

The logo for R2CD (Réseau régional de cancérologie digestive) consists of the letters 'R2CD' in a bold, blue, serif font, enclosed within a white rectangular box with a subtle drop shadow.

Réseau régional de
cancérologie digestive

THESAURUS

Oncologie digestive

Mise à jour – Octobre 2014
Validée en juin 2015

The logo for 'onco Bretagne' features a stylized graphic on the left composed of two overlapping circles: a purple one in front and a light blue one behind. To the right of this graphic, the word 'onco' is written in a bold, purple, sans-serif font, and 'Bretagne' is written below it in a light blue, sans-serif font.

Sommaire

Introduction et méthode

Chapitre 1 : Le cancer de l'œsophage

| | |
|---|-----------|
| Classifications | 9 |
| Classification pTNM (UICC 2010)..... | 9 |
| Classification TNM – regroupement en stades | 10 |
| Classification ct TNM de Wurtz..... | 10 |
| Classification des cancers « in situ » | 10 |
| Classification endoscopique « de Paris » | 11 |
| Classification us TNM..... | 11 |
| Cancer épidermoïde | 12 |
| Adénocarcinome cardia/bas oesophage | 21 |
| Le bilan | 21 |
| Le traitement standard | 21 |
| Arbre décisionnel..... | 21 |
| Annexes Essais | 23 |

Chapitre 2 : Le cancer de l'estomac

| | |
|---|-----------|
| Bilan minimal | 24 |
| Classification | 24 |
| Tumeurs | 24 |
| Ganglions..... | 24 |
| Métastases..... | 25 |
| Classification par stades..... | 25 |
| Cancer de l'estomac non métastatique | 26 |
| Quels traitements péri-opératoires ? | 26 |
| Arbres décisionnels | 26 |
| Cancer de l'estomac métastatique | 28 |
| Annexes | 29 |

Chapitre 3 : Le cancer du pancréas

| | |
|--|-----------|
| Bilan pré-thérapeutique | 31 |
| Critères d'opérabilité et de résecabilité | 31 |
| Contre-indications opératoires | 31 |
| Examens complémentaires | 31 |
| Bilan de résecabilité | 32 |
| Classification | 34 |
| Classification TNM | 34 |
| Classification des tumeurs de l'ampoule de Vater | 34 |
| Cancers du pancréas familiaux | 35 |
| Premier groupe | 35 |
| Second groupe | 35 |
| Les cancers non opérables | 36 |
| Les traitements adjuvants | 36 |
| Références | 37 |
| Les cancers localement avancés | 38 |
| Cancer du pancréas non métastatique | 39 |
| Cancer du pancréas métastatique | 40 |
| Références | 41 |
| Arbre décisionnel | 41 |
| Annexes - Essais | 45 |

Chapitre 4 : Le cancer du côlon

| | |
|---|-----------|
| Cancer du côlon : bilan | 46 |
| Bilan minimal | 46 |
| En cas de cancer colique métastatique | 46 |
| Classification | 46 |
| Tumeurs | 46 |
| Ganglions | 47 |
| Métastases | 47 |
| Classification par stades | 48 |

| | |
|--|-----------|
| Cancer du côlon non métastatique | 48 |
| Stratégie de recherche de syndrome génétique | 48 |
| Arbre décisionnel..... | 49 |
| Traitement / Arbres décisionnels | 51 |
| Surveillance après chirurgie | 56 |
| | |
| Cancer du côlon métastatique | 57 |
| Traitements de première ligne / Arbres..... | 57 |
| Traitements de seconde et troisième ligne | 61 |
| Pauses ou traitements d'entretien | 61 |
| Les arbres thérapeutiques | 61 |
| | |
| Annexes essais | 65 |

Chapitre 5 : Le cancer du rectum

| | |
|--|-----------|
| Bilan standard | 66 |
| Classification..... | 66 |
| Classification cTNM..... | 66 |
| Classification usTNM..... | 68 |
| Classification histologique sur pièce opératoire | 68 |
| Infiltration du méso rectum | 69 |
| Résection | 69 |
| Radiothérapie et radiochimiothérapie | 71 |
| Stratégies..... | 75 |
| | |
| Traitement du cancer non métastatique..... | 79 |
| Arbres décisionnels | 80 |
| | |
| Traitement du cancer métastatique | 85 |
| Métastases résécables..... | 85 |
| Métastases non résécables..... | 86 |
| Conduite à tenir devant une occlusion sur cancer rectal..... | 87 |
| | |
| Annexes Essais | 91 |

Chapitre 6 : Le cancer du canal anal

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Bilan minimal | 92 |
| Classification | 92 |
| Classification TNM | 92 |
| Classification usTN..... | 93 |
| Stades..... | 93 |
| Traitements | 93 |
| Arbre décisionnel..... | 93 |
| Radiothérapie..... | 95 |

Chapitre 7 : Le carcinome hépato-cellulaire

| | |
|--|------------|
| Bilan minimal | 96 |
| Classifications | 96 |
| Classification TNM 1997..... | 96 |
| Classification d'okuda..... | 97 |
| CLIP score (Cancer of the Liver Italian Program) | 97 |
| BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)..... | 98 |
| Si indications d'une transplantation hépatique | 98 |
| Traitement carcinome hépato-cellulaire | 99 |
| Carcinome hépato-cellulaire sur cirrhose | 99 |
| C.H.C sur foie sain | 102 |
| Annexes-Essais | 103 |

Chapitre 8 : Métastases hépatiques multiples

| | |
|--|------------|
| Métastases hépatiques multiples avec altération majeure de l'état général | 104 |
| Métastases hépatiques multiples avec état général correct | 104 |

Chapitre 9 : Autres types de cancers

| | |
|--|------------|
| Cholangiocarcinomes | 109 |
| Cholangiocarcinome extra-hépatique | 109 |
| Cholangiocarcinome intra-hépatique | 111 |
| Adénocarcinome vésiculaire | 112 |
| Tumeurs endocrines digestives | 112 |
| Classification OMS 2010 | 112 |
| Bilan des tumeurs endocrines | 113 |
| Les traitements..... | 114 |
| Tumeurs stromages ou GIST | 118 |
| Annexes | 120 |

Introduction - Méthode

La rédaction et validation du thésaurus

Le réseau régional de cancérologie digestive poursuit son travail sur le thésaurus de prise en charge des tumeurs digestives.

Pour ce présent thésaurus, une réunion de mise à jour s'est déroulée le 11 octobre 2014 pendant laquelle les médecins présents ont relu puis modifié avant de valider ce document.

Pour la révision 2014, **les médecins présents étaient les suivants :**

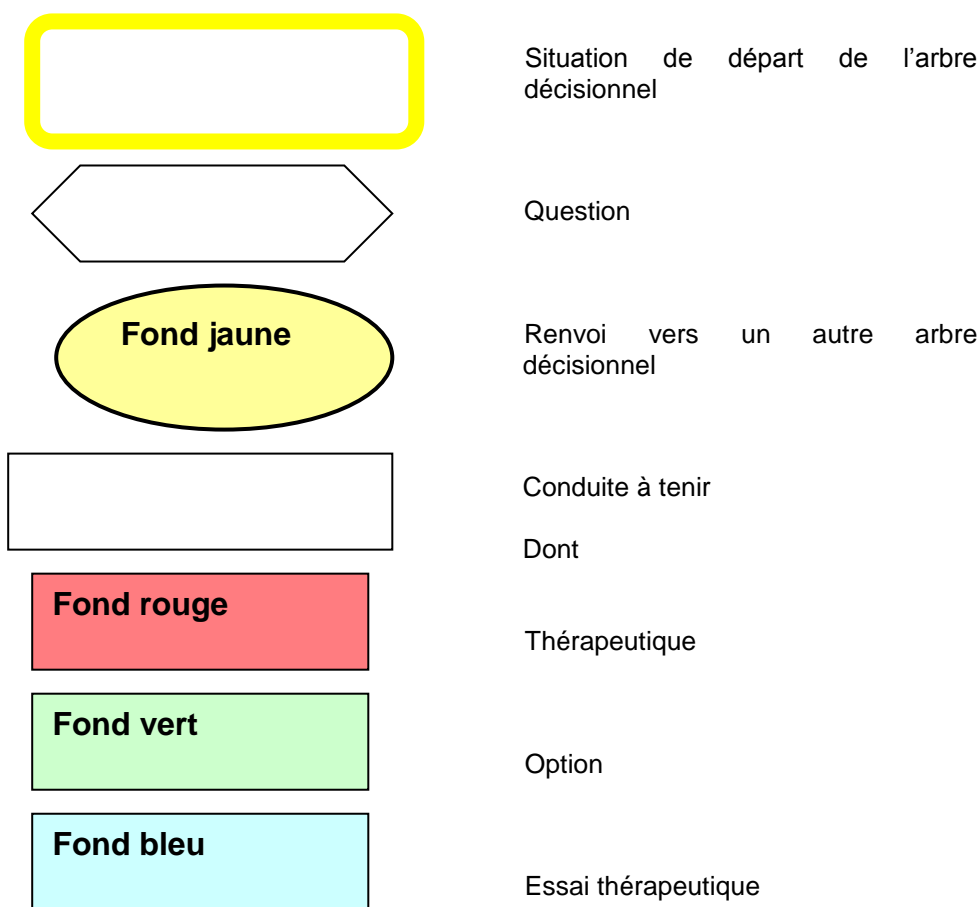
| Nom | Prénom | Etablissement | Ville | Spécialités |
|----------------|------------|----------------------------|-------------|----------------------|
| Dr BOUCHER | Eveline | Centre Eugène Marquis | RENNES | Oncologie med |
| Dr DESGRIPPES | Romain | CH | ST MALO | Gastro-entérologie |
| Dr EGRETEAU | Joëlle | CH Bretagne Sud | LORIENT | Oncologie |
| Dr ETIENNE | Pierre Luc | Clin. .Armoric. de Radiol. | ST BRIEUC | Oncologie |
| Dr FICHET | Auréli | CH Bretagne Atlantique | VANNES | Gastro-entérologie |
| Dr GEIER | Bertrand | CHU | BREST | Gastro-entérologie |
| Dr GESLIN | Guillaume | Hôpital Privé Océane | VANNES | Gastro-entérologie |
| Dr LAMARE | Laure | Hôpital Privé Océane | VANNES | Gastro-entérologie |
| Dr LARIBLE | Claire | CEM | RENNES | Oncologie médicale |
| Dr LE DORTZ | Ludovic | CHP | ST GREGOIRE | Médecine Nucléaire |
| Dr LE MARECHAL | Cédric | CHU | BREST | Biologie Moléculaire |
| Dr LE PRISE | Elisabeth | Centre Eugène Marquis | RENNES | Radiothérapie |
| Dr MANFREDI | Sylvain | CHU Rennes Pontchaillou | RENNES | Oncologie dig |
| Pr MEUNIER | Bernard | CHU | RENNES | Chirurgie |
| Dr MIGLIANICO | Laurent | CHP | ST GREGOIRE | Oncologie med |
| Dr QUENTIN | Vincent | CH Yves Le Foll | ST BRIEUC | Gastro-Entérologie |
| Dr TISSOT | Olivier | CH Bretagne Sud | LORIENT | Imagerie médicale |
| Dr VERNET | Camille | CH René Pleven | DINAN | Gastro-entérologie |
| Dr ZIAI | David | CHP | ST GREGOIRE | Médecine Nucléaire |
| Dr ZOHEIR | Yasmina | CH Bretagne Sud | LORIENT | Gastro-entérologie |

La révision 2014 tient compte des recommandations nationales parues au cours de l'année 2014.

Ce référentiel s'adresse à tous les médecins prenant en charge des tumeurs digestives.


Ce document se veut être une aide pour les médecins et les prescripteurs. Cependant, les rédacteurs tiennent à préciser que toute prise en charge de patients doit tenir compte de leurs caractéristiques propres et de celles de leurs pathologies.

La Charte graphique de ces arbres a été approuvée par le conseil scientifique d'ONCOBRETAGNE.



Et quand cela est possible :

Le sigle :

-  Signifie qu'il existe des précisions techniques sur cette conduite à tenir proposée
-  Voir l'annexe correspondante OU l'encadré
-  Signifie qu'il existe un essai clinique



signifie que la discussion en RCP s'impose

La diffusion du thésaurus

Le secrétariat (mise en forme) et la diffusion du thésaurus 2012-2013 du Réseau Régional de Cancérologie Digestive (R2CD) sont assurés par Oncobretagne. Outre la version papier fournie aux 3C et aux coordinateurs des RCP digestives bretonnes, il est téléchargeable sur le site www.oncobretagne.fr ou sur la page internet du réseau régional de cancérologie digestive et adressé sous format papier sur demande au réseau régional (secretariat@oncobretagne.fr).

Classifications

Classification pTNM (UICC 2010)

Tumeurs

pTis : carcinome in situ

pT1 : envahissement de la lamina propria et de la sous-muqueuse

pT2 : atteinte de la musculuse

pT3 : atteinte de l'adventice

pT4 : envahissement des structures adjacentes

pT4a : envahissement de la plèvre, du péricarde ou du diaphragme

pT4b : envahissement de l'aorte, du corps vertébral ou de la trachée

Ganglions lymphatiques

nécessite l'examen de **6 ganglions** lymphatiques médiastinaux

pN0 : pas d'atteinte ganglionnaire satellite

pN1 : atteinte des ganglions régionaux :

- œsophage cervical : ganglions cervicaux, jugulaires Int, périœsophagiens, sus-claviculaires

- œsophage thoracique : ganglions médiastinaux ou périgastriques

Métastases : viscérales ou ganglionnaires

pM0 : pas de M

pM1 : M à distance viscérales :

- oeso thoracique moyen :

- pM1b : atteinte des ganglions cervicaux et cœliaques ou autres M viscérales

- oeso thoracique inférieur :

- atteinte des ganglions cervicaux : pM1b

- atteinte des ganglions cœliaques : pM1a

Classification TNM – regroupement en stades

Survie à 5 ans (séries chirurgicales)

| Stade | T | N | M | Survie à 5 ans |
|-----------|----------|-------------|----|----------------|
| Stade 0 | Tis | N0 | M0 | 85 % |
| Stade I | T1 | N0 | M0 | 40 – 80 % |
| Stade IIA | T2 – T3 | N0 | M0 | 30 – 40 % |
| Stade IIB | T1 – 2 | N1 | M0 | 20 – 40 % |
| Stade III | T3 T4 | N1 any N | M0 | 8 – 20 % |
| Stade IV | any T | any N | M1 | 0 – 10 % |

Classification ctTNM de Wurtz (cancers de l'œsophage thoracique)

- T** : T1 : non visibilité ou diamètre < 10 mm
 T2 : masse de 10 à 20 mm de diamètre
 T3 : masse > 20 mm sans signe d'invasion médiastinale
 T4 : signes d'extension aux structures médiastinales
- N** : N0 : pas d'adénopathie décelable
 N1 : adénopathies régionales (médiastinales, péri-gastriques)
- M** : M0 : pas de métastases à distance
 M1 : métastases (y compris adénopathies coéliquales ou cervicales)

Stades :

| Stade | T | N | M |
|-----------|----------|---------------|----------|
| Stade I | T1 | N0 | M0 |
| Stade IIa | T2 – T3 | N0 | M0 |
| Stade IIb | T1 – 2 | N1 | M0 |
| Stade III | T3 T4 | N1 N0 – N1 | M0 M0 |
| Stade IV | any T | any N | M1 |

Classification des cancers « in situ »

- m1** : intra épithélial (= in situ)
m2 : atteinte de la lamina propria
m3 : atteinte de la musculaire muqueuse
sm1 : atteinte du premier tiers de la sous muqueuse, évalué à 200µ pour les lésions épidermoïdes, à 500µ pour l'adénocarcinome superficiel sur endobrachyoœsophage (EBO)
sm2 : atteinte du 2^{ème} tiers de la sous muqueuse
sm3 : atteinte du 3^{ème} tiers de la sous muqueuse

Classification endoscopique « de Paris »

Classification morphologique



0.Ip : lésion en relief, pédiculée

0.Is : lésion en relief, sessile



0.IIa : lésion plane légèrement surélevée, la hauteur étant inférieure à la hauteur des cuillers d'une pince à biopsie fermée (2,5 mm)

0.IIb : lésion plane non surélevée, repérable par son caractère dyschromique



0.IIc : lésion plane légèrement déprimée



0.III : lésion creusante

Classification uTNM (classification TNM appréciée à l'échographie abdominale)

Tumeurs

uTis : carcinome in situ

uT1 : envahissement de la lamina propria et de la sous-muqueuse

uT2 : atteinte de la musculature

uT3 : atteinte de l'adventice

uT4 : envahissement des structures adjacentes

Ganglions lymphatiques

nécessite l'examen de **6 ganglions** lymphatiques médiastinaux

uN0 : pas d'atteinte ganglionnaire satellite

uN1: atteinte des ganglions régionaux :

- œsophage cervical : ganglions cervicaux, jugulaires Int, périoesophagiens, sus-claviculaires
- œsophage thoracique : ganglions médiastinaux ou périgastriques

Métastases : viscérales ou ganglionnaires

uM0 : pas de M

uM1 : M à distance viscérales

N1 : 1-2

N2 : 3-6

N3 : > 7

Cancer épidermoïde

Arbre I.a : Bilan d'un cancer épidermoïde de l'œsophage

Arbre I.b : CAT devant un cancer épidermoïde de l'œsophage

Arbre I.c : Epidermoïde uT1

Arbre I.d : Epidermoïde uT2

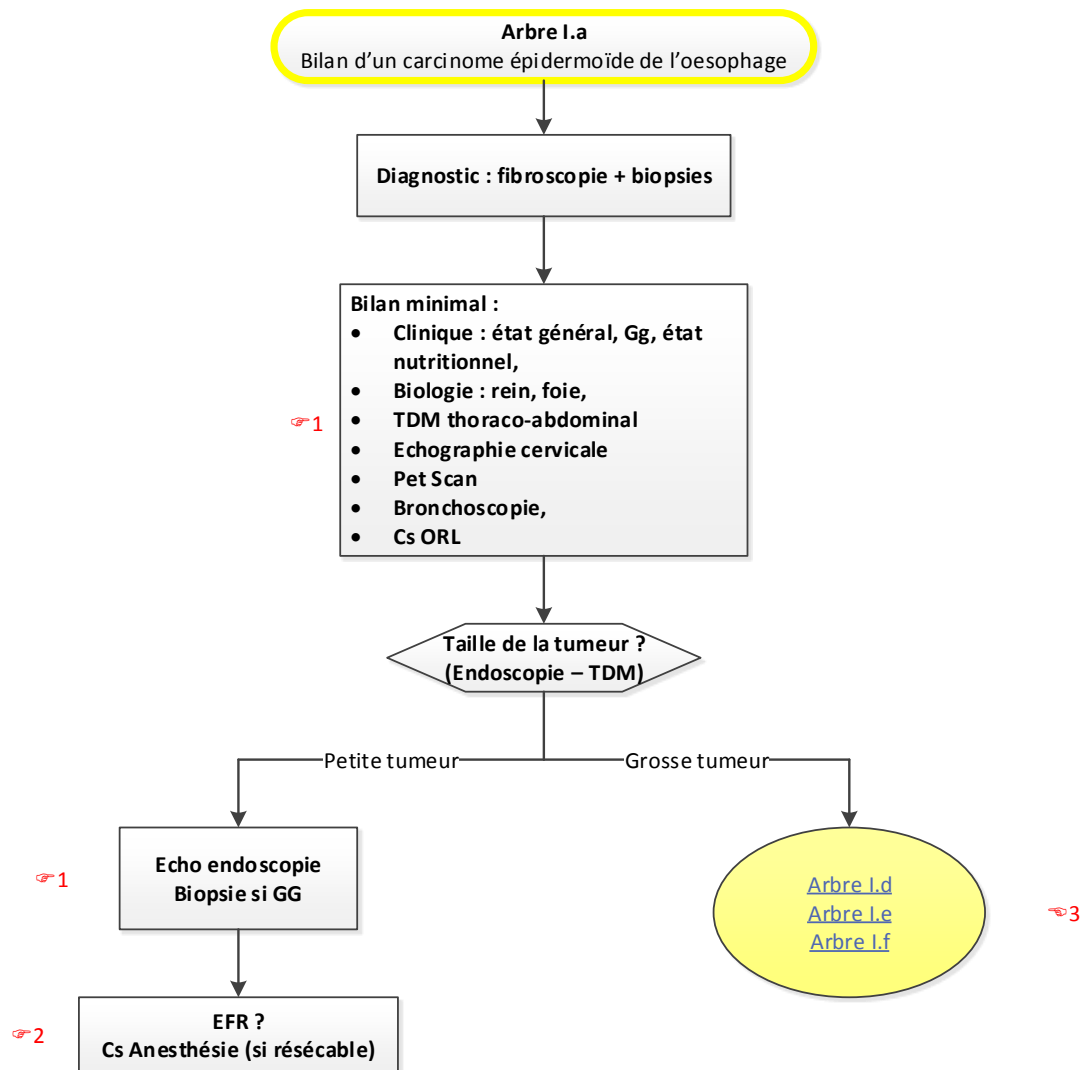
Arbre I.e : Epidermoïde uT3 (sans et avec sténose)

Arbre I.f : Epidermoïde uT4 ou tout T M1a

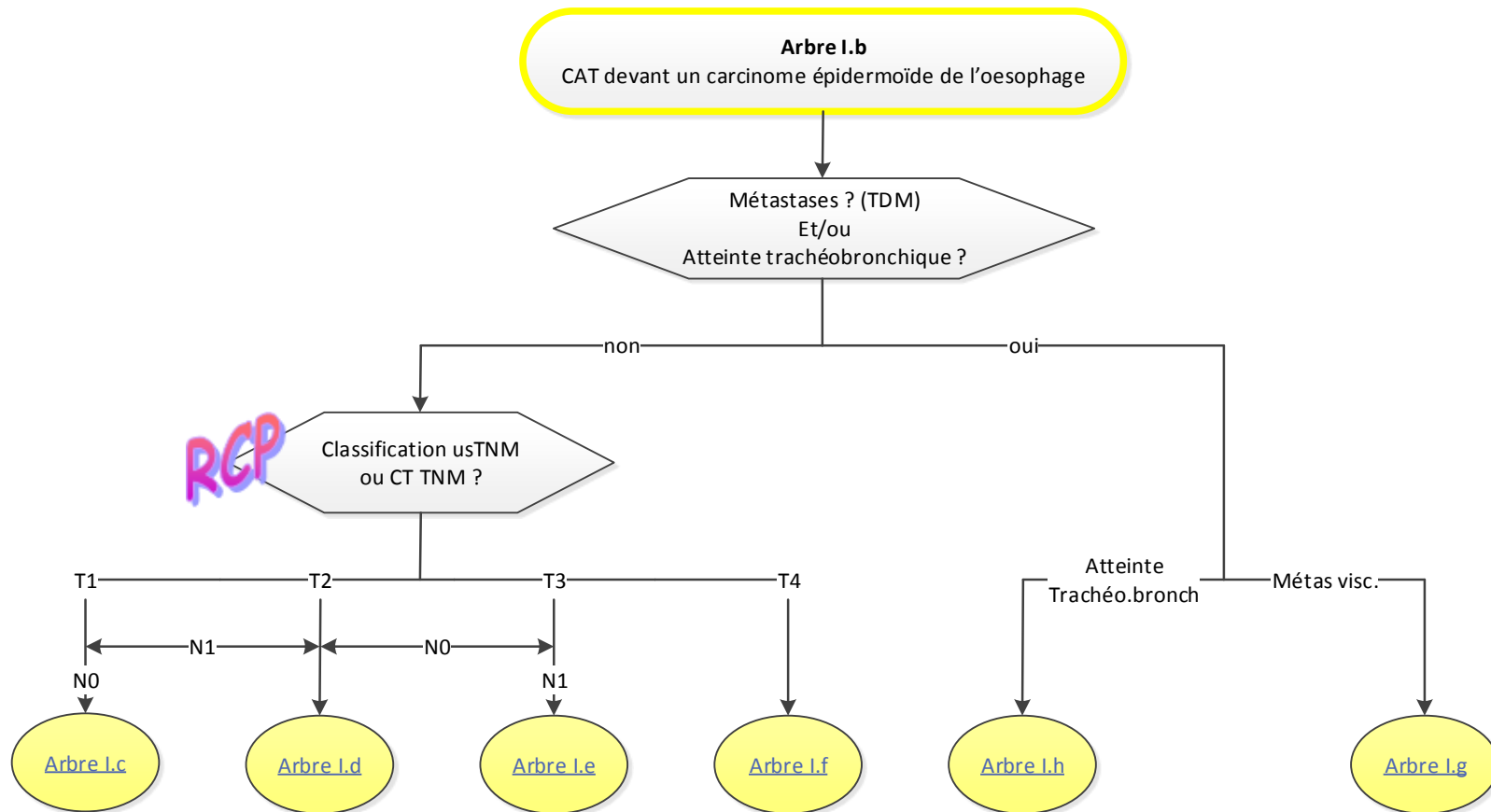
Arbre I.g : Epidermoïde de l'œsophage en phase métastatique

Arbre I.h : Epidermoïde avec atteinte trachéo-bronchique

👉 ***Le traitement d'un cancer de l'œsophage relève d'une discussion en RCP (sauf dans le cas d'un cancer métastatique de l'œsophage).***



☞1 : voir HAS : guide du bon usage des examens d'imagerie médicale 2005 p.80
 ☞2 : On considère que la majorité des CEO ne relèvent pas de la chirurgie du fait de l'extension (au moins 80 % de N+) ou de la perte pondérale
 ☞3 : Selon la classification de la tumeur (cTNM), Cf. arbre I.d, I.e ou I.f



1) Il est important dans tous les cas d'assurer un apport alimentaire > à 1500 kcal (dilatation(s), sonde nasogastrique, gastrostomie, jéjunostomie, prothèse seulement si soins palliatifs post-opératoires, préférer la GPR)

2) Le traitement d'un cancer de l'œsophage relève d'une discussion en RCP (sauf œsophage métastatique).

3) Si chirurgie : - péridurale
- intubation pulmonaire sélective

RCP



Arbre I.c
Carcinome épidermoïde de l'œsophage
uT1

Si poly-métastatique, penser au traitement localisé

Statut ganglionnaire N0 ?

oui : T1N0

non : T1N1

Etat général correct ?
Sujet « jeune »

[Arbre I.d](#)

oui

non

☞1

Résection endoscopique

☞2

CHIRURGIE

Résection endoscopique

RADIO-CHIMIO
ou **RADIOTHERAPIE** seule

Classification ?

