

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière**  
**Direction Générale des Structures de Santé**



# **Manuel de Prise en charge**

## **Du Cancer du Rectum**



**Février 2016**



## Préface :

En application des orientations de Son Excellence Monsieur Le Président de la République Abdelaziz Bouteflika, il a été mis en place le Plan Cancer. Une pléiade de personnels de la santé aguerris, de différentes disciplines, a participé à son élaboration, et dont nous avons suivi étape par étape la conception et la rédaction de toutes les recommandations.

Impulsée par le Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière, l'élaboration de guides de prise en charge des cancers les plus prévalents (sein, poumon, colorectal, prostate, col utérin, thyroïde) est entreprise. Les experts, dans un souci d'homogénéiser et d'améliorer les pratiques aux fins de rendre plus efficace et plus efficiente la prise en charge des patients atteints de cancer, ont minutieusement étudié le contenu validé par un groupe de travail pluridisciplinaire.

Ces guides qui s'adressent à tous les praticiens impliqués dans la prise en charge des malades atteints de cancer, constituent un outil de travail pragmatique auquel les médecins traitants se référeront pour la prise en charge de la pathologie considérée. Ils permettent d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un patient.

Toutefois, ces guides ne peuvent pas envisager tous les cas spécifiques. Ils ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substituent à la responsabilité individuelle de chaque médecin vis-à-vis de son patient.

Ces guides mis à la disposition sur le site santé, feront l'objet de mise à jour régulière chaque fois que nécessaire et ce en fonction des recommandations nationales et internationales au vu des avancées diagnostiques et/ou thérapeutiques significatives.

**Le Ministre de la Santé de la Population et des Réformes Hospitalières**  
**Abdelmalek BOUDIAF**

## Sommaire

	Page
I. Introduction .....	8
II. Epidémiologie .....	8
1. Répartition géographique .....	8
2. Incidence du cancer du rectum en Algérie .....	9
3. Age et sexe .....	9
4. Mortalité et pronostique .....	9
III. Facteurs de risque et Affections prédisposantes .....	9
1. Facteurs de risque .....	9
2. Sujets à risque très élevé .....	10
2.1. La polypose adénomateuse familiale (PAF) .....	10
2.2. Le Syndrome de Lynch .....	10
3. Sujets à risque élevé .....	11
3.1. Sujet à antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou de cancer colorectal .....	11
3.2. Maladies inflammatoires chroniques intestinales .....	11
3.3. Antécédents familiaux .....	11
4. Sujets à risque moyen .....	11
4.1. Age > 50 ans .....	11
4.2. Acromégalie .....	11
4.3. Antécédents de cancer de l'ovaire, de l'endomètre du sein .....	11
IV. Pathologie .....	12
1. Histoire naturelle .....	13
1.1. L'instabilité chromosomique .....	13
1.2. L'instabilité microsatellitaire (MSI) .....	13
2. Classifications .....	14
Etude Anatomopathologique	
2.1. Service d'Anatomopathologie de niveau I et II .....	14
2.2. Service d'Anatomopathologie de niveau III .....	18
V. Bilan pré thérapeutique .....	19
1. Classification anatomique .....	20

	Page
2. L'examen clinique :.....	20
3. Les examens complémentaires :.....	21
3.1. La rectoscopie :.....	21
3.2. L'imagerie :.....	21
3.3. La colonoscopie :.....	24
3.4. L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) :.....	24
<b>VI. Prise en charge thérapeutique :.....</b>	<b>25</b>
1. Introduction :.....	26
2. Radiothérapie :.....	26
2.1. Dossier médical pour la radiothérapie :.....	26
2.2. Choix des volumes et des doses :.....	26
2.3. Organes à risque :.....	27
2.4. Technique de traitement :.....	27
2.5. Représentation graphique des doses :.....	28
2.6. Validation et visa du plan de traitement :.....	28
2.7. Déroulement et contrôle du traitement :.....	28
3. Traitement médicamenteux :.....	29
3.1. Dossier médical pour la chimiothérapie :.....	29
3.2. Les médicaments :.....	29
3.3. Protocoles de chimiothérapie :.....	30
4. Traitement chirurgical :.....	31
4.1. Critères d'opérabilité :.....	31
4.2. Critères de résécabilité :.....	31
4.3. Règles d'exérèse carcinologique du cancer du rectum :.....	31
4.4. Types d'exérèses :.....	32
4.5. Résection du rectum avec rétablissement de continuité :.....	32
4.6. Résection locale par voie trans-anales :.....	32
5. Indications :.....	33
5.1. Cancer du rectum non métastatique :.....	33
5.2. Cancer du rectum métastatique :.....	34
6. Surveillance d'un cancer du rectum traité à visée curative :.....	37
<b>Annexes :.....</b>	<b>38</b>
Classification de l'American Society of Anaesthesiology (ASA) :.....	39
Stade OMS (0-4) :.....	39
Classification TNM de l'AJCC, 7ème édition de 2010 :.....	40
Stades de la maladie :.....	44

Page	
Classification << Rectal Cancer Regression Grade>> RCRG :.....	45
Technique dite de l'exérèse totale du mésorectum :.....	46
(Conduite de l'intervention)	
Protocole opératoire :.....	47
Références bibliographiques :.....	50
Liste du personnel ayant participé à l'élaboration de ce manuel :.....	61

-----

I.

I. Introduction

II. Epidémiologie

III. Facteurs de risque et  
Affections prédisposants

## Introduction

Le cancer du rectum (CR) représente 30 à 40% des cancers colorectaux (CCR) qui atteint, chaque année, plus d'un million et demi d'individus dans le monde. La mortalité du CCR est d'environ 694.000 cas par an, soit 8 % des causes de décès par cancer et environ 33% dans les pays développés. Les données concernant le cancer du rectum qui sont souvent combinées avec ceux du cancer colique rendent difficiles d'avoir un chiffre précis.

Si l'incidence globale du cancer colorectal (CCR) est en diminution, probablement due à la résection des polypes adénomateux avant le stade malin, les données récentes suggèrent une augmentation de l'incidence chez la population de moins de 50 ans. De même si les avancées dans la prise en charge thérapeutique des CCR a permis un taux de survie meilleur que ce soit dans les stades précoces et les stades tardifs des CCR, il reste cependant mauvais dans les populations minoritaires ou défavorisées et les noirs à cause de la difficulté de l'accès aux soins et l'agressivité biologique de la tumeur. (Théorie, noirs du Sud Algérien ?)

Les adénocarcinomes sont les cancers primitifs les plus fréquents du rectum (>95%).

Les autres types sont les tumeurs neuro endocrines, les lymphomes digestifs, les tumeurs stromales et les sarcomes.

Le CR expose non seulement à une diffusion métastatique (hépatique et pulmonaire) mais aussi à des récidives locales très pénibles et généralement non résécable. Son traitement repose sur la résection chirurgicale souvent associée à une radiothérapie pré opératoire et à une chimiothérapie soit préopératoire concomitante à l'irradiation, soit post opératoire. Les traitements associés à la chirurgie exposent le patient à un surcroît de séquelles fonctionnelles et à des complications.

## II. Epidémiologie

Les taux d'incidence standardisés du CRC dans la population mondiale, sont évalués à 36,3/100.000 personnes année (PA) chez les hommes et à 24,7 /100.000 PA chez les femmes.

### 1. Répartition géographique

Dans le monde, le cancer colorectal est classé deuxième cause de cancer dans les deux sexes. Il représente 9.4% de tous les cancers chez l'homme et 10.1 % chez la femme. Il existe des variations significatives à travers le monde en termes d'incidence et de mortalité. Les pays avec une incidence élevée incluent l'Australie, la Nouvelle Zélande, le Canada, les USA et une partie de l'Europe du nord. Les régions à risque faible incluent la Chine, l'Inde une partie de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. Le taux d'incidence varie à plus de 10 fois entre les différents pays avec un taux de 40 pour 100.000 habitants aux USA, l'Australie et la Nouvelle Zélande et l'Europe de l'Ouest et moins de 5 pour 100.000 en Afrique et une grande partie de l'Asie. Ces chiffres sont certainement biaisés dans certains pays développés par la surestimation du nombre de cas.



## 2. L'incidence du cancer du rectum en Algérie

Dans le registre de l'INSP des tumeurs d'Alger de 2011 qui recueille les données de la wilaya d'Alger et celles limitrophes (Blida, Boumerdes, Tipaza, Tizi-Ouzou), les CCR sont classés au deuxième rang en terme de fréquence des cancers, dans les deux sexes, avec une fréquence relative de 13,2% et une incidence standard de 21,1% chez les hommes et 19,2% chez les femmes.

## 3. Age et sexe

Plus de 90% des cancers surviennent après l'âge de 50 ans. L'âge moyen du diagnostic est de 72 ans chez la femme et 69 ans chez l'homme.

Le CR se voit surtout chez l'homme, cette différence augmente avec l'âge ; elle est de 40% chez l'homme et de 30% chez la femme. La plupart des cas de CR se présente d'une manière sporadique.

## 4. Mortalité et pronostique

La mortalité attribuée au CCR est approximativement la moitié de son incidence. Aux USA, le cancer rectal qui représente le tiers des cancers colorectaux est la deuxième cause de décès. Cependant En Amérique du nord, en nouvelle Zélande, en Australie et en Europe de l'Ouest, la mortalité par le cancer colorectal est en net déclin.

Le taux de survie à 5 ans, dans les CCR est hautement dépendant du stade au moment du diagnostic: 90% pour les cancers localisés, 70% pour les cancers régionaux et 10% en cas de cancer métastatique.

Ces disparités importantes existant entre région et au sein même ces régions en terme de survie s'expliqueraient par probablement les différences et les difficultés d'accessibilité aux soins et aux traitements.

## III. Facteurs de risque et affections prédisposantes

De nombreux facteurs causals sont associés au cancer du rectum (**CR**). Si pour les cancers colorectaux héréditaires, les gènes responsables des formes les plus fréquentes sont bien identifiées, il est actuellement admis que le risque de CR est clairement associé au régime diététique de type occidental.

### 1. Facteurs de risque

Ils sont actuellement bien identifiés : **L'âge** avancé (> 50 ans), le sexe mâle, les antécédents de polypes coliques ou de cancer colorectal, les facteurs environnementaux (alimentation hypercalorique, riche en viande ou en graisse, régime alimentaire pauvre en fibres), obésité (augmentation du risque de 33% chez les personnes dont la BMI est supérieure à 30), tabagisme (12% des décès par CCR lui est attribué), alcoolisme, sédentarité, diabète sucré.

Les Colites inflammatoires (Maladie de Crohn, Colite Ulcéreuse) ont deux tiers des incidences et le risque augmente avec la durée de la maladie (2% à 10 ans, 18% après 30 ans) ainsi que la sévérité et l'extension de l'inflammation.

Les connaissances épidémiologiques et génétiques ont permis de reconnaître dans la population générale des groupes présentant des niveaux de risque différents et aussi de proposer des stratégies de prévention adaptées. L'augmentation observée du nombre de cas annuels au cours des dernières décennies est le reflet du vieillissement de la population, la grande majorité des cas survenant après l'âge de 60 ans.

Le cancer colorectal est classiquement divisé en cas sporadiques (80%) et cas familiaux (proportion pouvant atteindre les 30%). Un certain nombre inférieur à 5% est dû à des mutations des gènes majeurs de prédisposition causant des syndromes à transmission dominante (mutations du gène APC causant la PAF, mutation d'un gène MMR à l'origine du syndrome HNPCC, mutation de BMPR1A, SMAD4 dans les syndromes hamartomateux..) et plus rarement à des syndromes à transmission récessive (mutation du gène MYH impliqué dans une polypose de phénotype atténuée).

Outre ces syndromes génétiques rares, PAF (1%), HNPCC (2-3% de tous les CCR) dans lesquels les facteurs environnementaux joueraient un très faible rôle, la majorité des cas de CCR avec composantes héréditaires restant (environ 25%) est probablement liée à des allèles à faible pénétrance avec une forte implication des facteurs environnementaux.

