



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 33

Conduite pratique et actualités dans le cancer du colon métastatique

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/03/2015

PAR

Mlle. **Fadwa SAYKOUK**

Née le 23 AOUT 1989 à BENI MELLAL

MÉDECIN INTERNE DU CHU MED VI MARRAKECH

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

Mots-clés :

Cancer – Colon – Métastase – Chimiothérapie.

JURY

Mr. **B. FINECH**

Professeur de Chirurgie générale

PRÉSIDENT

Mr. **A. ACHOUR**

Professeur de Chirurgie générale

RAPPORTEUR

Mr. **R. BENOMAR BENELKHAÏAT**

Professeur de Chirurgie générale

Mr. **A. ELFIKRI**

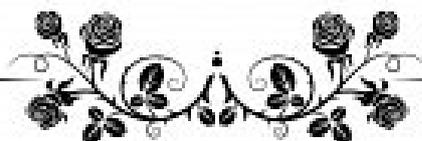
Professeur de Radiologie

Mr. **R. ELBARNI**

Professeur agrégé Chirurgie générale

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



إِقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ ۝ خَلَقَ الْإِنْسَانَ
مِنْ عَلَقٍ ۝ إِقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ ۝ الَّذِي
عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۝ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمُ ۝
صدقة الله العظيم



Serment d'hypocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

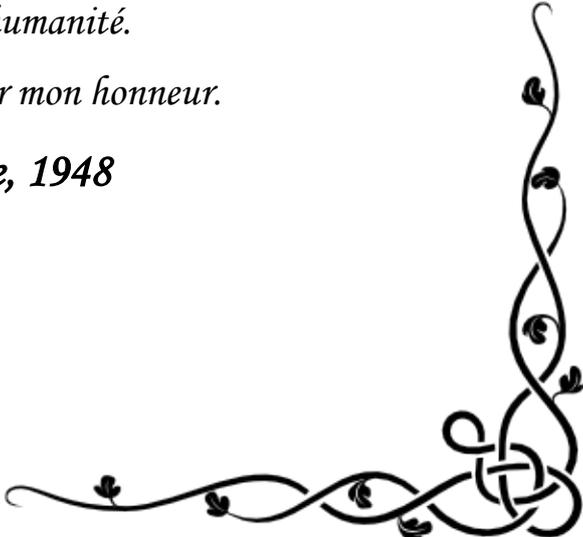
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

ADMINISTRATION

Doyen: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Secrétaire Générale: Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation

EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato- orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-reanimation	ELFIKRI Abdelghani (Militaire)	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil (Militaire)	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha (Militaire)	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha (Militaire)	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISSE Khalid (Militaire)	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire)	Microbiologie – Virologie	KRIET Mohamed (Militaire)	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie

BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila (Militaire)	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi (Militaire)	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid (Militaire)	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal(Militaire)	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz (Militaire)	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan (Militaire)	Médecine interne
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUSS Youssef (Militaire)	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Nouredine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid (Militaire)	Chirurgie- générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne

EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes (Militaire)	Anesthésie – réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said (Militaire)	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine (Militaire)	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi (Militaire)	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale
BAIZRI Hicham (Militaire)	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar (Militaire)	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam (Militaire)	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef (Militaire)	Oto-Rhino – Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua (Militaire)	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie

EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique

A decorative, ornate frame with a central horizontal bar and a vertical bar, forming a rounded rectangle. The frame is composed of intricate scrollwork and flourishes. The word "DEDICATES" is written in a bold, serif, all-caps font across the center of the frame.

DEDICATES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut,
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect et la reconnaissance.
Aussi, c'est tout simplement que :*



Je dédie cette thèse...

A mes très chers parents,

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers les deux personnes les plus chères à mon coeur ! Si mes expressions pourraient avoir quelque pouvoir, j'en serais profondément heureuse. Je vous dois ce que je suis. Vos prières et vos sacrifices m'ont comblés tout au long de mon existence. Que cette thèse soit au niveau de vos attentes, présente pour vous l'estime et le respect que je voue, et qu'elle soit le témoignage de la fierté et l'estime que je ressens. Puisse dieu tout puissant vous procurer santé, bonheur et prospérité.

A ma très chère sœur : Lamyaa .

Tu es mon ange gardien, toujours présente à mes côtés pour me soutenir,

m'aider et m'encourager. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi. Alors je te prie d'accepter ces doux et tendres baisers sur tes joues et te dédier ce travail pour te témoigner la gratitude, le respect et l'amour de la grande soeur que je suis.

Que Dieu te bénisse et te guide vers le meilleur inchaellah.

A mes très chers frères Mouad, Rayane

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite.

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux.

Je vous souhaite une vie pleine de prospérité et de joie.

*A ma grand-mère Aïcha et à tous mes oncles et tantes
Ce travail est aussi le fruit de vos encouragements et de vos
bénédictions.*

Soyez assurés de ma profonde gratitude.

*A la mémoire de mes grands-pères et grand-mère Mahjouba
Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant,
vous couvre de Sa Sainte miséricorde et vous accueille dans son
éternel paradis.*

A toute la famille SAYKOUK, CHAJIA

*Vous m'avez soutenu et comblé tout au long de mon parcours.
Que ce travail soit témoignage mes sentiments les plus sincères
et les plus affectueux. Puisse dieu vous procurer bonheur et
prospérité.*

A mes très chers amis

*ZINEB , KHAOULA , YOUSRA , OLAYA , AZZEDDINE
, RACHID, SIMOHAMED ,*

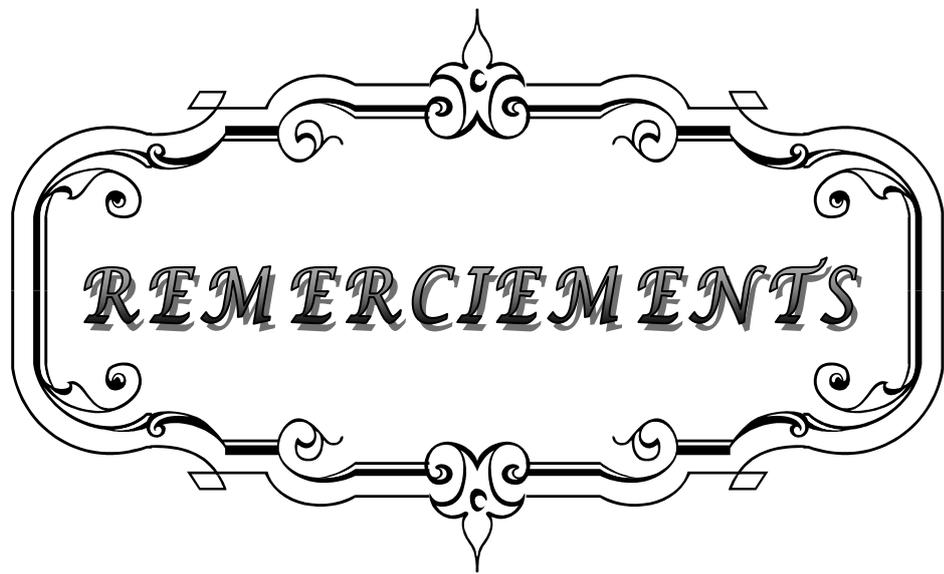
*Vous êtes pour moi plus que des amis! Je ne saurais trouver une
expression témoignant de ma reconnaissance et des sentiments
de fraternité que je vous porte. Je vous dédie ce travail en
témoignage de notre amitié que j'espère durera toute la vie.*

A mes amis(es) et collègues,

*A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos
souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur
et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma
reconnaissance et de mon respect.*

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer



REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse : Pr. B Fínech chef de service de chirurgie viscérale et générale du CHU Mohammed VI

Il nous a chaleureusement accueilli dans son service. Nous sommes très touchés par ses qualités professionnelles et humaines. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude. Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de présider notre jury. Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissant de bien vouloir porter intérêt à ce travail. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de nos sincères remerciements

A notre rapporteur de thèse : Pr. A ACHOUR chef de service de chirurgie viscérale et générale Hopital militaire Avicenne : Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous sommes très touchés par votre disponibilité et par le réconfort que vous nous avez apporté lors de l'élaboration de ce travail. Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profonde gratitude.

A notre maître et juge Pr. R. BENOMAR BENELKHAJAT professeur en chirurgie viscérale et générale au CHU Mohammed VI:

Vous nous avez fait l'honneur de faire partie de notre jury. Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances et vos grandes qualités humaines. Veuillez accepter, Professeur, nos sincères remerciements et notre profond respect.

*A notre maître et juge Pr. R ELBARNI professeur en chirurgie
viscérale et générale Hopital militaire Avicenne*

Vous avez accepté très spontanément de faire partie de notre jury. Votre aide à la réalisation de ce travail était d'un grand apport , Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Nous avons toujours trouvé auprès de vous un accueil chaleureux et bienveillant, empreint de gentillesse et de sollicitude. Que ce travail soit pour moi l'occasion de vous exprimer mon profond respect et vive reconnaissance.

*A notre maître et juge Pr. A ELFIKRI chef de service de
radiologie Hopital militaire Avicene*

*Vous avez spontanément accepté de faire partie de notre jury.
Nous apprécions vos qualités professionnelle et humaines.
Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de notre profond respect.*

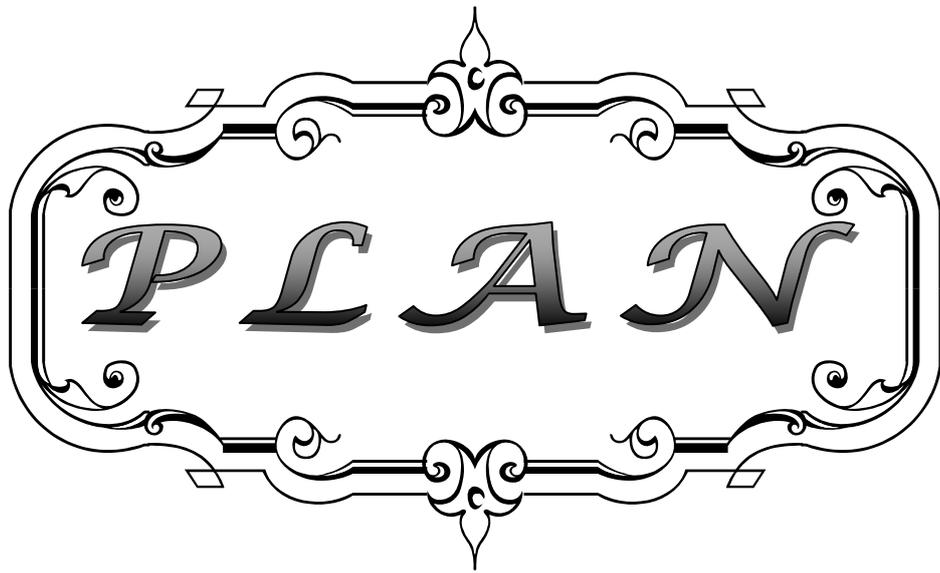
*A tout le personnel du service de chirurgie viscérale et
générale Hopital avicenne Marrakech
A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la
réalisation de ce travail*

A decorative, ornate frame with a central floral motif at the top and bottom. The frame is composed of two horizontal lines with intricate scrollwork and flourishes. The word "ABBREVIATIONS" is written in a bold, serif, all-caps font within the frame.

ABBREVIATIONS

Liste des abréviations

CC	: cancer colique
CCM	:cancer colique métastatique
MHCC	;métastase hépatique du cancer colique
ADK	;adénocarcinome
TDM	:tomodensitométrie
IRM	:imagerie par résonance magnétique
MH	:métastase hépatique
TEP	: tomographie par émission de protons
TP	; taux de prothrombine
TCA	:temps de céphaline activé
ASAT	:aspartate amino–transférase
ALAT	:alanine amino–transférase
GGT	:gamma glutamyl tranférase
PAL	:phosphatases alcanines
ACE	:antigène carcino–embryonnaire
CA 19–9	; Antigène carbohydrate 19–9
BT	:bilirubine totale
BD	:bilirubine directe
PNN	:polynucléaire neutrophile
HTA	:hypertension artérielle
5FU	;5 fluoro–uracile
CPT11	:Irinotecan
LV5	;elevorine
AF	;acide folinique
CT	;chimiothérapie
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
EGFR	: epidermal growth factor receptor
AMM	:autorisation de mise sur le marché
RFA	: Radiofrequency ablation
MOA	:micro–ondes
RTSC	: radiothérapie stéréotaxique
CIAH	;Chimiothérapie intra–artérielle
EPI	: électroporation irréversible
RE	: radioembolisation



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	3
I. TYPE D'ETUDE	4
II. PATIENTS ET METHODES	4
1. Patients	4
2. Critères d'inclusion	4
3. Critères d'exclusion	4
4. Sources des données	4
5. Les paramètres recueillis (voir la fiche d'exploitation)	5
RESULTATS	6
I. ÉPIDEMIOLOGIE	7
1. Fréquence	7
2. Age - sexe	8
II. CARACTERISTIQUES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU CANCER PRIMITIF	10
1. Topographie	10
2. Types histologiques	10
III. DIAGNOSTIC POSITIF ET CARACTERISTIQUES DES METASTASES	11
1. Moyens	11
2. Résultats et caractéristiques des métastases	17
IV. TRAITEMENT	19
1. Modalités thérapeutiques	19
2. Stratégie thérapeutique	24
V. ÉVOLUTION	25
1. Évolution à court terme	25
2. Évolution à moyen et long terme	25
VI. SURVIE	26
DISCUSSION	27
I. ÉPIDÉMIOLOGIE	28
1. Fréquence	28
2. Age	29
3. Sexe	31
4. Distribution géographique	31
II. ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS COLIQUES METASTATIQUES	32
1. Siège	32
2. Macroscopie	35
3. Microscopie	37
4. La survenue des métastases selon la classification de Dukes	40
III. ASPECTS CLINIQUES DES METASTASES DU CANCER COLIQUE	40
1. Signes généraux	40

2. Métastases hépatiques	41
3. Métastases pulmonaires	41
4. Métastases osseuses	41
5. Métastases ganglionnaires	42
6. Autres	42
IV. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE DES METASTASES DU CANCER COLIQUE	42
1. Examens morphologiques	42
2. Examens biologiques	47
V. TRAITEMENT	49
1. Moyens thérapeutiques	49
2. Techniques d'ablation locale	73
3. Chimiothérapie	77
4. Biothérapie	83
5. Chimiothérapie intra-artérielle	90
6. Chimiothérapie intra-portale	91
7. Immunothérapie	91
8. Stratégie thérapeutique	92
VI. FACTEURS PRONOSTIQUES	96
VII. SURVEILLANCE	98
1. Examen clinique	98
2. Dosage de l'antigène carcinoembryonnaire	98
3. Radiographie pulmonaire et échographie abdominale	99
4. Autres examens morphologiques	99
5. Rythmes de surveillance	99
VIII. PRÉVENTION ET DÉPISTAGE	100
1. La prévention	100
2. Le dépistage	101
CONCLUSION	106
ANNEXES	108
RÉSUMÉS	119
BIBLIOGRAPHIE	123



INTRODUCTION

Le cancer colique est un cancer très fréquent, aussi bien chez l'homme que chez la femme représentant près de 10% de l'ensemble des cancers du tube digestif [1] correspondant à 33500 nouveaux cas par an en France ce qui pose un véritable problème de santé publique[3]. Son pronostic est sombre, malgré des améliorations dans sa détection et sa prise en charge thérapeutique.

Globalement, la survenue de métastases viscérales va compliquer 60 à 70 % des cancers coliques, [2] ce qui en constitue toute la gravité. Cependant, le pronostic peut être amélioré par la mise en route de traitements adaptés, dans un but de guérison (rarement) ou à défaut dans celui d'une survie la plus confortable et la plus longue possible. En premier lieu, se situent les résections chirurgicales des métastases qui sont rarement envisageables immédiatement après leur découverte ou même après chimiothérapie. La majorité des cas relèvent d'une chimiothérapie systémique palliative ; celle-ci s'est d'ailleurs profondément modifiée depuis quelques années, en raison du développement de nouvelles molécules.

Les objectifs de ce travail sont de préciser à travers notre série et la revue de la littérature :

- ✚ le profil épidémiologique.
- ✚ apport de la chirurgie, de la chimiothérapie et des thérapies ciblées en terme de réponse et de survie et l'impact sur l'état général des patients.
- ✚ et de proposer une stratégie thérapeutique en fonction de ces données.



MATERIELS & METHODES

I. TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une période de 8 ans allant de Janvier 2006 à Juin 2014, elle concerne des malades hospitalisés pour cancer colique métastatique au service de chirurgie générale au sein de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

II. PATIENTS ET METHODES :

1. Patients :

Notre étude concerne 24 patients traités et suivis sur une période de 8 ans entre janvier 2006 et Juin 2014,

2. Critères d'inclusion :

- Ont été inclus les patients hospitalisés au service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.
- Tous les diagnostics du cancer colique métastatique ont été retenus.

3. Critères d'exclusion :

Sont exclus :

- Les cancers du rectum.

4. Sources des données :

Pour la réalisation de ce travail nous avons eu recours :

- ✚ Aux registres d'hospitalisation des malades,
- ✚ Aux dossiers médicaux,

- ✚ Aux comptes-rendus d'anatomie pathologique,
- ✚ Aux comptes-rendus opératoires.

5. Les paramètres recueillis (voir la fiche d'exploitation):

Les paramètres étudiés étaient :

- L'âge
- Le sexe
- Les antécédents personnels et familiaux
- Le délai de survenue des métastases
- Le tableau clinique de la tumeur primitive et des métastases
- Le bilan paraclinique
- Le type d'intervention chirurgicale de la tumeur primitive réalisée en fonction de la localisation et des métastases
- Les caractéristiques anatomopathologiques
- Les protocoles de chimiothérapie et des thérapies ciblées et leurs complications
- L'évolution et le pronostic.



RESULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE :

1. Fréquence :

Entre 2006 et 2014, 911 malades atteints de cancers ont été admis au service de chirurgie générale de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (Tableau I).

Tableau I : Répartition annuelle des Cancers hospitalisés au service.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
OESPHAGE	2	5	7	1	3	0	2	3	1
ESTOMAC	27	40	38	21	26	25	27	35	20
DUODENUM	1	0	1	0	0	0	0	0	0
PANCREAS	4	7	11	7	12	6	5	5	3
GRELE	1	0	0	0	0	0	0	0	0
COLON	15	16	20	16	15	12	15	14	10
RECTUM	17	12	24	14	11	13	14	17	6
ANUS	1	6	0	2	0	0	2	4	1
FOIE	0	3	2	1	1	1	2	1	0
V ,B	1	5	4	8	3	2	2	3	2
THYROIDE	12	13	9	12	2	3	11	4	1
SEIN	7	6	12	8	13	13	12	14	7
OVAIRE	2	5	10	2	2	3	4	3	2
UTERUS	1	1	14	2	0	1	1	2	0
POUMON	5	5	11	1	5	1	1	2	0
TOTAL	96	126	163	95	93	80	98	107	53

Durant cette période, 133 malades atteints de cancers colique ont été admis au service, soit 14.5 %, dont 24 avaient des métastases, soit une proportion de 18.04%.

En fonction de l'admission annuelle, le cancer colique métastatique a été plus fréquent en 2013 avec 6 cas soit 42.8 % et plus faible en 2007 avec 1 cas soit 6.25 % (Tableau II).

Tableau II : Répartition annuelle des cas de CCM.

	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL
Nombre de CC	15	16	20	16	15	12	15	14	10	133
Nombre de CCM	3	1	2	2	3	2	3	6	2	24
Pourcentage	20	6.25	10	12.5	20	16.6	20	42.8	20	18.04

2. Age – sexe :

L'âge moyen des patients était de 55.70 ans avec des extrêmes de 38 ans et 78 ans. La proportion d'âge inférieur à 40 ans est de 4.16 %.

La tranche d'âge de 51 à 60 ans est la plus touchée (Diagramme I).

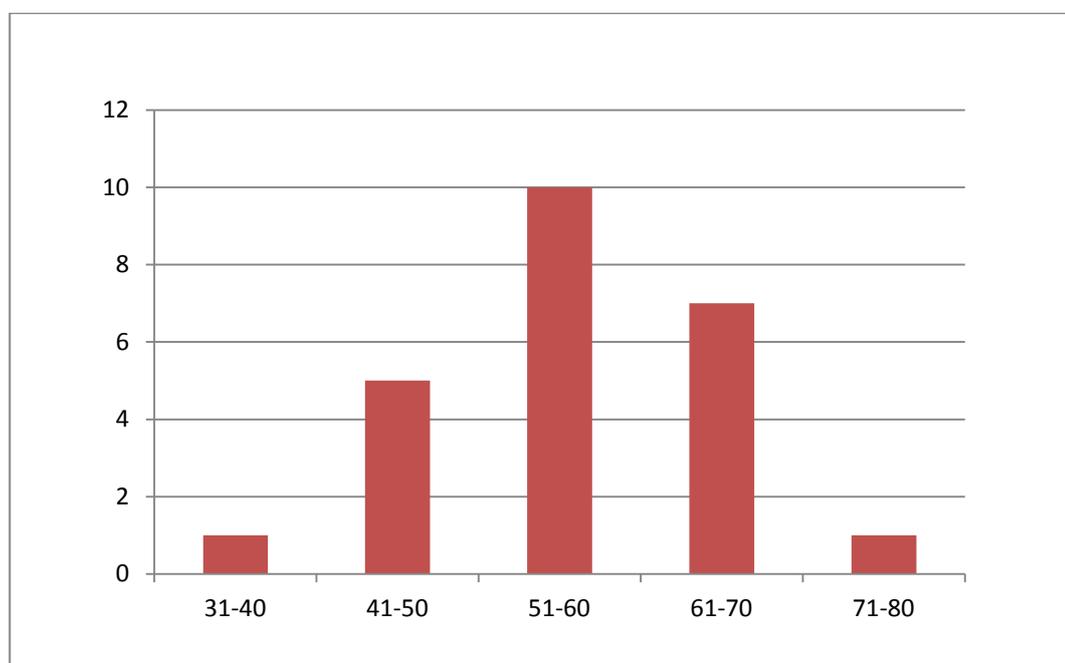


Diagramme I : Répartition des malades selon l'âge.

On note une répartition égale du cancer selon les deux sexes avec un sexe ratio de 1, les malades étant répartis comme suit : (Diagramme II).

- ✚ 12 femmes soit 50%
- ✚ 12 hommes soit 50%

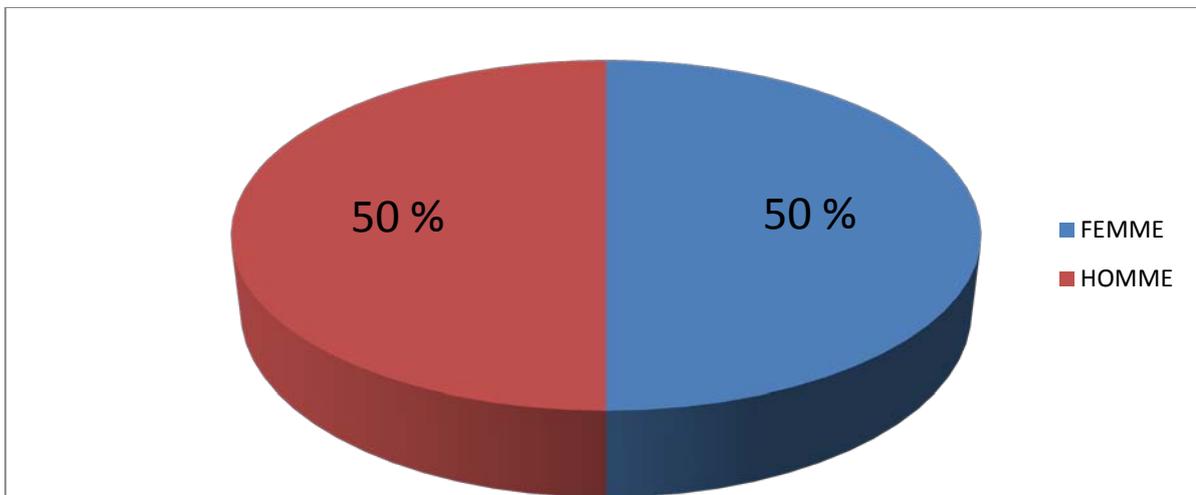


Diagramme II : Répartition des malades selon le sexe.

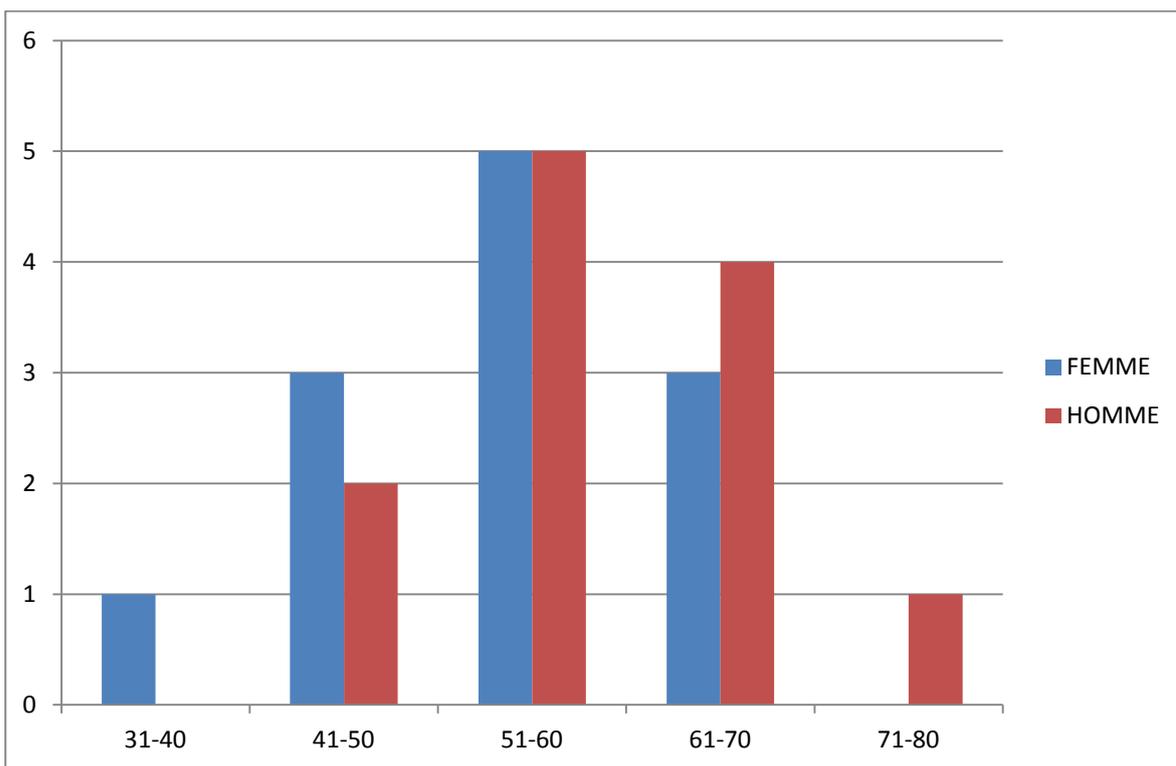


Diagramme III : Fréquence de la maladie par tranche d'âge

II. CARACTERISTIQUES ANATOMO-PATHOLOGIQUES DU CANCER

PRIMITIF :

1. Topographie :

La tumeur primitive était au niveau du sigmoïde chez 13 patients, au niveau du colon droit chez 3 patients, au niveau du colon gauche chez 5 patients, et au niveau du transverse chez 3 patients. (Diagramme IV).

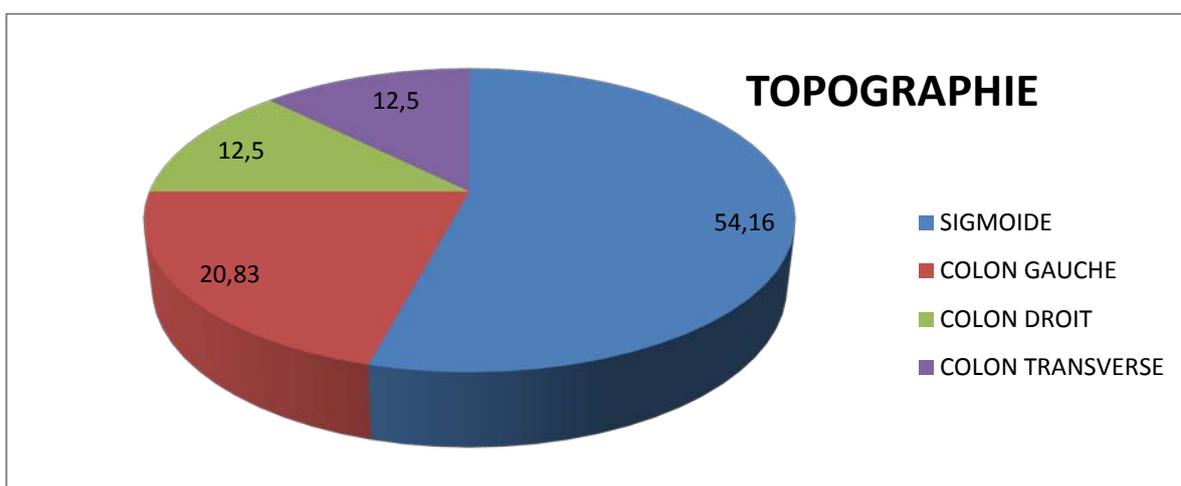


Diagramme IV : Topographie de la tumeur primitive

2. Types histologiques :

Le type anatomo-pathologique a été confirmé après biopsie lors de l'examen endoscopique chez 16 malades ou après l'examen de la pièce opératoire lors d'une chirurgie en urgence pour un syndrome occlusif chez 8 malades.

L'adénocarcinome (ADK) lieberkunien est le type histologique le plus fréquent dans notre série, il est retrouvé dans 23 cas soit dans 95.83 % des cas :

- ✚ Bien différenciés : dans 4 cas soit 17.39 % de l'ensemble des adénocarcinomes.
- ✚ Moyennement différenciés : dans 17 cas soit 73.91 %.

✚ Indifférenciés : dans 2 cas soit 8.69 %.

Les autres types histologiques sont représentés par un cas de lymphome malin non hoghkinien soit 4.16 %.

Les différents types histologiques de notre série sont schématisés dans le tableau suivant : (Tableau III)

Tableau III : Les différents types histologiques.

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
ADK lieberkunien :	23	95.83 %
Bien différencié	4	17.39 %
Moyennement différencié	17	73.91 %.
Indifférencié	2	8.69 %
LMNH	1	4.16%
Total	24	100%

III. DIAGNOSTIC POSITIF ET CARACTERISTIQUES DES METASTASES :

1. Moyens :

1-1. Clinique :

a. Signes cliniques :

Tous les patients ayant eu des métastases synchrones (75%) ne présentaient aucune manifestation clinique en dehors de celle de la tumeur primitive (tableau IV).

Tableau IV: Les symptômes présents au moment du diagnostic des métastases synchrones

Signes cliniques	Effectif=18	Pourcentage
Douleurs abdominales	10	55.55%
Troubles du transit	7	38.88%
Altération de l'état général	8	44.44%
Hémorragie digestive basse	5	27.77%
Arrêt des matières et des gaz	8	44.44%
Syndrome rectal	4	22.22%
Syndrome anémique	3	16.66%

Cependant le diagnostic des métastases métachrones (25%) était établi au cours du suivi post-thérapeutique de la tumeur primitive, orienté par l'apparition des signes cliniques dans seulement 33.33 % des cas (tableau V), l'élévation des marqueurs tumoraux et /ou l'apparition d'anomalies radiologiques étaient les éléments d'orientation chez la majorité des patients dans 66.66 % des cas.

Tableau V: Circonstances de découverte des métastases métachrones

	Effectif=6	Pourcentage
Anomalies radiologiques et /ou élévation des marqueurs tumoraux	4	66.66%
Douleurs de l'hypochondre droit	1	16.66%
Ictère	1	16.66%

b. Signes physiques :

Après le toucher rectal combiné au palper abdominal, un examen clinique a été effectué chez nos malades à la recherche d'une extension locorégionale et générale.

Cet examen a fait appel essentiellement à l'examen abdominal, pleuro-pulmonaire, cardiovasculaire, ganglionnaire, ostéo-articulaire, neurologique ainsi qu'un examen gynécologique.

L'examen clinique a mis en évidence une hépatomégalie dans 8.33% des cas, un ictère généralisé dans 4.16% des cas, une adénopathie sus claviculaire gauche dans 4.16% des cas.

L'évaluation de l'état général a été estimée et classée selon l'indice de Karnofsky en fonction de l'activité physique et domestique des malades.

60 % des sujets atteints de cancers coliques étaient en bon état général au moment de l'atteinte métastatique,

1-2 Imagerie :

L'imagerie était réalisée systématiquement chez tous les malades ayant un CC, soit dans le cadre du bilan d'extension locorégionale et à distance, soit dans le cadre du suivi évolutif au cours d'un bilan pré ou post thérapeutique.

Les examens radiologiques réalisés étaient comme suit :

- ✚ Une radiologie du thorax réalisée chez tous les malades soit 100 % de la population étudiée.
- ✚ Une échographie abdominale chez 10 malades soit 41.66%.
- ✚ Une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne systématiquement indiquée chez tous les malades de notre série soit 100 % de la population étudiée.
- ✚ L'IRM hépatique chez 4 malades soit 16.66 %.
- ✚ La scintigraphie osseuse réalisée chez un patient soit 4.16 %.

a. Radiographie du thorax :

Elle a été faite chez tous les malades de notre série, elle a montré 1 cas de métastase pulmonaire (4.16%) sous forme d'opacité ronde intra-parenchymateuse. (Figure I).

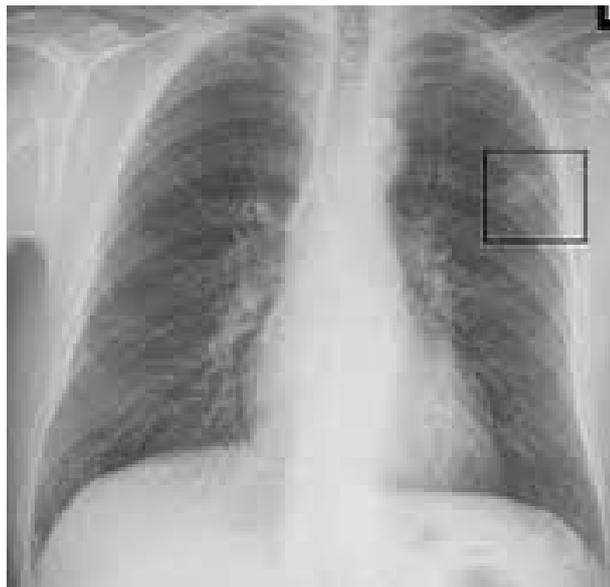


Figure I : Radiologie du thorax montrant un nodule pulmonaire

b. Echographie abdominale :

Elle a été réalisée chez 41.66% des malades (n=10 cas) et elle a permis de poser le diagnostic des métastases hépatiques (MH) dans 60 % des cas (n=6 cas), en mettant en évidence

des lésions hépatiques sous forme unique (Figure II) dans 2 cas soit 33.3%, et multiple dans 4 cas soit 66.6%.