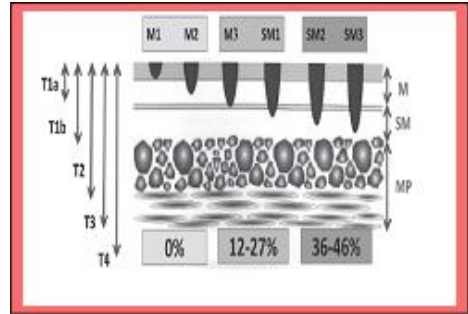
pT1 m1-2

pT1 m3 ou sm

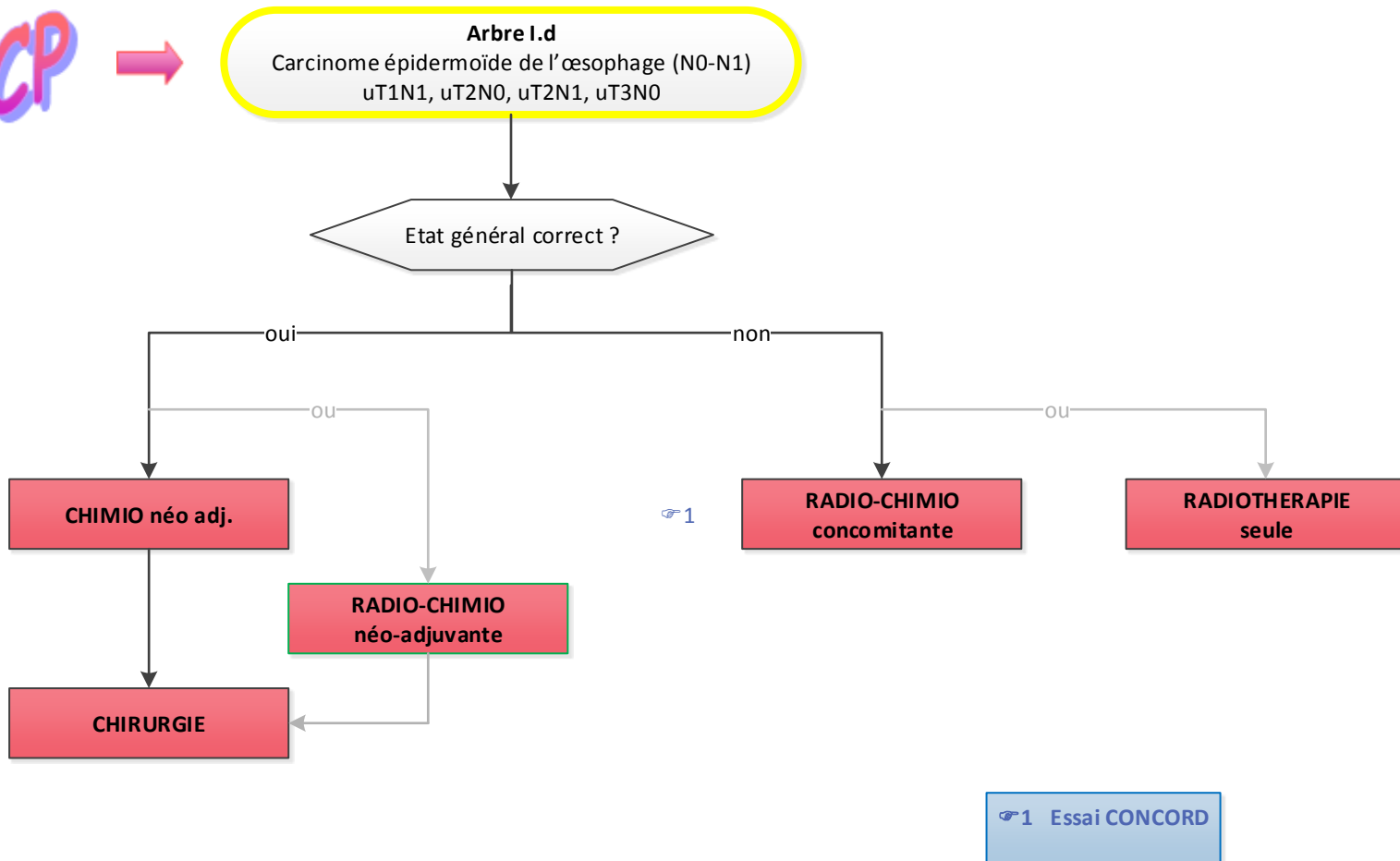
Surveillance

RADIO-CHIMIO
ou **RADIOTHERAPIE** seule
ou **CHIRURGIE** si bon EG

☞1 : Si uT1 N0, surélevé non ulcéré
☞2 : Sauf cancers cervicaux



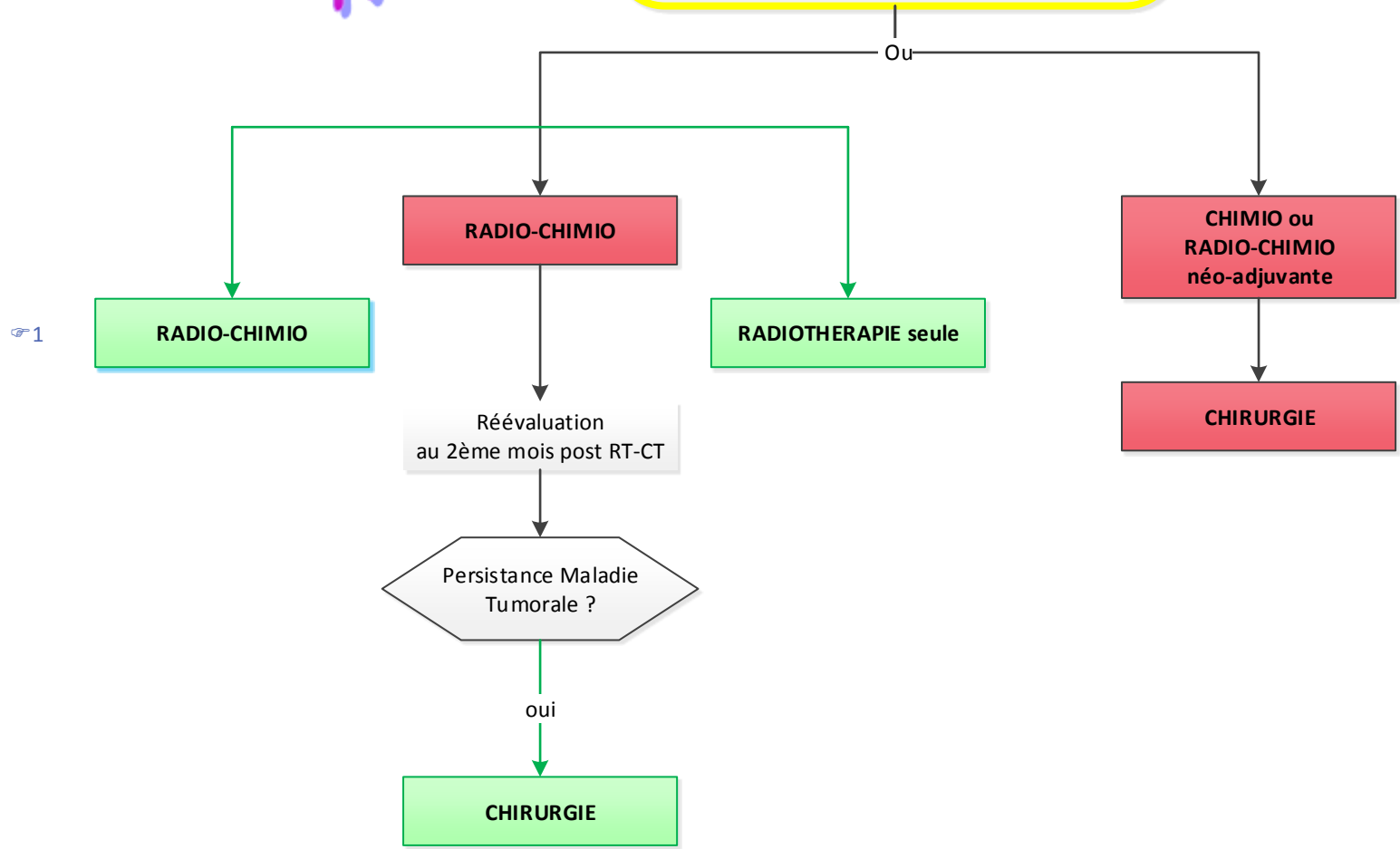
RCP



RCP



Arbre I.e
Carcinome épidermoïde de l'œsophage
T3N1

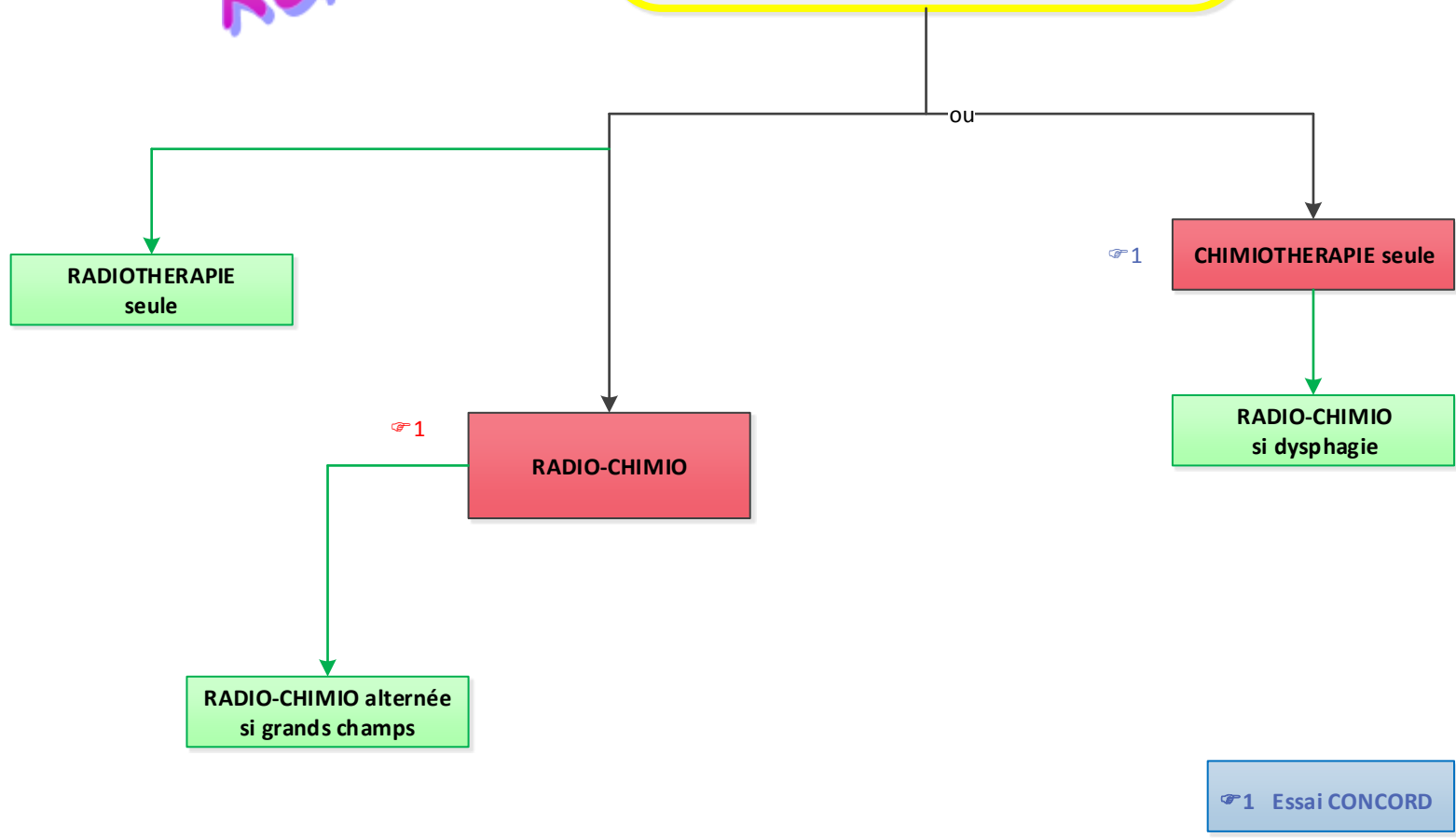


1 Essai CONCORD

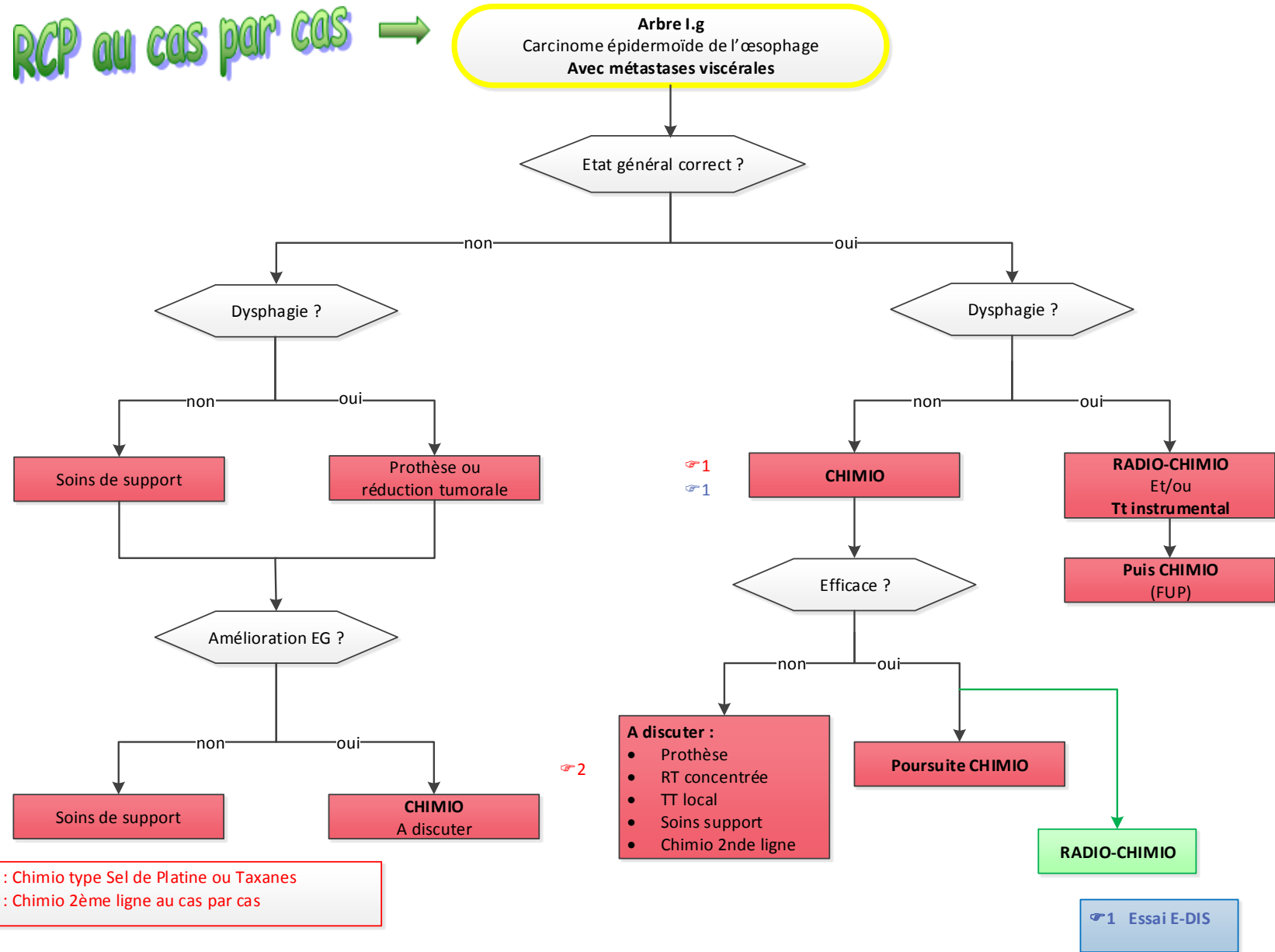
RCP



Arbre I.f
Carcinome épidermoïde de l'œsophage
T4 ou tous T M1a



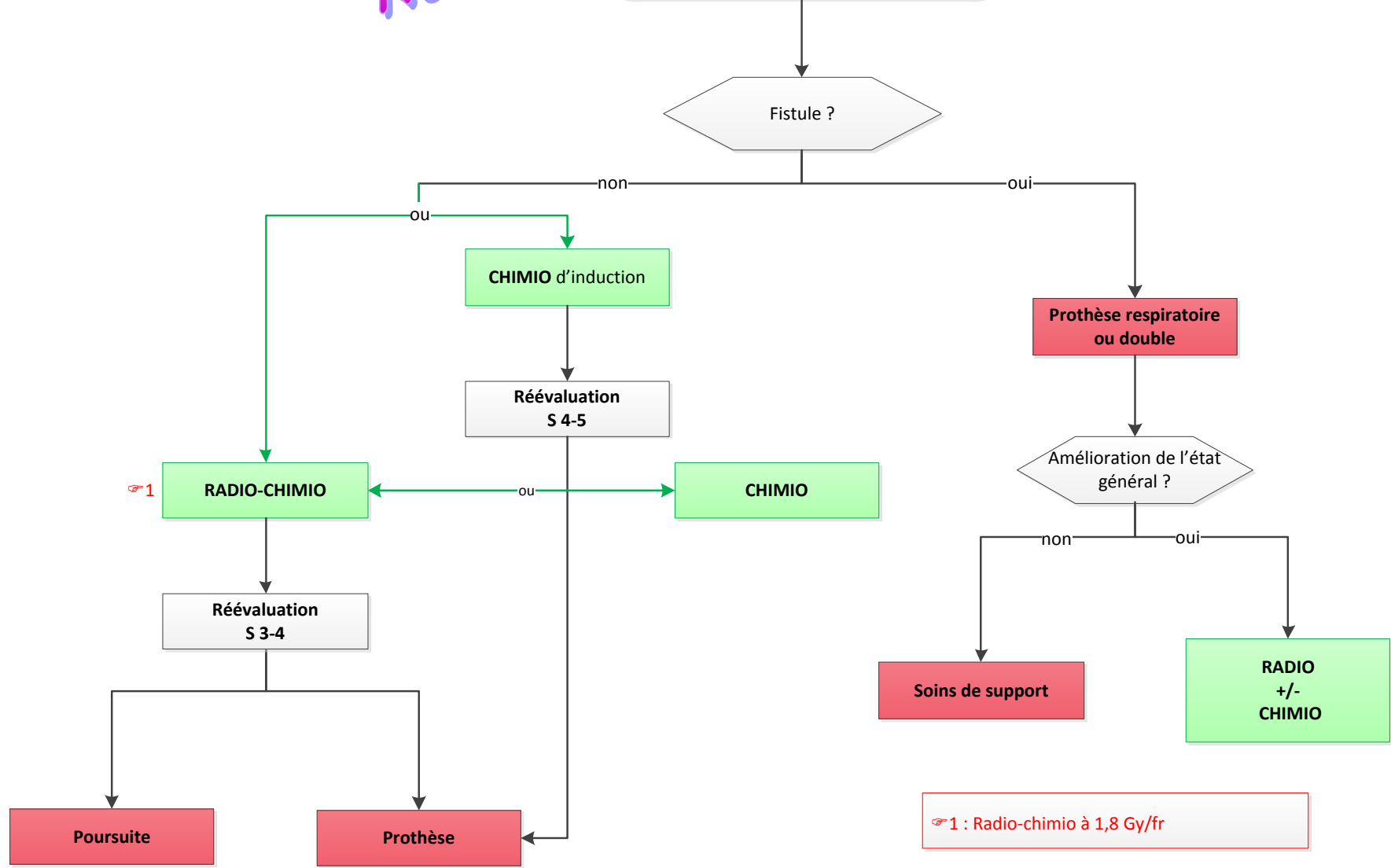
RCP au cas par cas →



RCP



Arbre I.h
Carcinome épidermoïde de l'œsophage
avec atteinte trachéo-bronchique



Adénocarcinome cardia / bas œsophage

📌 *La stratégie thérapeutique relève d'une discussion en RCP.*

Le bilan

Opérabilité
Général
Extension : TDM TAP, TEP, EES

Le traitement standard

Le traitement standard est la **résection** selon l'extension :

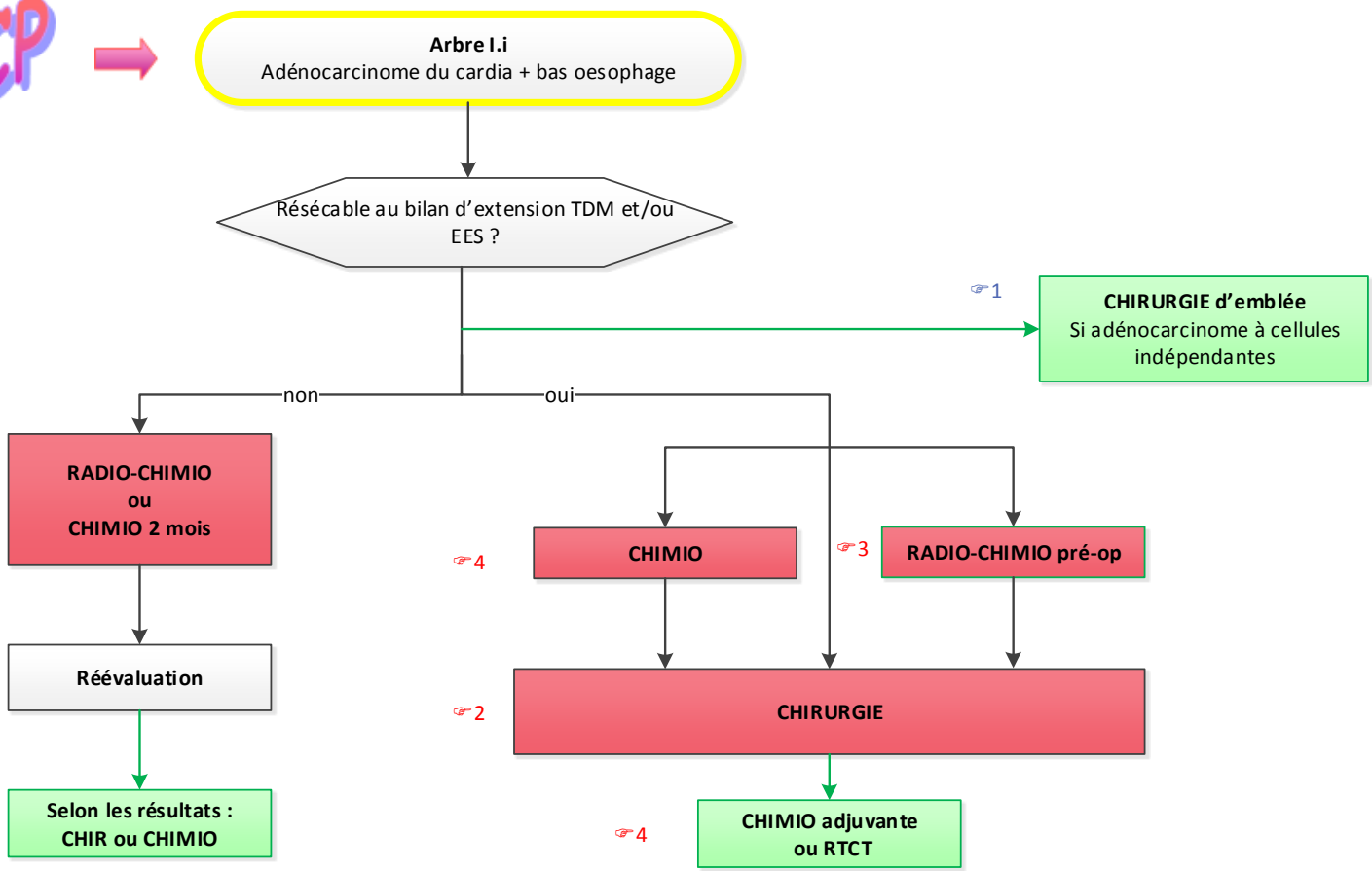
- Si siewert ½ : Lewis Santy
 - ↳ Péricardiale post-opératoire
 - ↳ Intubation pulmonaire sélective
- Si siewert 3 : voie abdominale
- curage : médiastinal inférieur et D2 ?
Ex extempo systématique sur la tranche œsophagienne (SFCD 2009)

Si l'adénocarcinome est métastatique, il convient de le traiter comme un cancer de l'estomac métastatique (cf. Arbre II.b).

L'arbre décisionnel

Arbre I.i : adénocarcinome du cardia et du bas œsophage

RCP



1 Essai PRODIGE 19

1 : Radio-chimio : 45 Gy + 2FUP
Chimio : FU + P ou type ECF ou EOX
2 : Chirurgie : voir page précédente
3 : Radio-Chimio pré-op : 45 Gy + 2 FUP (FOLFOX) ou CARBO TAXAL hebdo
4 : 2 ou 3 FU + P ou 3 ECF ou ECC ou EOX ou FOLFOX.

Annexes – Essais

Annexe 1 : CONCORDE

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=8>

Annexe 2 : Essai E-DIS

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=57>

Annexe 3 : Essai PROGIGE 19

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=421>

Bilan minimal

Bilan minimal :

- Fibroscopie + biopsies
- TDM thoraco-abdomino-pelvien (foie, ganglions)
- Biologie hépatique
- Si cancer superficiel : réalisation d'une échographie endoscopie ?
- Interrogatoire / formes familiales

Classification

Tumeurs

- T1** : envahissement du chorion ou de la sous-muqueuse
 - T1a** : chorion
 - T1b** : sous-muqueuse
- T2** : envahissement de la musculuse
- T3** : envahissement de la sous-séreuse
- T4a** : Perforation de la séreuse
- T4b** : Atteinte des structures adjacentes

Ganglions

- N1** : 1 à 2 ganglions régionaux atteints
- N2** : 3 à 6 ganglions atteints
- N3a** : 7 à 15 ganglions régionaux atteints
- N3b** : 16 ganglions ou plus

Métastases

M1 : métastases à distance y compris ganglionnaires

M+ : ganglions rétro-pancréatiques, mésentériques et para-aortiques

Classification par stades :

| Stade | T | N | M |
|-------------------|----------------------|-------------------|----------------|
| Stade 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stade IA | T1 | N0 | M0 |
| Stade IB | T1 T2 | N1 N0 | M0 |
| Stade II | T1 T2 T3 | N2 N1 N0 | M0 |
| Stade IIIA | T2 T3 T4 | N2 N1 N0 | M0 |
| Stade IIIB | T3 | N2 | |
| Stade IV | T1-2-3 T4 anyT | N3 N>0 anyN | M0 M0 M1 |

Cancer de l'estomac non métastatique

📌 *Hors situation d'urgence, la stratégie thérapeutique doit bénéficier d'une discussion en RCP avant la chirurgie.*

📌 *Le traitement périopératoire relève d'une discussion systématique en RCP sauf en première ligne multi-métastatique*

Quels traitements péri-opératoires ?

Traitement Péri-opératoire

- Protocole Magic, EOX x3 chir et EOXx3 = HR SSR 0.666, HR DC 0.60, OS 5 ans 36.3 vs 29.5%
- Essai ACCORD 07 2x FUP- CHIR- 4xFUP = HR SSR et DC 0.69, OS 5 ans 38 vs 24%

RTCT ou CT adjuvante

CT adjuvante

- S1 (Capécitabine) vs chir, Sakuramoto et al OS 3 ans 80 vs 70%, HR 0.69
- Méta analyse GASTRIC, OS et SSR HR 0.82, OS à 5 ans 53 vs 48%
- Essai CLASSIC, XELOX x 8 post op, HR pour SSR à 3 ans 0.56, SSR à 3 ans 60 versus 74%

RTCT adjuvante

- Schéma Mac donald, SSR à 3 ans 48 vs 31% HR 1.52, OS à 3 ans 50 vs 41- HR pour DC 1.35
- Etude sud coréenne non randomisée, HR pour DC 0.8, OS à 5 ans, 57 vs 51%
- Schéma FUSCH, CALGB 80101, compare Mc Donald vs ECF-RT+FU-ECF x 2, SG 37.8 vs 36.6 mois. Pas de bénéfice en SSR et en SG et plus toxique
- ARTIST : XP x 6 vs XP x 2 /XRT/XP x 2 ; 3-year DFS 78.2% in the XP/XRT/XP et 74.2% (P_.0862). SI N+ DFS rate of 77.5 versus 72.3%;P_.0365 HR of 0.6865 overall survival non donnée

Si exérèse R2 : privilégier la surveillance

Arbres décisionnels

Arbre II a : Cancer de l'estomac non métastatique

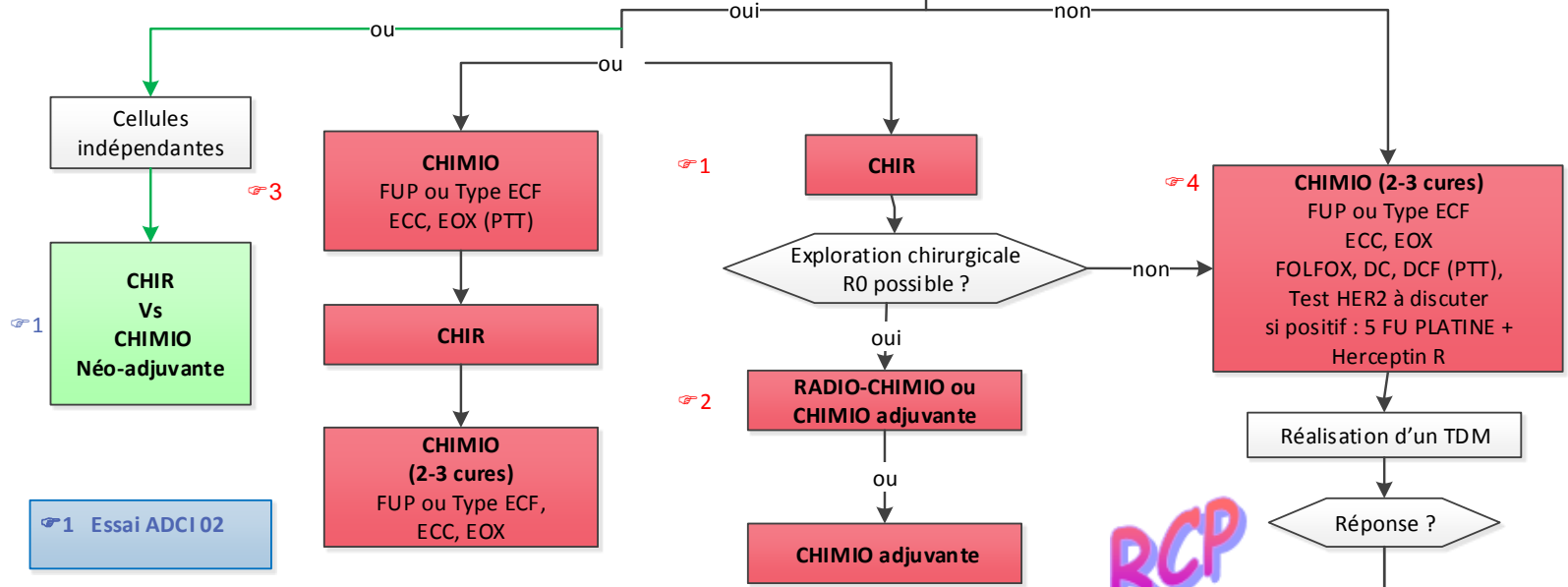
RCP



Arbre II.a
Cancer de l'estomac non métastatique

Réalisation d'un TDM

Tumeur résécable ?



Essai ADCI 02

☞ 1 : Jéjunostomie ++, Gastrectomie : antre = gastrectomie 2/3, fundus = gastrectomie totale curage D 1,5 ou D2 intermédiaire
 ☞ 2 : voir chapitre : traitement adjuvant
 ☞ 3 : FOLFOX à privilégier si Contre Indication au Cisplatine
 ☞ 4 : HER2 : accord OMIT Bretagne – Pays de la Loire

RCP

Amélioration

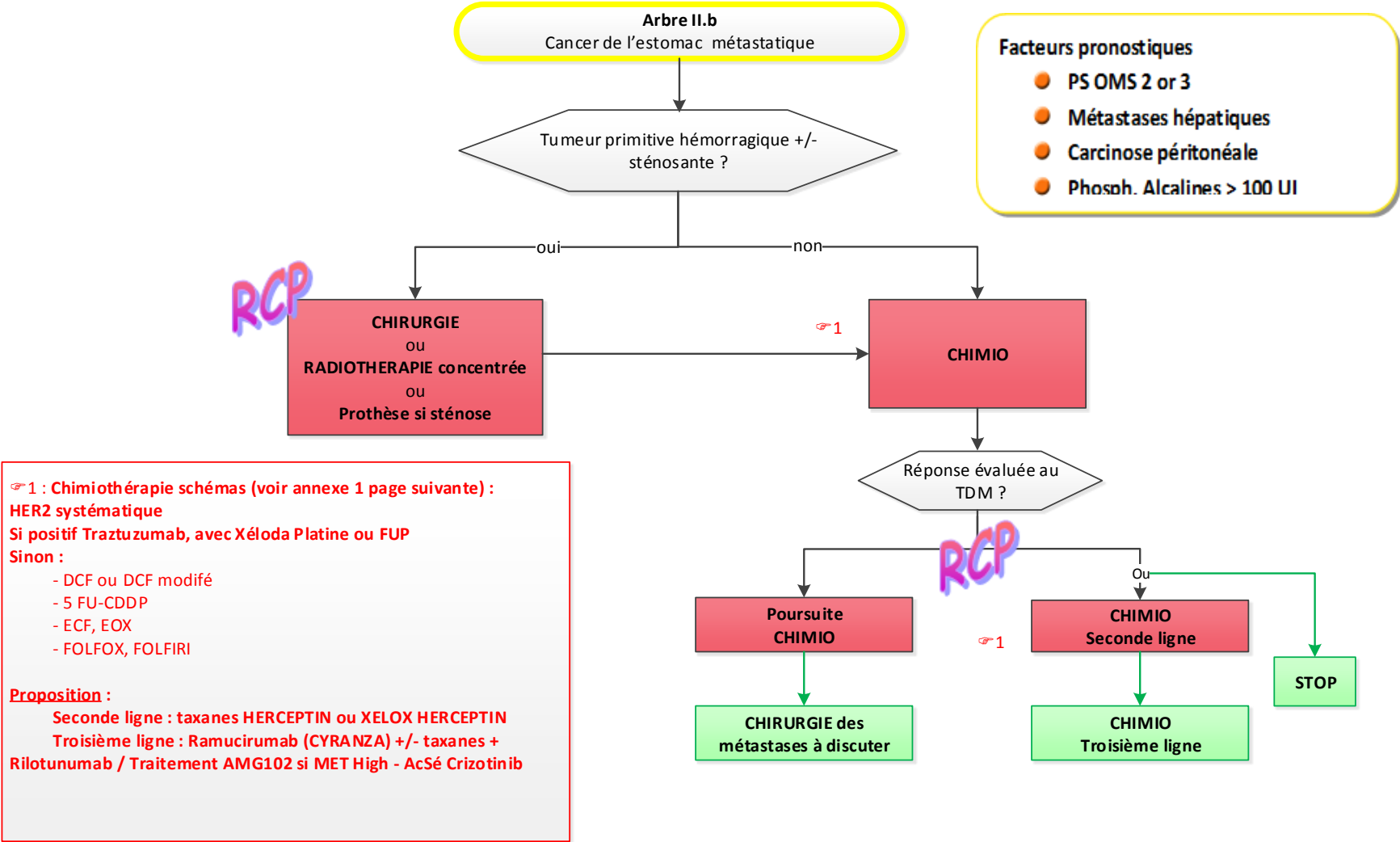
CHIR

CHIMIO ou RADIO-CHIMIO

A discuter

- Soins de support
- Chimio de ligne 2

Cancer de l'estomac métastatique



Annexes

Annexe 1 : schémas de chimiothérapie

HER2 positif Herceptine, Xéloba, Platine ou FUP – herceptine (TOGA)
Si négatif :

Schéma ECF ou ECC :

- Epirubicine 50 mg/m² + CDDP 60 mg/m² tous les 21 j
- + 5 FU 200 mg/m²/j en IV continu au long cours pendant 20 semaines ou capécitabine 625 mg/m² X2 par 21J ou 1000mg/m² X2 par 14J

Schéma EOX :

- Epirubicine 50 mg/m² + oxaliplatine 130 mg/m² tous les 21 j
- capécitabine 625 mg/m² X2 par 21J ou 1000mg/m² X2 par 14J

Schéma DCF :

- 75 mg/m² de D
- 75 mg/m² de C
- et 750 mg/m² J1-J5 de F J1 = J21

Schéma DCF modifié :

- 40 mg/m² de D J1
- 40 mg/ m² de CDDP à J3
- 200mg/ m² d'acide Folinique à J1
- et 1000 mg/m² 5FU J1et J2 de F J1=J14

Schéma TOGA :

- 1000 mg/m² de Capecitabine X2 J1-J14 ou 5FU 800 mg/ m² J1-J5
- 80 mg/ m² de C J1
- Trastuzumab 8mg/ Kg à J1 cycle 1 puis 6mg/Kg pour les autres cycles jusqu'à progression
- J1=J21

Schéma XELOX J1=J21 :

- Capecitabine 1,25 g/m² x 2/j J1-J14
- Oxaliplatine 130 mg/m² J1

Schéma FOLFOX J1=J14 :

- Oxaliplatine 85 mg/m² J1
- 5 FU Bolus 400 mg/m² J1
- 5 FU IV 2400 mg/m²/4 G h

Annexe 2 : Essai ADCI 02

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01717924>

Ramucirumab (CYRANZA®) : 8 mg/Kg/IV toutes les 2 semaines

Paclitaxel 80 mg/m² J1, J8, J15, J1 = J28

Bilan pré-thérapeutique

- TDM spiralé abdo-thoracique
- Biologie : CA19-9
- EES (optionnel)
- IRM (optionnel)

Critères d'opérabilité et de résecabilité

Trois questions doivent être posées :

- Existe-t-il des contre-indications opératoires ?
- La tumeur est-elle résecable ?
- Si la tumeur n'est pas résecable lors du bilan pré-opératoire, le traitement de l'ictère doit-il être chirurgical ou endoscopique ?

Contre-indications opératoires

Il y a deux ordres de contre-indications opératoires :

- Une probabilité de mortalité post-opératoire supérieure à 10 %. C'est le cas s'il existe une défaillance viscérale (cardiaque, pulmonaire, rénale, cirrhose prouvée avec signe d'hypertension portale...)
- La présence de métastases viscérales ou de carcinose péritonéale, compte tenu d'une probabilité de durée médiane de survie de 3 à 6 mois. La laparoscopie, en permettant la détection des métastases péritonéales ou de petites métastases hépatiques non détectées par le bilan d'imagerie (10 % - 15 % des cas), peut réduire le nombre de laparotomies inutiles.

Examens complémentaires

Echographie

L'Echographie ne montre pas bien le pancréas (20 % des cas) ou ne permet pas de voir la tumeur.

Scanner spiralé

Le scanner spiralé avec injection ou l'écho-endoscopie (EE). Le scanner spiralé doit être préféré en première intention à l'écho-endoscopie car il n'est pas invasif et permet de mieux explorer la totalité de l'abdomen (en particulier le foie) à la recherche de métastases. Sa sensibilité est de 90 % pour le diagnostic de cancer du pancréas. Cependant, 20 % à 30 % des cancers du pancréas de diamètre inférieur ou égal à 20 mm sont méconnus par cet examen. Dans ce cas, une écho-endoscopie doit alors être réalisée car sa sensibilité (≥ 95 %) est indépendante de la taille de la tumeur. Entre les mains d'opérateurs performants, la normalité d'une écho-endoscopie permet d'éliminer de manière quasi certaine le diagnostic de cancer du pancréas.

L'angio-IRM avec séquence ultra-rapide est une alternative au scanner spiralé.

Scintigraphie au FDG (TEP scanner) dans le bilan d'extension

L'intérêt de la scintigraphie au FDG (TEP scanner) n'est pour l'instant démontré ni dans le diagnostic initial ni dans le bilan de résectabilité. Sa spécificité pour différencier une tumeur d'un foyer inflammatoire de pancréatite chronique est très variable suivant les études (53 % à 93 %). Sa sensibilité est entre 55 à 80 % de sensibilité pour le diagnostic de carcinose péritonéale, supérieur au TDM et IRM de diffusion. La place du TEP scanner reste à valider.

Bilan de résectabilité

L'extension vasculaire

Toutes les extensions vasculaires ne sont pas synonymes de non résectabilité : **envahissement de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique ou du tronc cœliaque** contre-indique formellement une résection. L'artère splénique, peut parfois être résectuée au cours d'une DPC.

L'envahissement de la veine mésentérique supérieure ou de la veine porte s'il intéresse plus de la moitié de l'axe veineux, si la partie proximale de la veine mésentérique supérieure est concernée (convergences des veines jéjunales et iléocoliques) ou s'il existe des signes manifestes d'hypertension portale segmentaire (cavernome péri-portal, par exemple). Le degré d'envahissement des vaisseaux est assez souvent difficile à déterminer. Il doit être discuté en RCP par oncologues/gastroentérologues, radiologues et chirurgiens expérimentés en pathologie pancréato-biliaire tumorale.

L'extension ganglionnaire

L'extension métastatique des ganglions de la loge pancréatique (à proximité de la tumeur) n'est pas un critère de non résectabilité à visée curative. En effet, en cas d'envahissement ganglionnaire proximal, des survies prolongées ont été rapportées.

L'envahissement ganglionnaire est cependant un facteur pronostique indépendant de survie dans toutes les études multivariées. En revanche, un envahissement ganglionnaire à distance documenté (hile hépatique, racine du mésentère, rétro-péritonéal ou inter-aortico-cave) est un critère de non résectabilité à visée curative car il équivaut en termes pronostiques à une situation métastatique.

En cas de doute sur l'extension vasculaire ou ganglionnaire, la dissection chirurgicale avec réalisation de biopsies extemporanées reste le moyen le plus sûr pour juger de la résectabilité de la lésion.

L'extension fréquente à l'artère mésentérique supérieure est un argument pour l'abord premier de cette artère en cours des tentatives d'exérèse.

Résultats de la résection

La mortalité post-opératoire après DPC est inférieure à 2 % dans les centres spécialisés. Ailleurs, elle est de 8 % à 12 %.

La morbidité élevée de l'intervention empêche souvent le traitement adjuvant (20 à 30 %).

La médiane de survie après résection est de 27 mois (IC : 24,5 – 30,6), la survie actuarielle à 3 ans était de 42 % (IC : 38-45) et la survie sans récurrence à 3 ans, de 25 %.

Les survies actuarielles observées après DPC (1325 malades) et SPG (271 malades) étaient respectivement de 41 % et 44 % à 3 ans.

Classification d'opérabilité

- 1- Résecable d'emblée
- 2- Borderline : non opérable d'emblée, risque de marge post-opératoire < 1 mm
- 3- Localement avancé : non opérable d'emblée
- 4- métastatique : non opérable (foie, poumon, péritoine, ganglion inter-aortique cave)

Classification

Classification TNM :

Tumeurs :

Tx : renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

Tis : carcinome in situ

T1 : tumeur limitée au pancréas inférieure ou égale à 2 cm dans son plus grand diamètre

T2 : tumeur limitée au pancréas supérieure à 2 cm dans son plus grand diamètre

T3 : tumeur s'étendant au-delà du pancréas mais sans envahir le tronc coélique ni l'artère mésentérique supérieure.

T4 : tumeur étendue au tronc coélique ou à l'artère mésentérique supérieure (tumeur primitive non résécable).

Ganglions :

Nx

N0

N1: méta ganglionnaire régionale

L'examen d'au moins 10 ganglions est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

Stades :

| Stade | T | N | M | Médiane survie |
|-----------|-------|-------|----|----------------|
| Stade IA | T1 | N0 | M0 | |
| Stade IB | T2 | N0 | M0 | 15 mois |
| Stade IIA | T3 | N0 | M0 | 10 mois |
| Stade III | T4 | any N | M0 | 9 mois |
| Stade IV | any T | any N | M1 | 4 mois |

Classification des tumeurs de l'ampoule de Vater

Tumeurs :

Tis : intra-épithéliale ou chorion

T1 : limitée à l'ampoule et au sphincter d'Oddi

T2 : extension à la paroi duodénale

T3 : extension au pancréas

T4 : extension aux tissus mous péri-pancréatiques ou à d'autres organes ou structures de voisinage

Ganglions :

N0 : pas de métastase ganglionnaire (même si moins 10 ganglions examinés)

Nx : ganglions non évalués

N1: ganglions métastatiques régionaux : péri-pancréatiques, pyloriques, mésentériques proximaux, cystiques, péricholédociens

Les ganglions de la queue du pancréas et hilaires spléniques sont cotés M1.

Métastases

M0 : pas de métastases

M1 : métastases à distance (dont ganglions de la queue du pancréas et/ou spléniques)

L'examen d'au moins 10 ganglions est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

Cancers du pancréas familiaux

Comme pour la plupart des tumeurs solides, une susceptibilité génétique est en cause dans environ 5 % des cas d'adénocarcinomes pancréatiques. Schématiquement, on distingue 2 groupes.

Premier groupe

Dans le premier groupe, (syndrome génétique déterminé), on retient les :

- Syndromes des cancers du sein et de l'ovaire familiaux (mutation du gène BRCA2)
- mélanome familial multiple (CDKN2A/p16)
- Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), pancréatite chronique héréditaire (PRSS1)
- Syndrome de Lynch (MLH1, MSH2, MSH3) ou encore
- Syndrome de Li-Fraumeni (TP53).

Une mutation germinale du gène BRCA2 ou CDKN2A/p16 est associée à un risque de cancer pancréatique de l'ordre de 5 %-15 %, s'il y a déjà eu un cancer du pancréas dans la famille. En cas de pancréatite héréditaire (mutation PRSS1) le risque théorique cumulé de cancer du pancréas au cours de la vie atteint 40 % et il est majoré avec le tabagisme (x 80).

Second groupe

Dans le second groupe, plus fréquent, (plusieurs cas de cancers du pancréas dans une famille : contexte d'agrégation familiale non syndromique) : le ratio d'incidence standardisé varie de 5 à 30 selon le nombre d'apparentés atteints. La recherche d'une mutation germinale est le plus souvent négative, sauf dans les familles comportant de nombreux cas. Ainsi, lorsqu'il existe trois apparentés atteints ou plus, la probabilité de trouver une mutation germinale du gène BRCA2 pourrait atteindre 15 %.

En pratique, on considère que la survenue d'un cancer du pancréas chez au moins deux apparentés au premier degré doit faire évoquer une susceptibilité familiale. Une consultation génétique est alors recommandée. La recherche d'une mutation CDKN2A/p16 est souhaitable en première intention, puis, si elle est négative, une étude de BRCA 1 et 2 peut être proposée. Chez les apparentés appartenant à une famille à risque, une stratégie de surveillance peut être envisagée pour détecter des lésions précancéreuses opérables.