## **2. Sujets à risque très élevé**

### **2.1 La polypose adénomateuse familiale (PAF)**

Responsable de moins de 1% des CCR, la PAF est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante dont la pénétrance est élevée et dont l'incidence est estimée à 1/8000 à 1/14000 naissances.

En l'absence de traitement, le risque de CCR est de 100%.

La fréquence cumulée de cancer sur le rectum après colectomie serait comprise, selon les données de la littérature entre 5% et 10% à 50 ans et entre 14% et 30% à 60 ans.

### **2.2 Le syndrome de Lynch ou carcinome colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC)**

C'est une maladie génétique à transmission autosomique dominante où la prédisposition héréditaire aux CCR est la plus fréquente. Elle est responsable d'environ 3% des CCR. Les cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle et des voies urinaires supérieures font partis de ce syndrome. Ce syndrome est défini par la présence d'un ensemble de critères dit critères d'Amsterdam (voir en annexe).

Sa prévalence en population générale est estimée à un sujet sur 2000 à 3000. C'est une des maladies génétiques la plus fréquente et le deuxième syndrome de prédisposition aux cancers après le syndrome sein/ovaire.

Le risque de CCR est de 80% aussi bien chez l'homme que chez la femme. Le risque de cancer métachrone (cancer faisant suite au traitement) 12 ans après colectomie serait de 12%.

Contrairement à la PAF, la fréquence des adénomes est comparable à celle dans la population générale. Le risque élevé de CCR est dû à une carcinogénèse qui s'engage plus

précocement et rapidement et correspondant au concept de l'adénome « agressif ». L'anomalie touche les gènes qui contrôlent la réparation des erreurs de réplication de l'ADN.

### **3. Sujets à risque élevé**

#### **3.1. Sujet aux antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou de cancer colorectal**

L'adénome est une tumeur épithéliale bénigne fréquente caractérisée par une dysplasie de gravité croissante. Sa prévalence augmente avec l'âge : 7% entre 45-49 ans, 15% entre 50-59 ans et 20-33% entre 65-74 ans.

La fréquence des cancers développée sur un adénome est estimée entre 60 et 80 % des cas : Polypes adénomateux avancés (taille  $\geq$  à 1 cm ou architecture tubulo-villeuse ou villose exclusive ou lésions de dysplasie de haut grade).

#### **3.2. Maladies inflammatoires chroniques intestinales**

Augmentation du risque relatif de 2 à 3 par rapport à la population générale.

Dans la maladie de Crohn, le risque de CCR varie avec l'âge de début de la maladie : augmentation du risque de 3 % si début à 30 ans et de 10% si début à 45 ans.

Dans la RCH, il est observé après 7-10 ans d'évolution. Il est estimé à 2% après 10 ans, 8% après 20 ans et 18% après 30 ans. Le risque est d'autant plus élevé que la maladie a débuté à un âge jeune.

#### **3.3. Antécédents familiaux**

Deux ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré de cancer colorectal quel que soit l'âge de survenu.

### **4. Sujets à risque moyen**

#### **4.1. Âge > 50 ans**

Son incidence est faible avant l'âge de 50 ans mais augmente pour chaque décade supplémentaire.

#### **4.2. Acromégalie**

Le risque de CCR est multiplié par 2 à 3. Les mécanismes en jeu sont liés à la sécrétion en excès de somathormone qui stimule la production du facteur de croissance l'IGF1 et la prolifération cellulaire.

#### **4.3. Antécédents de cancer de l'ovaire, de l'endomètre, du sein**

Grace à nos connaissances actuelles des facteurs causals du CCR, un grand nombre de décès peuvent être évités. Des règles de prévention simples tel une diététique appropriée, une activité physique régulière peuvent dans le cadre des programmes de prévention permettre de réduire significativement la morbi-mortalité associée au cancer colorectal.

## IV. Pathologie

## IV. Pathologie

### 1. Histoire naturelle

La pathogénie du CRC est bien décrite.

La séquence évolutive de l'épithélium colique vers l'adénome puis vers le carcinome requiert généralement une période de dix ans. L'adénome est le seul polype à se transformer en cancer. De plus la séquence adénome-cancer nécessitant une évolution de 5 à 10 ans est observée chez les patients à risque moyen ; les porteurs de la mutation APC développent des centaines de polypes adénomateux à un jeune âge (PAF) et ont un haut risque de CRC en fin d'adolescence.

- Tout adénome bénin est par définition en dysplasie de bas grade
- La dysplasie de haut grade correspond au premier stade de cancer
- Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de la taille, de l'importance de la composante villeuse et du degré de dysplasie
- Les adénomes dits avancés sont des adénomes présentant des dysplasies de haut grade ou un caractère vilieux ou une taille supérieure à 10 mm de diamètre
- Le taux de transformation cancéreuse de polypes adénomateux est inférieur à 1%
- La probabilité cumulative de transformation cancéreuse d'un adénome de diamètre supérieur ou égale à 10 mm est de 2,5% après 5 ans, 8% après 10 ans et 24% après 20 ans

Deux processus distincts ont été impliqués dans la séquence adénome-cancer : l'instabilité chromosomique (LOH) la plus fréquente et l'instabilité microsatellitaire (MSI) qui est rare.

#### 1.1. L'instabilité chromosomique

Elle survient dans la majorité des cas (80 à 85%) apparaît quand l'inactivation des mutations des gènes qui régulent la réplication du DNA altère la copie ou le nombre des chromosomes à une perte des gènes " tumor suppressor". La perte de la fonction " adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor" initie le processus et l'accumulation additionnelle des mutations conduit à la carcinogénèse. Quoique la tumorigénèse nécessite habituellement deux mutations somatiques (un dans chaque allèle du gène APC).

Chez les porteurs des mutations des gènes APC une seule mutation somatique est suffisante pour initier la séquence adénome-cancer.

#### 1.2. L'instabilité microsatellitaire (MSI)

Quoique l'association colite-cancer colorectal a le même mécanisme carcinologique que les cancers sporadiques avec des fréquences similaires pour les instabilités microsatellitaires (85%) et chromosomiques (25%).

## 2. Classifications

Actuellement, dans le cancer du rectum, c'est la classification TNM de l'AJCC, 7ème édition de 2010 (voir en annexe), qui est toujours en vigueur, qui a été adoptée et utilisée dans le monde.

Il est cependant nécessaire de convenir de standardiser ou d'uniformiser la rédaction des rapports ou des comptes rendus dans le CCR pour faciliter le travail d'équipe des RCP.

Le rôle du pathologiste a, au fil des ans, sensiblement changé, il ne se limite plus à fournir simplement un diagnostic et une stadification de la pathologie mais également à une évaluation détaillée des facteurs pronostiques et l'utilisation des marqueurs moléculaires lui permettant aussi bien d'optimiser le traitement, que d'évaluer la réponse au traitement.

Après un traitement néoadjuvant, l'analyse par le pathologiste est considérée comme l'examen 'gold standard' car l'étude par l'imagerie devient moins fiable en raison de modifications post-thérapeutiques telles que la fibrose, l'œdème, l'inflammation et la nécrose. Dans de tels cas, il est impératif qu'un examen pathologique approfondi soit effectué par une évaluation précise de la réponse au traitement et du pronostic.

L'utilisation de marqueurs moléculaires tels que le statut de l'instabilité des microsatellites (MSI), les mutations RAS, B-RAF, PI3KCA, PTEN et d'autres biomarqueurs ont une valeur pronostique et des implications thérapeutiques.

### Etude Anatomopathologique

L'étude anatomopathologique des pièces de résection opératoire obéit à des règles strictes qui sont bien codifiées.

#### 2.1 Service d'anatomie pathologique de niveau I et II

##### A. Pièce opératoire

Elle sera accompagnée par un compte rendu précis fait par le chirurgien (voir fiche en annexe)

La pièce de résection rectale doit être transmise au pathologiste au mieux à l'état frais et non ouverte, afin de permettre l'appréciation de l'état du mésorectum, ou fixée dans du formol à 10% et épinglée.

##### B. Aspect macroscopique

L'étude macroscopique détaillera les points suivants:

- Type d'exérèse (région anatomique)
- Résection rectale selon la classification anatomique
- Dimensions (longueur et circonférence)
- Orientation précisée par le chirurgien (pièce fraîche/ pièce fixée)
- Localisation de la tumeur (s) dans l'organe
- Nombre de tumeurs visibles
- La présence de polypes: leur nombre, leur taille et leur caractère sessile ou pédiculé.

## 1. Examen du mésorectum

L'appréciation macroscopique du mésorectum sur pièce fraîche / fixée

- Incomplet: irrégularité de la surface musculéuse visible
- Presque complet: surface irrégulière musculéuse non visible
- Complet: aspect lisse de la surface du mésorectum, section lisse et régulière

La surface du mésorectum doit être tatouée à l'encre de chine

## 2. Description de la tumeur

- Exophytique
- Pédiculée ou sessile
- Ulcérée ou infiltrante
- Taille dans les trois dimensions
- Obstruction/ perforation
- L'invasion profonde de la tumeur dans la paroi
- Aspect de la séreuse en regard de la tumeur (lisse, perforation, adhérences)
- Extension à d'autres organes ou structures adjacentes
- Berges d'exérèse chirurgicale: proximale et distale (situation par rapport à la tumeur) pièce fixée ou fraîche
- Marge circonférentielle ou profonde: distance entre la tumeur et le fascia recti
  - < 1 mm de marge: risque de récurrence > 30%
  - 1-2 mm de marge: risque de récurrence > 15%

## C. Examen microscopique

### 1. Types histologiques

- Adénocarcinome
- Carcinome mucineux (composante mucineuse supérieure à 50%)
- Carcinome à cellules indépendantes
- Carcinome médullaire
- Carcinome épidermoïde
- Carcinome adénoquameux
- Carcinome à petites cellules
- Carcinome indifférencié

### 2. Grades

Les adénocarcinomes sont classés principalement sur la l'importance de la composante glandulaire. Malgré un degré significatif de variabilité inter observateur, le grade histologique a démontré être un paramètre important dans le pronostic, indépendamment du stade.

- Grade 1: bien différencié, contenant  $\geq$  95% de structures glandulaires
- Grade 2: moyennement différencié, comportant entre 50 et 95% de glandes
- Grade 3: peu différencié comportant moins de 50% de glandes

Ou en deux catégories: de bas grade et haut grade

### **3. Niveau d'infiltration de la tumeur dans la paroi**

- Tis: intraépithéliale ou intramuqueuse
- T1: sous muqueuse
- T2: musculieuse
- T3: sous-séreuse(T3a, T3b, T3c, T3d) (voir annexe classification TNM)
- T4a: pénétration du péritoine viscérale
- T4b: envahissement d'un organe de voisinage

### **4. Dissection du mésorectum à la recherche d'adénopathies**

- N0: pas de métastase ganglionnaire
- N1a: 1 ganglion envahi
- N1 b: 2-3 ganglions envahis
- N1c: dépôts tumoraux << satellites>> dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péricolique ou périrectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques
- N2a: 4-6 ganglions envahis
- N2b:  $\geq 7$  ganglions envahis

Au minimum 12 ganglions sont nécessaires à l'évaluation du statut ganglionnaire, si ce nombre n'est pas atteint, la pièce doit être réexaminée par le pathologiste.

- En l'absence d'envahissement ganglionnaire même si le nombre de 12 ganglions n'est pas atteint, il est recommandé de classer N0 et non Nx les patients sans ganglions envahis.

- Le nombre de ganglion est souvent diminué après traitement adjuvant.
- Le nombre de ganglions **examinés** et le nombre de ganglions envahis ont une valeur pronostique.

### **5. Facteurs de mauvais pronostiques**

- Tumeur T4
- Nombre de ganglions envahis
- Emboles vasculaires (veineux extramuraux)
- Engainement périnerveux
- Résection R1
- Absence d'exérèse du mésorectum
- Perforation ou occlusion (colon)
- Statut MSS

### **6. Qualité de l'exérèse selon le schéma de Hermanek**

- R0: absence de résidu tumoral
- R1: présence d'un résidu tumoral microscopique
- R2: présence d'un résidu tumoral macroscopique



L'évaluation de la berge d'exérèse circonférentielle ou clairance est particulièrement importante dans les carcinomes du rectum pour lesquels elle représente un facteur pronostique de récurrence locale.