Par ailleurs, elle a montré en plus des lésions hépatiques, des adénopathies du pédicule hépatique dans un cas soit 4,16 %.

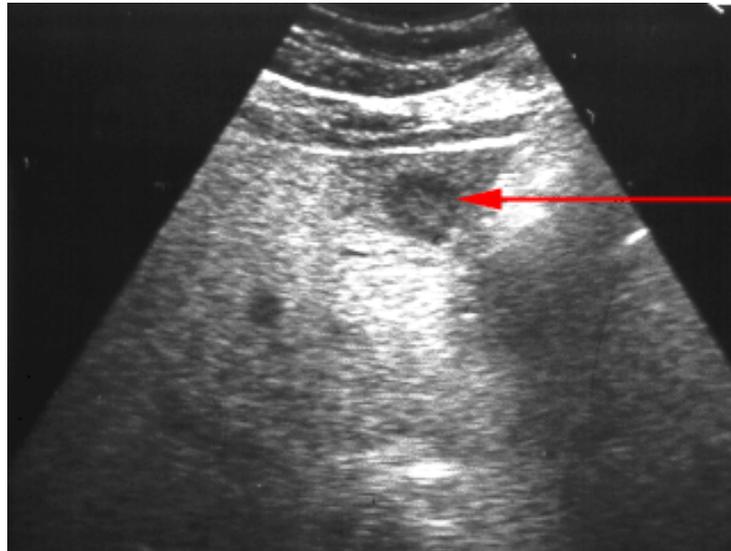


Figure II: Image échographique en cocarde d'une métastase hépatique d'un cancer colique

c. TDM thoraco-abdomino-pelviennne:

Pratiquée systématiquement chez tous les malades de notre étude, cet examen a permis de poser le diagnostic des MH dans 70.83% des cas en montrant des lésions de densité tissulaire (Figure III) souvent mal limitées ou de forme arrondie ou ovalaire avec rehaussement le plus souvent hétérogène après injection de produit de contraste. Les lésions étaient uniques dans 41.1% des cas, doubles dans 23.52 % des cas, triples dans 11.76% des cas, et au delà de 3 dans 23.52% des cas (Tableau VI). Les localisations les plus fréquentes des MH étaient respectivement des segments IV, VI, V, VII, III, VII, II.

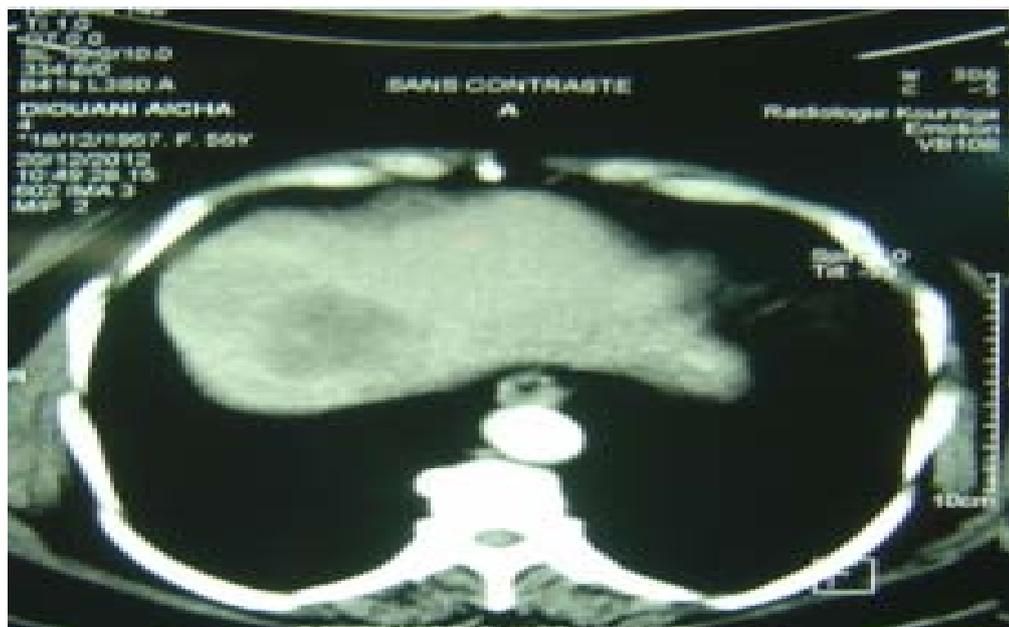


Figure III : Coupes scannographiques axiales de l'abdomen montrant MH

Tableau VI : Nombre des MH à la TDM

	Effectifs	Pourcentage
Lésion unique	7	41.1%
Deux lésions	4	23.52%
Trois lésions	2	11.76%
Plus de trois lésions	4	23.52%
Total	17	100%

Un épanchement péritonéal de moyenne abondance a été noté chez 1 patient.

Dans 76.47% des cas (n=13cas) les MH étaient isolées, alors que dans 23.52% des cas (n= 4cas) elles étaient associées à d'autres sites métastatiques extra-hépatiques.

Par ailleurs, la TDM a permis de détecter d'autres sites métastatiques extra- hépatiques isolés dans 15 % des cas :

- ✚ péritoine : dans 12.5% des cas.
- ✚ poumon : 4.16%
- ✚ Os : dans 4.16%
- ✚ Rate : dans 4.16 %
- ✚ ganglions : dans 4.16% des cas.

d. Autres examens :

d-1 IRM hépatique :

Dans notre série, 4 malades (20%) ont bénéficié de cet examen pour une meilleure caractérisation des MH.

L'IRM a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas en visualisant des lésions tissulaires souvent mal limitées, hypo signal en T1, hyper signal en T2 prenant le contraste de façon hétérogène plus souvent accentuée en périphérie.

d-2 Tomoscintigraphie d'émission de positons (TEP) :

Dans notre série, 2 malades (8.33%) ont bénéficié de cet examen.

d-3 Scintigraphie osseuse :

Réalisée chez un patient de notre série (4.16%), elle a objectivé une métastase osseuse vertébrale en montrant une hyperfixation osseuse.

1-3 Biologie :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un bilan biologique comportant un hémogramme avec un taux de plaquettes, un bilan de crase (TP, TCA), un ionogramme sanguin, urée, créatininémie, glycémie, natrémie, kaliémie et calcémie) ainsi qu'un bilan hépatique contenant le taux des transaminases (ASAT, ALAT), phosphatases alcalines (PAL), gamma glutamines transférases (GGT) et le taux d'albumine.

Le bilan biologique comportait aussi un dosage sérique des marqueurs tumoraux ACE et CA 19-9.

a. NFS :

Elle a trouvé une anémie chez 5 patients, soit 20.83% de la population étudiée dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 10 g/dl. Parmi ces malades, 2 ont nécessité une transfusion sanguine pré-opératoire en raison d'un taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dl.

b. Bilan hépatique :

Une augmentation du taux des PAL, de GGT et une hypertransaminasémie sont les perturbations les plus observées du bilan hépatique en cas de MH (Tableau VII).

Tableau VII : Les perturbations du bilan hépatique chez les patients ayant des MH.

	ASAT	ALAT	PAL	GGT	BT	BD
Effectif (n=16)	1	2	5	3	1	1
Pourcentage	6.25%	12.5%	31.2%	18.7%	6.25%	6.25%

c. ACE et CA 19-9 :

Le taux d'ACE dosé était élevé chez 18 malades soit 75 % (50% synchrones et 25% métachrones), alors qu'il était normal chez 6 malades soit 25% des malades.

Le taux de CA 19-9 au moment du diagnostic des métastases était élevé chez 10 patients soit 41,66 % (25 % synchrones et 16,66 % métachrones), alors qu'il était normal chez 14 patients soit 58,33 % des patients.

2. Résultats et caractéristique des métastases :

2-1 siège :

Dans notre série, l'atteinte hépatique est la plus fréquente avec 17 cas soit 70.83 % des cas, isolée dans 54.16 % des cas (n=13 cas) et associée à une autre localisation métastatique dans 16.66% des cas (n= 4cas).

Les métastases pulmonaires ont été retrouvées dans 1 cas isolée et dans 1 cas associé à une métastase hépatique.

On a notée 5 cas de carcinose péritonéale soit dans 20.83% des cas, 8.33 % sont associées (n=2 cas) et 12.5 % sont isolées (n=3 cas) (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition selon les sites métastatiques

Site métastatique	Nombre de cas	Pourcentage
Foie :	17	70.83%
Atteinte isolée	13	54.16%
Atteintes associées	4	16.66%
Foie+péritoine	1	4.16%
Foie+poumon	1	4.16%
Foie + ganglionnaire	1	4.16%
Foie+péritoine+ ganglionnaire	1	4.16%
Péritoine	3	12,5%
Poumon	1	4.16%
Rate	1	4.16%
Ganglions	1	4.16%
Os	1	4.16%
Total	24	100%

2-2 Nombre de site :

L'atteinte d'un seul site métastatique représente 83.3% des cas, alors que l'atteinte de plusieurs sites métastatiques représente 16.6% des cas (tableau IX).

Tableau IX : Répartition selon le nombre de site métastatique.

Site métastatique	Nombre	Pourcentage
1 site	20	83.3%
2 sites	3	12,5%
3 sites	1	4.16%
Total	24	100

2-3 Délai de survenue des métastases :

Dans notre série, les métastases étaient synchrones dans 75% des cas et métachrones dans 25% des cas avec un délai moyen d'apparition de 15 mois avec des extrêmes de 3 mois et 43 mois (Tableau X).

Tableau X : Répartition des malades selon le délai d'apparition de leur métastase

Métastases	Synchrones	Métachrones		Total
		< 15 mois	> 15mois	
Tumeur primitive				
Colon	18(75%)	4	2	24

IV. TRAITEMENT :

1. Modalités thérapeutiques :

1-1 Chirurgie :

a- Chirurgie de la tumeur primitive :

En fonction du siège de la tumeur primitive et de son extirpabilité, le traitement chirurgical était radical ou palliatif.

Parmi les 24 patients, une intervention chirurgicale a été réalisée chez 22 patients ce qui représente un taux d'opérabilité de 91.6% (Tableau XI).

Tableau XI : Répartition des malades selon le taux d'opérabilité

	Nombre	Pourcentage
Malades opérables	22	91.6%
Malades inopérables	2	8.3%
Total	24	100%

Les 2 malades non opérés ont plusieurs sites métastatiques.

Parmi les 22 patients opérés, 19 ont été réséqués ce qui représente un taux de résécabilité de 86.36% (Tableau XII).

Tableau XII: La fréquence de la résécabilité dans notre série

	Nombre	Pourcentage
Tumeurs réséquées	19	86.36%
Tumeurs non réséquées	3	13.63%
Total	22	100%

La tumeur était non résécable chez 3 patients pour les raisons suivantes :

- ✚ Tumeur occlusive avec carcinose péritonéale dans un cas.

- ✚ Tumeur envahissant les vaisseaux iliaques et la vessie dans un cas.
- ✚ Tumeur avec métastase hépatique avec état général altéré dans un cas.

Plusieurs types de résection (Tableau XIII) ont été réalisés en fonction de la localisation de la tumeur, sa taille et son évolutivité :

- ✚ Une hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse chez 2 malades.
- ✚ Une colectomie transverse avec anastomose colo-colique chez 2 malades.
- ✚ Une hémicolectomie gauche avec anastomose colo-rectale chez 6 malades dont 2 avaient une tumeur sigmoïdienne.
- ✚ Une sigmoïdectomie avec anastomose colo-rectale chez 7 malades.
- ✚ 2 malades ont subi une résection antérieure avec anastomose colo-rectale pour une tumeur de la charnière recto-sigmoïdienne.

Tableau XIII : Les différents types de résection chirurgicale des cancers coliques.

Technique	Nombre	Pourcentage
Hémicolectomie droite	2	10.5%
Colectomie transverse	2	10.5%
Hémicolectomie gauche	6	31.5%
Sigmoïdectomie	7	36.8%
Résection antérieure	2	10.5%

Chez les 22 malades opérés, l'exploration a objectivé :

- ✚ Des MH dans 8 cas.
- ✚ Une carcinose péritonéale dans 2 cas
- ✚ Des MH associées à une carcinose péritonéale dans 1 cas, à des ADP péri-coliques dans un cas.
- ✚ Absence de localisation secondaire dans 10 cas.

Résultats histologiques de la pièce opératoire :

Le type histologique a été le même que celui avancé lors de la biopsie dans tous les cas. La classification TNM de l'AJCC et l'UICC applicable depuis janvier 2010 été précisée chez 24 malades résequés, le stade IV a été le plus fréquent (Tableau XIV)

Tableau XIV: Répartition des malades selon les stades

Stade	TNM	Effectif (n=24)	Pourcentage
II	T3N0M0	1	8.33%
	T4N0M0	1	
III	T3N2M0	2	16.66%
	T4N1M0	2	
IV	T3N0M1	3	75%
	T3N1M1	3	
	T3N2M1	5	
	T4N0M1	4	
	T4N1M1	3	

25 % des malades ont un stade initial II et III, vont développer des métastases métachrones dans un délai moyen de 15 mois avec des extrêmes de 3 mois et 43 mois.

Le curage ganglionnaire a été effectué chez les 24 malades, il a objectivé un envahissement ganglionnaire chez 15 malades, soit 62,5 %.

b- Chirurgie des métastases :

Dans notre série, le traitement chirurgical des métastases était rarement envisageable. Seuls 4 malades ayant des MH synchrones ont bénéficié d'une chirurgie métastatique soit dans 16.6 % des cas.

La résection chirurgicale des métastases synchrones était combinée à celle de la tumeur primitive dans 3 cas suivie d'une chimiothérapie, alors qu'elle était différée dans un cas après avoir reçu une chimiothérapie d'induction, elle a consisté en une métastastomie chez tous les malades.

1-2 Chimiothérapie :

a- Protocoles :

La chimiothérapie a été prescrite chez 24 patients, il s'agit soit d'une :

- ✚ Chimiothérapie palliative.
- ✚ Chimiothérapie adjuvante.
- ✚ Chimiothérapie néo-adjuvante.

Le protocole LV5FU2 a été utilisé chez 2 malades.

Le protocole FOLFOX4 a été réalisé chez 5 malades alors que 3 malades ont bénéficié du protocole XELOX (Tableau XV).

Le protocole FOLFIRI-AVASTIN a été prescrit chez 2 malades.

14 patients ont pu bénéficier d'un traitement antiangiogénique par le bevacizumab (AVASTIN®).

Une deuxième ligne métastatique a été pratiquée chez 4 malades.

La chimiothérapie était réalisée si les PNN > 1500/mm³, les plaquettes > 100 000/mm³ et en absence d'effets secondaires non hématologiques.

Tableau XV: Répartition des malades selon les protocoles utilisés en 1ère ligne.

Protocoles	Nombre de patients(39)	Nombre de cures	
		Moyen	Extrêmes
LV5 FU2	2	8	3-12
FOLFOX4	5	10	6-12
XELOX	3	6	4-8
FOLFOX4-AVASTIN	4	9	3-16
XELOX-AVASTIN	5	11	6-16
FOLFIRI-AVASTIN	2	8	6-10
XELERI-AVASTIN	2	9	5-12
XELODA-AVASTIN	1	3	3

b- Complications :

13 patients ont présenté des complications au cours du traitement par chimiothérapie.

Ces complications sont en fonction de chaque protocole :

-LV5FU2

- ✚ Diarrhées dans un cas.
- ✚ Nausées, vomissement dans un cas.

-FOLFOX4 :

- ✚ Diarrhée dans un cas.
- ✚ Neutropénie dans 2 cas.

-FOLFOX-AVASTIN :

- ✚ Neutropénie grade 2 dans un cas.
- ✚ Neuropathie périphérique dans un cas.

-XELOX AVASTIN :

- ✚ Neutropénie grade 1 dans un cas.
- ✚ Epistaxis de moyenne abondance dans un cas.
- ✚ Fourmillement dans un cas.

-FOLFIRI-AVASTIN :

- ✚ Altération de la fonction rénale dans un cas.

-XELERI-AVASTIN :

- ✚ Diarrhée grade IV + Erythrodermie grade II dans un cas.
- ✚ HTA + Neuropathie périphérique dans un cas.

L'aggravation de la neuropathie périphérique a conduit au changement du protocole chez un malade.

Les autres effets adverses conduisent généralement à espacer les doses (neutropénie) et/ou prise d'un traitement symptomatique, diarrhée (ralentissement du transit) ou vomissement (antiémétiques), épistaxis (méchage+traitement local).

2. Stratégie thérapeutique :

2-1 la Tumeur primitive :

Parmi les 24 patients ayant un cancer colique, 17 patients ont bénéficié d'une chirurgie de la tumeur primitive suivie d'une chimiothérapie, alors que 5 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie première suivie de chirurgie.

Le geste chirurgical a consisté en une hémicolectomie droite chez 2 patients, une colectomie transverse chez 2 patients, une hémicolectomie gauche chez 6 patients, une sigmoïdectomie chez 7 patients et une résection antérieure chez 2 patients ayant une tumeur de la charnière recto-sigmoïdienne.

Une colostomie a été réalisée chez 3 patients ayant une tumeur non résécable.

Les 2 patients non opérés ont bénéficié d'une chimiothérapie d'emblée.

2-2 Métastases :

Les 4 malades ayant des MH isolées synchrones ont bénéficié d'une chirurgie métastatique.

La résection chirurgicale des métastases synchrones était combinée à celle de la tumeur primitive dans 3 cas suivie d'une chimiothérapie, alors qu'elle était différée dans un cas après avoir reçu une chimiothérapie d'induction, le geste a consisté en une métastasectomie chez tous les malades .

V. ÉVOLUTION :

1. Évolution à court terme :

La mortalité per et post-opératoire a été nulle.

En post-opératoire immédiat 5 patients ont présenté des complications type :

- ✚ Une suppuration de l'orifice du drain chez 2 malades ayant nécessité une antibiothérapie avec des soins locaux.
- ✚ Une fistule stercorale chez 1 malade dont le traitement a consisté en plusieurs séances de drainage et de toilette des trajets fistuleux.
- ✚ Une cystite à *Escherichia coli* traitée par antibiothérapie chez un malade (Tableau XVI).
- ✚ Une péritonite post opératoire chez un malade.

Tableau XVI : Morbidité post opératoire

Complications	Nombre de cas	Pourcentage
Suppuration de la plaie	2	9.09%
Fistule stercorale	1	4.54%
Cystite	1	4.54%
Péritonite post opératoire	1	4.54%

2. Évolution à moyen et long terme :

Tous les malades ont été suivis en consultation. La surveillance a reposé sur l'examen clinique, l'échographie abdominale, la radiographie du thorax, la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, la colonoscopie, et un bilan biologique comprenant le dosage des marqueurs tumoraux.

Parmi les 22 malades opérés pour cancer du colon :

12 patients avaient des métastases en per-opératoire, alors que l'apparition de métastases est survenue chez 6 malades après un délai médian de 15 mois avec des extrêmes allant de 3 à 43 mois.

Chez les 4 malades qui ont bénéficié d'une chirurgie des métastases hépatiques isolées, l'évolution a été marquée par l'apparition de récives hépatiques dans tous les cas après un délai médian de 6 mois avec des extrêmes allant de 4 à 12 mois.

VI. SURVIE :

10 patients de notre étude sont décédés, 7 patients ont été perdus de vue.

L'évaluation de ce paramètre n'a pu être effectué que chez les malades qu'on a pu surveiller jusqu'à leur dernier-rendez vous de consultation ou après leur décès confirmé par leurs proches lorsque ces derniers ont été joignables.

La survie globale des patients de notre étude était de 15.4 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 3 à 36 mois.



DISCUSSION

I. ÉPIDÉMIOLOGIE :

1. Fréquence :

Le cancer colique par sa fréquence et sa gravité représente un grave problème de santé publique mondiale [1].

Il est en effet, la deuxième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux, et son incidence est en augmentation progressive dans les pays émergents. En effet, environ un million nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde [2].

En France, le cancer colique est au 1er rang des cancers digestifs avec celui du rectum , le nombre de nouveaux cas diagnostiqués par an étant de 33500, ce qui correspond à une incidence de 40/10000 chez l'homme et de 25/10000 chez la femme la situant parmi les pays à risque élevé de cette néoplasie, les cancers du côlon dont l'incidence augmente, alors que celle du rectum diminue, représente 65% des CCR, soit près de 21500 nouveaux cas par an [3].

Le cancer colique est la deuxième principale cause de cancer aux U.S.A. 152200 nouveaux cas et 57 100 morts ont été diagnostiqués en 2004. [4]

Le Maroc ne dispose pas de registre des cancers ni à l'échelle régionale ni à l'échelle nationale, il est donc difficile d'approcher avec exactitude l'incidence et la prévalence des cancers coliques.

A défaut de disposer de ces registres, l'approche de la fréquence des cancers ne peut se faire qu'à travers des séries hospitalières.

D'après une étude descriptive intitulée « les aspects épidémiologiques des cancers au CHU HASSAN II de Fès » réalisée au sein du service d'anatomie pathologique pendant une période s'étalant du 1er Octobre 2003 au 30 Juin 2004 , les cancers colorectaux occupaient la deuxième place des cancers digestifs après les cancers gastriques avec une fréquence de 29,6% et représentant 4,7% de l'ensemble des cancers. La série comportait 17 cas de cancers colorectaux dont 9 cas (52,9%) au niveau du colon. [5]

Dans une étude rétrospective étalée sur une période de 3 ans entre janvier 2009 et décembre 2011, qui concernait 162 malades hospitalisés pour cancer colorectal au service de chirurgie viscérale B au CHU HASSAN II de Fès, soit une moyenne de 54 malades par an. Le CCR représentait 5,64% de l'activité du service, dont 47,5 % sont des cancers coliques. [6]

Une autre étude rétrospective a été réalisée sur des malades atteints de cancer colorectal hospitalisés au service de chirurgie C du CHU IBN SINA de Rabat durant une période de 20 ans de 1981 à 2000. Durant cette période, 549 patients ont été admis pour cancer colorectal, ce qui représente une fréquence de 2,67% par rapport à l'ensemble des cancers recensés dans le même service durant cette période (20523 cas de cancers). [7]

A l'institut national d'oncologie (INO), une étude épidémiologique effectuée entre 1985 et 2002, a rapporté 9582 cas de cancer colorectal. Ils occupent la première place des cancers digestifs (40,3% des cancers digestifs) et le deuxième rang après les cancers gynécologiques. [8]

Une étude faite au CHU Mohammed VI de Marrakech sur une période de 14 ans allant de 1995 au 2008, a rapporté 1154 cas de cancers colorectaux, dont 479 cas de cancers coliques (soit 11,1% des cancers digestifs et 2,82% de l'ensemble des cancers). [9]

La survenue de métastases viscérales va compliquer 60 à 70 % des cancers coliques, ce qui en constitue toute la gravité [10].

Dans notre série 133 malades atteints de CC ont été admis au service, soit 14,5 % de l'ensemble des cancers, dont 24 avaient des métastases, soit une proportion de 18,04%.

2. Age :

Une étude épidémiologique faite aux États-Unis en 2002 sur 139 534 cas de CC, 91,5% des patients étaient âgés de plus de 50 ans contre 8,5% âgés moins de 50 ans. [11]

En France, l'âge moyen de survenue de l'adénocarcinome colique se situe dans la septième décennie. Le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal estimé était de 32 257 dont

31,2% survenant chez des malades âgés de 65 à 74 ans et 42,5% chez des malades âgés de 75 ans et plus. [12]

La fréquence du cancer colique chez les jeunes est faible dans les pays occidentaux, une étude a été réalisée à l'hôpital Rothschild et l'hôpital militaire Bégin a montré que seulement 4,2% des malades avaient moins de 40 ans. [13]

L'étude de M. Adloff portant sur 1122 malades opérés pour un cancer du côlon note une moyenne de 70 ans avec des extrêmes d'âge allant de 19 à 93 ans alors que 9% des patients avaient plus de 80 ans avec un maximum de fréquence entre 60 et 80 ans, seul 3,5% avaient moins de 40 ans [14].

Selon l'étude du CHU Mohammed VI de Marrakech, la moyenne d'âge des cancers coliques était de 54,4 ans tout sexe confondu avec des extrêmes allant de 18 à 85 ans et un écart type de 12,5 ans. [9].

Dans la série de chirurgie C, l'âge moyen est de 50,6 selon avec des extrêmes d'âge allant de 20 à 85 ans. [7]

Dans notre série, l'âge moyen des patients est de 55.7ans avec des extrêmes de 38 ans et 78 ans. La proportion d'âge inférieur à 40 ans est de 4.16 %.La tranche d'âge de 51 à 60 ans est la plus touchée. (Tableau I)

Tableau I : Comparaison de l'âge moyen avec d'autres séries

Séries	Nombre	Age moyen	Extrêmes d'âge
ADDOLF [14]	1122	70	19-93
Chirurgie C [7]	158	50,6	20-85
Etude CHU MOHAMED VI [9]	1154	54.4	18- 85
Notre série	24	55.7	38-78

En comparant les séries nationales à celle occidentales, on note un rajeunissement de la population atteinte de cancer colique.

3. Sexe :

Dans notre série, on trouve une répartition égale du cancer colique selon les deux sexes avec un sexe ratio de 1.

La littérature montre une prédominance masculine avec un sexe ratio entre 0,8 et 1,4 pour le cancer du colon. [15]

Les cancers du colon descendant et du sigmoïde se caractérisent par une prédominance masculine qui apparait au-delà de 65 ans. [16].

Les études marocaines rapportent une répartition variable selon le sexe :

- ✚ Au sein du service de chirurgie C hôpital IBN SINA Rabat, une prédominance masculine a été retrouvée avec un sex-ratio =1,66. [7]
- ✚ La même chose dans l'étude faite au CHU Mohammed VI de Marrakech avec un sex-ratio= 1,28 à prédominance masculine. [9].

Au total : il n'ya pas une différence significative concernant le sexe dans le cancer colique.

4. Distribution géographique : [17]

Le cancer colique est inégalement réparti dans le monde. Les pays d'Amérique du nord, les pays d'Océanie peuplés de blancs (Australie, la nouvelles Zélande) et les pays d'Europe occidentale sont des régions à risque très élevé. Par contre l'incidence est plus faible dans les pays d'Europe du nord et de l'Est. Ces cancers sont rares en Amérique du sud, en Asie et surtout en Afrique. . Le cancer colique métastatique suit la même répartition.

II. ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CANCERS COLIQUES

METASTATIQUES :

1. Siège :

1-1 Tumeur primitive :

Dans notre série, le cancer colique se localise au niveau du sigmoïde chez 13 patients, au niveau du colon droit chez 3 patients, au niveau du colon gauche chez 5 patients, et au niveau du transverse chez 3 patients.

L'étude de M.Adloff qui portait sur 1122 malades opérés, comptait 295 cas de cancer du côlon droit, 62 cas de côlon transverse, 124 cas du côlon descendant et 508 cas du sigmoïde [16].

L'étude d'une série de Moreaux J portant sur 1894 malades opérés, ils ont trouvé 277 cas de cancer du côlon droit, 98 cas de cancer du côlon transverse, 120 cas de cancer du côlon descendant, 532 cas de cancer du sigmoïde. [18]

Une étude a objectivé : 7 cancers du cæcum, 9 cancers du côlon ascendant, 2 cancers de l'angle colique droit, 4 cancers du côlon transverse, 2 cancers de l'angle colique gauche, 4 cancers du côlon descendant, 19 cancers du sigmoïde. [13] (Tableau II).

Tableau II : Comparaison de la répartition selon le siège de la tumeur

	Côlon Droit	Côlon transverse	Côlon descendant	Côlon Sigmoïde
ADLOFF [14]	295 (26,3%)	62 (5,5%)	124 (11%)	508 (45%)
MOREAUX [18]	277 (14,6%)	98 (5,2%)	120 (6,4%)	532 (30%)
POCARD [13]	18 (38%)	4 (8,5%)	6 (12,7%)	19 (40%)
Notre série	3 (12.5%)	3 (12.5%)	5 (20.83%)	13 (54.16%)

1-2 Sites métastatiques :

a-Métastases hépatiques :

Elles sont les plus fréquentes en raison de la vascularisation porte du tube digestif, dont le drainage converge vers le foie. [19].

La proportion des patients qui développent des métastases hépatiques dans l'histoire de leur maladie est de 50 %. Elles sont synchrones si elles sont découvertes dans les 3 mois du diagnostic de la tumeur primitive ou métachrones lorsque elles surviennent plus de 3 mois après [20,21].

Les métastases hépatiques synchrones (MHS) surviennent dans 10 à 20 % des cas, tandis que les métastases hépatiques métachrones sont découvertes au cours de la surveillance postopératoire représente environ 20 % des cas. [22, 23, 24,25].

Le registre de la côte d'Or signale un taux de patients porteurs de métastases hépatiques synchrones de 15 % en cas de tumeur colique. Le taux cumulé des métastases hépatiques métachrones est de 6 % à un an, 17 % à 3 ans et de 20 % à 5 ans. [26].

Selon Pocard [13], dans une série de 80 cas, les métastases sont notées dans 26 %, dont 16 cas sont synchrones et dans 5 cas métachrones.

Dans notre série le taux de métastases hépatiques était de 70.83%, il est nettement supérieur à ce qui est décrit généralement dans la littérature, celles-ci étaient synchrones dans 75% des cas et métachrones dans 25 %.

b-Métastases pulmonaires : [27,28]

Les métastases pulmonaires des cancers coliques sont peu nombreuses et de croissance lente, le mode de découverte est généralement le bilan systématique réalisé lors du bilan d'extension ou lors d'une surveillance.

La survenue des métastases pulmonaires au cours l'évolution de la maladie varie entre 10 et 20 %, et peut prendre l'allure d'une tumeur bronchique ou se présenter sous forme d'une pleurésie.

Le poumon représente le site métastatique extra abdominal le plus fréquent, l'atteinte isolée est de 2 à 4 % des cas.

Dans notre série, les métastases pulmonaires étaient présentes dans 8.33 % des cas, dont 4.16 % isolées.

c-Métastases péritonéales : [29,30]

La carcinose péritonéale est habituellement la traduction d'une maladie systémique. La fréquence est difficilement évaluable d'après Sugarbaker,

C'est une cause de mortalité dans les cancers coliques métastatiques avec un pronostic spontané sombre, puisque la survie médiane est inférieure à 6 mois.

Elle est en outre responsable d'une morbidité importante représentée par les occlusions intestinales, l'ascite et les fistules.

Dans notre série nous avons rapporté 12.5% de carcinose péritonéale.

d- Autres

d-1 Métastases cérébrales : [31, 32, 33,34]

La fréquence semble en augmentation du fait de la survie prolongée de plus en plus prolongée des patients. Elle est estimée de 2,8 à 40 % selon l'origine autopsique, chirurgicale ou radiologique des séries.

L'incidence des métastases cérébrales est de l'ordre de 1,9 % selon Loeffler est de 5 %.

Dans l'étude de Vansteene, 15.7 % des patients avaient des métastases cérébrales synchrones alors que cette proportion est estimée à 10 % dans les différentes études.

Dans notre série, on n'a noté aucun cas de métastase cérébrale.

d-2 Métastase splénique : [35, 36,37]

L'incidence de métastase splénique de cancer colique est de 4,4% selon des séries d'autopsie .Différentes théories expliquent cette rareté: d'une part l'existence de mécanismes

inhibant la prolifération au niveau de la rate, et d'autre part l'absence de lymphatiques afférents à la rate.

L'envahissement métastatique de la rate se fait préférentiellement par voie artérielle systémique soit après passage hépatique et pulmonaire ou soit, plus rarement, par l'artère splénique en court-circuitant le réseau hépato-pulmonaire. Cependant, la voie lymphatique rétrograde est, elle aussi, possible. Le faible taux de métastase splénique au regard de l'importante vascularisation splénique n'a pas, à ce jour, d'explication reconnue.

Les métastases spléniques surviennent, en général, à un stade évolué de la maladie cancéreuse, associées à d'autres atteintes métastatiques, elles sont généralement de découverte fortuite, lors d'un bilan d'évolution d'un cancer primitif connu.

Dans notre série, nous avons rapporté un seul cas de métastase splénique.

d-3 Métastase osseuses : [38]

La prévalence des métastases osseuses dans était de 9 %. Le délai moyen d'apparition des métastases osseuses était de 14 mois par rapport à la tumeur primitive et de 3,8 mois par rapport aux localisations viscérales. L'atteinte osseuse n'apparaissait jamais de façon isolée, accompagnant toujours les localisations secondaires viscérales (poumon: 87 %, foie: 75%).

Dans notre série elle est de 4.16 %.

2. Macroscopie :

2-1 Tumeurs primitives : [39 ,40 ,41]

a. Forme ulcéro-bourgeonnante :

C'est la forme la plus fréquente dans notre étude, elle représente 91,6% des cas.

Dans la littérature elle représente 65% des cas.

Selon une étude faite en Tunisie, l'aspect de la tumeur était dominé par le caractère ulcéro-bourgeonnant retrouvé dans 67,3% des cas.

En comparant aux autres séries, on constate une fréquence plus élevée de la forme ulcéro-bourgeonnante dans notre étude. (Figure I).

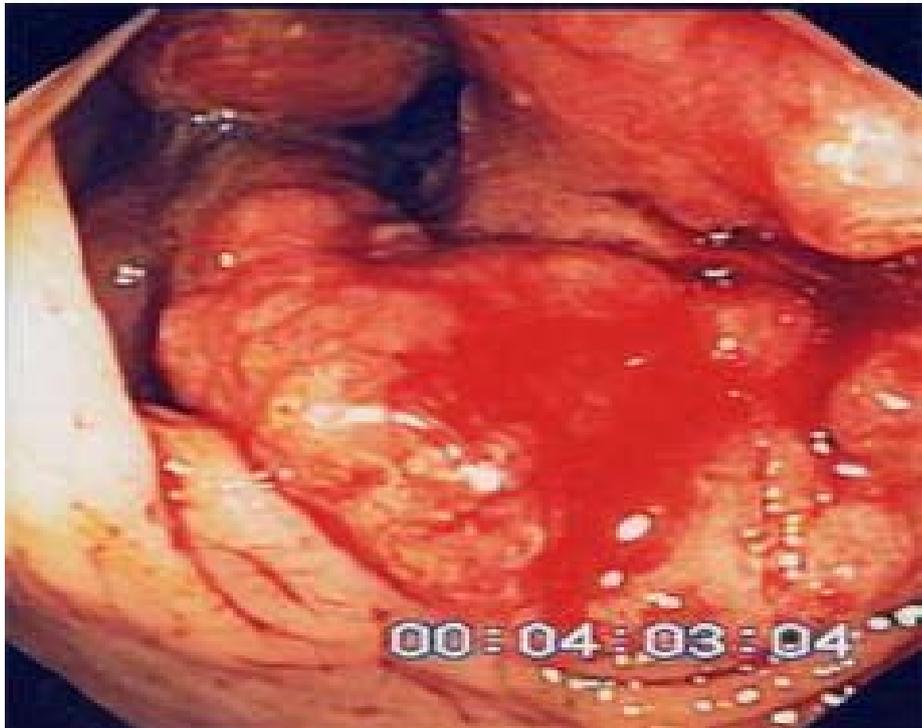


Figure I: Tumeur du colon ulcéro-bourgeonnante vue en coloscopie

b. Forme végétante :

Correspondant à une masse exophytique .Cet aspect est très fréquent dans le côlon droit et la tumeur est rarement sténosante.

