

# R2CD

Réseau Régional de Cancérologie Digestive

# THESAURUS

*Oncologie digestive*

---

Mise à jour – Octobre 2015  
Validée en juin 2016

---

# Sommaire

## Introduction et méthode

## Chapitre 1 : Le cancer de l'œsophage

<b>Classifications</b> .....	<b>10</b>
Classification pTNM (UICC 2010).....	11
Classification anatomique UICC .....	11
Classification pronostique (AJCC) .....	11
Classification ct TNM de Wurtz.....	12
Classification des cancers « in situ » .....	12
Classification endoscopique « de Paris » .....	13
Classification us TNM.....	13
<b>Cancer épidermoïde</b> .....	<b>14</b>
<b>Adénocarcinome cardia/bas oesophage</b> .....	<b>23</b>
Bilan .....	23
Traitement standard .....	23
Arbre décisionnel.....	23
<b>Annexes Essais</b> .....	<b>25</b>

## Chapitre 2 : Le cancer de l'estomac

<b>Bilan minimal</b> .....	<b>26</b>
<b>Classification</b> .....	<b>26</b>
Tumeurs .....	26
Ganglions .....	26
Métastases.....	27
Classification par stades.....	27
<b>Cancer de l'estomac non métastatique</b> .....	<b>28</b>
Quels traitements péri-opératoires ? .....	28
Arbres décisionnels .....	28
<b>Cancer de l'estomac métastatique</b> .....	<b>30</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>31</b>

## Chapitre 3 : Le cancer du pancréas

<b>Bilan pré-thérapeutique</b> .....	<b>33</b>
Critères d'opérabilité et de résecabilité .....	33
Contre-indications opératoires.....	33
Examens complémentaires .....	34
Bilan de résecabilité .....	34
<b>Classification</b> .....	<b>36</b>
Classification TNM .....	36
Classification des tumeurs de l'ampoule de Vater .....	36
<b>Cancers du pancréas familiaux</b> .....	<b>37</b>
Premier groupe .....	37
Second groupe.....	37
<b>Cancers non opérables</b> .....	<b>38</b>
Traitements néo-adjuvants .....	38
Traitements adjuvants .....	39
Références.....	40
Cancers localement avancés .....	40
<b>Cancer du pancréas non métastatique</b> .....	<b>41</b>
<b>Cancer du pancréas métastatique</b> .....	<b>42</b>
Références.....	43
Essais .....	43
Arbre décisionnel.....	44
<b>Annexes - Essais</b> .....	<b>48</b>

## Chapitre 4 : Le cancer du côlon

<b>Cancer du côlon : bilan</b> .....	<b>49</b>
Bilan minimal.....	49
En cas de cancer colique métastatique .....	49
<b>Classification</b> .....	<b>49</b>
Tumeurs.....	49
Ganglions.....	50
Métastases.....	50
Classification par stades.....	51

<b>Cancer du côlon non métastatique .....</b>	<b>51</b>
Stratégie de recherche de syndrome génétique .....	51
Arbre décisionnel.....	52
Traitement / Arbres décisionnels .....	54
Surveillance après chirurgie .....	59
<b>Cancer du côlon métastatique .....</b>	<b>60</b>
Traitements de première ligne / Arbres.....	60
Traitements de seconde et troisième ligne .....	64
Pauses ou traitements d'entretien .....	64
Arbres thérapeutiques .....	64
<b>Annexes essais .....</b>	<b>68</b>

## Chapitre 5 : Le cancer du rectum

<b>Bilan standard .....</b>	<b>69</b>
<b>Classification.....</b>	<b>69</b>
Classification cTNM.....	69
Classification usTNM.....	71
Classification histologique sur pièce opératoire .....	71
Infiltration du méso rectum .....	72
Résection .....	72
Radiothérapie et radiochimiothérapie .....	74
Stratégies.....	78
<b>Traitement du cancer non métastatique.....</b>	<b>82</b>
Arbres décisionnels .....	83
<b>Traitement du cancer métastatique .....</b>	<b>88</b>
Métastases résécables.....	88
Métastases non résécables.....	89
Conduite à tenir devant une occlusion sur cancer rectal.....	90
<b>Annexes Essais .....</b>	<b>94</b>

## Chapitre 6 : Le cancer du canal anal

<b>Bilan</b> .....	<b>95</b>
<b>Classification</b> .....	<b>95</b>
Classification TNM .....	95
Classification usTN .....	96
Stades .....	96
<b>Traitements</b> .....	<b>96</b>
Arbres décisionnels .....	96
Radiothérapie .....	98
Suivi post-thérapeutique .....	99
Surveillance .....	99

