectoscope rigide (RR), nos résultats concordent avec certains auteurs.

Une étude rétrospective menée par Huh JW et al. ^[59] en 2013, sur un total de 391 cas, montrait que l'ulcération macroscopique avant traitement néoadjuvant était un facteur prédictif de la réponse complète ($p=0,002$; OR 6,702). En effet, ils avaient montré qu'il y avait plus de réponse complète chez les patients qui ne présentaient pas d'ulcération macroscopique avant le traitement néoadjuvant. En combinant : tumeur non circonférentielle, absence d'ulcération macroscopique, taux de ACE < 5 ng/ml, Huh JW et al. ^[59] avaient établi un score de risque clinique comportant 4 groupes : Groupe sans risque, Groupe à bas risque,

Groupe à risque intermédiaire et Groupe à haut risque. La réponse complète dans cette étude était respectivement de 50 %, 24,4%, 7,5% et 4,4% selon les différents groupes ($p < 0,001$).

Après traitement néoadjuvant, Habr-Gama et al. ^[38] recherchaient la réponse clinique complète par un toucher rectal et une rectoscopie rigide. A l'opposé de Huh JW et al., l'équipe de Habr-Gama classait toute ulcération profonde ou superficielle comme étant des réponses cliniques incomplètes. Chez certains patients, des biopsies étaient réalisées pour confirmer la réponse histologique complète, afin de lever le doute sur la présence ou l'absence de résidu tumoral.

La taille tumorale, la distance par rapport à la marge anale, l'aspect circonférentiel, la fixation et la différenciation tumorale, n'ont pas été statistiquement significatifs dans notre série. Cela peut s'expliquer par le fait que très peu de patients avaient suffisamment de données dans notre série, bien que notre série n'ait pu valider ces facteurs. D'autres auteurs ont montré qu'une taille tumorale ≤ 4 cm, une tumeur fixée et bien différenciée ^[60-62], une distance à la marge anale ≤ 5 cm, une circonférence tumorale ≤ 60 % ^[63] étaient statistiquement significatives dans la prédiction de la réponse complète (p variant entre 0,001 et 0,035). Une étude de Choi CH et al. en 2012, n'avait pas retrouvé de différence statique significative parmi tous ces facteurs ^[64].

Dans l'objectif d'avoir des données plus consistantes et complètes, des différents paramètres cliniques et paracliniques, il serait souhaitable de mettre en place des consultations spécialisées au sein de notre équipe.

Concentration de l'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)

La réponse complète dans notre série était de 20 % (6 patients sur 30), chez les patients ayant un taux d'ACE < 5 ng/ml versus 14,3 % (2 patients sur 14), chez ceux ayant un taux d'ACE \geq 5 ng/ml. La différence statistique était non significative ($p = 0,999$). Bien qu'elle soit non significative, il y avait plus de réponse complète lorsque la concentration d'ACE était < 5 ng/ml. Seul un total de 44 patients avait eu un dosage d'ACE avant la prise en charge thérapeutique.

Plusieurs séries avaient retrouvé une corrélation entre la réponse complète et un taux d'ACE < 5 ng/ml ^[59, 65]. Cependant le seuil du taux d'ACE étudié reste différent selon les auteurs. Nous avons considéré un taux < 5 ng/ml alors que d'autres incluent la valeur de 5 ng/ml, moins encore certains descendent jusqu'à un taux \leq 2,5 ng/ml ^[63].

Une étude menée par Perez et al. en 2009 ^[66] avait montré qu'une concentration d'ACE < 5 ng/dl, après la radiochimiothérapie était corrélée à la réponse complète. Dans notre série sur 8 patients ayant eu un dosage d'ACE post-radiochimiothérapie, 4 patients (57,1%) avec une concentration d'ACE < 5 ng/ml (7 patients) avaient une réponse complète, mais la différence était statistiquement non significative.

Le tableau ci-dessous présente le récapitule de la concentration d'antigène carcino-embryonnaire et de la réponse complète selon les auteurs.

Tableau 18 - Concentration de l'antigène carcino-embryonnaire selon les auteurs

Auteurs	Année	N	Prospective Rétrospective	Valeur Seuil (ng/ml)	RC n (%)	p
Restivo A et al. [20]	2013	260	R	< 5	43 (16,5%)	< 0,0001
Park YA et al. [49]	2006	141	R	< 5	26 (19)	0,041
Park JW et al. [50]	2009	352	R	≤ 3	94 (26,7)	< 0,001
Huh JW et al. [59]	2013	391	R	< 5	57 (14,6)	0,002
Park CH et al. [61]	2011	259	R	-	70 (12,9)	0,02
Das P et al. [63]	2007	552	R	≤ 2,5	108 (19)	0,010
Farnault B et al. [65]	2011	158	R	< 5	31 (19)	0,022
Perez RO et al. [66]	2009	170	R	Post-RCT ≤ 5	44 (25,88)	0,050
Mass M et al. [67]	2011	192	P	-	40 (20,8)	-
Yang KL et al. [68]	2013	138	R	Pré-RCT ≥ 6 Post-RCT < 6	32 (21,9)	0,281
Wallin U et al. [69]	2013	469	R	3,4	99 (20)	0,008
Notre étude	2014	88	R	< 5	16 (18,18)	0,999

Pré-RCT : pré-radiochimiothérapie, Post-RCT : post-radiochimiothérapie.

Tout comme notre étude, les différentes études recensées sont des études rétrospectives, il est indispensable de réaliser des séries prospectives, afin d'avoir des meilleurs résultats. A notre niveau, un bon suivi des patients et une bonne tenue des dossiers sont également nécessaires.

Type de radiochimiothérapie

Notre étude n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative, entre le type de radiothérapie et de chimiothérapie néoadjuvante, susceptible de prédire la survenue de la réponse complète.

Cependant, en ce qui concerne la radiothérapie, il existait plus de réponses complètes pour des doses d'irradiation > 25 Gy. En effet, sur les 16 patients ayant eu une réponse histologique complète, aucun n'avait reçu une dose de 25 Gy. Soulignons tout de même que seuls 9 patients sur 88 avaient reçu une irradiation de 5 Gy x 5 fractions soit un total de 25 Gy. Hartley et al. en 2005 ^[48], lors d'une revue de la littérature, qui comportait 7 études randomisées et 45 études en phase II, avaient souligné qu'une dose > 45 Gy était statistiquement significative avec la survenue de la réponse complète ($p=0,02$). Ils avaient aussi montré que l'administration du 5-FU en intraveineuse continue ou de la Capécitabine par voie orale en continue et l'adjonction d'une deuxième molécule thérapeutique, prédisait la survenue de la réponse complète ($p = 0,01$ et $0,001$) ^[48] ^[70-95]. En 2008 Sanghera et al. ^[96] avaient fait les mêmes constatations.

En 2006, une étude de Withers HR et Haustermans K ^[97] avait montré qu'après une dose de 45 Gy, les cellules tumorales perdaient leur potentiel métastatique. Sans pour autant totalement expliquer pourquoi, pour des doses semblables, certaines tumeurs régressaient complètement.

De Paoli A et al. en 2006 ^[98] avaient comparé la survenue de la réponse complète et de la régression tumorale en cas d'utilisation de la Capécitabine associée à la Leucovorine versus 5-FU en intraveineuse associée à la Leucovorine. Ils avaient montré que ces deux formes pharmaceutiques étaient équivalentes ^[99].

Dans le cadre de notre étude, 62 patients (70,45%) avaient été sous Capécitabine contre 4 patients sous 5-FU (4,55%), la forme pharmaceutique était imprécise chez 22 patients (25%). La Capécitabine avait été choisie, peut-être à cause de sa meilleure observance thérapeutique, en plus de son équivalence à la 5-FU, en ce qui concerne la réponse thérapeutique ^[100].

En ce qui concerne l'horaire d'administration de la Capécitabine, l'étude menée par Noh YJ et al. ^[101] concluait qu'administrer la capécitabine une heure avant la radiothérapie améliorait la sensibilité de cette dernière ($p=0,038$).

Intervalle entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie

Dans notre série, le délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie avait une différence statistique non significative. Cependant il y avait 23,9 % de réponses complètes chez les patients opérés avant la 8^e semaine versus 13 % chez ceux opérés à partir de la 8^e semaine. Nos résultats sont à l'opposé de la littérature. Ceci peut s'expliquer par le fait que notre série ne rapporte que 69 patients dont le délai avait pu être déterminé. Ce délai était inconnu chez 19 patients ceci par manque de données. Par ailleurs, 9 patients avaient reçu un total de 25 Gy. Ces derniers avaient été opérés dans la semaine qui suivait l'irradiation.

François Y et al. ^[102] en 1999 avaient retrouvé qu'un intervalle court avait moins de réponse complète, 10,3% pour une chirurgie faite à la 2^e semaine versus 26 % pour un délai compris entre la 6^e et la 8^e semaine après la radiothérapie ($p = 0,005$). Précisons tout de même que

les réponses histologiques complètes de cette étude ont pu être majorées par le fait qu'ils associaient les stades 4 et 3 de Dworak.

Kalady et al. en 2009 ^[51] avaient montré qu'un délai \geq à la 8^e semaine était statistiquement corrélé à la réponse complète ($p=0,03$). Une étude prospective de Mass M et al. en 2011 avait relevé un délai optimal entre la 6^e et la 8^e semaine ^[67]. Mieux encore Habr-Gama et al. ^[103, 104] prolongeaient ce délai à la 10^e semaine avec 35 à 44 % de réponse complète maintenues, après 12 mois d'observation.

Une étude multicentrique randomisée menée par Lefèvre et al. ^[105] a commencé en 2013. Elle porte sur l'impact du délai entre la radiochimiothérapie et la chirurgie. Deux groupes ont été formés ; Groupe S7 : intervalle de 7 semaines +/- 5 jours, et un Groupe S11 : intervalle de 11 semaines +/- 5 jours. Les résultats de cette étude devraient apporter plusieurs éclaircissements sur la prédiction de la réponse complète par le délai entre la radiochimiothérapie et la chirurgie.

Celle commencée par Garcia-Aguilar J et al. en 2011 ^[106], devrait aboutir à des résultats prometteurs. Un abstract de cette étude vient d'être publié lors de la rencontre annuelle de l'American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) en 2014. Selon lui l'augmentation du délai entre la fin de la radiochimiothérapie et la chirurgie accroîtrait le pourcentage de réponse complète.

Habr-Gama et al. ^[103] dans une série, associaient à la fin de la radiothérapie, 3 cycles de chimiothérapie durant l'intervalle entre la radiothérapie et l'évaluation de la réponse clinique. Cela a permis d'accroître le pourcentage de réponse clinique complète de 32 % ^[103] à 65% ^[104].

Tableau 19 – Délai entre la radiochimiothérapie et la chirurgie selon les auteurs

Auteurs	Année	N	Prospective Rétrospective	Délai (en semaine)	RC n (%)	p
Kalady MF et al. ^[51]	2009	242	R	≥ 8	58 (24)	0,03
Maas M et al. ^[67]	2011	192	P	6 - 8	40 (20,8)	-
Habr-Gama et al. ^[103]	2009	29	P	10	19 (65)	-
Habr-Gama et al. ^[104]	2013	70	P	10	39 (56)	-
Kerr SF et al. ^[107]	2008	189	R	Médiane 73 jours	30 (15,87)	0,499
Jeong DH et al. ^[108]	2013	153	R	≥ 8	9 (18,8)	0,817
Notre étude	2014	88	R	< 8	16 (18,18)	0,356

Autres facteurs

❖ Anémie et cardiomyopathie

Dans notre étude la réponse complète était de 12,3 % chez les patients dont le taux d'hémoglobine (Hb) était > 12 g/dl versus 22,2% chez ceux dont le taux était ≤ 12 g/dl. La différence statistique était non significative (p=0,503). Nous avons constaté tout de même qu'il y avait eu peu de réponse complète chez les patients dont l'hémoglobine était ≤ 12 g/dl.

Un seul de nos patients avait une cardiomyopathie. La lecture de sa pièce de résection était en faveur d'une réponse complète.

L'hémoglobine est une protéine présente dans les globules rouges. Elle sert à transporter l'oxygène, des poumons vers les tissus du corps, et le gaz carbonique des tissus vers les poumons. L'hémoglobine joue également un rôle important dans le maintien de la forme des globules rouges. En cas d'anémie ou de cardiomyopathie, les cellules connaissent une hypoxie. Cette hypoxie est le résultat d'un déséquilibre entre l'apport en oxygène et les besoins de la cellule en oxygène.