Elle est présente dans seulement 8,33% des cas dans notre série.

Selon la littérature, elle représente 25% des cas.

2-2 Métastases : [42 ,43]

L'aspect le plus évocateur d'une origine colique de la tumeur métastatique est celui d'une dissémination sur le foie sain de nodules arrondis ou polycycliques, ombiliqués, de couleur gris beige, ou blanchâtre et de consistance ferme, d'abord minuscules puis plus volumineux, parfois ombiliqués lorsqu'ils se trouvent en surface.

Leur nombre est variable, quelquefois considérables ; pouvant aboutir à la destruction de tout le parenchyme hépatique.

De temps en temps, il s'agit d'une masse solitaire tumorale qui subit des remaniements ischémiques lors de sa croissance.

3. Microscopie

3-1 Tumeurs primitives :

a- Adénocarcinome :

Sur le plan histologique la plupart des cancers coliques sont des adénocarcinomes dans 95.%des cas. [44 ,45] .

Dans notre série, il a représenté 95,83 % des cas.

a-1 Adénocarcinome lieberkunien :

Il représente la forme la plus fréquente (95%) des cas. [46]

Dans notre série, il représente 95.83 % des cas. Ce résultat ce rapproche des données de la littérature.

Selon le degré de muco-sécrétion et les caractères d'organisation des cellules tumorales, on distingue : [47 ,48] (Figure II) (Tableau III)

- ✚ Les tumeurs bien différenciées (A) : ont une structure glandulaire, avec une sécrétion conservée ou diminuée, et un stroma fibrovasculaire en quantité équilibrée avec la prolifération épithéliale.
- ✚ □ Les tumeurs moyennement différenciées (B) : comportent des tubes glandulaires, riches en mitose, et des massifs cellulaires pleins.
- ✚ Les tumeurs peu ou indifférenciées (C, D) : n'ont que de rares structures glandulaires, elles sont de mauvais pronostic avec un risque élevé de métastases ganglionnaires.

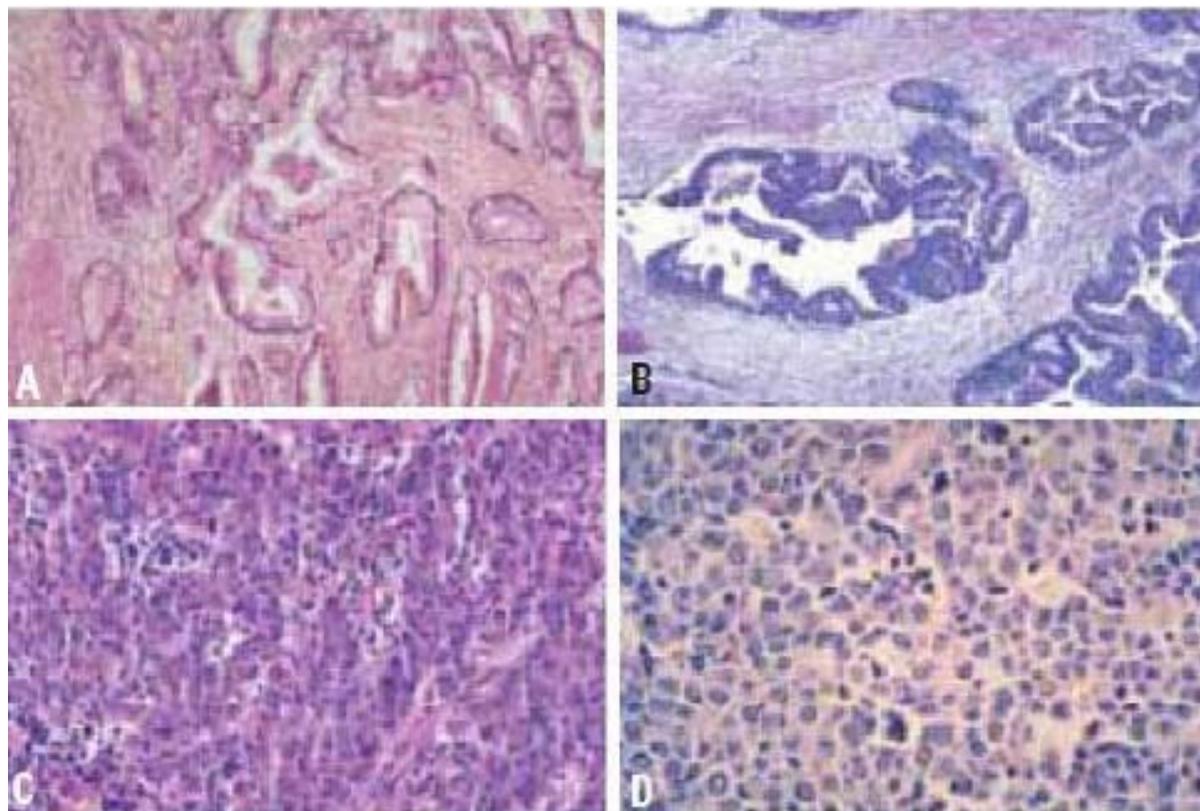


Figure II : Les stades de différenciation des adénocarcinomes colorectaux

- A. adénocarcinome bien différencié.
- B. adénocarcinome moyennement différencié
- C. adénocarcinome peu différencié.
- D. adénocarcinome indifférencié.

Tableau III: Comparaison des différents types histologiques du cancer colique

	ADK bien différencié	ADK moy différencié	ADK peu différencié
Hajer Abaza [49]	76%	17%	7%
Adloff [14]	62,5%	5%	22, 15%
Pocard [13]	39%	47%	14%
Notre série	17.39 %	73.91 %	8.69 %.

Dans notre série, l'adénocarcinome moyennement différencié est le plus fréquent (73.91%).

Ce résultat se rapproche de celui trouvé dans la série Pocard (l'ADK moyennement différencié était plus présent).

a-2 Adénocarcinome colloïde muqueux ou mucineux :

Il se caractérise par de larges plages de mucus parsemées de cellules tumorales indépendantes : l'aspect macroscopique est gélatineux, colloïde.

Histologiquement, les cellules forment soit des tubes, soit des amas ou des travées.

Il est présent dans 9% des cas dans la série Keli [51] et dans 22,4% des cas dans la série Arfaoui [50].

Aucun cas n'a été décrit dans notre série

b- Carcinoïdes

Ils représentent 1,5 % des tumeurs gastro-intestinales et leur degré de malignité est très variable. Les localisations coliques ont un pronostic plus défavorable que les autres avec une survie de 50 % à 5 ans dont le site de prédilection est le caecum. [52]

Aucun cas n'a été noté dans notre série.

c- Lymphome

Les lymphomes coliques sont rares à peine 1 % de toutes les tumeurs malignes du colon [53]. Les localisations coliques ne s'observent que dans 10 à 20 % des lymphomes digestives.

Dans notre série, on n'a noté un cas soit 4.16%.

d- Mélanome malin

Il représente 0,1 %, le diagnostic est parfois évoqué lorsqu'il s'agit d'une tumeur pigmentée noire, mais les formes atypiques ne sont pas rares [53].

Aucun cas, n'a été noté dans notre série.

3-2 Métastases : [54 ,55]

Histologiquement leur aspect est similaire à celui de la tumeur primitive. Les formes de diagnostic facile correspondent aux nodules enchâssés dans le parenchyme qu'elles détruisent ou le refoulant sans aucun aspect de transition avec les hépatocytes et conservent la structure et l'activité sécrétoire de la tumeur d'origine.

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

Leur apport vasculaire est mixte, souvent artériel prédominant avec un drainage veineux altéré. Les micrométastases (<200µ) n'ont pas de vascularisation artérielle propre.

Ainsi, à 90 % les métastases hépatiques de cancers colorectaux ont une structure glandulaire plus ou moins bien différenciée : elles sont donc issues d'adénocarcinomes. Plus rarement, l'origine est une tumeur carcinoïde, dont les métastases sont souvent multinodulaires, volumineuses, jaunâtres plus ou moins ombiliquées ; leur structure est parfois difficile à distinguer d'une tumeur hépatique primitive.

Viennent ensuite les sarcomes digestifs dont les métastases hépatiques sont représentées par des lésions nodulaires à dégénérescence centrale.

4. La survenue des métastases selon la classification de Dukes : [22]

Le risque de survenue de métastase selon Nordlinger est corrélé au stade de la tumeur primitive et est approximativement de 5 % pour les stades A (limités à la muqueuse colo-rectale), de 15% pour les stades B (envahissant toute la paroi intestinale) et de 40% pour les stades C (avec atteinte ganglionnaire). Le contrôle du cancer primitif ne suffit donc pas pour assurer des survies à long terme.

III. ASPECTS CLINIQUES DES METASTASES DU CANCER COLIQUE ;

1. Signes généraux : [44]

Rarement révélateurs et peu spécifiques. Ils s'observent surtout dans les formes avancées. Il peut s'agir d'une altération de l'état général, d'une fièvre isolée ou de troubles digestifs mineurs.

2. Métastases hépatiques : [44 ,45,56]

Les métastases intra abdominales se traduisent par des douleurs de l'hypochondre droit évocatrices lorsqu'elles s'associent à des irradiations postérieures et à une inhibition respiratoire. Parfois la compression des structures adjacentes (voie biliaire principale, branche portale, veines sus hépatiques, veine cave inférieure) par la métastase ou des adénopathies pédiculaires peut déterminer un ictère cholestatique, une hypertension portale, une ascite, des œdèmes des membres inférieurs ou un syndrome de Budd-Chiari.

Outre ces signes, l'examen clinique recherchera une hépatomégalie typiquement marronnée, ferme, sensible et surtout des anomalies en rapport avec le cancer primitif : ascite, nodules ombilicaux ou dans le cul de sac de Douglas traduisant une carcinose péritonéale.

3. Métastases pulmonaires : [27]

Se traduisent le plus souvent par des douleurs thoraciques, rarement des signes respiratoires. Le mode de découverte est généralement lors du bilan de surveillance.

4. Métastases osseuses : [39]

Il s'agit le plus souvent de douleurs, soit osseuses, soit radiculaires, qui revêtent un caractère inflammatoire.

Le tableau clinique peut être celui d'une fracture périphérique et/ou d'un tassement vertébral, une tuméfaction est possible lorsque la métastase atteint un os superficiel (côtes, sternum ou tibia).

Les métastases vertébrales peuvent être responsables d'un tableau de compression médullaire ou de syndrome de la queue de cheval.

5. Métastases ganglionnaires : [57-58]

L'examen ganglionnaire à la recherche de ganglion de Troisier.

6. Autres

Il faudra rechercher l'atteinte neurologique et apprécier également le retentissement sur l'état général qui conditionnera largement les indications thérapeutiques.

IV. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE DES METASTASES DU CANCER

COLIQUE :

1. Examens morphologiques :

1-1 métastase hépatique :

a. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale transpariétale est un examen simple, non invasif, facilement accessible et opérateur dépendant.

Elle détecte, avec une sensibilité de 94 %, des métastases de plus de 2 cm, et diminue ensuite avec la taille des lésions. Cet examen peut déceler des métastases hépatiques, péritonéales, ovariennes ou ganglionnaires rétropéritonéales. [59 ,60 ,61]

Dans la série Keli, l'échographie était réalisée dans 31% des cas objectivant 2 cas de métastases hépatique. [51]

Dans notre série, l'échographie abdominale a été réalisée dans 96% des cas. Elle a montré des métastases hépatiques chez 2 malades.

Les métastases ont le plus souvent l'aspect de masses arrondies ou polylobées, à contours flous, écho gènes, avasculaires avec un halo périphérique hypoéchogène [62 ,63].

. Il existe également des signes associés comme l'hépatomégalie, les modifications des contours du foie, le refoulement ou la thrombose des vaisseaux au voisinage. L'examen permet en outre de préciser au mieux les connections de la tumeur avec les structures vasculo-biliaires et de donner des renseignements précieux pour choisir le type de résection chirurgicale. Sa sensibilité dépend de la taille des lésions et varie de 60% à 80% mais peut atteindre 95% pour les lésions supérieures à 2 cm [62 ,63].

b. Echographie per-opératoire : [59 ,60]

Elle permet d'identifier parfaitement les rapports anatomiques et les structures vasculaires. Elle permet d'identifier des lésions méconnues en pré-opératoire dans près de 30% des cas et modifie le geste thérapeutique dans près de 18% des cas. Ces avantages associés à son innocuité, sa simplicité et son faible coût en font un examen aujourd'hui utile lors de toute chirurgie de métastases hépatiques.

c. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne (TDM) : [63 ,64.65 ,66]

C'est le premier examen utilisé dans le cadre du bilan d'extension locorégional et à distance du cancer colique.

C'est un examen utile pour évaluer la taille et le siège de la tumeur, l'extension tumorale, ganglionnaire, hépatique et péritonéale .Elle peut ainsi visualiser un éventuel envahissement locorégional et d'évaluer la résecabilité.

Les métastases apparaissent sous la forme de lésions nodulaires ou polycycliques, iso ou hypodenses avec une prise de contraste périphérique précoce et transitoire. Les lésions peuvent parfois être hyperdenses en cas d'hémorragie ou de calcification.

La TDM abdominale a une sensibilité de 73% dans la détection des métastases hépatiques, de 61% pour la détection de la tumeur, et de 26% pour les adénopathies.

Cette sensibilité dépend de la taille des lésions. Pour les tumeurs supérieures à 2cm elle avoisine 100% alors qu'elle se situe entre 20 et 50% pour les lésions de taille inférieure.

Pratiquée systématiquement chez tous les malades de notre étude, cet examen a permis de poser le diagnostic des MH dans 70.83% des cas en montrant des lésions de densité tissulaire(Figure III) souvent mal limitées ou de forme arrondie ou ovale avec réhaussement le plus souvent hétérogène après injection de produit de contraste. Les lésions étaient uniques dans 41.1% des cas, doubles dans 23.52 % des cas, triples dans 11.76% des cas, et au delà de 3 dans 23.52% des cas .Les localisations les plus fréquentes des MH étaient respectivement des segments IV, VI, V, VII, III, VII, II.

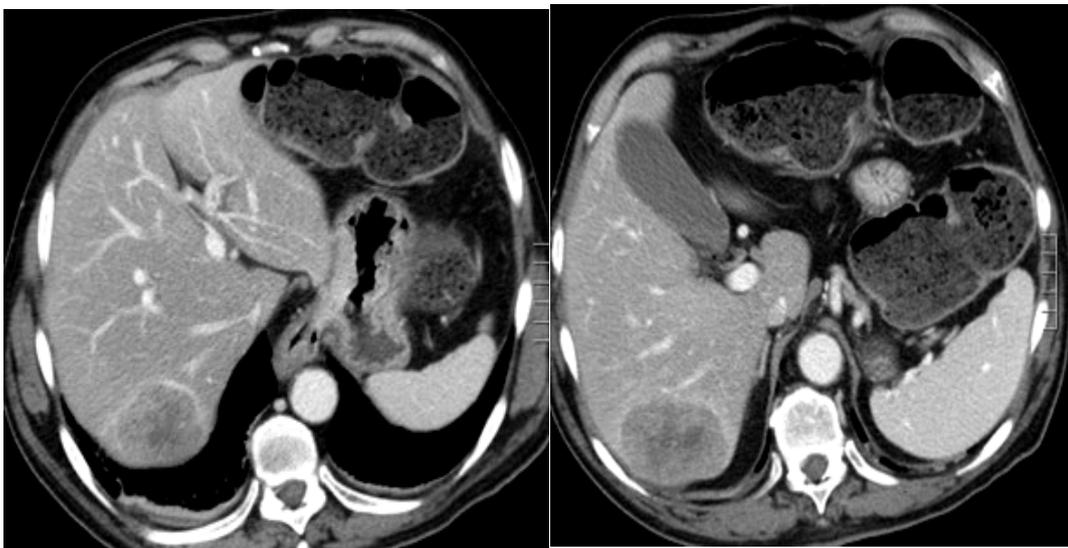


Figure III : Adénocarcinome de la charnière rectosigmoïdienne avec métastases hépatiques synchrones au niveau des segments VI et VII .

d. Portoscaner : [67]

IL consiste à réaliser une artériographie et à positionner un cathéter dans l'artère mésentérique supérieure en aval d'une éventuelle artère hépatique droite. Un scanner est réalisé au temps portal soit 20 seconde après le début de l'injection. Les métastases apparaissent comme des nodules fortement hypodenses. L'examen permet de plus une localisation précise dans les différents segments car la vascularisation intra-hépatique est bien visualisée.

e. IRM : [63 ,68]

L'IRM a une sensibilité voisine de la TDM dans la détection des métastases hépatiques, et même supérieure dans la caractérisation de ces lésions après injection de produit de contraste.

L'IRM combine plusieurs avantages dans l'exploration des lésions focales hépatiques, et donc dans la détection et la caractérisation des lésions secondaires :

Sa haute résolution en contraste tout d'abord permet par l'étude des temps de relaxation T1 et T2 de mieux détecter la présence de graisse, d'hémorragie ou de liquide au sein des lésions focales.

Les séquences après injection de produit de contraste(chélates de gadolinium standard à diffusion interstitielle)doivent obligatoirement être répétées dans le temps avec au minimum comme en TDM une acquisition précoce correspondant au temps dit artériel permettant la détection des lésions secondaires hypervasculaires ainsi que la mise en évidence de la prise de contraste périphérique précoce des lésions hypovasculaires , et un temps parenchymateux permettant la mise en évidence de la chute du signal des lésions hypervasculaires ou la mise en évidence du rehaussement capsulaire périphérique des lésions hypovasculaires.

Dans notre série, 4 malades (20%) ont bénéficié de cet examen pour une meilleure caractérisation des MH.

f. Tomoscintigraphie d'émission de positons (TEP) : [68 ,69 ,70] ;

Cette imagerie métabolique permet l'identification spécifique des cellules cancéreuses,

En effet, le glucose est accumulé de façon préférentielle dans les cellules à haute activité métabolique comme les cellules cancéreuses. Le glucose marqué au fluor 18 est détectable grâce au rayonnement qu'il émet. Sa détection au niveau du corps entier peut se faire à l'aide d'un scanner ou d'une caméra. Ainsi, la TEP paraît une technique prometteuse car, elle analyse le corps entier et détecte plus précocement les métastases hépatiques ou pulmonaires. (Figure IV)
Dans le domaine du cancer colique, elle pourrait être utilisée dans différentes situations : bilan initial, surveillance d'un cancer traité, bilan pré-métastasectomie.

Les principales utilisations de la TEP sont d'une part la mise en évidence de récurrences précoces des cancers coliques devant une augmentation débutante de l'ACE ou la suspicion d'une récurrence locale qui n'a pas fait sa preuve avec les moyens diagnostiques traditionnels, d'autre part les bilans avant hépatectomie afin de vérifier s'il n'existe pas de localisation extra-hépatique qui serait une contre-indication à la chirurgie

Toutefois, il n'existe pas d'étude de suivi et en particulier d'étude randomisée évaluant l'impact de cet examen sur le pronostic des cancers coliques. On ne sait en particulier si le fait de détecter plus précocement des récurrences, améliore la survie des patients. Aussi, la valeur pronostique de cette technique est actuellement en cours d'évaluation.

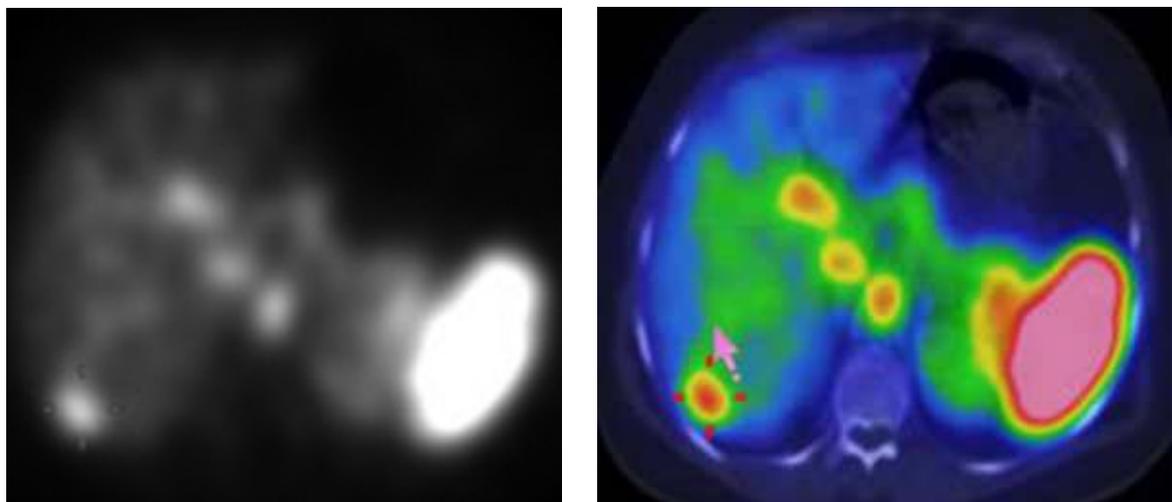


Figure IV : Image de métastases hépatiques à la TEP

1-2 Autres :

a. Recherche de métastases osseuses : [71]

a-1 Les radiographies simples :

Elles vont préciser l'aspect ostéolytique de la métastase. On recherchera des signes de malignité comme une rupture de la corticale, un envahissement de l'arc postérieur vertébral, mais il peut s'agir d'un simple aspect de tassement vertébral. On recherchera des lésions métastatiques à distance de la lésion symptomatique, notamment au niveau du bassin et du crâne.

a-2 Tomodensitométrie :

Permet le plus souvent de préciser le caractère malin de la lésion lytique en précisant son extension, l'effraction de la corticale, et éventuellement l'envahissement des tissus mous.

a-3 La scintigraphie osseuse :

Positive dans la majorité des cas d'atteinte osseuse et permettra de suivre l'évolution.

Réalisée chez un patient de notre série (4.16%), elle a objectivé une métastase osseuse vertébrale en montrant une hyperfixation osseuse.

a-4 IRM :

Est particulièrement intéressante dans les métastases vertébrales. Elle objective le plus souvent une diminution du signal en T1 et une augmentation du signal en T2.

b. Recherche métastases pulmonaires : [59]

La radiographie du thorax permet de rechercher des métastases pulmonaires (dans moins de 5 % des cas) ; elle peut être complétée par une TDM thoracique au moindre doute.

Dans notre série, elle a été réalisée chez tous les malades dans le cadre du bilan pré anesthésique et elle a montrée 1 cas de métastase pulmonaire (4.16%) sous forme d'opacité ronde intra-parenchymateuse.

Dans la série Keli, 2 malades avaient une opacité pulmonaire. [51]

c. Recherche de métastases cérébrales :

La TDM Cérébrale est pratiquée en cas de signes neurologiques.

2. Examens biologiques :

Les plus couramment utilisés sont ceux des phosphatases alcalines (PA), des transaminases (ASAT, ALAT), de la bilirubine et de la lactico-deshydrogénase (LDH). Tous ces examens sont peu sensibles et peu spécifiques, leur élévation traduit presque toujours une forme évoluée. [72]

2-1 ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire: [73, 74]

La sensibilité et la concentration de l'ACE augmentent avec le stade d'extension tumorale, il est plus sensible pour détecter des métastases hépatiques ou rétro-péritonéales que des métastases pulmonaires ou ganglionnaires.

Il n'est pas utilisé dans le cadre du dépistage et du diagnostic précoce des CC parce que la concentration de ce marqueur peut être élevée dans la plupart des adénocarcinomes avancés et dans plusieurs pathologies bénignes.

L'ACE est le premier indicateur de récurrence dans 38,2% des cas et le marqueur de choix pour surveiller les patients atteints de CC.

Il permet d'évaluer l'efficacité du traitement, après une résection chirurgicale d'un CC ou de métastases hépatiques d'un CC, un taux préopératoire élevé d'ACE doit se normaliser dans les 4 à 6 semaines.

La persistance d'un taux anormal de l'ACE après ce délai indique la présence d'un reliquat tumoral et semble associée à un risque de récurrence tumorale précoce.

L'élévation du taux sérique de l'ACE varie selon les études de 43 à 63% dans les cancers coliques.

Dans notre série, le taux d'ACE dosé était élevé chez 18 malades soit 75 % (50% synchrones et 25% métachrones), alors qu'il était normal chez 6 malades soit 25% des malades.

2-2 CA19-9 : Antigène carbohydre 19-9 [75,76]

Son taux est élevé dans 17 à 32,7% des cancers coliques.

Sa sensibilité est inférieure à celle de l'ACE, est plus grande en phase métastatique de la maladie.

Dans notre série, le taux de CA 19-9 au moment du diagnostic des métastases était élevé chez 10 patients soit 41,66 % (25 % synchrones et 16,66 % métachrones), alors qu'il était normal chez 14 patients soit 58,33 % des patients.

V. TRAITEMENT :

1. Moyens thérapeutiques :

1-1 Chirurgie :

a- Chirurgie de la tumeur primitive : [77 ,78]

Le traitement standard consiste à éliminer radicalement la lésion maligne dans son ensemble: le segment d'intestin cancéreux, le tissu adipeux avoisinant et les ganglions attenants sont alors excisés en tissu sain. Afin de rétablir la continuité intestinale, les segments sains de part et d'autre de l'intestin sont reliés au moyen d'une suture directe

Le type d'intervention dépend du siège de la tumeur, en dehors des formes compliquées, l'exérèse est suivie d'un rétablissement de continuité. Lorsque la tumeur est diagnostiquée du fait d'une complication, le traitement est instauré le plus souvent en deux temps : comprenant d'abord la résection de la tumeur avec réalisation d'une stomie du segment d'amont puis rétablissement différé de la continuité.

a-1 La voie d'abord : [79,80,81]

❖ Laparotomie ;

L'incision la plus utilisée est une médiane permettant une meilleure exploration de la cavité abdominale et une extension à la demande, cependant une transversale droite peut être préférée pour la résection des cancers du côlon droit.

Le premier temps consiste en une exploration de l'ensemble de la cavité abdominale et pelvienne à la recherche d'une localisation secondaire (Inspection du péritoine, palpation hépatique, palpation des aires ganglionnaires, examen ovarien chez la femme.

Une biopsie avec un examen extemporané histologique est à réaliser devant toute lésion suspecte, à l'exception des lésions juxta coliques susceptibles de dissémination secondaire.

Elle représente la voie d'abord utilisée dans notre série.

❖ Ceolioscopie :

L'approche laparoscopique permet une diminution des douleurs postopératoires, un rétablissement plus rapide et un retour plus précoce à une activité normale.

La morbidité et les résultats carcinologiques sont similaires entre les deux voies d'abord en excluant les tumeurs fixées ou métastatiques, les tumeurs du côlon transverse et les cancers compliqués .

Les données actuelles permettent de recommander la voie laparoscopique comme une alternative à la laparotomie dans la chirurgie des cancers coliques chez des malades sélectionnés c'est-à-dire ayant des tumeurs du colon ascendant ou descendant sans envahissement des organes de voisinage (Grade A) Cette recommandation peut être élargie aux patients métastatiques :

a-2 Les principes carcinologiques : [79 ,80]

Pour diminuer la dissémination intra vasculaire peropératoire, les auteurs préconisent la ligature première des pédicules lymphovasculaires avant toute manipulation de la tumeur. Quoique ces études restent toujours source de critiques.

La ligature des vaisseaux à leur origine a pour but d'éviter de mobiliser dans la circulation des cellules néoplasiques .Le cancer du côlon droit nécessite de lier les branches artérielles au bord droit de l'artère mésentérique supérieure qui doit être conservée car vascularisant l'intestin grêle. La ligature est faite sur l'origine de l'artère mésentérique inférieure pour un cancer du côlon gauche.

Le but de l'exclusion endoluminale par ligature du côlon en amont et en aval de la tumeur, est d'éviter la réimplantation de cellules tumorales à distance dans la lumière colique.

L'anastomose doit porter sur des segments d'intestin bien préparé, bien vascularisé venant au contact l'un de l'autre sans traction, et indemnes de toute localisation tumorale ou inflammatoire.

Les récidives anastomotiques seraient secondaires à l'exfoliation des cellules tumorales dans la lumière intestinale lors de la manipulation de la tumeur, pour prévenir ces récidives

plusieurs mesures préventives ont été proposées : irrigation de la lumière intestinale par des agents cytotoxiques, isolement de la tumeur à l'aide de lacs noués de part et d'autre de celle-ci, utilisation de fil ioduré pour la confection de l'anastomose.

Le ganglion sentinelle est le premier ganglion recueillant le drainage le plus direct du site tumoral, et ayant le plus grand risque pour contenir des micrométastases occultes. Sa détection se fait par injection d'un colorant dans la tumeur.

Sans faire un curage ganglionnaire extensif, il faut faire un curage complet qui a à la fois un intérêt thérapeutique mais aussi pronostique. Un curage ganglionnaire doit permettre à l'anatomopathologiste d'examiner un nombre minimal de ganglions (10 à 15 ganglions en moyenne).

Le pronostic n'est pas à l'étendue du colon réséqué mais dépend du curage ganglionnaire qui doit être identique quelque soit l'importance de la colectomie réalisée.

La mesure en centimètre de la longueur des marges de résection pose un problème de reproductibilité selon la technique employée. Une marge de sécurité mesurée en péropéritoire, avant section, diminue de 50 % sur une pièce fixée non étirée, et de 10 % sur une pièce fixée étirée. Il est actuellement admis qu'une marge de 2,5 cm (pièce fixée non étirée), soit 5 cm en péropéritoire avant section, est suffisante.

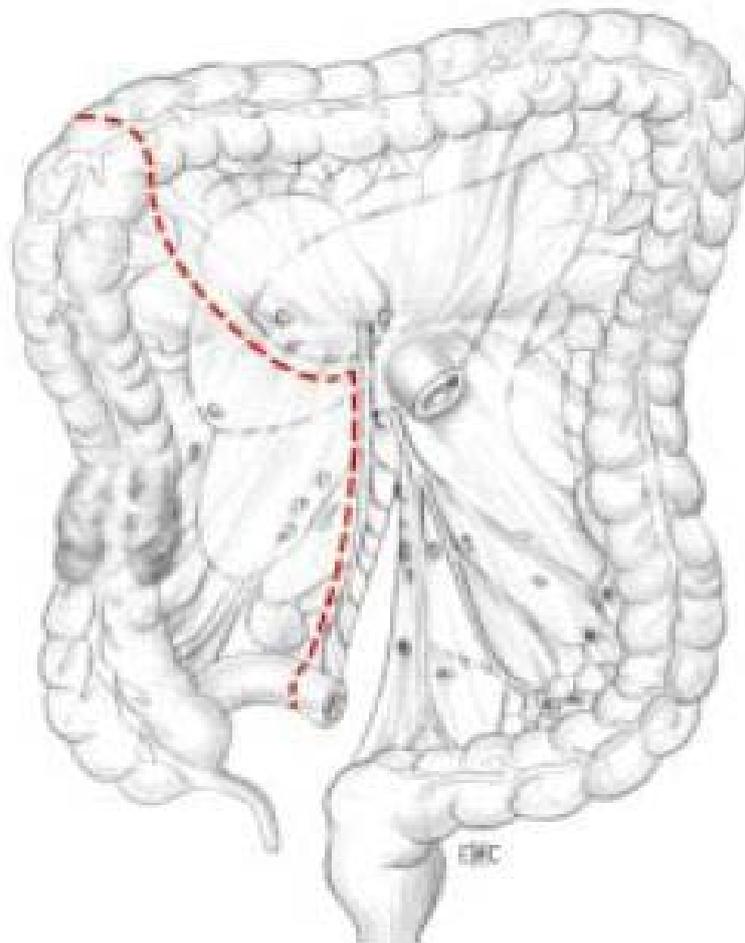
La marge circonférentielle ou latérale ou radiaire ou clearance chirurgical se définit comme la mesure en millimètres de la distance existant entre la zone d'extension maximum de la tumeur et la surface péritonéale (séreuse), on peut considérer qu'il y a envahissement tumoral de la marge circonférentielle si cette distance est inférieure ou égale à 1 mm.

a-3 Différents types de colectomie :

- Colectomie pour cancer du côlon droit :

C'est l'intervention type pour le traitement des cancers siégeant entre la valvule de Bauhin et l'angle colique droit.

C'est l'exérèse en un seul bloc du caecum, du côlon ascendant, de l'angle droit, du tiers droit du côlon transverse et des 10 à 15 derniers cm de l'iléon. (Figure V)

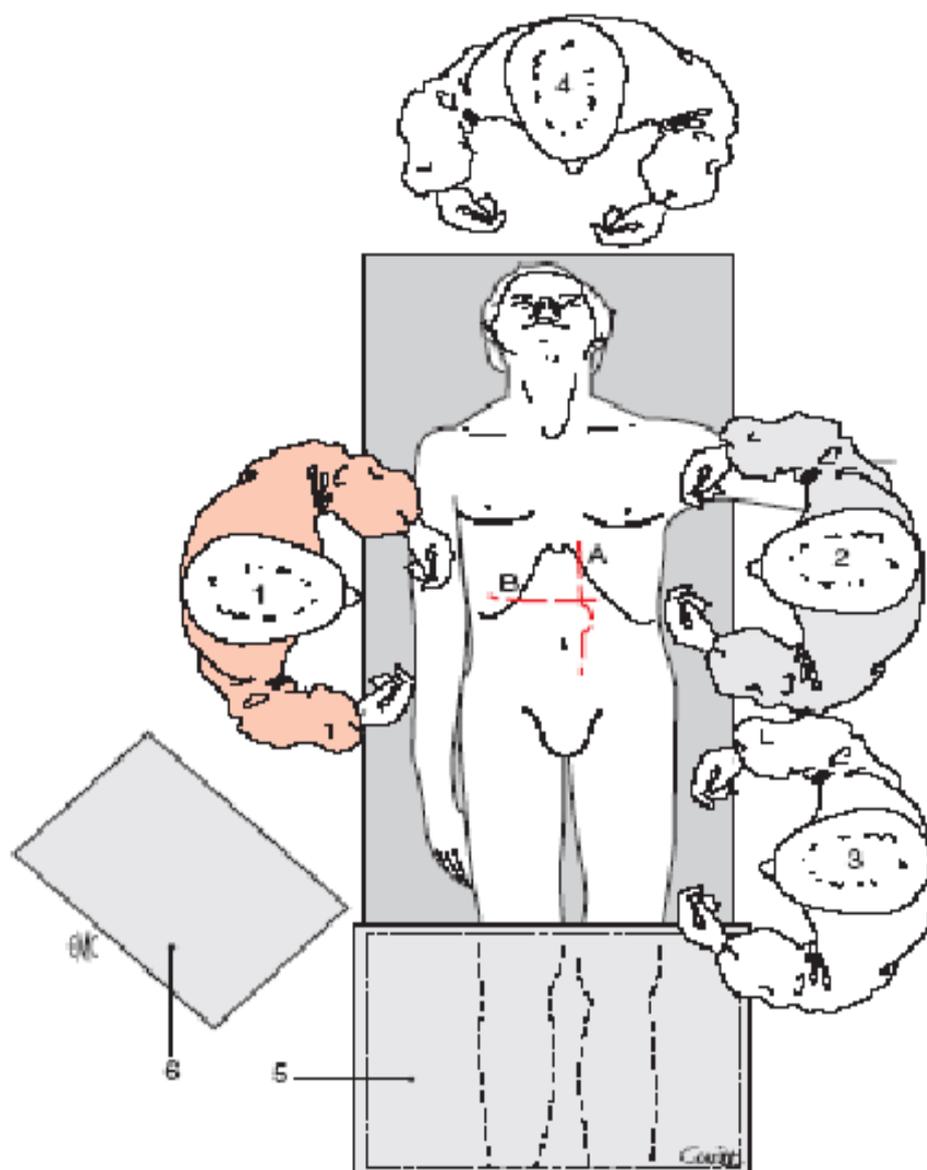


*Hémicolectomie droite
pour cancer du côlon ascen-
dant.*

Figure V: Schéma et aspect macroscopique d'une hémicolectomie droite.