Les cancers non opérables

Si patient inopérable : toujours avoir une histologie :

- per-opératoire : biopsie transduodénale
- transpariétale / méta > pancréas
- sous écho-endoscopie

Les cancers non résecables de la tête du pancréas font discuter le choix du traitement palliatif : chirurgical ou non.

Plusieurs essais ont montré que la chirurgie entraînait une mortalité supérieure aux traitements non chirurgicaux, mais moins de récurrence de l'ictère.

Un essai a montré qu'une gastro-jéjunostomie de principe mettait à l'abri des conséquences d'une sténose duodénale, qui survient dans 15 % à 20 % des cas.

La meilleure dérivation biliaire est l'anastomose cholédoco-duodénale, plus simple à réaliser et aussi efficace que l'anastomose cholédoco-jéjunale.

Les prothèses biliaires et duodénales sont une alternative à la chirurgie palliative. Pour la sténose biliaire il est préférable, quand un doute diagnostique existe, de mettre en place une prothèse plastique qui pourra être retirée en cas de lésion bénigne (pancréatite). Si son maintien prévisible est supérieur à 3 mois, l'utilisation de prothèses métalliques est souhaitable, car leur délai médian d'obstruction est plus long. Aucune étude ne permet de trancher actuellement sur l'avantage des prothèses métalliques couvertes par rapport aux non couvertes.

S'il existe une sténose duodénale, la mise en place d'une prothèse duodénale est réalisable dans environ 90 % des cas par les équipes expérimentées. Ces prothèses permettent, plus de 8 fois sur 10, de maintenir une alimentation orale jusqu'au décès du patient. Avant la mise en place de la prothèse duodénale, il faut s'assurer de l'absence d'obstacle biliaire à drainer en priorité, en raison des difficultés engendrées par la prothèse duodénale lors d'un drainage biliaire ultérieur.

Pour le choix entre endoscopie et chirurgie: méta-analyse (2436 patients), la mise en place endoscopique de prothèse plastique (3 études) était associée à un taux plus faible de complications (RR 0,60), mais un taux plus élevé de récurrence de l'obstruction (RR18,6) que la dérivation chirurgicale. La mise en place endoscopique de prothèse métallique (7 études) était associée à une réduction significative du risque de ré-obstruction à 4 mois (RR 0,44), ou avant le décès (RR 0,52), mais sans supériorité en termes de succès technique, de mortalité ou de complication.

Les traitements adjuvants

L'association de radiothérapie et de chimiothérapie (RT-CT) avec du 5-FU n'est plus un standard thérapeutique en France, depuis la publication de l'essai ESPAC1

L'essai ESPAC 1 a montré que la RT-CT (5FU) était délétère et que la chimiothérapie seule selon le schéma de la Mayo améliorait significativement la survie globale (SG) (19,7 vs 14 mois ; $p = 0,0005$). Les résultats définitifs de l'essai et ne portant que sur les patients inclus dans le plan factoriel 2X2 (survie à 5 ans : 21 % dans le bras chimiothérapie vs 8 % dans le bras sans chimiothérapie ; $p = 0,009$),

Une méta-analyse publiée en 2005 concluait à l'efficacité de l'administration d'une chimiothérapie en situation adjuvante dans le cancer du pancréas. Cette même méta-analyse ne montrait pas de bénéfice en termes de SG de l'association RT-CT.

L'Essai randomisé de phase II EORTC-FFCD 03-04 a comparé gemcitabine (4 cycles) vs gemcitabine (2 cycles) puis radiothérapie continue 50,4 Gy avec gemcitabine hebdomadaire pendant les 5 semaines de radiothérapie

La médiane de (SSR) était de 12 mois dans le bras expérimental vs. 11 mois dans le bras contrôle ($p = 0,6$) avec une médiane de SG de 24 mois dans les 2 bras.

RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) de phase III, les patients étaient randomisés après chirurgie entre deux bras :

- 5FU en perfusion continue suivie d'une association RT-CT (50,4 Gy avec 5FU) puis 5FU en perfusion continue
- gemcitabine (schéma hebdomadaire) suivie de la même association RT-CT puis gemcitabine. Pour l'ensemble des patients, les médianes de SG et de SSR ne différaient pas selon les traitements.

Pour les patients avec cancer de la tête, la médiane de SG était de 20,5 mois (gemcitabine) versus

16,9 mois (5-FU) ($P = 0,09$).

Phase III CONKO 001, les patients ont été randomisés pour recevoir de la gemcitabine (1 000 mg/m² J1, J8, J14/4 sem. x 6) ou une simple surveillance.

- La SSR dans le bras avec gemcitabine (13,4 mois) était supérieure à celle du bras surveillance seule (6,9 mois) ; $p < 0,001$.
- La médiane de SG était de 22,1 mois dans le bras avec gemcitabine et de 20,2 mois dans le bras contrôle ($p < 0,06$) avec une SG estimée à 3 ans de 34 % vs 20,5 % respectivement.
- Avec suivi plus long : La gemcitabine améliorait significativement la médiane de SG vs observation (22,8 versus 20,2 mois, $p = 0,005$) et le nombre de patients survivants à 3 et 5 ans qui était de 36,5 % et 21,0 % avec la gemcitabine vs. 19,5 % et 9,0 % pour le bras observation, respectivement.

L'essai ESPAC 3 a randomisé les patients entre 5-FU et AF (schéma de la Mayo clinic (6 cycles) et gemcitabine (1 000 mg/m² J1, J8, J14/4 sem. x 6). Le critère principal était la SG. La médiane de SG était de 23 mois dans le bras 5FU/AF et de 23,6 mois (95 % CI, 21,4-26,4) dans le bras gemcitabine ($p = 0,39$). Un événement indésirable grave était noté chez 14 % des patients du bras

5FU/AF versus 7,5 % ceux du bras gemcitabine ($P < 0,001$) [31].

Références

Chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de gemcitabine (1000 mg/m² en 30 min J1, J8, J15 ; J1 = J28) (**niveau de la recommandation : grade A**).

Options :

- Chimiothérapie adjuvante par 5-FU et acide folinique (6 cycles selon le schéma FU/FOL de la Mayo Clinic) (**niveau de la recommandation : grade A**).
- Chimiothérapie adjuvante par 12 cycles de LV5FU2 simplifié en remplacement du FUFOL Mayo Clinic (**niveau de la recommandation : avis d'experts**).
- En cas de marge positive (résection R1 ou R2), une association radiochimiothérapie (50,4 gy avec 5-FU en perfusion continue ou capécitabine) peut se discuter après une phase de chimiothérapie (gemcitabine ou 5-FU/AF) (**niveau de la recommandation : avis d'expert**).

Essais cliniques en cours en France

- European Study Group For Pancreatic Cancer – Trial 4 (ESPAC 4). Phase III, internationale (coordinateur international : J Neoptolemos) comparant association gemcitabine- capécitabine vs gemcitabine chez des patients opérés d'un adénocarcinome du pancréas R0 ou R1 (Promoteur GERCOR pour la France, coordinateurs en France : P Hammel pour le GERCOR et F Lacaine pour le groupe FRENCH)
- PROTOCOLE 24 ACCORD 24 : Essai randomisé de phase III multicentrique comparant une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par Gemcitabine versus une association de 5-Fluorouracile Irinotécan et Oxaliplatine (mFolfirinox) chez des patients opérés d'un adénocarcinome pancréatique.
- OBSERVATOIRE ANGH

Traitement néoadjuvant : Borderline et/ou localement avancé

Chez les patients dont le cancer du pancréas est a priori non résecable d'emblée, une RT-CT néoadjuvante d'induction a été proposée dans plusieurs essais de phase II. Cette approche ne peut aujourd'hui être proposée à titre de référence.

- ↳ Essai ou pratique régionale : FOLFURINO (4 à 6 cures puis évaluation)
Radiothérapie 45/55 + XELODA

Les cancers localement avancés (non M+, non chir)

Pour les tumeurs non métastatiques jugées non résecables, la réévaluation après RT-CT et/ou une chimiothérapie permet parfois une résection secondaire (de 1 à 30 % selon les critères de non résecabilité retenus au moment du diagnostic)

L'étude de phase III FFCD-SFRO 2000-01 a montré qu'une chimiothérapie par gemcitabine en monothérapie faisait mieux qu'une association de RT-CT (5FU et cisplatine) suivie de gemcitabine. La médiane de SG était de 14,5 mois pour les patients traités par gemcitabine monothérapie vs 8 mois pour les patients traités par cette association RT-CT ($p = 0,014$).

Une étude rétrospective (non randomisée) a étudié des patients avec un cancer localement avancé du pancréas. En l'absence de progression ou d'altération majeure de l'état général après 6 cycles de chimiothérapie, ces patients étaient traités soit par une RT-CT avec du 5FU continu soit par la poursuite de la même chimiothérapie (choix libre des investigateurs, défini par centre). Les médianes de SG étaient de 15 mois dans le groupe RT-CT et de 11,7 mois dans le groupe poursuite de la chimiothérapie ($p = 0,0009$). Ces résultats suggèrent que si la tumeur est contrôlée par une chimiothérapie première, une RT-CT pourrait allonger la survie de ces patients par rapport à la poursuite de la chimiothérapie seule. Une autre étude rétrospective selon une méthodologie proche de l'étude sus-citée trouve des données similaires.

Le programme français Standards, Options, et Recommandations a effectué une revue systématique de la littérature (Medline) pour évaluer le rôle de la radiothérapie dans les adénocarcinomes du pancréas localement avancés.

La radio chimiothérapie augmente la survie globale quand on la compare aux meilleurs soins palliatifs (niveau de la recommandation : grade C) ou avec une radiothérapie exclusive (niveau de la recommandation : grade B), mais est plus toxique (niveau de la recommandation : grade B). La radio chimiothérapie n'est pas supérieure à la chimiothérapie en termes de survie globale (niveau de la recommandation : grade B) mais augmente la toxicité (niveau de la recommandation : grade A). Le 5FU reste la chimiothérapie de référence en association avec la

radiothérapie (*niveau de la recommandation : grade B*). Une chimiothérapie d'induction avant une association radio chimiothérapie augmente la survie globale (*niveau de la recommandation : grade C*).

La conclusion de cette revue est qu'il n'existe pas de standard pour le cancer localement avancé mais deux options de traitement :

- une chimiothérapie à base de gemcitabine et/ou une association radio chimiothérapie (avec fluoropyrimidines). Essai LAP07 négatif.
- Une chimiothérapie avec Folfirinox avec soit chirurgie si réponse, soit radiothérapie-chimiothérapie (45 FU) puis chirurgie.

Références

Chimiothérapie comme pour les cancers du pancréas métastatiques (*niveau de la recommandation : grade A*).

Options

Chimiothérapie suivie d'association radio chimiothérapie (dose entre 50 et 60 Gy en association avec du 5FU) en l'absence de progression sous chimiothérapie [60,15] (*niveau de la recommandation : grade C*).

Cancer du pancréas non métastatique

Arbre III.a : Cancer du pancréas M0

Cancer du pancréas métastatique

Première ligne

Pour les patients ayant un cancer du pancréas métastatique, la chimiothérapie, bien que modérément efficace, a démontré un effet palliatif

Dans l'étude randomisée de Burris, un traitement hebdomadaire par 5FU (600 mg/m² en bolus) a été comparé à un traitement par gemcitabine (1000 mg/m² en perfusion de 30 min, 7 semaines sur 8 puis 3 semaines sur 4 = schéma de Burris)

bénéfice clinique : 4,8 et 24 % (p = 0,0022)

médianes de SG : 4,4 et 5,6 mois ;

taux de survie à un an : 2 et 18 % (p = 0,0025).

Cette étude a permis à la gemcitabine d'obtenir son AMM en Europe.

Une étude de phase III a évalué l'association gemcitabine et l'oxaliplatine (GEMOX) vs gemcitabine selon le schéma de Burris. Les résultats ont confirmé la bonne tolérance et l'efficacité du GEMOX en termes de survie sans progression (SSP) et de bénéfice clinique. La différence de SG n'était pas statistiquement significative : 7,1 vs 9,0 mois (p = 0,13)

phase III a montré que l'association gemcitabine et cisplatine vs gemcitabine seule améliorait la SSP (4,6 vs 2,5 mois ; p = 0,016) mais pas la SG

L'essai ECOG E6201 a comparé la gemcitabine selon le schéma de Burris à la gemcitabine 1500 mg/m² en 150 minutes (FDR ou Fixed Dose Rate 10 mg/m²/minute selon le schéma dit « Tempo » [49] à l'association GEMOX

Les médianes de SG ont été respectivement de 4,9 mois, 6 mois et 5,9 mois. La différence entre GEMOX et gemcitabine selon le schéma de Burris n'était pas significative (p = 0,07).

La différence entre gemcitabine FDR et gemcitabine Burris n'était pas non plus significative (p = 0,06).

Une méta-analyse concluait à une supériorité en terme de survie globale de l'association gemcitabine + sels de platine (oxaliplatine ou cisplatine) vs. gemcitabine monothérapie (8,3 mois versus 6,7 mois, p = 0,0031). Cette supériorité est vraie pour les patients en bon état général OMS 0 ou 1.

Une étude de phase III a comparé chez 569 patients la gemcitabine à gemcitabine + erlotinib,

L'augmentation de la SG avec l'association était significative mais faible (6,2 mois vs 5,9 mois; p = 0,038).

La toxicité grade 3-4 attribuée à l'erlotinib était acceptable (rash : 6 %, diarrhée : 7 %, vs 1 % et 2 % dans le bras gemcitabine seule, respectivement).

La SSP était significativement plus longue avec l'erlotinib (p = 0,004). Les autres toxicités n'étaient pas différentes.

L'efficacité du traitement en termes de contrôle de la maladie et de SG était corrélée à la survenue d'une toxicité cutanée

Un essai randomisé de phase III a comparé l'association gemcitabine et capécitabine (1600 mg/m² J1-J21) vs gemcitabine seule chez 533 malades

Les survies médianes (7,1 mois vs 6,2 mois, p = 0,08) et à un an (14 % vs 8 %) n'étaient pas statistiquement différentes. La toxicité hématologique grade 3-4 était plus élevée dans le bras GEM-CAP.

Dans un autre essai randomisé, (GEM-CAP). La SG médiane n'était pas différente (8,4 mois avec GEM-CAP vs 7,3 mois avec gemcitabine seule (p = 0,314) sans différence de qualité de vie.

Un essai randomisé de phase III a comparé la gemcitabine vs LV5FU2- cisplatine avec cross over à progression. Les survies médianes n'étaient pas statistiquement différentes (8 mois vs 6,6 mois, $p = 0,85$). La toxicité hématologique grade 3-4 était plus élevée chez les patients recevant le schéma LV5FU2-cisplatine en première ligne.

Les associations gemcitabine-bevacizumab et gemcitabine-cetuximab n'ont pas démontré leur supériorité par rapport à la gemcitabine en monothérapie.

L'association gemcitabine-bevacizumab-erlotinib n'a pas démontré sa supériorité par rapport à l'association gemcitabine-erlotinib.

FOLFIRINOX vs GEMZAR

Les taux de réponses confirmées étaient (FOLFIRINOX/gemcitabine) 31,6 % et 9,4 % ($p = 0,0001$).

SSP médiane était 6,4/3,3 mois ($p < 0,001$)

SG était 11,1/6,8 mois (HR = 0,57; 95 % CI = 0,45- 0,73; $p < 0,001$).

La toxicité de cette combinaison paraissait gérable.

Essai IMPACT – ABRAXANE –GEMZAR

Références

Gemcitabine 1000 mg/m² en perfusion de 30 min à J1 toutes les semaines, 7 semaines/8 puis 3 semaines/4 (schéma de Burris) [48,64] (*niveau de la recommandation : grade A*).

Gemcitabine 1000 mg/m² en 30 minutes à J1 une fois par semaine et erlotinib (100 mg par jour) (*niveau de la recommandation : grade B*). AMM de l'erlotinib uniquement pour les patients

métastatiques : la commission de transparence n'a pas accordé le remboursement de l'erlotinib

FOLFIRINOX : association d'oxaliplatine (85 mg/m²), d'irinotécan (180 mg/m², d'acide folinique (400 mg/ m²) et de 5FU bolus (400 mg/ m²) suivie de 5FU en perfusion continue sur 46h (2,4g/m²). Ce traitement doit être réservé aux patients OMS 0 ou 1, sans pathologie coronarienne et ayant une bilirubine normale ou subnormale (< 1,5 fois la normale) : (niveau de la recommandation : grade A car publication acceptée dans New England Journal of Medicine dont les références sont : NEJM 2011 364-1817-25

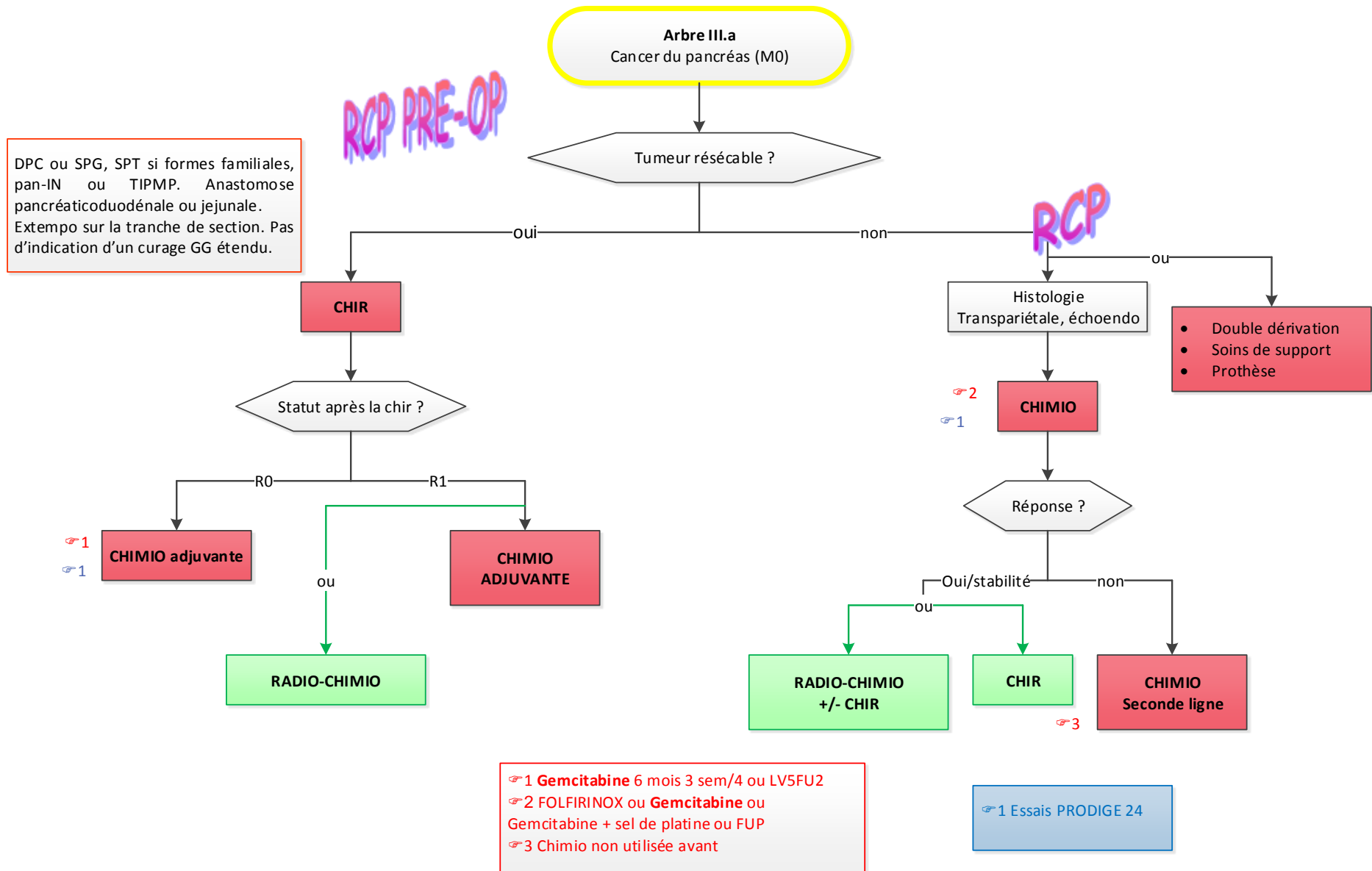
Pas de chimiothérapie et traitement symptomatique si le patient est âgé ou en mauvais état général

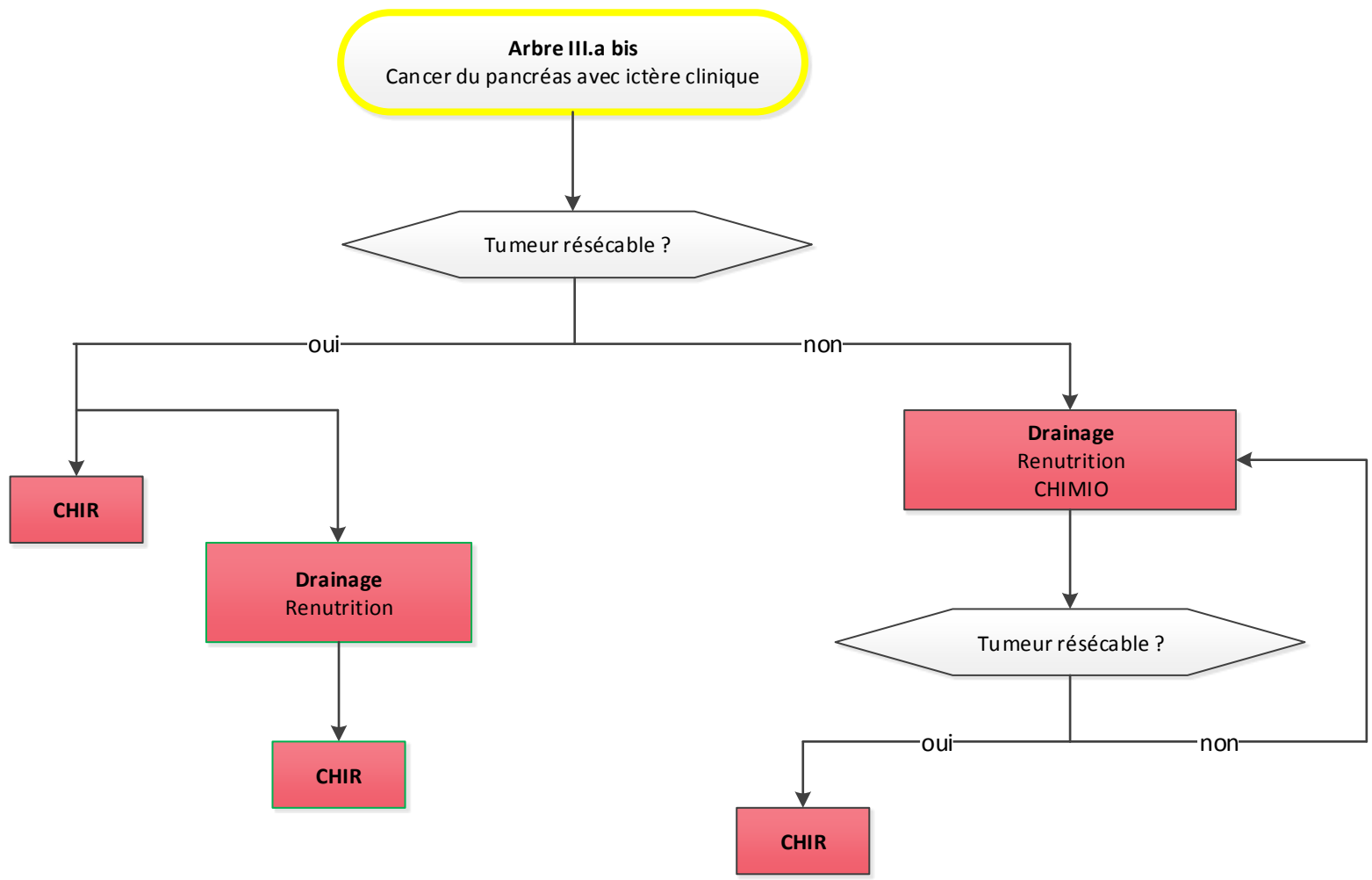
(OMS 3-4) (*niveau de la recommandation : grade C*).

Arbre décisionnel

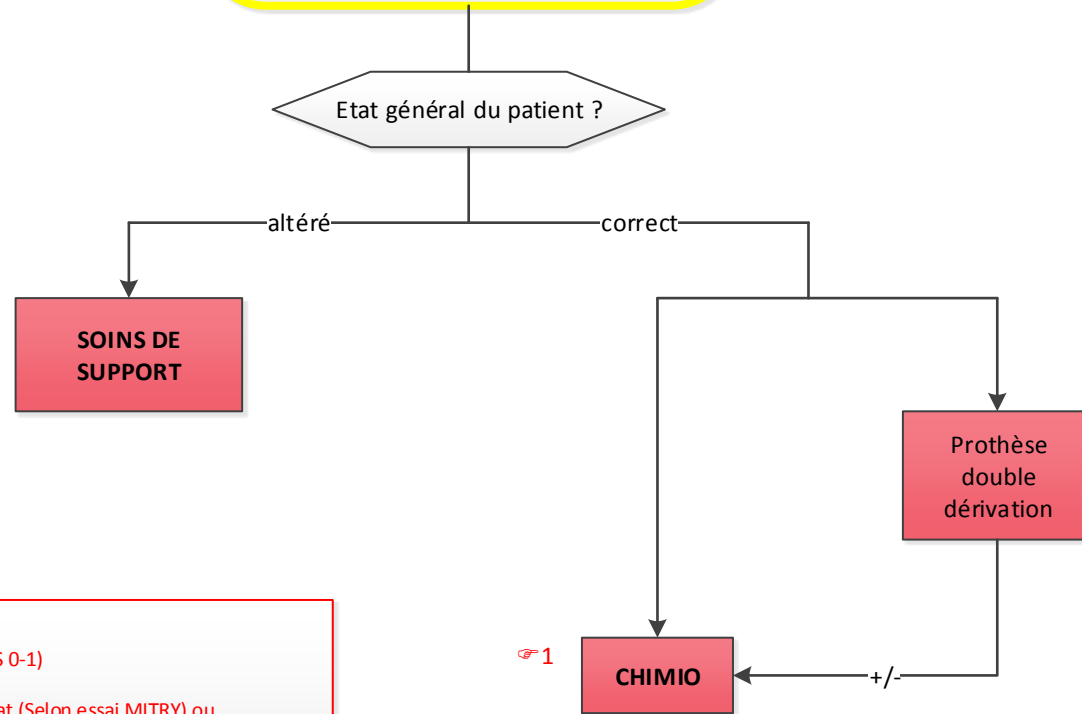
Arbre III.b : Cancer du pancréas métastatique

🔗 *Le traitement postopératoire ou en cas de cancer localement avancé relève d'une discussion systématique en RCP.*





Arbre III.b
Cancer du pancréas métastatique



- 1 Chimio**
- FOLFIRINOX (<70 ans, OMS 0-1)
 - Gemcitabine 1ère ligne
 - Seconde ligne : FV5FU2/Plat (Selon essai MITRY) ou LV5FU2 ou FOLFOX
 - Gemzar Abraxane

Annexes – Essais cliniques en cours en France

PRODIGE 24 – ACCORD 24

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=160>

IMPACT

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=198>

STRATEGIC

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=368>

4 Le cancer du côlon

Cancer du côlon : bilan

Bilan minimal :

- coloscopie + biopsie
- ACE
- TDM thoraco-abdo-pelvien

En cas de cancer colique métastatique :

Détermination du statut du gène RAS /BRAF tumoral (soit au niveau de la tumeur primitive, soit au niveau des métastases) (*accord d'experts*)

Si le patient est non opérable (plusieurs organes touchés, association métastases hépatiques + carcinose péritonéale etc ...) le bilan s'arrête là.

Si le patient est potentiellement opérable de ses métastases hépatiques ou s'il y a une interrogation sur son opérabilité,

- MorphoTEP (niveau de la recommandation : grade B)
- Volumétrie hépatique et tumorale par scanner si doute sur le pourcentage de foie sain restant après hépatectomie (*niveau de la recommandation : grade C*)
- Echographie doppler avec injection de produit de contraste si doute au TDM ou à l'IRM (*accord d'experts*)
- Ponction biopsie en foie non tumoral si doute sur hépatopathie associée (*accord d'experts*).

Classification

Tumeurs :

- Tis** : intra-épithéliale ou intramuqueuse
- T1** : sous-muqueuse
- T2** : musculuse
- T3** : sous-séreuse
- T4a** : pénétration du péritoine viscéral

T4b : envahissement d'un organe de voisinage*.

*Une tumeur adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée CT4b. Cependant, si aucune tumeur n'est présente microscopiquement au niveau de l'adhésion, la classification histopathologique sera pT1 à pT3 selon la profondeur de l'infiltration.

Phénotype RER présent : statut MSI

Ganglions

N0 : pas de métastase ganglionnaire

N1a : 1 ganglion envahi

N1b : 2-3 ganglions envahis

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques**

N2a : 4-6 ganglions envahis

N2b : > 7 ganglions envahis.

** Les dépôts tumoraux « satellites » correspondent à des nodules macro ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, à distance du front d'invasion tumoral, sans argument histologique de structure ganglionnaire résiduelle, mais dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive. Ces dépôts peuvent correspondre à une extension discontinue de la tumeur, à une extension extravasculaire d'une invasion veineuse ou à un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable.

Si ces lésions sont observées avec des tumeurs qui seraient classées T1 ou T2, la classification T reste inchangée et les dépôts, ou nodules, sont classées N1c.

Au cas où un nodule est considéré comme un ganglion lymphatique totalement remanié par le pathologiste (avec généralement un contour régulier), il est classé comme un ganglion lymphatique envahi et non pas comme un nodule satellite. Il doit de ce fait être compté séparément avec la terminologie pN. Ces dernières considérations, qui intègrent par conséquent la catégorie N1c correspondant aux dépôts tumoraux, dans les stades III, font actuellement l'objet de larges débats et certains auteurs refusent d'appliquer cette nouvelle version TNM.

Métastases

M0 : pas de métastase

M1a : métastases à distance confinées à un organe

M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou atteinte du péritoine.

Classification par stades :

| Stade | T | N | M | survies |
|------------|---------|--------|-----|--|
| Stade 0 | pTis | N0 | M0 | www.adjuvantonline.com |
| Stade I | pT1-2 | N0 | M0 | |
| Stade IIA | pT3 | N0 | M0 | |
| Stade IIB | pT4a | N0 | M0 | |
| Stade IIC | pT4b | N0 | M0 | |
| Stade IIIA | pT1-T2 | N1-N1c | M0 | |
| | pT1 | N2a | M0 | |
| Stade IIIB | pT3-T4a | N1-N1c | M0 | |
| | pT2-T3 | N2a | M0 | |
| | pT1-T2 | N2b | M0 | |
| Stade IIIC | pT4a | N2a | M0 | |
| | pT3-T4a | N2b | M0 | |
| | pT4b | N1-N2 | M0 | |
| Stade IVA | any T | any N | M1a | |
| Stade IVB | any T | any M | M1b | |

Bien que complexe, la nouvelle classification UICC doit être adoptée notamment pour la recherche clinique.

Cancer du côlon non métastatique

Stratégie de recherche de syndrome Génétique

Syndrome de Lynch (HNPCC) : présence de tous les critères d'Amsterdam

- Au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre HNPCC (côlon-rectum, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales) dont 1 uni aux 2 autres au premier degré,
- Au moins 2 générations successives concernées,
- Au moins 1 cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans; tumeurs vérifiées par examen anapath.

Les formes incomplètes sont fréquentes et certains critères doivent faire entreprendre une enquête à la recherche d'un syndrome de Lynch. En particulier la conférence d'expertise collective française a retenu des critères cliniques élargis nécessitant la prescription d'une consultation d'oncogénétique d'emblée.

Indication d'une consultation d'oncogénétique (accord d'experts)

- Personnes ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans,
- Malades ayant un antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC,
- Malades de moins de 40 ans,
- Présence d'une instabilité microsatellitaire chez un patient de moins de 60 ans ou quel que soit l'âge en cas d'antécédent au 1er degré d'un cancer du spectre HNPCC.

La recherche du phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI+) présent dans les cellules tumorales à l'aide des techniques de biologie moléculaire permet une reconnaissance de formes potentiellement prédisposées.

Au moins 3 des 5 marqueurs microsatellites testés devront être positifs pour retenir le phénotype d'instabilité microsatellitaire.

En complément, l'immunohistochimie à la recherche d'une extinction de l'une ou l'autre des protéines de la réparation (MMR) MSH2, MLH1, MSH6 permettra alors d'orienter la recherche de l'altération génétique causale vers l'un ou l'autre gène.

En cas d'extinction de MLH1, la recherche de la mutation BRAF V600E est recommandée. Si celle-ci est présente, il n'est pas nécessaire de réaliser un séquençage des gènes MMR. En l'absence de la mutation BRAF V600E ou d'emblée en cas d'extinction de MSH2 ou MSH6 un séquençage des gènes MMR peut être proposé. Cette altération sera recherchée par une prise de sang.

Indication de recherche d'un phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI+) (accord d'experts)

- Patient de moins de 60 ans atteint par un cancer du spectre HNPCC,
- Patient quel que soit son âge, ayant un antécédent familial au premier degré de cancer du spectre HNPCC.

Polypose adénomateuse

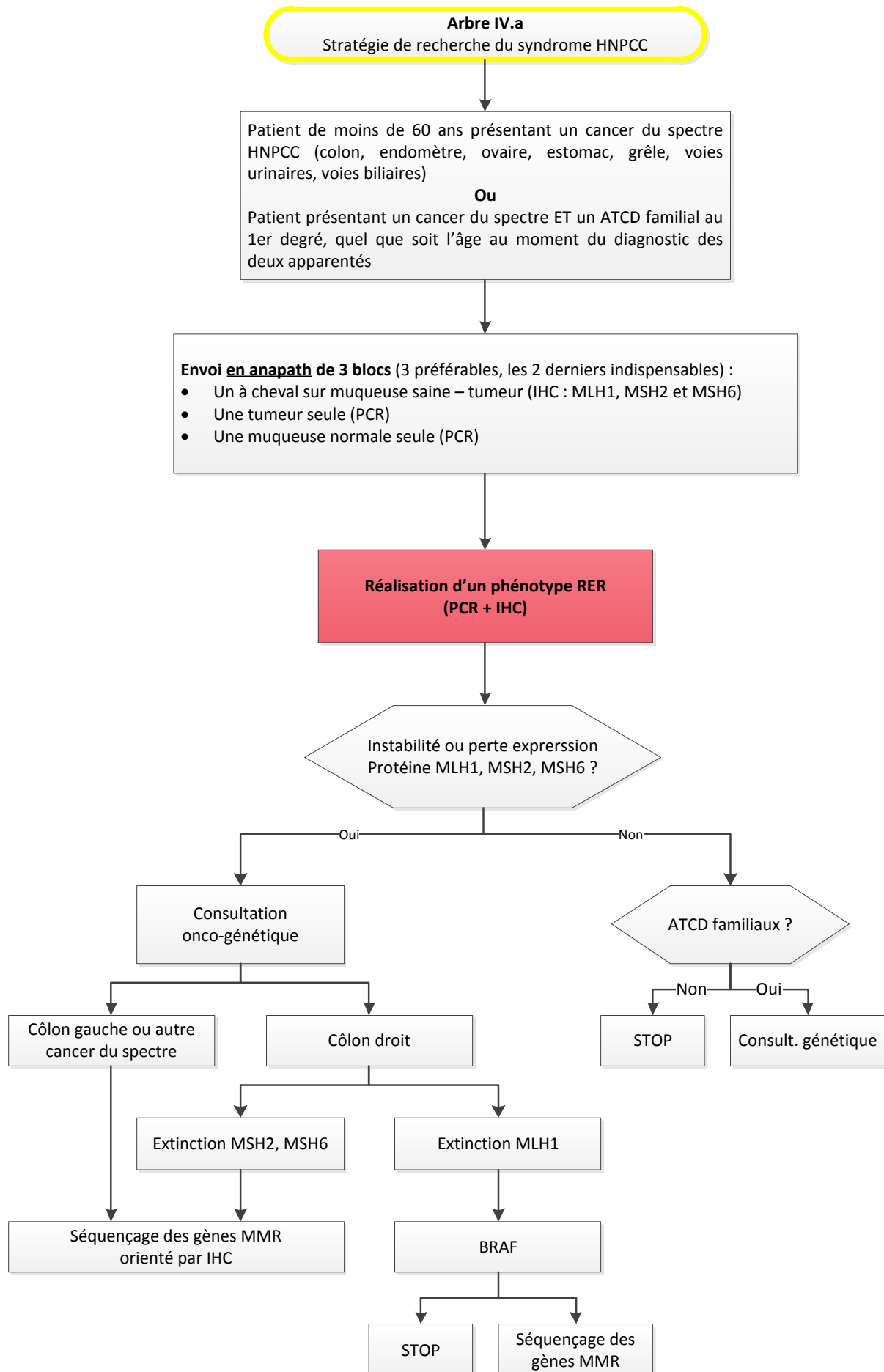
Une polypose est suspectée si plus de 15 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones sont mis en évidence. L'identification de polypes adénomateux du tractus digestif supérieur est un argument supplémentaire en faveur de l'analyse génétique. Sur le plan génétique, les altérations de deux gènes ont été reconnues comme responsables du phénotype : le gène APC, qui est responsable d'une transmission autosomique dominante de la maladie et le gène MYH, qui est responsable d'une transmission autosomique récessive de la maladie. Il peut exister dans les deux cas des formes atténuées de polypose de diagnostic plus difficile. Dans les deux cas, des manifestations extra-coliques bénignes et malignes peuvent être responsables d'une morbidité importante (tumeur desmoïde et tumeur duodénale).