L'hypoxie est impliquée dans le mécanisme de résistance à la radiochimiothérapie. Guedj N et al. ^[109] avaient constaté un faible taux de réponse complète lorsque les tumeurs étaient nécrosées ($p < 0,01$). Une PO_2 comprise entre 0,5 et 20 mmHg était responsable d'une résistance à la radiothérapie ^[110]. Le niveau d'hypoxie et sa durée, sont principalement incriminés dans la résistance au traitement ^[111]. Il a été démontré in vitro et in vivo qu'une hypoxie entraînait une résistance à la chimiothérapie ^[112-118].

Moral M et al. en 2011 ^[119] avaient démontré qu'une cardiomyopathie était un facteur prédictif, statistiquement significatif, de l'absence de réponse complète ($p = 0,02$).

En 2012, Choi CH et al. ^[64] avaient montré, qu'un taux d'hémoglobine pré-thérapeutique > 12 g/dl était corrélé à la survenue d'une réponse complète ($p = 0,029$). Dans la même étude, ils avaient conclu qu'une réponse complète était associée à un pourcentage lymphocytaire pré-thérapeutique > 26 % ($p = 0,023$) ou à un taux lymphocytaire > 1634 mm³ ($p = 0,004$).

❖ **Les bio-marqueurs**

Ces 25 dernières années, les études rétrospectives ou prospectives, concernant les facteurs prédictifs de la réponse complète étaient orientées vers la recherche des facteurs : cliniques, radiologiques et thérapeutiques. Actuellement, plusieurs études se sont lancées vers la recherche des molécules phénotypes capables de déterminer le comportement individuel face à la radiochimiothérapie. Ceci dans le but

de prédire la survenue de la réponse complète lors d'un traitement néoadjuvant. Dans notre série, nous n'avons pas étudié ces facteurs.

La littérature rapporte que l'absence du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor) est corrélé à la survenue de réponse complète ^[120]. L'EGF (Facteur de croissance épidermique), la protéine P53, P21, P16, Ki-67, Bax, et Bcl-2 (marqueurs de l'apoptose et de la prolifération cellulaire) ^[121-129], les instabilités micro-satellites (MSI) ^[130], certains microARN (miR-16, miR-590-5p, miR-153) et (miR-519c-3p, miR-561) ont été corrélés à la survenue de la réponse complète ^[131].

Ces marqueurs et d'autres encore, ouvrent des nouvelles perspectives quant à la prédiction de la réponse complète après radiochimiothérapie néoadjuvante. Certains d'entre eux, dans un avenir proche ou lointain, feront certainement partie des bilans à effectuer avant la prise en charge des cancers du rectum ^[132-139].

4.3 Débat et perspectives à venir

Définition de la réponse complète

Actuellement, il n'existe aucun consensus sur la définition de la réponse complète après radiochimiothérapie dans le cancer du rectum. La réponse complète peut être décrite cliniquement ou histologiquement.

Ce manque de consensus est plus marquant en ce qui concerne la définition de la réponse clinique complète.

Certains auteurs la définissent sur la simple base des constatations du toucher rectal, du rectoscope rigide de l'imagerie ^[140] parfois associées à la biopsie locale ^[40, 103, 104]. D'autres auteurs par contre affirment que la réponse clinique complète ne veut pas systématiquement dire réponse histologique complète, car la corrélation entre les deux n'est que de 36% ^[39].

Neuman et al. ^[141] avaient constaté que les corrélations entre l'opinion clinique de la réponse complète et l'évaluation anatomopathologique de la réponse complète variaient de 19 à 68 %. Dix-sept pour cent des patients présentant une stérilisation clinique gardaient un résidu tumoral évolutif dans le mésorectum.

Pour s'immiscer à ce débat, précisons que dans notre étude, 6 patients avaient présenté une réponse clinique complète. Parmi ces 6 patients, 5 patients avaient une réponse histologique complète après lecture de la pièce d'exérèse. Ces 5 patients comptaient parmi les 16 réponses histologiques complètes. On avait retrouvé un résidu d'un adénocarcinome microscopique après lecture de la pièce de résection chez un patient parmi les 6 réponses cliniques complètes.

En 2010, après une enquête de Wynn et al. ^[142], les auteurs concluaient qu'il n'y avait pas de consensus pour définir une réponse clinique complète et que la majorité des chirurgiens colo-rectaux du Royaume-Uni ne souhaitait pas proposer une prise en charge non chirurgicale.

En ce qui concerne la définition de la réponse complète histologique, certains auteurs incluent le stade 3 et le stade 4 de la classification de Dworak, alors que d'autres considèrent seulement le stade 4. La classification de Dworak comporte 4 grades alors que d'autres classifications n'en compte que 3 (3 points de Ryan) ^[143] ou autant que Dworak à 4 grades (4 points CAP) ^[144-146].

Approche thérapeutique de la réponse complète

L'approche thérapeutique n'est pas exclue de tout débat. Actuellement, la pratique courante est le geste radicale après la radiochimiothérapie qu'il y ait ou pas de réponse clinique complète ou de potentiels facteurs prédictifs.

Habr-Gama et al. ^[12, 103, 147-149] avaient décrit une approche « Watch and Wait ». Les patients inclus dans le protocole recevaient 45 Gy (1,8 Gy, 5 jours sur 7) + 9 Gy de bolus sur la tumeur primitive et les tissus péri-rectaux (54 Gy au total). La radiothérapie était associée à 3 cycles de chimiothérapie concomitante à base de 5-FU : 450 mg/m²/j + Leucovorine 50 mg/j, pendant 3 jours, tous les 21 jours, le tout pendant 6 semaines ^[103].

Après la radiothérapie, 3 cycles de chimiothérapie étaient administrés durant l'intervalle compris entre la fin de la radiothérapie et

l'évaluation clinique de la réponse tumorale (10^e semaine). Au terme de la 10^e semaine, une évaluation de la réponse clinique tumorale était faite. Cette évaluation était basée sur les données du toucher rectal, de la rectoscopie rigide, de l'IRM et du PET/Scan^[140].

Toutes tumeurs résiduelles, étaient référées pour chirurgie radicale. Les patients ayant une réponse clinique complète, n'étaient pas d'emblée opérés. Ils étaient rigoureusement suivis (voir figure n° 20 page 67) pendant au moins 12 mois afin de guetter les moindre signes d'évolution tumorale. Tous les patients suspectés d'évolution tumorale, étaient adressés pour résection locale trans-anale, premièrement dans un but diagnostique. Une lecture de la pièce était pratiquée, si le résultat anatomopathologique de la pièce était ypT0, les patients étaient suivis rigoureusement, si par contre il existait un résidu tumoral, l'équipe pratiquait une chirurgie radicale secondairement.

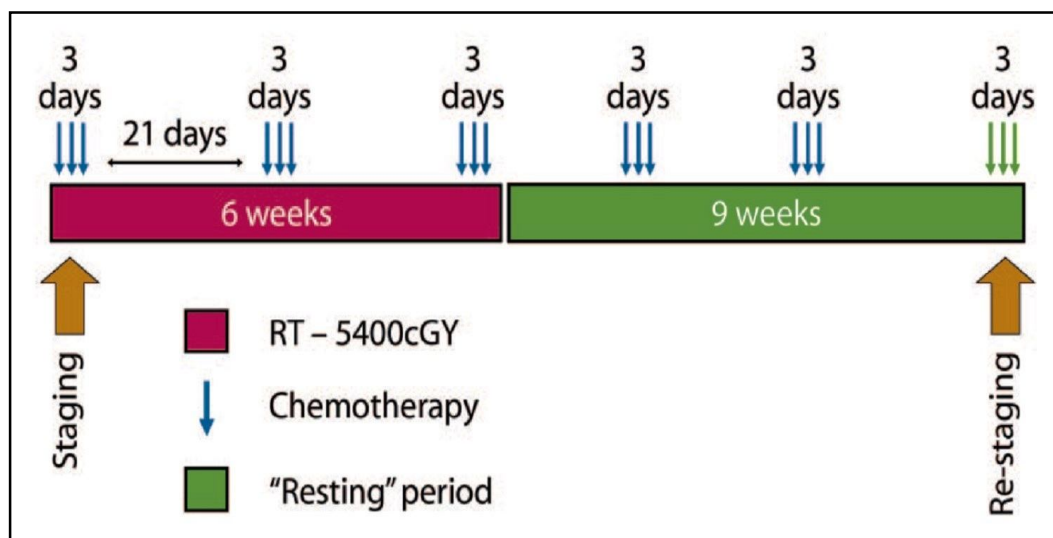


Figure 25 : Approche « Watch and Wait » Chimiothérapie à base de 5FU + Leucovorine administrée tous les 21 jours incluant la période après la radiothérapie^[103].

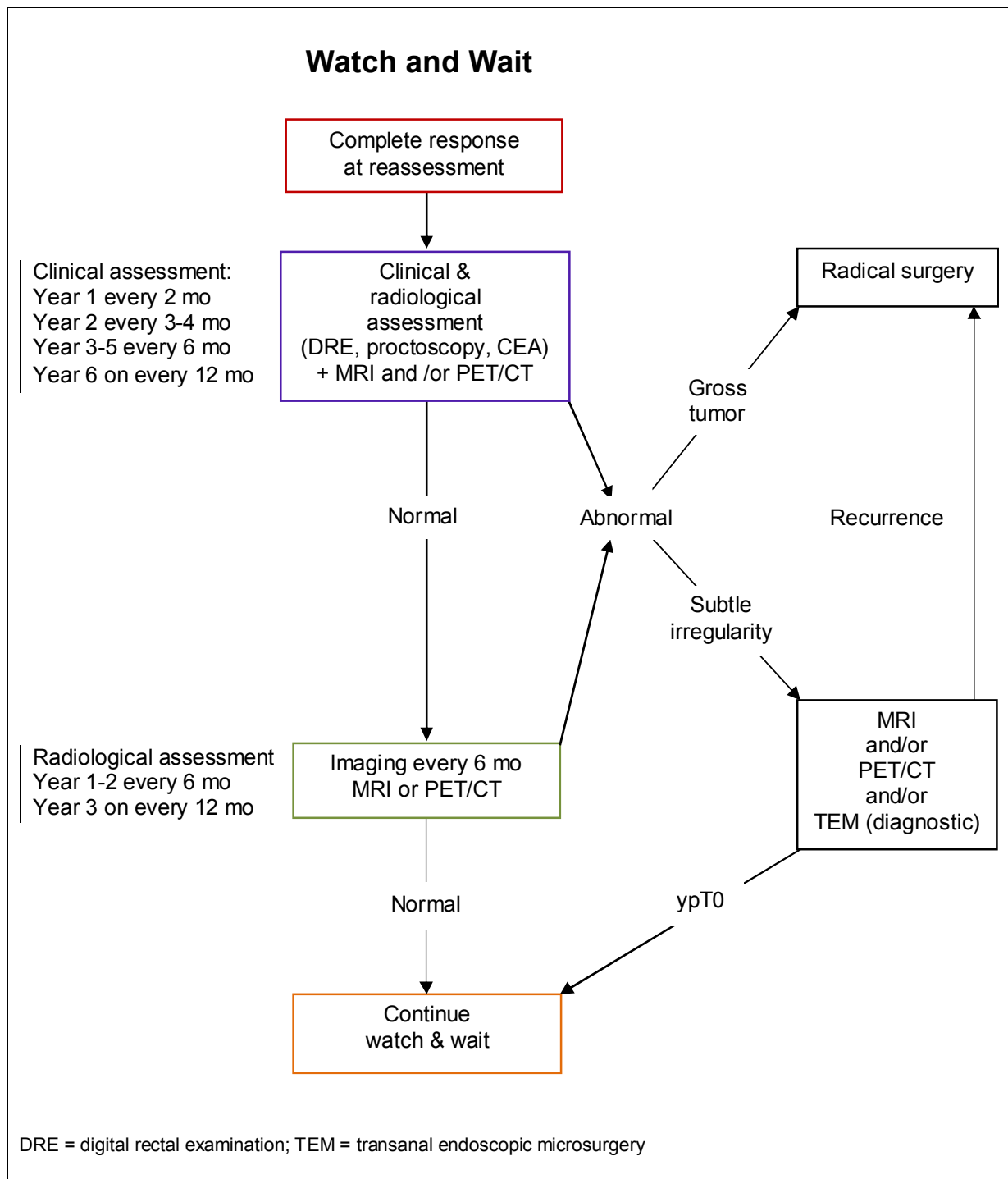


Figure 26 : Algorithme de suivi de l'approche « Watch and Wait » ^[104]

Mass M et al. ^[67] avaient mené une étude prospective. Celle-ci portait sur 192 patients ayant un cancer rectal localement avancé. Tous les patients avaient reçu une radiochimiothérapie. Elle avait pris un premier groupe de 21 patients qui avaient une réponse clinique complète, et un second groupe témoin de 20 patients qui avaient une réponse complète histopathologique. Elle avait conclu que l'attitude « Watch and Wait » ou « Wait and See » était faisable à condition d'avoir des bons critères de sélection.