## 7. Évaluation de la régression tumorale rectale

La régression tumorale correspond à la destruction des cellules tumorales par le traitement néoadjuvant.

Les stratégies actuelles ont pour but, en cas d'adénocarcinome rectal localement avancé, d'induire une régression tumorale en combinant radiothérapie et chimiothérapie.

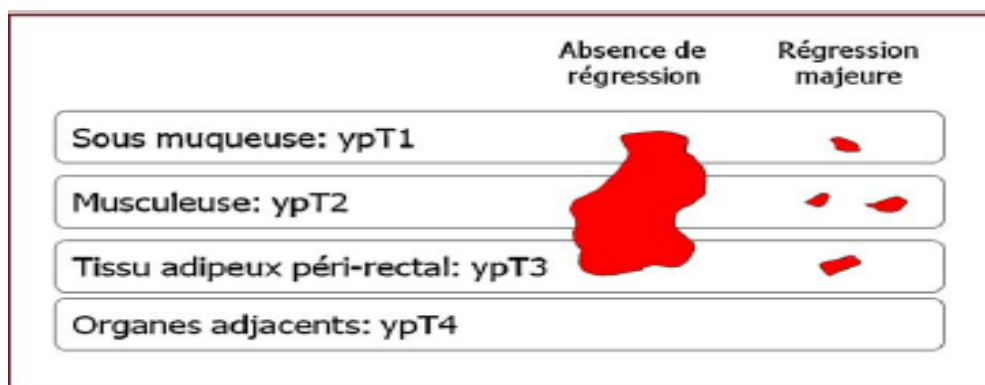
Cette régression est notamment destinée à obtenir une marge circonférentielle suffisante et supérieure à 1mm.

Le downstaging correspond à la différence entre le stade T et/ou N avant traitement, évalué par échoendoscopie ou par l'IRM, et le stade ypTN évalué par le pathologiste.

La détermination du stade ypTNM doit être effectuée suivant la même démarche que celle effectuée dans les cancers du côlon et du rectum n'ayant pas reçu de traitement.

Le préfixe « y » signifie qu'un traitement néoadjuvant a été appliqué avant la résection de la pièce opératoire.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la classification à utiliser. La classification << Rectal Cancer Regression Grade >>RCRG est recommandée (voir annexe)



### Illustration schématique de la réponse cellulaire tumorale

## 8. Évaluation de la régression tumorale au niveau de la métastase hépatique

Récemment, plusieurs études menées dans le cancer colorectal ont montré que la réponse histologique observée après chimiothérapie au niveau des métastases hépatiques était corrélée au pronostic à long terme des patients.

Deux classifications principales ont été proposées :

- Rubbia-Brandt
- Blazer

La réponse histologique est évaluée avec le score TRG (Tumor Regression Grade)

Nous avons 4 types de réponse histologique

- Réponse complète (TRG1)
- Quasi-complète (< 10% de cellules tumorales) (TRG2)
- Partielle (<50% de cellules tumorales) (TRG3)
- Absente ou minime (> 50% de cellules tumorales) (TRG4)

## **2.2. Service d'anatomie pathologique de niveau III**

Les examens de biologie moléculaire à visée pronostique et thérapeutique sont réalisés par des services anatomopathologiques disposant d'une plateforme de biologie moléculaire.

Les études de biologie moléculaire deviennent nécessaires à la prise en charge thérapeutique afin de rendre possible une thérapie ciblée.

### **• Recherche de la mutation RAS en situation métastatique**

- Un prélèvement pour congélation est souhaitable sur pièce non traitée ou prélèvement biopsique antérieure ou sur site métastatique
- Un prélèvement fixé dans du formol tamponné à 10% comme fixateur
- Indispensable dans l'utilisation des thérapies ciblées dans les cancers colorectaux au stade métastatique
- La prescription d'anti-EGFR est conditionnée par l'absence de mutations RAS quel que soit la thérapie ciblée
- Dans le rectum irradié la recherche de la mutation RAS se fera sur la biopsie initiale.

### **• Recherche de la mutation BRAF**

#### **• Statut MSI**

- Indispensable marqueur diagnostique pour identifier les patients porteurs HNPCC
- Important marqueur thérapeutique dans les cancers de stade II sans facteur de mauvais pronostic. Les patients avec une tumeur de stade II MSI ont excellent pronostic.
- Ce phénotype peut être déterminé à partir de matériel tumoral par étude immunohistochimique de l'extinction des protéines MLH1, MSH2 (et si possible MSH6)
- L'absence d'expression de l'une de ces protéines au niveau tumoral étant suggestive d'un statut MSI

### **• Recherche de la mutation PI3KCA, PTEN**

**V. Bilan**

**Pré Thérapeutique**

## V. Bilan pré thérapeutique

Les objectifs attendus du bilan pré-thérapeutique sont multiples. Il doit faire ressortir les éléments suivants:

- La marge de résection longitudinale
- L'extension locorégionale de la tumeur (stade T et N)
- Pour les tumeurs dépassant la paroi rectale: marge de résection circonférentielle
- Pour les tumeur du bas rectum: intégrité de l'appareil sphinctérien
- Existence ou non de localisations secondaires synchrones

Il est important pour évaluer les possibilités de conservation du sphincter anal.

### 1. Classification anatomique

Le rectum est subdivisé en 3 étages. Les examens les plus fiables pour différencier les différents étages sont le toucher rectal, la rectoscopie rigide, l'échographie endorectale et l'IRM. Les distances sont étalonnées par rapport à la marge anale ou par rapport au bord supérieur du sphincter.

- Bas rectum: 0 à 5 cm de la marge anale ou à 2 cm du bord supérieur du sphincter
- Moyen rectum: > 5 à 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter
- Haut rectum: > 10 à 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter

La jonction recto-sigmoïdienne (colon) est située à plus de 15 cm ou au dessus du corps de la 3<sup>e</sup> vertèbre sacrée.

### 2. L'examen clinique

Le poids, la taille et l'état général du patient selon la classification OMS sont indispensables pour le choix du traitement.

L'examen clinique recherchera également, en fonction des signes d'appel, les signes de métastase (hépatique, pulmonaire, osseux, etc.)

**Le toucher rectal** est primordial, il permet d'évaluer :

- La distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale (si le pôle inférieur de la tumeur est atteint).
- Apprécie la mobilité de la tumeur par rapport aux plans pariétaux profonds.
- Apprécie la fixation pariétale (évoque un risque de résection R2).
- Apprécie le siège et l'extension circonférentielle.

Chez la femme, il est à combiner au toucher vaginal.

### **3. Les examens complémentaires**

Ces examens nécessaires au bilan locorégional permettront d'apprécier et d'aider le RCP quant à la pertinence du choix thérapeutique. Ces examens sont : la rectoscopie, l'IRM et l'écho-endoscopie rectale(EER).

#### **3.1 La rectoscopie**

Au tube rigide, elle permet de réaliser des biopsies. Elle appréciera

- L'extension circonférentielle.
- La taille et l'aspect macroscopique de la lésion.
- Mesure la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale.

#### **3.2 L'imagerie**

La prise en charge des patients porteurs d'une tumeur maligne du rectum a évolué ces dernières années avec une place croissante de l'imagerie dans le bilan pré thérapeutique. Le radiologue est intégré de façon croissante à la discussion pluridisciplinaire décisionnelle en matière de traitement de ces tumeurs et doit donc connaître les enjeux thérapeutiques. Il doit ainsi donner à la fois une définition anatomique de la tumeur pour la planification chirurgicale et en différenciant les tumeurs de bon et de mauvais pronostic. Le bilan locorégional des cancers du rectum peut être initial, avant tout traitement, ou de réévaluation après traitement néoadjuvant.

##### **3.2.1 Modalité du bilan d'extension locorégional**

Les deux modalités d'imagerie actuellement utilisées pour le bilan d'extension locorégional dans cancers du rectum sont l'échographie endorectale (EER) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

#### **Échographie endorectale**

L'EER permet d'examiner toutes les couches de la paroi rectale avec une grande précision pour la détermination du stade T de la classification TNM. Elle est essentiellement réservée pour la différenciation des tumeurs T1 et T2 et également pour l'évaluation des tumeurs T1 avant une exérèse locale. Elle demeure ainsi la modalité d'imagerie préférentielle quand une exérèse locale est envisagée. Ses performances sont moins bonnes en cas de lésions évoluées et polyploïdes. L'EER peut ne pas permettre une visualisation correcte du fascia recti et du péritoine, ce qui n'autorise pas une évaluation précise de la marge de résection circonférentielle et du degré d'atteinte péritonéale. L'autre inconvénient de l'EER est que les résultats de cet examen dépendent de l'expérience de l'opérateur et que les chirurgiens et les radiothérapeutes ne peuvent pas lire les images.

#### **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Il s'agit de l'examen de référence et de premier choix pour le bilan d'extension locale du cancer du rectum.

- **Protocole d'IRM**

L'opacification rectale, principalement par un gel d'échographie, ne doit pas comprimer le méso rectum et gêner l'évaluation de la marge de résection circonférentielle. Le protocole d'IRM comporte des séquences 2D pondérées en T2 sans suppression de la graisse acquises dans le plan sagittal, axial et oblique. La séquence sagittale est utilisée pour déterminer l'axe longitudinal de la tumeur afin que les plans axial et coronal soient respectivement perpendiculaires et parallèles à l'axe de la tumeur. Une obliquité incorrecte des plans est à l'origine d'effet de volume partiel avec un aspect flou de la musculature ou un aspect de pseudo spicules. Les coupes sur la tumeur doivent être au maximum de 4 mm et un petit champ de vue, à matrice 512 x 512 doit être utilisé.

La séquence de diffusion en coupe axiale permettra de mieux visualiser la tumeur, servira de base pour l'évaluation de la réponse tumorale après radio-chimiothérapie et une meilleure détection des ganglions.

Ce protocole doit être complété par une séquence T1 en suppression de graisse avant et après injection de produit de contraste dans le but de mieux caractériser les anomalies pelviennes de découverte fortuite et de faciliter l'évaluation de la relation entre la tumeur du bas rectum et les sphincters anaux, particulièrement le sphincter interne, qui est fortement rehaussé par le produit de contraste.

- **Interprétation des images IRM**

- Localisation de la tumeur**

Le niveau de la tumeur rectale est indiqué par rapport à la marge anale, qui est l'extrémité distale du canal anal, car il s'agit d'un point de référence, pour les cliniciens. À partir de cette référence, le rectum est divisé en trois tiers. Le pôle inférieur des tumeurs du tiers inférieur est situé à moins de 5 cm de la marge anale. Cela correspond au niveau où le mesorectum se rétrécit fortement jusqu'à disparaître totalement. Une tumeur est considérée comme appartenant au moyen rectum si son pôle inférieur est situé de 5 à 10 cm de la marge anale. A ce niveau, le rectum est entouré par le mesorectum, lui-même limité par le fascia recti, formant le plan de dissection pour une exérèse totale du mesorectum. Les tumeurs du haut rectum sont situées à plus de 10 cm de la marge anale, au-dessus du point inférieur de la ligne de réflexion péritonéale.

- Détermination du stade T et de l'invasion en profondeur**

Sur les images pondérées T2, les tumeurs de stade T1 sont limitées à la sous-muqueuse, visible sous la forme d'une couche hyper-intense. Les tumeurs de stade T2 s'étendent à la musculature, mais non au-delà de celle-ci, qui apparaît comme une couche hypo-intense. Les tumeurs de stade T3 s'étendent au-delà de la musculature dans la graisse du mesorectum. Le stade T4 correspond à une extension de la tumeur au péritoine viscéral (T4a) ou aux organes adjacents (T4b).

### Évaluation de la marge de résection circonférentielle (MRC)

La MRC est la distance mesurée entre le fascia recti et/ou les muscles releveurs de l'anus, pour les tumeurs du bas rectum, et la marge tumorale, une adénopathie ou un dépôt tumoral dans le mésorectum.