Indication d'une analyse génétique chez le cas index (accord d'experts) :

- > 15 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones.
- En cas de polypose floride (>100 polypes) ou d'atteinte d'individus de génération successive ou de tumeur desmoïde, l'analyse débutera par la recherche d'une mutation APC.
- En cas de phénotype atténué en l'absence d'agrégation transgénérationnelle, l'analyse débutera par la recherche d'une mutation MYH.

Arbre décisionnel

Arbre IV.a : Stratégie de recherche de syndrome HNPCC



www.mayoclinic.com/calcs

📍 **Non métastatique** : Le geste chirurgical ne relève pas d'une discussion systématique en RCP ni la chimiothérapie post opératoire d'un stade III sauf cas particuliers.

📍 **Métastatique** : La stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP dès la première ligne et systématiquement en cas de réponse objective.

Critère d'opérabilité et résécabilité

Bilan en fonction de la consultation d'anesthésie = opérabilité

L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionne la résécabilité :

- si M0 : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahies ; un traitement pré-opératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résécable cette lésion (niveau de la recommandation: grade C)
- si M1 non résécable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si tumeur hémorragique, syndrome occlusif ou perforation. Une chimiothérapie première est alors discutée (cf. colon métastatique) (niveau de la recommandation : grade C)
- si M1 résécable, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec chimiothérapie d'intervalle de type FOLFOX4 [43] entre les deux temps selon extension (conférence d'experts sur métastases hépatiques ; janvier 2003), [6] (niveau de la recommandation : grade B), Inclusion dans essai METASYNC

Traitement chirurgical

Principe : pas de coelioscopie

Exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce fraîche), une exérèse en bloc du méso côlon attendant avec repérage du pédicule vasculaire (pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne il faut enlever 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur). La technique « no-touch » et la ligature première des vaisseaux sont optionnelles (niveau de la recommandation : grade C). La résection per coelioscopique est recommandée (niveau de la recommandation : grade A).

En cas de suspicion de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. Un traitement néoadjuvant par chimiothérapie peut se discuter (avis d'expert). Protocole EQUINOXE

En cas de découverte peropératoire d'une tumeur de la charnière rectosigmoïdienne T4 avec atteinte vésicale ou utérine, il est possible de réaliser une stomie d'amont avant de débiter une radio chimiothérapie puis une réintervention à visée d'exérèse (avis d'expert). Cette option thérapeutique devrait être discutée en RCP en pré-opératoire en cas de suspicion de tumeur T4 au cours du bilan pré-opératoire.

En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie per opératoire est recommandée.

Types de résections :

- côlon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse
- sigmoïde et côlon gauche : colectomie segmentaire ou héli-colectomie gauche et anastomose colorectale
- jonction recto-sigmoïdienne : résection recto-sigmoïdienne avec anastomose colorectale
- pour les syndromes HNPCC et les polyposes, se référer aux recommandations INCa

Traitement endoscopique

La résection endoscopique d'un cancer in situ ou intra muqueux peut être un traitement suffisant.

Pour les lésions avec foyers de carcinomes sous muqueux, la résection endoscopique est considérée comme suffisante uniquement en cas d'envahissement sous muqueux superficiel (<1000 µm si sessile et 1/3 supérieur du pied si pédiculé) et si la pièce de polypectomie présente l'ensemble des critères de sécurité :

- limite de résection saine
- absence de foyer de carcinome indifférencié
- absence d'embolies vasculaire ou lymphatique
- Marge de sécurité > 1mm (accord d'experts) (Recommandations SFED 2007 annexe 6)

Traitement adjuvant

Généralités

L'examen d'un minimum de 12 ganglions est recommandé.

La classification TNM est recommandée. Le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions envahis ont une valeur pronostique. Une analyse fine des facteurs pronostiques TNM permet d'observer que les tumeurs T4N0 ont un pronostic plus mauvais que les tumeurs T1N1 ou T2N1, dont le pronostic est similaire aux tumeurs T3N0.

Les études de biologie moléculaire sont à encourager. Afin de les rendre possibles, un prélèvement pour congélation est souhaitable, ainsi que l'utilisation du formol comme fixateur

Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte

Chirurgie seule.

Stade II = T3-T4-N0 = sous-séreuse (T3) ou dépassée (T4)

Etudes cliniques :

Il existe pour les stades II une hétérogénéité importante. Diminution relative de mortalité identique à celle des stades III (test d'interaction négatif).

Les différentes méta-analyses ne sont pas concluantes en raison de leurs résultats contradictoires, deux sont en faveur d'un bénéfice thérapeutique d'une chimiothérapie adjuvante dans les stades II. Une rapporte une différence minimale (+2 % en survie globale à 5 ans ; p=0,06) avec l'emploi FUFOL mayo-clinic et une puissance modeste, la dernière est négative avec une méthodologie critiquable.

L'étude QUASAR 2 (n = 3239), 5-FU + Ac folinique ± lévamisole à un bras sans chimiothérapie adjuvante. En analyse de sous-groupe, pour les cancers coliques de stade II, le risque relatif de récurrence à 2 ans était diminué de 29 % (HR : 0,71 (IC 95 % 0,54-0,92, p=0,01) avec une tendance non significative à l'amélioration de la survie globale (HR : 0,83 (IC 95 % 0,65-1,07). De plus, dans cette étude les patients de plus de 70 ans ne tiraient aucun bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante, RR de décès : 1,02 (IC 95 % 0,70-1,48).

Les facteurs pronostiques qui ressortaient en analyse multivariée étaient le statut MSI (HR 0,34), le stade (HR de 1,84 pour T4), le nombre de ganglions analysés (1,47 si moins de 12) et un score de récurrence par analyse génomique.

L'étude MOSAIC a comparé une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 au LV5FU2. Dans le sous-groupe représentant l'ensemble des patients de stade II, il n'y a aucun bénéfice de survie à 6 ans à traiter par FOLFOX 4 (86,9 vs 86,8 %, RR 1,00 ; (IC 95 % 0,70-1,41). Pour le sous-groupe des stades II à haut risque (T4 ou nombre de ganglions examinés < 12), le traitement par FOLFOX4 permet une amélioration statistiquement non significative de la survie sans maladie à 5 ans, comparé au LV5FU2 (RR : 0,72 ; (IC 95 % 0,50 – 1,02), NS) et de la de survie globale à 6 ans (RR : 0,81 ; IC 95 % 0,52-1,26, NS).

La détermination du statut microsatellite stable (MSS) ou instable (MSI) de la tumeur est Devenue indispensable pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer de stade II avec facteurs de mauvais pronostic. Les patients avec une tumeur de stade II MSI ont un excellent pronostic. Ce phénotype peut être déterminé soit par une technique de biologie moléculaire après extraction d'ADN à partir de matériel tumoral soit par étude immuno-histochimique de l'expression des protéines MLH1 et MSH2 (et si possible également MSH6). L'absence d'expression de l'une de ces protéines au niveau tumoral étant fortement suggestive d'un statut MSI).

En effet, la chimiothérapie adjuvante à base de 5FU semble même avoir un effet délétère sur la survie en cas de tumeur MSI de stade II (RR : 2,95 IC 95 % 1,02-8,54, p=0,04)

Au vu de ces résultats, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour les patients présentant un cancer de stade II est à discuter au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfice-risque de cette chimiothérapie adjuvante en connaissant le statut MSI ou MSS de la tumeur. Un gain potentiel est à pondérer en fonction de l'exposition aux toxicités de la chimiothérapie et du coût social. Le bénéfice en survie étant modéré (entre 2 à 5 % en valeur absolue selon le risque de récurrence avec fluoropyrimidines seules), il doit inciter les praticiens à séparer les stades II selon

Stade II risque de récurrence :

- risque faible ou modéré de récurrence : tumeurs MSI ou tumeur MSS avec un ou plusieurs des facteurs suivant : T3, analyse de plus de 12 ganglions, absence d'embolus veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur bien ou moyennement différenciées, et absence de perforation,
- risque élevé : tumeurs MSS avec un ou plusieurs des facteurs suivants : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolus veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion révélatrice.
- L'absence de délétion de certains chromosomes (LOH 18q) ainsi que la présence d'un infiltrat par des lymphocytes mémoires sont des facteurs pronostiques validés maintenant par des études rétrospectives.

Référence

- En cas de statut MSI ou en l'absence de facteurs de mauvais pronostic reconnus : pas de chimiothérapie,
- En cas de facteurs de mauvais pronostic pour les tumeurs MSS : pas de références.

Options

- En cas de facteurs de mauvais pronostic reconnus (T4, nombre de ganglions examinés < 12, tumeur peu différenciée, invasion veineuse lymphatique ou périnerveuse, perforation et pour certains occlusion) : une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de comorbidité, en bon état général avec une tumeur MSS. En l'absence de preuve de niveau A d'efficacité et de consensus dans cette situation, la prudence est souhaitable ainsi que l'explication aux patients de la balance bénéfique/risque dans leur cas (décision médicale partagée). Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique : fluoropyrimidines orales, LV5FU2 simplifié. Le schéma FOLFOX4 peut se discuter principalement chez des patients de moins de 70 ans avec tumeur T4 et/ou moins de 12 ganglions analysés. En cas d'utilisation du protocole FOLFOX4, l'oxaliplatine devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 (cf. infra) (accord d'experts)
- En cas d'instabilité microsatellite tumorale, une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée (niveau de la recommandation : grade B).

Stade III

Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX 4 ou XELOX administrée pendant 6 mois et commencée si possible avant le 42e jour post-opératoire (niveau de la recommandation : grade A) ou par FOLFOX 4 simplifié (accord d'experts).

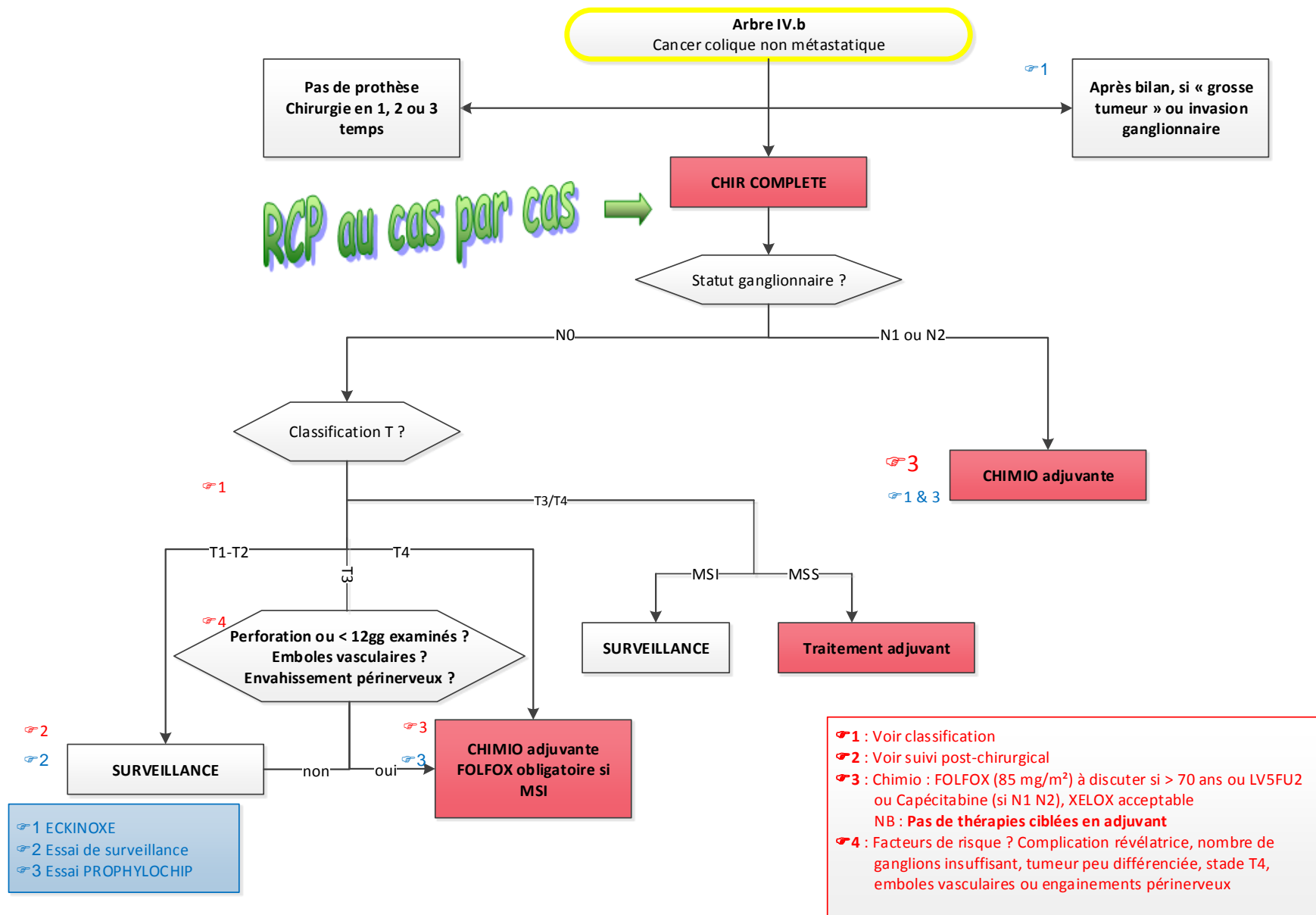
L'arrêt de l'administration de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade II persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (grade III) ou d'une réaction allergique ou de toute autre toxicité de grade égal ou supérieur à II (respiratoire notamment).

Chez les sujets de plus de 70 ans une monochimiothérapie par fluoropyrimidine seule est recommandée (niveau de la recommandation : grade B).

Chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, traitement par :

- association 5FU-acide folinique (niveau de la recommandation : grade A) selon le schéma LV5FU2 standard ou simplifié (accord d'experts)
- 5FU oral : capécitabine ou UFT (niveau de la recommandation : grade A).

Arbre IV.b : Traitement du cancer colique non métastatique (M0)



Chez les patients capables de supporter une ré-intervention ou une chimiothérapie

Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans

- Echographie abdominale ou scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans
- Coloscopie selon les recommandations de pratique clinique (RPC) : en cas d'antécédent personnel de cancer colorectal :
 - si incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention à faire dans les 6 mois postopératoire (accord professionnel), puis à 2-3 ans, puis à 5 ans, si elle est normale
 - si complète et de bonne qualité en pré-opératoire, elle sera refaite à 2-3 ans puis à 5 ans si elle est normale (niveau de la recommandation : grade B)
 - après 3 coloscopies normales, le rythme de surveillance peut être espacé. Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue (accord professionnel), en cas de découverte d'adénome : se reporter aux RPC
 - si syndrome de Lynch : contrôle tous les 1 à 2 ans avec chromoscopie par indigo-carmin à partir de l'âge de 20 ans (recommandation GENMAD 2009)
 - si PAF contrôle endoscopique avec chromoendoscopie du réservoir après anastomose iléoanale tous les 2 ans (1 fois par an en cas d'anastomose iléo-rectale) (recommandation GENMAD 2009)
- si polypose MYH contrôle endoscopique avec chromoendoscopie annuel du rectum restant (recommandation GENMAD 2009 annexe 9).

Options

- L'ACE, d'intérêt non complètement démontré, peut être dosé tous les 3 mois les 3 premières années avec bilan en cas d'élévation (accord d'experts),
- TEP scan : la TEP-FDG est indiquée pour la localisation des récidives en cas d'élévation confirmée de l'ACE chez un patient déjà opéré d'un cancer colorectal sans cible visible sur les examens standards (SOR)

Pas de surveillance s'il n'y a pas de ré-intervention envisagée

Arrêt de surveillance si espérance de vie du patient inférieure à espérance de vie liée au cancer

Sauf si: 3 adénomes ou plus dont un > 1 cm ou contingent vilieux => à 1 an HNPCC => tous les 2 ans (accord professionnel)

Cancer du côlon métastatique

Pour un cancer métastatique, l'obtention du statut RAS est un préalable à l'utilisation des anti-EGFR sur la demande de l'Oncologue.

Traitement de première ligne / Arbres

Métastases hépatiques résécables ou actuellement non résécables mais pouvant le devenir (classe I ou II) :

Recommandations :

En cas de résécabilité de classe I :

Métastases métachrones : Chimiothérapie péri-opératoire à discuter par 5 FU, acide folinique associé à oxaliplatine (**FOLFOX 4 simplifié** : 6 cures pré-opératoires et 6 cures post-opératoires) (*niveau de la recommandation : grade B*).

Cependant, une chirurgie hépatique première sans chimiothérapie pré-opératoire est à discuter quand les métastases sont infra-centimétriques et localisées dans un segment difficile à repérer et à réséquer (*accord d'experts*).

La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toutes les métastases individualisées sur le bilan morphologique pré-opératoire, complété par l'échographie per-opératoire. **La résection est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) ou R1 « de nécessité » est possible (en 1 ou 2 temps).**

Une résection atypique (wedge résection) offre les mêmes chances de guérison qu'une hépatectomie réglée. L'exérèse doit se faire si possible avec une marge de sécurité de foie sain au mieux d'1 cm et d'au moins 5 mm. Une marge de moins d'1 cm ou possiblement R1 n'est pas une contre-indication à la résection (*niveau de la recommandation : grade C*). En effet, plusieurs études ont montré l'absence de différence des taux de rechute entre les patients ayant eu une résection R1 ou R0.

Il est recommandé que la résection hépatique intéresse, lorsque cela est possible, le site initial de la lésion disparue ; en effet, en cas de réponse complète radiologique il n'y a une réponse complète histologique que dans moins de 20 % des cas (*niveau de la recommandation : grade C*).

En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive : Protocole METASYNC ou résection hépatique 2 à 3 mois après l'exérèse colique sauf si métastase connue en pré-opératoire d'accès facile avec exérèse mineure (classe I) et tumeur primitive non compliquée.

Résection en un temps avec l'anastomose digestive avec l'hépatectomie. Dans cette situation, l'alternative d'une chimiothérapie pré-opératoire par FOLFOX doit être discutée (*accord d'experts*). L'alternative de détruire la métastase par radiofréquence avant de

faire la chimiothérapie, pour en assurer un repérage facile lors de la résection secondaire, peut être discutée (avis d'experts).

En cas de métastases pulmonaires résécables associées : Débuter par l'exérèse hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard (*niveau de la recommandation : grade C*).

En cas de résécabilité de classe II :

Prise en charge dans un centre expérimenté (accord d'experts).

Chez les patients avec des métastases pouvant devenir résécables en cas de réponse majeure, il est recommandé de privilégier, après discussion en RCP, un protocole donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire : tri-chimiothérapie ou bi-chimiothérapie plus biothérapie.

En cas de métastases non résécables traitées par chimiothérapie avec une excellente réponse permettant d'envisager secondairement une résection, la morbidité de l'hépatectomie est majorée après 6 cycles, un IMC > à 27 et un diabète augmentent le risque de stéato-hépatite. Il est donc recommandé si possible :

- d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois de chimiothérapie
- de respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la chimiothérapie avant d'opérer, ce qui diminue le risque de complication.

Chez les patients qui ne sont devenus résécables qu'après plus de 6 mois de traitement : chimiothérapie en post-opératoire sur une durée de 2 à 6 mois selon la toxicité cumulative et les suites post-opératoires (avis d'experts).

Il n'y a pas de traitement standard (pas d'essai de phase III évaluant les métastases à la limite de la résécabilité).

En cas d'absence de contre-indication au bevacizumab et en fonction de RAS :

- **FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX**
- **Cetuximab (Erbix®) 400 mg/m² puis 250 mg/m² hebdomadaire puis FOLFIRI**
- **Panitumumab (Vectibix®) 6 mg/kg plus FOLFOX4 simplifié** (*AMM en attente, niveau de la recommandation : grade C*)
- **Bevacizumab (Avastin®) 5 mg/kg FOLFIRI** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Bevacizumab 7,5 mg/kg XELIRI** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Bevacizumab 7,5 mg/kg XELOX** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **bevacizumab 5 mg/kg FOLFOX4 simplifié** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **FOLFOX4 simplifié 6 cures puis évaluation** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **FOLFIRI fort** (irinotécan 240 mg/m² LV5FU2 simplifié : en l'absence de statut UGT1A 7/7 ou en l'absence de toxicité > grade 2 à 180 mg/m² (*recommandation : grade C*))
- **Chimiothérapie intra-artérielle hépatique par oxaliplatine** (*niveau de la recommandation : grade C*) si métastases uniquement hépatiques et dans les centres expérimentés.

En cas d'adénopathie pédiculaire ou coélique :

Si résécabilité de classe I : chirurgie avec curage

Si résécabilité de classe II : la chirurgie n'est pas recommandée (*niveau de la recommandation : grade C*).

Options :

Embolisation portale droite pré-opératoire

Si hépatectomie droite avec volume du foie gauche restant < 25 % (si entre 25 % et 40 %, à discuter au cas par cas) :

- délai de 30 à 45 jours entre l'embolisation et l'hépatectomie
- en cas de métastases dans le foie gauche et compte tenu du risque de croissance tumorale dans le foie non embolisé, une exérèse chirurgicale (chirurgie en 2 temps) ou un traitement par radiofréquence des lésions du futur foie restant est conseillé avant l'embolisation portale (*niveau de la recommandation : grade C*)
- Il est recommandé un intervalle libre d'au moins 4 semaines entre la dernière administration de bevacizumab et l'embolisation portale (*niveau de la recommandation : grade C*). Cette recommandation est basée sur une étude rétrospective montrant une réduction de l'hypertrophie du foie non embolisé par le bevacizumab. Une autre étude ne confirmait pas cet effet sur la régénération hépatique.

Hépatectomie en 2 temps

Chimiothérapie pré-opératoire

A discuter si résécabilité de classe II et/ou critères carcinologiques péjoratifs et/ou métastases

Destruction par radiofréquence per-opératoire ou per-cutanée complémentaire de la chirurgie

Chimiothérapie post-opératoire (niveau de la recommandation : grade B)

A discuter par LV5FU2 ou FOLFOX4 simplifié pendant 6 mois si pas de chimiothérapie pré-opératoire ou par la chimiothérapie d'induction ayant permis la résécabilité en fonction de l'intensité de la réponse, de la toxicité cumulative et des suites post-opératoires pendant une durée conduisant à un total de 6 mois péri-opératoire (*accord d'experts*).

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique plus chimiothérapie systémique dans les centre expérimentés (*niveau de la recommandation : grade C*).

Métastases extra-hépatiques :

Recommandations :

Pour les métastases pulmonaires

Les indications sont les mêmes que pour les métastases hépatiques : chirurgie seulement si exérèse complète possible (métastasectomie de type wedge ou lobectomie après thoracotomie ou sternotomie (*niveau de la recommandation : grade B*)). L'emploi d'une chimiothérapie péri-opératoire peut se faire comme pour les métastases hépatiques (*accord d'experts*).

Pour les carcinoses péritonéales

Une résection complète des lésions suivie de chimiothérapie intra-péritonéale (CIP) +/- hyperthermie (CHIP) est indiquée lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale (*niveau de la recommandation : grade B*). Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées. Toute carcinose péritonéale de rencontre au cours d'une laparotomie ou d'une cœlioscopie doit être décrite dans le but de conclure si l'exérèse en est possible ou non, et si oui, à quel prix. L'emploi d'une chimiothérapie périopératoire peut se faire comme pour les métastases hépatiques (*accord d'experts*). Des critères permettant de discuter l'indication d'une CHIP pour carcinose péritonéale sont en cours d'évaluation.

Options :

La résection complète est exceptionnellement possible au niveau des ganglions, du cerveau et des surrénales.

Pour les métastases ovariennes

Une ovariectomie pour métastases peut être proposée même en cas de métastases extra-ovariennes non résécables compte tenu de la chimiorésistance de cette localisation (*avis d'experts*). Une radiothérapie postopératoire est recommandée après résection de métastase cérébrale (*niveau de la recommandation : grade B*).

Patient non résécable et ne pouvant pas le devenir :

Pas de biothérapie en monothérapie en 1^{ère} ligne ni d'association de biothérapies

Il est important de FAVORISER L'INCLUSION DANS LES ESSAIS CLINIQUES.

① Toutes les chimiothérapies sont envisageables :

- **LV5FU2 +/- bevacizumab 5 mg/kg (Avastin®)**
- **Capécitabine (Xeloda®) +/- bevacizumab 7,5 mg**
- **FOLFIRI** (irinotecan 180 mg/m² - LV5FU2 simplifié) +/- **bevacizumab 5 mg/kg**
- **FOLFOX ou FOLFIRI (cetuximab 400 mg/m² puis 250 mg/m²)**. Possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m²) toutes les deux semaines sur le plan pharmacocinétique (*accord d'experts*) (*mais cette option n'a pas été retenue par l'ensemble du groupe de travail du fait de l'absence d'essai*).
- **XELOX + anti EGFR déconseillé**
- **FOLFOX + panitumumab**
- **FOLFOX4 simplifié = 6 modifié** (oxaliplatine 85 mg/m² - LV5FU2 simplifié) +/- **bevacizumab 5 mg/kg** (*l'absence d'amélioration de la survie sans progression dans l'analyse de sous-groupe d'un essai de phase III*)
- **XELOX** (*niveau de la recommandation : grade A*) +/- **bevacizumab 7,5 mg/kg** (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **OPTIMOX 1** (FOLFOX7 (oxaliplatine 130 mg/m² - LV5FU2 simplifié sans FU bolus) 6 cures puis LV5FU2 simplifié puis réintroduction de l'oxaliplatine à la progression) moins de neurotoxicité notamment si perfusion de calcium et de magnésium avant et après l'oxaliplatine (*niveau de la recommandation : grade B*).
- **Raltitrexed (Tomudex®)** adaptation des doses à la clairance de la créatinine ; antidote = acide folinique (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX)** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Raltitrexed-irinotecan (TOMIRI)** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Irinotecan-oxaliplatine (IRINOX)** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Irinotecan** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Oxaliplatine 130 mg/m² tous les 21 jours** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **Chimiothérapie avec adaptation pharmacocinétique du 5FU : Folfiri**

② Si contrôle de la maladie après chimiothérapie : **pause thérapeutique ou adaptation thérapeutique** à discuter avec le patient en cas de stabilité ou de réponse à la chimiothérapie, avec réévaluation tous les 2 mois et jusqu'à nouvelle progression selon les critères RECIST.

③ Si RAS WT, option : anti EGFR en ligne 1

Traitement de seconde ligne et troisième ligne

Si patient en mauvais état général

Et en l'absence d'amélioration avec les traitements de première ligne : mise en place de soins de support

Traitements de seconde ligne

- FOLFIRI ou TOMIRI + Bevacizumab,
- FOLFOX ou XELOX ou TOMOX + Bevacizumab
- FOLFIRI ou TOMIRI + cetuximab/panitumumab
- LV5FU2 Bevacizumab
- FOLFOX, FOLFIRI, XELOX, TOMOX, TOMIRI
- FOLFOXIRI
- LV5FU2/Capecitabine
- Tomudex
- Cetuximab
- FOLFIRI + AFLIBERCEPT

TOMUDEX : à réserver aux patients coronariens et vasculaires avec adaptation à la fonction rénale.

Pas d'association d'anti EGFR avec anti VEGF

Traitements de troisième ligne et plus

- Le Bevacizumab n'a pas d'indication au delà de la 2^{ème} ligne sinon : tous les autres schémas non utilisés.
- Panitumumab/ cetuximab

Traitements de quatrième ligne

- Tous les autres schémas non utilisés peuvent être discutés
- Essai ACSE CRIZOTINIB
- Essai LUME
- Essai SYMOO4

Pauses - traitements d'entretien

Pauses complètes à discuter au cas par cas après 6 mois de chimiothérapie et si maladie stable ou réponse au traitement, ACE normalisé, plaquettes < 400 000

Traitement d'entretien : discuter de l'allègement de la chimiothérapie si tri thérapie passer à un schéma FU seul ou FU/Beva ou Beva seul

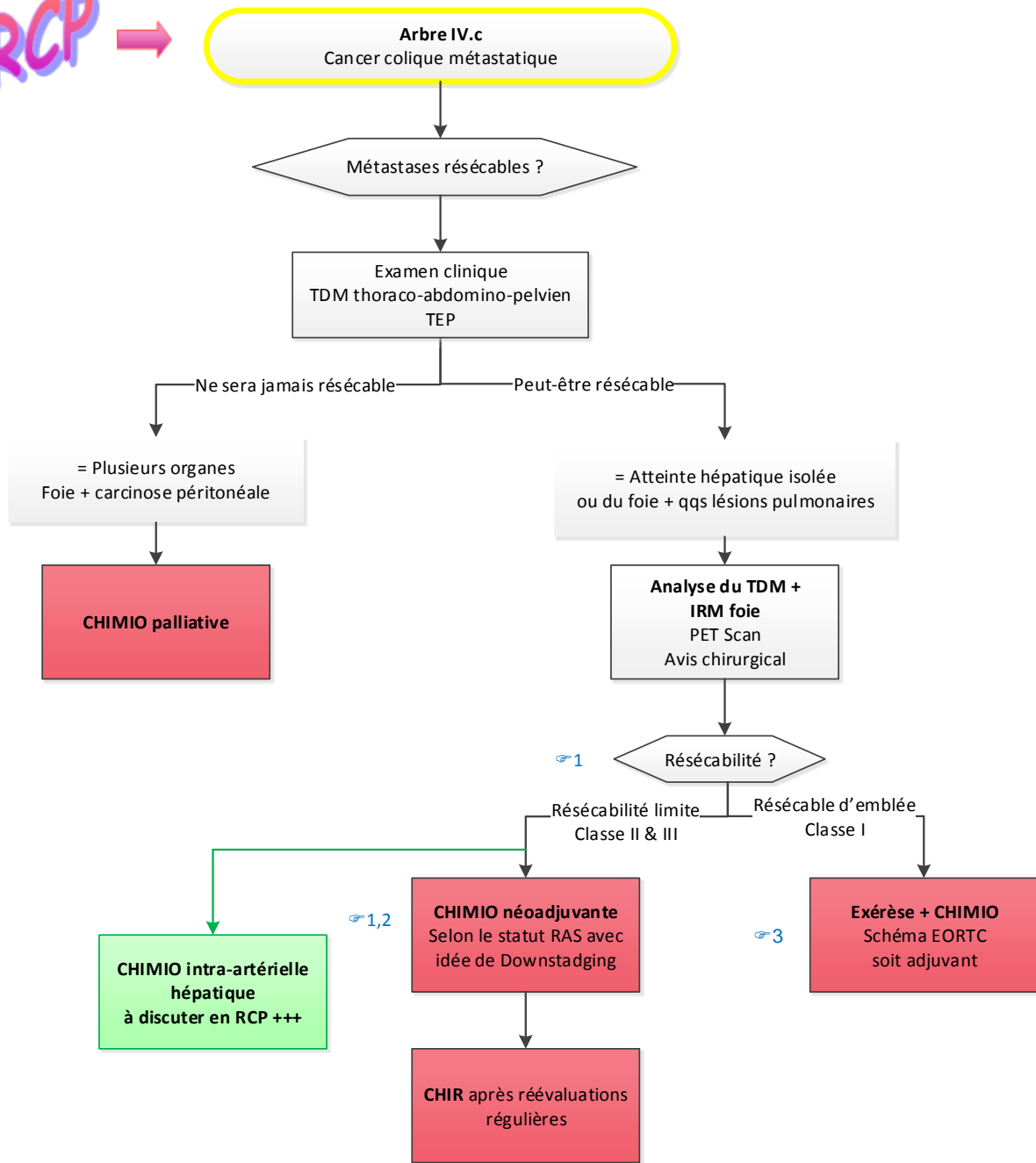
Les arbres thérapeutiques

Arbre IV.c : cancer du colon métastatique

Arbre IV.d : cancer du colon métastatique, (métastases synchrones)

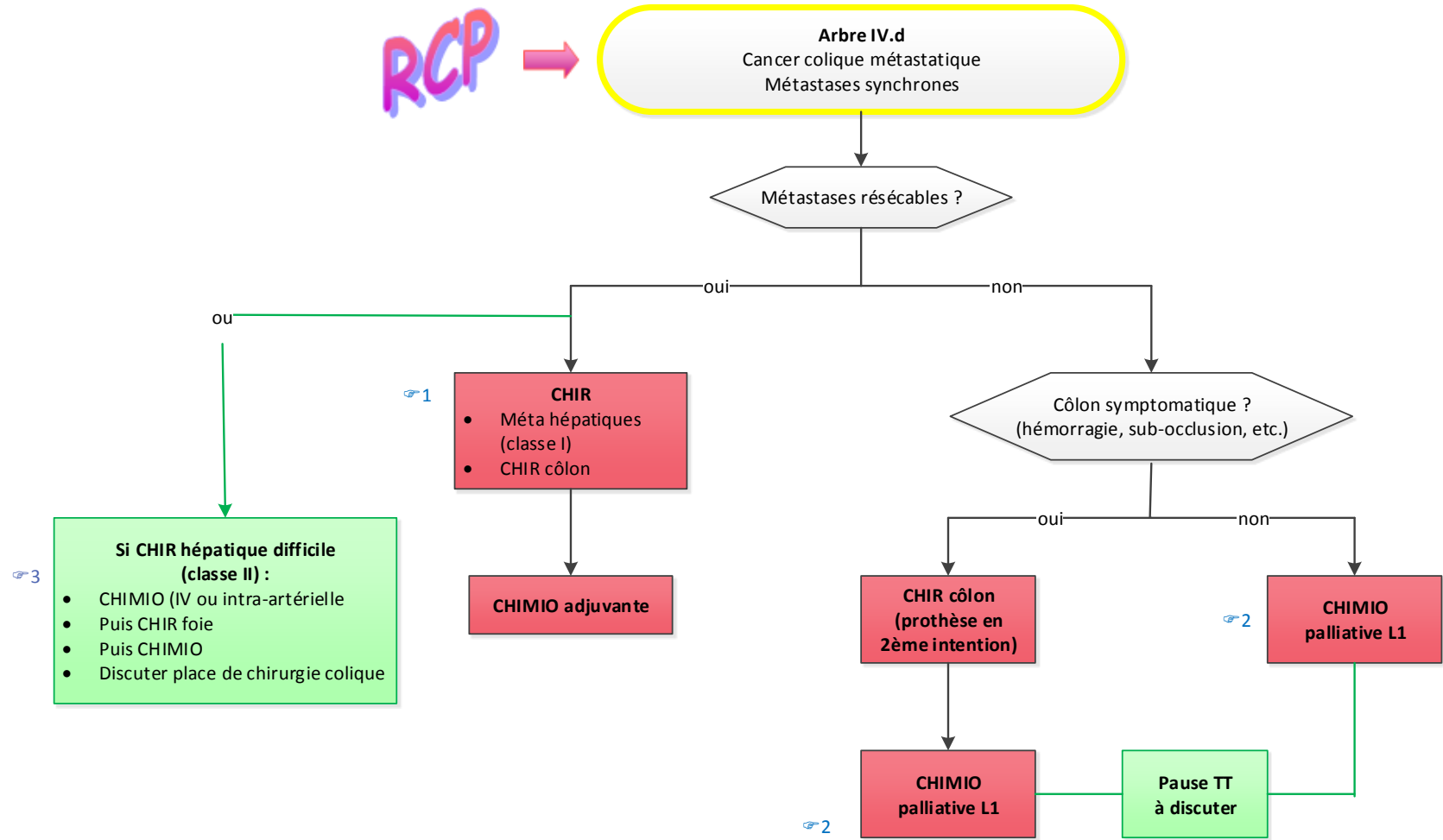
Arbre IV.e : cancer du colon métastatique, (métastases métachrones)

RCP →



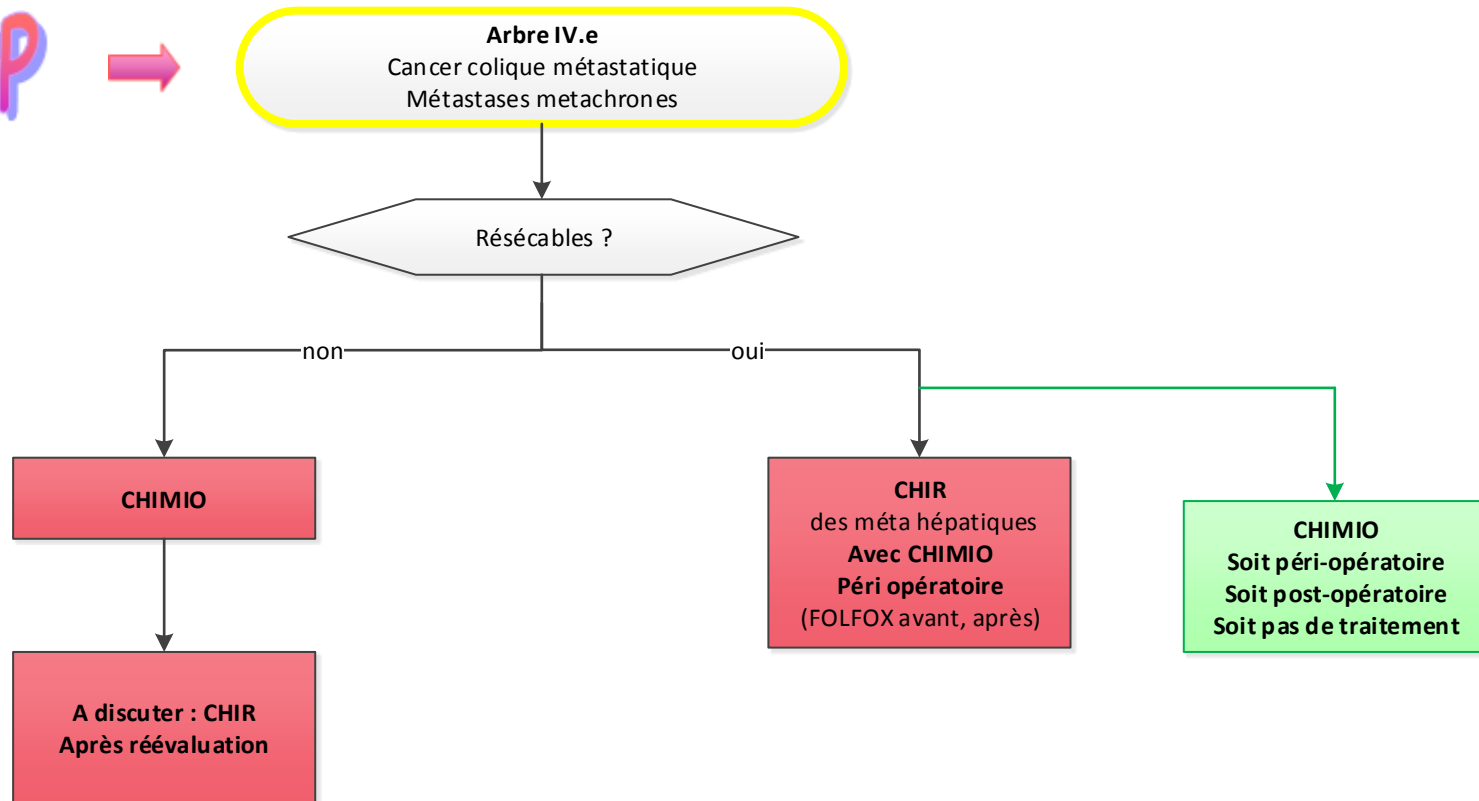
- 1 Essai META CH2
- 2 Essai BEVIAC
- 3 Essai BOS 2

RCP →



👉 1 Essai Metasync
👉 2 Essai STRATEGIC

RCP



Annexes – Essais

Annexe 1 : Essais En adjuvant et néo adjuvant

Essai GERCOR-PRODIGE IDEA :

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=21>

Essai PRODIGE 13 :

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=203>

Essai ECKINOXE :

<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=2082>

Essai PROPHYLOCHIP :

<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=1343>

Annexe 2 : Essais en métastatique

Essai METASYNC :

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=245>

Essai NEUROTOXALI :

<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=453>

Essai ACSE CRIZOTINIB (côlon métastatique) :

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=6>

Essai FOXFIRE (côlon métastatique) :

<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques/registre-des-essais-cliniques/details-etude?idFiche=2321>

Essai META CH2 (côlon métastatique)

Essai BEVIAC (côlon métastatique) :

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=297>

Essai STRATEGIC (côlon métastatique) :

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=368>

Essai PRODIGE (côlon métastatique)-

Essai LUME : <http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=1121>

Essai SYMOO4 : <http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=691>

Bilan standard

- Toucher rectal (avant traitement et par un chirurgien)
- TDM thoraco-abdomino pelvien
- IRM pelvien en cas de grosse lésion (option)
- échographie abdominale, Radiographie pulmonaire ACE
- Echo-endoscopie rectale au moins si petite lésion

Classification

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

Classification cTNM

La classification actuellement en vigueur est celle de l'UICC (TNM 7ème édition 2009).