Glynne-Jones et al. ^[150] avaient fait une revue de la littérature en 2012. Sur 30 publications concernant l'approche « Watch and Wait », il y avait une hétérogénéité concernant : les classifications du stade tumoral, les critères d'inclusion, la conception de l'étude et enfin la rigueur du suivi. La définition de la réponse complète n'était pas unanime et les rechutes étaient de l'ordre de 23 à 83 % ^[151].

Limite de l'étude et perspectives à venir

Notre étude a été limitée principalement par la taille de l'échantillon et le caractère rétrospectif du recueil des données. Le manque d'homogénéisation du protocole thérapeutique a aussi été un facteur limitant.

Les progrès des recherches en ce qui concerne la chimiothérapie, et l'avènement de la Radiothérapie avec Modulation d'Intensité (RMI) ^[152, 153] apportent un nouvel espoir. En effet, elles occasionnent moins de toxicité, moins d'abandon au cours de la radiochimiothérapie et donc plus d'observance thérapeutique.

Il est dès lors nécessaire de multiplier les études prospectives afin d'apporter plus de lumière sur les facteurs prédictifs de la réponse complète. Ainsi, que ces facteurs soient cliniques, thérapeutiques ou génétiques, leur connaissance modifiera peut-être l'attitude face à la réponse complète.

Tableau 20 : Récapitulatif des facteurs prédictifs de la réponse complète selon les auteurs

Auteurs (P-R)	N	Examen ayant déterminé la RC (p)	Réponse (%)		Facteurs prédictifs en analyse univariée (p)														
			RC (N / %)	RP / AR	Taille (cm)	DMA (cm)	CIRC	FIX	DIFF	Stade T / N	Type RT	Type CT	ACE PT	DNC	ANM / CMP	ULC	MUC / Gene	AEG	
Kuo LJ et al. [40] (2012 - R)	166	RR-IRM HPB (0.009)	25 (15,1)	141 (84,9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kalady MF et al. [51] (2009 - R)	242	HPPO	58 (24)	184 (76)	-	0.79	-	-	0,17	/ 0.61	0.29	0.87	< 2,5 0.19	≥ 8 0.03	-	-	-	-	
Huh JW et al. [59] (2013 - R)	391	HPPO	57 (14,6)	334 (85,4)	≤4 0.005	0.113	<75% 0.001	-	0.009	0.001/ 0.050	0.233	-	< 5 0.002	0.787	-	0.001	-	-	
Park CH et al. [61] (2011 - R)	249	HPPO	70 (12,9)	179 (87,1)	0.001	0.641	0.365	0.001	-	0.054/ 0.073	-	-	0.02	-	-	-	-	-	
Das P et al. [63] (2007- R)	562	HPPO	108 (19)	114/340 (20/61)	-	≤5 0.035	≤60 0.016	-	-	-	-	-	≤ 2,5 0.010	-	-	-	-	-	
Choi CH et al. [64] (2012 - R)	51	HPPO	6 (11,8)	22/23 (43,13/45,07)	0.327	0.413	-	-	-	0.26 / 0.018	-	0.732	≤ 5 0.492	0.306	0.029 -	-	-	-	
Farnault B et al. [65] (2011- R)	158	HPPO	31 (19)	58/69 (36,7/44,3)	0.7	-	0.66	0.96	0.55	0.6 / 0.73	-	-	< 5 0.022	≥ 8 0.94	-	-	0.25 -	-	
Maas M et al. [67] (2011 - P)	192	RR-EER IRM-HBP	21-41 (10,4-20,8)	172-152 (89,58-79,16)	+	+	-	-	-	+	+	+	+	6-8	-	-	-	-	
Sanghera P et al. [96] (2008 - R)	4732	HPPO	701 (14,8)	4031 (85,5)	-	-	-	-	-	-	0.02	0.005	-	-	-	-	-	-	
Habr-Gama et al. [103] (2009 - P)	29	TR-RR-EER IRM-HPB	14-19 (48-65)	15-10 (52-35)	0.88	4.22 0.09	-	-	-	0.45 / 0.48	+	+	+	10	-	+	-	-	
Habr-Gama et al. [104] (2013 - P)	70	TR-RR-EER IRM-PET	47-39 (68-56)	23-31 (32-44)	0.49	0.28	-	-	-	0.29 / 0.06	+	+	0.62	10	-	+	-	-	
Moral M et al. [119] (2009 - R)	39	HPPO	12 (30,77)	15/12 (38,46/30,77)	0.91	0.46	-	-	0.20	0.06	-	-	< 5 0.08	0.69	0.32 / 0.02	-	-	-	
Zlobec I et al. [120] (2005 - P)	62	HPPO	20 (32,26)	23/19 (37,1/30,64)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Notre étude (2014 - R)	88	HPPO	16 (18,18)	60/12 (68,18/13,64)	0.406	0.870	0,999	0,553	0,684	0,264/ 0,240	0,629	0,377	< 5 0,655	< 8 0,356	0,639 / 0,999	0,200	0,473 -	0,004	

P-R = rétrospectif/prospectif ; N = Nombre de patient ; RC = Réponse complète ; HPPO = Histopathologie de la pièce opératoire ; RR = rectoscopie rigide ; HPB = Histopathologie sur biopsie ; TR = Toucher rectal ; IRMPD = Imagerie par résonance magnétique en pondération de Diffusion ; TE-P = Tomographie par émission de positron ; EER = échographie endorectale ; RP = Réponse partielle ; AR = Absence de réponse ; DMA = Distance par rapport à la marge anale ; CIRC = Circonférence tumorale ; FIX = Fixation ; DIFF = Différenciation histologique tumorale ; ST = stade T ; SN = stade N ; RT = Radiothérapie ; CT = Chimiothérapie ; ACE = Antigène Carcino-embryonnaire en ng/ml ; DNC = Délai entre le traitement néoadjuvant et la chirurgie en semaine ; ANM = Anémie (Hb ≤ 12) ; CMP = Cardiomyopathie ; ULC = Ulcération macroscopique ; MUC = Mucine ; AEG = Altération de l'étage général.



Conclusion



5 Conclusion

Notre étude rétrospective menée sur une période de 10 ans (du 01 janvier 2004 au 31 décembre 2014) portait sur 88 patients.

Seize patients soit (18,18%) avaient une réponse histologique complète après analyse des pièces de résection.

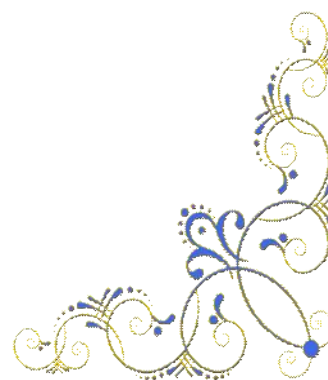
La perte de poids a été retrouvée comme potentiel facteur prédictif, de la réponse complète après radiochimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du moyen et du bas rectum. Ce facteur avait une différence statistique significative. Les autres facteurs étudiés (la taille tumorale, la circonférence, la fixation, le taux d'hémoglobine, la concentration de l'ACE, le type de la radiothérapie, le type de la chimiothérapie, l'intervalle entre la radiochimiothérapie et la chirurgie), n'étaient pas statistiquement significatif.

L'identification des facteurs prédictifs de la réponse tumorale pourrait avoir des applications thérapeutiques potentielles, telles que l'approche « Watch and Wait », ou encore la résection trans-anale locale. Dans cet élan, d'autres facteurs prédictifs (bio-marqueurs) sont en cours d'études. Ils pourront apporter peut-être dans un avenir proche ou lointain, plus de précision dans la prédiction de la réponse complète

Par ailleurs, des études prospectives sont nécessaires, afin de consolider l'exactitude des facteurs déjà cités dans la littérature. A cet effet, une fiche d'exploitation pour une étude prospective est en train d'être validée au sein de notre équipe.



Résumés



6 Résumés

Résumé

Thèse n°.....Facteurs prédictifs de la réponse complète après traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum.

Auteur : MANZEKI Guy Blaise

Mots clés : Cancer du rectum, Adénocarcinome, Radiochimiothérapie néoadjuvante, Réponse complète, Facteurs prédictifs.

Objectif de l'étude : L'objectif de notre étude était de faire le point sur la réponse complète et de rechercher des facteurs prédictifs potentiels de la réponse complète après radiochimiothérapie néoadjuvante.

Matériel et méthodes : Entre le 01 janvier 2004 et le 31 décembre 2013, 88 patients atteints d'un adénocarcinome rectal ont été inclus dans l'étude. Le traitement consistait en une radiothérapie variant entre 25 Gy et 50 Gy associée à une chimiothérapie concomitante à base de 5-FU ou de Capécitabine. La corrélation entre la réponse complète histologique et des potentiels facteurs prédictifs a été recherchée.

Résultat : La réponse complète était de 18,18% (16 patients), la régression tumorale de 68,18% (60 patients), et l'absence de réponse tumorale de 13,64 % (12 patients). La perte de poids > 10 % en 6 mois ou > 5 % en 1 mois, était statistiquement significative en analyse univariée avec une réponse tumorale complète ($p=0,011$).

Conclusion : La perte de poids était un facteur prédictif potentiel de la réponse complète après radiochimiothérapie néoadjuvante.

Abstract

Thesis n°.....: Predictive factors of complete response after chemoradiotherapy for rectal cancer.

Author: MANZEKI Guy Blaise

Keywords: Rectal cancer, Adenocarcinoma, Neoadjuvant chemoradiotherapy, Complete response, Predictive factors.

Purpose: Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery is the gold standard of care for rectal cancer. The aims of these retrospective study are to make a review of complete response in surgery "A" service of Ibn Sina Hospital CHU of Rabat and secondly to research predictive factors of complete response.

Methods and Materials: A total of 88 patients with rectal adenocarcinoma were treated, by chemoradiotherapy (25 Gy to 50 Gy associated with 5-FU or Capecitabine) from January 1, 2004 to December 31, 2013. Complete pathological response was correlated with predictive factors.

Results: Complete pathological response, downstaging and absence of response were respectively: 18.18% (16 patients), 68.18% (60 patients), and 13.64% (12 patients). Weight loss > 10 % in 6 month or > 5 % in 1 month was a potential predictive factor ($p=0.011$).

Conclusion: Weight loss was probably correlated with complete response after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer.

ملخص

الأطروحة: العوامل التنبؤية للاستجابة التامة بعد العلاج المساعد لسرطان الشرج.

الكاتب: مانزيكي غي بليز.

الكلمات الأساسية: سرطان الشرج, أدينوكارسينوما, العلاج المساعد بالأشعة و المواد الكيميائية, استجابة تامة, عامل تنبئي.

هدف الدراسة: تهدف هذه الدراسة الى مراجعة الاستجابة التامة و تحديد العوامل التنبئية المحتملة للاستجابة الكاملة بعد العلاج المساعد بالأشعة و المواد الكيميائية.

الوسائل و الطرق: ما بين 1 يناير 2004 و 31 ديسمبر 2013 تم ادراج 88 مريضا مصابا ب أدينوكارسينوما الشرج. يتكون العلاج من العلاج الإشعاعي بين 25 و 50 غراي والمتزامن مع العلاج الكيميائي ب

5FU او Capécitabine و قد تم تحديد التداخل بين الاستجابة الكاملة و العوامل التنبئية المحتملة

النتائج:

نسبة الاستجابة الكاملة هي 18,18 ٪ (١٦ مريضا) و قد تراجع الورم بنسبة 18,٦٨ ٪ (٦ مريضا) و سجل غياب استجابة الورم بنسبة ٦٤, ١٣ ٪ (١٢ مريضا) و قد لوحظ ان فقدان الوزن اكثر من 1٠ ٪ من الوزن خلال ٦ اشهر او ٥ ٪ خلال شهر مرتبط احصائيا بالاستجابة التامة للورم. (p=0,011).

استنتاج: يعتبر فقدان الوزن مؤشرا محتملا لاستجابة الكاملة بعد العلاج المساعد بالأشعة و المواد الكيميائية.



Annexes



7 Annexes

7.1 Résolutions prises

Dans le but d'améliorer la qualité des études à venir, nous proposons :

- **La bonne tenue des dossiers des patients :**

Consigner les moindres données cliniques, paracliniques, et thérapeutiques dès l'admission du patient.