### Invasion vasculaire extramusculaire (IVEM)

Une IVEM est une invasion de gros vaisseaux directement par la tumeur au contact de la musculature. IL s'agit d'un facteur pronostic important que l'IRM doit identifier.

### Détermination du stade ganglionnaire

La dissémination aux ganglions s'effectue par l'intermédiaire des ganglions lymphatiques mésorectaux et le long des vaisseaux rectaux supérieurs, ainsi que latéralement le long des chaînes iliaques internes et externes. Ils se situent le plus souvent à hauteur de la tumeur primitive ou au-dessus. Des ganglions iliaques externes et obturateurs sont compatibles avec des métastases. Les critères dimensionnels employés pour détecter une atteinte ganglionnaire sont insuffisants. Des critères morphologiques tels qu'une irrégularité des contours et un signal intra-ganglionnaire hétérogène permettent de mieux prédire les atteintes ganglionnaires comparativement à la taille seule.

### Facteurs de risque pronostiques

Il existe une tendance actuelle à utiliser l'IRM pour l'identification de facteurs de risque pronostiques, ce qui pourra permettre la sélection de patients à faible risque chez qui la chirurgie première est indiquée et de patients à haut risque qui bénéficieront d'un traitement néoadjuvant intensifié. Cette stratification repose sur la détermination de l'importance de l'extension tumorale au-delà de la musculature, ainsi que celle d'une IVEM et de la MRC, mais également sur la localisation de la tumeur, le statut ganglionnaire et la présence d'une perforation péritonéale. Les patients de bon pronostic sont ceux présentant une MRC > 1mm, une tumeur T1-T2 ou T3 avec extension extramurale <5mm, pas d'invasion vasculaire extramurale, un statut ganglionnaire N0/N1, une tumeur située dans le tiers moyen ou supérieur.

### • Compte rendu

Les éléments à identifier dans un compte rendu sont :

- La localisation de la tumeur par rapport à la marge anale mais également par rapport à la ligne de réflexion péritonéale.
- Le staging T et N
- La distance à la marge de résection circonférentielle
- Les rapports aux sphincters
- L'extension extramurale intravasculaire

### **3.2.2 Modalité du bilan d'extension à distance**

Le bilan d'extension à distance repose sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste (La quantité du produit de contraste iodé est de 1.5 à 2cc/kg dosé à 350 mg/ml). Cet examen doit être réalisé sur un appareil multibarrettes (au minimum 16 barrettes) permettant des acquisitions multiphasiques à la phase artérielle, portale et tardive. L'objectif de cet examen est la recherche de métastases hépatiques, pulmonaires, osseuses et de la carcinose péritonéale.

L'IRM hépatique et le Pet-scanner ne sont pas systématiques et ne sont indiqués qu'après discussion en RCP.

En cas de métastases hépatiques opérables ou potentiellement opérable, le bilan morphologique au scanner et à l'IRM doit dresser une cartographie vasculaire complète et une éventuelle volumétrie hépatique, protocolée en fonction du type de chirurgie envisagée. Ce type d'imagerie ne peut concevoir que dans un centre expert. L'IRM hépatique est une imagerie de seconde intention. Elle est indiquée en cas de doute diagnostique, pour une meilleure caractérisation lésionnelle, et avant d'envisager une chirurgie complexe pour vérifier l'absence d'autres métastases non visibles au scanner. Le protocole d'IRM hépatique associe une séquence pondérée T2, une séquence pondérée T1 in et out phase, une séquence de diffusion avec carte ADC et une séquence T1 après injection de produit de contraste à la phase artérielle, portale et tardive.

En cas de coloscopie incomplète, la technique tomodynamométrique doit associer un protocole de coloscanner.

### **3.3. La colonoscopie**

La colonoscopie permet de mettre en évidence d'éventuelles lésions coliques sus-jacentes ou de tumeur métachrone

### **3.4 L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)**

Lorsqu'il est élevé avant le traitement, son évolution après traitement peut être utile pour la surveillance. Le CA 19-9 est sans intérêt.



**VI. Prise en charge  
Thérapeutique du  
cancer du rectum**

## VI. Prise en charge thérapeutique du cancer du rectum

### 1. Introduction

La prise en charge thérapeutique du cancer du rectum repose essentiellement sur la chirurgie. Elle impacte directement, de par l'exérèse, le devenir immédiat (morbidité) et à long terme (survie) du patient.

En revanche, même si la chirurgie reste la pierre angulaire du traitement, la radiothérapie et la chimiothérapie y jouent un rôle majeur nécessitant une prise de décision en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP) pour une stratégie de prise en charge thérapeutique adaptée à chaque patient.

### 2. Radiothérapie

Plusieurs essais cliniques et meta-analyses ont démontré, que la radiothérapie (RTE), associée à la chirurgie, diminue de moitié le risque de rechutes locorégionales des cancers du rectum. L'irradiation préopératoire est préférée à l'irradiation post-opératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité dans le contrôle locale de la maladie.

Les recommandations actuelles, définissent la radiothérapie préopératoire comme traitement standard des patients atteints de cancer du rectum localement avancé (T3-4 et/ou N+, M0).

#### 2.1. Dossier médical pour la radiothérapie

##### 2.1.1. L'observation médicale

- Interrogatoire précis notamment concernant les antécédents personnels et familiaux, les comorbidités et l'histoire de la maladie.
- L'examen clinique avec un rapport détaillé sur l'état du patient, le poids, la taille. Un examen précis de l'appareil lympho-ganglionnaire, le toucher rectal avec les caractéristiques comme précisées précédemment.

##### 2.1.2. Les examens complémentaires et le bilan d'extension de date récente.

##### 2.1.3. Le compte-rendu anatomopathologique des biopsies.

##### 2.1.4. L'IRM pelvienne

#### 2.2. Choix des volumes et des doses

##### 2.2.1. Volume cible

**GTV (Volume cible macroscopique)** : Tumeur rectale décelée cliniquement (TR) et radiologiquement (IRM), les ganglions métastatiques perirectaux, et éventuellement la partie infiltrée des organes adjacents (prostate, vessie, utérus, vagin).

**CTV (Volume cible anatomo-clinique)** : couvre le GTV, en plus du rectum, mésorectum, les chaînes ganglionnaires iliaques internes bilatérales et les chaînes ganglionnaires présacrés

- En cas d'AAP programmée, le sphincter anal et éventuellement la fosse ischio-rectale sont pris dans le CTV.

- Inclure les chaînes ganglionnaires iliaques externes dans le CTV, en cas d'atteinte des organes adjacents (prostate, vessie, utérus, vagin).
- Discuter en RCP, l'inclusion des chaînes inguinales dans le CTV, en cas d'atteinte du canal anal ou du tiers inférieur du vagin.

**PTV (Volume cible prévisionnel)** = CTV + 1cm

### Prescription de la dose

La dose délivrée est prescrite au point ICRU des différents volumes

- Il existe deux (02) schémas d'irradiation différents:

**a- La radiothérapie longue: 45 - 50 Gy /25 - 28 Fractions/5 semaines.**

**b- La radiothérapie courte: 25Gy /5Fractions/ 5jours.**

La radiothérapie longue seule a laissé la place à la radio-chimiothérapie concomitante (RCT) en raison de la supériorité de cette dernière en terme de réponse tumorale et de control local, mais au prix d'une légère surtoxicité.

- **Protocoles de chimiothérapie concomitante:**

**a- FUFOL (standard) : 5-Fluorouracil (350mg/m2/jour) + Acide folinique (20mg/jour),** délivré les cinq (05) premiers jours de la première et la cinquième semaine de l'irradiation.

**b- Capecitabine :** donne des résultats équivalents à ceux du 5 FU : Capecitabine 850mg/m2 matin et soir pendant toute la durée de la radiothérapie sauf le week-end.

## 2.3. Organes à risque

**Intestin grêle:** dose maximale de 50 Gy dans quelques dizaines de cm<sup>3</sup>, sans dépasser 40 Gy dans un grand volume

**Vessie:** la dose de 60 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 50 % du volume vésical (V60 < 50%)

**Têtes, cols fémoraux et grands trochanters:** la dose de 50 Gy ne doit pas être délivrée dans plus de 10 % d'un volume osseux délimitée par convention du sommet des têtes fémorales au petit trochanter exclu (V50 ≤ 10)%

**Canal anal:** la dose est à documenter même s'il n'existe pas actuellement de contrainte de dose précise

## 2.4. Technique de traitement

La technique d'irradiation conformationnelle 3D est recommandée.

### 2.4.1 Choix de la position de traitement et immobilisation

- Patient en décubitus dorsal ou ventral.
- Le dispositif de contention comprend une cale-genoux et une cale-pieds réglées en fonction du confort du patient
- La marge anale est repérée par un fil radio-opaque.

#### **2.4.2 Acquisition des données anatomiques au scanner dédié**

- L'acquisition va de L4-L5 jusqu'à quelques cm au-dessous des petits trochanters, en coupe de 2 à 5mm d'épaisseur.
- Acquisition de tous les volumes d'intérêt (volume cible et organes à risque).
- Toute scanographie montrant un rectum anormalement distendu doit être refaite.
- Transférer les données du scanner à la console de contourage.

#### **2.4.3 Contourage**

- Délinéation des volumes d'intérêt (GTV, CTV, PTV et OAR) selon un référentiel bien précis.

#### **2.4.4 Étude balistique et dosimétrique avec mise en place des faisceaux d'irradiation**

- Détermination des faisceaux de traitement 3 champs (Deux latéraux et un postérieur) ou 4 champs (deux antéro-postérieur et postéro-antérieur et deux champs latéraux → technique dite en boîte).
- Choix de l'énergie des photon : 18MV voir mixage avec 6MV.
- Protection optimale des OAR par caches en utilisant le collimateur multilame.
- Optimisation de la balistique et des pondérations en considérant la dose aux volumes à irradier et les contraintes de dose aux OAR.

### **2.5 Représentation graphique des doses**

- Calcul et tracé de la distribution de dose dans les 3 plans.
- Calcul des histogrammes dose-volume recommandé.
- Calcul des unités moniteur. Le double calcul par deux méthodes indépendantes est recommandé.

### **2.6 Validation et visa du plan de traitement**

- Elle se fait conjointement par l'oncologue radiothérapeute et le radio physicien.
- Il est recommandé de transférer les paramètres vers les appareils de traitement de façon automatisée, par un système informatique d'enregistrement et de vérification de ces paramètres.

### **2.7 Déroulement et contrôle du traitement**

- Vérification de l'identité du patient (nom, prénom, numéro du dossier et éventuellement la photo patient).

- Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé lors de la simulation.

- Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.
- Vérification des paramètres de l'irradiation.
- Contrôle du positionnement et la balistique par imagerie: les bons

positionnements du patient et de l'isocentre sont habituellement vérifiés par la réalisation d'une imagerie de contrôle lors de la première séance de traitement et à répéter si possible une fois par semaine.

- Délivrance du traitement.

### **3. Traitements médicamenteux**

#### **3.1 Dossier médical pour la chimiothérapie**

Le dossier du patient (voir en annexe) confié à un traitement médical en oncologie doit comporter comme en radiothérapie, les documents suivants :

##### **3.1.1 L'observation médicale**

- Interrogatoire: Antécédents personnels et familiaux, comorbidités, histoire de la maladie.
- L'examen clinique avec un rapport détaillé sur l'état du patient, le poids et la taille, l'examen précis de l'appareil lympho-ganglionnaire, le toucher rectal avec les caractéristiques comme précisées précédemment

##### **3.1.2 Les examens complémentaires et le bilan d'extension**

Les examens complémentaires et le bilan d'extension (endoscopique et imagerie) doivent être de date récente.

- NFS, bilan rénal, hépatique et marqueurs tumoraux (ACE)
- Bilan cardiovasculaire avec ECG et échocardiographie
- Pour les cancers colorectaux métastatiques, détermination du statut RAS indispensable pour le choix thérapeutique.