Les ganglions régionaux du rectum sont :

- ganglion rectal (hémorroïdal) supérieur – moyen et inférieur,
- ganglion iliaque interne (hypogastrique) (qui est en continuité avec le ganglion de l'artère rectale moyenne),
- ganglion du mésorectum (synonyme de ganglion rectal),
- ganglion sacré latéral – présacré et promontoire (gerota),
- ganglion mésentérique inférieur (discutable car très à distance du rectum et jamais inclus dans les champs d'irradiation),

Les métastases ganglionnaires autres que celles listées ci-dessus sont classées comme métastases à distance (*mésentérique inférieure, ganglion obturateur ou iliaque externe*).

Tumeurs

TX Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis1 Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria

T1 Tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 Tumeur envahissant la musculature

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

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

-T4a Tumeur perforant le péritoine viscéral

- T4b Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures 2-3. Tis inclut les cas de cellules cancéreuses localisées dans la membrane basale glandulaire (intraépithéliales) ou dans la lamina propria (intra-muqueuses) sans extension à travers la musculature muqueuse à la sous-muqueuse.

L'invasion directe du T4b comprend l'invasion des autres segments du colorectum par la voie de la séreuse, prouvée par l'examen microscopique ou comprend, pour les tumeurs survenant sur une localisation rétro ou sous-péritonéale, l'invasion directe des autres organes ou structures du fait de l'extension au-delà de la musculature.

Une tumeur qui est adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée cT4b. Toutefois, si microscopiquement aucune tumeur n'est présente dans la zone d'adhésion elle sera classée pT1-3, en fonction de la profondeur de l'invasion pariétale.

Ganglions

NX Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales

N0 Pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

- N1a Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional

- N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

- N1c Nodule(s) tumoral, satellite(s)* dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non-péritonisés péricoliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale

N2 Métastase dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

- N2a Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

- N2b Métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux. Notes

*Des nodules tumoraux (satellites), macroscopiques ou microscopiques, situés dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal de la zone de drainage lymphatique de la tumeur primitive sans signe histologique de tissu lymphatique résiduel dans le nodule peuvent correspondre à une extension tumorale discontinue, une invasion veineuse avec extension extravasculaire (V1/2) ou un ganglion lymphatique totalement tumoral (N1/2). Si de tels nodules sont observés avec des tumeurs qui auraient été classées T1 ou T2, alors la classification T reste inchangée et le nodule est enregistré N1c. Si le nodule est considéré par le pathologiste comme un ganglion lymphatique totalement détruit par le processus tumoral (généralement de contour régulier), il doit être enregistré comme un ganglion lymphatique positif et non comme un nodule satellite, et chacun d'entre eux devra être compté séparément pour établir la classification pN finale.

Métastases

M0 pas de métastase

M1 présence de métastase(s) à distance

- M1a Métastase localisée à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional)

- M1b Métastases dans plusieurs organes ou péritonéales. Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire. Si ce nombre n'est pas atteint, la pièce doit être réexaminée par l'anatomo-pathologiste.

Classification usTNM

Même classification TNM avec appréciation à l'écho-endoscopie (us)

Classification histologique sur pièce opératoire

Grade de régression après traitement préopératoire : Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy

O. Dworak¹ Int J Colorect Dis (1997) 12: 19–23

Technique de préparation de la pièce opératoire

Fresh specimens were transported unopened to the Department of Pathology. After opening of the rectal specimen the tumorous or fibrotic area was identified and described macroscopically. Surgical specimens were fixed in 4% formaldehyde overnight. According to the macroscopical features different techniques for sampling of tumor tissue were applied:

- a) Macroscopically no visible tumor: the whole suspect (mostly fibrotic) area was sliced (5–8 mm thick slices) and embedded.
- b) Macroscopically obvious tumor: a minimum of 4 paraffin blocks was processed and an additional large area block was embedded.

Step section technique (three levels of the block) was used if no tumor was found on the first paraffin slide or for accurate staging (measuring of depth of invasion). For the determination of residual tumor, tissue samples were taken from the lateral (circumferential) surface of the specimen and also from the proximal and distal resection margins.

Lymph nodes were dissected and embedded according to the UICC lymph node groups and step sections were routinely performed.

Réponse histologique

Elle s'évalue de façon semi- quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes résultant de la destruction de la tumeur

Elles fournissent un bon témoin de radiosensibilité et chimio sensibilité de la tumeur. Il est recommandé de prélever au minimum 5 blocs au niveau du site tumoral et pour les tumeurs mesurant moins de 3 cm, ou en cas d'absence de tumeur résiduelle, d'inclure la totalité de la lésion ou de la cicatrice.

Une réponse histologique complète sur la tumeur primitive sera définie par l'absence de cellules tumorales viables. Elle est associée à un très bon pronostic (Maas M, 2010).

Le score de DWORAK modifié utilisé comprenait 4 grades dont les deux grades les plus reproductibles : grade 4 : aucune cellule viable décelable ; grade 3 : quelques rares cellules viables décelables (pouvant siéger dans le mésorectum : ypT3 ou la paroi rectale : ypT1 ou 2) (Dworak O, 1997).

Les classifications actuelles ne prennent pas en considération les phénomènes de régression pouvant concerner des ganglions initialement métastatiques qui peuvent présenter des

régressions partielles ou totales (stérilisation). Ceci pourrait refléter l'impact des traitements d'induction mais reste à valider.

Des réponses particulières au traitement d'induction : flaques de mucine contenant des cellules adénocarcinomeuses ou acellulaires. Ce type de réponse est observé dans environ 30 % des adénocarcinomes du rectum après traitement néoadjuvant. Selon le collège des pathologistes américains une réponse colloïde acellulaire devrait être considérée comme une réponse histologique complète; cette réponse colloïde peut s'objectiver dans les ganglions lymphatiques

Infiltration du méso rectum

Mieux évaluée par IRM pelvienne pour les tumeurs T3/T4 au scanner

Evalue la distance Tumeur/Fascia Recti
< 1mm de marge, risque de récurrence > 30%
1-2 mm de marge, risque de récurrence 15%
Evalue bien l'atteinte sphinctérienne

Résection

Préférer la voie laparoscopique

Résécabilité en pré-opératoire

Une tumeur est considérée comme non résécable cliniquement ou à risque de résection R1 si elle est fixée à un organe ou une structure de voisinage au toucher rectal et radiologiquement si la marge circonférentielle est < 1 mm en IRM.

La non résécabilité de type R1 (résidu microscopique probable) ou R2 (résidu macroscopique probable) est temporaire ou définitive en fonction de la réponse au traitement néoadjuvant et du chirurgien.

Il est important de mesurer le degré de la réponse clinique. L'IRM est en cours d'évaluation pour l'évaluation de cette réponse tumorale (essai GRECCAR4).

Résécabilité en per-opératoire

L'exploration peut mettre en évidence une extension imprévue aux organes de voisinage interdisant la résection de la tumeur. Si le patient n'a pas eu de traitement préopératoire, il est conseillé d'interrompre le traitement chirurgical en vue d'un traitement néo- adjuvant, éventuellement sous couvert d'une colostomie.

En cas d'extension sacrée ou vasculaire, chez un patient ayant bénéficié d'un traitement préopératoire, il est parfois réalisé une exérèse de type R1 (reliquat microscopique), voire R2 (reliquat macroscopique) Il est important de repérer par **des clips métalliques** la zone d'exérèse incomplète.

En cas de tumeur volumineuse, et/ou développée vers les uretères, la vessie et/ou la prostate chez l'homme, l'utérus et/ou le vagin chez la femme, les conditions doivent être réunies pour qu'un **geste d'exérèse élargie à visée curative** (exérèse monobloc) puisse être réalisé. Ces conditions comprennent une information au patient, la préparation de l'équipe chirurgicale à ce type de geste, le repérage d'un site de stomie urinaire et digestive éventuelle.

Indications des types d'exérèse

- **Cancer du haut rectum** : exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colo-rectale mécanique a priori non protégée.
- **Cancer du moyen rectum** : exérèse complète du mésorectum, anastomose colo-rectale basse ou colo-anale protégée. L'adjonction d'un réservoir colique en J de 5 à 6 cm de longueur est recommandée (*niveau de la recommandation : grade A*) lorsque la résection ne préserve pas au moins 3 cm de moignon rectal au-dessus du plan des releveurs. Si la confection d'un réservoir est impossible, une coloplastie sus-anastomotique ou une anastomose latéro-terminale pourront être réalisées.
- **Cancer du bas rectum** : exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins (*niveau de la recommandation : grade B*) est obtenue d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne (centres expérimentés) : anastomose colo- anale protégée avec réservoir colique (*niveau de la recommandation : grade B*). Si la marge distale est inférieure à 1 cm, notamment si la tumeur envahit le muscle strié (sphincter ou releveur) ou en cas de raison particulière (incontinence préopératoire ancienne) : amputation abdomino-périnéale.(référence).

Exérèse locale par voie trans-anale

Tumeurs T1N0 bien différenciées de moins de 3 cm de diamètre

Voie endorectale

Tumeur très superficielle classée uT1m ou uT1sm1 (Tung SY, 2003) après exploration par minisonde d'échoendoscopie, si elle est uN0, bien différenciée et si l'exérèse est possible en un bloc non fragmenté. Elle devra être adressée épinglée et orientée au laboratoire d'anatomo-pathologie. **Les lésions uT1sm3 sont traitées comme des T2. Les uT1sm2 sont traités, en fonction du terrain et du contexte, comme des sm1 ou sm3.** Comme l'exérèse locale chirurgicale, la mucosectomie ne permet pas l'étude histologique des ganglions.

Technique du parachute ou du lambeau tracteur

Ecarteur de PARKS ou Lonestar ou par voie endoscopique vidéo assistée est à préférer aux techniques de destruction tumorale (électrocoagulation ou laser). Elle permet un examen histologique de la lésion en totalité, indispensable pour s'assurer du caractère adapté du traitement. L'exérèse doit comporter toute l'épaisseur de la paroi rectale en regard de la tumeur, avec une marge de sécurité périphérique si possible de 1 cm. Ces techniques sont réalisées de façon relativement rare par des chirurgiens entraînés

Généralités

La radiosensibilité est dépendante de la dose de radiothérapie et de l'association à une chimiothérapie concomitante.

La RT préopératoire est préférée à la radiothérapie postopératoire en raison d'une meilleure observance, d'une plus faible toxicité et d'une plus grande efficacité sur le contrôle local (Sauer R, 2004).

La radiothérapie préopératoire diminue de moitié la fréquence des récurrences locales, y compris en cas d'exérèse optimale du mésorectum (Kapiteijn E, 2001).

L'efficacité de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie préopératoire a été démontrée par deux essais multicentriques de phase III (**Gérard JP, 2006 ; Bosset JF, 2006**). L'association d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie longue augmente la réponse tumorale et diminue de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8 % vs 16 %), au prix d'une augmentation non significative de la toxicité immédiate. L'association d'une irradiation et d'une chimiothérapie concomitante est donc recommandée.

L'essai allemand **CAO/ARO** (Sauer R, 2004) a démontré en 2004 que la **radio chimiothérapie préopératoire était plus efficace que la radio chimiothérapie postopératoire**. L'essai CRO7 (Sebag-Montefiore D, 2009) qui montre que le **schéma court 25 Gy/5 fractions (25/5) en préopératoire est plus efficace qu'une radio chimiothérapie postopératoire** de nécessité en cas de marge envahie et réduit le taux de rechute locale, même pour les tumeurs T2 et celles du haut rectum.

Efficacité sur la survie globale

La radiothérapie est efficace sur le contrôle local mais n'influence pas la survie. Les seuls gains de survie avaient été observés à partir d'études où le taux de récurrence locale était prohibitif (O'Connell MJ, 1994 ; Folkesson J, 2005). Depuis l'amélioration de l'exérèse chirurgicale et la diminution du taux de récurrence locale au voisinage de 8 %, aucun essai effectué au cours de ces six dernières années n'a montré une amélioration de la survie liée au traitement néo adjuvant.

Tolérance de la radiothérapie ou de la radio chimiothérapie

La radiothérapie a un **impact négatif sur la fonction sexuelle** et digestive (Stephens RJ, 2010), le risque d'impuissance, de dyspareunie et **d'incontinence anale** étant plus élevé en cas de radiothérapie associée à la chirurgie. Ce risque de toxicité accrue est cependant modéré si l'on utilise de petits champs d'irradiation (Marsh P, 1994) ne dépassant pas vers le haut l'interligne S2-S3 (Nijkamp J, 2011). Dans l'essai hollandais les récurrences au dessus de S3 sont exceptionnelles

Conservation sphinctérienne après radio-chimiothérapie

La radiothérapie préopératoire n'a pas encore démontré la possibilité d'augmenter la conservation sphinctérienne, mais le manque de standardisation de la chirurgie est un défaut dans ces études. L'essai Lyon R96-02 sur une courte série de 88 patients avec un recul de 10 ans montre qu'une **escalade de dose par une radiothérapie de contact augmente la conservation sphinctérienne** et la conservation du rectum pour les cancers T2-T3a du bas rectum (Gerard JP, 2004).

Types de radiothérapie

- utilisation de photons de très haute énergie (>6 Mv),
- avec 3 ou 4 faisceaux, en décubitus ventral (ou dorsal),
- technique de RT conformationnelle après acquisition d'images par scanner et/ou IRM avec protection adaptée des organes critiques (anses intestinales, vessie, canal anal, os sacré et bassin). La RCMI (radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité) n'a pas démontré de bénéfice avéré.
- Radiothérapie de contact endocavitaire (50 Kv) dont le service médical rendu est reconnu par la HAS (2008) pour les lésions T1-2-3. Cette radiothérapie de contact peut être utilisée seule pour les lésions T1N0 bien différenciées, elle est toujours associée à la radiochimiothérapie en cas de lésion T2-3.
- Une étude suggère que la radiothérapie endocavitaire associée à la radiochimiothérapie augmente les réponses cliniques complètes et augmente significativement (70 % vs 40 %) le taux de conservation sphinctérienne et permet parfois de conserver le rectum soit après exérèse locale soit dans le cadre d'une simple surveillance minutieuse après réponse clinique complète (Gerard JP, 2004).
- La curiethérapie à l'Iridium, soit interstitielle soit endocavitaire, peut être utilisée après exérèse locale ou radiothérapie externe, voire en préopératoire (Vuong T, 2007).

Indications à la radiothérapie ou à la radiochimiothérapie pré-opératoire

Cancers du haut rectum

Essai Hollandais, Cancers de stade I à III. L'analyse rétrospective de ces sous-groupes a suggéré l'inutilité de la radiothérapie pour les tumeurs du haut rectum (Kapiteijn E, 2001).

L'essai CR07 montre une diminution significative des rechutes locales pour les cancers du haut rectum après radiothérapie préopératoire (25/5) (Sebag-Montefiore D, 2009). La radiochimiothérapie est recommandée en cas de tumeur non résécable du haut rectum. La radiochimiothérapie peut rendre résécables des tumeurs initialement non résécables (Braendengen M, 2008) (*niveau de la recommandation : grade B*).

Une radiochimiothérapie pré-opératoire est recommandée pour les cancers T3-T4 du moyen et bas rectum

Choix du type de radiothérapie ou de radiochimiothérapie pré-opératoire

STAR 01 (Italie) qui inclut des lésions T3-4 M0 (Aschele C, 2011) Oxaliplatine + 5-FU concomitant à la radiothérapie (50,4 Gy) augmente la toxicité immédiate (diarrhée grade 3 : 24 %), ne modifie pas le taux de ypCR sur la pièce opératoire (16 %).

L'oxaliplatine ne doit pas être associée de façon concomitante à la radiothérapie (niveau de la recommandation : grade A).

L'essai ACCORD 12 (Gérard JP, 2010) incluant des tumeurs de stade identique et modifiant deux paramètres (oxaliplatine et dose de radiothérapie), suggère que **c'est l'escalade de dose (50Gy /25 fractions vs 45 Gy/25 fractions) qui augmente le taux de réponse sur la pièce opératoires (ypCR : 19 % vs 13 %) sans morbidité ni toxicité accrues à 3 ans** (Gérard JP, 2011 abstract). L'utilisation de la capécitabine à la place du 5-FU ne modifie ni la tolérance ni l'efficacité et la **capécitabine a été montrée non inférieure au 5-FU continu** en association avec une radiothérapie de 50,4 Gy (Hofheinz R, 2011 abstract).

L'essai NSABP R04 sur 1 608 patients conclut également à l'inefficacité et à la toxicité (diarrhée G3-4) de l'oxaliplatine associée au 5-FU et à l'équivalence de la capécitabine et du 5FU (Roh MS, 2011, abstract).

L'essai allemand CAO/ARO/AIO 4 montre cependant un effet de l'oxaliplatine sur le taux de ypCR sans toxicité accrue (Roedel C, 2011, abstract).

Essai PETAC 6 – essai négatif

Le choix entre radiochimiothérapie longue (type CAP 45 ou 50) ou radiothérapie courte 25/5 n'est pas tranché de façon nette.

L'essai polonais de Bujko en 2004 ne montrait pas de différence mais rapportait un taux inhabituel de récurrence locale de 16 % avec la radiochimiothérapie longue.

L'essai australien qui a inclus seulement 326 patients (Ngan S, 2010, abstract) ne montre pas de différence en terme de tolérance immédiate et un taux de rechute locale à 3 ans de 7,5 % avec

25/5 et 4,4 % avec radiochimiothérapie (50,4 Gy /25 fr) et 5-FU.

Avec de petits volumes irradiés le protocole court 25/5 présente une tolérance acceptable à court terme. Après 75 ans, l'essai hollandais ne montre pas de bénéfice du schéma court 25/5 en termes de survie sans événement (Rutten H, 2008).

Références

Le schéma 5FU-acide folinique associé à 45 Gy en 25 fractions était le schéma classique (*niveau de recommandation : grade A*).

Options

Le schéma de traitement alternatif est le protocole « CAP 50 » (*niveau de recommandation : accord d'experts*) :

50 Gy en 25 fractions étalées sur 5 semaines (2 Gy par fraction),

Dans un petit volume irradié ne dépassant que rarement vers le haut la jonction S2/S3 et épargnant le canal anal pour les lésions du rectum moyen, avec réduction des volumes après 44 Gy.

Pour ce schéma, la chimiothérapie concomitante utilise la capécitabine per os (1600 mg/m² réparties en 2 doses matin et soir de 800 mg/m² uniquement les jours de séances de radiothérapie) et le délai de la résection chirurgicale est de 5 à 7 semaines après la fin de la RT.

D'autres options peuvent être discutées en RCP :

- 5FU continu,
- dose par fraction de 1,8 Gy (au lieu de 2 Gy) avec des doses totales de 45 à 54 Gy,
- CAP50 avec une dose de capécitabine de 825 mg/m².
- Le délai de la chirurgie après RCT peut être allongé à 8 semaines.
- Radiothérapie préopératoire seule en cas de contre-indication à la chimiothérapie notamment chez les patients âgés et fragiles.

Radiochimiothérapie postopératoire (à base de 5FU continu ou de capécitabine) en cas de chirurgie sans traitement préopératoire et de tumeur de stade III. La technique d'irradiation est voisine de celle en préopératoire. Elle englobe largement l'anastomose en cas de résection antérieure et la cicatrice périnéale en cas d'AAP.

Chimiothérapie (CT) adjuvante

Le risque de récurrence métastatique EST de l'ordre de 32 à 38 %. Contrairement au cancer du côlon, il n'existe pas actuellement de preuve irréfutable de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum

Les données des « essais historiques », les méta-analyses des essais de chimiothérapie adjuvante dans le cancer du rectum et surtout l'étude QUASAR (QUASAR Collaborative Group, 2007) suggèrent qu'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines (par voie intraveineuse ou per os), **diminue le risque de récurrence métastatique** et améliore la survie après chirurgie à visée curative d'un cancer du rectum de stade II ou III, y compris après RT préopératoire. Ce bénéfice semble similaire à ce qui est observé dans le cancer du côlon.

L'étude 22921 de l'EORTC n'a pas montré d'amélioration de la survie globale pour les patients recevant 4 cures de chimiothérapie adjuvante par 5FU et AF, mais 43 % des patients ont reçu la totalité de la chimiothérapie prévue par le protocole et 28 % des patients n'ont jamais débuté la chimiothérapie adjuvante (Bosset JF, 2006).

Les tumeurs du haut rectum (siégeant au-dessus de la ligne de réflexion du péritoine) ont un risque de rechute locale faible, et ont un pronostic assimilable à celui du cancer du côlon.

Aucun essai publié n'a évalué l'intérêt sur la survie sans rechute de l'oxaliplatine associée à une fluoropyrimidine en situation adjuvante dans le cancer du rectum. L'essai CAO/ARO/AIO 04 (Rodel C, 2011, abstract) qui évalue cette association est en cours.

Références

Pas de référence. Dans tous les cas, le dossier d'un patient ayant eu l'exérèse d'un cancer du rectum doit être présenté en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en pré puis en postopératoire.

Options

Pour cancer du rectum sus-péritonéal (haut rectum) : mêmes indications que le cancer du côlon (*niveau de la recommandation : avis d'experts*).

Pour les cancers du moyen et du bas rectum : discussion en RCP d'une chimiothérapie adjuvante ou d'une simple surveillance pour tout stade II ou stade III en fonction des facteurs de risque (stade ypTNM, nombre de ganglions analysés, rapport nombre de ganglions envahis/nombre de ganglions analysés, différenciation tumorale, marge circonférentielle, état du mésorectum, embolies vasculaires et envahissement péri-nerveux).

En cas d'absence de ganglion envahi, on ne sait pas si une chimiothérapie adjuvante est utile aux patients. Dans ce cas on peut discuter et proposer une chimiothérapie par fluoropyrimidines (capécitabine, UFT ou LV5FU2 simplifié) (*niveau de la recommandation : avis d'experts*) pour éviter la neurotoxicité des sels de platine. La réponse tumorale souvent importante voire complète (yp T0 N0) après chimio/radiothérapie entraîne une incertitude supplémentaire dans le processus de décision. Le très bon pronostic (SSR 3 ans de 90 %) associé à une pièce opératoire stérilisée incite à ne pas faire de chimiothérapie adjuvante dans un tel cas (Gérard JP, 2011, abstract). Celle-ci est également discutable chez les patients yp T1 T2 N0 malgré l'analyse en sous-groupe de l'essai EORTC22921 (Collette L, 2007).

Pré-opératoire

Tumeurs T1, N0, M0

La résection du rectum avec conservation sphinctérienne réalisée selon les modalités décrites précédemment est le traitement standard (*niveau de recommandation : grade B*).

Options :

- Amputation abdomino-périnéale : elle doit être exceptionnelle.
- Exérèse locale chirurgicale : les lésions T1N0 (EER) siégeant de préférence sur les faces latérales ou postérieures du tiers inférieur ou moyen du rectum, de moins de 3 cm de diamètre, histologiquement bien ou moyennement différenciées, peuvent faire l'objet d'une exérèse locale par voie trans-anale. Il serait souhaitable de réserver ce type de résection aux tumeurs classées uT1m ou uT1sm1 voire uT1sm2 sélectionnées après exploration par minisonde d'échoendoscopie. En cas d'exérèse incomplète (marge < 1 mm) ou d'extension tumorale en profondeur supérieure à celle attendue (pT1sm3 à pT3), la résection du rectum est nécessaire selon les modalités précédentes, sans délai (*niveau de la recommandation : grade B*). En cas de risque opératoire élevé notamment chez des personnes âgées et fragiles (ou refus d'amputation abdomino-périnéale) une radiothérapie post-exérèse locale peut être discutée (RT externe + /- chimiothérapie concomitante +/- RT contact).
- Radiothérapie de contact (+/- RT externe) si T1 sm3 chez des patients pour lesquels une chirurgie de résection n'est pas retenue (Gérard JP, 2003).

Tumeurs T2, N0, M0

Références

La résection du rectum réalisée selon les modalités décrites précédemment est le traitement standard. En cas de classement pTNM > pT2 ou pN+, traitement postopératoire cf. ci-dessous.

Options

- L'amputation abdomino-périnéale doit être exceptionnelle.
- Si la lésion T2 est située sur le rectum distal et antérieur, une RT-CT peut être proposé en préopératoire (cf. essai ACCORD 12). Après une RT-CT préopératoire, une évaluation clinique minutieuse avec toucher rectal et rectoscopie rigide permet d'évaluer la réponse tumorale. Une réponse clinique complète (pas de tumeur visible, paroi rectale souple, cf ACCORD12) peut inciter le chirurgien à réaliser un geste plus conservateur (*accord d'expert*).
- Si la lésion T2 est formellement N1 une RT-CT est recommandée (*accord d'expert*).

Tumeurs T3 ou Tumeurs T4 jugées résécables

Moyen et bas rectum : chirurgie avec exérèse complète du mésorectum précédée d'une radiochimiothérapie qui était classiquement de type 5FU-Acide folinique et 45 Gy (*niveau de la recommandation : grade A*), ou CAP 50 (*niveau de la recommandation : accord d'experts*).

Haut rectum (tumeur inaccessible au TR) : chirurgie avec exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur. Radiochimiothérapie néoadjuvante recommandée si T4 (*niveau de la recommandation : grade B*).

Le traitement postopératoire dépend de l'analyse de la pièce opératoire et du traitement reçu en préopératoire.

Options

- **Moyen rectum** : en cas d'envahissement limité du mésorectum, avec marge circonférentielle avec le *fascia recti* > 1mm en IRM, peuvent faire discuter la radiothérapie seule.
La chirurgie seule avec exérèse totale du mésorectum est du domaine de la recherche clinique (cf plus bas GRECCAR 4) et discutée en RCP, seulement si la lésion est N-, localisée en région postérieure et sans aucun des signes péjoratifs suivants : EMS (extension extra murale) > 5 mm et CRM (marge de résection circonférentielle) < 2 mm en IRM (*accord d'expert*).
- **Haut rectum** : traitement préopératoire par radiochimiothérapie ou RT seule de type 25/5 (essai CRO7) (*niveau de la recommandation : grade B*).
- Chez des personnes âgées ou fragiles une RT préopératoire seule avec un protocole court (25/5) dans un petit volume est possible.

Post-opératoire

Si le patient a reçu une RCT ou une RT pré-opératoire

Références

Si les ganglions ne sont pas envahis (tumeur ypT1-3, N0 soit stade I ou II), un traitement postopératoire n'a pas démontré son intérêt (*accord d'experts*).

- En cas d'envahissement ganglionnaire (tous ypN1-2 soit stade III) une CT postopératoire est à discuter en RCP en fonction des facteurs des comorbidités
- En cas de facteurs de mauvais pronostic : ypT4, nombre de ganglions envahis, résection R1, embolies vasculaires, engainement péri-nerveux, absence d'exérèse totale du mésorectum, statut MSI/MSS absence de chimiothérapie associée à la RT préopératoire. La CT proposée sera une association 5FU- acide folinique, la référence étant le schéma LV5FU2 simplifié ou capécitabine. Par analogie avec le cancer du côlon, on peut proposer les protocoles Folfox4 simplifié (=Folfox 6 modifié) ou Xelox (*accord d'experts*).

Options

- Si les ganglions ne sont pas envahis (tumeur ypT1-3, N0 soit stade I ou II), une CT postopératoire par fluoropyrimidines (FU/FOL, LV5FU2 simplifié ou capecitabine) peut se discuter en RCP en cas de tumeur sans instabilité microsatellitaire (MSS) en fonction des facteurs de pronostic défavorable : ypT4, résection R1, embolies vasculaires, engainement péri-nerveux, absence d'exérèse totale du mésorectum, (*accord d'experts*).
- Si la pièce opératoire est totalement stérilisée, une chimiothérapie adjuvante notamment avec sel de platine est très discutable en raison du bon pronostic (survie sans événement 90 % à 3 ans) et de la neurotoxicité du platine.

Si le patient n'a reçu de RCT ou de RT pré-opératoire

Références

- En l'absence d'envahissement ganglionnaire (pT1-3 N0 soit stades I ou II), un traitement postopératoire n'a pas démontré son intérêt (*niveau de la recommandation : grade A*).
- En cas d'envahissement ganglionnaire (tous pTx N1-2 soit stade III), de tumeur pT4 ou d'exérèse R1, une RCT postopératoire avec FU continu est recommandée et doit être discutée en RCP (*niveau de la recommandation : grade B*).
- En cas de contre-indication à la radiochimiothérapie postopératoire, chimiothérapie postopératoire par analogie avec le cancer du côlon par LV5FU2 simplifié ou capécitabine ou Folfox 4 simplifié (=Folfox 6 modifié) ou Xelox (*accord d'experts*).

Essais cliniques

- Essai PRODIGE 23/Accord 23 de phase III : CAP 50 néo adjuvant, intervalle 6 semaines et chirurgie versus 4 cycles de folfirinix puis CAP 50 et chirurgie pour les T3-4 résécables avant 76 ans. Coordonnateur : F. Marchal (f.marchal@nancy.unicancer.fr)
- Essai GRECCAR 4 : Phase II randomisée. T3 « B » sélectionné par IRM. Folfirinix 4 cycles. Evaluation de la réponse tumorale à l'IRM 1) Bon répondeur : CAP 50 et chirurgie versus chirurgie immédiate 2) Mauvais répondeur : CAP 50 versus CAP 60 (RT : 60 Gy/30 fractions/6 semaines et chirurgie. Coordonnateur : P. Rouanet (prouanet@valdorel.fnclcc.fr).
- Essai GRECCAR 6 : Phase III comparant un délai de 7 semaines vs délai 11 semaines après la RCT. Coordonnateur : J. Lefevre (jeremie.lefevre@sat.aphp.fr).

Tumeurs T4 fixées à risque de résection R2 M0

Elles correspondent à des tumeurs T4 fixées au TR à la paroi pelvienne et adhérentes aux organes de voisinage à l'IRM.

Références

- RCT CAP 50, puis tentative d'exérèse en bloc (*niveau de recommandation : grade B*).
- En cas d'extension régionale chez un sujet jeune, en l'absence d'adénopathie à distance, une exérèse élargie mutilante (organes génito-urinaires ou sacrum) doit être discutée au cas par cas si une résection R0 peut être espérée (*niveau de la recommandation : grade C*).
- Si l'exérèse s'avère impossible, la RT sera poursuivie jusqu'à 60 Gy, associée à des traitements endoscopiques (prothèse ou hémostase) ou à une colostomie d'amont si nécessaire.
- Traitement postopératoire en cas d'exérèse R1 ou R2 : en l'absence de traitement préopératoire, une RCT est recommandée (*accord d'experts*). Si un traitement néo-adjuvant a été reçu, une CT associant 5FU-infusionnel et oxaliplatine pendant 6 mois est recommandée (*accord d'experts*).

Options

- RCT à la dose de 60 Gy (Braendengen M, 2008).
- Alternatives de chimiothérapies associées à la radiothérapie : 5FU-acide folinique (FUFOL), 5FU en perfusion continue, 5FU oral, par exemple capécitabine 1600 mg/m²/j 5j/7 (avis d'experts).
- RT per-opératoire en cas de reliquat tumoral macroscopique (résection R2) si technique disponible.
- Pour des patients inopérables pour raison médicale, la RCT ou la RT exclusive peuvent être proposées dans un esprit palliatif.
- En cas de tumeur pT4 et/ou pN1-N2 n'ayant pas été classée T4 en préopératoire et n'ayant pas reçu de traitement préopératoire, une RCT est recommandée (*accord d'experts*). En cas de contre-indication à la radiochimiothérapie postopératoire, une simple chimiothérapie postopératoire, voire une abstention thérapeutique peuvent être retenues (*accord d'experts*).

Essais cliniques

Essai GRECCAR 4 chimiothérapie première (FOLFIRINOX) évaluation de la réponse par IRM. Bonne réponse : randomisation CAP50 versus résection avec ETM immédiate. Mauvaise réponse : randomisation CAP50 versus CAP60. Coordonnateur : Pr P. Rouanet (prouanet@valdorel.fnclcc.fr).

Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) résécable(s) d'emblée

Il n'existe pas de standard reconnu de façon unanime. Ce type de présentation clinique doit toujours être discuté en RCP.