- Les temps opératoires: [82, 83,84]

-Le malade est placé en décubitus dorsal, à plat, l'opérateur est à droite, le premier aide en face, le deuxième le plus souvent à gauche de celui-ci.(FigureVI) .



Installation et voie d'abord. A une voie médiane remontant haut dans l'épigastre peut être préférée une voie horizontale chez un opéré brévilligne.

1. Opérateur ; 2, 3. aides, 4. anesthésiste, 5. champ ; 6. table d'instruments.

Figure VI : Installation du malade

L'exploration doit être minutieuse et complète, appréciant successivement le : volume, la topographie et l'extension de la tumeur, l'existence de métastases hépatiques ou épipélagiques, voire de nodules de carcinose péritonéale, l'état des ganglions le long des principaux pédicules

vasculaires, en fin l'état du côlon de façon à ne pas méconnaître une autre localisation néoplasique. La totalité du cadre colique doit être palpé, puis le grêle et le mésentère. La masse des anses grêles est ensuite enveloppée dans un champ humide, réintégrée dans la cavité abdominale maintenue vers la gauche par l'aide. Seuls les 20 derniers cm du grêle demeurent libres.

La décision d'une colectomie droite réglée étant prise, la tumeur est isolée par deux lacs serrés de part et d'autre pour éviter la migration des fragments tumoraux dans la lumière colique, et l'exérèse débute par le temps de ligatures vasculaires (Figure VII) qui sont faites au plus près de l'axe mésentérique supérieur emportant les segments du mésentère et du méso côlon correspondant.

La mobilisation du côlon droit est pratiquée en réalisant un décollement colo-pariétal droit refoulant en arrière le tissu celluleux retro-péritonéal et les deux organes qui doivent être impérativement protégés, le duodénum en haut au niveau de l'angle droit, et l'uretère droit. (Figure VIII)

La résection intestinale proprement dite doit être large, enlevant le mésocôlon adjacent, correspondant au territoire lymphatique et vasculaire et le grand épiploon sectionné au ras de la grande courbure gastrique, vers l'amont, l'iléon est sectionné à 10 ou 15 cm de la valvule de Bauhin ; vers l'aval le côlon transverse doit être sectionné à la partie moyenne pour obtenir une vascularisation satisfaisant de l'extrémité colique L'angle droit libéré et le colon sectionné, il est alors la plupart du temps aisé de mobiliser le colon droit et son méso.

La péritonisation est faite de gauche à droite en commençant par refermer l'angle mésentère mésocôlon transverse,(Figure IX) la pièce opératoire étant attirée vers le haut, le rapprochement de l'iléon terminal et du transverse se fait naturellement .La section iléale est faite alors. (Figure X)

Le rétablissement de la continuité digestive se fait par anastomose termino-latérale manuelle, termino -terminale manuelle, ou anastomose mécanique (par l'usage des pinces à suture automatique).

Certaines variantes tactiques peuvent être rendues nécessaires du fait : de la conformation du malade, du siège de la tumeur et de l'extension de la maladie cancéreuse.

L'hémi-colectomie doit être élargie en cas d'extension de la tumeur à certains organes de voisinage : Anse grêle (résection), annexes droites (annexectomie), vésicule biliaire (cholécystectomie), dôme vésicale (résection limitée à la paroi vésicale).

L'envahissement de la paroi oblige une exérèse élargie au péritoine antérieure ou latéral et au muscle pouvant poser un difficile problème de réparation pariétale.

L'envahissement de l'arbre urinaire peut intéresser le rein ou l'uretère. Le rein doit être enlevé simultanément après s'être rassuré de l'existence d'un rein gauche fonctionnel, l'uretère doit être réséqué.

L'envahissement du bloc duodéno-pancréatique peut nécessiter l'association d'une duodéno-pancréatectomie céphalique à l'hémi-colectomie droite.

L'envahissement direct par un cancer de l'angle droit nécessite une résection du parenchyme hépatique à la demande ou à une hépatectomie réglée.

L'existence de métastases (péritonéales, ganglionnaires hautes), ne contreindique pas l'exérèse du cancer, surtout, s'il s'agit de lésions hémorragique ou occlusives, les dérivations internes, anastomoses iléo transverses, ont donc une place très limitée et qui tient beaucoup plus à l'état local qu'à l'extension à distance.

Dans notre série, l'hémi-colectomie droite avec anastomose iléo-transverse a été réalisée chez 2 malades.

On a eu 1 cas de tumeur colique droite au stade de carcinose péritonéale ayant bénéficié de geste de dérivation palliative.

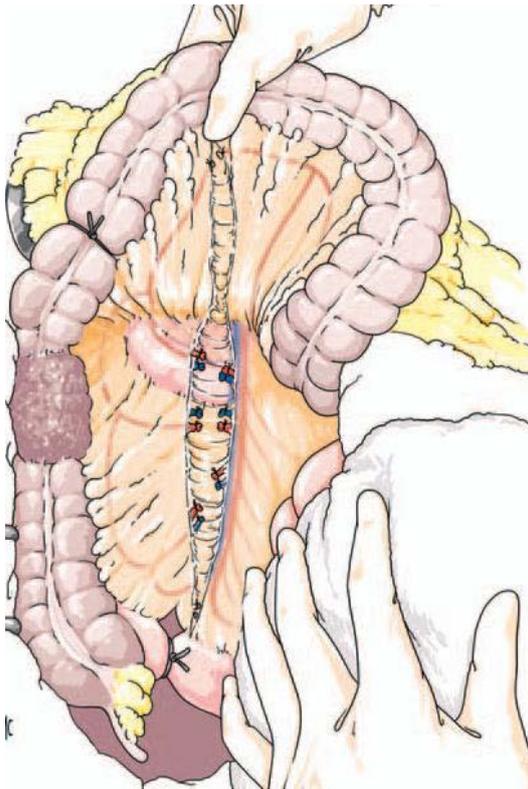


Figure VII : ligature vasculaire

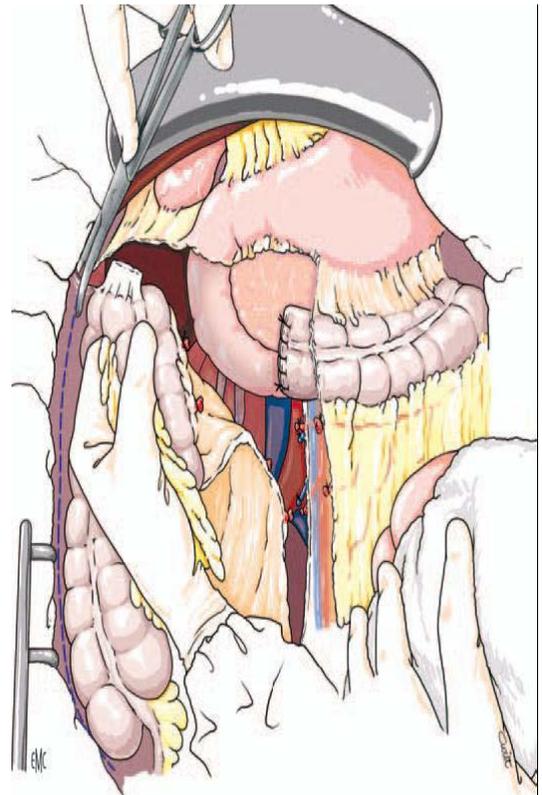


Figure VIII : Mobilisation colique

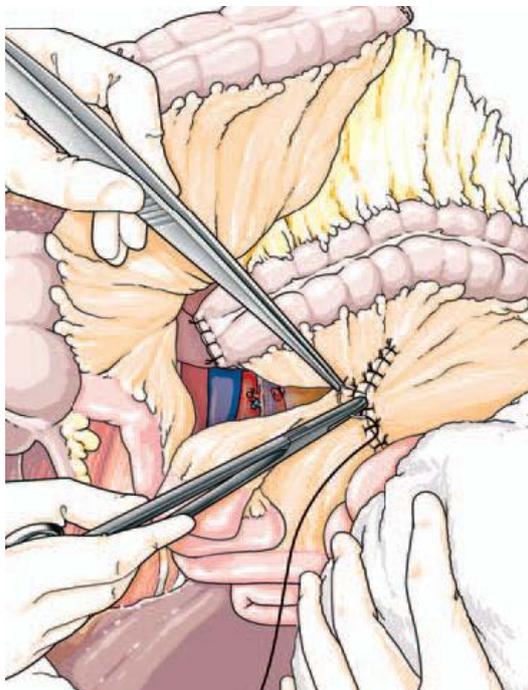


Figure IX : Périodisation

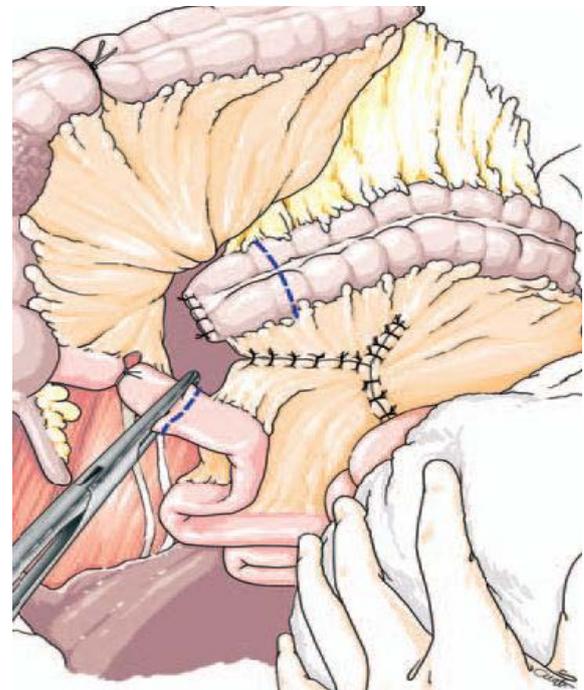


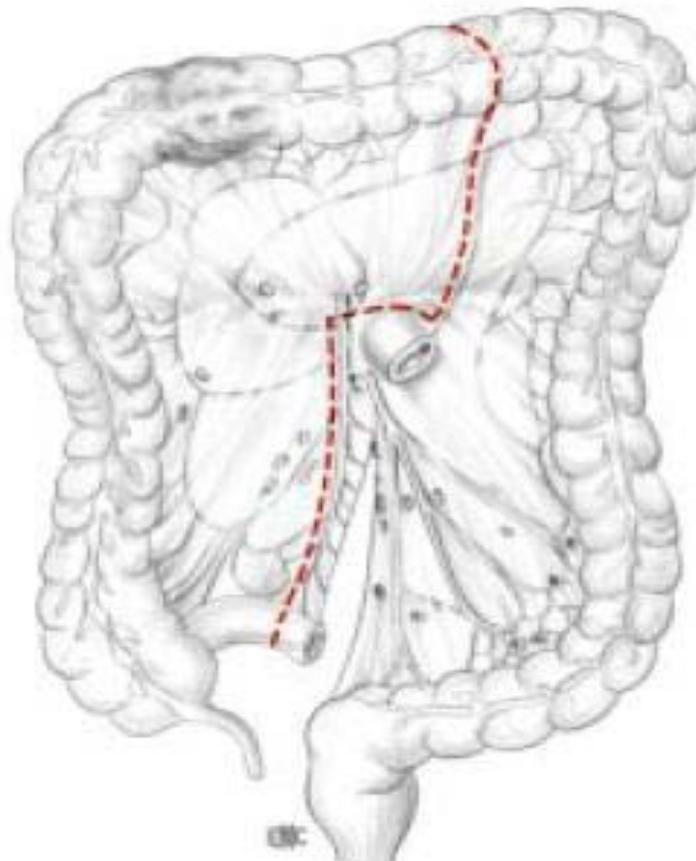
Figure X : Section iléal

- colectomie pour cancer du côlon transverse : [82 ,85]

Le traitement dépend de la localisation de la tumeur.

Les cancers du tiers gauche du transverse sont traités par colectomie segmentaire gauche étendue à droite (Figure XI) et les cancers du tiers droit sont traités par hémicolectomie droite. Les cancers du tiers moyen sont de traitement plus controversé, du point de vue carcinologique, il n'a pas été démontré qu'une exérèse large améliorerait le pronostic par rapport à une simple colectomie segmentaire transverse, puisque le curage ganglionnaire est toujours limité au bord inférieur du pancréas.

Le rétablissement de la continuité digestive est réalisé par une anastomose colo-colique.



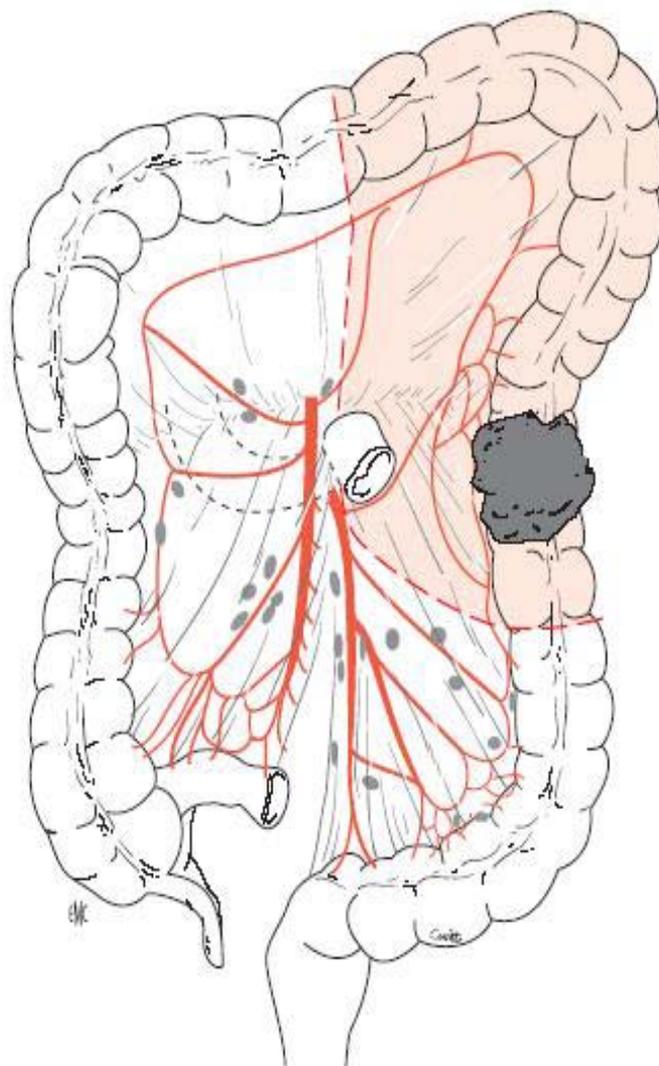
Hémicolectomie droite élargie à gauche pour cancer du côlon transverse droit.

Figure IX : Schéma d'hémicolectomie droite élargie à gauche

2 malades ont bénéficié d'une résection segmentaire avec anastomose termino-terminale, et un autre non opéré vu son état général avec présence de métastases hépatiques.

- Colectomie pour le côlon descendant et iliaque : [85]

La colectomie segmentaire gauche haute également appelée colectomie de l'anse splénique ou colectomie intermédiaire, réalise l'exérèse du tiers gauche du transverse et du côlon sus iliaque. C'est l'intervention type pour les cancers siégeant sur le côlon descendant, entre l'angle colique gauche et la crête iliaque. , (Figure XII)



Colectomie segmentaire gauche haute : schéma de l'exérèse.

Figure XII : Schéma de colectomie segmentaire gauche haute

Après mise en position du malade et exploration minutieuse de la cavité abdominale, le premier temps consiste à des ligatures vasculaires : l'origine du pédicule colique supérieur gauche, l'arcade de Riolan puis l'arcade principale.

On réalise une ouverture péritonéale avec décollement du fascia de Toldt et libération de l'angle gauche.

La libération du côlon se poursuit par le décollement épiploïque, puis on réalise une section du mésocôlon transverse. Le côlon alors est complètement mobilisé, le péritoine est partiellement refermé et l'intestin est sectionné après protection du champs opératoire par deux champs abdominaux secs qui isolent le temps d'ouverture septique.

L'anastomose est soit termino-terminale manuelle ou latéro-latérale

Mécanique.

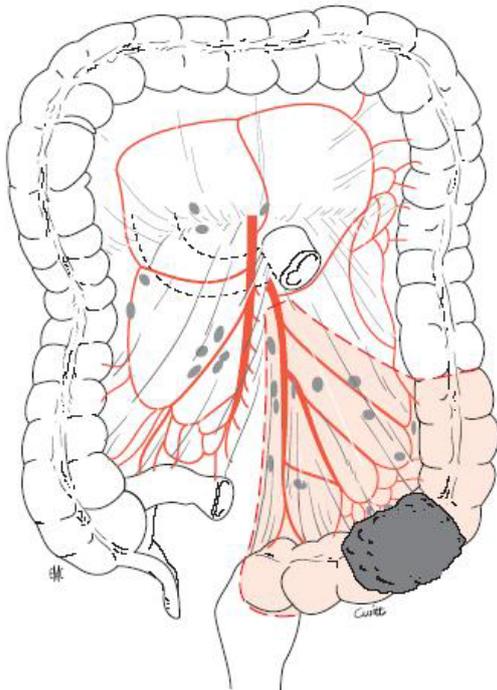
L'hémi-colectomie gauche emporte le tiers gauche du côlon transverse, le côlon descendant, le côlon iliaque et la totalité de l'anse sigmoïde, elle s'associe à un curage ganglionnaire mésentérique inférieur, celle-ci est liée à son origine sur l'aorte.

Dans notre série, Une hémi-colectomie gauche avec anastomose colo-rectale chez 6 malades dont 2 avaient une tumeur sigmoïdienne.

- La colectomie pour cancer du côlon pelvien : [86]

La colectomie segmentaire gauche basse emportant toute l'anse sigmoïde est l'intervention type pour les cancers siégeant sur le côlon flottant entre l'accolement iliaque et la charnière recto sigmoïdienne. (Figure XIII)

Le malade est placé en décubitus dorsal, à plat, le bras droit le long du corps, il est dans certains cas prudent d'installer de principe l'opéré en position dite "à double équipe".



Colectomie segmentaire gauche basse : schéma de l'exérèse : la ligature de l'artère mésentérique inférieure se fait au bord inférieur du troisième duodénum, le plus souvent en aval de l'artère de l'angle gauche.

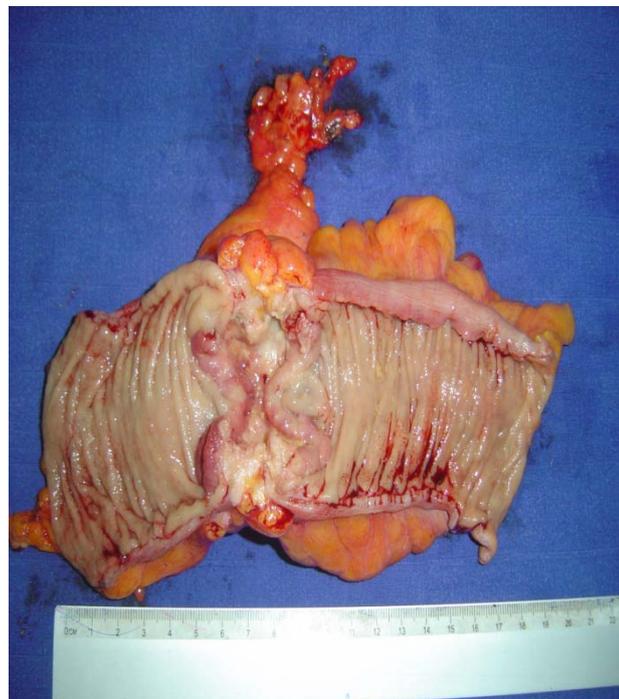
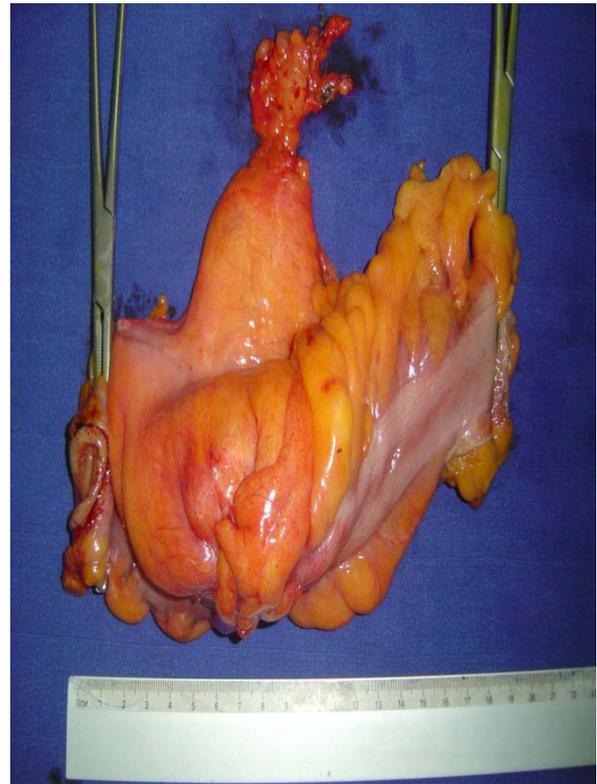


Figure XIII : Colectomie segmentaire G

La main explore tout l'étage mésocolique, recherche une extension métastatique péritonéale pelvienne, palpe le pédicule mésentérique à la recherche d'adénopathies pédiculaires, puis évalue le volume, la topographie, la mobilité de la lésion.

La tumeur est isolée par deux lacs serrés de part et d'autre et l'exérèse débute par le temps de ligature vasculaire.

La ligature de l'artère mésentérique inférieure doit se faire au ras du bord inférieur du duodénum, toujours aval de l'artère colique supérieure gauche, la veine mésentérique est aussi sectionnée.

Après avoir repéré et dégagé l'uretère gauche, le péritoine est ouvert dans la gouttière pariéto-colique, et on réalise une section du mésocolon au dessus de la première branche sigmoïdienne, le niveau de la section dépend de la vascularisation colique.

La charnière rectosigmoïdienne dégagée est prise entre deux clamps. La pièce est enlevée.

Le rétablissement de continuité se fait par anastomose colorectale termino-terminale ou latéro-terminale manuelle ou mécanique.

Parmi nos malades, on a eu 13 cas de cancer du sigmoïde :

5 malades ont bénéficié d'une hémicolectomie gauche, 7 cas ont été traités par une résection segmentaire et anastomose colorectale

Un cas associé ayant une tumeur occlusive avec carcinose péritonéale traité par une résection palliative,

b- Traitement chirurgical des métastases hépatiques :

L'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques demeure aujourd'hui le seul traitement à visée curative. La transplantation hépatique a été abandonnée dans cette indication en raison de ses résultats décevants. En effet, dans une série compilant 43 cas de transplantation pour métastases, la survie à 2 ans n'était que de 14% et il n'y avait aucun survivant à 5 ans [87].

b-1 Principe : [88,89]

Cela consiste à procéder à l'exérèse de toutes les lésions tumorales en laissant au moins 30 % de parenchyme hépatique non tumoral bien vascularisé. Cette proportion de foie restant est en effet la condition sine qua non pour éviter une insuffisance hépatique postopératoire. La résection hépatique obéit en outre à la loi du « tout ou rien » : seule l'ablation de toutes les lésions justifie la chirurgie. En effet, l'exérèse incomplète des métastases a un pronostic voisin de celui des malades non opérés. La recommandation est donc de faire l'exérèse de toutes les métastases ou de ne pas faire d'hépatectomie. La seule exception à ce principe est représentée par les hépatectomies en deux temps dont le principe consiste, dans les tumeurs non résécables en un seul temps, à réséquer une partie de la tumeur par une première hépatectomie, d'attendre la régénération du foie restant et de procéder dans un second temps à l'exérèse « radicale » du tissu tumoral résiduel. (Figure XIV) (Figure XV).

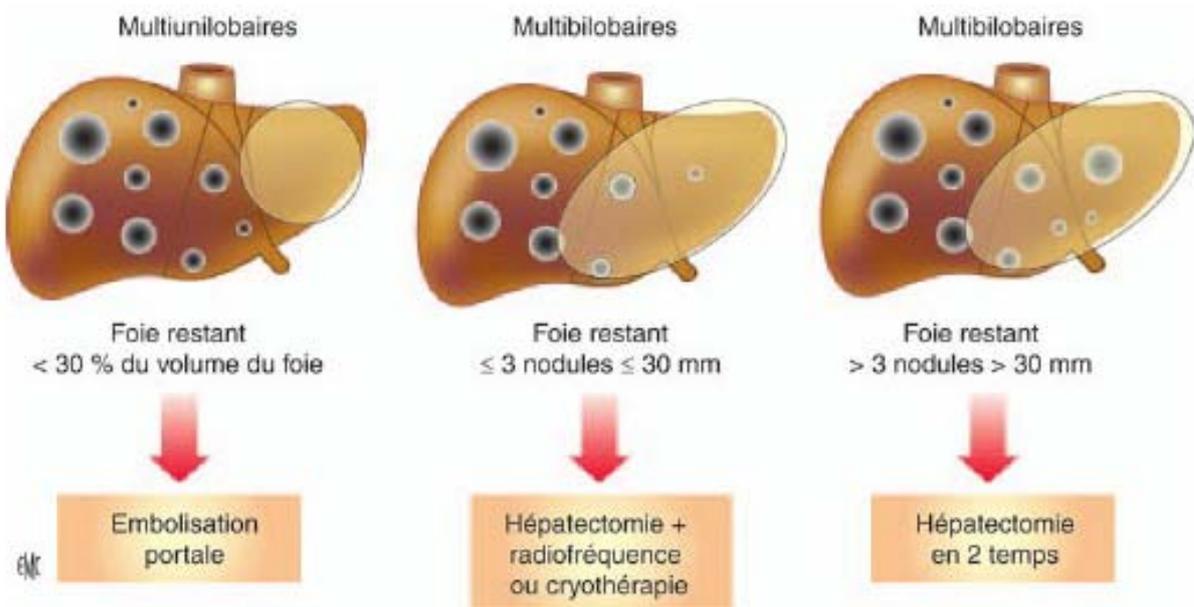


Figure XIV. Stratégie chirurgicale permettant la résection à visée curative de métastases hépatiques de cancer colorectal non résécables d'emblée, du fait d'un volume résiduel hépatique insuffisant.

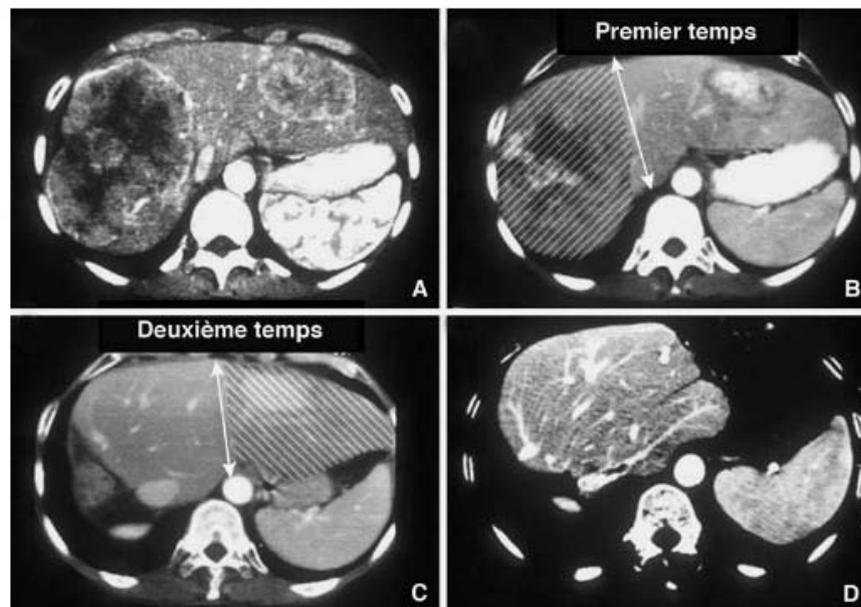


Figure XV

A, B, C, D. Principe de l'hépatectomie en deux temps, utilisant les capacités de régénération hépatique pour permettre l'exérèse à visée curative des métastases hépatiques bilobaires non résécables par une hépatectomie unique.

b-2 Les métastases opérables :

Le candidat idéal à la résection présente moins de 4 métastases, de taille inférieure à 5 cm, survenue de plus de 2 ans après une tumeur primitive qui ne comportait pas d'atteinte de la séreuse ni extension ganglionnaire, sans extension extra-hépatique, avec un taux d'ACE pré-chirurgical normal et une marge de résection prévisible supérieur à 1 cm [90 ,91].

- Les différents types d'exérèse

Les résections hépatiques peuvent être anatomiques lorsqu'elles comportent l'ablation d'un ou plusieurs segments [92 ,93], en respectant les limites anatomiques de chaque segment, de chaque secteur ou de chaque hémifoie. Les résections sont dites non anatomiques lorsqu'elles concernent une portion de parenchyme ne répondant pas à un plan anatomique . Ces exérèses sont autrement appelées « exérèse en coin » ou « wedge résection » [94] .

Les 4 types d'exérèse les plus couramment utilisés sont [22 ,63] : (Figure XVI)

La lobectomie gauche (segments II, III) ;

L'hépatectomie droite (segments V, VI, VII, VIII) ;

L'hépatectomie gauche (segments II, III, IV) ;

L'hépatectomie droite élargie au IV (segments IV, V, VI, VII, VIII).

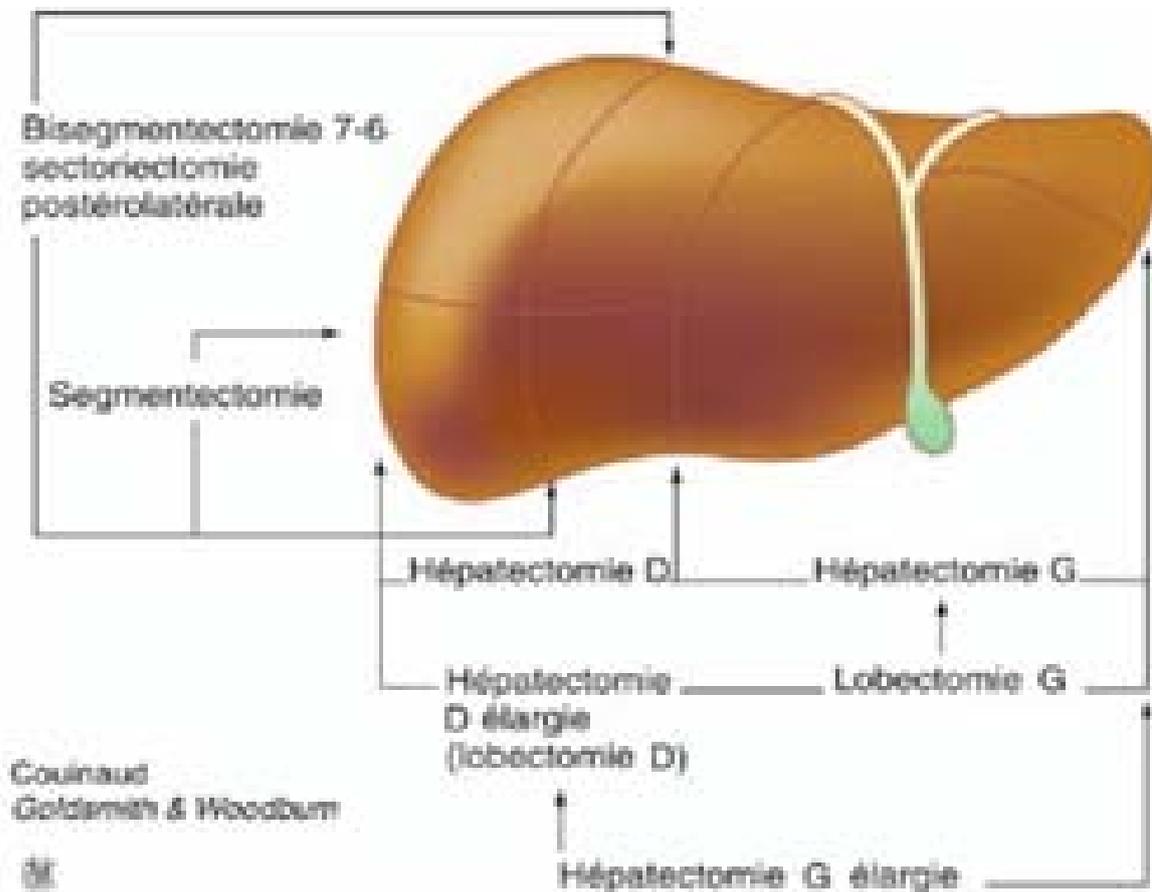


Figure VXi ;Schéma des différents types d'hépatectomie.

D : droite ; G : gauche.

- Le choix du type d'exérèse : [95, 96,97]

Dans tous les cas, l'exérèse de la tumeur doit idéalement comporter une marge de sécurité d'environ 1 cm de tissu non tumoral afin de limiter au maximum le risque de récurrence locale.

Il est impératif d'obtenir des marges de résection saines d'au moins 1 cm. L'étendue de l'exérèse dépend bien sûr de la taille et de la localisation des métastases mais également des

rappports avec les pédicules vasculaires et biliaires principaux et du volume du parenchyme sain restant qu'il convient donc d'apprécier avant l'intervention par un examen tomodensitométrie.

- **Technique opératoire :**

La voie d'abord est en général une sous costale droite mais parfois un trait de refend médian voire une thoracotomie droite doivent être associées (envahissement cavo- sus- hépatique ou diaphragmatique) [96].