#### **3.2 Les médicaments**

##### **3.2.1 Les cytotoxiques**

- Fluorouracil (5FU) : flacons injectables de 250 mg, 500 mg et 1000 mg.
- Acide folinique : flacons injectables de 50 mg et 100 mg
- Irinotecan : flacons injectables de 40 mg de 100 mg
- Oxaliplatine : flacons injectables de 50 mg et 100 mg
- Capecitabine : Comprimés de 500 mg

##### **3.2.2 Thérapies ciblées**

- Bevacizumab : flacons injectables de 100 et 400 mg
- Cetuximab : flacons injectables de 100 mg
- Panitumumab : flacons injectables de 100, 200 et 400 mg

- Regorafenib : comprimés à 40 mg
- Aflibercept : flacons injectables de 100 mg

### 3.3. Protocoles de chimiothérapie

La mise en place d'une chambre implantable et l'utilisation de diffuseurs est indispensables pour les perfusions continues de 5 fluorouracil.

- **LV5FU2** : Acide folinique + 5 FU.

Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h J1 + 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus de 10 mn+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).

- **mFolfox4** : Oxaliplatine + Acide folinique+ 5 FU.

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+ 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus de 10 mn+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).

- **Folfox7** : Oxaliplatine + Acide folinique+ 5 FU.

Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).

- **Folfiri** : Irinotecan + Acide folinique+ 5 FU.

Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90 mn J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+ 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus de 10 mn+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).

- **Bevacizumab+Folfox7** : Bevacizumab + Oxaliplatine + Acide folinique+ 5 FU.

Bevacizumab 5 mg/kg J1+Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).

- **Bevacizumab +Folfiri**: Bevacizumab +Irinotecan + Acide folinique+ 5 FU.

Bevacizumab 5 mg/kg J1 + Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> perf de 90 mn J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+ 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus de 10 mn+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perf continue de 46 h (J1=J14).

- **Cetuximab+ Folfiri** : Cetuximab + Irinotecan + Acide folinique+ 5 FU

Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup>/semaine (400mg/m<sup>2</sup> dose de charge) + Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+ 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus de 10 mn+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).

- **Cetuximab + Folfox7**: Cetuximab + Oxaliplatine + Acide folinique + 5 FU.

Cetuximab 250 mg/m<sup>2</sup>/semaine (400mg/m<sup>2</sup> dose de charge) + Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).

- **Panitumumab + Folfiri** : Panitumumab + Acide folinique + 5 FU.

Panitumumab 6 mg/kg J1+ Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90 mn J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+ 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus de 10 mn+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).

- **Panitumumab + Folfox7**: Panitumumab + Oxaliplatine + Acide folinique+ 5 FU.  
Panitumumab 6 mg/kg + Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).
- **Cetuximab + Irinotecan** : Cetuximab 250mg/m<sup>2</sup>/semaine (400mg/m<sup>2</sup> dose de charge) + Irinotecan 350 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90 mn tous les 21j.
- **Bevacizumab + Capecitabine** : Bevacizumab 7,5mg/kg J1+Capecitabine 2000 mg/m<sup>2</sup>J1 à J14 (J1=J21.)
- **Aflibercept + Folfiri** : Aflibercept+ Irinotecan + Acide folinique+ 5 FU.  
Aflibercept 4 mg/kg J1+ Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 90 mn J1+ Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> perfusion de 2h en Y J1+ 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus de 10 mn+ 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> perfusion continue de 46 h (J1=J14).
- **Regorafenib** : 160 mg/j (4cp) pendant 3 semaines puis 1 semaine d'arrêt.

## 4. Traitement chirurgical

La qualité de l'exérèse chirurgicale est un facteur essentiel du pronostic du cancer du rectum. Les modalités de la résection rectale varient en fonction du siège de la tumeur, de son extension aux organes de voisinage, du terrain du patient et de la possibilité de conservation sphinctérienne.

### 4.1. Critères d'opérabilité

Ils dépendent essentiellement de l'âge et des comorbidités du patient. Plus que l'âge chronologique, c'est l'âge physiologique qui doit être considéré. Les comorbidités sont appréciées selon le statut de performance et le score ASA du patient (voir en annexe).

### 4.2. Critères de résécabilité

La résécabilité ne doit être envisagée qu'en situation R0.

Cliniquement, une tumeur est considérée comme non résécable si elle est fixée au toucher rectal. En revanche, en cas de tumeur envahissant des organes de voisinage tel que l'uretère, la vessie, la prostate, l'utérus et le vagin, un geste d'exérèse élargie en monobloc à visée curative peut être réalisé.

Radiologiquement, une tumeur est à risque de résection R1 en IRM si la marge circonférentielle est  $\leq$  à 1 mm.

Cette notion de non résécabilité est temporaire ou définitive selon la réponse au traitement néoadjuvant. Une réévaluation, par le chirurgien et le radiologue, est nécessaire avant le geste d'exérèse chirurgicale.

### 4.3. Règles d'exérèse carcinologique du cancer du rectum

L'exérèse du rectum doit être réalisée après une exploration complète de la cavité abdominale. Toute lésion suspecte doit faire l'objet d'une biopsie. L'examen anatomo-pathologique

extemporané doit être réalisé s'il est disponible. Un prélèvement du liquide péritonéal est effectué pour une étude cytologique.

Le curage ganglionnaire mésentérique inférieur est mené par ligature de l'artère mésentérique inférieure à 1 cm de l'aorte. La veine mésentérique inférieure est ligaturée en dessous du pancréas.

Une exérèse totale du mésorectum doit être réalisée pour les tumeurs du tiers inférieur et du tiers moyen du rectum. Pour les tumeurs du tiers supérieur du rectum, la section du mésorectum doit passer 5 cm sous la limite inférieure de la tumeur.

La marge de sécurité distale doit être égale ou supérieure à 1 cm. Cette distance est mesurée sur une pièce fraîche et sans traction. En cas de marge insuffisante une recoupe rectale doit être effectuée.

La technique chirurgicale d'exérèse totale du mésorectum est détaillée en annexe.

## **4.4. Types d'exérèse**

### **4.4.1. Tumeur du haut rectum**

L'exérèse du rectum et du mésorectum doit être réalisée jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion avec rétablissement de la continuité digestive par anastomose colorectale non protégée.

### **4.4.2. Tumeur du moyen rectum**

L'exérèse complète du mésorectum doit être réalisée avec rétablissement de la continuité digestive par anastomose colo-anale ou colo-sus-anale latéro-terminale protégée par une iléostomie.

### **4.4.3. Tumeur du bas rectum**

L'exérèse complète du rectum et du mésorectum doit être réalisée.

Une amputation abdomino-périnéale avec colostomie définitive doit être réalisée en cas d'atteinte des muscles releveurs et/ou du sphincter externe.

En absence d'atteinte des muscles releveurs ou du sphincter externe, la conservation sphinctérienne peut être envisagée si une marge distale de 1 cm est obtenue. L'anastomose colo-anale doit être protégée par une iléostomie.

## **4.5 Résection du rectum avec rétablissement de continuité**

Le moignon rectal doit être clampé sous la tumeur et irrigué avant d'être sectionné.

Le rétablissement de la continuité peut être réalisé par :

- Une anastomose colo-rectale manuelle ou mécanique
- Une anastomose colo-sus-anale mécanique circulaire trans-suturale
- Une anastomose colo-anale manuelle.

## **4.6. Résection locale par voie trans-anale**

L'exérèse doit comporter toute l'épaisseur de la paroi rectale et une marge périphérique de 1 cm. Ce traitement ne peut être envisagé que pour des tumeurs T1N0 siégeant de préférence sur les faces latérales ou postérieures du tiers inférieur ou moyen du rectum, de moins de 3 cm, histologiquement bien ou moyennement différenciées.



## 5. Indications

La stratégie thérapeutique doit être discutée systématiquement en réunion de concertation pluridisciplinaire après avoir classée le patient.

### 5.1. Cancer du rectum non métastatique

#### 5.1.1. En situation élective

##### A. Tumeur du haut rectum

- Tis : Traitement local par voie trans-anale
- T1-T2-T3, N+/- : Chirurgie exclusive
- T4, N+/- : Radio chimiothérapie puis chirurgie différée (6 à 8 semaines) si la tumeur est résécable (standard)

##### B. Tumeur du moyen et bas rectum

- **Tis** : Traitement local par voie trans-anale
- **T1-T2, N-** : Chirurgie exclusive
- **T1-T2, N+** : (2 standards validés)
  - Radio-chimiothérapie suivie de chirurgie différée (6 à 8 semaines)
  - Radiothérapie courte suivie de chirurgie immédiate (dans la semaine)
- **T3 N+/-** :
  - Si marge circonférentielle à l'IRM  $\leq$  à 1mm :
    - Standard : Radio-chimiothérapie suivie de chirurgie différée (6 à 8 semaines)
    - Option : Radiothérapie courte suivie de chirurgie différée (6 à 8 semaines) en cas de contre indication à la chimiothérapie
  - Si marge circonférentielle à l'IRM  $>$  à 1mm :
    - Standard :
      - Radio-chimiothérapie suivie de chirurgie différée (6 à 8 semaines)
      - Radiothérapie courte suivie de chirurgie immédiate (dans la semaine)
    - Options : Radiothérapie courte suivie de chirurgie différée (6 à 8 semaines) en cas de contre indication à la chimiothérapie
- **T4, N+/-** :
  - Standard : Radio-chimiothérapie puis chirurgie (6 à 8 semaines) si la tumeur est résécable
  - Options : Radiothérapie courte suivie de chirurgie différée (6 à 8 semaines) en cas de contre indication à la chimiothérapie

#### 5.1.2. En situation d'urgence

- En cas d'occlusion : Stomie puis réévaluation en dehors de l'urgence.
- En cas de perforation : Résection de la tumeur rectale sans rétablissement de la continuité digestive.
- En cas d'hémorragie : en cas de saignement non contrôlé par le traitement médical une résection de la tumeur rectale est réalisé sans rétablissement de la continuité digestive.

### 5.1.3. Cas particulier

- Après résection rectale sans traitement néoadjuvant (RCT, RT préopératoire), si la tumeur est classée T4 ou N+ ou la marge de résection circonférentielle est positive (R1) ou il existe une perforation une radio-chimiothérapie postopératoire est indiquée.

## 5.2. Cancer du rectum métastatique

### 5.2.1. Cancer du rectum avec métastases hépatiques

L'objectif est double, traiter de façon optimale la tumeur rectale et la ou les métastases hépatiques. Dans tous les cas, la résection de la tumeur rectale doit être envisagée selon les règles carcinologiques pour ne pas compromettre le geste de résection hépatique ultérieur.

#### Il existe 4 situations distinctes :

- A. Tumeur rectale asymptomatique avec métastases hépatiques résécables
- B. Tumeur rectale asymptomatique avec métastases hépatiques non résécables
- C. Tumeur rectale symptomatique avec métastases hépatiques résécables
- D. Tumeur rectale symptomatique avec métastases hépatiques non résécables

#### A. Tumeur rectale asymptomatique avec métastases hépatiques résécables

La résection en un temps de la tumeur rectale et des métastases hépatiques n'est pas recommandée en cas de tumeur localement avancée, chez de patients à haut risque chirurgical et si une hépatectomie majeure ( $\geq 3$  segments) est indiquée. En revanche, elle peut se faire si la tumeur rectale est facile à réséquer et en cas de métastasectomie ou d'hépatectomie mineure ( $\leq 2$  segments)

#### Tumeurs du haut rectum

##### Si T1-T2-T3, N+/- :

- Résection de la tumeur rectale et de la ou des métastases hépatiques suivie de chimiothérapie postopératoire : folfox4 (12 cycles).
- Résection de la tumeur rectale suivie de chimiothérapie d'intervalle : folfox4 (4 cycles) puis résection de la ou des métastases hépatiques suivie de chimiothérapie postopératoire (8 cycles).