- **La mise en place d'une consultation spécialisée** (Clinique, paraclinique, et thérapeutique).

- **L'amélioration de la qualité de la correspondance :**

Les courriers entre les différents intervenants (Chirurgiens, Radiochimiothérapeutes, Radiologues et Anatomopathologistes) doivent contenir un maximum d'informations, sur la prise en charge effectuée (différentes formes thérapeutiques administrées, doses, durée et survenue d'éventuelles complications).

- **La consigne dans les dossiers, des conclusions des comptes-rendus et des différentes correspondances.**


- **A la sortie, du patient :**

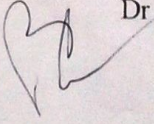
- L'octroie de la carte de sortie doit être fait sous réserve de la remise du compte-rendu anatomopathologique (si la lecture est faite à titre externe).

- L'adjonction au dossier, d'une copie des comptes-rendus opératoire et anatomopathologique, en plus de les ranger dans leurs registres respectifs.

- Le rangement des dossiers dans la salle des archives et leur mise à jour constante lors des consultations de suivi.
- Un rappel téléphonique ou par email, des dates de consultation de suivi.
- **Dossier électronique :**
Voir la possibilité d'introduire au sein du service, un dossier électronique en plus de l'imprimé déjà présent.

7.2 Comptes-rendus anatomopathologiques

ROYAUME DU MAROC ***** MINISTERE DE LA SANTE ***** CENTRE HOSPITALIER IBN SINA	 المرکز الإستشفائي ابن سینا Centre Hospitalier Ibn Sina	المملكة المغربية ***** وزارة الصحة ***** المرکز الإستشفائي الجامعي ابن سینا
Nom § Prénom : Dossier n° 75 Age : 63ans Sexe : N° d'hospitalisation : 411 J0 Prélèvement (s) : Renseignement (s) :	Référence : 10P2288-2295 De la part du Dr : IFRINE Service : CH A Hôpital : IBN SINA Reçu le : 11/03/10 Répondu le :	
Compte rendu d'Examen Anatomopathologique		
<p>Macro : Pièce de résection colique parvenue fraîche fermée non orientée mesurant 31 cm de long, le méso mesure 21 cm. A l'ouverture, présence d'un épaissement blanchâtre mesurant 1 cm de grand axe, situé à 3 cm de la limite la plus proche. Ailleurs, la muqueuse colique est sans particularité Le curage ganglionnaire a retrouvé 6 ganglions</p> <p>Micro : Les prélèvements effectués en différents points de la pièce y compris l'épaississement blanchâtre montrent une muqueuse colorectale aux structures épithéliales bien différenciées. Le revêtement de surface est par place exulcérée reposant sur un chorion fibreux ponctué d'éléments inflammatoires avec présence par place d'une réaction à corps étranger avec un aspect calcifié momifié. Il s'y associe des structures vasculaires à paroi épaissie. Le curage ganglionnaire a ramené 6 ganglions qui sont d'allure réactionnel.</p> <p>II/ Recoupe du méso rectum Macro : Fragment mesurant 3x1x0,7 cm inclus en totalité Micro : L'examen histologique a porté sur un tissu fibro-adipeux sans lésion tumorale ou spécifique</p> <p>III/ Ganglion préaortique Macro : Fragment mesurant 1x0,5x0,5 cm inclus en totalité Micro : L'étude microscopique a porté sur un parenchyme ganglionnaire d'allure réactionnel</p> <p>Conclusion : <i>Absence de résidu tumoral au niveau de la pièce</i> <i>Remaniements fibro-inflammatoires post radiques</i> <i>6 ganglions réactionnels</i></p>		
Dr Jahid		

SERVICE CENTRAL D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES HOPITAL IBN SINA, CHU Rabat-Salé Tél. : (037) 77.28.71 Poste 650	
Nom & Prénom : Dossier n°66 Age : 49ans Sexe : N° d'hospitalisation : 70 G6 Prélèvement(s) : Renseignement(s) :	Référence : 06 P 737 à 742 De la part du Dr : MOHSINE Service : CH A Hôpital : IBN SINA Reçu le : 26/01/06 Répondu le :
Compte-rendu d'examen Anato- Pathologique	
MACRO Pièce AA parvenue ouverte mesurant 28 cm. A la coupe, pas de tumeur macroscopiquement visible.	
MICRO Les prélèvements effectués montrent une muqueuse de type colique par endroit ulcérée. Les glandes de Liebrekuhn sont bien différenciées et normosécrétantes au sein d'un chorion légèrement inflammatoire. On note par ailleurs, de remaniements fibreux avec des vaisseaux congestifs à paroi épaissie à lumière parfois thrombosée. Le reste de la paroi est dépourvu d'éléments invasifs.	
Conclusion : <i>Remaniements dystrophiques.</i> <i>L'origine post-radique est probable.</i> <i>Absence de résidu tumoral dans les limites du prélèvement communiqué.</i>	
Pr Mahassini Dr Laraqui 	

SERVICE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE HOPITAL IBN SINA, CHU RABAT-SALE Tél.: 037.68.79.50 Poste 750 Télex : 36210 M		
Nom et Prénom :	Dossier n°54	Référence : 05 P 1547 à 1563
Age :	?ans	De la part du Dr : BELKOUCHI
Sexe : M		Service : CH A 4473
N° d'hospitalisation :	1132 F5	Hôpital : IBN SINA
Prélèvement (s) :		Reçu le : 29.03.06
Renseignement (s) :		Répondu le :
Chef de service Pr. A. EL HACHIMI	Compte-rendu d'examen anatomo-pathologique	
Enseignants : Pr. F. MANSOURI Pr. N. MAHASSINI Dr. Z. BERNOUSSI Dr. A. JAHID	<p>MACRO</p> <p>05P1559 à 63 4/ Pièce de résection rectale mesurant 11 cm A l'ouverture, absence de tumeur macrovisible et petite zone déprimée de 1 cm.</p> <p>05P1547 à 50 1/ Marge anale mesure 5 de long x 6 cm de large comporte à 3 de la limite inférieure une petite zone ulcérée déprimée de 2 cm.</p> <p>05P1551 2/ Pièce de résection intestinale 3 cm de long, pas de ganglion</p> <p>05p1555 3/ Pièce de résection intestinale 3 cm de long, 4 ganglions sont retrouvés au niveau du méso.</p> <p>MICRO Les prélèvements effectués au niveau de la paroi rectale montrent une muqueuse faite de glandes de lieberkuhn bien différenciées et normosécrétantes parfois dédifférenciées basophiles sans atypies cytonucléaires. Le chorion est inflammatoire. Le reste de la paroi est siège de remaniements inflammatoires et de vaisseaux à paroi dystrophique. Les prélèvements effectués au niveau de la marge anale montrent une large ulcération recouverte de caillot fibrino-leucocytaire et comportant des glandes dystrophiques. Les limites de résection supérieure et inférieure sont saines. Les 5 ganglions sont indemnes.</p> <p>CONCLUSION Remaniements inflammatoires et dystrophiques compatibles avec des remaniements post-radiques. Absence de résidu tumoral. Absence de métastase ganglionnaire.</p> <p style="text-align: right;">Dr LARAQUI <i>ls</i></p> <p style="text-align: center;"><i>[Signature]</i></p>	

7.3 Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation N _____

FICHE D'EXPLOITATION

IDENTITE

Numéro du dossier : NE : NO :

Noms & prénoms :

Sexe : Homme Femme

Date de naissance : Age (en année): Téléphone :

ANTECEDENTS

❖ Personnels

➤ Médicaux

Polype Oui Non

PAF Oui Non

HNPCC Oui Non

RCH Oui Non

Evolution :

Traitement :

Maladie de Crohn : Oui Non

Localisation :

Traitement :

HTA Oui Non

Diabète Oui (type :) Non

Dyslipidémie Oui (type :) Non

Tuberculose Oui Non

Cardiomyopathie Oui Non

Prise Médicamenteuse : Oui Non

.....

Tabac Oui (P/A :) Non

Alcool Oui (Verre/J.....) Non

➤ Chirurgicaux : Oui Non

.....

.....

➤ Allergie : Oui Non

.....

.....

➤ Gynéco-obstétricaux : G.....P.....EV.....

Ménopause : Oui (depuis.....) Non

Contraception : Oui (type : Depuis.....) Non

Facteurs prédictifs de la réponse complète après traitement néoadjuvant dans les cancers du rectum

Page 1

Fiche d'exploitation N _____

➤ **Autres antécédents** :❖ **Familiaux** :**CLINIQUE**❖ **Signes de découvertes** : (Date de début :))

-Douleurs abdominales	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
-Sécrétions mucopurulentes	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
-Sécrétions glaireuses	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non		
-Rectorragies <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			- Occlusion <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
-Faux besoins <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			- Sub-occlusion <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
-Epreinte <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			- Diarrhées <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
-Ténesme <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			- Constipation <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
-Ballonnement <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			- Anémie <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
- Métastase <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non			- Autres :	

❖ **Altération de l'état** : Oui (Date de début :)) Non-Perte de poids Oui (.....)) NonPerte de poids > 10 % en 6 mois Oui NonPerte de poids > 5 % en 1 mois Oui Non-Asthénie Oui Non-Anorexie Oui Non❖ **Examen général** : Oui (Date de début :)) Non

TA : Pouls : FR : Poids (en Kg) :

Taille (en mètre) : IMC (en kg/m²) : T° :• **Classification ASA** : (Date :)) ASA 1 : Patient normal en bonne santé. ASA 2 : Patient atteint d'une affection systémique légère. ASA 3 : Patient atteint d'une affection systémique grave qui limite son activité mais sans entraîner d'incapacité. ASA 4 : Patient atteint d'une affection systémique invalidante et mettant constamment sa vie en danger. ASA 5 : Patient moribond dont l'espérance de vie est inférieure à 24 heures avec ou sans intervention. ASA 6 : Patient en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe.

Fiche d'exploitation N _____

- Echelle de l'OMS : (Date :)
 - OMS 0 : Activité normale sans restriction.
 - OMS 1 : Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger.
 - OMS 2 : Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps.
 - OMS 3 : Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.
 - OMS 4 : Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.
- ❖ **Toucher rectal** : Oui (Date de début :)
- ❖ Taille de la tumeur (en cm) :
- ❖ Distance par rapport au pôle supérieur du sphincter (en cm) :
- ❖ Distance par rapport à la marge anale (en cm) :
- Bas rectum (≤ 5 cm)
- Moyen Rectum ($> 5 - 10$ cm)
- Haut rectum ($> 10 - 15$ cm)
- ❖ Aspect de la tumeur :
- Ulcéreux Bourgeonnant Ulcéro-Bourgeonnant Infiltrant
- Sessile Pédiculé Sténosant (.....)
- ❖ Localisation :
- Antérieure Postérieure Latérale (.....)
- Circonférentielle
- ❖ Extension circonférentielle (en %) : ≤ 50 % > 50 %
- ❖ Fixation : Oui Non Indéterminé
- ❖ Envahissement du sphincter : Oui Non Indéterminé
- ❖ Décision de conservation du sphincter : Oui Non Indéterminé
- ❖ Nodule induré : Oui Non Indéterminé
-
- ❖ **Examen Abdomino-pelvien** :
-
- ❖ **Examen Pulmonaire** :
-
- ❖ **Examen Cardiovasculaire** :
-
- ❖ **Aires ganglionnaires** :
- Troisier : Oui Non
 - Inguinaux : Oui Non
 - Autre :

Fiche d'exploitation N _____

❖ **Rectoscopie** : Oui (Date.....) Non
 Souple Rigide Indéterminée

❖ Taille de la tumeur (en cm) : Indéterminée

❖ Distance par rapport à la marge anale (en cm) : Indéterminée
 Bas rectum (≤ 5cm)
 Moyen Rectum (> 5 - 10 cm)
 Haut rectum (> 10 - 15 cm)

❖ Aspect de la tumeur :
 Ulcéreuse Bourgeonnante Ulcéro-Bourgeonnante Infiltrante
 Sessile Pédiculé Sténosante

❖ Localisation :
 Antérieure Postérieure Latérale (.....) Circonférentielle

❖ Extension circonférentielle (en %) : ≤ 50 % > 50 %

❖ **Coloscopie** : Oui (Date.....) Non

❖ Distance par rapport à la marge anale (en cm) : Indéterminée

❖ Taille de la tumeur (en cm) : Indéterminée

❖ Etendue en hauteur (en cm) : Indéterminée

❖ Aspect de la tumeur :
 Ulcéreuse Bourgeonnante Ulcéro-Bourgeonnante Infiltrante