Le premier temps opératoire consiste à rechercher scrupuleusement une carcinose péritonéale, une récurrence locale, des adénopathies pédiculaires métastatiques et à évaluer très précisément les lésions hépatiques après mobilisation complète du foie. De façon à limiter au maximum l'hémorragie per-opératoire, facteur augmentant significativement la mortalité et la morbidité postopératoires, le recours à des clampages vasculaires est utilisé par un nombre croissant d'équipes. En cas d'exérèses complexes nécessitant des reconstructions vasculaires certains ont proposé une chirurgie extracorporelle de résection "ex situ ex-vivo" suivie d'une auto transplantation ou une chirurgie "ex-situ in vivo" sans section du pédicule hépatique [98] .

La résection peut se faire par abord direct intra-parenchymateux des vaisseaux ou après contrôle extra-hépatique des éléments vasculo-biliaires [97]

- **Quant faut-il opérer les métastases hépatiques synchrones ?**

Trois niveaux de réflexions doivent être menés avant de conclure sur le timing de l'exérèse : pratiques (chirurgicales), théoriques (oncologiques) et socio-économiques (psychologiques et financières) [24 ,96 ,99].

- ✓ **Considérations pratiques :**

Certaines conditions environnementales contre-indiquent la réalisation d'une hépatectomie dans le même temps que l'exérèse de la tumeur primitive.

● Contre-indications formelles à la chirurgie simultanée:

Les interventions en urgence pour perforation ou occlusion dues à la tumeur primitive, l'âge avancé, un parenchyme hépatique pathologique et une tare majeure associée.

Un certain nombre de conditions préalables doivent toutefois être réunies pour réaliser avec sécurité cette double chirurgie en un seul temps opératoire :

- Une préparation colique soigneuse pour tous les patients.
- L'utilisation systématique d'une incision médiane première sur laquelle on branchera secondairement une incision transversale droite. Cette incision permet aussi bien de travailler sur le colon que sur le foie, à la différence d'une incision bi-sous-costale .
- La réalisation de l'anastomose digestive avant l'hépatectomie. En effet, lorsqu'on la réalise après l'hépatectomie, c'est-à-dire après le clampage portal, se développe un œdème intestinal qui complique la réalisation de cette anastomose..
- l'utilisation de clampages pédiculaires intermittents plutôt que d'un clampage unique (et donc prolongé), afin de réduire cet œdème intestinal.

● Contre-indications relatives

Certaines constatations cliniques faisant craindre l'amorce d'une flambée métastatique peuvent faire douter de la légitimité de l'hépatectomie. Ce sont principalement : un nombre élevé de métastases hépatiques synchrones une augmentation importante du taux d'ACE et l'existence de métastases extra-hépatiques. Dans ces cas de doute sur l'évolutivité de la maladie, il est alors préférable de se donner 2 à 3 mois d'observation sous couvert éventuel d'une chimiothérapie systémique.

✓ Considérations d'ordre carcinologique :

Ces considérations sont encore essentiellement d'ordre théorique, elles militent en faveur du « tout en un temps » pour deux raisons principales :

- Il n'existe aucun moyen fiable de déterminer le génie évolutif d'une tumeur colique.

- - Décider qu'un délai d'attente de deux, de quatre ou de six mois est nécessaire avant d'opérer des métastases hépatiques synchrones est purement arbitraire et ne repose sur aucune base scientifique sérieuse.

L'analyse du temps de doublement clinique des métastases colorectales est en moyenne de 3 mois, mais avec des extrêmes allant de 25 à 250 jours [100]. Dans une revue de la littérature, Purkis et Williams analysent six séries différentes, le temps de doublement tumoral moyen est de 52 à 636 jours. [101].

En réalité, la partie évolutive d'une tumeur est représentée par la division des cellules clonogéniques, dont le temps moyen de doublement potentiel est de 3 à 5 jours en cas de cancers coliques.

Par ailleurs, le caractère hétérogène et multiclonal des différentes métastases hépatiques explique que l'évolutivité puisse varier d'une métastase à l'autre, entraînant des différences de taille et des différences de chimiosensibilité. En définitive, le phénomène métastatique est d'ordre biologique et non d'ordre temporel.

✓ Considérations d'ordre socio-économique :

Concernant le patient (et sa famille), il est évident qu'il préfère n'être opéré qu'une seule fois plutôt que deux, à condition que le « tout en un temps » n'augmente pas de manière importante le risque opératoire. Concernant la Société, il est évident qu'elle sera bénéficiaire sur le plan économique et social si le patient ne subit qu'une seule intervention chirurgicale, une seule hospitalisation et un seul arrêt de travail plutôt que deux.

• Résultats de la chirurgie des métastases hépatiques :

✓ Résultats précoces :

La mortalité postopératoire varie de 0 à 5%. Elle augmente avec les pertes sanguines per-opératoires. Des complications postopératoires sont notées dans environ 25% des cas. Il s'agit de complications hémorragiques, infectieuses, biliaires ou d'insuffisance hépatique. [91] .

✓ Résultats à long terme :

La survie actuarielle globale est de l'ordre de 40% à 3 ans et de 25 % à 5 ans . Comparés à l'histoire naturelle des métastases non réséquées où la survie à 5 ans est exceptionnelle, ces résultats paraissent justifier le traitement chirurgical.

Dans une étude rétrospective la survie à 3 ans de patients ayant des métastases multiples ou uniques à priori réséquables mais non réséquées était respectivement de 0 et 20% alors qu'elle était de 40% lorsque les métastases avaient été réséquées. Des récurrences sont observées chez 2/3 des patients et sont limitées au foie une fois sur deux. [26].

- Facteurs pronostiques : (Figure XVII)

✓ Facteurs généraux :

L'âge ne doit pas être considéré en soi comme une contre-indication à la chirurgie hépatique. Nombre de malades âgés de plus de 75, voire de 80 ans sont actuellement opérés sous réserve de l'absence de contre-indication liée aux comorbidités, plus fréquentes à cet âge. Les résultats de survie sont peu différents de ceux des malades plus jeunes [102].

-Facteurs liés à la tumeur primitive :

La présence de ganglions envahis et un intervalle libre de moins de 1 an entre la résection du primitif et les métastases hépatiques sont tous deux associés à un pronostic moins favorable [103]. Le site du primitif aurait aussi une valeur pronostique mais elle est diversement appréciée. Le haut grade et le stade du primitif sont également corrélés à une moins bonne survie [104, 105].

-Facteurs liés aux métastases hépatiques

➤ Nombre des métastases

Jusque dans les années 1990, il était classique de considérer que seuls les malades ayant trois métastases au plus étaient susceptibles de bénéficier à long terme de la résection [95]. Cette recommandation n'a plus cours actuellement et le nombre de métastases n'est plus une

contre-indication sous réserve que l'exérèse des lésions soit complète. Le nombre de métastases reste un facteur pronostique souvent retrouvé dans les études [106 ,107].

➤ Taille des métastases :

Les patients ayant de petites métastases ont un pronostic plus favorable que ceux ayant une tumeur plus volumineuse. Néanmoins, ces derniers peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse. Bien que la valeur-seuil traditionnelle soit de 5 cm [103], les séries plus récentes montrent que ce sont surtout les tumeurs de plus de 10 cm qui sont associées à un pronostic défavorable [108]. Mais, plus que la taille, c'est le pourcentage de foie envahi par la tumeur qui a une vraie valeur pronostique avec une survie à 5 ans de seulement 15 %, au-delà de 50 % de foie envahi [109].

➤ Marqueurs tumoraux :

L'augmentation de l'ACE préopératoire est un facteur de pronostic défavorable [108]. Le Ca 19,9, souvent moins étudié, pourrait également avoir une valeur pronostique importante [108].

➤ Marges de résection

Il est traditionnel de recommander une marge de résection de 1 cm pour toute exérèse de lésion tumorale maligne au niveau du foie [110]. L'absence de marge est en effet associée à une moins bonne survie . Encore faut-il différencier l'absence de marge associée à une résection macroscopiquement complète de la métastase (R1) et celle associée à une résection incomplète (R2). Autant la seconde situation doit être formellement proscrite car il n'existe pas de bénéfice de survie [111], autant la première des situations est compatible avec une possibilité de survie à long terme (34 % à 5 ans dans notre expérience). En outre, la limite de 1 cm est totalement arbitraire et une équipe japonaise a récemment montré que 80 % des récurrences locales se développent dans une marge de 2 mm par rapport à la métastase [112] . Une marge de 2 mm pourrait donc s'avérer suffisante dans la majorité des cas [112].

-Facteurs liés aux métastases extrahépatiques

C'est un autre facteur pronostique défavorable reconnu dans de nombreuses études. Néanmoins, la résection séquentielle des deux sites métastatiques, quand elle se révèle potentiellement complète, est compatible avec un bénéfice de survie à long terme [113]. Cela est particulièrement vrai pour les métastases pulmonaires dont l'exérèse séquentielle combinée à celle des métastases hépatiques offre une espérance de survie de 25 à 45 % à 5 ans. Récemment, le nombre total de sites métastatiques (> 6) plus que leur localisation intra- ou extra-hépatique a été retrouvé comme le facteur de pronostic plus défavorable chez 84 patients ayant eu une résection de métastase(s) hépatique(s) et extra-hépatique(s) de cancer colorectal. [114-115].

Cette étude demande cependant confirmation car les localisations ganglionnaires ou péritonéales sont généralement associées à un pronostic plus défavorable.

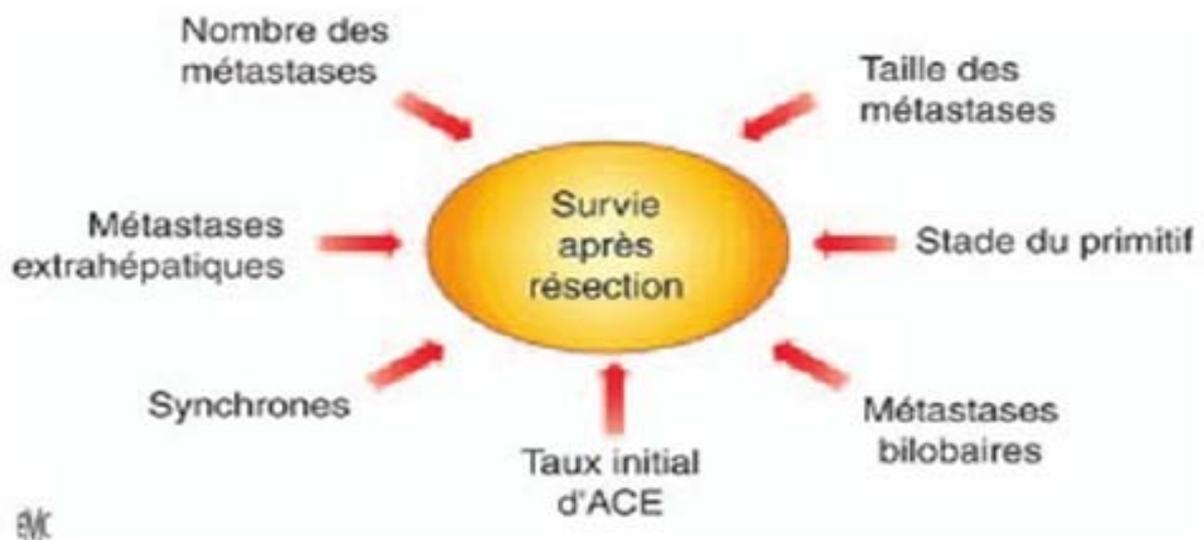


Figure VXII : Facteurs pronostiques de la survie à long terme après résection des métastases hépatiques de cancer colorectal.

c- Traitement chirurgical des métastases pulmonaires :

Malgré l'absence de séries prospectives comparant les résultats du traitement chirurgical des métastases pulmonaires à un traitement conservateur, certaines données ont permis d'appuyer le bien fondé de la prise en charge chirurgicale. En effet, il est admis que sans

traitement la médiane de survie des patients non traités est de 10 mois et le taux de survie à 5 ans est nulle [116, 117]. La survie à cinq ans après métastasectomie pulmonaire varie de 24 à 68%, et la survie médiane de 18 à 67 mois selon les séries [118 ,119].Plusieurs facteurs pronostiques de survie ont été identifiés : 1) un intervalle libre entre tumeur colique et apparition de métastases pulmonaires de > 12 mois ; 2) un taux de CEA préopératoire normal ; 3) une absence d'infiltration ganglionnaire hilare ou médiastinale et 4) une métastase pulmonaire unique. A l'inverse, les patients, qui ont bénéficié d'une métastasectomie hépatique avant la chirurgie pulmonaire, présentent une survie équivalente aux patients avec métastases pulmonaires seules. [120]

➤ **Critères de sélection des patients [118 ,121] :**

- une tumeur primitive contrôlée ;
- l'absence de métastase extra-thoracique ou sites extra-thoraciques contrôlés
- la possibilité d'une exérèse pulmonaire complète ;et un bilan cardio-pulmonaire compatible avec les exérèses envisagées.

✚ Les voies d'abord :

Les thoracotomies axillaires ou postéro-latérales restent les voies privilégiées par la plupart des auteurs. Cependant la sternotomie ou la bithoracotomie antérieure type « clamshell » sont utilisées en cas de lésions bilatérales. La vidéo-thoracoscopie moins invasive est critiquable car elle ne permet pas une exploration satisfaisante (discordance radio-anatomique). Elle peut cependant être utile à but diagnostique.

✚ Le type d'exérèse et résultats :

Les exérèses doivent être économiques et adaptées aux lésions. Une marge de sécurité de 0,5 à 1 cm est nécessaire.

La plupart des lésions pulmonaires sont généralement localisées en périphérie du poumon en sous-pleurale, facilement atteignable par une résection cunéiforme par

agrafage (*wedge resection*). A l'inverse du cancer pulmonaire primaire qui nécessite une résection anatomique, une résection cunéiforme est aussi efficace qu'une résection anatomique (lobectomie) pour traiter les métastases pulmonaires. [121] En effet, une résection en marges saines doit être pratiquée dans le but d'épargner le parenchyme pulmonaire. D'autres techniques ont été développées comme alternative à l'agrafage dans le but d'épargner au maximum le parenchyme pulmonaire, notamment en cas de résections multiples. La résection au Laser 1318nm Nd : YAG, qui doit être pratiquée par thoracotomie, offre plusieurs avantages permettant une excision superficielle limitée sans déformation du parenchyme pulmonaire ainsi qu'une résection au contact des bronches ou des vaisseaux pulmonaires. Cette technique coûteuse n'a pas montré un bénéfice net en comparaison avec l'énucléation au bistouri électrique. En cas de lésions centrales, une résection anatomique peut être indiquée (segmentectomie, lobectomie, bi-lobectomie, pneumonectomie). [122]

d- Traitement des carcinoses péritonéales : [123 ,124]

La cavité péritonéale est un site fréquent d'extension métastatique. Lors de la découverte tumorale, les métastases sont présentes dans 10 % des tumeurs colorectales.

Comme pour les autres sites métastatiques la chirurgie reste le seul traitement curatif des métastases péritonéales .cette chirurgie consiste en une résection complète des lésions suivie d'une chimiothérapie intrapéritonéale + /- hypothermie permettant d'obtenir une survie à 5 ans de '48.5 % et une survie médiane de 60.1 mois.

La cytoréduction chirurgicale complète est nécessaire avant de réaliser la chimiothérapie intrapéritoneale car la pénétration tissulaire des molécules de chimiothérapie est limitée à quelques couches de cellules .Cette association expose le patient à un risque de mortalité et de morbidité post opératoire élevé d'où nécessité d'une excellente sélection des patients. Elle est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général sans insuffisance viscérale 12 article L'étendue de la carcinose la cytoréduction complète et la différenciation histologique étaient des indicateurs pronostiques.

Elias et all rapporte chez 29 patients une survie médiane de 2 ans, chez 50 %, au prix de complications très importantes qui ne permettent pas de recommander la technique de façon courante.

e- Traitement des métastases cérébrales :

Leur pronostic est particulièrement sombre puisque, dans une étude rétrospective [125] sur 100 patients, les patients opérés ont une survie médiane de 9 mois alors qu'elle est que 3 mois en cas de traitement par radiothérapie et de 1 mois en cas de traitement symptomatique par les corticoïdes.

f- Traitement des métastases osseuses :

Les métastases osseuses des cancers coliques sont moins fréquentes que les métastases hépatiques et pulmonaires. Leur fréquence varie de 1 à 7% [126] et peut atteindre jusqu'à 20% dans des séries autopsiques. Cette atteinte osseuse secondaire est le plus souvent d'apparition tardive dans l'histoire naturelle d'un cancer colorectal métastatique déjà connu [127].

Il est surtout symptomatique basé sur les antalgiques, cobaltothérapie, irradiation hémicorporelle et le strontium radioactif. Le traitement des fractures et enclouage préventif du fémur est préconisé en cas d'ostéolyse menaçante. Les bisphosphonates intraveineux en cas d'hypercalcémie est le traitement au long cours en cas d'ostéolyse diffuse.

2. Techniques d'ablation locale : [25]

Durant les 20 dernières années, on a assisté au développement de nombreux traitements alternatifs des tumeurs du foie dont les MHCC. On dispose donc désormais de plusieurs techniques dites d'ablation locorégionale .Ces procédures sont peu invasives car délivrées par voie percutanée guidée par échographie ou scanner ; elles sont caractérisées

par une faible morbimortalité, ce qui les rend particulièrement adaptées aux patients ayant un risque opératoire élevé. Ces techniques d'ablation thermique peuvent être utilisées en

association avec la chirurgie, par laparoscopie ou par laparotomie, en participant ainsi à un traitement multimodal à but curatif chez des patients avec des métastases multiples bilatérales

2-1 Radiofréquences :

L'ablation par radiofréquences (RFA) est la technique la plus fréquemment utilisée. La procédure la plus classique consiste, après avoir placé l'extrémité de la sonde au centre de la tumeur, à y déployer des aiguilles entre lesquelles est appliqué un courant électrique alternatif avec une fréquence variant entre 350 et 480 kHz et avec une puissance allant de 15 à 50 W. Ce courant électrique, en provoquant des oscillations ioniques dans le tissu, entraîne une chaleur par friction (atteignant localement les 100°C) qui est responsable d'une nécrose par coagulation. Comme pour toutes les techniques d'ablation thermique, trois voies d'abord sont possibles : percutanée, par laparotomie et par laparoscopie.

Les complications plus fréquemment rapportées sont : la douleur, l'épanchement pleural, le pneumothorax, l'abcès hépatique et des complications dues à des lésions artérielles et/ou biliaires (hémorragie, fistule biliaire) ou des plaies d'éléments anatomiques adjacents.

Après la localisation, le nombre et la taille des lésions sont les principales limitations ; cette technique est peu efficace pour des tumeurs supérieures à 3 cm, compte tenu des difficultés à obtenir une nécrose suffisante incluant une marge de sécurité de 0,5 cm de tissu sain pour prévenir la récurrence locale. En effet, la récurrence locale reste un problème majeur qui existe dans 25 à 50 % des cas ; les facteurs de risque indépendamment associés à ce type de récurrence sont la taille des lésions et l'approche percutanée . On ne dispose pas d'essais randomisés comparant la RFA et la chirurgie ; plusieurs revues de la littérature et méta-analyses récentes concluent à la supériorité de la résection chirurgicale . Actuellement, la RFA ne doit pas être réalisée si une résection peut être effectuée comme traitement curatif des MHCC, même si des séries rétrospectives radiologiques ont montré de bons résultats pour les lésions de

petite taille chez des malades très sélectionnés. Dans ce type de séries, en combinaison avec la chimiothérapie, la survie après RFA est de 78 % à deux ans, 64 % à trois ans et 40 % à cinq ans.

2-2 Micro-ondes :

L'ablation par micro-ondes (MOA) est une autre procédure d'ablation thermique qui implique la mise en place au centre de la tumeur d'une aiguille à partir de laquelle sont émises des micro-ondes, afin d'agiter les molécules d'eau du tissu et de produire une chaleur par friction responsable d'une nécrose par coagulation. Grâce à l'absence d'effet de carbonisation et de déshydratation des tissus, la MOA présente des avantages théoriques par rapport à la RFA : outre sa rapidité, la température locale plus élevée permet de réaliser des sphères d'ablation plus volumineuses. Les complications possibles de cette procédure sont les mêmes que celles de la RFA. À la différence de la RFA, peu de résultats à long terme sont disponibles avec cette technique plus récente. Des survie à trois et cinq ans ont été rapportées à 51 % et 32 % respectivement, avec possibilité d'améliorer ces résultats en y associant la CT systémique ou la CTIH.

2-3 Cryothérapie :

La cryothérapie est une méthode d'ablation thermique qui utilise une sonde refroidie à l'azote liquide ou à l'argon pour obtenir une température de -180°C au sein de la tumeur. La formation de microcristaux intracellulaires induit une destruction mécanique de la zone traitée. Le tissu bordant cette zone est détruit par déshydratation et/ou occlusion des petits vaisseaux. C'est la répétition alternée de cycles de congélation et de décongélation qui permet d'obtenir des lésions cellulaires irréversibles.

Les complications, rapportées dans 30 % des cas, sont l'hémorragie, l'angiocholite, l'abcès hépatique, la pneumopathie et l'insuffisance rénale par myoglobinurie. La survie après cryothérapie à trois ans et cinq ans est respectivement de 42 % et 25 % . En raison de cette morbidité considérable, d'un taux important de récurrence locale et d'un coût plus élevé, cette méthode tend à être abandonnée.

2-4 Radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique conformationnelle (RTSC) est une méthode de radiothérapie externe très précise. La « stéréotaxie » est définie par l'utilisation de repères qui définissent des coordonnées spatiales pour cibler la tumeur et irradier de manière importante très localement. L'exacte définition de la cible est guidée par scanner. Les complications principales de ce traitement sont la fibrose hépatique du parenchyme inclus dans le volume d'irradiation et la sténose biliaire radique. Puisque la place de la RTSC dans le traitement des MHCC n'a pas été clairement établie, les patients éligibles devraient être inclus, si possible, dans des études randomisées aussi pour définir le fractionnement optimal des doses (actuellement considéré de 46 à 52 Gy en trois séances). La récurrence hors champ d'irradiation est fréquente, raison pour souhaitable.

2-5 Radioembolisation :

La radioembolisation (RE) est une radiothérapie interne sélective qui utilise une source de radiation bêta à haute énergie (généralement l'yttrium 90) incorporée dans des microsphères injectées par un cathétérisme hypersélectif de l'artère hépatique. Cette méthode associe les effets de la radiothérapie à celles de l'embolisation artérielle tumorale, en préservant le tissu hépatique non tumoral. Les complications de cette procédure sont un syndrome postembolisation (fatigue, douleur abdominale et fièvre). Actuellement, la RE est utilisée en situation d'échappement thérapeutique chez des patients avec des MHCC non résécables. Une étude de phase III a montré une plus longue survie sans progression (16 mois versus 10 mois) si la RE est associée à une CTIH par rapport à la CTIH seule, sans néanmoins démontrer un bénéfice en termes de survie globale.

2-6 Electroporation irréversible ;

Récemment proposée dans cette indication, l'électroporation irréversible (EPI) consiste en l'application d'un puissant champ électrique utilisant un courant direct à voltage élevé (jusqu'à 3 kV), qui perce les membranes cellulaires, entraînant une mort cellulaire instantanée. L'EPI

n'utilise pas la production de chaleur et permet de traiter des lésions au contact des pédicules vasculaires. Cette technologie est efficace pour traiter des lésions inférieures à 4 cm mais implique l'introduction de plusieurs aiguilles strictement parallèles dans la lésion à traiter. Cette procédure est contre-indiquée chez des patients porteurs de pacemaker et/ou d'arythmies cardiaques et peut se compliquer d'arythmies, d'hémorragie, de fistule et d'infection.

3. Chimiothérapie :

3-1 Place de la chimiothérapie

Le pronostic spontané des patients porteurs de métastases non opérables d'un cancer colique est sombre. La survie médiane est évaluée à 6 mois. Le recours à la chimiothérapie palliative a pour but d'augmenter la qualité de vie en diminuant les symptômes et d'augmenter la survie des patients. [128 ,129] .

Le bénéfice sur la qualité de vie et la survie est souligné dans des études randomisées. Sceithauer et all [130] comparent un traitement par 5-FU, AF, et cisplatine à l'abstention thérapeutique. Un gain significatif de 6 mois est obtenu par chimiothérapie (11mois versus 5 mois) sans aucune altération de la qualité de vie puisque celle-ci est améliorée.

Le Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Groupe [131] rapporte une amélioration des scores de la qualité de vie chez des patients recevant une chimiothérapie à base de 5-FU. Une méta-analyse regroupant 7 études randomisées, soit 614 patients, montre une augmentation de la survie à 1 an de 18 % suite à une chimiothérapie à base de 5-FU .

Si le bénéfice pour les patients d'une chimiothérapie palliative ne fait pas de doute, la question de sa mise en œuvre est posée. Le Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Groupe apporte un réponse en comparant une chimiothérapie dès le diagnostic (5-FU/méthotrexate) au même traitement à l'apparition de symptômes, chez 183 patients. La chimiothérapie précoce permet d'augmenter de façon significative la survie globale (14 mois vs 9 mois), et la survie sans symptômes (10 mois vs 2 mois) .

3-2 Produits de la chimiothérapie :

a. Le 5-Fluorouracile et sa modulation :

✚ Monochimiothérapie par 5FU :

Le 5-Fluorouracile (5-FU) est le cytotoxique de référence dans les cancers colo-rectaux, c'est un anti-métabolite analogue des bases pyrimidiques. Il n'agit pas directement mais se transforme en métabolite actif, le fdump, qui bloque la synthèse d'ADN en inhibant de la thymidylate synthétase, lui conférant une activité antimétabolique. Son action dans les cancers est connue depuis 48 ans, mais son utilisation seule n'entraîne qu'un bénéfice réduit sur la survie: [132] , donné en première ligne thérapeutique, administré en bolus , avec 10 à 15% de réponse tumorale et une médiane de survie de 6 à 9 mois dans les cancers métastatiques [133 ,134] .

Ses effets adjuvés principaux sont hématologiques, cutanéo-muqueux (mucite, syndrome pieds-mains), digestifs (nausée, vomissement, diarrhée), cardiaques (spasme coronaire, ce qui le contre indique en cas de coronaropathie). [135,136]

✚ La modulation du 5-FU par l'acide folinique (AF) :

L'association de 5-FU et l'acide folinique (AF) est actuellement la plus utilisée en première ligne. L'AF agit comme modulateur du 5-FU en stabilisant sa liaison à la thymidylate synthétase. L'association permet d'obtenir, en comparaison au 5-FU seul, une augmentation de la réponse tumorale (30,3 à 33 % versus 7 à 12,1 %) [137] et une augmentation modérée de la survie globale (12,2 à 12,6 mois vs 7,7 à 9,6 mois) .

b. L'Irinotécan (CPT11*) : [138, 139]

C'est un inhibiteur de la topo-isomérase I. Cette enzyme, dont le taux est considérablement augmenté dans le cancer colique, effectue des coupures d'ADN pour permettre à la double hélice de se dérouler afin de procéder à la transcription de gènes et à la réplication cellulaire. L'irinotécan stabilise le complexe ADN-topoisomérase I, entraînant un blocage de la réplication et, par voie de conséquence, une mort cellulaire

Il est administré à la dose de 350 mg/m² en perfusion de 30 à 90 minutes toutes les trois semaines. Les principales toxicités sont la neutropénie, la diarrhée qui peut être sévère et l'asthénie.

c. Le raltitrexed (tomudex*) : [140]

Le raltitrexed est un antimétabolite analogue de l'acide folique qui inhibe la thymidylate synthétase de façon directe. Ses effets adverses associent les troubles digestifs, la stomatite, les cytopénies, l'asthénie, le syndrome pseudo-grippale .

Le raltitrexed présente l'avantage d'une grande simplicité d'utilisation, une perfusion de 15 minutes toutes les trois semaines à la dose de 3mg/m², et une faible toxicité.

d. L'oxaliplatine : [141]

L'oxaliplatine (trans-1-1,2-diaminocyclohexane oxalatoplatinum) est un sel de platine, différent de ses précurseurs (cisplatine et carboplatine) en pharmacologie, en activité in vitro et en toxicité. Celle ci est dominée par une dysesthésie au froid suivi par une neuropathie périphérique, habituellement réversible à l'arrêt du médicament. En monothérapie, il est administré toutes les trois semaines, mais son intérêt en cancérologie digestive, vient en fait de la synergie avec le 5-FU .

b5- Les précurseurs du 5-FU.

Ces drogues sont métabolisées préférentiellement dans les cellules tumorales et évitent partiellement les effets systémiques du 5-FU. Elles peuvent être administrées par voie orale et reproduisent une pharmacocinétique proche du 5-FU en continu.

3-3 Résultats de la chimiothérapie ;

a. 1-Comparaison des traitements comprenant LV5-FU2 :

Protocole proposé par Degrament, le premier ayant démontré une supériorité en terme de contrôle, réponse et progression sans rechute [142]. C'est le standard de la chimiothérapie palliative de première ligne en France.

Dans notre série le taux de réponse était de 26,6%, la médiane de survie globale de 12 mois, De Grament [142] décrit sur une série de 173 patients, le taux de réponse de 32,6%, la médiane de survie sans progression de 6,75 mois, la survie globale de 15.5 mois. Une autre étude faite en Grande-Bretagne par Cunningham [140] montre des résultats comparables (tableau IV).

Tableau IV: comparaison des résultats du LV5-FU2

Auteurs (Réf)	TR	SSP	SG
DEGRAMENT [142]	32,6 %	6,75 mois	1 5,5 mois
Cunningham [140]	32 %	6,4 mois	10 à 14 mois
Notre série	26,6 %	--	12 mois

Les résultats sont superposables, mais doivent prendre compte le faible effectif de notre série, 2 patients ont fait l'objet de ce protocole,

b. Comparaison de traitement comprenant l'association l'irinotécan (CPT11) et 5FU :

Dans notre série 2 patients ont fait l'objet de ce protocole en association avec le bevacizumab ayant obtenu une survie globale de 4 mois. Il semble pour expliquer ce phénomène que la maladie cancéreuse était déjà très avancée.

Une étude faite par Rougier [143] utilisant l'irinotécan seul à la dose de 350 mg en perfusion de 30 à 90 minutes toutes les trois semaines montre un taux de réponse identique en première et en deuxième ligne compris entre 14 à 29% avec des durées médianes de réponse de 6,9 à 11,5 mois.

Une étude américaine [144] a comparé l'irinotécan en monothérapie 125 mg hebdomadaire 4 semaines sur 6 (223 patients) à une association irinotécan 125 mg + 5FU 500 mg bolus + acide folinique 20 mg bolus hebdomadaire 4 semaine sur 6 (225 patients) montre un taux de réponse de 18 %, une survie sans progression de 4.2 mois, une survie sans progression de 12 mois pour le premier et un taux de réponse de 40 %, une survie sans progression de 6,9 mois et une survie globale de 14,4 mois pour le deuxième.

En 2^e ligne thérapeutique, deux essais ont montré un gain en survie pour l'irinotecan vs soins palliatifs ou poursuite du 5-FU après progression [145, 146].

L'essai de Pozzo et al. est un essai de phase II randomisé [147] dans lequel les patients atteints d'un CCM ont reçu comme traitement de première ligne, soit une chimiothérapie par CPT-II (bras A: 82 patients), soit une chimiothérapie par 5-FU-AF type Mayo (bras B : 77 patients). L'évolution tumorale a été évaluée tous les 2 ou 3 cycles.

Les résultats montrent une différence significative du temps jusqu'à progression et de la durée de réponse en faveur du bras de l'irinotecan.

Les résultats en termes de toxicité NCI de grade 3-4 sont : 41 % de neutropénies dans le bras A vs 42 % dans le bras B, 9 % vs 7 % pour les vomissements et 25 % vs 9 % pour les diarrhées.

En 1^{re} ligne thérapeutique, les trois études randomisées de phase III [148, 149] et Kohne3 rapportent une augmentation significative du taux de réponse objective et de la survie sans progression en cas de traitement par irinotecan + 5-FU-AF par rapport à la même chimiothérapie sans irinotecan. Pour la survie globale, 2 études sur 3 ont observé une augmentation significative de 2 à 3 mois pour l'association 5-FU-AF et irinotecan.

La conclusion des auteurs est que l'ajout de l'irinotecan à un schéma de 5FU/AF permet d'obtenir une supériorité significative en terme de survie, de temps jusqu'à progression, de réponse objective et de bénéfice clinique, avec une toxicité prévisible et un maintien de la qualité de vie. Le CPT-II est indiqué dans « le traitement des CC avancés, en monothérapie après échec d'un traitement antérieur ayant comme porte du 5-FU » et dans « le traitement des CC avancés en association avec le 5-FU et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de CT antérieure pour le stade avancé de leur maladie.

c. Comparaison de traitement comprenant la capécitabine : [150,151]

Un essai a comparé la capécitabine au standard américain de l'époque : le FUFOL Mayo Clinic. Le bras capécitabine (n = 1004) recevait 1 250 mg/m² matin et soir deux semaines sur trois, pour une durée totale de 24 semaines, ce qui correspondait dans le bras témoin

(n =983) à 6 cures. A 3 ans, il existait une différence à la limite de la significativité pour la survie sans maladie à 3 ans (objectif principal de l'étude) : 64,2% versus 60,6% De même, la survie globale à 3 ans, bien que supérieure pour le bras capécitabine, ne l'était pas de façon significative (81,3% vs 77,6%), la toxicité était significativement inférieure pour la capécitabine pour tous les items envisagés à l'exception du syndrome main-pied.

En conséquence, ces résultats nous indiquent simplement que si un traitement adjuvant de type 5Fu/acide folinique est indiqué, une drogue orale pourra s'y substituer sans aucune perte de chances, avec sans doute une préférence pour la capécitabine qui a reçu une AMM dans cette indication.

d. Comparaison des résultats publiés de L'oxaliplatine :

Dans notre série :

- ✚ 5 patients ont fait l'objet du protocole FOLFOX ayant obtenu un taux de réponse de 30 % une survie globale de 12 mois.
- ✚ 3 patients ont reçu du XELOX avec une survie globale de 14 mois.

En monothérapie, de première ligne du cancer colorectal métastatique, une étude [153] évalue l'oxaliplatine à la dose de 130 mg toutes les trois semaines à raison de 5 cycles. Cette étude ayant porté sur 38 patients montre que le taux de réponse est de 27 % ; la survie sans progression de 4,2 mois ; et la médiane de survie globale de 11,9 mois.

L'étude de Zori et al. [152] a randomise 73 patients jugés inopérables et non prétraités. Les patients ont reçu de l'oxaliplatine à la dose de 85 mg/m² toutes les deux semaines, seul ou en association avec le schéma 5-FU-AF Mayo clinic. Le traitement en monothérapie a montre un taux de réponse de 9 % et une médiane de survie sans progression de 2 mois, alors que pour le traitement combiné, les résultats ont été de 41 % pour le taux de réponse et de 3,9 mois pour la médiane de survie sans progression. Cependant, le traitement combine était, aux dires des auteurs, trop toxique pour être recommandé. Cette étude a confirme l'activité faible de l'oxaliplatine en monothérapie.