##### Si T4, N+/- :

- Radio-chimiothérapie suivie de la résection de la tumeur rectale puis chimiothérapie d'intervalle : folfox4 (4 cycles) suivie de la chirurgie de la ou des métastases hépatiques puis chimiothérapie postopératoire (8 cycles).
- Chimiothérapie préopératoire : folfox4 (4 cycles) puis chirurgie de la ou des métastases hépatiques suivie de radio-chimiothérapie puis résection de la tumeur rectale suivie de chimiothérapie postopératoire (8 cycles).

#### Tumeur du moyen et bas rectum

##### Si T1-T2 N0 :

- Résection de la tumeur rectale et de la ou des métastases hépatiques suivie de chimiothérapie postopératoire : folfox4 (12 cycles).

- Résection de la tumeur rectale suivie de chimiothérapie d'intervalle : folfox4 (4 cycles) puis résection de la ou des métastases hépatiques suivie de chimiothérapie postopératoire (8 cycles).

### **Si T1-T2 N+ ou T3 avec marge > 1 mm :**

- Radiothérapie préopératoire courte suivie de la résection immédiate de la tumeur rectale et de la ou des métastases hépatiques puis chimiothérapie postopératoire : folfox4 (12 cycles).
- Radiothérapie préopératoire courte suivie de la résection immédiate de la tumeur rectale puis chimiothérapie d'intervalle : folfox4 (4 cycles) suivie de la chirurgie de la ou des métastases hépatiques puis chimiothérapie postopératoire (8 cycles).
- Chimiothérapie préopératoire : folfox4 (4 cycles) suivie de radiothérapie courte puis résection immédiate de la tumeur rectale et de la ou des métastases hépatiques (simultanée ou différée) puis chimiothérapie postopératoire (8 cycles).

### **Si T3 avec marge < ou = à 1mm ou T4 :**

- Radio-chimiothérapie suivie de la résection de la tumeur rectale puis chimiothérapie d'intervalle : folfox4 (4 cycles) suivie de la chirurgie de la ou des métastases hépatiques puis chimiothérapie postopératoire (8 cycles).
- Chimiothérapie préopératoire : folfox4 (4 cycles) puis chirurgie de la ou des métastases hépatiques suivie de radio-chimiothérapie puis résection de la tumeur rectale suivie de chimiothérapie postopératoire (8 cycles).

## **B. Tumeur rectale asymptomatique avec métastases hépatiques non résécables**

L'objectif est de rendre résécables les lésions hépatiques, d'où l'intérêt d'un traitement médical optimal d'induction (double chimiothérapie associée à une thérapie ciblée ou triple chimiothérapie) avant la chirurgie.

**Le choix de la thérapie ciblée est fait en fonction du statut RAS :**

- RAS sauvage => chimiothérapie + anti EGFR (Cetuximab ou Panitumumab)
- RAS muté => chimiothérapie + anti angiogénique (Bevacizumab)

**Deux cas de figure vont se présenter :**

**Les métastases hépatiques sont devenues résécables après le traitement médical :**

### **T1-T2 N0 :**

- Chirurgie des métastases hépatiques suivie de la résection de la tumeur rectale puis chimiothérapie postopératoire.

### **T1-T2 N+, T3 avec marge > 1 mm :**

- Chirurgie des métastases hépatiques suivie de radiothérapie courte ou radio-

chimiothérapie puis résection de la tumeur rectale suivie de chimiothérapie postopératoire.

### **T3 avec marge < ou = 1 mm ou T4 :**

- Chirurgie des métastases hépatiques suivie de radio-chimiothérapie puis résection de la tumeur rectale suivie de chimiothérapie postopératoire.

### **Les métastases hépatiques sont toujours non résécables après le traitement médical**

Poursuivre le traitement médical avec éventuel changement de protocole en cas de progression tumorale

#### **C. Tumeur rectale symptomatique avec métastases hépatiques résécables**

Dans cette situation, la chirurgie de la tumeur rectale n'est nécessaire qu'en situation d'urgence tel que l'occlusion (stomie) ou la perforation (résection). Le saignement causant une anémie est habituellement traité par des transfusions sanguines. Dans le cas où le saignement est non contrôlé par le traitement médical une résection de la tumeur rectale est indiquée.

En cas de stomie préalable, on se retrouve dans la situation d'une tumeur rectale asymptomatique avec métastases hépatiques résécables.

En cas de résection de la tumeur rectale, une chimiothérapie suivra puis résection de la ou des métastases hépatiques.

Si après résection rectale la tumeur est classée T4 ou N+ ou la marge de résection circonférentielle est positive ou il existe une perforation une radio-chimiothérapie postopératoire est indiquée.

#### **D. Tumeur rectale symptomatique avec métastases hépatiques non résécables**

Dans cette situation, l'objectif est de rendre résécables les lésions hépatiques. Comme dans la situation précédente, la chirurgie de la tumeur rectale n'est indiquée qu'en situation d'occlusion ou de perforation. Le saignement causant une anémie est habituellement traité par des transfusions sanguines. Dans ce cas, l'utilisation du bevacizumab est contre-indiquée. Dans le cas où le saignement est non contrôlé par le traitement médical une résection de la tumeur rectale est indiquée.

Après résection de la tumeur rectale et dans le cas où les métastases hépatiques sont devenues résécables après le traitement médical, la chirurgie des métastases hépatiques est réalisée. Dans le cas où les métastases hépatiques sont toujours non résécables, on poursuivra le traitement médical avec éventuel changement de protocole.

### **5.2.2. Cancer du rectum avec métastases pulmonaires**

Le traitement chirurgical n'est envisagé que si la tumeur rectale et les métastases pulmonaires sont résécables.

En présence de métastases hépatiques associées, la chirurgie hépatique précède la chirurgie pulmonaire.

### **5.2.3. Cancer du rectum avec carcinose péritonéale**

Une carcinose péritonéale localisée ne contre-indique pas le geste de résection rectale. Une résection complète de tous les nodules péritonéaux doit être réalisée. En postopératoire une chimiothérapie systémique est associée.

En cas de carcinose péritonéale généralisée résécable et isolée, une exérèse rectale associée à une résection complète de tous les nodules péritonéaux puis chimiothérapie intra-péritonéale avec ou sans hyperthermie.

Devant une carcinose péritonéale généralisé non résécable, on s'abstiendra de tout geste de résection. En postopératoire, une chimiothérapie systémique est indiquée.

## **6. Surveillance d'un cancer du rectum traité à visée curative**

Elle comporte une surveillance clinique, biologique, radiologique et endoscopique :

- Surveillance clinique tous 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 à 12 mois jusqu'à la 5<sup>ème</sup> année.
- Antigène carcino-embryonnaire (ACE) tous 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 à 12 mois jusqu'à la 5<sup>ème</sup> année.
- Scanner abdomino-pelvien tous les 6 à 12 mois les 3 premières années puis 1 fois par an pendant 2 ans.
- Scanner thoracique tous les 6 à 12 mois pendant 3 ans puis 1 fois par an pendant 2 ans.
- Coloscopie de contrôle :
  - En cas de coloscopie initiale non faite, incomplète ou mal faite : faire coloscopie dans les 3 à 6 mois postopératoire.
  - En cas de coloscopie totale normale : coloscopie 2 à 3 ans après la chirurgie puis à 5ans si elle est normale.
  - En cas de polypes : résection des polypes à l'anse diathermique et coloscopie à 1 an.

# Annexes

**1. Classification de l'American Society of Anaesthesiology (ASA)**

**2. Stade OMS (0-4)**

**3. Classification TNM de l'AJCC, 7ème édition de 2010**

**4. Stades de la maladie**

**5. Classification << Rectal Cancer Regression Grade >>  
RCRG**

**6. Technique dite de l'exérèse totale du mésorectum  
(Conduite de l'intervention)**

**7. Protocole opératoire**

**Annexe 1:**

## **Classification de l'American Society of Anaesthesiology (ASA)**

- ASA 1: patient en bonne santé
- ASA 2: atteinte modérée d'une grande fonction
- ASA 3: atteinte sévère d'une grande fonction
- ASA 4: atteinte sévère de plusieurs grandes fonctions
- ASA 5: patient moribond ayant une espérance de vie inférieure à 24 heures

### **Annexe 2:**

#### **Stade OMS (0-4)**

- 0: Activité normale
- 1: Réduction des efforts physiques intenses
- 2: Alitement < 50 % du temps diurne
- 3: Alitement > 50 % du temps diurne
- 4: Alitement permanent

### **Annexe 3:**

## Classification TNM de l'AJCC, 7ème édition de 2010

### Tumeur primitive (T)

**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 (intra muqueuse) sans extension à la sous muqueuse à travers la muscularis mucosae<sup>1</sup>

**T1:** Tumeur envahissant la sous-muqueuse sans la dépasser

**T2:** Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser

**T3:** Tumeur envahissant à travers la sous-muqueuse la sous séreuse sans atteindre le revêtement mésothélial et le tissu péri colique et péri rectal non péritonéal

**T3a\*:** < 1mm

**T3b:** 1-5mm

**T3c:** 5-15mm

**T3d:** ≥ 15mm

**T4:** Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral

**T4a:** Tumeur perforant le péritoine viscéral<sup>4</sup>

**T4b:** Tumeur envahissant ou adhérent directement à d'autres organes ou structures<sup>2,3</sup>

**Note<sup>1</sup>:** **Tis** inclut les cellules cancéreuses confinées dans la membrane intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intra muqueuse) avec aucune extension à travers la muscularis muqueuse vers la sous muqueuse

**Note<sup>2</sup>:** L'envahissement direct dans le T4 b inclut l'envahissement des autres organes ou segments du colo rectum vers la séreuse ou le mesocolon (ex: invasion du colon sigmoïde par un carcinome caecal) comme confirmé par l'examen microscopique ou pour les tumeurs de la loge rétro-péritonéale ou sous-péritonéale, l'envahissement direct des autres organes ou structures par une extension à travers la muscularis propria.

**Note<sup>3</sup>:** Tumeur adhérente aux autres organes ou structures, classée macroscopiquement cT4b. Cependant si l'anatomopathologiste ne révèle aucune



présence de tumeur adhérente, microscopiquement, la classification devra être pT1-3, dépendant de la profondeur de l'invasion de la paroi.

**Note<sup>4</sup>:** Le péritoine viscéral (séreuse) envahi par les cellules tumorales est indiqué par les paramètres suivants:

- Présence de la tumeur à la surface de la séreuse avec réaction inflammatoire, hyperplasie mésothéliale et/ou érosion/ulcération.
- Cellules tumorales libres sur la surface de la séreuse (dans le péritoine) avec ulcération au-dessous du péritoine viscéral.

\* Sous classification basée sur l'évaluation pré-thérapeutique IRM.

### **Ganglions régionaux (N)**

**Nx:** Statut ganglionnaire non-évaluable

**N0:** Absence de métastase ganglionnaire régionale (l'examen histologique de la lymphadenectomie régionale doit habituellement inclure 12 ou plus d'adénopathies)

**N1:** Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

**N1mi:** Micro métastases seulement, ex: pas de métastases de taille > à 0,2 cm

**N1a:** Métastases dans un ganglion lymphatique régional

**N1b:** Métastases dans 2 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

**N1c:** Dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri colique ou péri rectal non péritonisé, avec absence de ganglions lymphatiques métastatiques<sup>5</sup>

**N2:** Métastases dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

**N2a:** Métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux

**N2b:** Métastases dans plus de 6 ganglions lymphatiques régionaux

Les catégories **pTetpN** correspondent aux catégories **T** et **N**. L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire; si le nombre n'est pas atteint, la pièce opératoire doit être réexaminée par l'anatomopathologiste. Cependant en l'absence d'envahissement ganglionnaire, même si le nombre de 12 ganglions habituellement examinés n'est pas atteint, il est recommandé de classer **N** et non **Nx** les patients sans ganglion envahi. Le nombre

de ganglions est souvent diminué après traitement Néo adjuvant, par conséquent le nombre de 12 ganglions habituellement requis malgré une recherche minutieuse peut ne pas être atteint.