• Présence de polype : Oui (Nombre.....Siège :.....) Non
 Sessile Pédiculé Indéterminé

Résection : Oui Non

❖ Extension circonférentielle (en %) : ≤ 50 % > 50 %

❖ Lésion synchrone : Oui (Type :.....) Non

❖ **Biopsie** : Oui (Date :.....Nombre.....) Non

❖ **Anatomopathologie** : Oui (Date :.....) Non
Type histologique :
Différentiation initiale : Bien Moyenne Peu Colloïde muqueux

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

❖ **Echographie endorectale** : Oui (Date :.....) Non
Stade T : 1 2 3 4 Indéterminé
Stade N : N + (nombre.....) N - Indéterminé

❖ **ACE** : Oui (Date :.....) - (.....ng/ml) Non
 < 2 2 - 5 > 5

❖ **CA 19 - 9** : Oui (Date :.....) - (.....UI/ml) Non

Fiche d'exploitation N _____

❖ **Scanner :** Oui Non

- **Thorax :** Oui (Date :) Non
- Adénopathie : Oui Non
Nombre..... Sièges.....
- Métastase : Oui Non
Nombre..... Sièges.....
- Conclusion :

- **Abdominale :** Oui (Date :) Non
- Adénopathie : Oui Non
Nombre..... Sièges.....
- Métastase : Oui Non
Nombre..... Sièges.....
- Résécabilité : Oui Potentiellement Non
- Carcinose : Oui Non
- Extension locorégionale : Oui Non
- Conclusion :

- **Pelvienne :** Oui (Date :) Non
- Adénopathie : Oui Non
Nombre..... Sièges.....
- Extension locorégionale : Oui Non
- Conclusion :

❖ **IRM :** Oui (Date :) Non

Stade T : 1 2 3 4 Indéterminé

Stade N : N- N+ Indéterminé

Stade : Mx M0 M1 Indéterminé

Envahissement du sphincter anal : Oui (.....%) Non

Conclusion :

❖ **Echo abdominale :** Oui (Date :) Non

.....

.....

.....

Fiche d'exploitation N _____

❖ **Radio du thorax :** Oui (Date :) Non❖ **Lavement Baryté :** Oui (Date :) Non❖ **ECG :** Oui (Date :) Non❖ **Biologie:** Oui (Date :) Non

BG : GR : Hb : Ht : Pt :

Sodium : Potassium : Chlore : Reserve alcaline :

Glycémie : Urée : Créatinine : Protides totaux :

Calcémie : Bilirubine T : BC : BNC :

Triglycérique : Cholestérol Total : LDL-C : HDL-C :

ASAT : ALAT : PAL : GGT :

CRP : TP : TCA : INR :

Autre :

❖ **Autres bilans:****TRAITEMENT NEOADJUVANT :** Oui Non❖ **Radiothérapie :** Oui Non• **Date :** Début : Fin :• **Protocole :** 50 Gy : 46 Gy (2 Gy/F x 23 séances) puis 04 Gy (2 Gy/F x 2 séances) 46 Gy : (2 Gy/F x 23 séances) 39 Gy : (3 Gy/F x 13 séances) 25 Gy : (5 Gy/F x 5 séances) Autre :• **Champ :** Antérieur Postérieur Indéterminé Latéral G^{Ché} Latérale D^T• **Atlas de contourage :** SIRIADE RTOG Indéterminé• **Complications :** Oui Non Indéterminées Impuissance Dyspareunie Incontinence anale Autre :• **Interruption :** Oui Non Indéterminée

(Si oui pourquoi ?)

Fiche d'exploitation N _____

- ❖ **Chimiothérapie :** Oui Non
 D'induction Concomitante Autre.....
- **Date :** Début :..... Fin :.....
- **Standard :** Capecitabine - XELODA Oui Non
 Schéma : 825 mg/m² x 2/jour x 5 jours / 7 jours
 Autre schéma :
- **Autre :** Oui En association Non
 5 Fluorouracile : Oui En association Non
 Schéma :
- Leucovorin : Oui En association Non
 Schéma :
- Oxaliplatine : Oui En association Non
 Schéma :
- Irinotecan : Oui En association Non
 Schéma :
- Avastin : Oui En association Non
 Schéma :
- Autre :

- Complications :** Oui (.....) Non Indéterminées
- Nausées et vomissements Diarrhées
 Lésions de la bouche (stomatite) : Aphtes Rougeurs Chaleurs
 Sensations d'engourdissement Sensations de fourmillement
 Chute des cheveux Troubles cutanés
 Syndrome main-pied Réactions allergiques
 Baisse des globules blancs Baisse des globules rouges
 Baisse des plaquettes Autre :

- Interruption :** Oui Non Indéterminée
 (Si oui pourquoi ?)

EXAMEN POST-TRAITEMENT NEOADJUVANT

- ❖ **Rectoscopie & Toucher rectal :** Oui (Date.....) Non
 Souple Rigide Indéterminé
- ❖ Distance par rapport à la marge anale (en cm) :..... Indéterminé
- Bas rectum (≤ 5cm)
 Moyen Rectum (> 5 - 10 cm)
 Haut rectum (> 10 - 15 cm)

Fiche d'exploitation N

❖ Aspect de la tumeur :

- Ulcéreuse Bourgeonnante Ulcéro-Bourgeonnante Infiltrante
 Sessile Pédiculé Sténosante

❖ Localisation :

- Antérieure Postérieure Latérale (.....) Circonférentielle

❖ Extension circonférentielle (en %) :..... ≤ 50 % > 50 %❖ Taille da la tumeur (en cm) :..... Indéterminé❖ Coloscopie : Oui (Date.....) Non• Distance par rapport à la marge anale (en cm) :..... Indéterminée❖ Taille da la tumeur (en cm) :..... Indéterminée❖ Etendu en hauteur (en cm) :..... Indéterminée

❖ Aspect de la tumeur :

- Ulcéreuse Bourgeonnante Ulcéro-Bourgeonnante Indéterminé
 Infiltrante Sténosante

• Présence de polype : Oui (Nombre.....Siede :.....) on• Aspect : Sessile Pédiculé Indéterminé Réséqué : Oui Non Indéterminé❖ Extension circonférentielle (en %) :..... ≤ 50 % > 50 %❖ Lésion synchrone : Oui (Type.....) Non❖ Biopsie : Oui (Date.....Nombre.....) Non❖ Anatomopathologie : Oui (Date.....) Non

Type histologique :.....

Différentiation initiale : Bien Moyenne Peu Colloïde muqueux❖ Biologie : Oui (Date :.....) Non

BG :..... GR :..... Hb :..... Ht :..... Pt :.....

Sodium :.....Potassium :.....Chlore :.....Reserve alcaline :.....

Glycémie :.....Urée :.....Créatinine :.....Protides totaux :.....

Calcémie.....Bilirubine T :..... BC :..... BNC :.....

Triglycérique :..... Cholestérol Total :..... LDL-C :..... HDL-C :.....

ASAT:.....ALAT :..... PAL :..... GGT :.....

CRP :.....TP :..... TCA :..... INR :.....

Autre :.....

❖ Autre :

Fiche d'exploitation N _____

TRAITEMENT CHIRURGICAL : Oui (Date :) Non (Raisons :)❖ **Délai entre le traitement néoadjuvant et la chirurgie (en semaine) :**

❖ **Voie d'abord :** Cœlioscopie Laparotomie Conversion
 Médiane Périnéale Sous-costale Combinée

❖ **Chirurgie :** Primitive Secondaire Exploration
 Curative Palliative

❖ **Présence de carcinose :** Oui (.....) Non❖ **Présence de métastase :** Oui (.....) Non❖ **Type de résection :**

Rectum : Résection antérieure Amputation Abdomino-Périnéale

Colectomie : Droite Gauche Segmentaire Totale

❖ **Qualité de résection :** R0 R1 R2❖ **Ligature de l'AMI à son origine :** Oui Non❖ **Ligature de l'artère iléo-caeco-appendiculaire :** Oui Non❖ **Ligature de l'artère colique (.....) :** Oui Non❖ **Abaissement de l'angle colique G^{che} :** Oui Non❖ **Anastomose :**

Colo-anale Colo-rectale
 Colo-colique Iléo-colique Gastro-jéjunale
 Termino-terminale Latéro-terminale Latéro-latérale
 Manuelle Mécanique

❖ **Stomie :** Oui Non
 Iléostomie Colostomie
 De protection De décharge Définitive

❖ **Marge distale (en mm) :** **Marge latérale (en mm) :**❖ **Geste associé :** Oui Non

Métastase hépatique : Oui (durée de l'intervention en min.....) Non

Clampage : Oui (durée.....) Non

Type résection : Segmentaire :

Hépatectomie :

Atypique :

Autres métastases : Nombre Sièges.....

❖ **Autres gestes associé :** Oui Non❖ **Durée de l'opération chirurgicale :**

Fiche d'exploitation N _____

- ❖ **Saignement** : Oui (en ml.....) Non
- ❖ **Transfusion** : Oui (nombre de culot :.....) Non
- ❖ **Effraction peropératoire** : Oui Non
- ❖ Tumorale Septique
- ❖ **Envahissement locorégional** : Oui Non
- Sacrum Vagin Prostate Vessie Rénal
- Duodéнал Paroi Autre :
-
-

BILAN POST-THERAPEUTIQUE

- ❖ **Anatomopathologie** : Oui (Date.....) Non
- Type histologique :
- Différentiation : Bien Moyenne Peu Colloïde muqueux (.....)
- Stade T** : 1 2 3 4 Indéterminé
- Stade N** : N0 N1 N2 Indéterminé
- Stade M** : Mx M0 M1 Indéterminé
- Ganglions examinés** : N - (.....) N + (.....) Indéterminé
- Réaction** : Inflammation Fibrose Indéterminé
- Etat des marges** :
- Marge distale saine : Oui Non Indéterminé
- Marge proximale saine : Oui Non Indéterminé
- Circonférence saine : Oui Non Indéterminé
- Emboles vasculaires** : Oui Non Indéterminé
- Engainement péri-nerveux** : Oui Non Indéterminé
- Invasion veineuse** : Oui Non Indéterminé
- Clairance (en mm)** :

- ❖ **Echographie endorectale** : Oui (date.....) Non
- Stade T : 1 2 3 4 Indéterminé
- Stade N : nombres..... N - N+ Indéterminé

- ❖ **ACE** : Oui (Date :.....) - (.....ng/ml) Non
- < 2 2 - 5 > 5

- ❖ **Autres bilans**:
-
-
-

Fiche d'exploitation N _____

EVALUATION DE LA REPONSE COMPLETE❖ **Réponse Clinique :** Complete Régression tumorale Aucune• **Complete**

- Blanchement de la muqueuse dans une zone de la paroi rectale
- Télangiectasies
- Légère perte de la souplesse de la paroi rectale
- Tumeur non vue, non sentie

• **Incomplète**

- Ulcération résiduelle profonde avec ou sans centre nécrotique
- Ulcère superficiel
- Irrégularité
- Nodule palpable
- Sténose significative

• **Aucune**

- Absence de changement de stade pré-thérapeutique

❖ **Histologique :** Complete Régression tumorale Aucune**Mandard's Classification:** Oui Non

- Grade 1 : No viable cancer cells
- Grade 2 : Isolated cancer cells
- Grade 3 : Residual cancer cells but fibrosis still predominates
- Grade 4 : Significant fibrosis outgrown by cancer
- Grade 5 : Absence of regressive cancer

Dworak regression grade : Oui Non

- Grade 0 : No regression
- Grade 1 : Dominant tumor mass with obvious fibrosis and/or vasculopathy
- Grade 2 : Dominantly fibrotic changes with few tumor cells or groups (easy to find)
- Grade 3 : Very few (difficult to find microscopically) tumor cells in fibrotic tissue with or without mucous substance
- Grade 4 : No tumor cells, only fibrotic mass (total regression or response)

Semiquantitative system

- Grade 1 : Less than 5% of viable cells
- Grade 2 : 5 to 49% of viable cells
- Grade 3 : 50% or more of viable cells

Fiche d'exploitation N _____

RETABLISSEMENT DE CONTINUITÉ SI STOMIE : Oui (Date :) Non**SURVEILLANCE : (Bilan à la dernière nouvelle)**❖ **Clinique :**❖ **Endoscopique :**❖ **Radiologique :**❖ **Anatomopathologique :**❖ **ACE :** Oui (Date :) - (..... ng/ml) Non
 < 2 2 - 5 > 5❖ **Autre bilans :****COMPLICATIONS POST-OPERATOIRES**

- Survie : Vivant Décès
- Morbidité : Globale Spécifique Non spécifique

RECIDIVE TUMORALE : Oui (Date :) Non

Ci-joint la fiche des complications post-opératoires



Références



8 Références

1. Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N: **Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008**. *Ecancermedicalscience* 2013, **7**:338.
2. Simonsen OS, Stolf NA, Aun F, Raia A, Habr-Gama A: **Rectal sphincter reconstruction in perineal colostomies after abdominoperineal resection for cancer**. *Br J Surg* 1976, **63**(5):389-391.
3. den Dulk M, Putter H, Collette L, Marijnen CA, Folkesson J, Bosset JF, Rodel C, Bujko K, Pahlman L, van de Velde CJ: **The abdominoperineal resection itself is associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer**. *Eur J Cancer* 2009, **45**(7):1175-1183.
4. Coucke PA, Bosset JF, Mirimanoff RO: **[Rectal cancer: need for radiotherapy in determining the treatment plan]**. *Helv Chir Acta* 1991, **58**(3):345-358.
5. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U: **Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate**. *J Clin Oncol* 2005, **23**(24):5644-5650.
6. Allal AS, Bieri S, Pelloni A, Spataro V, Anchisi S, Ambrosetti P, Sprangers MA, Kurtz JM, Gertsch P: **Sphincter-sparing surgery after preoperative radiotherapy for low rectal cancers: feasibility, oncologic results and quality of life outcomes**. *Br J Cancer* 2000, **82**(6):1131-1137.
7. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: **The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?** *Br J Surg* 1982, **69**(10):613-616.