Le traitement de ces formes avec métastases résécables d'emblée est volontiers voisin des formes M0 et est individualisé en fonction du stade TN et du siège des métastases.

Options :

Chimiothérapie néoadjuvante 4 cycles et radiothérapie courte (25/5) puis chirurgie.

Tumeurs avec métastase(s) synchrone(s) non résécable(s) d'emblée

Références

Aucune étude prospective randomisée ne permet de guider les choix thérapeutiques, qui ne peuvent être faits qu'après discussion de chaque cas en RCP, initialement et au cours de la chimiothérapie.

Le pronostic repose le plus souvent sur l'évolutivité des métastases et la CT systémique prime sur le traitement du primitif rectal. Mais la résection de ce dernier peut être proposée après traitement médical notamment si les métastases deviennent résécables.

Traitement des récurrences loco-régionales

Références

Les récurrences loco-régionales des cancers du rectum peuvent être accessibles à une exérèse curative surtout après exérèse locale ou résection antérieure. Il s'agit de la seule chance d'assurer une survie prolongée : lorsqu'une exérèse curative est réalisée, elle peut offrir une survie à 5 ans de l'ordre de 20 %.

Options

Les résections palliatives, sont cependant indiquées lorsqu'elles sont susceptibles d'améliorer le confort du patient en cas d'invasion vésicale symptomatique ou de fistules surinfectées. Les traitements combinés peuvent améliorer le pronostic de ces exérèses palliatives.

La colostomie peut être rendue nécessaire en raison de l'obstruction intestinale ou de l'importance du syndrome rectal.

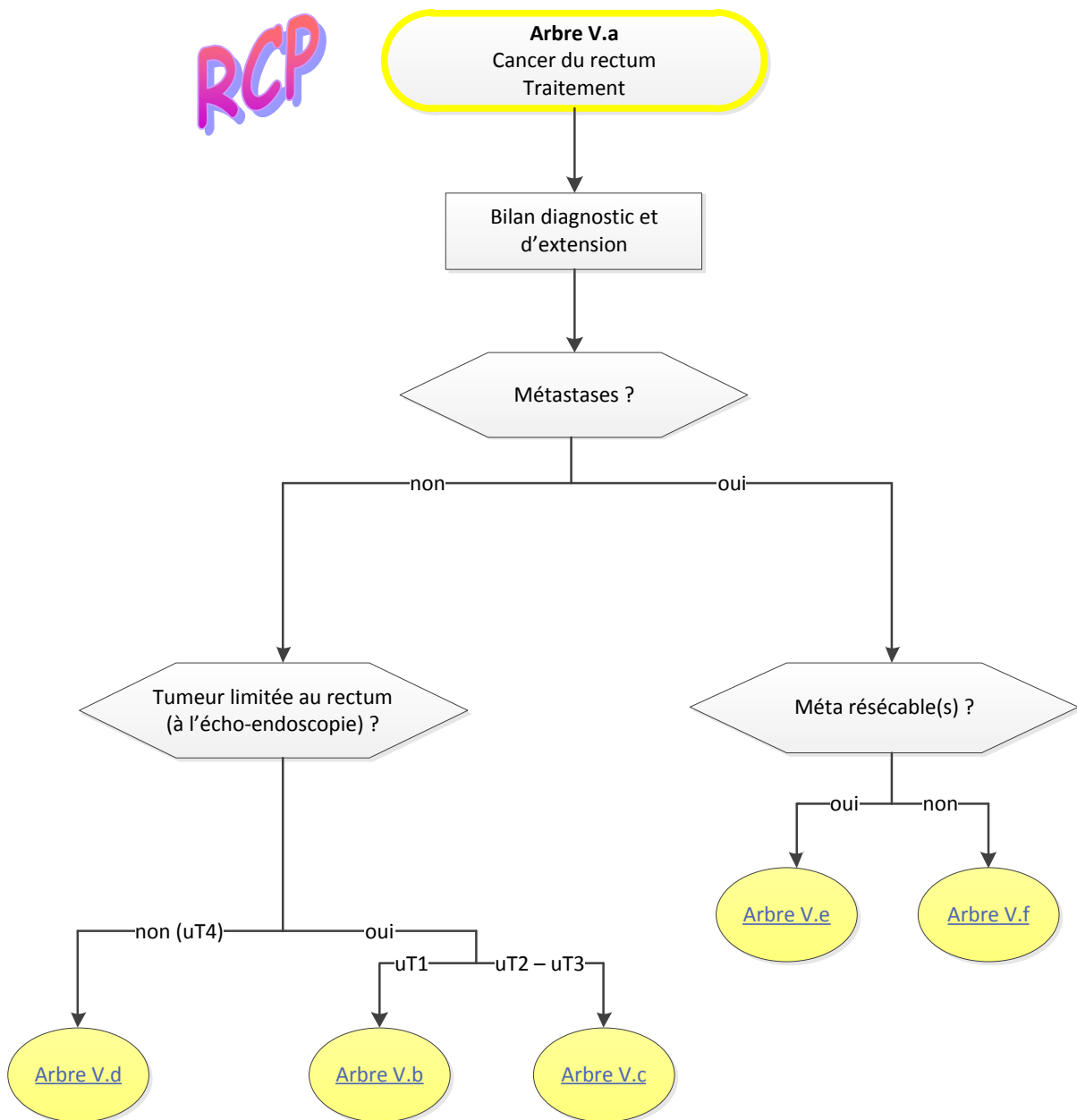
Les traitements palliatifs endocavitaires (laser, radiothérapie, électrocoagulation) et les prothèses expansives mises par voie endoscopique peuvent les éviter dans les cas favorables ou en retarder l'échéance.

La radio +/- chimiothérapie peut être le seul traitement palliatif des récurrences loco-régionales ou être indiquée avant une réintervention si le patient n'a pas été irradié lors du traitement initial.

La chimiothérapie par oxaliplatine ou irinotécan associés au 5FU en perfusion continue peut avoir un impact sur les symptômes. Son influence sur la survie n'a pas été étudiée.

Chirurgie d'exérèse et CHIP (chimiothérapie hyperthermie intra-péritonéale) en cas de récurrence péritonéale.

Traitement du cancer non métastatique



Arbres décisionnels

Arbre V.b : cancer du rectum (uT1)

Arbre V.c : Cancer limité au rectum (bas ou moyen) (uT2 à uT3)

Arbre V.c bis : Cancer du rectum Constatation sur pièce opératoire d'un T2-3 N+ alors que le bilan initial n'impliquait pas de radiothérapie pré-opératoire

Arbre V.d : Cancer uT4

Chirurgie du rectum dans l'idéal :

| | Complet | Presque complet | Incomplet |
|--------------------------------------|------------------|---------------------------------|--------------------|
| Aspect du mésorectum | intact, lisse | modérément épais, irrégulier | peu épais |
| Plaie du mésorectum | < 5mm | > 5mm et musculéuse non visible | musculéuse visible |
| Effet de cône | absent | modéré | présent |
| Marge de résection circonférentielle | lisse, régulière | irrégulière | irrégulière |

- Authentifier la TME par photos numériques, encre et alcool blanc (Toute la surface du méso rectum par l'alcool blanc : fixateur instantané n'altérant aucunement la pièce et plus facile à manipuler que l'encre de chine). Les photos de face et de profil doivent permettre :
 - o de bien visualiser le méso rectum (dont la surface est devenue opaque et blanchâtre améliorant la visualisation d'éventuelles brèches) et
 - o de montrer et mesurer la marge distale (pièce épinglée et sans traction),
- inclure dans le compte rendu opératoire si le TME est réalisé de façon optimale ou non et décrire son aspect et ses éventuelles brèches.)
- Si adhérences suspectes : penser à « clipper »
- Remplir une feuille de renseignement anapath.

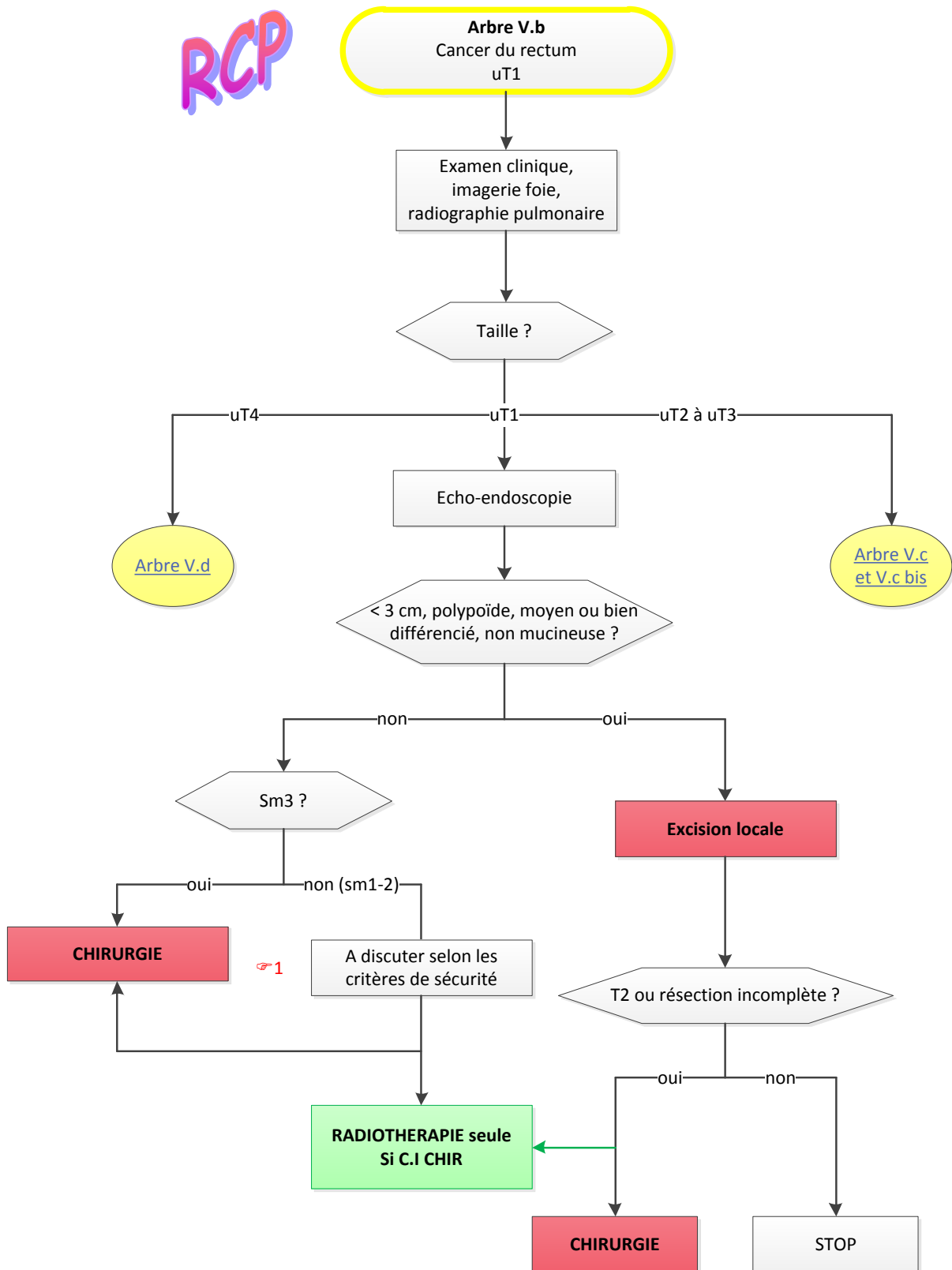
En l'absence de traitement néoadjuvant (stade pTNM) :

- **En cas de résection R0 de type TME et de tumeur pN0**, aucun traitement adjuvant n'est proposé (accord professionnel).
- **En cas de résection R0 de type TME et de tumeur pN+**, le groupe ne propose pas de recommandation. Trois options peuvent être discutées : abstention thérapeutique, chimiothérapie, radiochimiothérapie (accord professionnel).
- **En cas de résection R1 ou R2**, une radiochimiothérapie doit être réalisée (accord professionnel).
- **En l'absence de résection de type TME**, une radiochimiothérapie doit être proposée, surtout en cas de lésions pT3-4 ou pN+ (niveau 1).

🔗 **Non métastatique** : La stratégie thérapeutique relève d'une discussion en RCP.

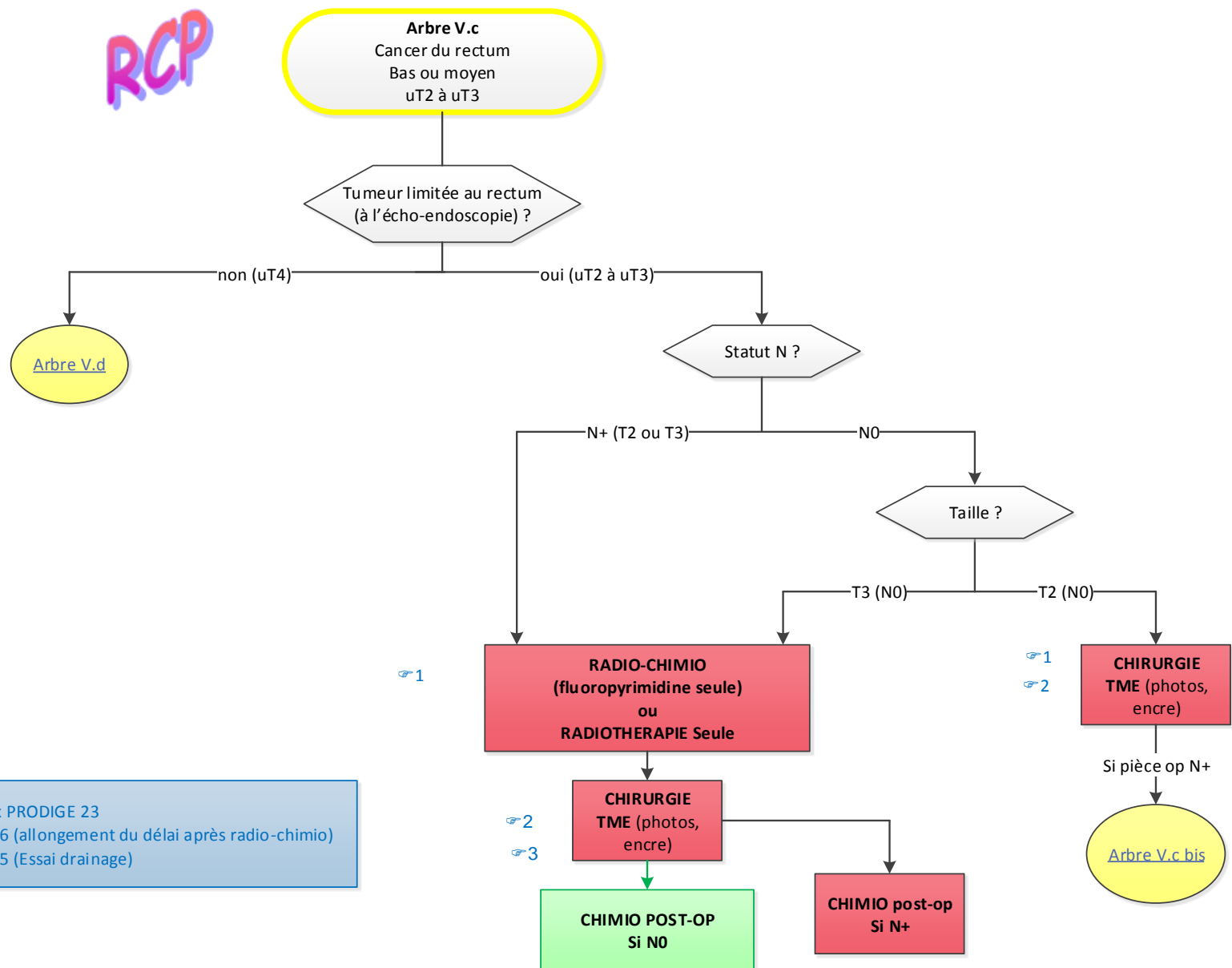
🔗 **Métastatique** : La stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP dès la première ligne et systématiquement en cas de réponse objective.

RCP



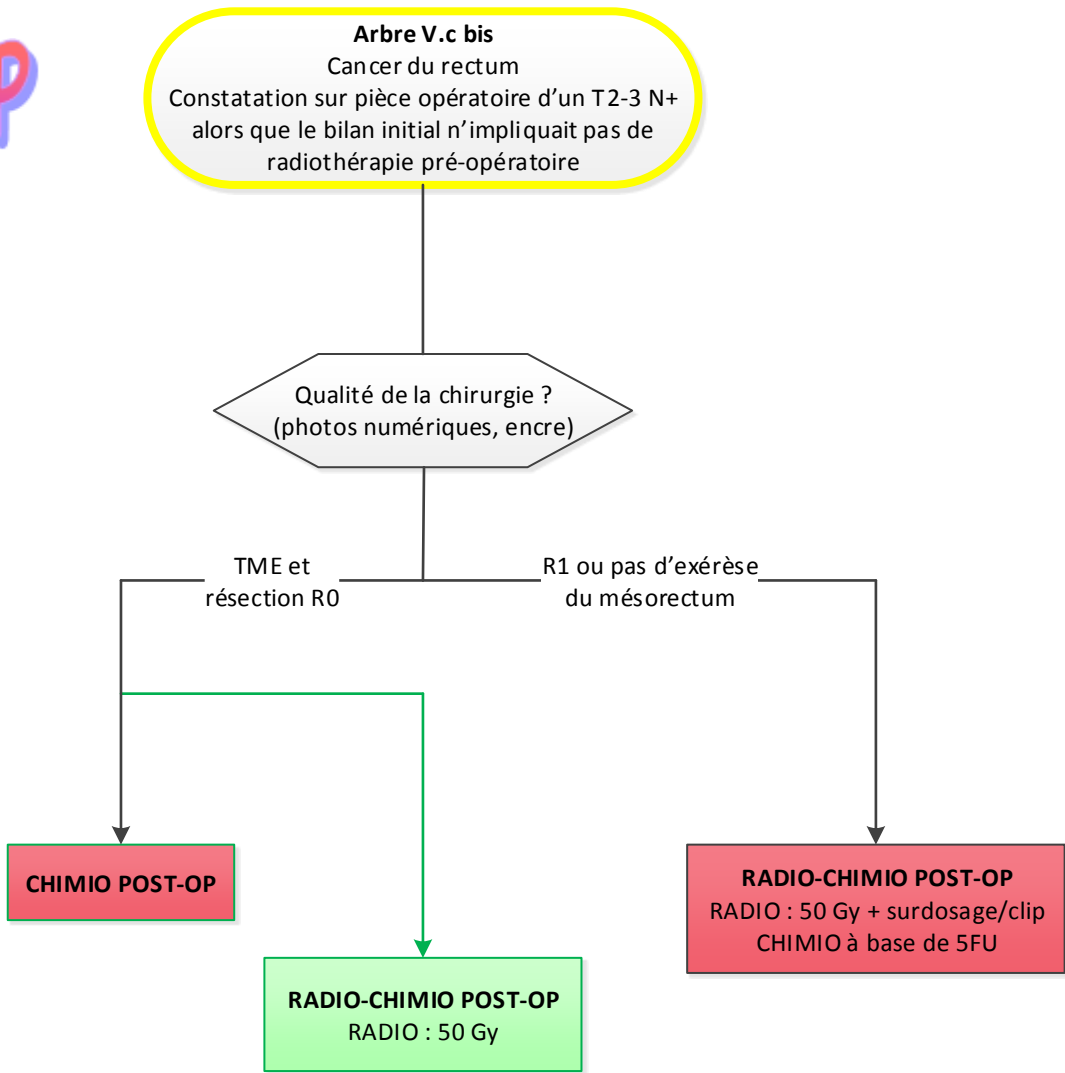
👁️ 1 : critères de sécurité : R0, différenciation, absence d'embol et budding

RCP

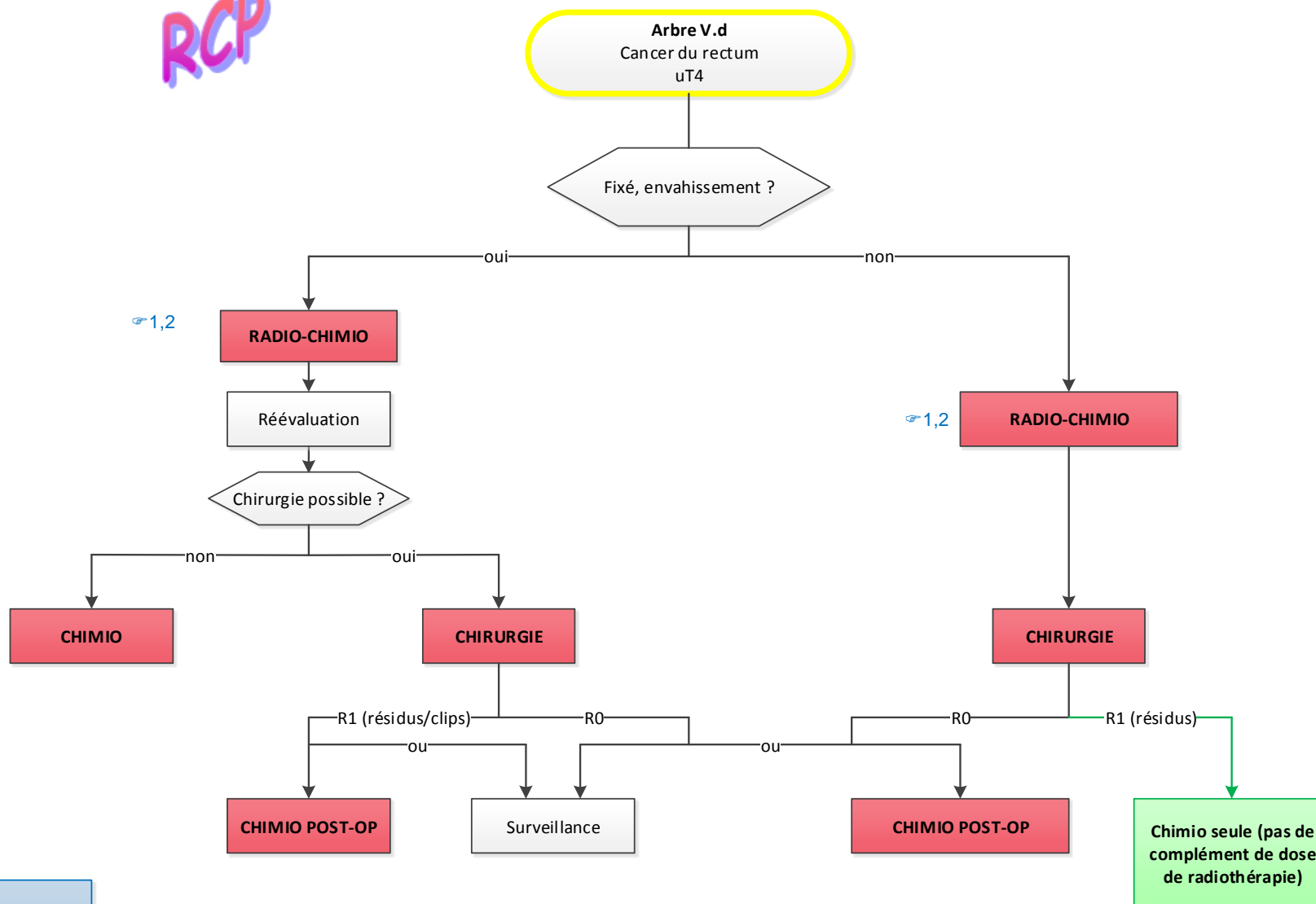


- 1 Néofirinox PRODIGE 23
- 2 GRECCAR 6 (allongement du délai après radio-chimio)
- 3 GRECCAR 5 (Essai drainage)

RCP



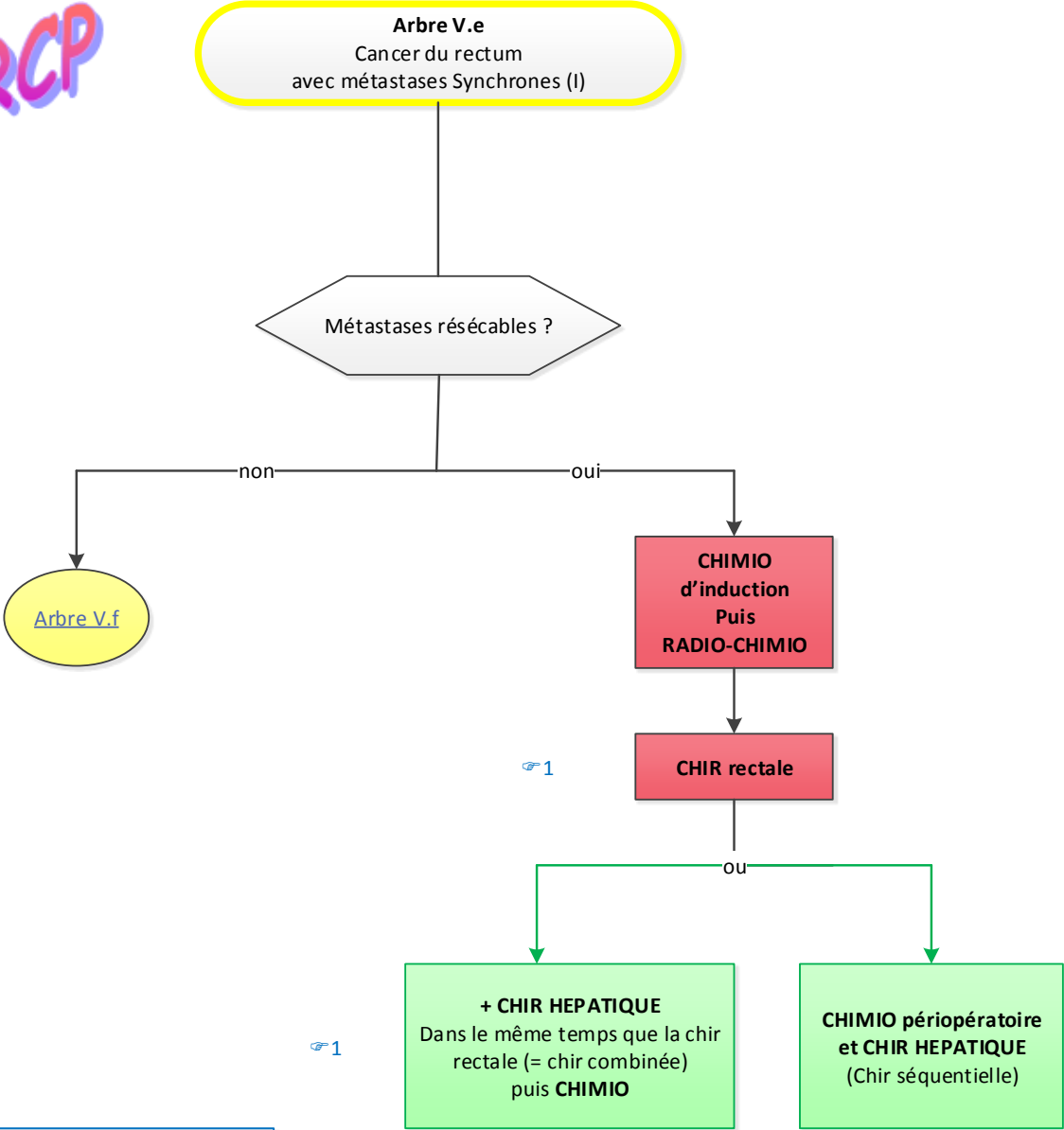
RCP



1 GRECCAR-4
2 PRODIGE 23

Traitement du cancer métastatique

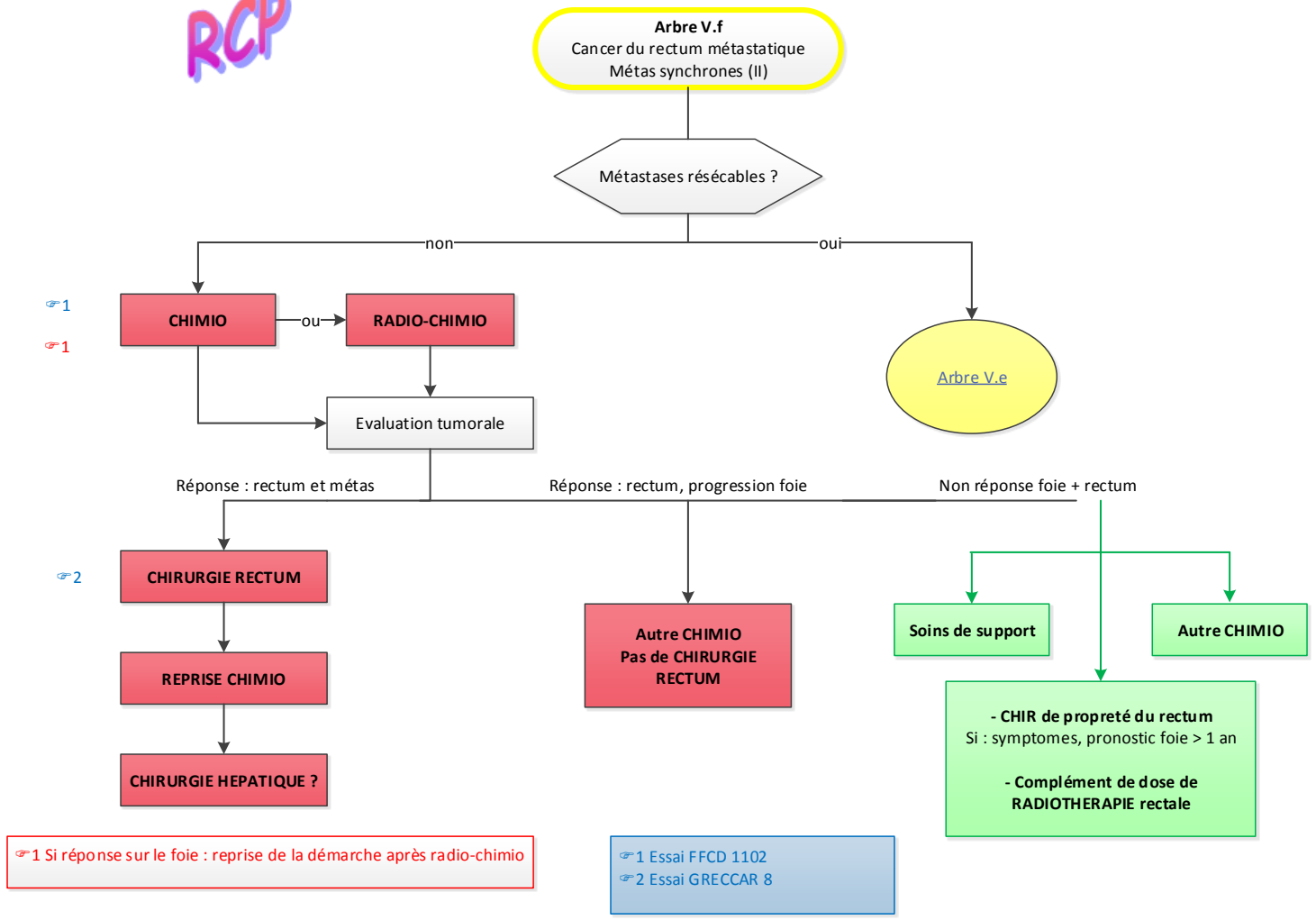
Métastases résécables



1 Essai Metasync

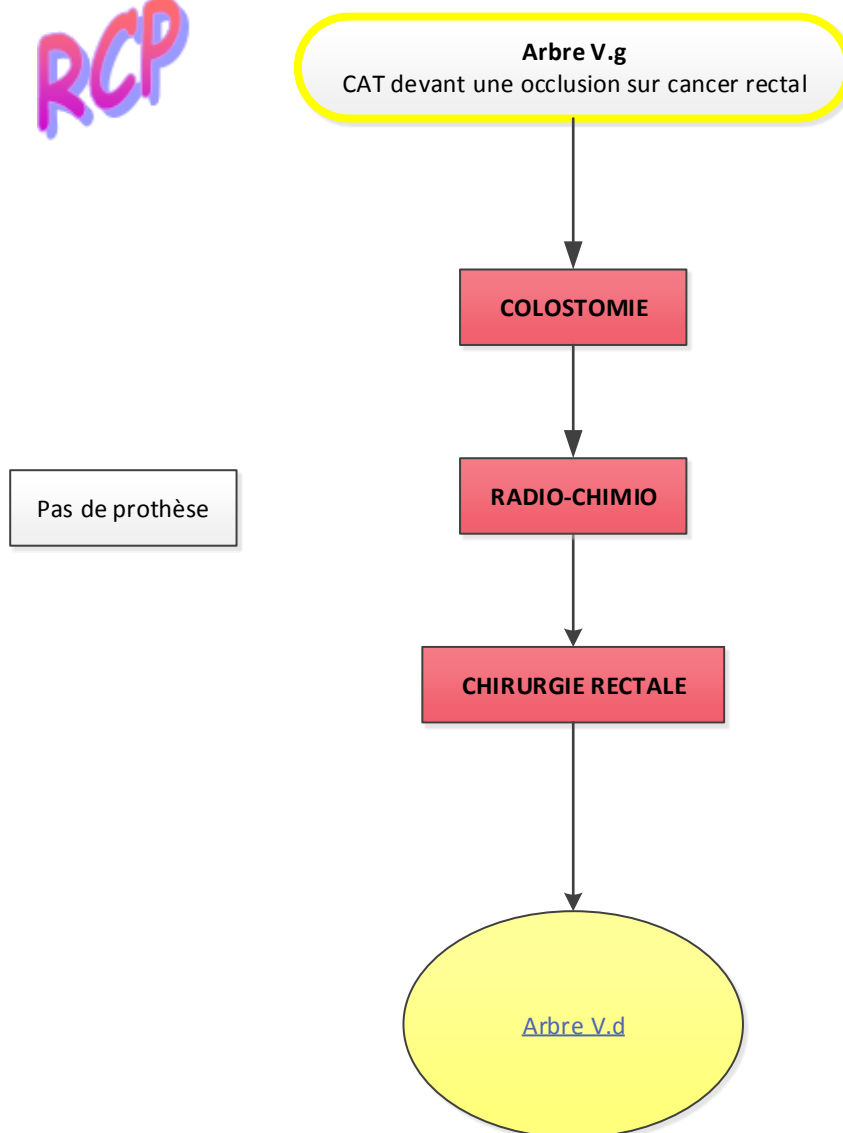
Métastases non résecables

RCP



Conduite à tenir devant une occlusion sur cancer rectal

RCP



Manuel d'utilisation du compte-rendu fiche standardisée en pathologie cancérologique : tumeurs colorectales

- 1 - Exérèse locale (pour tumeur < 3 cm) : exérèse monobloc transanale ou résection endoscopique (mucosectomie)
- 2 - Exérèse partielle : résection rectale extrafasciale avec exérèse partielle en hauteur du mésorectum, c'est-à-dire avec section du mésorectum 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur applicable uniquement aux tumeurs du haut rectum
- 3 - Exérèse totale : résection rectale extrafasciale avec exérèse totale en hauteur du mésorectum (ETM).
- 4 - L'examen du fascia recti permet au chirurgien d'apprécier l'intégrité du mésorectum. Le pathologiste vérifiera ensuite l'intégrité du mésorectum selon d'autres critères.
- 5 - La fixation doit utiliser le formol pour autoriser d'éventuelles analyses moléculaires.
- 6 - La marge distale se mesure sur pièce fraîche, épinglée. La fixation formolée peut réduire jusqu'à 50% de la longueur de cette marge.
- 7 - Surface du mésorectum : la surface externe de la zone de résection doit être tatouée à l'encre de Chine. Le mode d'appréciation du mésorectum analysé par le pathologiste est défini, dans les recommandations pour la prise en charge du cancer du rectum selon la méthode de Quirke (cf. tableau).

En pratique, on distingue les grades complet ou presque complet et les grades incomplets. Cette analyse est basée sur l'étude de plusieurs critères (épaisseur et aspect lisse du méso, profondeur des brèches, effet de cône, régularité de la marge de résection, musculature visible). L'aspect lisse ou irrégulier du méso, l'existence de brèches dans le fascia recti et l'effet de cône s'apprécient mieux sur pièce fraîche, avant découpe. L'épaisseur du méso, la profondeur des brèches et la régularité de la marge de résection s'évaluent après fixation après avoir débité en tranches la zone tumorale. Une musculature visible à travers une brèche du mésorectum correspond à un mésorectum incomplet.

| | Complet | Presque complet | Incomplet |
|--------------------------------------|------------------|----------------------------------|---------------------|
| Aspect du mésorectum | intact, lisse | modérément épais, irrégulier | peu épais |
| Plaie du mésorectum | < 5mm | > 5mm et musculature non visible | musculature visible |
| Effet de cône | absent | modéré | présent |
| Marge de résection circonférentielle | lisse, régulière | irrégulière | irrégulière |

L'interprétation des plaques de mucine sans cellules épithéliales tumorales reste discutée.
Carcinome colloïde : Un carcinome est dit colloïde lorsqu'il contient plus de 50 % de contingent mucineux.