## Chapitre 7 : Le carcinome hépato-cellulaire

<b>Bilan minimal</b> .....	<b>100</b>
<b>Classifications</b> .....	<b>100</b>
Classification TNM 1997 .....	100
Classification d'okuda .....	101
CLIP score (Cancer of the Liver Italian Program) .....	101
BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) .....	102
Si indications d'une transplantation hépatique .....	102
<b>Traitement carcinome hépato-cellulaire</b> .....	<b>103</b>
Carcinome hépato-cellulaire sur cirrhose .....	103
C.H.C sur foie sain .....	106
<b>Annexes-Essais</b> .....	<b>107</b>

## Chapitre 8 : Métastases hépatiques multiples

<b>Métastases hépatiques multiples avec altération majeure de l'EG</b> .....	<b>108</b>
<b>Métastases hépatiques multiples avec EG correct</b> .....	<b>108</b>

## Chapitre 9 : Autres types de cancers

<b>Cholangiocarcinomes</b> .....	<b>113</b>
Cholangiocarcinome extra-hépatique .....	113
Cholangiocarcinome intra-hépatique .....	115
<b>Adénocarcinome vésiculaire</b> .....	<b>116</b>
<b>Tumeurs endocrines digestives</b> .....	<b>116</b>
Classification OMS 2010 .....	116
Bilan des tumeurs endocrines .....	117
Les traitements.....	117
<b>Tumeurs stromales ou GIST</b> .....	<b>121</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>126</b>

# 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 10 octobre 2015 pendant laquelle les médecins présents ont relu puis modifié avant de valider ce document. Une relecture a été effectuée suite à la réunion de mise à jour.

Pour la révision 2015, **les médecins présents à la réunion et relecteurs sont les suivants :**