8. Havenga K, Enker WE, Norstein J, Moriya Y, Heald RJ, van Houwelingen HC, van de Velde CJ: **Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: an international analysis of 1411 patients.** *Eur J Surg Oncol* 1999, **25**(4):368-374.
9. Ortholan C, Francois E, Thomas O, Benchimol D, Baulieux J, Bosset JF, Gerard JP: **Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer: evidence from randomized trials.** *Dis Colon Rectum* 2006, **49**(3):302-310.
10. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, Khanduja KS: **T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival.** *Dis Colon Rectum* 2002, **45**(7):895-903.
11. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M: **Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis.** *JAMA* 2000, **284**(8):1008-1015.
12. Habr-Gama A, Oliva Perez R: **La strategie << attendre et surveiller >> chez les patients ayant un cancer du bas rectum avec une reponse clinique complete apres radiochimiotherapie neoadjuvante.** *J Chir (Paris)* 2009, **146**(3):237-239.

13. Van Cutsem E, Dicato M, Haustermans K, Arber N, Bosset JF, Cunningham D, De Gramont A, Diaz-Rubio E, Ducreux M, Goldberg R, Glynne-Jones R, Haller D, Kang YK, Kerr D, Labianca R, Minsky BD, Moore M, Nordlinger B, Rougier P, Scheithauer W, Schmoll HJ, Sobrero A, Tabernero J, Tempero M, Van de Velde C, Zalcborg J: **The diagnosis and management of rectal cancer: expert discussion and recommendations derived from the 9th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2007.** *Ann Oncol* 2008, **19 Suppl 6**:vi1-8.
14. Sobin LH, Compton CC: **TNM seventh edition: what's new, what's changed: communication from the International Union Against Cancer and the American Joint Committee on Cancer.** *Cancer* 2010, **116(22)**:5336-5339.
15. Penna C: **Adénocarcinome du rectum : quelles explorations préthérapeutiques pour quels cancers ?** *Gastroenterol Clin Biol* 2008, **32(5, Part 2)**:S126-S132.
16. Hildebrandt U, Feifel G, Schwarz HP, Scherr O: **Endorectal ultrasound: instrumentation and clinical aspects.** *Int J Colorectal Dis* 1986, **1(4)**:203-207.
17. Park JH, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC: **Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer.** *Cancer* 2011, **117(16)**:3703-3712.
18. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, Francois E, de La Roche G, Bouche O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahe MA, Becouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T: **Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2.** *J Clin Oncol* 2010, **28(10)**:1638-1644.

19. Van de Velde CJ, Aristei C, Boelens PG, Beets-Tan RG, Blomqvist L, Borrás JM, van den Broek CB, Brown G, Coebergh JW, Cutsem EV, Espin E, Gore-Booth J, Glimelius B, Haustermans K, Henning G, Iversen LH, Han van Krieken J, Marijnen CA, Mroczkowski P, Nagtegaal I, Naredi P, Ortiz H, Pahlman L, Quirke P, Rodel C, Roth A, Rutten HJ, Schmoll HJ, Smith J, Tanis PJ, Taylor C, Wibe A, Gambacorta MA, Meldolesi E, Wiggers T, Cervantes A, Valentini V, European Registration of Cancer C: **EURECCA colorectal: multidisciplinary mission statement on better care for patients with colon and rectal cancer in Europe.** *Eur J Cancer* 2013, **49**(13):2784-2790.
20. Restivo A, Zorcolo L, Cocco IM, Manunza R, Margiani C, Marongiu L, Casula G: **Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer.** *Ann Surg Oncol* 2013, **20**(3):864-871.
21. Lefkopoulos D, Foulquier JN, Petegnief Y, Touboul E: **Aspects physiques et méthodologiques de l'imagerie multimodalités et principes de planification dosimétrique pour la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.** *Cancer/Radiothérapie* 2001, **5**(5):496-514.
22. Blanchard P, Levy A, Breunot J, Michaud S, Delmas V, Hennequin C: **Le cancer du rectum.** *Cancer Radiother* 2010, **14 Suppl 1**:S111-119.
23. Lorchel F, Maingon P, Crehange G, Bosset M, Bosset JF: **Cancer du rectum : volumes cibles de la radiothérapie préopératoire.** *Cancer/Radiothérapie* 2002, **6, Supplement 1**(0):93-99.
24. Bosset JF, Servagi-Vernat S, Crehange G, Azria D, Gerard JP, Hennequin C: **Cancers du rectum : volumes cible de la radiothérapie, bases rationnelles.** *Cancer Radiother* 2011, **15**(6-7):431-435.

25. Denis F, Pointreau Y: **Site de radio-anatomie et d'aide à la délimitation (SIRIADÉ) : présentation et bilan à un an.** *Cancer/Radiothérapie* 2010, **14**, Supplement 1(0):S2-S5.
26. **Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.** *Cancer/Radiothérapie* 2008, **12**(3-4):143-313.
27. Huertas A, Marchal F, Peiffert D, Créhange G: **Radiothérapie préopératoire des cancers du rectum : volumes cibles.** *Cancer/Radiothérapie* 2013, **17**(5-6):477-485.
28. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoepanu C, Zalcborg J, Mackay J: **Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04.** *J Clin Oncol* 2012, **30**(31):3827-3833.
29. **Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial.** *N Engl J Med* 1997, **336**(14):980-987.
30. Trotti A, Colevas AD, Setser A, Rusch V, Jaques D, Budach V, Langer C, Murphy B, Cumberlin R, Coleman CN, Rubin P: **CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment.** *Semin Radiat Oncol* 2003, **13**(3):176-181.
31. Mosnier H, Noullet S: **Proctectomie avec anastomose colo-anale manuelle par laparoscopie pour cancer du bas rectum: Laparoscopic proctectomy with hand-sewn colo-anal anastomosis for distal rectal cancer.** *J Chir (Paris)* 2008, **145**(6):585-591.

32. 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**(2):98-107.
33. de Calan L, Gayet B, Bourlier P, Perniceni T: **Chirurgie du cancer du rectum par laparotomie et par laparoscopie.** *EMC - Chirurgie* 2004, **1**(3):231-274.
34. Schmidt E BH: **Traitement chirurgical des incontinences sphinctériennes intestinales par autotransplant libre de musculature lisse.** *J Chir* 1981, **118**:315-320.
35. Pappa G: **TNM staging system of colorectal carcinoma: surgical pathology of the seventh edition.** *Diagnostic Histopathology* 2011, **17**(6):243-262.
36. Nagtegaal ID, van Krieken JHJM: **The role of pathologists in the quality control of diagnosis and treatment of rectal cancer—an overview.** *Eur J Cancer* 2002, **38**(7):964-972.
37. Scoazec J-Y, Sabourin J-C: **2010 : septième édition de la classification TNM.** *Ann Pathol* 2010, **30**(1):2-6.
38. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J: **Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization.** *Dis Colon Rectum* 2010, **53**(12):1692-1698.
39. Glynne-Jones R, Wallace M, Livingstone JI, Meyrick-Thomas J: **Complete clinical response after preoperative chemoradiation in rectal cancer: is a "wait and see" policy justified?** *Dis Colon Rectum* 2008, **51**(1):10-19; discussion 19-20.

40. Kuo LJ, Chiou JF, Tai CJ, Chang CC, Kung CH, Lin SE, Hung CS, Wang W, Tam KW, Lee HC, Liang HH, Chang YJ, Wei PL: **Can we predict pathologic complete response before surgery for locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy?** *Int J Colorectal Dis* 2012, **27**(5):613-621.
41. Santos MD, Silva C, Rocha A, Matos E, Nogueira C, Lopes C: **Prognostic value of mandard and dworak tumor regression grading in rectal cancer: study of a single tertiary center.** *ISRN Surg* 2014, **2014**:310542.
42. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A: **Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy.** *Int J Colorectal Dis* 1997, **12**(1):19-23.
43. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, Roussel A, Jacob JH, Segol P, Samama G, Ollivier JM, Bonvalot S, Gignoux M: **Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations.** *Cancer* 1994, **73**(11):2680-2686.
44. Jonas J, Moroni E, Cavallaro A, Colasanti M, Sautter-Bihl ML, Frenzel H, Lohe B, Bahr R: **T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative long-term radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer.** *G Chir* 2007, **28**(3):65-71.
45. Mihaylova I, Parvanova V, Velikova C, Kurteva G, Ivanova D: **Degree of tumor regression after preoperative chemo-radiotherapy in locally advanced rectal cancer-Preliminary results.** *Rep Pract Oncol Radiother* 2011, **16**(6):237-242.

46. Chao JY, Wang HM, Chiang FF, Lin JC, Chang CF, Lin JF, Yeh HL: **Preoperative chemoradiotherapy with oxaliplatin and tegafur-uracil in locally advanced rectal cancer: pathologic complete response rate and preliminary results of overall and disease-free survival in a single institute in Taiwan.** *J Chin Med Assoc* 2014, **77**(3):128-132.
47. Dindo D, Demartines N, Clavien PA: **Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.** *Ann Surg* 2004, **240**(2):205-213.
48. Hartley A, Ho KF, McConkey C, Geh JI: **Pathological complete response following pre-operative chemoradiotherapy in rectal cancer: analysis of phase II/III trials.** *Br J Radiol* 2005, **78**(934):934-938.
49. Park YA, Sohn SK, Seong J, Baik SH, Lee KY, Kim NK, Cho CW: **Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer.** *J Surg Oncol* 2006, **93**(2):145-150.
50. Park JW, Lim SB, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, Choi HS, Jeong SY: **Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009, **74**(3):810-817.
51. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW: **Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer.** *Ann Surg* 2009, **250**(4):582-589.
52. Thibault R, Francon D, Eloumou S, Piquet M-A: **Évaluation de l'état nutritionnel péri-opératoire.** *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2010, **24**(4):157-166.

53. Saccoun E: **Marqueurs biochimiques de l'état nutritionnel.** *Option/Bio* 2008, **19**(395):18-19.
54. Ozier Y: **Place du traitement substitutif en albumine dans le transport des médicaments, des hormones, des électrolytes et d'autres substances.** *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 1996, **15**(4):532-542.
55. Senesse P, Vasson M-P: **Nutrition chez le patient adulte atteint de cancer : quand et comment évaluer l'état nutritionnel d'un malade atteint de cancer ? Comment faire le diagnostic de dénutrition et le diagnostic de dénutrition sévère chez un malade atteint de cancer ? Quelles sont les situations les plus à risque de dénutrition ?** *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2012, **26**(4):165-188.
56. Di Fiore A, Leclaire S, Gangloff A, Rigal O, Benyoucef A, Blondin V, Sefrioui D, Quiesse M, Iwanicki-Caron I, Michel P, Di Fiore F: **Impact of nutritional parameter variations during definitive chemoradiotherapy in locally advanced oesophageal cancer.** *Dig Liver Dis* 2014, **46**(3):270-275.
57. Di Fiore F, Leclaire S, Pop D, Rigal O, Hamidou H, Paillot B, Ducrotte P, Lerebours E, Michel P: **Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer.** *Am J Gastroenterol* 2007, **102**(11):2557-2563.
58. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D: **Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?** *Eur J Cancer* 1998, **34**(4):503-509.
59. Huh JW, Kim HR, Kim YJ: **Clinical prediction of pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer.** *Dis Colon Rectum* 2013, **56**(6):698-703.