**TUMEUR DU RECTUM :
DEMANDE D'EXAMEN ANATOMOPATHOLOGIQUE**

NOM :

Service :

Prénom :

Nom du chirurgien :

Date de naissance :

Date d'intervention :

Type de chirurgie¹ :

- Exérèse locale
Exérèse partielle
Exérèse totale avec ETM
Amputation abdomino-périnéale
Résection élargie monobloc

Si oui, précisez les organes concernés :

Traitement préopératoire :

Pas de traitement préopératoire

Radiothérapie

Chimiothérapie

Données chirurgicales :

Marge pariétale distale : cm

Perforation tumorale : oui non brèche peropératoire : oui non

Fascia recti² : complet
presque complet incomplet préciser :

Extension régionale ayant nécessité un élargissement de l'exérèse : oui non

Si oui, précisez :

Caractère macroscopique de l'exérèse : complet incomplet

Topographie de la tumeur :

Antérieure Latérale gauche Au-dessus réclinaison péritonéale

Postérieure Latérale droite Au-dessous réclinaison péritonéale

Localisation : haut rectum (10-15 cm de la MA) moyen rectum (5-10 cm) bas rectum (0-5 cm)

Pour tumorothèque :

Heure d'exérèse de la pièce :

Autres renseignements :

EXAMEN MICROSCOPIQUE

Type histologique :

- Pas de reliquat tumoral Reliquat purement colloïde
- Adénocarcinome lieberkhunien
- Bien différencié Bas grade
- Moyennement différencié Haut grade⁶
- Peu différencié
- Carcinome indifférencié
- Carcinome à cellules en bague à chaton
- Carcinome colloïde (mucineux)⁷
- Autre :

- Embole lymphatique : Oui Non
- Infiltration périnerveuse : Oui Non
- Contingent colloïde : Oui% Non

Niveau d'infiltration⁸ : * si tumeurs multiples, classer la tumeur avec le T le plus élevé

- Non évaluable (Tx)
- Pas de tumeur (T0)
- Intra-épithélial ou intramuqueux (Tis)
- Sous-muqueuse (T1) Si exérèse locale, précisez : sm1 sm2 sm3
- Muscleuse (T2)
- Mésorectum ou sous-séreuse (T3)
- Séreuse (T4)
- Organe adjacent (T4)
- Lequel :

Tranches de section chirurgicales⁹ :

- Marge distale : mm État de la tranche de section distale :
- envahie par le carcinome avec adénome
- paroi rectale saine paroi anale saine
- Marge circonférentielle : mm mesurée à partir de la tumeur
- de la structure tumorale la plus proche
- Si exérèse locale : marge : mm

Extension¹⁰ :

- Nombre de ganglions prélevés :
- Nombre de ganglions métastatiques : dans mésorectum : pédiculaires :
- Ganglions adressés à part :
- Emboles veineux extra-muraux : Oui Non
- Métastases péritonéales : Oui Non

Autres prélèvements

- Collerette rectale : envahie par le carcinome siège d'un adénome
- paroi rectale saine paroi anale saine
- Autres :

CONCLUSIONS¹¹

- Stade : pTNM ypTNM rpTNM
- T0 Tis T1 T2 T3 T4
- N0 N1 N2 Nx
- M1 MX
- RX R0 R1 R2

SIGNATURE DU PATHOLOGISTE

Annexes – Essais

Essai METASYNC

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=245>

Essai PRODIGE 23

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=199>

Essai FFCD 1102

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=174>

GRECCAR 5

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=169>

GRECCAR 6

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=280>

GRECCAR 8

Bilan minimal

- Clinique : TR, aires inguinales
- Rectoscopie + biopsie
- Echo-endoscopie (option)
- TDM Pelvien (N iliaques)
- Examen gynécologique (col)
- TEP SCAN

NB : penser à la sérologie HIV, faire HPV sur les biopsies

Classification

Classification TNM

Tumeurs

T1 : < 2cm (< 10% de N+)

T2 : entre 2 & 5 cm (30 - 40% N+)

T3 : < 5cm (> 60% de N+)

T4 : atteinte organes de voisinage (vagin, urètre, vessie, sauf rectum, sphincter, peau périnéale, tissu cellulaire SC)

Ganglions :

N1 : ganglions périrectaux

N2 : ganglions iliaques internes &/ou inguinaux unilatéraux

N3 : ganglions iliaques internes ET inguinaux ou iliaques internes bilatéraux ou inguinaux bilatéraux

Classification usTN

- usT1** : atteinte de la muqueuse et de la sous-muqueuse sans atteinte du sphincter interne
- usT2** : atteinte du sphincter interne sans atteinte du sphincter externe
- usT3** : atteinte du sphincter externe
- usT4** : atteinte d'un organe pelvien de voisinage
- usN0** : pas d'adénopathie suspecte
- usN+** : adénopathie péri-rectale de 5 à 10 mm suspecte (ronde, hypo-échogène, contours nets) ou de 10 mm de diamètre.

Stades

| Stade | T | N | M |
|-------------------|--------|--------|----|
| Stade 0 | Tis | N0 | M0 |
| Stade I | T1 | N0 | M0 |
| Stade II | T2 | N0 | M0 |
| | T3 | N0 | M0 |
| Stade IIIA | T1 | N1 | M0 |
| | T2 | N1 | M0 |
| | T3 | N1 | M0 |
| | T4 | N1 | M0 |
| Stade IIIB | T4 | N1 | M0 |
| | Tous T | N2-N3 | M0 |
| Stade IV | Tous T | Tous N | M1 |

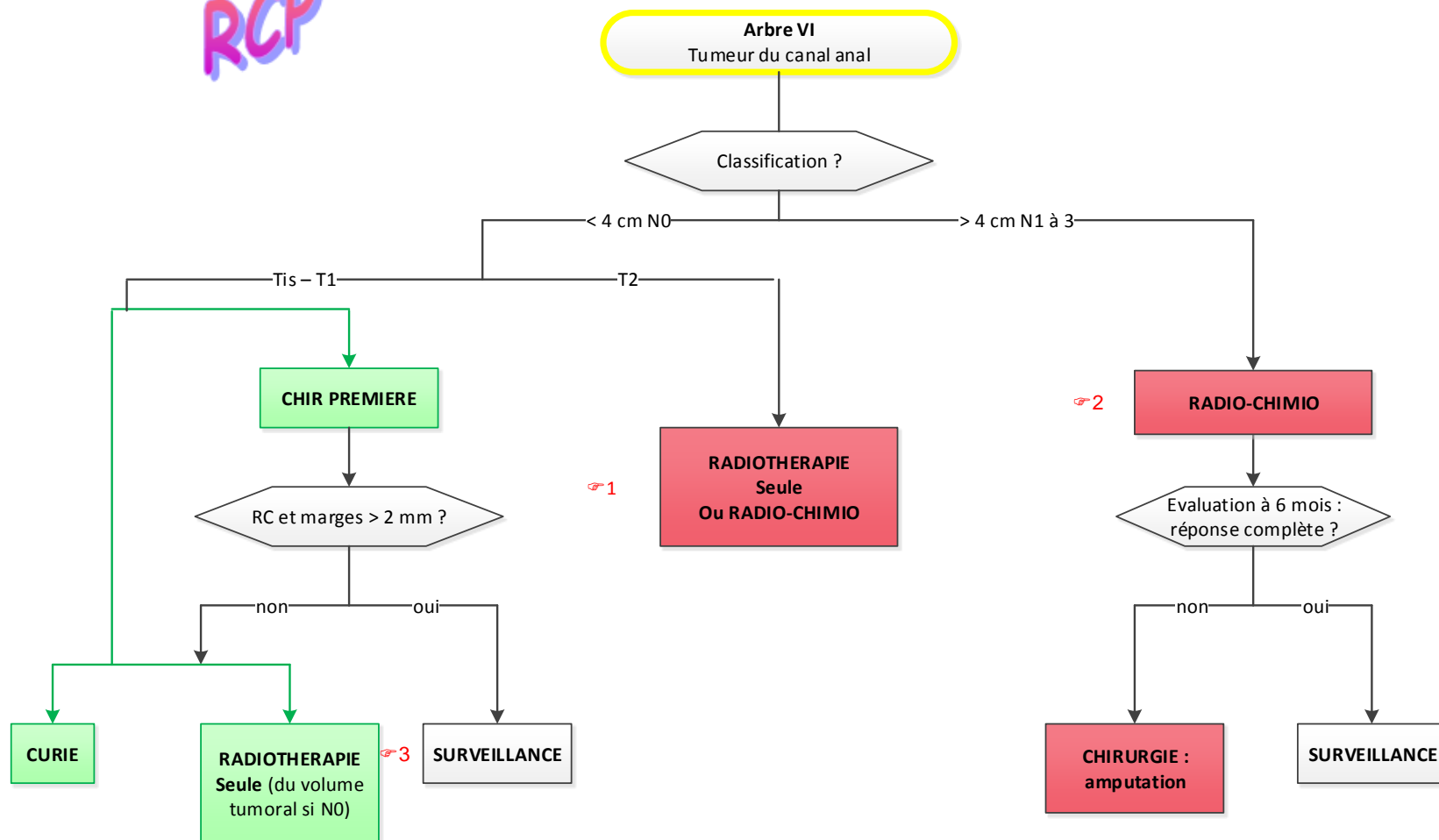
Traitements

🔗 La stratégie thérapeutique relève d'une discussion systématique en RCP.

Arbre décisionnel

Voir arbre décisionnel page suivante.

RCP



☞ 1 Voir radiothérapie page suivante
☞ 2 45 Gy/25 fr/5 semaines + 2 cures FU MMC (FUMIR)
ou XELODA + Mitomycine C
Complément de dose : classique 15 Gy
☞ 3 Voir suivi page suivante

Volume tumoral cible : tumeur et ganglions envahis

Préférer le traitement en IRMT

Volume cible clinique (ponction T/N) :

- canal + marge anale, aires ganglionnaires péri-rectales jusqu'à S2
- pelvis postérieur + sacrum en regard,
- en avant et latéralement : 3 cm par rapport à la tumeur
- aires ganglionnaires iliaques internes,
- aires inguinales :
 - ↳ de nécessité si ganglion envahi (60 Gy - 50 Gy si chirurgie préalable)
 - ↳ prophylactique si marge ou région vulvo-vaginale envahie (45 Gy)
 - ↳ alors traiter > 3 cm autour ganglion

Complément de dose :

- curiethérapie ou faisceau périnéal direct
- ou XTR externe/volume cible selon clinique

Effets secondaires :

- radioépithéliite : crèmes grasses, éosine + séchage si ulcération
- mucite (vaginite, rectite) : antalgiques (éventuellement morphiniques)
- diarrhées, rectorragies
- télangiectasies, dépilation
- troubles trophiques, ulcérations ---> ulcères torpides

Suivi :

Evaluation de la réponse :

- 85% des patients on une réponse complète à 26 semaines
- 60% des patients qui n'ont pas de réponse à 11 semaines, auront une réponse à 26 semaines.

Suivi :

Il n'est pas nécessaire de surveiller au-delà de 3 ans

54% des rechutes sont dans la première année, 26% dans la seconde et 13% dans la troisième année.

- clinique : 4 fois / an sur 2 ans puis / an
- écho-endoscopie : M4 après traitement
- puis 1 à 2 fois/an pendant 3 à 5 ans (optionnel)
- radiographie pulmonaire : annuelle
- échographie abdominale

Attention aux biopsies : risques d'ulcérations torpides => 5 % des AAP de rattrapage

Bilan minimal

Bilan minimal :

- Examen clinique : état général, recherche de métastases
- Biologie : NFS, créatinine, bilan hépatique (AST, ALT, TP, Bilirubine, albumine phosphatases alcalines), AFP
- Bilan étiologique : viral, fer
- Imagerie : TDM thoraco-abdominal injecté : foie, veine porte, anomalies artérielles, ganglions du hile
- IRM surtout si chirurgie envisagée.

Il est important de classifier selon les child CLIP et BCLC afin d'avoir un bilan d'extension aussi précis que possible.

Classifications

Classification TNM 1997

Tumeur primitive :

- T1** : Tumeur unique < 2 cm sans envahissement vasculaire
- T2** : Tumeur unique < 2 cm avec envahissement vasculaire ou tumeurs multiples dans un lobe uniquement < 2 cm, sans envahissement vasculaire ou tumeur unique > 2 cm sans envahissement vasculaire
- T3** : Tumeur unique > 2 cm avec envahissement vasculaire ou tumeurs multiples dans un lobe uniquement < 2 cm, avec envahissement vasculaire
- T4** : Tumeurs multiples dans les deux lobes ou envahissement d'une branche majeure de la veine porte ou d'une veine sus-hépatique ou envahissement d'un organe de voisinage (sauf la vésicule biliaire), tumeur rompue dans le péritoine

Ganglions :

- Nx** : pas de donnée suffisante
- N0** : pas d'atteinte des ganglions régionaux
- N1** : atteinte des ganglions régionaux

Métastases

Mx : pas de donnée suffisante

M0 : pas de métastase

M1 : atteinte métastatique

| Stades | T | N | M |
|---------------|----------|----------|----------|
| I | T1 | N0 | M0 |
| II | T2 | N0 | M0 |
| IIIA | T3 | N0 | M0 |
| IIIB | T1-3 | N1 | M0 |
| IVA | T4 | N0-1 | M0 |
| IVB | T1-4 | N0-1 | M1 |

Classification d'okuda

| Critères en points | 0 | 1 |
|-------------------------------------|-------------|------------|
| Envahissement du foie par la tumeur | < 50 % | > 50 % |
| Ascite | absente | présente |
| Albuminémie | > 30 g/l | < 30g/l |
| Bilirubinémie | < 30 mmol/l | > 30mmol/l |

Stades : I : 0pt, II : 1 à 2 pt, III : 3 à 4 pt

CLIP score (Cancer of the Liver Italian Program)

| Points par critère | 0 | 1 | 2 | Score |
|---------------------------|----------------|------------------|----------|------------------------------|
| Score de Child Pugh | A | B | C | Score de 1 à 6 points |
| Tumeur | unique, < 50 % | multiple, < 50 % | > 50 % | |
| AFP (ng/ml) | < 400 | > 400 | | |
| Thrombose porte | non | oui | | |

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

| Stade | PST | Tumeur | Stade d'OKUDA | Fonction hépatique |
|------------------------------|-----|-----------------------------------|---------------|----------------------------|
| A : CHC précoce | 0 | Unique | I | |
| A1 | 0 | Unique | I | Bb normale sans HTP |
| A2 | 0 | Unique | I | Bb normale avec HTP |
| A3 | 0 | Unique | I | Bb élevée avec HTP |
| A4 | 0 | 3 Tr < 3 cm | I-II | Child Pugh* A-B |
| B : CHC intermédiaire | 0 | Étendue multifocale | I-II | Child Pugh* A-B |
| C : CHC évolué | 1-2 | Invasion vasculaire ou métastases | I-II | Child Pugh* A-B |
| D : CHC terminal | 3-4 | Tous types | III | Child Pugh* C |

- Classification de Child Pugh voir ci-dessous.

Si indication d'une transplantation hépatique

Critères de Milan

1 CHC < 50 mm ou 3 CHC < 30 mm

Survie à 5 ans : 75 %

Critères UCSF (University California San Francisco)

1 CHC < 65 mm ou plusieurs CHC avec le plus volumineux < 45 mm et somme < 80 mm

Survie à 5 : 50 %

Traitement carcinome hépato-cellulaire

Carcinome hépato-cellulaire sur cirrhose

Rappel : Classification pronostique de CHILD-PUGH

| points: | 1 | 2 | 3 |
|----------------------------------|---------|---------|------------|
| Bilirubine ($\mu\text{mol/l}$) | <24 | 24-51 | >51 |
| Albumine (g/l) | >35 | 28-35 | <28 |
| Ascite | - | lame | importante |
| Temps Quick | >70% | 40-70% | <40% |
| Encéphalopathie | absente | Stade 1 | Stade 2-3 |

Points attribués : **Classe A** : 5 à 6 **Classe B** : 7 à 9 **Classe C** : 10 à 15

Traitement :

Les arbres décisionnels :

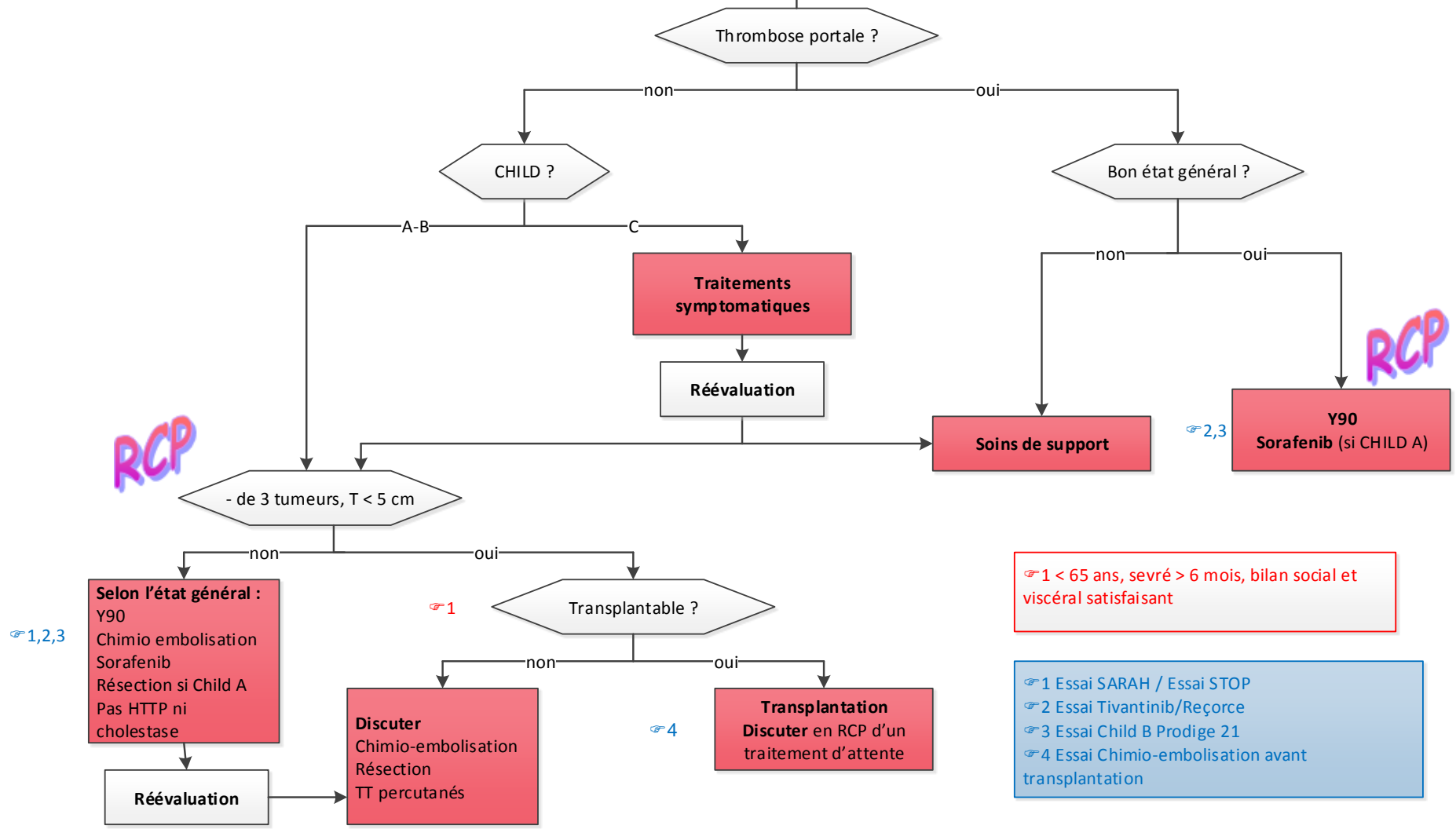
Arbre VII.a Hépato-carcinome sur cirrhose **sans** métastases

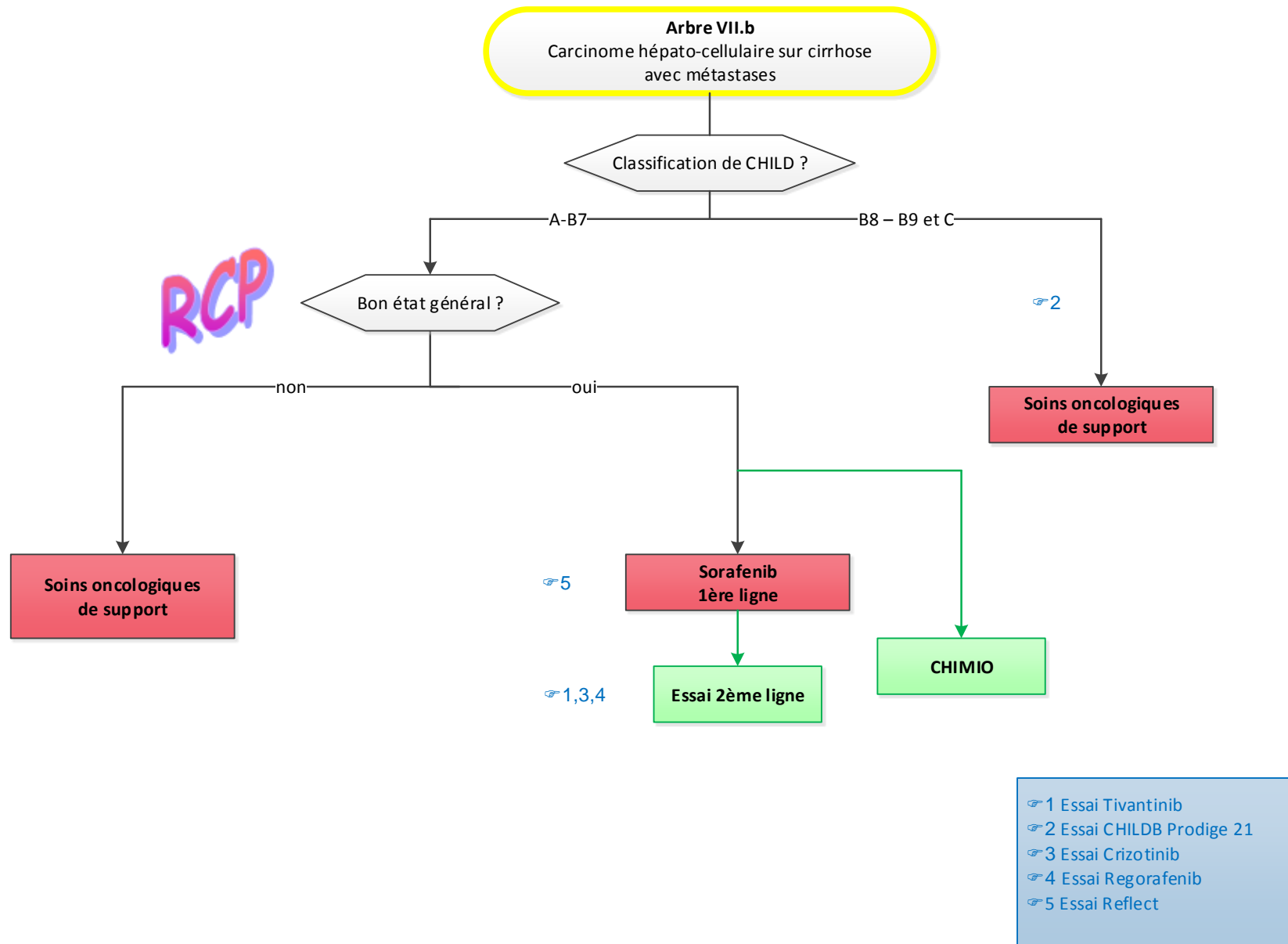
Arbre VII.b Hépato-carcinome sur cirrhose **avec** métastases

🔗 *Tout traitement d'un CHC doit bénéficier d'une discussion en RCP sauf performans status/OMS >2 et CHILD C.*

A lire la nouvelle recommandation PRODIGE AFEF pour l'utilisation du sorafénib (Nexavar®) dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (FFCD septembre 2007)

Arbre VII.a
Carcinome hépatocellulaire sur cirrhose sans métastase





C.H.C sur foie sain (non cirrhotique)

- Biopsies :
 - ↳ foie non tumoral
 - ↳ tumeur
- Chirurgie si possible
- Sinon discuter
 - ↳ Un traitement intra artériel (TACE, Y90)
 - ↳ une chimiothérapie (GEMOX, ECF, EOX)
 - ↳ Une biothérapie

Annexes – Essais

Essai SARAH

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=20>

Essai PRODIGE 21

Essai PRODIGE 11

Essai TIVANTINIB

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=322>

Essai CRIZOTINIB

Essai REGORAFENIB

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=432>

Essai STOP

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=20>

Essai REFLECT

Métastases hépatiques multiples

Métastases hépatiques multiples avec altération majeure de l'état général

Voir arbre décisionnel page suivante [Arbre VIII.a](#)

🔗 La stratégie thérapeutique ne relève pas d'une discussion systématique en RCP.

Métastases hépatiques multiples avec état général correct

Voir arbres décisionnels pages suivantes

[Arbre VIII.b](#) : métastases hépatiques multiples d'un adénocarcinome

[Arbre VIII.c](#) : métastases hépatiques multiples d'un épidermoïde

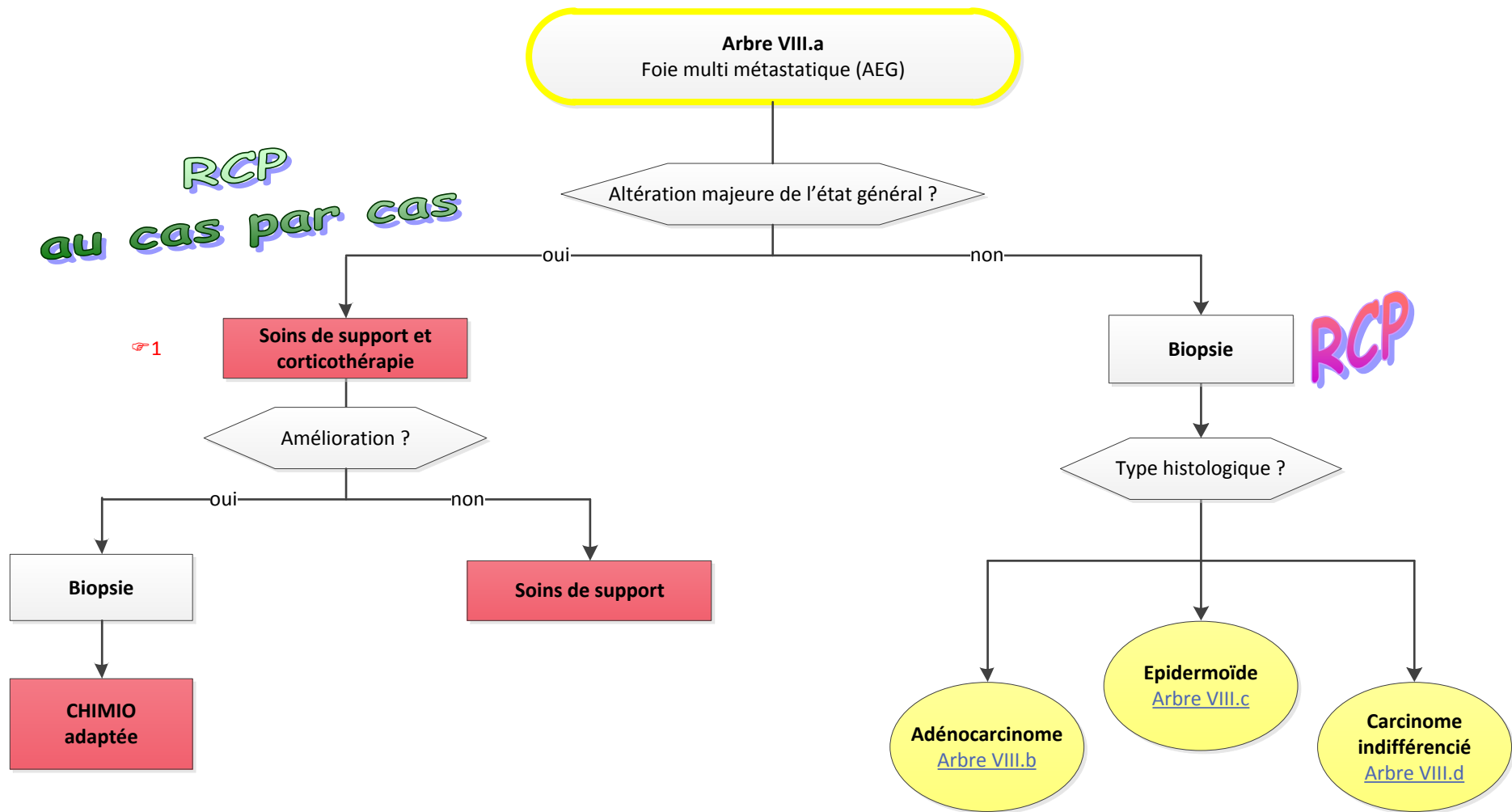
[Arbre VIII.d](#) : métastases hépatiques multiples d'un carcinome indifférencié

🔗 La stratégie thérapeutique relève d'une discussion systématique en RCP.

Biopsie foie tumoral / non tumoral :

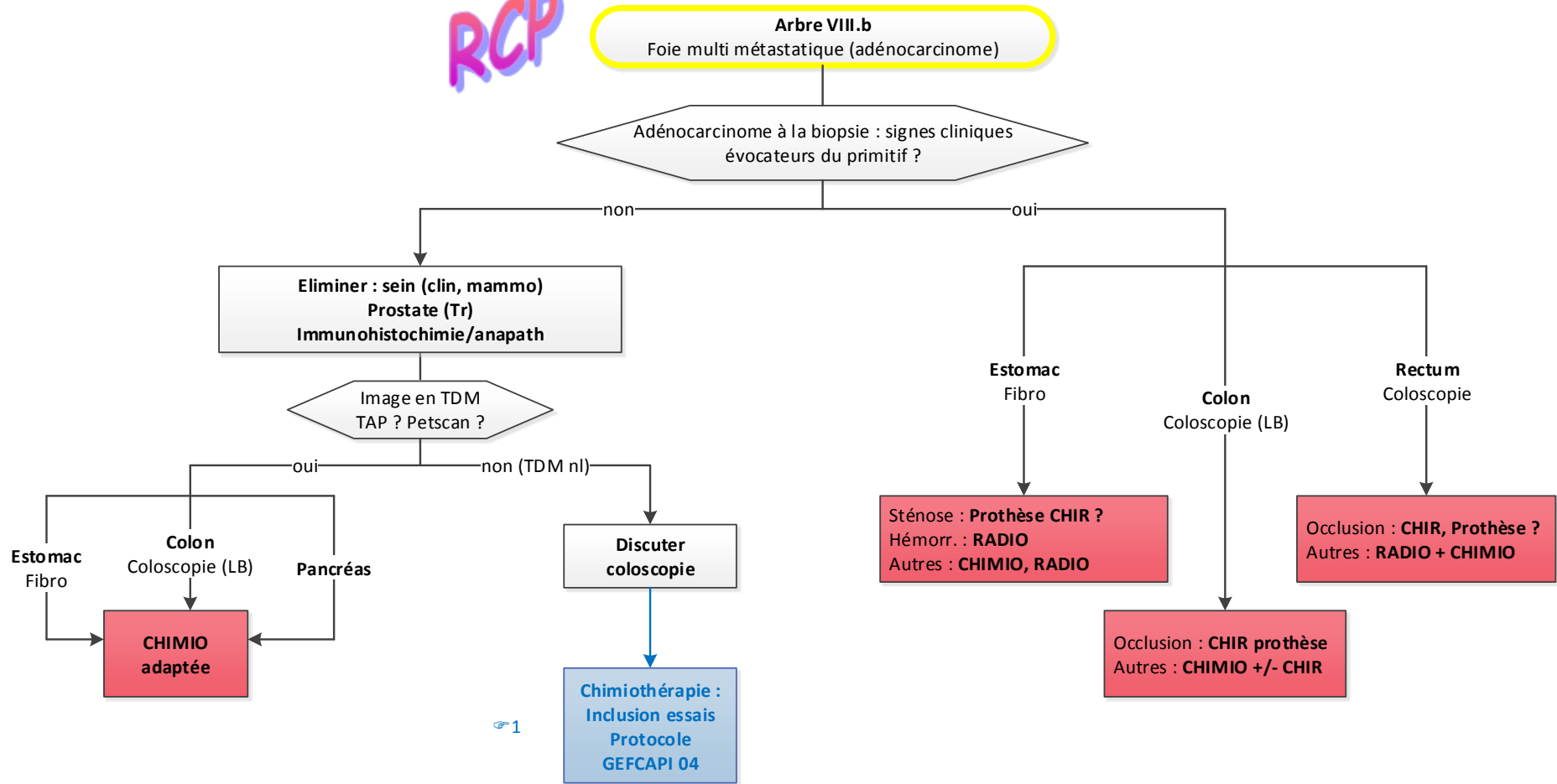
- conservation tissulaire moléculaire
- Protocole GEFCAPI 04
- Faire assez systématiquement recherche HER2 /mutation Braf ALK

RCP
au cas par cas

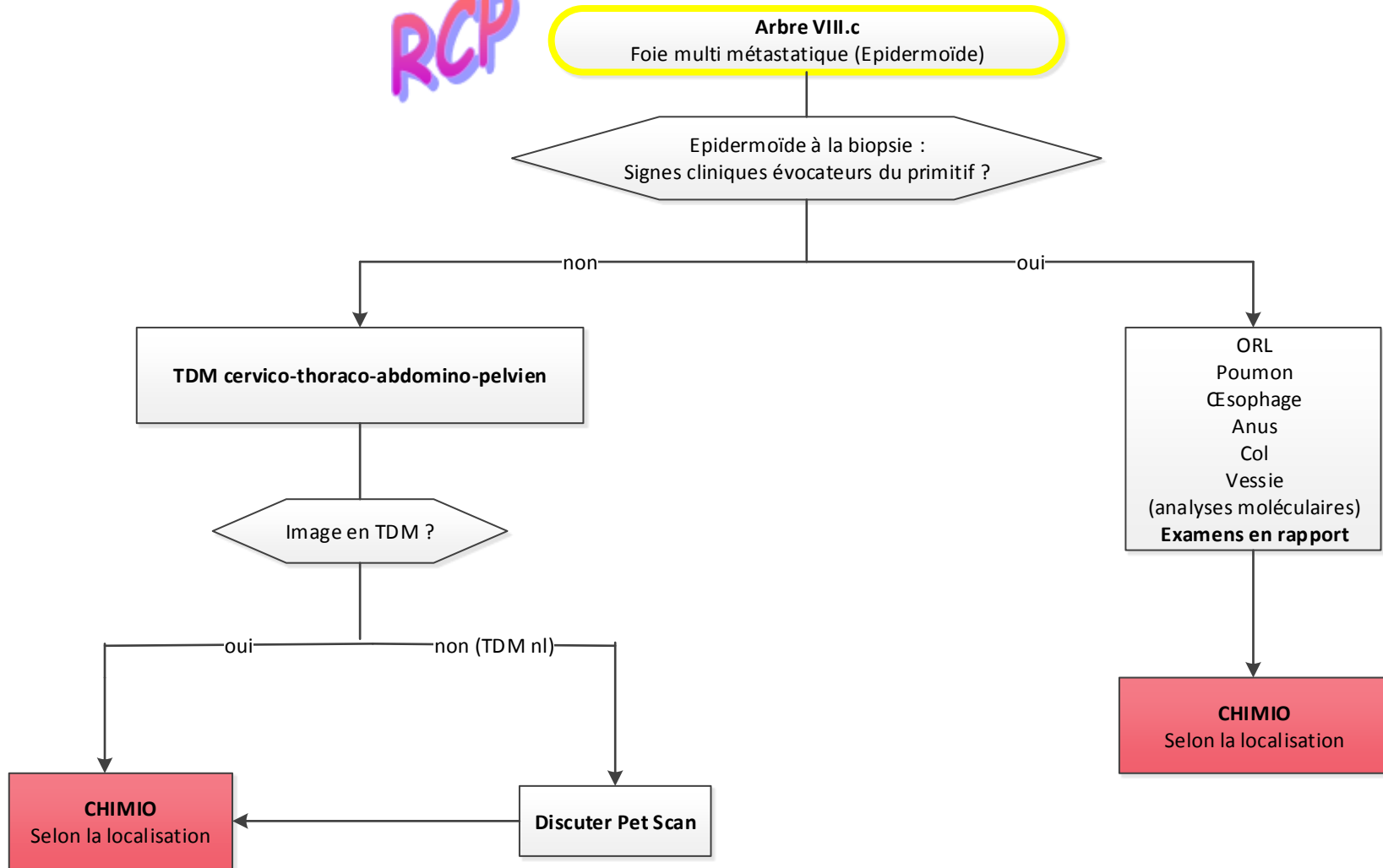


1 : corticothérapie forte dose IM ou IV (ex : solumédrol 120 mg IVx2 – 5 jours)