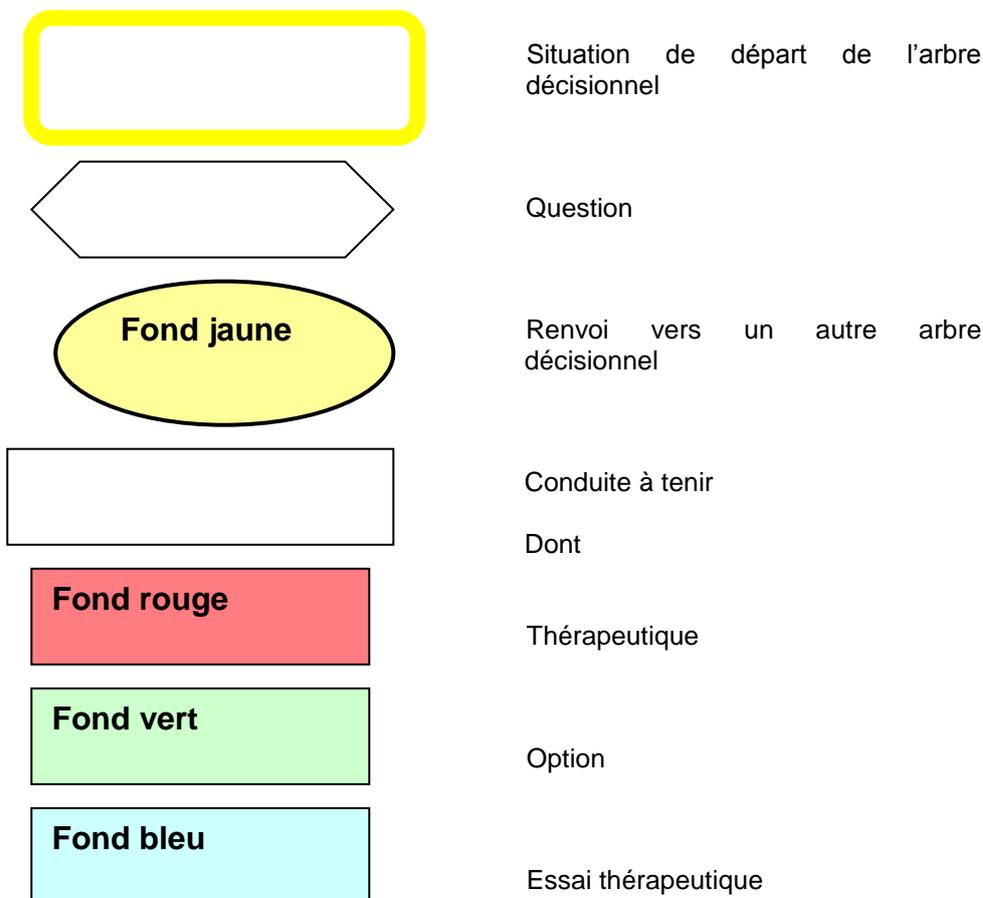
Nom	Prénom	Etablissement	Ville	Spécialités
Dr ARGO-LEIGNEL	Delphine	CH Bretagne Sud	LORIENT	Radiothérapie
Dr BENCHALAL	Mohamed	Centre Eugène Marquis	RENNES	Radiothérapie
Dr BOUCHEKOUA	Mohamed	Clinique Pasteur	BREST	Radiothérapie
Dr COUFFON	Caroline	CH Bretagne Sud	LORIENT	Gastro-entérologie
Dr DELOBEL	Jean-Bernard	CH Yves Le Foll	ST BRIEUC	Gastro-entérologie
Dr DUPONT-BIERRE	Eric	Centre Hospitalier Privé	ST GREGOIRE	Chirurgie
Dr EDELIN	Julien	Centre Eugène Marquis	RENNES	Oncologie médicale
Dr ETIENNE	Pierre-Luc	Clin. Armoric.de Radiologie	ST BRIEUC	Gastro-entérologie
Dr FICHET	Auréli	CH Bretagne Atlantique	VANNES	Gastro-entérologie
Dr GEIER	Bertrand	CHU	BREST	Gastro-entérologie
Dr HASBINI	Ali	Clinique Pasteur	BREST	Radiothérapie
Dr JESTIN-LE TALLEC	Véronique	Clinique Pasteur	BREST	Oncologie médicale
Dr KLEIN	Vincent	Centre St Yves	VANNES	Radiothérapie
Dr LAMARE	Laure	Cabinet médical	VANNES	Gastro-entérologie
Dr LE DORTZ	Ludovic	Centre Hospitalier Privé	ST GREGOIRE	Médecine nucléaire
Dr LE MARECHAL	Cédric	CHU	BREST	Biologie Moléculaire
Pr LE PRISE	Elisabeth	Centre Eugène Marquis	RENNES	Radiothérapie
Dr LE ROUX	Catherine	Clinique St Michel-St Anne	QUIMPER	Oncologie médicale
Dr LE SOURD	Samuel	Centre Eugène Marquis	RENNES	Oncologie médicale
Dr LIEVRE	Astrid	CHU Pontchaillou	RENNES	Gastro-entérologie
Dr METGES	Jean-Philippe	CHU Morvan	BREST	Gastro-entérologie
Pr MEUNIER	Bernard	CHU	RENNES	Chirurgie
Dr MIRANDA	Omar	CHU Morvan	BREST	Radiothérapie
Dr PRACHT	Marc	Centre Eugène Marquis	RENNES	Oncologie médicale
Pr PRADIER	Olivier	CHU Morvan	BREST	Radiothérapie
Dr SCHICK	Ulrike	CHU Morvan	BREST	Radiothérapie
Dr QUENTIN	Vincent	CH Yves Le Foll	ST BRIEUC	Gastro-Entérologie
Dr SIBAI	Bachar	CH Pierre Le Damany	LANNION	Chirurgie
Dr SIRE	Christian	CH Bretagne Sud	LORIENT	Radiothérapie
Dr SULPICE	Laurent	CHU Pontchaillou	RENNES	Chirurgie
Dr TISSOT	Olivier	CH Bretagne Sud	LORIENT	Imagerie médicale
Dr UGUEN	Thomas	CHU Pontchaillou	RENNES	Gastro-entérologie
Dr ZOHEIR	Yasmina	CH Bretagne Sud	LORIENT	Gastro-entérologie

*La révision 2015 tient compte des recommandations nationales parues au cours de l'année 2015.*

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

**RCP**

signifie que la discussion en RCP s'impose

**La diffusion du thésaurus**

Le secrétariat (mise en forme) et la diffusion de la version 2015 du référentiel du Réseau Régional de Cancérologie Digestive (R2CD) sont assurés par Oncobretagne. Outre la version papier fournie aux 3C, il est téléchargeable sur le site [www.oncobretagne.fr](http://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](mailto:secretariat@oncobretagne.fr)).