60. Huh JW: **Curative Potential of Surgical Resection for Locally Recurrent Rectal Cancer.** *Ann Surg* 2013.
61. Park CH, Kim HC, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Park YS, Choi DH, Chun HK: **Predicting tumor response after preoperative chemoradiation using clinical parameters in rectal cancer.** *World J Gastroenterol* 2011, **17**(48):5310-5316.
62. Lin AY, Wong WD, Shia J, Minsky BD, Temple LK, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR: **Predictive clinicopathologic factors for limited response of T3 rectal cancer to combined modality therapy.** *Int J Colorectal Dis* 2008, **23**(3):243-249.
63. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, Eng C, Krishnan S, Janjan NA, Crane CH: **Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer.** *Cancer* 2007, **109**(9):1750-1755.
64. Choi CH, Kim WD, Lee SJ, Park WY: **Clinical predictive factors of pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer.** *Radiat Oncol J* 2012, **30**(3):99-107.
65. Farnault B, Moureau-Zabotto L, de Chaisemartin C, Esterni B, Lelong B, Viret F, Giovannini M, Monges G, Delpero JR, Bories E, Turrini O, Viens P, Resbeut M: **Facteurs prédictifs de réponse à la radiochimiothérapie néoadjuvante dans les cancers rectaux localement évolués et corrélation de ces facteurs avec la survie.** *Cancer/Radiothérapie* 2011, **15**(4):279-286.
66. Perez RO, Sao Juliao GP, Habr-Gama A, Kiss D, Proscurshim I, Campos FG, Gama-Rodrigues JJ, Cecconello I: **The role of carcinoembriogenic antigen in predicting response and survival to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer.** *Dis Colon Rectum* 2009, **52**(6):1137-1143.

67. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, van Dam RM, Jansen RL, Sosef M, Leijtens JW, Hulsewe KW, Buijsen J, Beets GL: **Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer.** *J Clin Oncol* 2011, **29**(35):4633-4640.
68. Yang KL, Yang SH, Liang WY, Kuo YJ, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chang SC, Chu LS, Wang LW: **Carcinoembryonic antigen (CEA) level, CEA ratio, and treatment outcome of rectal cancer patients receiving pre-operative chemoradiation and surgery.** *Radiat Oncol* 2013, **8**:43.
69. Wallin U, Rothenberger D, Lowry A, Luepker R, Mellgren A: **CEA - a predictor for pathologic complete response after neoadjuvant therapy for rectal cancer.** *Dis Colon Rectum* 2013, **56**(7):859-868.
70. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Rodel C, Martus P, Hohenberger W, Tschmelitsch J, Sabitzer H, Karstens JH, Becker H, Hess C, Raab R, German Rectal Cancer G: **Adjuvant vs. neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer: the German trial CAO/ARO/AIO-94.** *Colorectal Dis* 2003, **5**(5):406-415.
71. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, Kryj M, Oledzki J, Szmeja J, Sluszniaik J, Serkies K, Kladny J, Pamucka M, Kukulowicz P: **Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy.** *Radiother Oncol* 2004, **72**(1):15-24.

72. Bosset JF, Calais G, Daban A, Berger C, Radosevic-Jelic L, Maingon P, Bardet E, Pierart M, Briffaux A, Group ER: **Preoperative chemoradiotherapy versus preoperative radiotherapy in rectal cancer patients: assessment of acute toxicity and treatment compliance. Report of the 22921 randomised trial conducted by the EORTC Radiotherapy Group.** *Eur J Cancer* 2004, **40**(2):219-224.
73. Bosset JF, Magnin V, Maingon P, Mantion G, Pelissier EP, Mercier M, Chaillard G, Horiot JC: **Preoperative radiochemotherapy in rectal cancer: long-term results of a phase II trial.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **46**(2):323-327.
74. Boulis-Wassif S, Gerard A, Loygue J, Camelot D, Buyse M, Duez N: **Final results of a randomized trial on the treatment of rectal cancer with preoperative radiotherapy alone or in combination with 5-fluorouracil, followed by radical surgery. Trial of the European Organization on Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group.** *Cancer* 1984, **53**(9):1811-1818.
75. Carraro S, Roca EL, Cartelli C, Rafailovici L, Castillo Odena S, Wasserman E, Gualdrini U, Huertas E, Barugel M, Ballarino G, Rodriguez MC, Masciangioli G: **Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATTGI study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, **54**(2):397-402.
76. Chan AK, Wong AO, Langevin J, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson DR: **Preoperative chemotherapy and pelvic radiation for tethered or fixed rectal cancer: a phase II dose escalation study.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **48**(3):843-856.
77. Chang HJ, Jian JJ, Cheng SH, Liu MC, Leu SY, Wang FM, Tsai SY, Tsao MH, Lin HH, Huang AT, Sung JL: **Preoperative concurrent chemotherapy and radiotherapy in rectal cancer patients.** *J Formos Med Assoc* 1998, **97**(1):32-37.

78. Chari RS, Tyler DS, Anscher MS, Russell L, Clary BM, Hathorn J, Seigler HF: **Preoperative radiation and chemotherapy in the treatment of adenocarcinoma of the rectum.** *Ann Surg* 1995, **221**(6):778-786; discussion 786-777.
79. Chau I, Allen M, Cunningham D, Tait D, Brown G, Hill M, Sumpter K, Rhodes A, Wotherspoon A, Norman AR, Hill A, Massey A, Prior Y: **Neoadjuvant systemic fluorouracil and mitomycin C prior to synchronous chemoradiation is an effective strategy in locally advanced rectal cancer.** *Br J Cancer* 2003, **88**(7):1017-1024.
80. Chen ET, Mohiuddin M, Brodovsky H, Fishbein G, Marks G: **Downstaging of advanced rectal cancer following combined preoperative chemotherapy and high dose radiation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994, **30**(1):169-175.
81. Conzo G, Caraco C, Vacca R, Di Marzo M, Amore A, Muto P, Santini L: **[Neoadjuvant chemo-radiotherapy in the treatment of rectal cancer: preliminary results].** *G Chir* 2000, **21**(8-9):319-322.
82. de la Torre A, Ramos S, Valcarcel FJ, Candal A, Regueiro CA, Romero J, Magallon R, Salinas J, de las Heras M, Veiras C, Tisaire JL, Aragon G: **Phase II study of radiochemotherapy with UFT and low-dose oral leucovorin in patients with unresectable rectal cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, **45**(3):629-634.
83. Feliu J, Calvilio J, Escribano A, de Castro J, Sanchez ME, Mata A, Espinosa E, Garcia Grande A, Mateo A, Gonzalez Baron M: **Neoadjuvant therapy of rectal carcinoma with UFT-leucovorin plus radiotherapy.** *Ann Oncol* 2002, **13**(5):730-736.

84. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, Romestaing P, Mornex F, Coquard R, Barbet N, Atlan D, Adeleine P, Freyer G: **Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial.** *J Clin Oncol* 2003, **21**(6):1119-1124.
85. Kim JS, 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**(2):403-408.
86. Kim NK, Min JS, Park JK, Yun SH, Sung JS, Jung HC, Roh JK: **Intravenous 5-fluorouracil versus oral doxifluridine as preoperative concurrent chemoradiation for locally advanced rectal cancer: prospective randomized trials.** *Jpn J Clin Oncol* 2001, **31**(1):25-29.
87. Kocakova I, Ruzickova J, Kocak I, Vyzula R: **[Role of concomitant chemoradiotherapy in the treatment algorithm for rectal carcinoma].** *Cas Lek Cesk* 2003, **142 Suppl 1**:32-35.
88. Mehta VK, Poen J, Ford J, Edelstein PS, Vierra M, Bastidas AJ, Young H, Fisher G: **Radiotherapy, concomitant protracted-venous-infusion 5-fluorouracil, and surgery for ultrasound-staged T3 or T4 rectal cancer.** *Dis Colon Rectum* 2001, **44**(1):52-58.
89. Mehta VK, Cho C, Ford JM, Jambalos C, Poen J, Koong A, Lin A, Bastidas JA, Young H, Dunphy EP, Fisher G: **Phase II trial of preoperative 3D conformal radiotherapy, protracted venous infusion 5-fluorouracil, and weekly CPT-11, followed by surgery for ultrasound-staged T3 rectal cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003, **55**(1):132-137.

90. Mohiuddin M, Regine WF, John WJ, Hagihara PF, McGrath PC, Kenady DE, Marks G: **Preoperative chemoradiation in fixed distal rectal cancer: dose time factors for pathological complete response.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, **46**(4):883-888.
91. Seong J, Cho JH, Kim NK, Min JS, Suh CO: **Preoperative chemoradiotherapy with oral doxifluridine plus low-dose oral leucovorin in unresectable primary rectal cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **50**(2):435-439.
92. Tjandra JJ, Reading DM, McLachlan SA, Gunn IF, Green MD, McLaughlin SJ, Millar JL, Pedersen JS: **Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results.** *Dis Colon Rectum* 2001, **44**(8):1113-1122.
93. Valentini V, Coco C, Cellini N, Picciocchi A, Fares MC, Rosetto ME, Mantini G, Morganti AG, Barbaro B, Cogliandolo S, Nuzzo G, Tedesco M, Ambesi-Impiombato F, Cosimelli M, Rotman M: **Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **51**(2):371-383.
94. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B: **Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **50**(2):427-434.
95. Grann A, Feng C, Wong D, Saltz L, Paty PP, Guillem JG, Cohen AM, Minsky BD: **Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **49**(4):987-995.

96. Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, Geh JI, Hartley A: **Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response.** *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008, **20**(2):176-183.
97. Withers HR, Haustermans K: **Where next with preoperative radiation therapy for rectal cancer?** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **58**(2):597-602.
98. De Paoli A, Chiara S, Luppi G, Friso ML, Beretta GD, Del Prete S, Pasetto L, Santantonio M, Sarti E, Mantello G, Innocente R, Frustaci S, Corvo R, Rosso R: **Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study.** *Ann Oncol* 2006, **17**(2):246-251.
99. Phang PT, Wang X: **Current controversies in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer.** *Surg Oncol Clin N Am* 2014, **23**(1):79-92.
100. Yoney A, Isikli L: **Preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a comparison of bolus 5-fluorouracil/leucovorin and capecitabine.** *Saudi J Gastroenterol* 2014, **20**(2):102-107.
101. Noh YJ, Choi WS, Kim JH, Kim JC, Yu CS, Kim HC, Kim TW, Chang HM, Ryu MH, Ahn SD, Lee SW, Shin SS, Lee JE, Choi EK: **Optimal timing for the administration of capecitabine with preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer.** *Cancer Res Treat* 2006, **38**(1):30-34.
102. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP: **Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial.** *J Clin Oncol* 1999, **17**(8):2396.

103. Habr-Gama A, Perez RO, Sabbaga J, Nadalin W, Sao Juliao GP, Gama-Rodrigues J: **Increasing the rates of complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for distal rectal cancer: results of a prospective study using additional chemotherapy during the resting period.** *Dis Colon Rectum* 2009, **52**(12):1927-1934.
104. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, Sao Juliao GP, Proscuschim I, Bailao Aguilar P, Nadalin W, Perez RO: **Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: are we getting closer to anal cancer management?** *Dis Colon Rectum* 2013, **56**(10):1109-1117.
105. Lefevre JH, Rousseau A, Svrcek M, Parc Y, Simon T, Tiret E, French Research Group of Rectal Cancer S: **A multicentric randomized controlled trial on the impact of lengthening the interval between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathological response in rectal cancer (GRECCAR-6 trial): rationale and design.** *BMC Cancer* 2013, **13**:417.
106. Garcia-Aguilar J, Smith DD, Avila K, Bergsland EK, Chu P, Krieg RM, Timing of Rectal Cancer Response to Chemoradiation C: **Optimal timing of surgery after chemoradiation for advanced rectal cancer: preliminary results of a multicenter, nonrandomized phase II prospective trial.** *Ann Surg* 2011, **254**(1):97-102.
107. Kerr SF, Norton S, Glynne-Jones R: **Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer may reduce postoperative morbidity without compromising prognosis.** *Br J Surg* 2008, **95**(12):1534-1540.