RCP

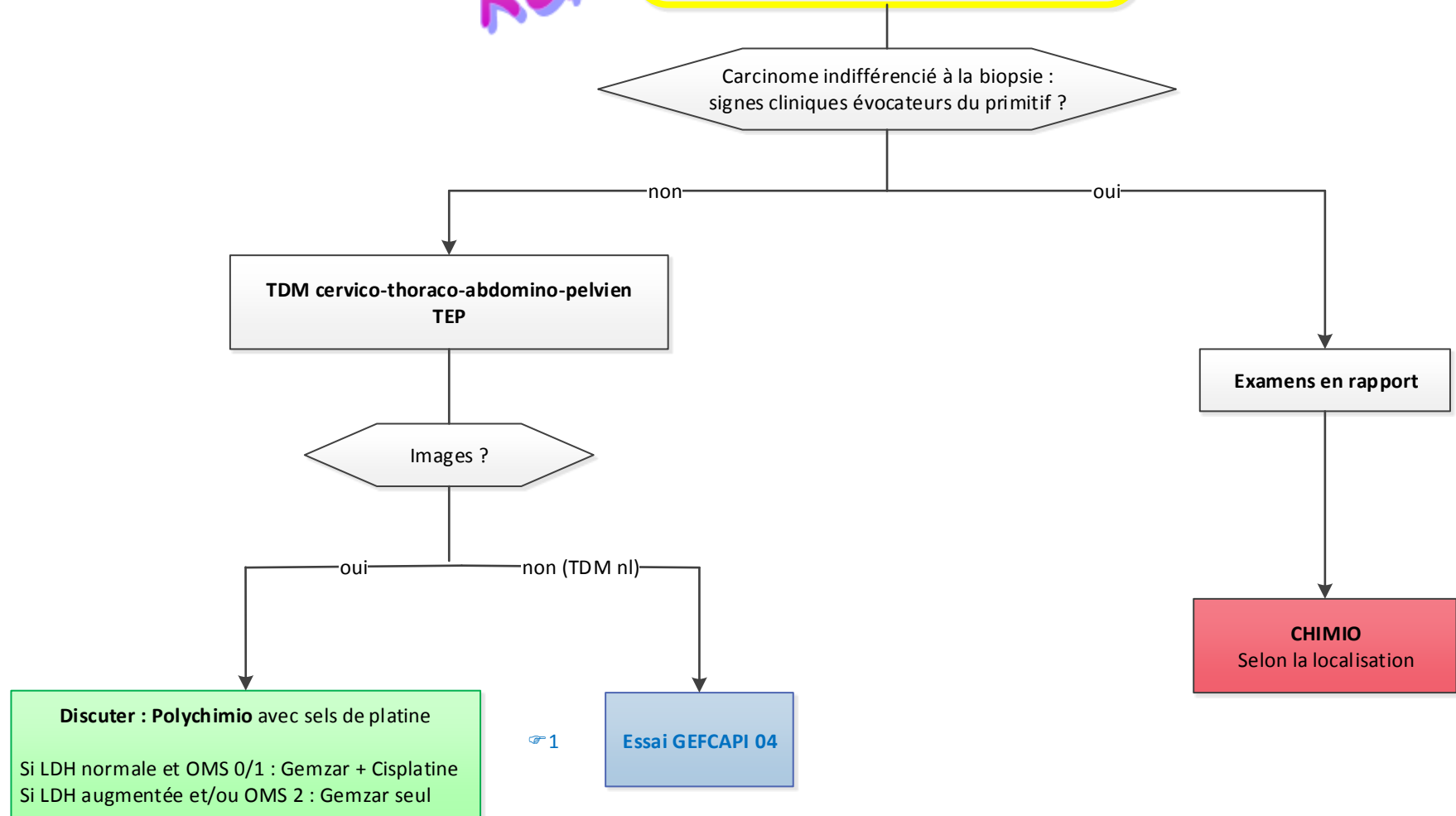


RCP



RCP

Arbre VIII.d
Foie multi métastatique (Carcinome indifférencié)



Cholangiocarcinomes

Cholangiocarcinome voies biliaires extra-hépatique

Bilan

Scanner thoraco-abdominal

Si chirurgie envisageable (Etat général, maladie localisée):

- Echo endoscopie (tiers inférieur)
- Bili IRM, si qualité insuffisante : exploration radiologique des voies biliaires (cholangiographie radiologie), pas de geste en endoscopie rétrograde si patient opérable et non infecté (risques infectieux ++)

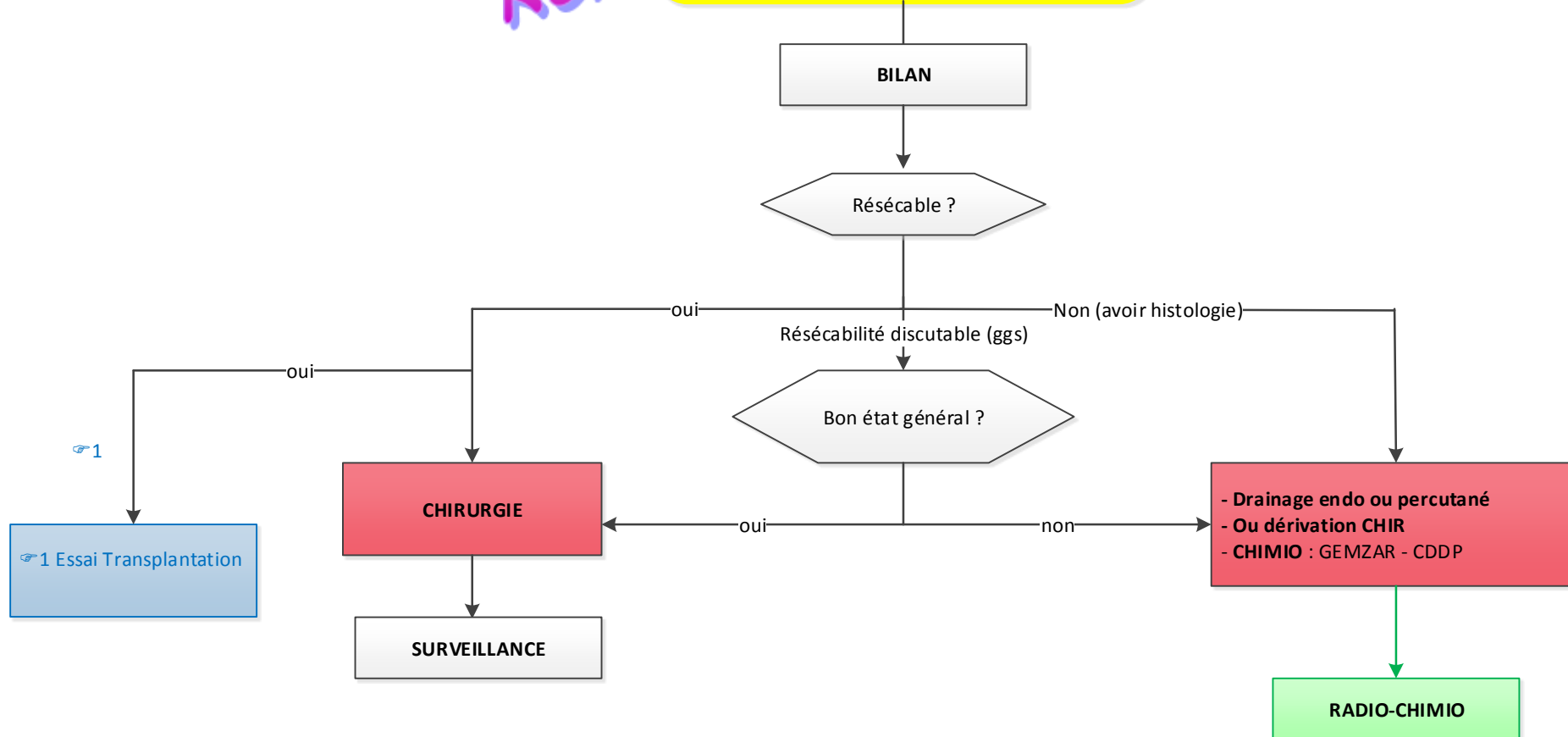
Arbres décisionnels

Voir page suivante.

🔗 *La stratégie thérapeutique relève d'une discussion systématique en RCP.*

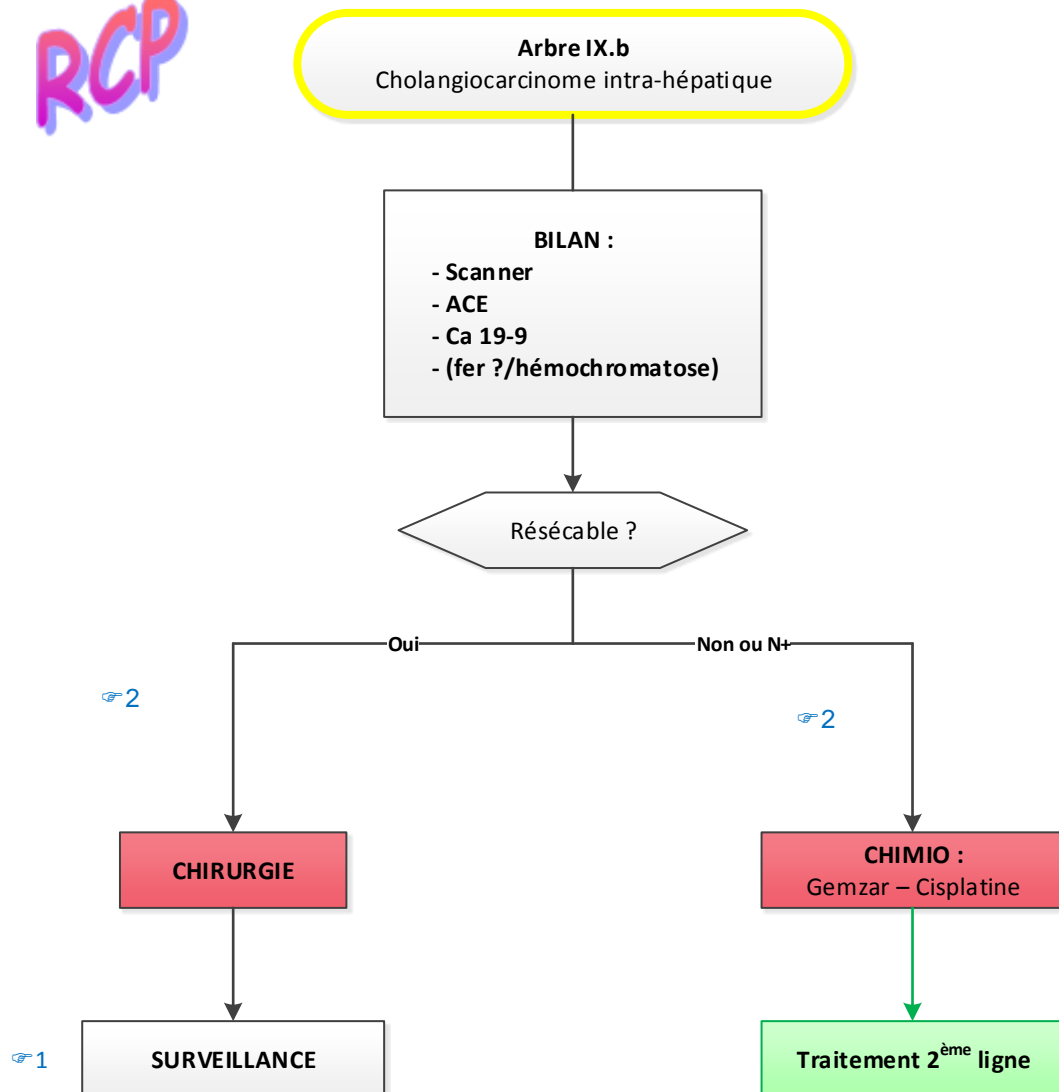
RCP

Arbre IX.a
Cholangiocarcinome extra-hépatique



Cholangiocarcinome intra-hépatique

RCP



☞1 Essai MISPHEC : GEMZAR – CDDP +
Radio-embolisation
☞2 Protocole Acisé CRIZOTINIB

Adénocarcinome vésiculaire

🔗 *La stratégie thérapeutique relève d'une discussion systématique en RCP.*

Si diagnostic suspecté en préopératoire : pas de cœlioscopie

- **Cholécystectomie : ana-path :**
 - ↳ si T1N0 : suffisant
 - ↳ si T2-3 N0 : reprise pour chirurgie élargie (hépatectomie IV-Va + curage + résection voies biliaires)
 - ↳ si N+ : discuter radio-chimio ou chimio seule par GEMOX (GERCOR 2004); pas de chirurgie
- **si cœlioscopie première :**
 - ↳ reprise chirurgicale + ablation des orifices de trocars, du ligament rond, toilette péritonéale
 - ↳ NB : Si issue de bile en per-opératoire et/ou exsufflation trocars en place : hauts risques de récidence

Adénocarcinome évolué :

- prothèse si ictère
- soins palliatifs
- jeunes, bon état général : chimio ± radiothérapie

Tumeurs endocrines digestives

Les anatomopathologistes doivent faire sur pièce ou biopsie une immunohistochimie Ki67, un comptage des mutases, positivité des 2 tests = chromogramme, synaptophysin, CD 56

Classification OMS 2010

Cinq classes histo-pronostiques :

- **Tumeurs neuro-endocrines G1**
- **Tumeurs neuro-endocrines G2**
- **Carcinomes neuro-endocrines G3** (de type à grandes ou à petites cellules)
- **Carcinome mixte adénoneuroendocrine**
- **Lésions hyperplasique et prénéoplasique**

| | Morphologie | Index mitotique | Ki-67 |
|---------------------------------|---|-----------------|----------|
| Tumeur neuroendocrine G1 | Bien différencié | < 2 mitoses | ≤ 2 % |
| Tumeur neuroendocrine G2 | Bien différencié | 2 – 20 mitoses | 3 – 20 % |
| Carcinome neuroendocrine G3 | Peu différenciée, à petites ou grandes cellules | > 20 mitoses | > 20 % |
| Carcinomes adénoneuroendocrines | | | |

Tumeurs endocrines bien différenciées

Bénigne :

Architecture endocrinoïde typique avec :

- cellules régulières
- ≤ 2 mitoses / 10 champs
- Ki 67 ≤ 2 % tumeur localisée :
 - Tube digestif muqueuse-sous-muqueuse $\varnothing < 1$ cm
 - Pancréas intrapancréatique $\varnothing < 2$ cm

Pronostic incertain :

Absence d'un critère

Carcinome endocrine bien différencié

Bas grade de malignité :

Atypies cellulaires

Habituellement :

- 2 à 10 mitoses / 10 champs
- et Ki-67 > 2% - < 20 %

Au niveau du tube digestif : envahissement musculaire (sauf appendice) habituellement $\varnothing > 1$ cm

Au niveau du pancréas envahissement des structures de voisinage habituellement $\varnothing > 2$ cm

Possibilité d'embolies vasculaires et nerveux, métastases ganglionnaires régionales et hépatiques

Carcinome endocrine peu différencié

Haut grade de malignité :

Architecture massive

Atypies cellulaires

Nécrose

> 10 mitoses / 10 champs

Ki67 > 20 %

Embolies vasculaires et engainements périnerveux quasi-systématiques

Dissémination métastatique habituelle

Bilan des tumeurs endocrines

- Non pancréatique : Scanner, Octreoscan, chromogranine A
- Pancréatique : idem, EES (avec biopsies)
- bilan hormonal : NEM1 : parathyroïde, hypophyse, surrénale, bronchique, thymique, analyse génétique
- bilan fonctionnel : gastrine, insuline, peptide C, glucagon, VIP, somatostatine, selon clinique
- en option : TEP FDG si grade 2 > 10 %, si T moyennement différencié
- TEP dotatoc gallium (Angers, Nantes) surtout si primitif pancréas
- Si TE grade 3 : TEP FDG, TDM cérébral

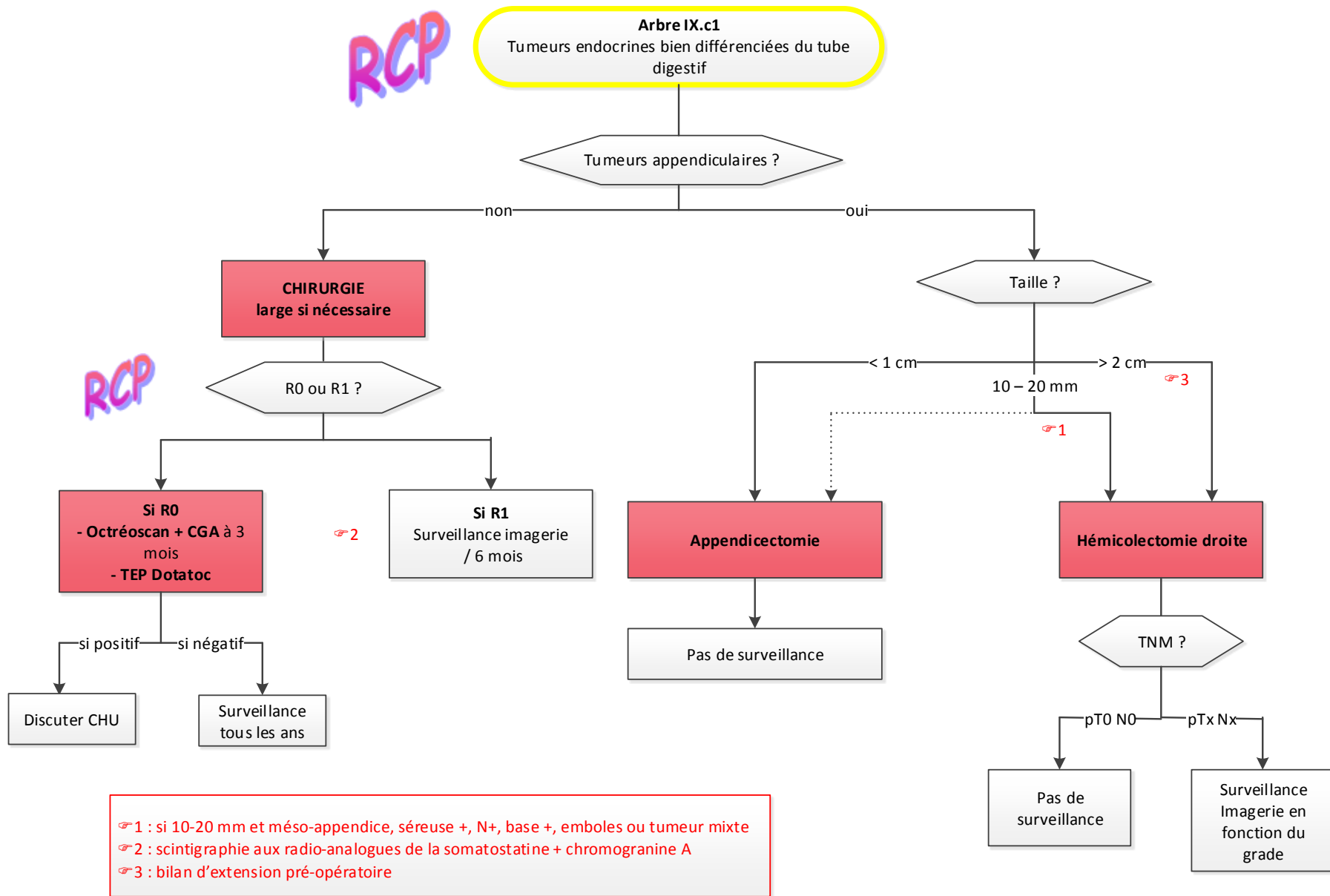
Les traitements

🔗 *La stratégie thérapeutique relève d'une discussion systématique en RCP.*

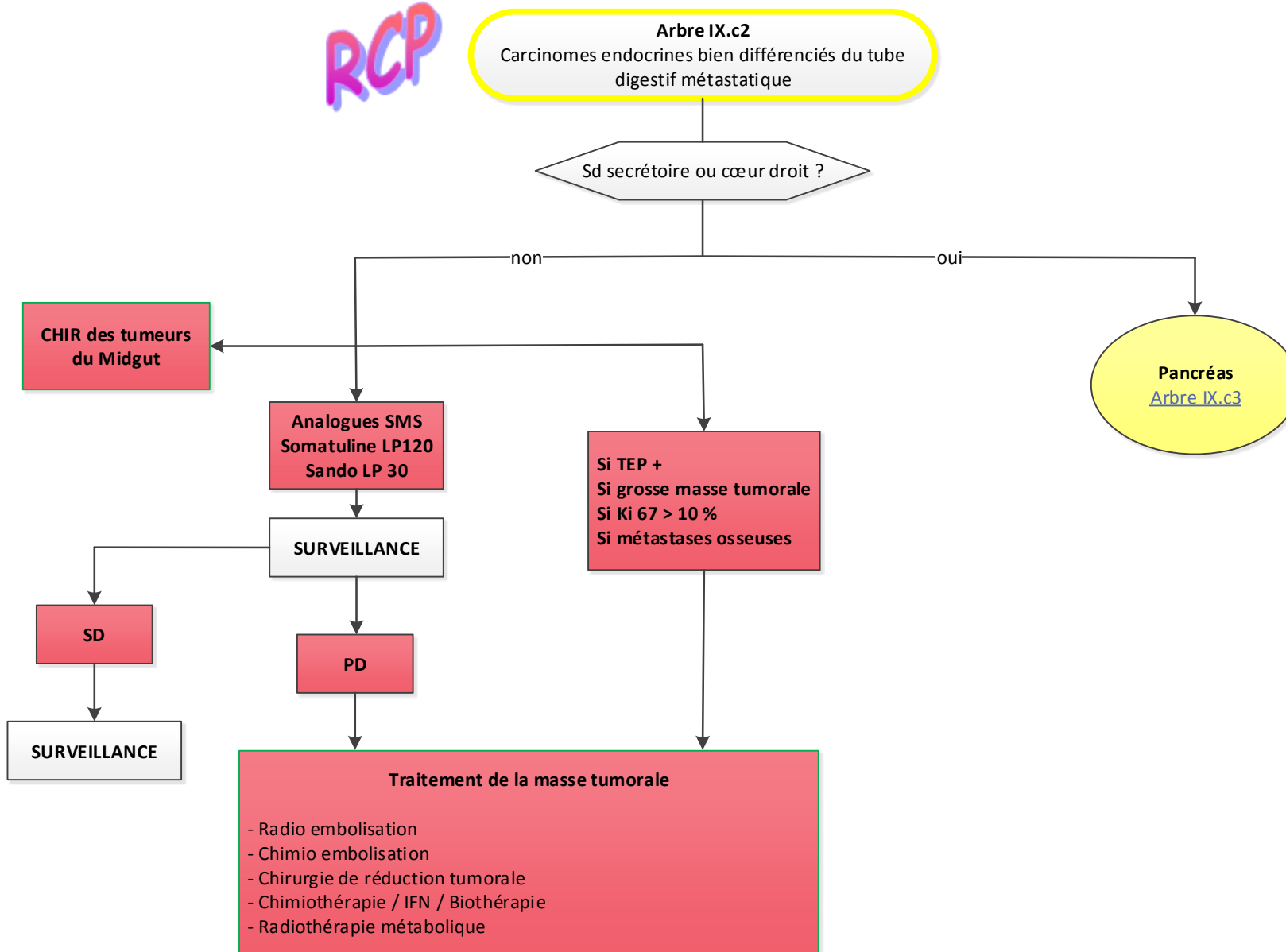
- **tumeurs endocrines** bien différenciées voir [Arbre IX.c1](#)
- **carcinomes endocrines bien différenciés** voir [Arbre IX.c.2](#)
- **carcinomes endocrines bien différenciés du pancréas** voir [Arbre IX.c.3](#)
- **les tumeurs peu ou pas différenciées :**

A petites cellules :

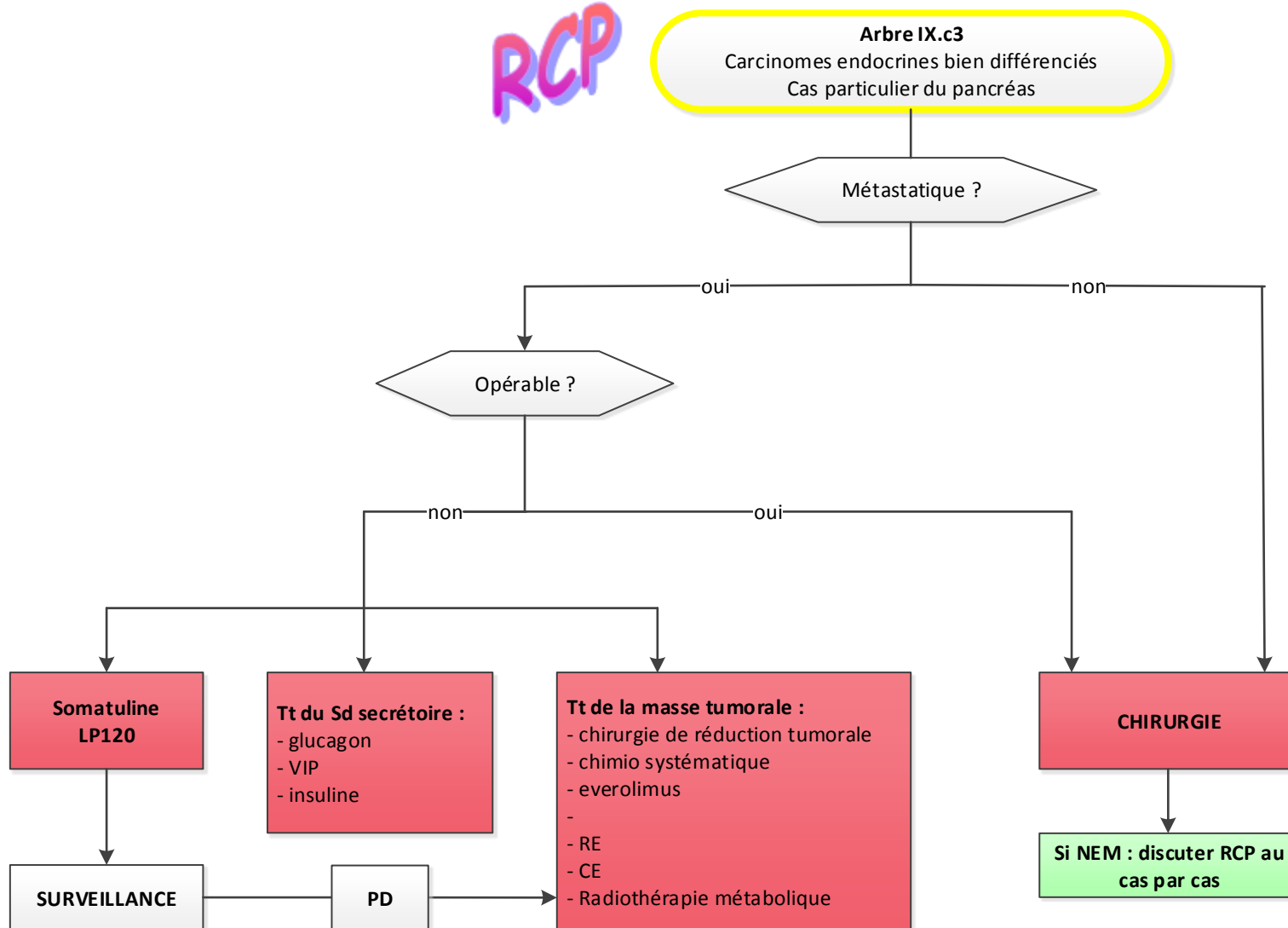
- Faire endoscopie bronchique +++
- Traiter comme une tumeur anaplasique :
- Chimiothérapie : VP16 + CDDP,
- seconde ligne = ADR + Endoxan, Topotecan, campto



RCP



RCP



Tumeurs stromales ou GIST

🔗 *La stratégie thérapeutique relève d'une discussion systématique en RCP.*

Enregistrement en RCP sarcome

Le stroma correspond à la trame conjonctive des tissus : les tumeurs stromales digestives (ou GIST = *gastrointestinal stromal tumors*) regroupent donc des tumeurs rares et touchent essentiellement des sujets de 40 à 70 ans. Approximativement, 70 % de ces tumeurs sont trouvées dans l'estomac, 20 % dans l'intestin grêle, 5 % dans le colon et le rectum, 5 % dans l'œsophage. Elles expriment c-kit, un récepteur membranaire de facteur de croissance à activité tyrosine kinase.

Rechercher surexpression c-kit :

- si oui : imatinib
 - si non : recherche de mutation
- Si pas de mutation : l'indication de l'imatinib sera discutée, sutent
ADR + Holoxan ?
ADR
Gemcitabine

Mutations de l'exon 11 : 400 mg

Mutations de l'exon 9 :

- 800 mg si M+
- 400 mg si adénopathies
- 800 mg avis d'expert

Mutations PDGFR :

- Pas de sensibilité au GLIVEC
- Pas de traitement adjuvant

Chirurgie R0 ou R1 :

- très faibles et faibles risques (2 à 5 cm et < 5 mitoses) : pas de surveillance
- protocole adjuvant EORTC : imatinib 400 mg/J pendant 24 mois Versus surveillance si haut risque ou risque intermédiaire (2 à 5 cm ou < 5 mitoses)

Si Métastases :

- effectuer un PET-scan avant traitement
- et éventuellement en surveillance
- et échographie de contraste

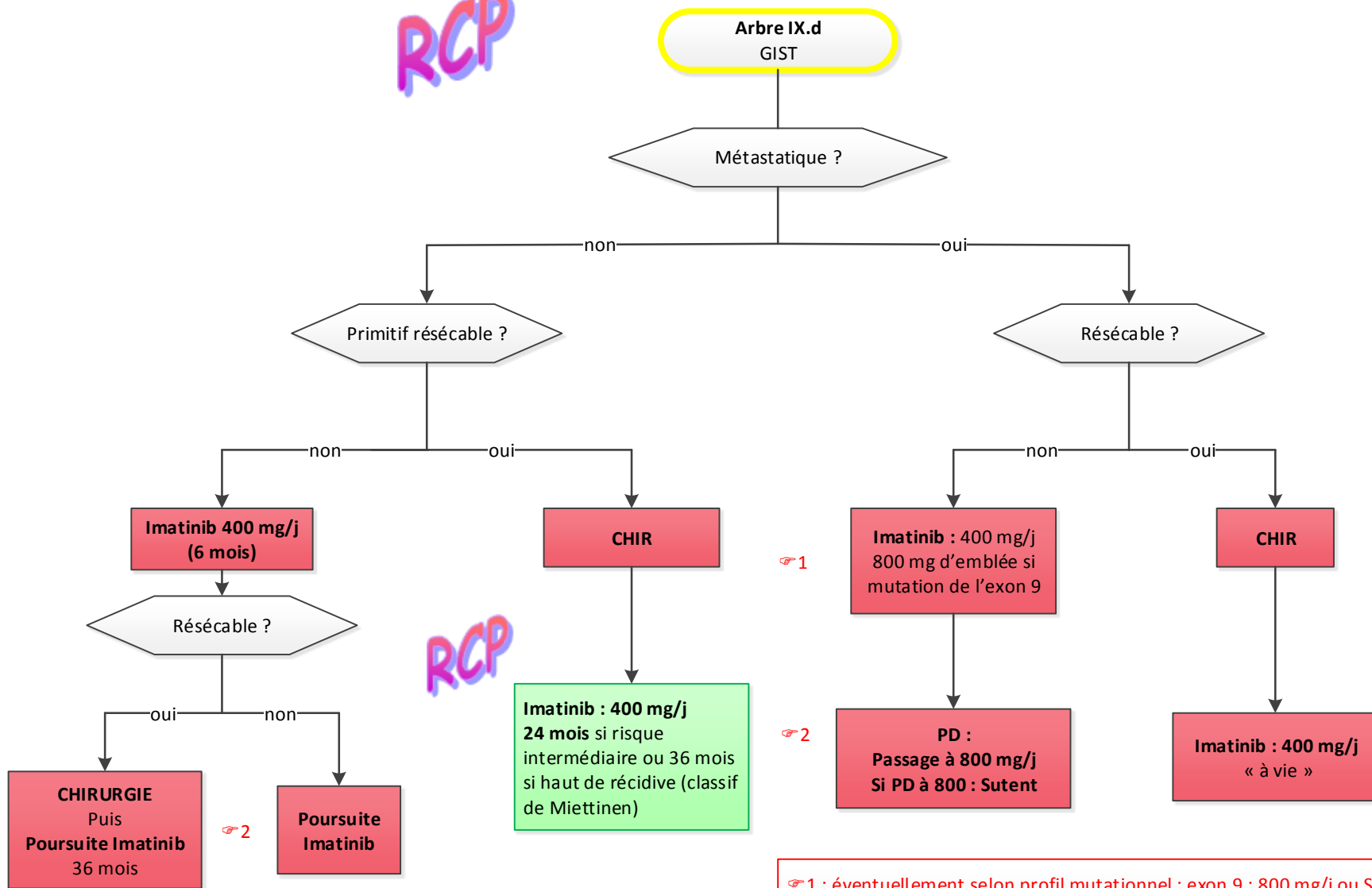
Si programme sous GLIVEC :

- passe à 800 : PO
- passe à sutent : PD
- passe à Regorafenib

Commentaires :

- Biopsie si récurrence
- A discuter en RCP en fonction du contexte si intérêt thérapeutique

RCP



☞ 1 : éventuellement selon profil mutationnel : exon 9 : 800 mg/j ou SUTENT
☞ 2 : si PD localisée : chirurgie ou radiofréquence

Annexes – Essais

Essai MISPHEC

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=351>

Essai CHOLANGIOSIR

<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01383746>

SYNTHESE DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS ANTICANCEREUX
DE LA LISTE « HORS-GHS » DANS LES CANCERS DIGESTIFS

(AMM : Autorisation de mise sur le marché ; PTT : Situations temporairement acceptables ; SNA : Situations non acceptables)

| CANCERS DIGESTIFS | AMM | PTT | SNA |
|--|-----|-----|-----|
| ▶ ALIMTA® - pemetrexed- | | | |
| ▪ Mésothéliome péritonéal | | X | |
| ▪ Cancer colorectal métastatique | | | X |
| ▪ Cancer du pancréas avancé ou métastatique | | | X |
| ▶ AVASTIN® - bevacizumab | | | |
| ▪ Avastin® est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine. | X | | |
| ▪ Instauration du bevacizumab seul quelle que soit la ligne de traitement (cette situation ne concerne pas le traitement de maintenance) | | | X |
| ▪ Cancer du pancréas | | | X |
| ▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association au cetuximab | | | X |
| ▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association au panitumumab | | | X |
| ▶ ERBITUX® - cetuximab | | | |
| ▪ Erbitux® est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur de croissance épidermique (EGFR) : | X | | |
| ▪ En association avec une chimiothérapie | | | |
| ▪ En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan | | | |
| ▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association au bevacizumab | | | X |
| ▪ Cancer du pancréas en association à la gemcitabine | | | X |
| ▶ HERCEPTIN® - trastuzumab | | | |
| ▪ Herceptin est indiqué dans le traitement de l'adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction oesogastrique, avec surexpression tumorale de HER2, en association à la capécitabine ou au 5-fluorouracile et au cisplatine chez les patients n'ayant pas été précédemment traité pour leur maladie métastatique. Herceptin doit être utilisé uniquement chez les patients atteints d'un cancer gastrique métastatique dont les tumeurs présentent une surexpression de HER2 déterminée par une méthode précise et validée, définie par IHC2+ confirmé par un résultat FISH+, ou par IHC3+. | X | | |
| ▶ LIPIOCIS® - esters AG iodés | | | |
| ▪ Traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résécable non transplantable | X | | |
| ▶ PHOTOBARR® - porfimer sodium | | | |
| ▪ La thérapie photodynamique avec ce médicament est indiquée dans l'ablation de la dysplasie de haut grade chez les patients présentant un endobrachyoesophage ou oesophage de Barrett associé | X | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ▶ PHOTOFRIN® - porfimer sodium | | | |
| ▪ Traitement des rechutes du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur | X | | |
| ▶ TOMUDEX® - raltitrexed | | | |
| ▪ Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades n'ayant pas reçu de fluoropyrimidine dans cette situation | X | | |
| ▪ Traitement de la progression métastatique des cancers colorectaux chez des malades ayant une contre-indication ou une intolérance aux fluoropyrimidines | | X | |
| ▪ Cancer colorectal en situation adjuvante | | | X |
| ▶ VECTIBIX® - panitumumab | | | |
| ▪ Vectibix® est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan | X | | |
| ▪ Cancer colorectal en 1 ^{ère} ligne en association avec le bevacizumab | | | X |