Des essais ont comparé un traitement par oxaliplatine et 5-FU-AF à un traitement par 5-FU-AF seul. [152 ,154] Ces études ont montré une augmentation significative du taux de réponse, de l'ordre de 50 %, et de la survie sans progression, entre 8 et 9 mois, avec le LOHP. Giacchetti [155] rapporte les résultats d'une étude de phase II étudiant le devenir des métastases hépatiques non résécables après chimiothérapie chronomodulée à base de 5FU, AF et l'oxaliplatine. Parmi 151 patients traités, le taux de réponse est de 59 %, ainsi 51 % des patients ont pu bénéficier d'une résection hépatique dans un but curatif. Chez ces patients la médiane de survie globale est de 48 mois. Chez les patients non opérés, la durée médiane de survie est de 15,5 mois.

Les résultats obtenus par l'association d'oxaliplatine, de 5FU et d'AF, à débit constant sur 48 h et mode chronomodulé en font une alternative majeure en première ligne ou en seconde ligne du traitement du cancer colique métastatique. Cette association répond à un objectif important de la chimiothérapie, celui de rendre les métastases hépatiques opérables résécables.

La combinaison chimiothérapeutique XELOX est aussi efficace Dans le traitement du cancer colorectal avancé (métastatique), que FOLFOX4 sur le plan de la survie sans progression de la maladie.

Les données de survie générale des 634 premiers patients recrutés avant l'arrivée d'Avastin indiquent que XELOX est au moins comparable à FOLFOX-4.

4. Biothérapie : [156 ,157 ,158,159,160]

4-1 Les produits :

Les progrès récents de la biologie moléculaire ont permis de préciser les voies de la cancérogenèse, tant sur le plan génétique que cellulaire, avec identification de cibles thérapeutiques moléculaires surexprimées et/ou suractivées.

Les limites des chimiothérapies cytotoxiques ont réorienté les recherches vers des biothérapies dites « cytotostatiques ciblées », visant des événements cellulaires ayant un rôle majeur dans la cancérogenèse: prolifération, invasion, angiogénèse. Beaucoup de ces événements mettent en jeu des voies de transduction initiées et régulées par des facteurs de croissance.

Les cellules ont besoin de vaisseaux pour leur apporter nutriments et oxygène . L'angiogénèse est par définition le processus qui permet l'apparition de nouveaux vaisseaux vers la tumeur à partir d'une vascularisation pré existante. Il s'agit d'un détournement de la vascularisation tumorale où le cancer se développe.

Les facteurs régulant cet angiogénèse ont été progressivement mis à jour, et tout particulièrement l'élément promoteur central et qui est :

Le « Vascular Endothelial Growth Factor » ou VEGF ou VEGF-A :

Il existe quatre isoformes principales de VEGF comportant 121, 165,189 et 206 acides aminés. Le VEGF-165, glycoprotéine homodimérique de 45 kilodalton, représente l'isoforme principale et est en partie sécrétée et en partie liée à la matrice extracellulaire.

Dans le cancer colique, il a été noté, à stade tumoral égal, une corrélation entre le taux circulant de VEGF et le risque métastatique.

a. Inhibiteurs du VEGF :

-**Le bevacizumab : (Avastin®)** : est un anticorps monoclonal humanisé qui fixe sélectivement le VEGF circulant empêchant ainsi son activité biologique. Il s'en suit une réduction de la vascularisation tumorale et par conséquent un blocage de la croissance. Il est administré par voie intraveineuse toutes les 2 semaines à la dose de 5 mg/kg.

-**L'aflibercept** : également nommé VEGF Trap, est doté en ce sens d'un mécanisme d'action différent. Cette protéine de fusion soluble, composée de fragments du domaine extracellulaire des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (VEGF-R1 et VEGF-R2) associés à un fragment Fc d'IgG1 humaine, permet en effet de «piéger» non

seulement les différentes isoformes du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A (VEGF-A), mais aussi le VEGF-B et le facteur de croissance placentaire (PlGF). Ces derniers représentent d'autres facteurs de croissance angiogénique qui semblent jouer également un rôle dans l'angiogenèse tumorale et l'inflammation. L'aflibercept se lie donc au VEGF-A, au VEGF-B et au PlGF, et ce avec une plus grande affinité que leurs récepteurs naturels.

-**Le régorafénib (Stivarga^W)** ; est un inhibiteur de tyrosine kinase multi-cibles. Il inhibe en particulier les VEGFR-1, -2 et -3 ainsi que le PDGFRb (Platelet-Derived Growth Factor Receptor), le récepteur de l'angiopoïétine Tie-2, c-KIT, FGFR1 (Fibroblast Growth Factor Receptor), RET et B-RAF. Ainsi, il présente à la fois des propriétés anti-angiogéniques et anti-prolifératives. L'AMM dans le cancer colique métastatique a été obtenue en 2013. Il s'administre par voie orale, à la dose de 160 mg par jour, pendant 3 semaines sur 4 .

b. Médicaments ciblant la voie du récepteur de L'EGF (EGF-R) : [161]

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, Epidermal Growth Factor Receptor) ou HER1, fait partie de la famille des récepteurs transmembranaires HER, à activité tyrosine kinase. L'EGFR est activé par la fixation au domaine extracellulaire, de ligands de la famille des facteurs de croissance EGF. Cela entraîne une homo- ou une hétéro-dimérisation des récepteurs avec d'autres membres de la famille HER, tels que HER2, HER3 ou HER4. La formation d'homo- ou d'hétérodimères conduit à une autophosphorylation du domaine intracellulaire à tyrosine kinase, ce qui active des voies de signalisation en aval, notamment la voie des kinases RAS/RAF/ MAP et la voie PI3K/AKT/mTOR. Ces voies de signalisation sont impliquées dans la plupart des processus cellulaires. La voie de l'EGFR est fréquemment dérégulée dans la carcinogenèse colique, par la surexpression du récepteur ou de ses ligands, ou via des mutations activatrices du domaine kinase, ce qui en fait une cible thérapeutique dans les cancers colorectaux. Le cétuximab et le panitumumab sont deux anticorps monoclonaux qui se fixent au

domaine extracellulaire de l'EGFR et inhibent ainsi la dimérisation des récepteurs et la transduction du signal. Ils sont commercialisés dans le cancer colorectal métastatique lorsque la tumeur présente une forme sauvage du gène RAS. En effet, les mutations de K-RAS entraînent une activation de la voie de l'EGFR en aval du récepteur, et dans ce cas, les cellules tumorales sont résistantes au blocage de l'EGFR. Les mutations de N-RAS sont également prédictives de non-réponse. Cette famille de médicaments est donc réservée aux cas de tumeurs non mutées sur la voie RAS, ce qui représente environ 50 % des cancers colorectaux métastatiques.

- **Le cetuximab: (Erbix®)** C'est un anticorps monoclonal anti-EGFR chimérique administré en perfusion hebdomadaire. Il bloque la porte d'entrée dans la cellule aux facteurs de croissance cellulaire. Ils empêchent ainsi une cascade de réactions qui aurait aboutit à la croissance cellulaire et à sa division. Le schéma initial du cetuximab était une administration par voie intraveineuse à la dose de 400 mg/m² en dose de charge puis 250 mg/m² chaque semaine. Il a obtenu l'AMM en 2004. Une administration toutes les 2 semaines est possible à la dose de 500 mg/m² en perfusion IV de 2 heures pour la première cure puis de 1 heure pour les cures suivantes en cas de bonne tolérance.
- **Panitumumab (Vectibix®)** :6 mg/kg tous les 14jchez les patients dont le statut du gène KRAS tumoral est non muté (type sauvage) bloque la voie de signalisation de l'EGFR et recrute des cellules immunes effectrices contre les cellules tumorales rendant possible une cytotoxicité médiée par les cellules dépendantes des anticorps .il a eu l'AMM en France en décembre 2007. Le panitumumab s'administre par voie intraveineuse à la dose de 6 mg/kg tous les 14 jours.

4-2 Résultats :

a. Comparaison des résultats publiés de bevacizumab :

Dans notre série ,14 patients ont pu bénéficier d'un traitement antiangiogénique par le bevacizumab (AVASTIN®).avec un taux de réponse de 34,6 % et une survie médiane de 12 ,3 mois.

En 1 ère ligne de traitement du CCM, le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui bloque l'angiogenèse en formant des complexes avec le VEGF. En combinaison avec l'IFL (irinotecan 125 mg/m², 5-FU en bolus 500 mg/m², AF 20 mg/m² selon un schéma hebdomadaire 4 semaines /6 de Saltz), en première ligne de traitement, une étude de phase III [162] a montré que les patients métastatiques randomisés dans le bras IFL et bevacizumab avaient significativement plus de réponse que les patients du bras IFL et placebo (44,9% vs 34,7%). la survie sans progression était significativement améliorée (10,6 vs 6,2 mois) de même que la survie globale (20,3 vs 15,6 mois). Les toxicités principales de grade 3-4 n'étaient pas significativement différentes et étaient représentées par une diarrhée (33 vs 25 %) et une neutropénie (37 vs 32 %). Le profil de toxicité propre au bevacizumab se caractérisait par une hypertension artérielle grade III (22,4 vs 8,3 %), plus fréquente mais contrôlable par thérapeutiques orales. Les manifestations thrombo-emboliques (19,3 vs 16,1 %) ou hémorragiques (3,1 vs 2,5 %) n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Six patients (1,9%) du bras bevacizumab ont présenté une perforation digestive.

En 2 ème ligne de traitement du CCM, les résultats d'une autre étude [163] regroupant 579 patients porteurs d'un CCM prétraités par irinotecan seul ou associé à un schéma de 5-FU, randomisés entre FOLFOX-4 (LOHP 85 mg/m² J1, AF 200 mg/m² IV 2 heures, 5-FU 400 mg/m² en bolus et 600 mg/m² en perfusion continue J1-2, toutes les deux semaines) et FOLFOX-4 et bevacizumab (10 mg/kg). La médiane de survie globale est de 12,5 mois pour l'association FOLFOX et bevacizumab et de 10,7 mois pour le FOLFOX seul. Des hypertensions artérielles, des hémorragies et des neuropathies sensitives de grade 3-4 semblent être associées à l'utilisation de bevacizumab dans cette population de patients. Le bevacizumab n'augmente pas la toxicité du FOLFOX-4. Les épisodes hémorragiques semblent être corrélés à la dose de bevacizumab.

Le bevacizumab associé à une chimiothérapie à base d'irinotecan, augmente significativement le taux de réponse ainsi que sa durée, la survie sans progression et la survie globale.

b. Comparaison des résultats publiés de l'aflibercept :

L'essai VELOUR [164] a ainsi comparé une chimiothérapie standard, FOLFIRI, à la combinaison FOLFIRI plus aflibercept IV 4mg/kg chez des patients métastatiques en progression après une première ligne de chimiothérapie à base d'oxaliplatine, que celle-ci ait été associée ou non avec le bevacizumab. Cette étude est positive pour son objectif principal, la survie globale, qui atteint 13,5 mois (vs 12,06 mois). Il est par ailleurs intéressant de constater que ce bénéfice en survie en faveur de la combinaison Folfiri-aflibercept augmente avec le temps et pourrait atteindre 4,4 mois après 22,28 mois de suivi médian

L'étude VELOUR est également positive pour la survie sans progression (6,9 mois vs 4,67 mois) et pour le taux de réponse objective (19,8% contre 11,1%). «Sur base de ces résultats, il est clair que cette combinaison thérapeutique est une nouvelle option en 2^{ème} ligne». Il a également été observé dans un cadre sécuritaire intéressant, la prévalence de l'hypertension artérielle diminuant régulièrement avec le temps, au même titre d'ailleurs que la protéinurie

L'une des forces de VELOUR est que cette étude avait prévu l'analyse des données du sous-groupe de patients qui avaient reçu du bevacizumab en première ligne (environ 30%). L'aflibercept était ainsi le premier anti-angiogénique à démontrer un bénéfice après progression sous bevacizumab . L'analyse par sous-groupe a montré que le bénéfice de l'aflibercept était observé chez les patients n'ayant pas reçu de bevacizumab antérieurement (n = 853) et qu'il existait également une tendance, chez les patients ayant progressé sous un premier traitement contenant du bevacizumab (n = 373).

c. Comparaison des résultats publiés de régorafénib :

L'évaluation de l'apport thérapeutique du régorafénib (STIVARGA) est issue d'une étude (étude CORRECT) pivot randomisée en double aveugle ayant comparé régorafénib au placebo.

Dans le groupe régorafénib par rapport au groupe placebo :

- la médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 6,4 mois vs 5 mois), soit un gain de 1,4 mois.

- la médiane de la survie sans progression a été 1,9 mois vs.1,7 mois, soit un gain de 6 jours en faveur du régorafénib.
- une stabilisation de la maladie a été observée chez 42,8% vs 14,5%.

Les principaux événements indésirables les plus fréquemment observés avec régorafénib par rapport au placebo ont été : fatigue (63 % vs 46%), syndrome main-pied (47,0% vs 7,5%), diarrhée (43% vs 17%), perte de poids (32% vs 11 %), dysphonie (32 % vs 6 %) , hypertension (30 % vs 8 %), rash cutané ou desquamation (29% vs 5%), mucosite ou stomatite (29% vs 5 %), fièvre (28 % vs 15%), hyperbilirubinémie (20% vs 9%), hémorragies (20%vs 7%) et infections (25% vs 14 %). [160]

d. Comparaison des résultats publiés de cétuximab :

C'est un anticorps monoclonal chimérique qui inhibe le récepteur de l'EGF. Il est à l'heure actuelle le premier et le seul anticorps monoclonal ciblant l'EGFr et avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de 1^{er} et de 2^{es} lignes CCM, en association avec les chimiothérapies conventionnelles précédemment décrites. En 1^{ère} ligne de traitement du CCM Combiné à une chimiothérapie associant 5FU, acide folinique et irinotecan chez des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique, on observe un taux de réponse de 44 % [160]. Dans une étude de phase I / II multicentrique [165] regroupant 52 patients exprimant l'EGFr, le cétuximab couple au FOLFIRI a été évalué. 43 % des patients évaluables ont présenté une réponse partielle et 45 % une maladie stable, soit un contrôle de la maladie dans 88 % des cas. Les toxicités (grade 3-4) les plus fréquemment observées ont été la leucopénie (7 %), la diarrhée (4 %), les vomissements (1 %), et les éruptions cutanées (7 %). L'association du cetuximab avec le protocole FOLFOX-4 a été évaluée au cours de l'étude de phase II ACROBAT [166] . Les résultats sont parmi les meilleurs jamais observés dans cette indication.

En 2^e ligne de traitement du CCM En échec d'une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base d'irinotecan, l'analyse intermédiaire de l'étude EXPLORE de phase III [167] , comparant l'association cetuximab (dose initiale de 400 mg/m² puis dose d'entretien hebdomadaire de 250 mg/m²) et FOLFOX-4 toutes les deux semaines [bras A] vs FOLFOX-4 seul toutes les deux

semaines a évalué la tolérance de cette association sur les 40 premiers patients. Les toxicités du bras A ne semblent pas majorées par rapport à celles observées dans le bras B. Aussi, les premières conclusions sont en faveur de l'innocuité de l'association. Couplé à l'irinotecan chez des patients porteurs d'un CCM échappant à une chimiothérapie à base d'irinotecan, le cetuximab permet d'obtenir des taux de réponse de 17 %.

Chez les patients souffrant de CCM, le cetuximab permet, en cas de résistance à l'irinotecan et en association avec ce dernier, un meilleur contrôle de la maladie et un allongement du temps sans progression mais sans augmentation de la survie. [168]

e. Comparaison des résultats publiés de panitumumab :

Deux essais de phase III randomisés et présentés au congrès de l'ESMO en 2009 étudient l'ajout du panitumumab à une association de type FOLFOX en 1ère ligne ou de type FOLFIRI en 2ème ligne. Les résultats d'efficacité semblent satisfaisants et significativement supérieurs en termes de survie sans progression. Les taux de réponse semblent être augmentés par l'ajout de panitumumab, avec Survie sans Progression médiane de 9.6 mois vs 8 mois et un Taux de Réponse 55% vs 48%. [169, 170]

5. Chimiothérapie intra-artérielle (CIAH) : [171]

De nombreux essais ont été réalisés pour évaluer l'efficacité de la CIAH, avec le plus souvent administration de fluoropyrimidine (FUDR) par pompe implantée (infusaid). Cette méthode permet d'obtenir une forte concentration de drogue en intratumorale avec une faible concentration systémique. Cependant, les limites de la CIAH restent : la nécessité d'un geste chirurgical pour mettre en place un cathéter, le risque d'évolutivité extrahépatique (qui concerne un patient sur deux, peut toucher des sites inhabituels). La nécessité d'une intervention chirurgicale pour poser le cathéter et le taux non négligeable de complications (hépatite chimique, sclérose biliaire, thrombose du cathéter, ulcération duodénale et hémorragie) font de cette procédure, une technique à n'utiliser que par des équipes entraînées. Ses meilleures

indications résident dans les métastases hépatiques isolées, envahissant moins de 50 % du foie, permettant ainsi ultérieurement une résection hépatique secondaire partielle.

Une méta-analyse reprenant 7 études de phase III comparant une chimiothérapie intra-artérielle hépatique par Fudr à une chimiothérapie intraveineuse par 5-FU montre des taux de réponse de respectivement 41 % et 14 % avec une tendance non significative à l'amélioration de la survie (15 mois versus 11 mois) .

6. Chimiothérapie intra-portale ; [171]

Son but est essentiellement de stériliser les micro-métastases qui sont vascularisées essentiellement par le système porte. La perfusion peut se faire après reperméabilisation de la veine ombilicale ou par un cathéter placé dans le tronc gastro-colique de Henlé. Les résultats des rares études disponibles utilisant la chimiothérapie intra-portale à titre palliatif ou en traitement adjuvant après exérèse de métastases n'ont montré aucune efficacité en terme de survie.

7. Immunothérapie :[172 ,173]

L'efficacité de l'immunothérapie non spécifique ou spécifique adjuvante n'a pas encore été prouvée dans le cancer du côlon, cependant les défenses immunitaires semblent jouer un rôle dans la survenue des récives.

Les immunothérapies non spécifiques utilisant le BCG, la cimétidine ou le Lévamisole (un antihelminthique possédant un effet immunomodulateur) sont peu efficaces, et ne peuvent pas être recommandées en dehors d'essais cliniques.

L'immunothérapie active spécifique utilise comme cible les antigènes associés à la tumeur. La vaccinothérapie consiste à injecter au patient des cellules tumorales irradiées associé à un agent d'amplification de la réponse immunitaire.

La perfusion d'anticorps monoclonal 17 A (Panorex) après chirurgie versus chirurgie seule pour des cancers coliques de stade 3 a permis une diminution significative du risque relatif de récurrence locale.

Un anticorps anti-idiotypique qui stimule l'épitope de l'ACE a été développé. Cet anticorps est responsable d'une réponse immunitaire cellulaire T, mais n'induit aucune régression tumorale en situation métastatique et de ce fait il est actuellement évalué en cas de maladie résiduelle minime.

8. Stratégie thérapeutique :

8-1 Métastases hépatiques résécables :

La chirurgie doit être envisagée d'emblée car c'est le seul traitement à visée curative.(Figure XVIII) Néanmoins, la prise en compte des facteurs pronostiques négatifs chez un malade donné, l'efficacité plus grande de la chimiothérapie ont fait émerger des nuances dans la prise en charge des malades résécables. De plus en plus, l'évolutivité de la maladie tumorale est prise en compte dans le « timing » de la décision chirurgicale et l'utilité d'une chimiothérapie première peut se discuter dans au moins quatre situations cliniques.

Dans les formes multinodulaires (≥ 5 nodules), il semble que la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante améliore le pronostic [174]. Dans les cas de résécabilité douteuse (classe II), une chimiothérapie première peut permettre la réalisation d'une hépatectomie moins importante, plus satisfaisante au plan carcinologique, moins risquée et permettant plus facilement la réalisation de résections itératives ultérieures [175]. Dans les situations d'évolutivité tumorale rapide, l'intérêt d'une Chimiothérapie néoadjuvante est d'utiliser une période de traitement pour tester l'agressivité du cancer, sa réponse au traitement, éléments qui reflètent la biologie tumorale, non encore directement appréciable en pratique courante. Nous avons récemment étudié cet aspect sur un groupe de 131 patients ayant au moins quatre MHCC et opérés après une chimiothérapie néoadjuvante d'« épreuve » [175]. Après un suivi médian de

30 mois, la survie globale à 5 ans des patients progressant sous chimiothérapie n'était que de 8 % alors qu'elle était respectivement de 37 et 30 % chez les malades répondeurs ou stables. Ces différences de survie étaient significatives entre le groupe des patients progressant sous chimiothérapie et ceux qui étaient stables ou répondeurs, et la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante s'est révélée être un facteur indépendant de la survie globale et sans récurrence.

Dans les MHCC synchrones, l'utilisation et la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante après la résection de la tumeur primitive colique peut aussi être une source d'amélioration de la survie après résection des métastases hépatiques. Dans une étude [176] sur 52 patients, avec un suivi médian de 30 mois, les patients ayant répondu à une chimiothérapie néoadjuvante après résection de la tumeur primitive avaient une survie globale après hépatectomie de 87 % à 5 ans contre 38% chez ceux qui avait progressé sous chimiothérapie [176]. La survie à 5 ans des patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie était la même (38 %) que pour ceux qui n'avaient pas répondu au traitement.

Au total, même s'il n'existe en l'état actuel aucune étude prospective randomisée justifiant formellement l'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante dans les MHCC résécables, il existe des arguments en faveur de son utilisation, dans certaines situations. L'efficacité croissante de la chimiothérapie et les bons résultats obtenus chez les malades initialement non résécables et qui le deviennent grâce à la chimiothérapie, viennent renforcer ces convictions. L'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des malades présentant des facteurs de pronostic défavorable, permet aussi de mieux sélectionner ceux pour lesquels la chirurgie a le plus de chances d'apporter un réel bénéfice de survie. Reste cependant à bien évaluer la toxicité potentielle que peut comporter la chimiothérapie sur le foie et son impact sur les complications de la chirurgie des métastases. Les premiers travaux révèlent qu'une toxicité existe [177], mais que son impact sur la morbidité postopératoire est limité [178].

Dans notre série, les 4 malades ayant des MH isolées synchrones ont bénéficié d'une chirurgie métastatique. La résection chirurgicale des métastases synchrones était combinée à celle de la tumeur primitive dans 3 cas suivie d'une chimiothérapie, alors qu'elle était différée

dans un cas après avoir reçu une chimiothérapie d'induction, le geste a consisté en une métastasectomie chez tous les malades.

Recommandations de l'ANAES :

- Le diagnostic certain préopératoire d'adénopathies métastatiques locorégionales est une contre indication à la chirurgie d'emblée.
- La découverte de métastases pulmonaires doit pousser à vérifier le caractère isolé des deux localisations, et d'envisager dans ce cas une double chirurgie curative : temps hépatique premier puis thoracique.
- L'existence d'une localisation extra hépatique extra abdominale, non pulmonaire, contre indique la résection hépatique.

Le type de la résection hépatique n'importe pas pourvu que la résection soit complète. Une marge de sécurité d'au moins 1 cm est souhaitable, cependant il vaut mieux réséquer avec une marge plus étroite que de laisser une métastase en place. Le choix entre tumorectomie et hépatectomie réglée dépend du nombre et du siège des lésions. L'utilisation de clampages vasculaires permet de limiter les pertes sanguines.

Après l'exérèse des métastases des examens de surveillance répétés tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois peuvent détecter d'éventuelles récurrences susceptibles d'être traitées par une nouvelle résection. L'intérêt d'une chimiothérapie postopératoire n'est pas démontré à ce jour mais des essais prospectifs doivent être poursuivis. [179],

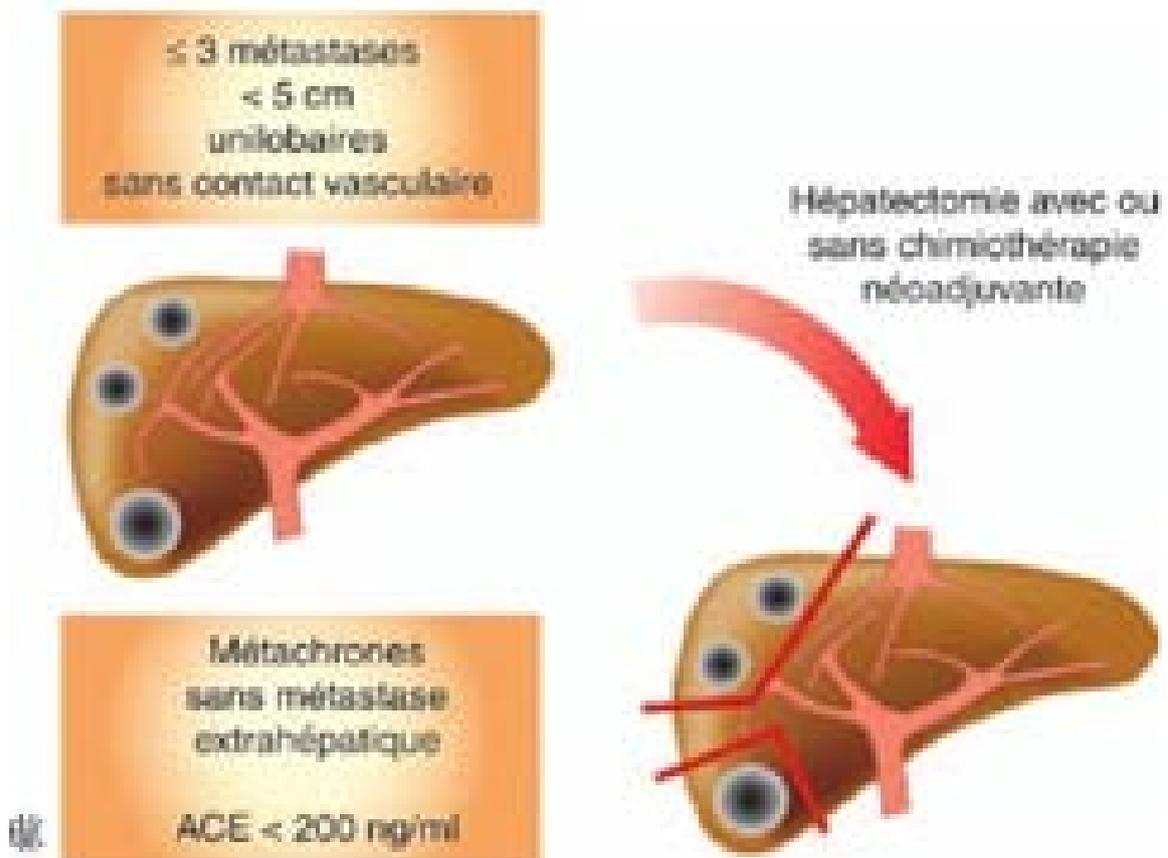
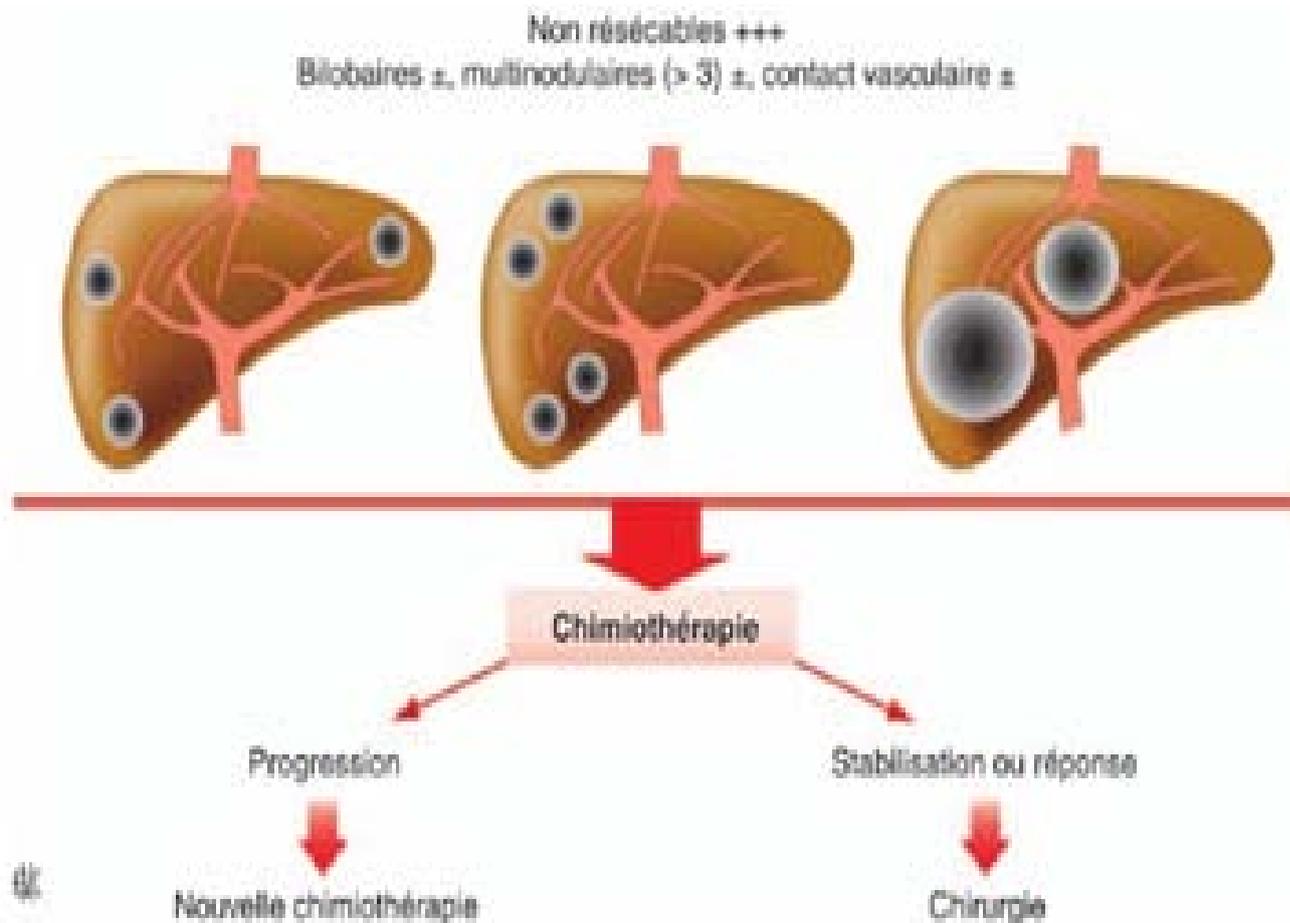


Figure XVIII Situation pour laquelle les métastases hépatiques peuvent être réséquées sans chimiothérapie préopératoire.

8-2 Métastases hépatiques non résécables ; [25]

L'efficacité des chimiothérapies générales en terme de survie est modeste et l'administration de tels traitements, en raison de leur morbidité, ne doit pas être systématique. Dans les cas, où il n'existe aucune maladie extra-hépatique, chez des patients jeunes à l'état général conservé, divers traitements locaux peuvent avoir une efficacité en terme de réponse tumorale et de confort mais l'efficacité en terme de survie n'est pas démontrée. (Figure XIX)



**Figure XIX: Stratégie oncochirurgicale
en présence de métastases hépatiques non résecables d'emblée.**

VI. FACTEURS PRONOSTIQUES : [180, 181, 182, 183]

Le stade du cancer primitif apparaît comme l'un des facteurs pronostique les plus importants. Dans la série de l'association française de chirurgie le taux de survie à 5 ans passe de 33% en l'absence d'atteinte ganglionnaire à 70% lorsque des ganglions péricoliques sont envahis, et de 35 % si la séreuse n'est pas atteinte à 20% si elle est envahie.

Le pronostic paraît meilleur en cas de métastases métachrones apparues plus de 1 an après la résection du cancer primitif mais cela n'est pas retrouvé dans toutes les études.

La taille des lésions influe également sur le pronostic. Dans la série de l'association française de chirurgie le taux de survie à 5 ans passe de 29% en deçà de 5 cm à 24% au delà. Des résultats similaires sont trouvés dans la plupart des études uni variées mais pas dans d'autres.

Il en va de même pour le nombre des métastases avec une survie meilleure lorsqu'elles sont inférieures à 4 bien que quelques études ne trouvent pas de différence .La localisation uni ou bilobaire ne paraît pas avoir d'incidence pronostique.

Plusieurs travaux notent une relation linéaire entre le taux d'ACE et la survie sans récurrence. Dans la série de l'association française de chirurgie, la survie à 5 ans pour un taux d'ACE à 5ng/ml est de 30% et de 18% pour un taux supérieur à 30ng/ml .

La marge de parenchyme hépatique sain réséqué avec la métastase est un des facteurs pronostiques les plus importants. Dans l'enquête de l'association française de chirurgie, la survie à 5 ans passe de 30 à 15% et le taux de survie sans récurrence de 17 à 7% si la marge est inférieure à 1cm. Toutefois le taux de survie à 5 ans lorsque la marge de résection est inférieure à 1 cm (15 %) reste supérieur à celui des malades pour qui la résection est incomplète (0%), l'impossibilité technique de disposer d'une marge supérieure à 1 cm ne doit donc pas constituer une contre-indication formelle à l'exérèse

Le choix du type de résection ne doit donc dépendre que de la taille du nombre, du siège, de la surface de la tranche de section et du volume du foie restant après hépatectomie.

Le rôle des transfusions sur le pronostic est encore débattu, elles pourraient être associées à une augmentation du taux de récurrence . Les analyses multivariées rapportées dans la littérature semblent confirmer le rôle pronostique des facteurs suivants : stade de la tumeur primitive, délai d'apparition des métastases hépatiques, dissémination extra-hépatique, nombre et taille des métastases, taux d'ACE pré-opératoire, toutes ces variables étant indépendantes et associées à une différence de survie.

Selon Elias D L'acte chirurgical a une répercussion sur la croissance et sur l'implantation des métastases.

L'acte chirurgical se caractérise dans tous les cas par une immunodépression passagère, par l'augmentation importante du nombre des cellules tumorales circulantes pendant l'intervention, et par l'activation des processus de cicatrisation qui mettent en jeu des facteurs de croissance dont profitent également les cellules tumorales. Les pertes sanguines sont également immunodéprimantes et les transfusions sanguines allogéniques qui les accompagnent induisent un micro-chimérisme favorable aux récives tumorales. Ces constatations sont d'ailleurs à l'origine de l'utilisation actuelle d'immunostimulation péri-opératoire et de chimiothérapies péri-opératoires.

VII.SURVEILLANCE : [184 ,185]

Elle a pour but d'augmenter la survie, par la recherche d'adénomes et de nouveaux cancers colorectaux, par la découverte à un stade précoce des récives de la maladie cancéreuse, permettant une nouvelle résection à visée curative.