108. Jeong DH, Lee HB, Hur H, Min BS, Baik SH, Kim NK: **Optimal timing of surgery after neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer.** *J Korean Surg Soc* 2013, **84**(6):338-345.
109. Guedj N, Bretagnol F, Rautou PE, Deschamps L, Cazals-Hatem D, Bedossa P, Panis Y, Couvelard A: **Predictors of tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal adenocarcinomas.** *Hum Pathol* 2011, **42**(11):1702-1709.
110. Wouters BG, Brown JM: **Cells at intermediate oxygen levels can be more important than the "hypoxic fraction" in determining tumor response to fractionated radiotherapy.** *Radiat Res* 1997, **147**(5):541-550.
111. Dasu A, Denekamp J: **New insights into factors influencing the clinically relevant oxygen enhancement ratio.** *Radiother Oncol* 1998, **46**(3):269-277.
112. Matthews NE, Adams MA, Maxwell LR, Gofton TE, Graham CH: **Nitric oxide-mediated regulation of chemosensitivity in cancer cells.** *J Natl Cancer Inst* 2001, **93**(24):1879-1885.
113. Smith E, Stratford IJ, Adams GE: **Cytotoxicity of adriamycin on aerobic and hypoxic chinese hamster V79 cells in vitro.** *Br J Cancer* 1980, **42**(4):568-573.
114. Wilson RE, Keng PC, Sutherland RM: **Drug resistance in Chinese hamster ovary cells during recovery from severe hypoxia.** *J Natl Cancer Inst* 1989, **81**(16):1235-1240.
115. Theodoropoulos GE, Lazaris AC, Theodoropoulos VE, Papatheodosiou K, Gazouli M, Bramis J, Patsouris E, Panoussopoulos D: **Hypoxia, angiogenesis and apoptosis markers in locally advanced rectal cancer.** *Int J Colorectal Dis* 2006, **21**(3):248-257.

116. Korkeila E, Talvinen K, Jaakkola PM, Minn H, Syrjanen K, Sundstrom J, Pyrhonen S: **Expression of carbonic anhydrase IX suggests poor outcome in rectal cancer.** *Br J Cancer* 2009, **100**(6):874-880.
117. Wykoff CC, Beasley NJ, Watson PH, Turner KJ, Pastorek J, Sibtain A, Wilson GD, Turley H, Talks KL, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Harris AL: **Hypoxia-inducible expression of tumor-associated carbonic anhydrases.** *Cancer Res* 2000, **60**(24):7075-7083.
118. Rasheed S, Harris AL, Tekkis PP, Turley H, Silver A, McDonald PJ, Talbot IC, Glynne-Jones R, Northover JM, Guenther T: **Hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha are expressed in most rectal cancers but only hypoxia-inducible factor-1alpha is associated with prognosis.** *Br J Cancer* 2009, **100**(10):1666-1673.
119. Moral M, Fdez-Acenero MA, Cuberes R, Suarez A: **Factors influencing histological response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal carcinoma.** *Pathol Res Pract* 2009, **205**(10):695-699.
120. Zlobec I, Steele R, Nigam N, Compton CC: **A predictive model of rectal tumor response to preoperative radiotherapy using classification and regression tree methods.** *Clin Cancer Res* 2005, **11**(15):5440-5443.
121. Lin LC, Lee HH, Hwang WS, Li CF, Huang CT, Que J, Lin KL, Lin FC, Lu CL: **p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy.** *Surg Oncol* 2006, **15**(4):211-216.

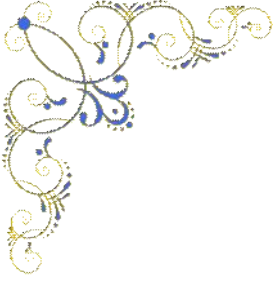
122. Lopez-Crapez E, Bibeau F, Thezenas S, Ychou M, Simony-Lafontaine J, Thirion A, Azria D, Grenier J, Senesse P: **p53 status and response to radiotherapy in rectal cancer: a prospective multilevel analysis.** *Br J Cancer* 2005, **92**(12):2114-2121.
123. Andrade NR, Oshima CT, Gomes TS, Neto RA, Forones NM: **Imunoexpression of Ki-67 and p53 in rectal cancer tissue after treatment with neoadjuvant chemoradiation.** *J Gastrointest Cancer* 2011, **42**(1):34-39.
124. Huh JW, Lee JH, Kim HR: **Expression of p16, p53, and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma: a study of 356 surgically resected cases.** *Hepatogastroenterology* 2010, **57**(101):734-740.
125. Kelley ST, Coppola D, Yeatman T, Marcet J: **Tumor Response to Neoadjuvant Chemoradiation Therapy for Rectal Adenocarcinoma Is Mediated by p53-Dependent and Caspase 8-Dependent Apoptotic Pathways.** *Clin Colorectal Cancer* 2005, **5**(2):114-118.
126. Huh JW, Kim HC, Kim SH, Park YA, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Chun HK: **Mismatch repair system and p53 expression in patients with T1 and T2 colorectal cancer: Predictive role of lymph node metastasis and survival.** *J Surg Oncol* 2014, **109**(8):848-852.
127. Smith FM, Reynolds JV, Miller N, Stephens RB, Kennedy MJ: **Pathological and molecular predictors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy.** *Eur J Surg Oncol* 2006, **32**(1):55-64.
128. Chang HJ, Jung KH, Kim DY, Jeong SY, Choi HS, Kim YH, Sohn DK, Yoo BC, Lim SB, Kim DH, Ahn JB, Kim IJ, Kim JM, Yoon WH, Park JG: **Bax, a predictive marker for therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal carcinoma.** *Hum Pathol* 2005, **36**(4):364-371.

129. Huerta S, Hrom J, Gao X, Saha D, Anthony T, Reinhart H, Kapur P: **Tissue microarray constructs to predict a response to chemoradiation in rectal cancer.** *Dig Liver Dis* 2010, **42**(10):679-684.
130. Negri FV, Campanini N, Camisa R, Pucci F, Bui S, Ceccon G, Martinelli R, Fumagalli M, Losardo PL, Crafa P, Bordi C, Cascinu S, Ardizzoni A: **Biological predictive factors in rectal cancer treated with preoperative radiotherapy or radiochemotherapy.** *Br J Cancer* 2008, **98**(1):143-147.
131. Kheirelseid EA, Miller N, Chang KH, Curran C, Hennessey E, Sheehan M, Newell J, Lemetre C, Balls G, Kerin MJ: **miRNA expressions in rectal cancer as predictors of response to neoadjuvant chemoradiation therapy.** *Int J Colorectal Dis* 2013, **28**(2):247-260.
132. Akiyoshi T, Kobunai T, Watanabe T: **Predicting the response to preoperative radiation or chemoradiation by a microarray analysis of the gene expression profiles in rectal cancer.** *Surg Today* 2012, **42**(8):713-719.
133. Spolverato G, Pucciarelli S, Bertorelle R, De Rossi A, Nitti D: **Predictive factors of the response of rectal cancer to neoadjuvant radiochemotherapy.** *Cancers (Basel)* 2011, **3**(2):2176-2194.
134. Francois E, Gerard JP: **Prediction of response in rectal cancer: we are still far from the "crystal ball".** *Dig Liver Dis* 2010, **42**(10):675-676.
135. Chan J, Kinsella MT, Willis JE, Hu H, Reynolds H, Jr., Delaney C, McCulla A, Deharo S, Ahdesmaki M, Allen WL, Johnston PG, Kinsella TJ: **A Predictive Genetic Signature for Response to Fluoropyrimidine-Based Neoadjuvant Chemoradiation in Clinical Stage II and III Rectal Cancer.** *Front Oncol* 2013, **3**:288.

136. Ojima E, Inoue Y, Miki C, Mori M, Kusunoki M: **Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal cancer to preoperative radiotherapy.** *J Gastroenterol* 2007, **42**(9):730-736.
137. Grimminger PP, Brabender J, Warnecke-Eberz U, Narumiya K, Wandhofer C, Drebber U, Bollschweiler E, Holscher AH, Metzger R, Vallbohmer D: **XRCC1 gene polymorphism for prediction of response and prognosis in the multimodality therapy of patients with locally advanced rectal cancer.** *J Surg Res* 2010, **164**(1):e61-66.
138. Mammano E, Galdi F, Pierobon M, Tessari E, Deng J, Pucciarelli S, Agostini M, De Marchi F, Canzonieri V, De Paoli A, Belluco C, Liotta L, Petricoin E, Pilati P, Nitti D: **Multiplexed protein signal pathway mapping identifies patients with rectal cancer that responds to neoadjuvant treatment.** *Clin Colorectal Cancer* 2012, **11**(4):268-274.
139. Ghadimi BM, Grade M, Difilippantonio MJ, Varma S, Simon R, Montagna C, Fuzesi L, Langer C, Becker H, Liersch T, Ried T: **Effectiveness of gene expression profiling for response prediction of rectal adenocarcinomas to preoperative chemoradiotherapy.** *J Clin Oncol* 2005, **23**(9):1826-1838.
140. Perez RO, Habr-Gama A, Sao Juliao GP, Lynn PB, Sabbagh C, Proscurshim I, Campos FG, Gama-Rodrigues J, Nahas SC, Buchpiguel CA: **Predicting complete response to neoadjuvant CRT for distal rectal cancer using sequential PET/CT imaging.** *Tech Coloproctol* 2014.
141. Neuman HB, Elkin EB, Guillem JG, Paty PB, Weiser MR, Wong WD, Temple LK: **Treatment for patients with rectal cancer and a clinical complete response to neoadjuvant therapy: a decision analysis.** *Dis Colon Rectum* 2009, **52**(5):863-871.

142. Wynn GR, Bhasin N, Macklin CP, George ML: **Complete clinical response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: opinions of British and Irish specialists.** *Colorectal Dis* 2010, **12**(4):327-333.
143. Ryan R, Gibbons D, Hyland JM, Treanor D, White A, Mulcahy HE, O'Donoghue DP, Moriarty M, Fennelly D, Sheahan K: **Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer.** *Histopathology* 2005, **47**(2):141-146.
144. Edge SB, Compton CC: **The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM.** *Ann Surg Oncol* 2010, **17**(6):1471-1474.
145. Zlobec I: **Assessing downgrading of locally advanced rectal cancer after chemo-radiotherapy.** *Eur J Cancer* 2011, **47**(8):1125-1126.
146. Rouanet P: **[Complete response for rectal carcinoma after neoadjuvant therapy: to operate or not to operate? Surgeon's view].** *Bull Cancer* 2011, **98**(1):25-29.
147. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J: **Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results.** *Ann Surg* 2004, **240**(4):711-717; discussion 717-718.
148. Habr-Gama A, Perez RO: **Non-operative management of rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation.** *Br J Surg* 2009, **96**(2):125-127.
149. Habr-Gama A: **Assessment and management of the complete clinical response of rectal cancer to chemoradiotherapy.** *Colorectal Dis* 2006, **8 Suppl 3**:21-24.

150. Glynne-Jones R, Hughes R: **Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation.** *Br J Surg* 2012, **99**(7):897-909.
151. Weiser MR, Beets-Tan R, Beets G: **Management of complete response after chemoradiation in rectal cancer.** *Surg Oncol Clin N Am* 2014, **23**(1):113-125.
152. Jabbour SK, Patel S, Herman JM, Wild A, Nagda SN, Altoos T, Tunceroglu A, Azad N, Gearheart S, Moss RA, Poplin E, Levinson LL, Chandra RA, Moore DF, Chen C, Haffty BG, Tuli R: **Intensity-modulated radiation therapy for rectal carcinoma can reduce treatment breaks and emergency department visits.** *Int J Surg Oncol* 2012, **2012**:891067.
153. Hernando-Requejo O, Lopez M, Cubillo A, Rodriguez A, Ciervide R, Valero J, Sanchez E, Garcia-Aranda M, Rodriguez J, Potdevin G, Rubio C: **Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation.** *Strahlenther Onkol* 2014, **190**(6):515-520.



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*





قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .



العوامل التنبؤية للاستجابة التامة بعد العلاج المساعد لسرطان الشرج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد : غي بليز مانزيكي

المزودة في: 26 ماي 1978 بلبامبا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الشرج - أدينوكارسينوما - العلاج المساعد بالأشعة والمواد الكيميائية -
استجابة تامة - عامل تنبئي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: عبد القادر بلكوشي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: الحاج عمر المالكي

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: نور الدين بنجعفر

أستاذ في العلاج بالأشعة

السيد: عزيز زنطار

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: لحسن إفارين

أستاذ في الجراحة العامة

السيد: رؤوف محسن

أستاذ في الجراحة العامة