### **Métastases (M)**

**M0:** Pas de métastase à distance

**M1:** Présence de métastases à distance confinées à un organe

**M1a:** Présence de métastase(s) à distance confinées à un seul organe (foie, poumon, ovaire, pas de ganglion(s) lymphatique(s) régional

**M1b:** Présence de métastases atteignant plus d'un site métastatique, ou atteinte du péritoine <sup>5</sup>

**Mx:** Statut métastatique inconnu

### **Envahissement vasculaire (V)<sup>5</sup>**

**V1:** Envahissement vasculaire microscopiquement visible

**V2:** Envahissement vasculaire macroscopiquement visible

**Note<sup>5</sup>:** Les dépôts tumoraux satellites, c'est-à-dire des nids ou nodules microscopiques ou macroscopiques, dans l'aire de drainage lymphatique du tissu adipeux péri-colorectal d'un carcinome primitif sans preuve histologique de ganglions lymphatiques résiduels dans ce nodule, peuvent représenter une diffusion discontinue, une invasion veineuse avec diffusion extra vasculaire (**V1/2**) ou un ganglion lymphatique totalement remanié (**N1/2**). Si de tels dépôts sont observés avec des lésions qui seraient autrement classées comme **T1 ou T2**, alors la classification **T** n'est pas changée, mais les nodules sont enregistrés comme **N1c**. Si un nodule est considéré par l'anatomopathologiste comme étant un ganglion lymphatique totalement remanié (généralement caractérisé par des contours lisses), il devrait être enregistré comme un ganglion positif et non comme un satellite, et chaque nodule devrait être compté séparément comme un ganglion pour la détermination du **pN** final. L'extension au système mésentérique est codé **M1b**.

## Ganglions régionaux du rectum

- Le ganglion rectal (hémorroïdal) supérieur-moyen et inférieur
- Le ganglion iliaque interne (hypogastrique) (qui est en continuité avec le ganglion de l'artère rectale moyenne)
- Le ganglion du méso rectum (synonyme de ganglion rectal)
- Le ganglion sacré latéral- pré sacré et promontoire (Gerota)
- Le ganglion mésentérique inférieur: très à distance du rectum et jamais inclus dans les champs d'irradiation mais toujours enlevé lors du curage chirurgical et ayant une forte valeur pronostique)
- Les métastases ganglionnaires autres que celles listées ci-dessus sont classées comme métastases à distance (ganglion obturateur ou iliaque externe)

**Annexe 4:****Stades de la maladie**

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	M0
	T3, T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stade IVA	Tous T	Tous N	M1a
Stade IVb	Tous T	Tous N	M1b

## Annexe 5:

### Classification << Rectal Cancer Regression Grade>> RCRG

RCRG original	
RCRG1	Stérilisation complète ou foyers microscopiques résiduels, avec fibrose marquée
RCRG2	Fibrose marquée mais lésion macroscopique présente
RCRG3	Peu ou pas de fibrose, avec lésion macroscopique majeure
m-RCRG	
m-RCRG1	Les aspects macroscopiques peuvent être variés. L'analyse microscopique ne montre pas de résidu tumoral dense, mais peut identifier des foyers de cellules tumorales dispersées représentant moins de 5% de la zone lésionnelle. Des flaques de mucine peuvent être présentes, mais ne contiennent pas de cellules tumorales.
m-RCRG2	Les aspects macroscopiques peuvent être variés. L'analyse microscopique montre un résidu tumoral et de la fibrose. Le résidu tumoral représente entre 5 et 50% de la zone lésionnelle.
m-RCRG3	Les aspects macro- et microscopiques sont similaires aux cas pour lesquels il n'a pas été instauré de traitement néo-adjuvant. Le résidu tumoral représente plus de 50% de la zone lésionnelle. De la fibrose peut être présente, mais dans des proportions équivalentes à celles constituant une stroma réaction desmoplastique, lorsqu'aucun traitement néo-adjuvant n'a été instauré.

### Surveillance des cancers colorectaux selon ESMO, ASCO, NCCN 2013

Organisation / Paramètres	European Society of Medical Oncology (ESMO) 2013	American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2013	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013
Surveillance Clinique	Tous les 3-6 mois pendant 3 ans, puis tous les 6-12 mois jusqu'à la 5 <sup>ème</sup> année.	Tous les 3-6 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5 <sup>ème</sup> année.	Tous les 3-6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5 <sup>ème</sup> année.
Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE)	Tous les 3-6 mois pendant 3 ans, puis tous les 6-12 mois jusqu'à la 5 <sup>ème</sup> année.	Tous les 3 mois pendant 3 ans.	Tous les 3-6 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5 <sup>ème</sup> année.
TDM Thoracique*	Tous les 6-12 mois pendant 3 ans	1 fois par an pendant 3 ans	1 fois par an pdt 5 ans
TDM Abdominale*	Tous les 6-12 mois pdt les 3 premières années	1 fois par an pendant 3 ans	1 fois par an pendant 5 ans. Y inclure TDM du pelvis
Coloscopie**	A 1 an après la chirurgie puis tous les 3-5 ans.	A 1 an puis tous les 5 ans, selon les résultats des colonoscopies précédentes.	A un an, à 3 ans puis à 5 ans si négatifs.

\* Pour les patients à haut risque de récurrence (ex : envahissement lymphatique ou veineux ou tumeur peu différenciée). \*\* La coloscopie doit être faite dans les 3-6 mois en postopératoire si elle n'a pas été faite avant l'intervention en raison d'une lésion obstructive. Autrement la coloscopie la 1ère année, si elle est anormale, doit être refaite une année plus tard ; si pas d'adénome évolué (ex polype vilieux, polype > 1 cm ou de dysplasie de haut grade) il faut la répéter à 3 ans puis tous les 5 ans.

## Annexe 6:

### Technique dite de l'exérèse totale du mésorectum

#### (Conduite de l'intervention)

- Laparotomie médiane à cheval sur l'ombilic.
- Exploration première de la cavité abdominale permettant de réaliser un bilan lésionnel précis avec biopsie de toutes lésions suspectes.
- Ouverture du ligament Gasto-colique, donnant accès à l'arrière cavité des épiploons.
- Ouverture du fascia de Toldt gauche avec dissection de l'uretère pelvien et des vaisseaux génitaux.
- Décrochage de l'angle colique gauche sous contrôle de la vue, avec respect de l'intégrité du méso colon et de son arcade vasculaire.
- Ligature section de la veine mésentérique inférieure sous le bord inférieur du pancréas.
- Ligature section de l'artère mésentérique inférieure à un centimètre de son origine.
- Lymphadénectomie mésentérique inférieure respectant l'intégrité du plexus nerveux hypogastrique et de ses branches de division.
- Amorce de l'exérèse du mésorectum à hauteur du détroit supérieur du bassin, aux ciseaux ou au bistouri électrique, dans un plan de dissection avasculaire, respectant l'intégrité du fascia recti jusqu'au plancher des releveurs. Cette libération est conduite en postérieure et ensuite latéralement en respectant l'intégrité du fascia pelvien sur les parois latérales du pelvis. Contrôle par coagulation de l'artère hémorroïdale moyenne (souvent inconstante).
- Ouverture du ligament recto coccygien donnant accès au plancher des releveurs.
- Libération antérieure après ouverture du cul de sac de Douglass à un centimètre antérieure de sa réflexion péritonéale, individualisation des vésicules séminales et dissection au avant de l'aponévrose de **Denonvillier**.
- Contrôle sous clamp digestive ou à la pince mécanique l'extrémité inférieure du mésorectum sous le pôle inférieure de la tumeur (deux centimètres au minimum) et à hauteur du plancher des releveurs.
- Ablation de la pièce opératoire, adressée pour étude anapath

## Annexe 7:

### Protocole opératoire

Date d'opération:

#### Résumé clinique:

Patient(e) de sexe ....., agé(e) de .....ans, ASA... et OMS....., présente un cancer du .....Rectum, cT...N...M... .....

Date fin du traitement Néoadjuvant:.....

Résultat (TRG) S/AG :.....

#### Bilan lésionnel:

- Siege....Sus Douglassien  Sous Douglassien
- Cul de sac de Douglas.....Souple  Infiltré
- ADP Mésentérique.....oui  non
- ADP Iliaque.....oui  non
- Métastase hépatique\* .....oui  non
- Métastase Ovarienne..... oui  non
- Ascite.....oui  non
- Examen cytologique.....oui  non
- Carcinose péritonéale\*\* .....oui  non
- Infiltration d'un autre organe.....oui  non
- Préciser.....

#### Type de chirurgie :

ETM + anastomose coloanalepoints séparés  surjet

ETM/anastomose colorectale Manuelle  mécanique

Réséction intersphinctérienne  Totale  Partielle

Type d'anastomose.....T-T ..... L-T

Réservoir Colique.....

Coloplastie.....

Amputation abdominopérinéale.....

Hartmann.....  
ACA différée.....   
Pelvectomie .....oui  non  Post  Totale

Gestes associés \*

- Paroi vaginale  Hystérectomie
- Annexectomie.  Droite Gauche Bilatérale
- Apon Denonvilliers  Vésicules séminales
- Collerette vésicale.  Intestin  Colon

Iléostomie.....oui  non   
Colostomie..... oui  non   
Drainage pelvien.....oui  non   
Epiplooplastie.....oui  non

**Incidents Opératoires**

Bassin Large  étroit   
Effets de la radiothérapie:oedème  fibrose  saignement   
Dissection du rectum: Aisée  passage en force   
Tumeur perforée..... oui  non  ; Spontanément Accidentellement   
Hémorragie  Lésion urétérale   
Autres   
Contamination opératoire....oui  non

**Chirurgie de la métastase\*** .....oui  non

Biopsie ...oui  non   
Métastasectomie   
Chirurgie réglée ..... ; oui  non   
Nombre de segments .....

Statut local de l'intervention.....R0  R1  R2   
Durée de l'intervention.....Heure  
Transfusion..... oui  non  nombre d'unités .....



## Analyse macroscopique

- **Pièce fraîche fermée**

Longueur de la résection.....cm

Qualité du mésorectum Complet  Presque complet  Incomplet

- **Pièce fraîche ouverte**

Distance Tumeur/Tranche de section.....cm

Taille.....cm (grand axe)

Circonférence..... $\frac{1}{4}$    $\frac{1}{2}$    $\frac{3}{4}$    $\frac{4}{4}$

Séreuse infiltrée.....oui  non

- **Qualité du mésorectum** Complet  presque complet  incomplet

**Références  
Bibliographiques**

## Références Bibliographiques

### Pathologie

1. Matthew Fleming, Sreelakshmi Ravula, Sergei Tatishchev, Hanlin L. Wang. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal Gastrointest Oncol* 2012, 3(3): 153-173.
2. Aung Ko Win, Joanne P. Young, Noralane M. Lindor, Katherine M. Tucker et al. Colorectal and Other Cancer Risks Carriers and Noncarriers From Families with DNA Mismatch Repair Gene Mutation: Propective Cohort Study. *J Clin Oncol* 30 2012.
3. Eva Musulén, Carolina Sanz, Ana Maria Munoz-Marmol, Aurelio Ariza. Mismatch repair protein immunochemistry: a useful population screening strategy for Lynch syndrome. *Human Pathology* 2014; 45: 1388-1396.
4. Leonie J.M. Mekenkamp, Karin J. Heesterbeek, Miriam Koopman, Jolien Tol et al. Mucinous adenocarcinomas: Poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *European Journal of Cancer* 2012 48:501-509.
5. Ramya Thota, Xiang Fang, Shanmuga Subbiah. Clinicopathological features and survival outcomes of primary signet ring cell and mucinous adenocarcinoma of colon: retrospective analysis VACCR database. *Journal Gastrointest Oncol* 2014, 5(1):18-24.
6. Aude Bressenot, Virginie Cahn Danese, Silvio Danese, Laurent Peyrin-Biroulet. Microscopic features of colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2014, March 28; 20(12): 3164-3172.
7. Cornelis J.H et al. EURECCA colorectal: Multidisciplinary management: European consensu conférence colon & rectum. *European Journal of Cancer* 2014 ; 50 : Le1-Le34.
8. J-F Fléjou, P. Cervera. Anatomie pathologique : en marche vers l'analyse moléculaire. *Gastroentérologie clinique et biologique* (2009) 33, 767-774.
9. Kjetil Soreide, Oddvar M. Sandvik, Jon A.Sareid. KRAS Mutation in Patients Undergoing Hepatic Resection for colorectal Liver Metastasis: A biomarker of Cancer Biology or a Byproduct of Patient Selection? *Cancer* December 15, 2014.