Elle n'a d'intérêt que chez les patients capables de supporter une nouvelle intervention ou une chimiothérapie .Elle est basée sur :

1. Examen clinique :

Chaque visite doit comporter une recherche systématique de symptômes évocateurs de récive, et un examen physique complet .

Cette surveillance identifierait 20 a 50 % des récives. Cependant, près de la moitié des récives sont diagnostiquées dans l'intervalle des examens programmes, nécessitant une information du malade sur les symptômes d'alerte devant le conduire a consulter .

2. Dosage de l'antigène carcinoembryonnaire :

L'élévation de son taux a plus de 5 ng/mL a une sensibilité de 60 à 90 %, et une spécificité de 85 à 95 % pour le diagnostic de récive. Il en est le premier indicateur dans 60 à 75 % des cas, précédant de 3 a 8 mois les signes cliniques ou radiologiques.

La normalisation de son taux après chirurgie curative peut n'être obtenue qu'après un recul de 6 à 8 semaines.

L'avantage, en termes de survie des malades soumis à une surveillance régulière de l'ACE, n'est pas démontré, et le taux de résections curatives chez ces malades reste modeste.

3. Radiographie pulmonaire et échographie abdominale :

La sensibilité de la radiographie pulmonaire pour le diagnostic des métastases pulmonaires est faible, de l'ordre de 50 %, et son intérêt dans le dépistage systématique des métastases asymptomatiques n'est pas démontré.

Le faible coût de l'échographie abdominale et son innocuité en font un examen adapté à une stratégie de dépistage.

4. Autres examens morphologiques :

Le recours aux examens plus invasifs ou plus coûteux (TDM abdominale, IRM, PET-scan ou immunoscintigraphie) n'est justifié qu'en cas de difficulté technique rencontrée avec les examens standards, de doute ou d'exploration négative devant un signe d'alerte inexplicé, comme une augmentation de l'ACE .

5. Rythmes de surveillance :

La conférence de consensus française de 1998 propose la réalisation d'un examen clinique tous les 3 mois les 2 premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans. Une échographie abdominale est recommandée tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans, puis tous les ans pendant 2 ans, et une radiographie thoracique annuelle pendant 5 ans. Une coloscopie est à programmer à 3 ans, à condition que l'exploration colique ait été complète, puis tous les 5 ans si elle est normale. En cas de découverte conjointe de trois adénomes ou plus, dont un de plus de 1cm ou présentant un contingent villositaire, la coloscopie est à programmer 1 an après

l'intervention. La surveillance endoscopique après 75 ans n'est à poursuivre que si l'état clinique et l'espérance de vie le justifient.

VIII. PRÉVENTION ET DÉPISTAGE :

1. La prévention :[41]

Le cancer du côlon se caractérise par un développement suffisamment lent, il paraît logique de supposer qu'un diagnostic et une intervention chirurgicale à un stade plus précoce, lorsque les symptômes ne sont pas encore manifestés, permettraient de guérir un nombre accru de patients.

La prévention primaire du cancer colique par modification des habitudes alimentaires implique une augmentation de la consommation des fruits et légumes et un apport calorique adapté, un maintien de l'activité physique, une éviction des viandes et des graisses carbonisées et une limitation de l'utilisation de l'alcool et du tabac.

L'effet préventif des AINS de l'aspirine et du Sulindac est établi quoique leur effet reste suspensif.

La prévention des cancers du côlon est théoriquement possible grâce au diagnostic et à l'ablation des lésions précancéreuses que sont les polypes adénomateux, le dépistage apparaît dès lors comme un moyen simple de réduire la mortalité par cancer colique. Le dépistage peut s'adresser à deux types de sujets :

- les sujets à risque moyen de cancer colique que sont les sujets des deux sexes âgés de plus de 50 ans,
- les sujets à haut ou à très haut risque que sont les individus aux antécédents personnels ou familiaux de tumeurs colorectales, ainsi que ceux aux antécédents de colite inflammatoire au stade de pancolite.

2. Le dépistage : [186 ,187]

2-1 Les conditions du dépistage :

Un certain nombre de conditions doivent être considérées comme nécessaires à la réalisation d'un programme de dépistage :

La maladie doit être fréquente et associée à une morbidité et une mortalité importantes.

L'histoire naturelle de la maladie doit être connue et permettre d'envisager un dépistage alors que la maladie est à un stade peu avancé ou lors de la phase précancéreuse.

Les traitements appliqués aux sujets dépistés doivent être plus efficaces que ceux réalisés sur des lésions diagnostiquées au stade symptomatique.

Le test de dépistage doit remplir une multitude de conditions :

- ✚ Avoir une bonne capacité discriminante et détecter l'affection à un stade précoce. Il doit être efficace et permettre une réduction de la mortalité et/ou de la morbidité liée à la maladie.
- ✚ Ne pas avoir d'inconvénients majeurs notamment en terme d'effets secondaires et de complications.
- ✚ Avoir une acceptabilité élevée dans la population cible.
- ✚ Être efficient et avoir un rapport coût/efficacité favorable.

2-2 Moyens et indications :

a. Sujets à risque moyen :

Dans cette catégorie se trouvent 90% de la population, il s'agit de personnes sans antécédent personnel ni familial connu de tumeur colorectal, sans maladie inflammatoire chronique de l'intestin et sans symptôme évoquant une maladie intestinale, notamment sans rectorragie.

Dans ces conditions, le risque cumulatif de cancer colorectal sur toute la vie est estimé à environ 5%.

a-1 Recherche de sang occulte dans les selles :

On a aujourd'hui les résultats de quatre études prospectives, contrôlées, randomisées établissant l'efficacité d'un dépistage de masse basé sur le test Hemoccult : Deux prélèvements sur trois selles consécutives en préconisant un régime riche en résidus et une éviction de l'alimentation de viandes saignante et de la vitamine C qui positivent le test, la lecture se fait dans les 12 heures.

La réduction de la mortalité par cancer colorectal est d'environ 15-33% après 10 ans, avec un test Hémoccult fait tous les 1 à 2 ans chez les personnes de 45 à 75 ans suivi en cas de positivité par une coloscopie totale.

Le taux de positivité est de 2 à 3% lors du premier dépistage. En cas de positivité, la coloscopie découvre un cancer dans environ 8% des cas (limité à la paroi dans trois quarts des cas), un adénome dans 35% des cas (de plus de 1cm une fois sur deux)

a-2 La rectosigmoidoscopie :

N'est pas recommandée actuellement en France, mais elle l'est aux états unis, à un rythme quinquennal à partir de 50 ans, associée à un test Hemoccult annuel.

a-3 La coloscopie :

Est sans doute le moyen le plus efficace de dépistage des tumeurs coliques. Appliquée massivement aux personnes de plus de 50 ans et répétée tous les 10 ans, elle réduirait de façon maximale la mortalité spécifique.

 **Nouvelles techniques :**

Sont en cours d'évaluation : Recherche de mutations communes des gènes Kras, p53 et APC faisable dans les selles ayant une sensibilité (75%) et une spécificité (100%), non seulement pour la détection des cancers mais aussi des adénomes de plus de 1cm, la coloscopie virtuelle.

b. Sujets à risque élevé :

Cette population comporte les personnes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal et celles atteintes de maladies inflammatoires chroniques du côlon au stade de pancolite.

✚ Antécédents personnels de cancer colorectaux :

Dans le cas d'antécédents de CCR ou d'adénome unique supérieur à 1 cm, d'adénomes avec contingent villositaire, une coloscopie est effectuée à 3 ans, et si elle est normale, 5ans après.

✚ Antécédents familiaux de cancers colorectaux :

Les parents au premier degré de malades atteints de cancer colorectal ont un risque doublé à triplé, avec un seul parent du premier degré atteint, multiplié par 8 si deux parents sont atteints, le risque à 40 ans étant similaire à celui de sujets âgés de 50 ans.

Les recommandations françaises sont de conseiller une coloscopie de dépistage chez tout apparenté au premier degré d'un malade atteint de cancer colorectal avant 60 ans, ou si deux parents au premier degré sont atteints de cancer colorectal quelque soit l'âge du diagnostic. La coloscopie est faite à partir de l'âge de 45 ans, ou 5ans avant l'âge du diagnostic cas index. Après une coloscopie normale une surveillance tous les 5ans est suffisante.

✚ Maladies inflammatoires de l'intestin au stade de pancolite :

Le risque de cancer augmente dans la rectocolite hémorragique, mais aussi dans la maladie de Crohn, d'autant plus que la maladie est étendue et la durée d'évolution plus longue. Un dépistage fondé sur la coloscopie complétée de biopsies étagées nombreuses est recommandé tous les 2 ans chez les malades ayant une colite étendue (incluant l'angle colique gauche) de plus de 10 ans d'évolution.

c. Groupe à risque très élevé :

✚ La polypose adénomateuse familiale :

Est responsable d'environ 1% des cancers colorectaux. Elle est due à des mutations du gène APC, transmise sur le mode autosomique dominant. La survenue des adénomes puis des cancers est liée à l'acquisition de la copie normale du gène APC.

Des centaines ou des milliers de polypes surviennent sur l'ensemble du côlon (les premiers à 16 ans en moyenne), et la survenue d'un cancer est inéluctable en moyenne à l'âge 39 ans. Des atteintes extra coliques diverses tumorales ou non sont possibles. La mutation responsable peut être identifiée chez 90% des sujets atteints permettent un dépistage familial orienté/diagnostic génétique vers 10 -12 ans recherchant la présence de la mutation identifiée chez le parent atteint, puis rectosigmoidoscopie annuelle chez les sujets porteurs de la mutation. Une colectomie totale avec anastomose iléo anale avec réservoir, est généralement réalisée après la fin de la croissance.

✚ Syndrome du cancer du côlon non polyposique :

Le risque de cancer du côlon est de 80%, le diagnostic étant fait en moyenne à 44 ans établis selon les critères d'Amsterdam. Le dépistage (coloscopie tous les 1 à 2 ans) doit être commencé à 20 -25 ans (ou plutôt si un cancer plus juvénile a été observé dans la famille) chez les parents porteurs de la mutation identifiée ou chez tous les parents si la mutation n'a pu être identifiée. Les autres organes potentiellement atteints doivent également être régulièrement surveillé Examen gynécologique annuel après l'âge de 30 ans, échographie endovaginale et biopsies endométriales dirigées, FOGD, échographie rénale).

A côté des syndromes HNPCC typiques répondant aux critères d'Amsterdam, existent des agrégations familiales moins marquées, ou bien des cas isolées juvéniles ayant certaines de caractéristiques des cancers du syndrome, où la recherche directe de mutations des gènes des mésappariements de l'ADN est peu rentable. Il est alors judicieux de rechercher d'abord sur un fragment de tumeur l'existence d'erreurs de réplication (détermination du phénotype RER) et de ne faire un diagnostic génétique que si le phénotype RER + est présent.

✚ Polyposes hamartomateuses :

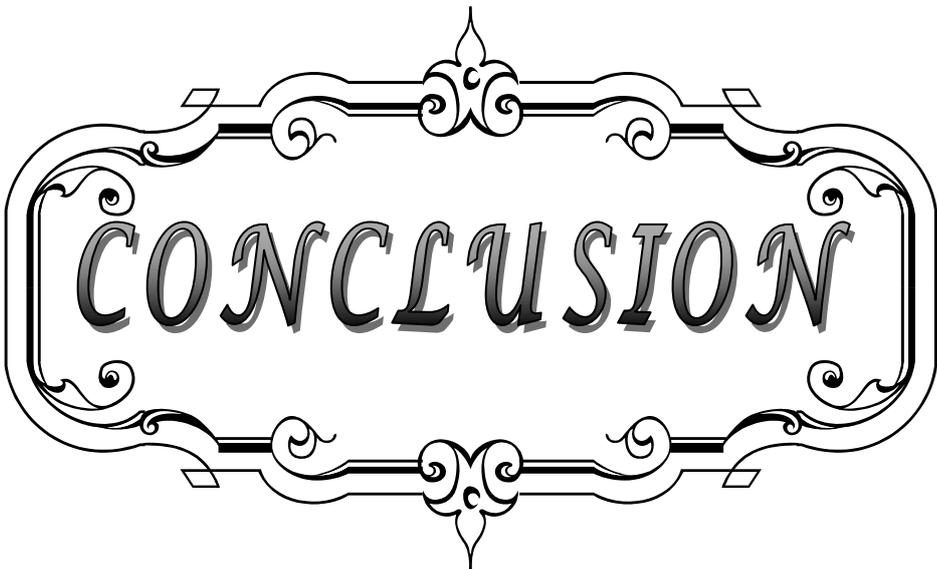
Beaucoup plus rares, elles sont également transmises sur le mode autosomique dominant. La première coloscopie a habituellement lieu dans l'enfance, à l'occasion de symptômes, et doit être répétée au moins tous les 3 ans en fonction du nombre des polypes.

✚ Syndrome de Peutz Jehers :

Il est dû à des mutations du gène sérine thréonine kinase 11 (SKT11). Il est caractérisé par une lentiginose, notamment péribuccale, et des polypes caractéristiques atteignant surtout l'intestin grêle, mais aussi le côlon et l'estomac, et un risque élevé de tumeurs extra digestives.

✚ Polypose juvénile

Elle est due à des mutations portant soit sur le gène SMAD4 :DPC4, soit sur le gène PTEN. Le risque de cancer colique (50% sur toute la vie) est lié à l'existence de contingents adénomateux dans certains polypes.



CONCLUSION

Les cancers coliques en phase métastatique, comme d'autres néoplasies avancées, ne relèvent malheureusement, que d'un traitement palliatif. La chirurgie, quand elle est indiquée, se résume à des résections hépatiques limitées ou à des gestes de dérivation digestives. En effet, le traitement à ce stade d'évolution repose en très grande partie sur la chimiothérapie anticancéreuse. Les résultats en sont modestes mais permettent parfois de prolonger la survie des patients.

L'usage du 5FU seul ou en combinaison est presque de tradition dans les cancers coliques. La séquence optimale des lignes de chimiothérapie successives n'est pas clairement établie. Plusieurs molécules sont utilisables en première ligne (oxaliplatine, irinotécan, raltitrexed ...). Deux attitudes peuvent adoptées : l'utilisation en première ligne d'un protocole à base de 5FU et d'AF et le recours aux nouvelles molécules en cas d'échappement thérapeutique, ou l'utilisation d'emblée des nouvelles molécules. La seconde attitude permet d'augmenter les chances de résécabilité de métastases hépatiques en raison du taux de réponse objective plus élevé.

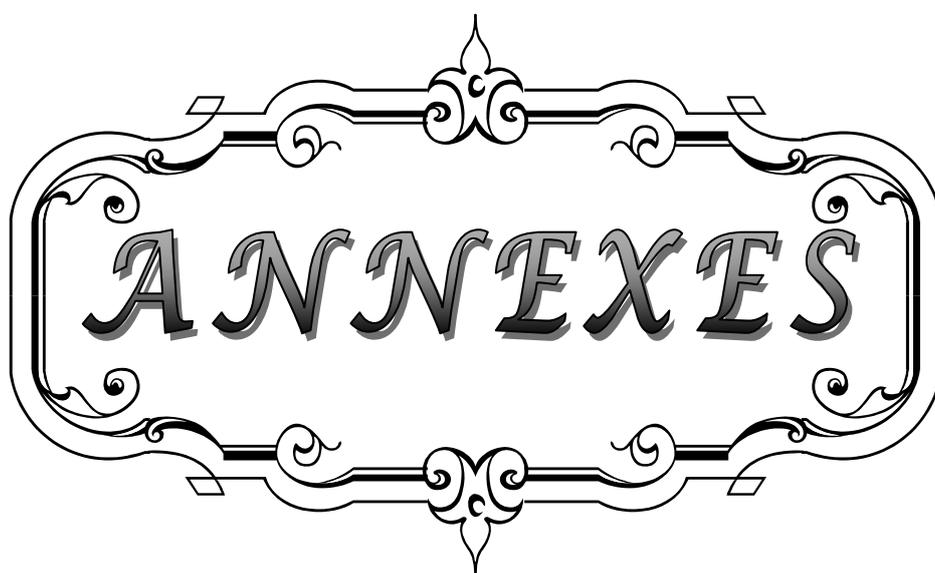
De nouvelles classes de médicaments ont fait leurs preuves, il s'agit d'anticorps monoclonaux comme le bévacizumab (Avastin®) ou le cétuximab (Erbix®).

Ces molécules ne sont pas des chimiothérapies (peu spécifiques). Ils se distinguent des chimiothérapies par leurs cibles bien identifiées et par les effets secondaires qui en découlent qui n'ont rien à voir avec ceux des chimiothérapies (c'est-à-dire l'aplasie ou l'alopecie ou encore les troubles digestifs). Ces médicaments rentrent dans le nouveau groupe des biothérapies ciblées. Ils ciblent en effet les vaisseaux tumoraux ;

Des effets vasculaires ou hémorragiques sont donc prévisibles. Mais ce sont souvent directement les cellules tumorales qui sont visées. Néanmoins, ces traitements sont peu efficaces seuls. Il existe donc des systèmes dans la cellule tumorale lui permettant de résister d'emblée.

Cependant, leur efficacité est montrée en association à la chimiothérapie

Enfin la chirurgie hépatique, arsenal thérapeutique qu'il faut promouvoir au Maroc garde une place prépondérante, et permet une survie prolongée.



ANNEXES

Annexe 1

Fiche d'exploitation

IDENTITE

- Nom et prénom :.....
- Date de naissance :..... Age :.....
- Lieu de naissance.....
- IP :.....
- Sexe : M / F
- Origine :..... Milieu : Urbain Rural
- Profession:.....
- Date de la consultation :.....
- Adresse complète :.....
- Numéro de téléphone :

ANTECEDENTS

ANTECEDENTS :

ATCD personnels

Polypes

Cancer colique

Si oui âge du diagnostic

Autres cancers :

Si oui Préciser Colite inflammatoire

Déjà opéré :

si oui pour

ATCD familiaux

Cancer colique :

degré :

ATCD de Polypose familiale :

Autres polyposes :

Facteurs de risque :

Comorbidités :

Diabète :

HTA :

Cardiopathies :

Autres :

Données cliniques

Circonstances diagnostiques :

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Altération de l'état général. | <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales. |
| <input type="checkbox"/> Diarrhée | <input type="checkbox"/> Constipation |
| <input type="checkbox"/> Syndrome anémique ou anémie ferriprive | <input type="checkbox"/> Masse abdominale. |
| <input type="checkbox"/> hémorragie digestive | <input type="checkbox"/> Occlusion intestinale aiguë. |
| <input type="checkbox"/> Perforation. | <input type="checkbox"/> Abscess péricolique. |
| <input type="checkbox"/> Autres : | |

Date d'apparition des premiers symptômes :

Examen général :

- **Etat général :** 1=bon 3=passable 2=assez bon 4=mauvais
- **Indice de Karnofski** 1= 100% 2= 90% 3= 80% 5= 60% 4= 70%
6= 50% 7= 40% 8= < 30% 9=indéterminé
- **Plis de déshydratation** 1=présents 2=absents
- **Plis de dénutrition** 1=présents 2=absents
- **Conjonctives** 1=colorés 3=pales

EXAMEN PHYSIQUE

A- Inspection

- **Abdomen**.....
- **Distendu** 1=oui 2=non
- **Voussure** 1=oui 2=non
- **CVC (Circulation Veineuse Collatérale)** 1=oui 2=non

B- Palpation

- **Souple** 1=oui 2=non
- **Défense** 1=oui 2=non
- **Contracture** 1=oui 2=non
- **Masse palpable** 1=oui 2=non

- **Si oui**

Siège..... **Consistance**.....

Dimension..... **Mobile** 1=oui 2=non

- **Ascite à l'examen clinique** 1=oui 2=non - **Ganglion de Troisier** 1=oui 2=non
- **Adénopathies inguinales** 1=oui 2=non - **Si oui** 1=droite 2=gauche
- **Nodule de carcinose.** 1=oui 2=non

C- Percussion

- **Matité** 1=oui 2=non - **Tympanisme** 1=oui 2=non

D- Auscultation

- **Bruits hydroaériques** 1=normaux 2=anormaux

E- Toucher pelvien

- **TR / TV** 1=normale 2=anormale

- **Si anormale, préciser**.....

BIOLOGIE

NFS : Hb= Pq= GB=
 Ionogramme sanguin : Na+ = K+= Urée = créat= Ca2+ = glycémie=
 TP= TCA=
 Bilan hépatique : ASAT= ALAT= bilT= bil conjuguée= PAL= GGT=
 Bilan nutritionnel : protidémie= albuminémie=
 Marqueurs tumoraux : ACE= ng/ml CA19-9= ui/ml

ENDOSCOPIE

COLOSCOPIE N°.....

SIEGE :

Caeco-ascendant. Côlon transverse Côlon descendant

Sigmoïde Charnière RS

Multiples (Cancers synchrones): Oui Non

Si oui, préciser :

Polypes associés : Oui Non

Si oui, préciser : Nombre : Siège :

ASPECT MACROSCOPIQUE : Végétant Ulcéro-Bourgeonnant

Infiltrant. Lésion plane

Sténosant : Oui Non Si oui : Sténose franchissable Sténose infranchissable

ETENDUE : cm, Non précisée

CIRCONFERENCE : Circonférentiel Hémi-circonférentiel 1/3 de la circonférence

1/4 de la circonférence Non précisée

IMAGERIE

MOYENS D'IMAGERIE

○ RT + ○ Echographie abdominale 1

○ TAP(AP) ○ IRM rectale :

○ echoendoscopie rectale ○ Autres :

DIAGNOSTIC POSITIF ET INITIAL :

○ Polype 1

○ Masse tumorale :2

▪ Taille

▪ Description : ulcéro bourgeonnant infiltrant sténosant

▪ Siège : CD 1 CT 2 CG 3 SIG 4

▪ Nombre (localisation synchrone) :

▪ Complication : perforation surinfection saignement occlusion

BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

▪ Extension à la paroi :

▪ Extension à la graisse :

▪ Engorgement des vaisseaux

▪ Extension aux organes de voisinages :

▪ Complication : perforation surinfection saignement occlusion

▪ Adénomégalies : locorégionales à distance

▪ Carcinome péritonéale : ascite nodules Epaissement

▪ Métastases à distance : siège nombre, taille (**définir lésions cibles**)

○ Foie :

○ Poumon :

○ Os :

○ Autre :

CLASSIFICATION TNM (rd)

.....

Données anatomopathologiques

BIOPSIES

Référence Anapath :

Nombre : Taille :mm Fixateur : formol

Siège : Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoidé⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Haut rectum⁶, Moyen Rectum⁷, Bas Rectum⁸

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

Degré de différenciation : bien ¹ / moyen ² / peu³ / indifférencié⁴

Présence d'une composante colloïde muqueuse : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Présence d'une composante à cellules indépendantes : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

Stroma : inflammatoire¹, scléreux², mucineux³.

Lésions associées : Absence¹, tumeur synchrone², adénome³, adénomatoïse⁴, polype juvénile⁵, polypose juvénile⁶, polype hyperplasique⁷, polypose hyperplasique⁸, MICI⁹, ulcération(s)¹⁰, autres¹¹

En cas de polype ou de tumeur le Siège est:

PIECE CHIRURGICALE

Référence Anapath : Référence du prélèvement tumoral frais :

Nombre de fragments : poids :délai par rapport au prélèvement :

Macroscopie :

Type de résection : Dimensions : L :cm

Aspect macroscopique de la tumeur : bourgeonnante¹, Ulcéro-bourgeonnante² infiltrante³, ulcéro-infiltrante⁴, ulcérée⁵, pédiculée⁶

Taille tumorale : cm Circonférence :%

Limite radiaire (clearance) :mm

Siège : Coeco-ascendant¹, Côlon transverse², Côlon descendant³, Sigmoidé⁴, Charnière Recto-sigmoïdienne⁵, Limites longitudinales : proximale :cm, distale :cm.

Perforation : oui¹ / non² Obstruction : oui¹ / non² Dilatation proximale : oui¹ / non²

Etat de la muqueuse à distance : saine¹, congestive², hémorragique³, ulcérée⁴, autre ⁵.....

Extension aux structures adjacentes : oui¹/non² (si oui laquelle ?) :

Nombre de ganglions lymphatiques prélevés :

Histologie :

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

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

composante colloïde muqueuse : oui¹ / non² (si oui quel est son% :%) :

composante à cellules indépendantes : oui1 / non2 (si oui quel est son% :.....%) :

Stroma : inflammatoire1, scléreux2, mucineux3.

emboles vasculaires : oui1/non2.

engainements péri nerveux : oui1 /non2

Etat des limites chirurgicales : Proximale : saine1/tumorale2, Distale : saine1/ tumorale2.

Niveau d'invasion: muqueuse1/sous muqueuse2/ musculieuse3 / sous séreuse4/ séreuse5/structures adjacentes6.

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

Effraction capsulaire : oui1/non2, nombre de ganglions avec effraction capsulaire.....

Lésions associées :

Présence d'une localisation péritonéale : oui : , non :

IMMUNOHISTOCHEMIE :

MLH1 : **MSH2** : **MSH6** : **PMS2** :

Ki67 : (% des cellules marquées).

P53 : (% des cellules marquées.....Intensité : 0 /1 / 2 / 3)

Classifications cliniques et pathologiques

cT N.... M..... stade I..... II..... III..... IV.....

Sites métastatiques si M+:.....

pTN....M... stade I..... II..... III..... IV.....

Sites métastatiques si M+.....

Classification de Dukes 1=Dukes A 2=Dukes B 3=Dukes C

CHIRURGIE DES CANCERS COLIQUES

N°CCR

IP

AVANT L'OPERATION

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

Type d'opération : **Programmée**(0) / **Urgente** : Occlusion(1), Perforation(2), Hémorragie(3), Infection(4)

En Préop : Rien(0), Chimio(1), Radiottt(2), Radio-Chimio(3), Stent(4)

PENDANT L'OPERATION

Exploration : oui(1), non(0)

• **Epanchement** Quantité (____)cc ()Cytologie péritonéale

○ Nature (____) Séreux(1) Hématique(2) Louche(3) Purulent(4) Fécaloïde(5) Bilieux(6) Lactescent(7)

• **Tumeur** :

○ Siège (____) Appendice(1), Caecum(2), C Ascendant(3), Angle D(4), Transverse(5), Angle G(6), C Descendant(7), Sigmoid(8), Charnière RectoSig(9)

- Taille : Longueur (____)cm Grands axes (____/____)cm
- Complication tumorale (____) Sans(0), Sténose(1)Hémorragie(2),Perforation_libre(3),Perforation_colmatée(4), Perforation diastatique(5), Fistule(6)_avec(____), Abscès(7), Invagination(8)
- Infiltration (____) Tm Intraluminaire(1), Séreuse non atteinte(2), Séreuse dépassée(3)
- Envahissement locorégional (Localisation/Extempo) :.....

• **Carcinose péritonéale** suspectée / Confirmée à l'extempo

- **ADP** (Localisation/Extempo) Mésentériques_Sup(1)_Inf(2), Coeliaques(3),Mésocoliques_D(4)_G(5), Mésorectales(6), Inguinales_D(7)_G(8), Pelviennes_D(9)_G(10)

• **Métastases**

Siège FoieSegt1(1), FoieSegt2(2), FoieSegt3(3), FoieSegt4(4),FoieSegt5(5), FoieSegt6(6), FoieSegt7(7), FoieSegt8(8), Rate(9),SurrénaleD(10), SurrénaleG(11), ReinD(12), ReinG(13),OvairesD(14), OvaireG(15), Autres(16)

Nombre : Taille(mm) :

Exérèse(), Aller-retour()_Cause(_____)oui(1),non(0) A visée curative

- Type d'exérèse :Colectomie_Totale(1),HémicoléctomieD(2),ColectomieTransverse(3),HémicoléctomieG Totale(4), Sigmoidienne(5), Angulaire(6),

• **Exérèse élargie**

- **Résection selon le RR scoring R(_____)** **R0** : Pas de nodule tumoral résiduel, cytologie négative et marge de résection négative ; **R1** : Pas de nodule tumoral résiduel, cytologie positive ou marge de résection positive ; **R2a** : Nodules tumoraux < ou = 0,5cm ; **R2b** : Nodules tumoraux de 0,5 à 2cm ; **R2c** : Nodules tumoraux > 2cm

• **Anastomoses digestives** :.....

• **Gestes complémentaires**

- Jéjunostomie d'alimenta° ○ Résection de métastases
- autre :

APRES L'OPERATION

• **Suivi à distance de l'exérèse Consultations à mois : 1 3 6 12 24 36 48 60**

Poids (kg) Nbre de selles/24h RAS

Récidive Loco-régionale **Mortalité à J po Cause**

Chimiothérapie :Adjuvante **néo-adjuvante** **pseudo-adjuvante** **Palliative**

Ligne de chimiothérapie : n° **Protocoles :**

- LV5FU 2** **Fufol** **Folfox4** **Folfox6**
- Folfox+ bevacizumab** **Folfox+ cetuximab** **Folfiri**
- Folfiri+bevacizumab** **Folfiri+ cetuximab** **Xeloda**
- Xelox** **Xeliri** **Xelox+bevacizumab**
- Xelox+cetuximab** **Irinotecan** **Autres :.....**

Date :..... **Nombre de cycles:.....**

Ligne de traitement N° :.....

Traitements concomitants :

Corticoïdes Sétron Métoprolol

Traitements antalgiques : lequel..... ;

Antidépresseurs tricycliques Antiépileptiques

Autres :.....

TRAITEMENT PALLIATIF

1-Endoscopique : pose de prothèse colique oui non

 Date de la pose de la prothèse :

 Résultat :

2-traitement symptomatique : oui non

3-chimiothérapie palliative : Oui non

SUIVI DU MALADE

Clinique :

OMS : 1 2 3 4

Poids :.....Kg Taille :.....cm SC :.....m2

Perte de poids Chiffré à :.....Kg (par rapport au poids à l'admission)

Stable

IMC:.....

Douleurs : EVA.....

Réponse radiologique :.....

Réponse biologique:ACE:.....VS..... CA 19-9:.....VS.....

Décision thérapeutique:

.....
.....

Arrêt prématuré de la chimiothérapie

Date: Cause : Toxicité type:.....

 Progression Décès

 Autres:.....

En cas de Décès :Date :..... Causes :.....

Annexe 2

Classification TNM 2010

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i> : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures

NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a : Métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b : Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c : Nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N2a : Métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b : Métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
	M1a : Métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux))
	M1b : Métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine.

Annexe 3

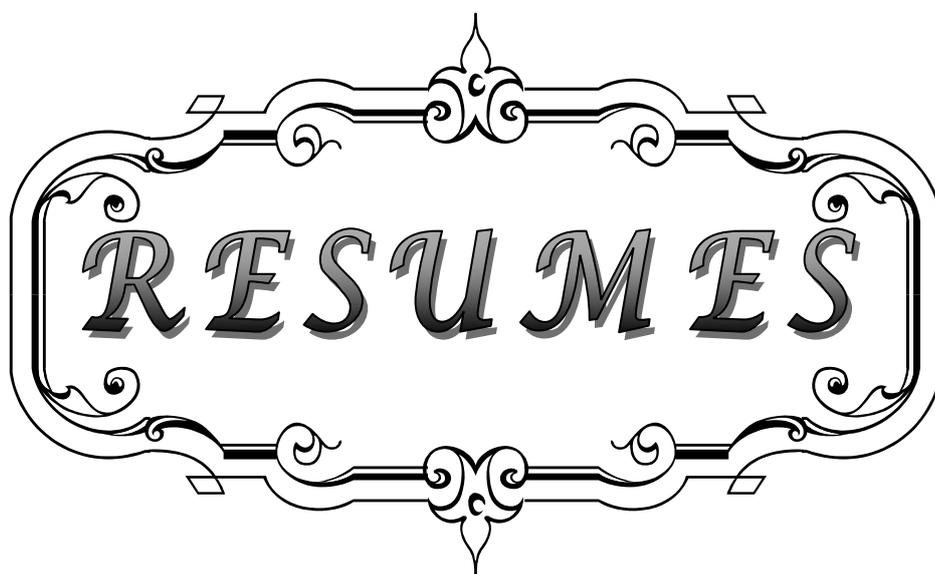
GROUPEMENT PAR STADE

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quelque soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
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	Quelque soit T	Quelque soit N	M1a
Stade IVB	Quelque soit T	Quelque soit N	M1b

Annexe 4

Classification DUKES

DUKES	
Stade A	Atteint la muqueuse ± la musculéuse sans la dépasser Pas d'atteinte ganglionnaire
Stade B	L'atteinte dépasse la musculéuse : séreuse ou tissu périrectal Pas d'atteinte ganglionnaire
Stade C	Atteinte ganglionnaire



RESUMES

Résumé

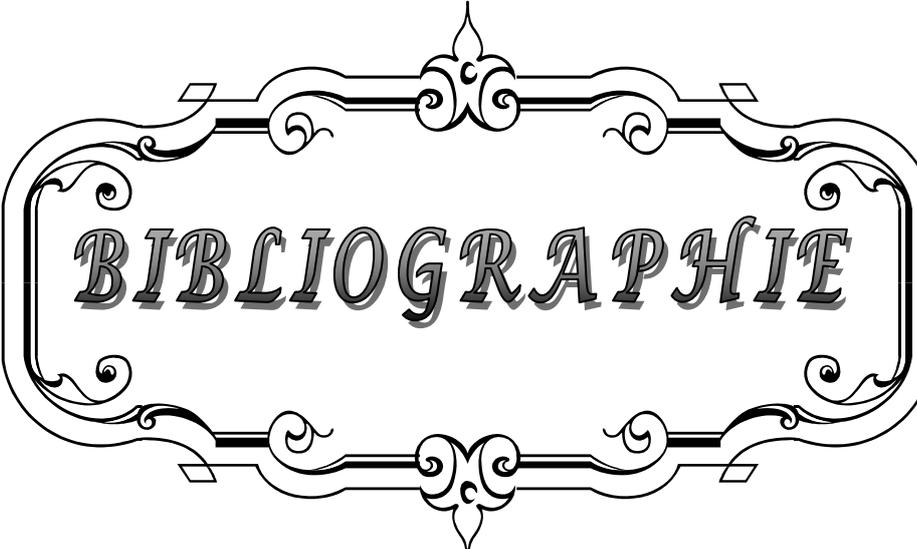
C'est une étude rétrospective à propos de 24 cas de cancers coliques métastatiques traités au service de chirurgie générale au sein de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 8 ans allant de Janvier 2006 à Juin 2014. Il s'agit d'un cancer assez fréquent qui vient en deuxième position après le cancer gastrique. Il touche toutes les tranches d'âge avec des extrêmes de 38 ans à 78 ans, La tranche d'âge de 51 à 60 ans est la plus touchée, avec une sex-ratio (H/F) de 1 dénotant ainsi d'une répartition égale entre les deux sexes. Le cancer colique métastatique a représenté 18.04% des cancers coliques, le foie a représenté le site métastatique le plus fréquent avec 70.83 % des cas, isolée dans 54.16% et associée à une autre localisation métastatique dans 16.66% des cas. Les métastases étaient diagnostiquées en moyenne de 15 mois avec des extrêmes de 3 mois et 43 mois. Celles ci étaient synchrones dans 75% et métachrones dans 25% des cas. Tous les patients ayant eu des métastases synchrones (75%) ne présentaient aucune manifestation clinique en dehors de celle de la tumeur primitive. Cependant le diagnostic des métastases métachrones (25%) était établi au cours du suivi post-thérapeutique de la tumeur primitive, orienté par l'apparition des signes cliniques dans seulement 33.33 % des cas, l'élévation des marqueurs tumoraux et /ou l'apparition d'anomalies radiologiques étaient les éléments d'orientation chez la majorité des patients dans 66.66 % des cas. Le traitement chirurgical des métastases était rarement envisageable. Seule 4 malades ayant des MH synchrones ont bénéficié d'une chirurgie métastatique soit dans 16.6 % des cas. Dans les autres cas, le traitement à ce stade reposait sur la chimiothérapie associé au bevacizumab selon cinq protocoles. Cette association a permis d'améliorer la survie médiane et la survie sans progression chez les patients métastatiques.