## Classifications

---

### Classification pTNM (UICC 2010)

#### ***Tumeurs***

**pTis** : carcinome in situ – dysplasie de haut grade

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

**pT1a** : tumeur envahissant la lamina propria ou la musculaire muqueuse

**pT1b** : tumeur envahissant la sous-muqueuse

**pT2** : atteinte de la musculature

**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***

Le pronostic étant lié au nombre de ganglions métastatiques, il est recommandé de prélever au minimum **6 ganglions** lymphatiques.

**pNx** : ganglions non évalués

**pN0** : pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux

**pN1** : 1 ou 2 adénopathies envahies

**pN2** : 3 à 6 adénopathies envahies

**pN3** : 7 adénopathies envahies ou plus

Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris cœliaques sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

#### ***Métastases : viscérales ou ganglionnaires***

**pM0** : pas de métastase à distance

**pM1** : présence de métastases à distance

## Classification anatomique (UICC) – Adénocarcinomes et carcinomes épidermoïdes

Stade	T	N	M
<b>Stade IA</b>	T1	N0	M0
<b>Stade IB</b>	T2	N0	M0
<b>Stade IIA</b>	T3	N0	M0
<b>Stade IIB</b>	T1,T2	N1	M0
<b>Stade IIIA</b>	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
<b>Stade IIIB</b>	T3	N2	M0
<b>Stade IIIC</b>	T4a	N1,N2	M0
	T4b	Any N	M0
	AnyT	N3	M0
<b>Stade IV</b>	Any T	Any N	M1

## Classification pronostique (AJCC)

Cette classification distingue adénocarcinome et carcinome épidermoïde : la stadification pronostique est désormais différente selon le type histologique et prend également en compte le grade tumoral.

### Squamous Cella Carcinoma

Stade	T	N	M	Grade	Tumor location
<b>Stade 0</b>	Tis (HGD)	N0	M0	1, X	Any
<b>Stade IA</b>	T1	N0	M0	1, X	Any
<b>Stade IB</b>	T1	N0	M0	2-3	Any
	T2-3	N0	M0	1, X	Lower, X
<b>Stade IIA</b>	T2-3	N0	M0	1, X	Upper, middle
	T2-3	N0	M0	2-3	Lower, X
<b>Stade IIB</b>	T2-3	N0	M0	2-3	Upper, middle
	T1-2	N1	M0	Any	Any
<b>Stade IIIA</b>	T1-2	N2	M0	Any	Any
	T3	N1	M0	Any	Any
	T4a	N0	M0	Any	Any
<b>Stade IIIB</b>	T3	N2	M0	Any	Any
<b>Stade IIIC</b>	T4a	N1-2	M0	Any	Any
	T4b	Any	M0	Any	Any
	Any	N3	M0	Any	Any
<b>Stade IV</b>	Any	Any	M1	Any	Any

## Adenocarcinoma

Stade	T	N	M	Grade
Stade 0	Tis (HGD)	N0	M0	1, X
Stade IA	T1	N0	M0	1-2, X
Stade IB	T1	N0	M0	3
	T2	N0	M0	1-2, X
Stade IIA	T2	N0	M0	3
Stade IIB	T3	N0	M0	Any
	T1-2	N1	M0	Any
Stade IIIA	T1-2	N2	M0	Any
	T3	N1	M0	Any
	T4a	N0	M0	Any
Stade IIIB	T3	N2	M0	Any
Stade IIIC	T4a	N1-2	M0	Any
	T4b	Any	M0	Any
	Any	N3	M0	Any
Stade IV	Any	Any	M1	Any

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

**T** : T1 : non visibilité ou diamètre < 10 mm  
 T2 : masse de 10 à 30 mm de diamètre  
 T3 : masse > 30 mm sans signe d'invasion médiastinale  
 T4 : signes d'extension aux structures médiastinales ET masse > 30 mm

**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	N1	M0
	T4	N0 – N1	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<sup>ème</sup> tiers de la sous muqueuse  
**sm3** : atteinte du 3<sup>ème</sup> 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***

**uN0** : pas d'invasion ganglionnaire

**uN1**: ganglions envahis péritumoraux : ronds, de même échogénicité que la tumeur

**uN2** : ganglions envahis à distance de la tumeur (5 cm au-dessus ou au-dessous du pôle supérieur ou inférieur de la tumeur)

### ***Métastases : viscérales ou ganglionnaires***

**uM0** : pas de M

**uM1** : M à distance viscérales

Pour les cancers de l'œsophage et de l'estomac, inclusion possible dans la cohorte clinico-biologique FREGAT.