10. Frédéric Bibeau, Benjamin Rivière, Florence Boissière, Marie-Françoise Jourdan. Prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale après traitement d'induction. Place du pathologiste en 2011. *Annales de pathologie* (2011) 31, 427-432.

## Imagerie

1. Fernandez- Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Sendino O et al. EUS and MRI imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. *Gastrointest endosc* 2011;74(2):347-54.
2. Beets-Tan RG, Lambregts DM, Maas M et al. MRI for the clinical management of rectal cancer patients : recommandations from the 2012 European society of gastrointestinal and abdominal radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol* 2013; 23(9):2522-31.
3. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A. Rectal cancer : ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann oncol* 2010;21(suppl.5):v82-6.
4. Valentini V, Aritei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary rectal cancer management : 2<sup>nd</sup> european rectal cancer consensus conference. *Radiother oncol* 2009;92 (2):148\_63.
5. Suzuki C, Torkzad MR, Tanaka S et al. The importance of rectal cancer MRI protocols on interpretation accuracy. *World j Surg Oncol* 2008;6:89.
6. Shihab OC, Moran BJ, Herld RJ et al. MRI staging of low rectal cancer. *Eur Radiol* 2009; 19(3)/643-50.
7. Kaur H, Choi H, You YN et al. MRI for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical consideration. *Radiographics* 2012;32(2):389-409.
8. Pedersen BG, Blomqvist L, Brown G et al. postgraduate multidisciplinary development program : impact on the interpretation of pelvic MRI in patients with rectal cancer : a clinical audit in west denmark. *Dis Colon Rectum* 2011;54(3):328-34.
9. Hunter CJ, Garant A, Vuong T, Artho G et al. adverse features on rectal MRI identify a high risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(4):1199-205.

10. Smith NJ, Shihab O, Arnaout A et al. MRI for detection of extramural vascular invasion in rectal cancer. *AJR* 2008;191(5):1517-22.
11. Hunter CJ, Garant A, Artho G et al. Adverse features on rectal MRI identify a high risk group that may benefit from more intensive preoperative staging and treatment. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1199-205.
12. Smith NJ, Barbachano Y, Norman AR et al. Prognostic significance of MRI detected extramural vascular invasion in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95(2):229-36.
13. Kim JH, Beets GL, Kim MJ et al. high resolution MRI for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur Radiol* 2004;52(1):78-83.
14. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ et al. Preoperative MRI assessment of circumferential resection margin predicts disease free survival and local recurrence : 5 years follow up. Results of the mercury study. *J Clin Oncol* 2014;32(1):34-43.

## **Radiothérapie**

1. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a metaanalysis. *JAMA* 2000;284:1008–15.
2. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358: 1291–304.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:173-1740.
4. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 811–20.
5. Cornelis J.H vander Velde, Petras G. Boelens, Josep M. Borrás et al. EURECCA colorectal : Multidisciplinary management : European consensus conference colon and rectal. *European Journal of Cancer* (50) 2014 1.e1-1e.34

6. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114–23.
7. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014; 15:184–90
8. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620–5
9. Societe francaise de radiotherapie oncologique. Guide des procedures 2007. *Cancer Radiother* 2008;12:141-314
11. Roels S, Duthoy W, Haustermans K, Penninckx F, Vandecaveye V, Boterberg T, et al. Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1129–42.
12. Myerson RJ, Garofalo MC, El Naqa I, Abrams RA, Apte A, Bosch WR, et al. Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a radiation therapy oncology group consensus panel contouring atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:824–30.
13. Blanchard P, Lévy A, Breunot J, Michaud S, Delmas V, Hennequin C. Le cancer du rectum. *Cancer Radiother* 2010;14:S111–9.
14. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative shortcourse radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215–23.
15. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. 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;30:3827–33.
16. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomized trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15–24

18. Hatfield P, Hingorani M, Radhakrishna G, Cooper R, Melcher A, Crellin A et al. Short-course radiotherapy, with elective delay prior to surgery, in patients with unresectable rectal cancer who have poor performance status or significant co-morbidity. *Radiother Oncol* 2009; 92: 210–214.
19. Pettersson D, Holm T, Iversen H, Blomqvist L, Glimelius B, Martling A. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer. *Br J Surg* 2012; 99: 577–58
20. Pach R, Kulig J, Richter P, Gach T, Szura M, Kowalska T. Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25Gy in rectal cancer – treatment results at 5-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 801–807.
21. Faria S, Kopek N, Hijal T, et al. Phase II trial of short-course radiotherapy followed by delayed surgery for locoregionally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013; 16: 66-70.
22. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pâhlman L, Glimelius B et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br JSurg* 2010; 97: 580–587.
23. Pettersson D, Lorinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B et Martling A. Tumor regression in randomized Stockholm III trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br JSurg* 2015; 102: 972–978.
24. O’Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, Krook JE, Macdonald JS, Haller DG et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331:502-507.
25. 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; 23:5644-50.
26. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638–646.
27. Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575–82

## Chimiothérapie

1. Lecomte T et al. Cancer du colon. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2011, [<http://www.snfge.org/tncd>]
2. Gallix B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension préthérapeutique ? Critères de qualité et résultats attendus. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(suppl2):B25-B40.
3. Kerr D et al. A quantitative multi-gene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in 4 large studies and results of the independent, prospectively-designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S):4000
4. Teixeira L et al, Efficacy Of FOLFOX4 As Adjuvant Therapy In Stage II Colon cancer (CC): A New Analysis Of The MOSAIC Trial According To Risk Factors. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15S):3524].
5. Benson AB et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408-3419.
6. Sargent DJ et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26. Epub 2010 May 24
7. André T et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3109-16. Epub 2009 May 18.
8. Haller D et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study) *European Journal of Cancer Supplements*, Vol. 7, No 3, September 2009.
9. Des Guetz G et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010 Apr;46 (6):1049-55.
10. Gérard JP et al. Cancer du rectum. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2013, [<http://www.snfge.org/tncd>]



11. Bosset JF et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006 ;355 :1114-1123.
12. Phelip JM et al. «Cancer colorectal métastatique». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2014, [<http://www.snfge.org/tncd>]
13. Nordlinger B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16
14. Michel P et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected ? *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:434-7.
15. Douillard JY et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1041-7.
16. de Gramont A et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-47.
17. Tournigand C et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-37.
18. van Cutsem E et al. Oral Capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
19. Falcone A et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
20. Hurwitz H et al. Bévacicumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 ;350:2335-42.
21. Giantonio BJ et al. Bévacicumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44
22. Van Cutsem E et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of

Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. J Clin Oncol. 2011; 15: 2011-2019

23. Douillard JY et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol. 2010;28(31):4697-705.
24. Peters M et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010;28(31):4706-13.
25. Douillard JY et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 369: 1023-1034, 2013.
26. Stintzing S et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: a randomized phase III study of folfiri plus cetuximab or bevacizumab as first line treatment for wild-type KRAS (exon 2) in metastatic colorectal cancer patients. Oral communication in European Cancer Congress 2013; September 27-October 1, 2013; Amsterdam, The Netherlands. Abstract LBA17
27. Van Cutsem E et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30:3499-506

## **Chirurgie**

1. Nagtegaal I, Tot T, Jayne D, McShane P, Nihlberg A, Marshall H et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM : are we getting better ? J Clin Oncol 2011;29:2487-2492.
2. Beets-Tan RG et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. Lancet 2001 ; 357 : 497-504.
3. Gagliardi G et al. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging with external phase-arrayed coils. Arch Surg 2002 ; 137 :447-51.
4. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-

- Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G. Magnetic Resonance Imaging-Detected Tumor Response for Locally Advanced Rectal Cancer Predicts Survival Outcomes: MERCURY Experience. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3753-60.
5. Harewood GC. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on rectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 623-627.
  6. Roman S, Cenni JC, Roy P, Pujol B, Napoleon B, Kerriven-Souquet O et al. Value of rectal ultrasound in predicting staging and outcome in patients with rectal adenocarcinoma. *Dis. Colon Rectum* 2004; 47(9):1323-1330.
  7. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis* 2010;25:359-368.
  8. Nagawa H, Muto T, Sunouchi K, Higuchi Y, Tsurita G, Watanabe T, Sawada T. Randomized, controlled trial of lateral node dissection vs. nerve-preserving resection in patients with rectal cancer after preoperative radiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2001 Sep; 44(9):1274-80.
  9. Heald RJ, Ryall D. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1(8496):1479-82.
  10. Moore HG, Riedel E, Minsky B, Saltz L, Paty P, Wong D et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2003;10:80-85.
  11. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, O'Callaghan C, Myint AS, Bessell E, Thompson LC, Parmar M, Stephens RJ, Sebag-Montefiore D; MRC CR07/NCIC-CTG CO16 Trial Investigators; NCRI Colorectal Cancer Study Group. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373: 821-8.
  12. West NP, Finan PJ, Anderin C, Lindholm J, Holm T, Quirke P. Evidence of the oncologic superiority of cylindrical abdominoperineal excision for low rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(21):3517-22.
  13. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A, Celebrezze J Jr,

Galanduik S, Orangio G, Hyman N, Bokey L, Tietze E, Kirchdorfer B, Medich D, Tietze M, Hull T, Hammel J. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg*. 2007 Sep; 246(3):481-8; discussion 488-90.

14. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007–1016.
15. H. J. Schmoll, E. Van Cutsem, A. Stein et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 23: 2479–2516, 2012.
16. René Adam, Aimery de Gramont, Joan Figueras, Norihiro Kokudo, Francis Kunstlinger, Evelyne Loyer, Graeme Poston, Philippe Rougier, Laura Rubbia-Brandt, Alberto Sobrero, Catherine Teh, Sabine Tejpar, Eric Van Cutsem, Jean-Nicolas Vauthey, Lars Pålman of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of Liver Metastases) group. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews*, 2015.

Liste des  
Experts ayant contribué  
à l'élaboration de ce Manuel

Liste

## **des Experts ayant participé à l'élaboration de ce manuel**

- Pr K. Bentabak, Chirurgien CPMC Alger
- Dr A. Abdelaziz, Oncologue
- Pr Z.C. Amir, Anatomopathologie CHU Mustapha
- Dr A. Ait Benamar, Chirurgie générale, EPH Djillali Rahmouni
- Pr K. Bentagar, Chirurgie CPMC
- Pr M. Boubnider, Chirurgie CPMC
- Dr A. Bounedjar, Oncologie CHU Blida
- Pr K. Bouzid, Oncologie CPMC
- Pr A. Dib, Radiologie CPMC
- Pr S.A. Feraoun, Imagerie médicale CPMC
- Pr M. Gamaz, Oncologie médicale CPMC
- Pr T. Hamada, Hépatogastrologie, CHU Constantine
- Dr M. Hamed Abdelouahab, Oncologie Radiothérapie CPMC
- Dr M. Haoui, Oncologie, Radiothérapie CAC Blida
- Dr F. Ilimi, Chirurgie générale, Clinique Rahmouni Djillali
- Pr F. Merad Boudia, Chirurgie générale CHU Bab El Oued
- Pr W. Ouahioune, Anatomopathologie CHU Blida
- Pr M. Oukal, Oncologie, CHU Béni Messous
- Pr S. Oukrif, Oncologie Radiothérapie CPMC
- Pr R. Semmar, Chirurgie CAC Blida
- Pr N. Terki, Anatomopathologie CPMC

## **Comité de Rédaction :**

- Pr K. Bentabak
- Pr M. Boubnider
- Pr S. Feraoun
- Pr M. Oukal
- Pr S. Oukrif
- Pr N. Terki

**Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme  
Hospitalière :**

- Pr L'Hadj Mohamed
- Mme B. Benkedadra
- Dr F. Ilimi
- Dr M. Lakri
- Mme S. Magmoun