Abstract

Metastatic colon cancer represented 18.04% of the colon cancer, the liver is the most frequent metastatic site in 70.83% of cases, isolated in 54.16% and associated with other metastatic locations in 16.66% of cases. The metastases were diagnosed after 15 months with extremes of 3 months to 43 months .The latters were synchronous in 75% and metachronous in 25% of cases. All patients with synchronous metastases (75%) didn't have clinical signs outside signs of the primary tumor. However, the diagnosis of metachronous metastases (25%) was established during the post-treatment of the primary tumor, guided by the clinical signs in only 33.33% of cases, the elevation of tumor markers and / or radiographic anomalies were the element orientation in 66.66% of cases. Surgical treatment of metastases was rarely possible. Only 4 patients with synchronous liver metastasis received metastatic surgery in 16.6% of cases. In other cases, treatment at this stage consisted on chemotherapy combined with bevacizumab in five protocols. the median survival and progression-free survival were better with this association in metastatic colon cancers.

ملخص

يتعلق الأمر بدراسة استرجاعية حول 24 حالة سرطان القولون الانبثاثي منتقاة من مصلحة الجراحة بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش على مدى 8 سنوات ما بين يناير 2006 ويونيو 2014 . يأتي هذا السرطان في المرتبة الثانية بعد سرطان المعدة. يصيب كل الفئات العمرية ويتراوح سن المرضى ما بين 38 سنة و 78 سنة ، تعد الفئة العمرية المتراوحة ما بين 51 و 60 سنة هي الأكثر عرضة للإصابة، كما أن الجنسين معا مصابين بقدر متساوي. يمثل سرطان القولون الانبثاثي نسبة 18.04٪، ويعد الكبد هو العضو الانبثاثي الأكثر إصابة بهذا السرطان بنسبة 83.70٪ ، معزول في 54.16٪ ومضاف إلي إصابة أعضاء أخرى بنسبة 16.66٪ يصل متوسط تشخيص الانبثاث إلى 15 شهرا مع الحدين من 3 أشهر إلى 43 شهرا. حيث يكون متزامنا مع السرطان في 75٪ و غير متزامن في 25٪ من الحالات. لم تظهر على جميع المرضى الذين يعانون من الانبثاث المتزامن (75٪) أي علامات سريرية خارج علامات الورم الأساسي. أما تشخيص الانبثاث الغير المتزامن (25٪) فيتم خلال مرحلة متابعة الورم الرئيسي، وذلك بظهور علامات سريرية في 33.33٪، وارتفاع علامات الورم و / أو ظهور المرض بالصور الاشعاعية في 66.66٪ من الحالات. نادرا ما يخضع المرضى للعلاج الجراحي للانبثاث .حيث استفاد 4 مرضى فقط الحاملين للورم المتزامن في 16.6٪ من الحالات. أما في باقي حالات الانبثاث الأخرى، فالعلاج يركز على العلاج الكيميائي مع بيفاسيزوماب في خمس بروتوكولات.حيث ساهم هذا العلاج في تحسن متوسط البقاء على قيد الحياة .



BIBLIOGRAPHIE

1. **Parkin DM, MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P**
Global cancer statistics 2002
CA Cancer J Clin 2005; 55: 74–108
2. **Chu E.**
An Update on the Current and Emerging Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer, Clinical
Colorectal Cancer 2012; 11: 1–13.
3. **F. Binder–Foucard N., Bossard, P. Delafosse, A. Belot, A.–S. Woronoff, L. Remonet .**
Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: Solid tumors the French network of cancer registries (Francim) 7 March 2014
4. **Allison B. Rosen, MD, MPH, Schneider E.C, MSc**
Colorectal cancer screening disparities related to obesity and gender
J Gen Intern Med 2004; 19: 332–338
5. **Chraïbi Mariame**
Thèse : Les aspects histologiques et immunohistochimiques des CCR (à propos de 131 cas)
CHU HASSAN II FES, 2008, N° 34
6. **M. SEDRATI YOUSSEF**
Thèse : Cancer colorectal étude descriptive (A propos de 162 cas)
CHU HASSAN II FES, 2013, N° 056
7. **M Boutaalla**
Étude épidémiologique descriptive à propos de 549 cas de CCR colligés au service de chirurgie C Ibn Sina Rabat,
Thèse de doctorat en médecine, Rabat 2005, N°296
8. **Al Hilal.M**
Etude épidémiologie du cancer (malades de l'INO entre 1985–2002)
<http://www.cancer.ma/Publications/docs/bilan85-2002.aspx>
9. **Hakima EL OUARRADI**
Epidémiologie des cancers colorectaux dans la région de Marrakech
ANNEE 2010 THESE N° 133
10. **C. Jambon, O. Dejardin, F. Morlais, C. Pernet, V. Bouvier, G. Launoy**
Social and geographical determinants of cancer care management in France – Incident colorectal cancer in Calvados 22 April 2010

11. **national cancer Institute**
Colon and Rectal Cancer 2012
12. **Benseddik Najoua**
Les aspects épidémiologiques des cancers colorectaux
Thèse de doctorat en médecine, Fès 2008, N°060
13. **Marc POCARD, Denis GALLOT, Yann DE RYCKE, Michel MALAFOSSE**
Adénocarcinome colorectal chez le sujet moins de 40 ans
Gastroentérol biol clin, 1997, 21, 955–959
14. **M.ADLOFF, J.L.ARNAUD, M.SHLOEGEL**
Les cancers du côlon, étude rétrospective portant sur 1122 malades opérés
Journal de chirurgie 1990, 127, N 12 :565–571
15. **Waterhouse J, Muir C, Shannugaratnam K**
Cancer incidence in five continents vol IX
Lyon, IARC scientific publications 2007
16. **Faivre J, Vicari F, Gay G**
Epidémiologie et prévention du cancer colorectal.
Springer digest 2001. ISBN 2–287–59727–1.
17. **Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al.**
Cancer incidence and mortality in France.
Rev Epidemiol Sante Publique 2008;56:159–75.
18. **J.MOREAUX**
Les cancers colorectaux Gastroentérologie
579, 587 1997
19. **Koch M, Weitz J, Kienle P, Benner A, Willeke F, Lehnert T, et al.**
Comparative analysis of tumor cell dissemination in mesenteric, central, and peripheral venous blood in patients with colorectal cancer.
Arch Surg 2001;136:85–9.
20. **Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, et al.**
Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases.
Eur J Cancer 2006;42:2212–21.

21. **Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R et al.**
Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis.
J Am Coll Surg 2006;197(2):233–41
22. **Nordlinger B Levi E**
traitement des métastases des cancers colorectaux
La revue du praticien 1994, 44.
23. **Mircea Chirica, Mahaut Leconte, Olivier Oberlin, Bertrand Dousset**
Cancers colorectaux : traitement chirurgical des métastases hépatiques
Presse Med. 2012; 41: 58–67
24. **Adam R, Frilling A, Elias D, Ramos E, Capussotti L, Poston GJ et al.**
Liver resection of colorectal metastases in elderly patients.
Br J Surg 2010;97(3):366–76.
25. **RICCA ET E.VIBERT**
Traitement des métastases hépatiques de cancer du colon et du rectum
2014 Elsevier Masson SAS
26. **Faivre J**
Epidémiologie des métastases hépatiques .
Springer Verlag France , Paris ; 1992 :39
27. **S Coscinea Cioaca , E Mitry , C Lepage , J Faivre , AM Bouvier Boulogne-Billancourt ,Dijon.**
Incidence et prise en charge des métastases pulmonaires des cancers colorectaux
GASTROENTEROL CLIN BIOL, 2009, 33
28. **D. Pop, , N. Venissac, F. Leo, B.–S. Karimjee, S. Lopez, J. Mouroux**
Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. Do the indications evolved?
20 October 2004
29. **Esquivel J, Lowy AM, Markman M, et al.**
Multi-institution evaluation of the peritoneal surface disease severity score (PSDSS) in 1013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2014.

30. **S. Véron–Piot , G. Mac , S. Cardini, M.–D. Diebold C. Avisse C. Marcus**
Carcinose péritonéale :Comment, quoi et où chercher ?
Elsevier Masson SAS 2013
31. **Taillibert, É. Le Rhund .**
Epidemiology of brain metastases.
Cancer/Radiothérapie (2015)
32. **P. Métellus,N. Reynse, J. Voirinf, P. Meneig, L. Baucheth, T. Failloti, H. LoiseauJ. Palludk, J. Guyotatl, E. Mandonnet**
Surgery of brain metastases
Cancer/Radiothérapie (2015)
33. **Loeffler J S, Patchell R A**
Treatment of metastatique cancer. Metastatic brain cancer Cancer, principles and practice of oncology ,
th ed J B Lippincott Compagny, 1997 : 2523–2536.
34. **Vansteene, Damien**
Cancer colorectal et métastases cérébrales : étude rétrospective à propos de 70 cas 2012
35. **Place RJ.**
Isolated colon cancer metastasis to the spleen. Am Surg.2001;
36. **Gencosmanoglu R, Aker F, Kir G, Tozun N.**
Isolated metachronous splenic metastasis from synchronous colon cancer. World J Surg Oncol.2006
37. **Montemurro S, Maselli E, Ruggieri E, Caliandro C, Rucci A, Zito AF, Sciscio V.**
Isolated splenic metastasis from colon cancer – Report of a case. Tumori. 2008
38. **R. Tanz, A. Bazine, T. Mahfoud, R. Khmamouch, M. Ichou, H. Errihani**
Métastases osseuses des cancers colorectaux: â propos de huit cas
Dec 2010
39. **M C BOUTRONRUAULT, P. LAURENT PUIG**
Epidémiologie, cancérogenèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal
Traité de gastroentérologie 2003 Ch 47, 538, 549

40. **Puppa G, Sonzogni A, Colombari R, Pelosi G.**
TNM staging system of colorectalcarcinoma: a critical appraisal of challenging issues.
Arch Pathol Lab Med
2010;134:837-52.
41. **J.VIGUIER P.BOUURLIER D.KARSENTI L.DE CALAN E.DANNQUECHINDORVAL**
Cancer du côlon
Encyclopédie médico-chirurgicale 2003 9-068-A10
42. **R. Adam, M. Ducreux, P. Rougier, P. Chaibi, C. Mariette**
Management of colorectal cancer and its metastases to the liver
18 July 2008
43. **D. Goéré**
Colorectal liver metastases Tumor response: why and how to evaluate?
23 February 2012
44. **C Tournigand, F Carbonnel**
Cancer du colon
2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS
45. **Issa JP.**
Colon cancer:
Clin Cancer Res 2008;14:5939-40.
46. **Missaoui N, Jaidaine L, Ben Abdelkader A, Beizig N, Anjorin A, Yaacoubi MT, et al.**
Clinicopathological patterns of colorectal cancer in Tunisia. Asian Pac J
Cancer Prev 2010;11:1719-22.
47. **Puppa G, Sonzogni A, Colombari R, Pelosi G.**
TNM staging system of colorectalcarcinoma: a critical appraisal of challenging issues.
Arch Pathol Lab Med2010;134:837-52.
48. **Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB.** Sex
disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age.
Int J Cancer 2011;128(7):1668-75.

49. **Hajer Abaza, Abderraouf Ghanem, Aouatef Jmal, Hamouda Boussem, Latifa Harzallah, Khaled, Rahal, Fethi, Guemira**
Intérêt des dosages sériques de la protéine c réactive (crp), de l'antigène carcino embryonnaire (ace) et de la lactico deshydrogenase (ldh) dans le cancer colorectal.
La Tunisie Médicale – 2010 ; Vol 88 (n°06) : 409 – 413
50. **Amira Arfaoui Toumi, Lilia Kriaa Ben Mahmoud, Meriem Khiari.**
Étude épidémiologique, anatomopathologique et évaluation des facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux mucineux vs non mucineux. (A propos d'une série de 196 patients)
La Tunisie Médicale – 2010 ; Vol 88 (n°01) : 12 – 17
51. **Keli Zaineb**
Profil épidémiologique du cancer colorectal dans la région orientale
Thèse de doctorat en médecine, Fès 2013, N°022
52. **C. Barbary, I.S. Corby, S. Tissier, N. Michel, L. Meyer-Bish, D. Régent**
Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: key points and pitfalls of sliced imaging
Available online 8 November 2007
53. **Padovani B Bruneton J N**
tumeur maligne du colon à double composante .
Am Path 1995 , 15, n° 6.
54. **F. Di Fiore, P. Pessaux**
Chirurgie des métastases hépatiques dans le cancer colorectal : but ou moyen ?
Surgery of liver metastases in colorectal cancer: goal or means ?
21 April 2011
55. **de R. Adam, K. Boudjema, J. Figueiras, L. Gorden, G. Mentha, P. Rougier, F. Kustlinger, G. Piessen, C. Mariette, , , G. Piessen**
secondary resectability of initially non resectable liver metastases in patients with colorectal carcinoma: a real challenge!
2 February 2011
56. **L. Ricca, E. Vibert**
Traitement des métastases hépatiques
de cancer du côlon et du rectum 2014

57. **G. des Guetz (1), J.M. Lacortes (2), S. Camilleri-Broët (3), J.L. Bouillot (4), Ph. de Mestier (5)**
Les micrométastases dans les cancers coliques : méthodes diagnostiques et éléments pronostiques 2014
58. **Emma Valero¹, Cécile Brigand², Serge Rohr³, ,**
Évaluation des techniques de détection du ganglion sentinelle dans le cancer du côlon
15 October 2014
59. **Gallix B**
Recommandations pour la pratique clinique : quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique ? Critères de qualité et résultats attendus.
Gastroentérol clin biol 2003; 27: B25-B40
60. **Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive(FFCD). Que faire devant un cancer digestif en 2003?**
Gastroenterol Clin Biol 2002;26:1140-1164. 1140-
61. **J.F. Seitz, G. Houvenaeghel, L. Dahan**
Les Tumeurs du colon et du rectum (148)
Faculté de Médecine de Marseille Juin 2007
62. **Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EFI, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis: metaanalysis.**
Radiology 2005;237:123-31.
63. **C. Ridereau-Zins**
Imaging in colonic cancer
Diagnostic and Interventional Imaging (2014) 95, 475-483
64. **Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al.**
Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.
J Magn Reson Imaging 2010;31(1):19-31.
65. **S. NAVEAU A. BALIAN G. PERLEMUTER**
Les tumeurs du côlon et du rectum
Abrégés connaissances et pratiques 2003, 26, 328-343

66. **Kamel IR, Choti MA, Horton KM, Braga HJ, Birnbaum BA, Fishman EK et al.**
Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization. *Radiology* 2003;227(3):752-7.
67. **Marie-Pierre VULLIERME (1), Abdellah ABDELOUAFI (2), Valérie VILGRAIN (1), Alban DENYS (1), Annie SIBERT (1), Yves MENU (1)**
Comparaison du scanner et du porto-scanner, tous les deux en mode hélicoïdal pour l'étude des métastases hépatiques
Service de Radiologie, Hôpital Beaujon, Clichy ; (2) Service de Radiologie, CHU Ibn Rochd, Casablanca. Vol 21, N° 4 - mai 1997
68. **A. LOUCIANI G. JOURDAN**
Imagerie des métastases hépatiques
Encyclopédie médico-chirurgicale 2007, 33-520-A-1
69. **Ayez N, de Ridder J, Wiering B, Oyen WJ, de Wilt JHW, Verhoef C.**
Preoperative FDG-PET-scan in patients with resectable colorectal liver metastases does not improve overall survival: a retrospective analysis stratified by clinical risk score. *Dig Surg* 2014;30(4-6):451-8.
70. **Reiner CS, Stolzmann P, Husmann L, Burger IA, Hullner MW, Schaefer NG, et al.**
Protocol requirements and diagnostic value of PET/MR imaging for liver metastasis detection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(4):649-58.
71. **Burton S, Brown G, Bees N, Norman A, Biedrzycki O, Arnaout A, et al.**
Accuracy of CT prediction of poor prognostic features in colonic cancer. *Br J Radiol* 2008;81(961):10-9.
72. **Ducreux M, Elias D**
Tumeurs du colon et du rectum
Rev prat, 2005, 55, 11, 1241-1247
73. **BEL HADJ HMIDA Y, TAHRI N, SELLAMI A.**
Sensibilité, spécificité, et valeur pronostic de L'ACE dans le cancer du colon rectum.
Tunis Med 2001; 79 (8/9): 434-40.
74. **Hamdani I.**
Les cancers colorectaux. Profil épidémiologique et évolutif. A propos de 150 cas.
Thèse Médecine Tunis 2004.

75. **Lydia Marea, Anna Caretti b, Riccardo Albertinic, Marco Trincheraa, ***
CA19.9 antigen circulating in the serum of colon cancer patients:
Where is it from?
The International Journal of Biochemistry & Cell Biology 45. 2013–792– 797
76. **Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski–Feder E, Klapdor R,et al.**
Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM)
guidelines for clinical use.
European Journal of Cancer 2007;43:1348–60.
77. **Christophe Laurent, Eric Rullier** **Traitement des cancers du bas rectum**
Hépatogastro. Volume 14, 45–53, Numéro spécial : Traitement du cancer
colorectal en 2007, Mini–revue
DOI : 10.1684/hpg.2007.0002
78. **Elisabeth Fabre, Jean–Philippe Spano, Dan Atlan, Anne–Chantal Braud**
Le cancer du côlon : mise au point
Bulletin du Cancer. Volume 87, 5–20, FMC 4, Septembre 2000, Les cancers digestifs :
côlon, rectum, canal anal.
79. **Gervaz P, Pikarsky A, Utech M, Secic M, Efron J, Belin B, Jain A, Wexner S.**
Converted laparoscopic colorectal surgery.
Surg Endosc 2001 15 827–32.
80. **N. Pirr, M. Ouaiissi, I. Sielezneff, A. Fakhro, A. Pieyre, B. Consentino, B.Sastre**
Faisabilité de la chirurgie colorectale sans préparation colique. Étude prospective
Ann Chir 2006 ; 131 (8) 442–446
81. **Haute Autorité de Santé.**
Comparison of laparoscopic and open surgery in colorectal cancer. 2005 ; Internet
Communication.
82. **P.LASSER D.ELIAS**
Généralités sur la chirurgie d'exérèse des cancers coliques. Problèmes
techniques généraux et stratégie thérapeutique
EMC 40–555 2006
83. **D.GALLOT**
Colectomie pour cancer du côlon droit
Encyclopédie médico–chirurgicale 40–560 –2006

84. **O. Facy, L. De Magistris, V. Poulain, M. Goergen, G. Orlando, J.-S. Azagra**
Right colectomy: Value of the totally laparoscopic approach
Journal of Visceral Surgery (2013) 150, 207—212
85. **D. GALLOT**
Colectomies pour cancers du côlon descendant, iliaque et transverse
Encyclopédie médico-chirurgicale 40-570 2006
86. **D. GALLOT**
Colectomie pour cancer du côlon pelvien
Encyclopédie médico-chirurgicale 40-565 2006
87. **Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al.**
Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. Br J Cancer 2006;94:982—99.
88. **Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R, Regimbeau JM, Abdalla EK, Belghiti J.**
The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? Liver Transpl 2003;9:S18—S25.
89. **P. Lopez, E. Marzano, T. Piardi, P. Pessaux ***
Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: A review of the literature.
Journal of Visceral Surgery (2012) 149, e97—e103
90. **Shaw IM, Rees M, Welsh FK, et al.**
Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. Br J Surg 2006;93:457—64.
91. **Nishio H, Hamady ZZ, Malik HZ, et al.**
Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2007;33:729—34.
92. **Couinaud C.**
Le foie : étude anatomiques et chirurgicales.
Paris: Masson; 1999.
93. **de Hass RJ, Wicherts DA, Adam R.**
Resection of colorectal liver metastases with extrahepatic disease. Dig Surg 2008;25:461—6.

94. **Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH.**
Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16:1311—9.
95. **Takahashi S, Inoue K, Konishi M, et al.**
Prognostic factors for poor survival after repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2003;133:627—34.
96. **Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN.**
Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB* 2013;15(2):91—103.
97. **Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R et al.**
Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003;197(2):233—41
98. **Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M et al.**
Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg* 2001;181(2):153—9.
99. **Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D.**
Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13(10):1271—80.
100. **Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al.**
Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3677—83.
101. **Purkiss SF, Williams NS**
Growth rate and percentage hepatic replacement of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1993 ; 80 : 1036—8.
102. **Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC.**
First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg* 2004;240:858—65.

- 103. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH.**
Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309–21.
- 104. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G.A**
population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer.
Br JSurg 2006;93(4):465—74.
- 105. Tanaka K, Shimada H, Fujii Y, Endo I, Sekido H, Togo S, et al.**
Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver.
Langenbecks Arch Surg 2004; 389:371–9.
- 106. Curley SA, Izzo F, Abdalla E, Vauthey JN.**
Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2004;23(1–2):165–82.
- 107. Shaw IM, Rees M, Welsh FK, et al.**
Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival.
Br J Surg 2006;93:457—64.
- 108. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al.**
Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240:644–58.
- 109. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, et al.**
Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2002;137:1187–92.
- 110. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al.**
Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241:715–24.
- 111. R. Adama, A. Sa Cunhab, M. Ychouc, D. Goéréd, ,**
Metastatic colorectal cancer: extending the limits of resectability
Available online 25 May 2011

112. **Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al.**
Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margin for successful resection. *Arch Surg* 2002;137:833-40.
113. **Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P.**
Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90:567-74.
114. **Ike H, Shimada H, Togo S, Yamaguchi S, Ichikawa Y, Tanaka K.**
Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy
Br J Surg 2009
115. **Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Prauer H.**
Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004;91:1066-71.
116. **D. Pop, , N. Venissac, F. Leo, B.-S. Karimjee, S. Lopez, J. Mouroux**
Surgical treatment of pulmonary metastases of colorectal cancer. Do the indications evolved?
20 October 2004
117. **De Matteo R P, Minnard E A**
Out come alter resection of both liver and lung metastases in patients with colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999 ; 18 : 958
118. **Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H.**
Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer : A systematic review of published series. *Ann Thorac Surg* 2007;84:324-38.
119. **Pfannschmidt J, Hoffmann H, Dienemann H.**
Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5 (Suppl. 2):S172-8.
120. **Gonzalez M, Robert JH, Halkic N, et al.**
Survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients with previously resected liver metastases. *World J Surg* 2012; 36:386-91
121. **J Erhunmwunsee L, D'Amico TA.**
Surgical management of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 2009;88:2052-60

- 122. Rolle A, Pereszlenyi A, Koch R, Richard M, Baier B.**
Is surgery for multiple lung metastases reasonable ? A total of 328 consecutive patients with multiple-laser metastasectomies with a new 1318-nm Nd:YAG laser. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:1236-42.
- 123. Goere D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al.**
Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2014.
- 124. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goere D, Rouquie D, Ciuchea R, et al.**
Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(10):1200-4.
- 125. Nieder C, Pawinski A, Balteskard L.**
Colorectal cancer metastatic to the brain: time trends in presentation and outcome. *Oncology* 2009;76:369-74.
- 126. Besbeas S, Stearns MW., Jr**
Osseous metastases from carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 1978 May-Jun;21(4):266-8.
- 127. Nozue M, Oshiro Y, Kurata M, Seino K, Koike N, et al.**
Treatment and prognosis in colorectal cancer patients with bone metastasis. *Oncol Rep*. 2002 Jan-Feb;9(1):109-12.
- 128. Tanaka K, Adam R, Shimada H, et al.**
Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver. *Br J Surg* 2003;90:963-9.
- 129. Nordlinger B, Sorbye H, Collette L, 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.
- 130. Scheithauer W, Rosen H**
Randomized comparison of combination chemotherapy. *BMJ* 1993 ; 306 : 752-755.

- 131. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group**
expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced cancer asymptomatic colorectal cancer : a randomized trial .
Clinic Oncology 1992 , 10 : 904 - 11.
- 132. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM.**
Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. Ann Oncol 2005;16:756—61.
- 133. De Grament A**
Acide folinique et 5 FU bolus et continu sur 48 heures toutes les deux semaines des cancers colorectaux métastatiques nouvelles perspectives.
La lettre de cancérologie .Hors série - avril 1996
- 134. De Gament A , Maindrault**
Evaluation of oxaliplatin dose intensity with the bi-monthly 48 h leucovorin and 5FU regimens (folfox) in pretreated metastatic colorectal cancer
Proc Am Soc Clin Oncology 1999 ; 18 ; 1018 .
- 135. Sucker C, Lambers C, Stockschrader M, Dolken G.**
Neurotoxicity of 5-fluorouracil. Dtsch Med Wochenschr 2002;127:2011-4.
- 136. Sucker C, Scheffold N.**
Coronary vasospasm during 5-fluorouracil chemotherapy. Dtsch Med Wochenschr 2001;126:1300-1.
- 137. Erlichman C A**
randomized trial of fluorouracil and folinic acid in patients with metastatic colorectal carcinoma .
J .Clin Oncol 2002; 6 :469-475
- 138. Ducreux M, Raoul JL, Marti P, Merrouche Y, Tigaud JM, RebischungC, et al.**
High-dose irinotecan plus LV5FU2 or simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for patients with untreated metastatic colorectal cancer: a new way to allow resection of liver metastases?
Oncology 2008;74:17—24.
- 139. Rougier P, Bugat R**
Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal in chemotherapy-naïve patients pre-treated with fluorouracil-based chemotherapy.
J Clin Oncol 2000 ;15 : 251-260.

- 140. Cunningham D, Zalcborg JR**
A novel thymidilate synthase inhibitor with substantial activity in the treatment of patients with advanced colorectal cancer.
J Clin Oncol 1996 14 : 716 – 721.
- 141. Tournigand C, De Gramont A.**
Reflexion on a good strategy of use of oxaliplatin with 5-fluorouracil and its derivatives in patients with advanced colorectal cancer.
Bull Cancer 2006;93(Suppl. 1):S11–115.
- 142. De Gramont A, Bosset JF**
A prospectively randomized trial comparing 5FU bolus with lowdose folinic acid and 5FU bolus plus continuons infusion with high-dose folinic acid for advanced colorectal cancer.
Proc Am Soc Clin Oncol 1995, 14:194.
- 143. Rougier P, Bugat R , Lèvi F**
La lettre du cancérologie . Vol IV. Numéro 4 Juillet – août 1997
- 144. Lancet 2002;355:1041–1047**
L'association irinotécan / 5FU / folinate de calcium est plus efficace dans les cancers colorectaux que l'association 5FU / folinate de calcium, sans augmentation de la fréquence des diarrhées graves. Essai randomisé chez 683 malades.
- 145. IB Cunningham D., PyrhOnen S., James R.–D. et al.**
Randomised trial of irinotecan plus supportive care vs supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer, Lancet, 1998, 352 :1413–1.
- 146. Ychou M, Viret F, Kramar A, et al.**
Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX):a phase II study in colorectal cancer patients with nonresectable liver metastases. Cancer Chemother Pharmacol 2008;62:195—201.
- 147. Pozzo C., Pyrhonen S., Bodrogi I., Szanto J., Kamica–Mlodowska H., Starkhammar H.**
A randomized phase II trial assessing irinotecan (IRI) and 5FU/folinic acid (LV), • Mayo regimen "in first line palliative chemotherapy patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCR). Eur J Cancer, 2004, 35 (suppl 2) : S70 (abstr 213).
- 148. Saltz L.–B., Cox J.–V., Blanke C., Rosen L.–S., Fehrenbacher L., Moore M.–J. et al.**
Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med, 2000, 343 (13) : 905–14.

149. **Douillard J., Cunningham D., Roth A.-D., Navarro M., James R.-D., Karasek P. 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 (9209): 1041-7
150. **Hoff P.-M., Ansari R., Batist G., Cox J., Kocha W., Kuperminc M.**
et Comparison of oral capecitabine VS intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer, Results of a randomized phase III
study. *J Clin Oncol* 2004, 19 (8) ,2282-92.
151. **Van Cutsem E., Twelves C., Cassidy J., Allman D., Bajetta L, Boyer M. 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*, 2004, 19 (21): 4097-106.
152. **Zori C.-A., Blajman C., Richardet E., Bella S., Vilanova M., Spacing A et al.**
A randomised phase II study of oxaliplatin alone vs oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid (Mayo clinic regimen) in previously untreated metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*, 2001, 37 (8) :1006-13.
153. **De Gramont A., Figer A., Seymour M. et al.**
Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer.
J Clin Oncol, 2000 Aug, 18 (16) : 2938-47.
154. **Giacchelli S., Perpoint B., Lidani R., Le Bail N., Faggiuolo R.,**
et chronomodulated fluorouracil leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2000, 18 (1) : 136-47.
155. **Giacchetti S, Itzhaki M**
long term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver*metastases following infusions chemotherapy with 5FU , leucovorin , oxaliplatin and surgery . *Ann oncol* 2002 ; 10 ; 663 - 669
156. **P. Rougier, E. Mitry**
Cancers colorectaux avant et après les biothérapies : une révolution dans la prise en charge des patients ?
Gastroentérologie Clinique et Biologique (2009) 33, 672—680

157. **K. Bouzid , N. Bedairia , M. Marty**
Therapeutic monoclonal antibodies in oncology
Pathologie Biologie 60 (2012) 223–228
158. **SORSCHER (SM)**
Biological therapy update in colorectal cancer.
Expert opin biol ther. April 2007, Vol. 7, No. 4, Pages 509–519
159. **Tew WP, Gordon M, Murren J, et al.**
Phase 1 study of aflibercept administered subcutaneously to patients with advanced solid tumors. Clin Cancer Res 2010;16(1):358–66.
160. **Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al.**
CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381:303–12.
161. **Markman B, Javier Ramos F, Capdevila J, Tabernero J.**
EGFR and KRAS in colorectal cancer.
Adv Clin Chem 2012;51:71–119.
162. **Hurwitz H., Fehrenbacher L., Cartwright T., Hainsworth J., Heim W., Berlin J. et al.**
Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med, 2004, 350 (23) : 2335–42.
163. **Mitchell E.-P. et al. Presented at 2008**
Gastrointestinal Cancer Symposium, abstract 169a.
164. **Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, 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(28):3499–506.
165. **Rougier P. et al.**
Proc Am Soc Clin Oncol, 2006, 23 : abstract 3513..
166. **Tabernero J. et al.**
Proc Am Soc Clin Oncol, 2006, 23 : abstract 3512.

- 167. Mitchell E.-P. et al.**
Presented at 2009 Gastrointestinal Cancer Symposium, abstract 169a.
- 168. Punt CJ, Tol J, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers GJ, Schrama JG, et al.**
Randomized phase III study of capecitabine, oxaliplatin, and bevacizumab with or without cetuximab in advanced colorectal cancer (ACC).
Cancer Group (DCCG). Proc Am Soc Clin Oncol 2008;26:180s.
- 169. Douillard J, et al.**
Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st line treatment for metastatic colorectal cancer: the PRIME trial. Eur J Cancer Supplements 2009; Vol 7 (No 3): page 6: ESMO 2009; abstract 10LBA.
- 170. Peeters M, et al.**
Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer Supplements 2009; Vol 7
(No 3): page 9: ESMO 2009; abstract 14LBA.
- 171. Fiorentini G, Del Conte A, De Simone M, et al.**
Complete response of colorectal liver metastases after intra-arterial chemotherapy.
Tumori 2008;94:489–92.
- 172. Susanne H.C.**
Baumeister and Glenn Dranoff
Immunotherapy of Cancer 2013
- 173. Gold JS, Are C, Komprat P, et al.**
Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. Ann Surg 2008;247:109–17.
- 174. Treska V, Skalicky T, Liska V, et al.**
Repeated procedures for colorectal liver metastases. Hepatogastroenterology 2007;54:1775–8.
- 175. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al.**
Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004;240: 1052–64.

- 176. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y.**
Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases.
J Gastrointest Surg 2003;7:109–17.
- 177. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al.**
Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. Br J Surg 2007;94:274–86.
- 178. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, et al.**
Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases.
J Clin Oncol 2006;24:2065–72.
- 179. Nordlinger B, Sorbye H, Collette L, 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 2011;371:1007–16.
- 180. Meyerhardt JA, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Hu FB, Mayer RJ et al.**
Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer.
JAMA 2007;298(7):754–64.
- 181. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al.**
Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. Ann Surg 2008;247:118–24.
- 182. Holm A, Bradley E**
Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma.
Ann Surg 2009, 209,428–433.
- 183. Scheele J, Stangl R**
Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. Surgery 1991, 110, 13–23.
- 184. Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR et al.**
Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice guideline.

- 185. Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA, Christensen B et al.**
Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial.
J Clin Oncol. 2009; 27: 3671-6.
- 186. Jean-François Bretagne**
Dépistage du cancer colorectal : il faut évoluer
Presse Med. 2014; 43: 1165-1167
- 187. J. Leport**
Dépistage du cancer colorectal et prévention
2014, Elsevier Masson SAS.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بأذلةٍ وسعيٍ في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ اللهِ بأذلةٍ رعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ، للصالحِ

والطالحِ، والصديقِ والعدوِ.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخِرَه لنفعِ الإنسانِ لا لأذاهِ.

وأن أوقِرَ من علّمني، وأُعلِّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أختاً لكلِّ زميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نقيّةً ممّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 33

سنة 2015

الدراسة العملية والمستجدات في سرطان القولون الانبثاثي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 23 / 03 / 2015

من طرف

الآنسة فدوى سيكوك

طبيبة داخلية بالمستشفى الجامعي محمد السادس

المزدادة بتاريخ 23 غشت 1989 ببني ملال

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

سرطان - القولون - الانبثاث - العلاج الكيميائي.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

السيد ب. فينش

أستاذ في الجراحة العامة

السيد ع. عاشور

أستاذ في الجراحة العامة

السيد ر. بنعمر بن الخياط

أستاذ في الجراحة العامة

السيد ع. الفكري

أستاذ في الفحص بالأشعة

السيد ر. البرني

أستاذ مبرز في الجراحة العامة