## **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)

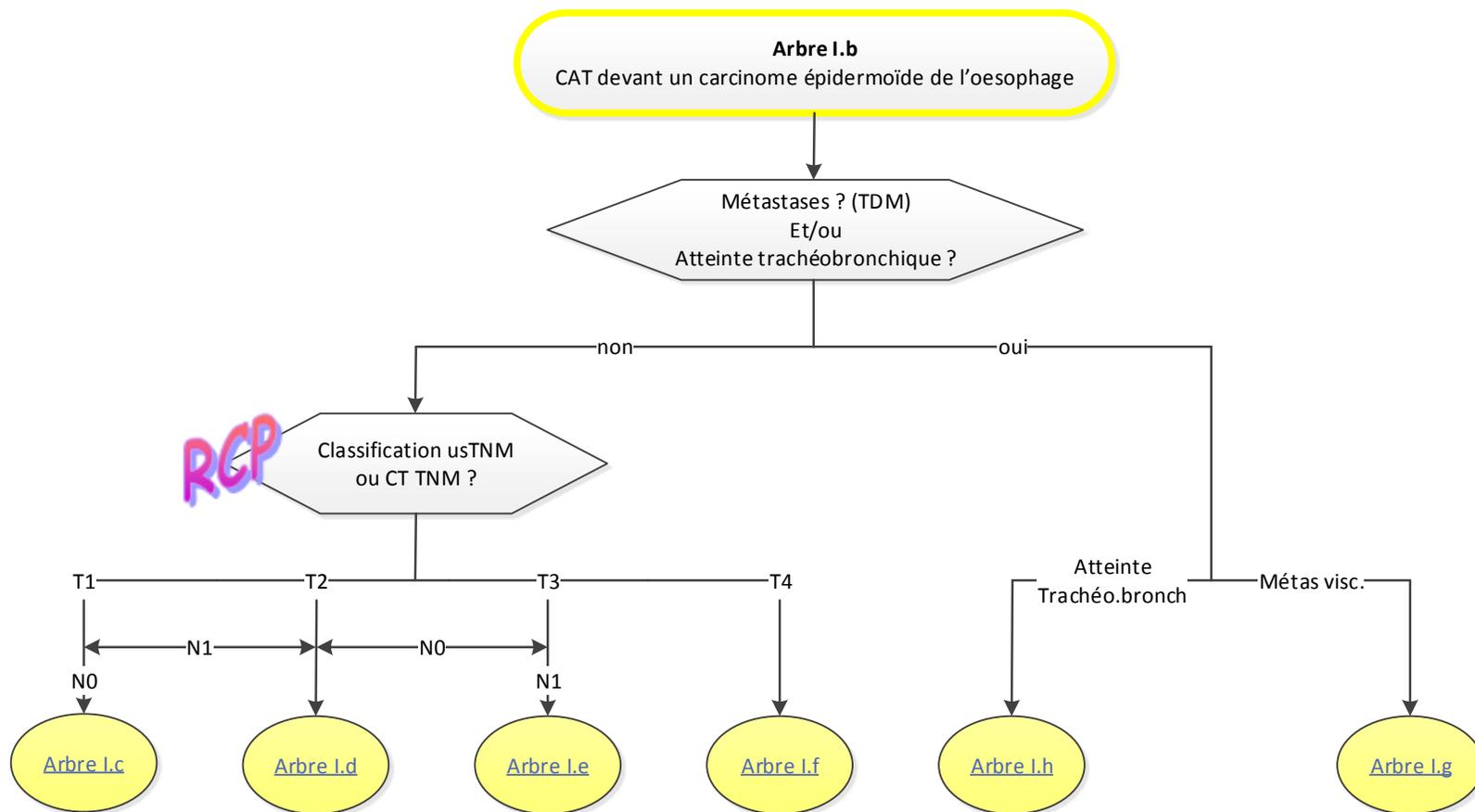
Arbre I.f : Epidermoïde uT4 ou tout T M1a

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) Il est important dans tous les cas d'assurer un apport alimentaire > à 1500 kcal (dilatation(s) seulement si M+, 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

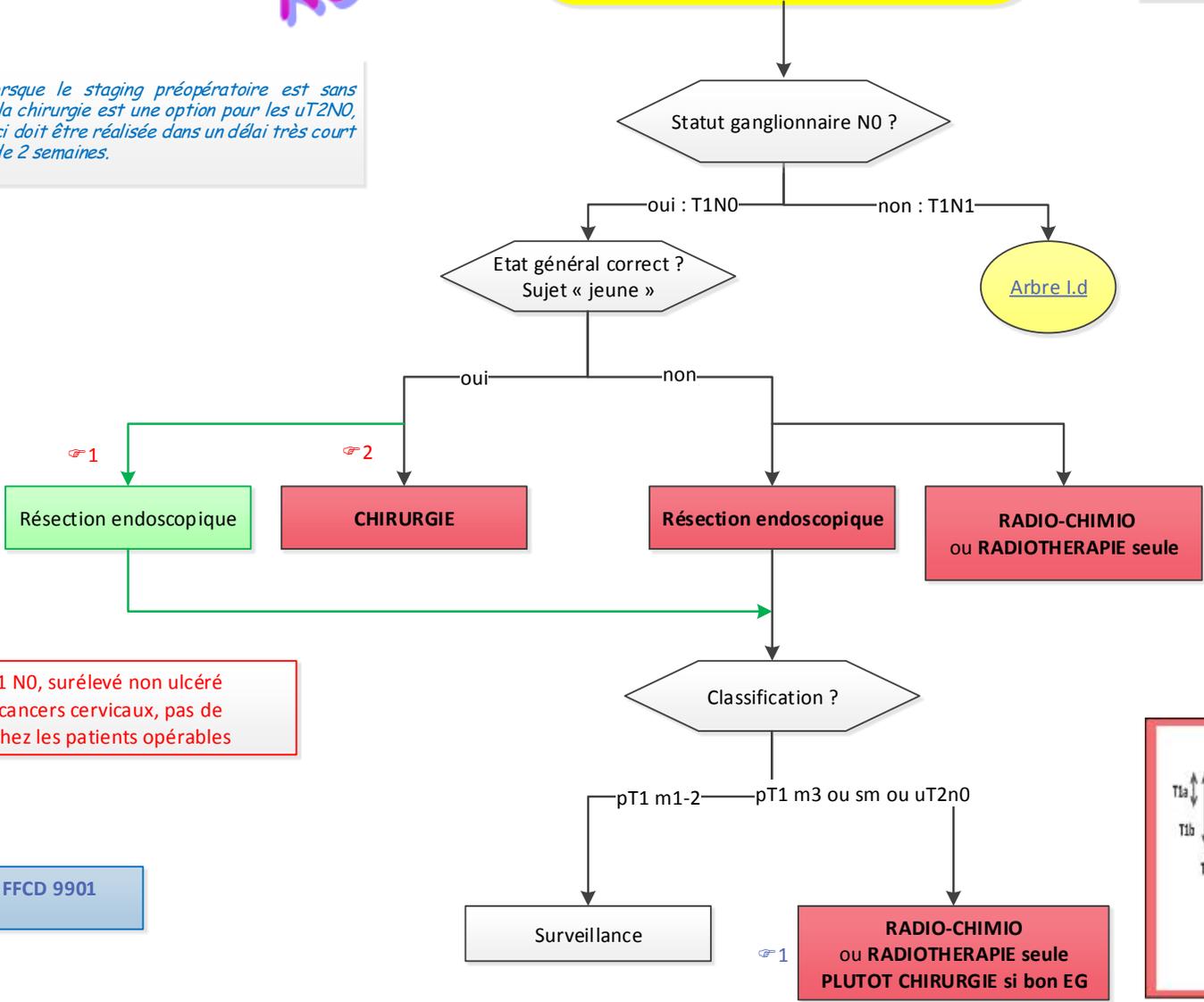
RCP



**Arbre I.c**  
Carcinome épidermoïde de l'œsophage  
uT1, uT2N0\*

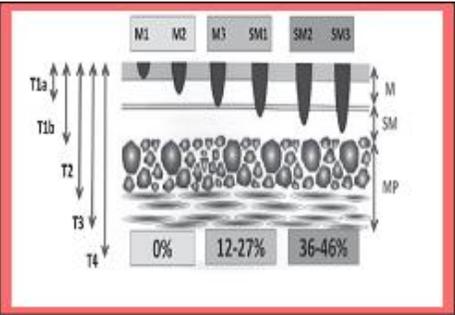
*Si poly-métastatique, penser au traitement localisé*

*\*uT2N0 lorsque le staging préopératoire est sans équivoque, la chirurgie est une option pour les uT2N0, mais celle-ci doit être réalisée dans un délai très court de l'ordre de 2 semaines.*

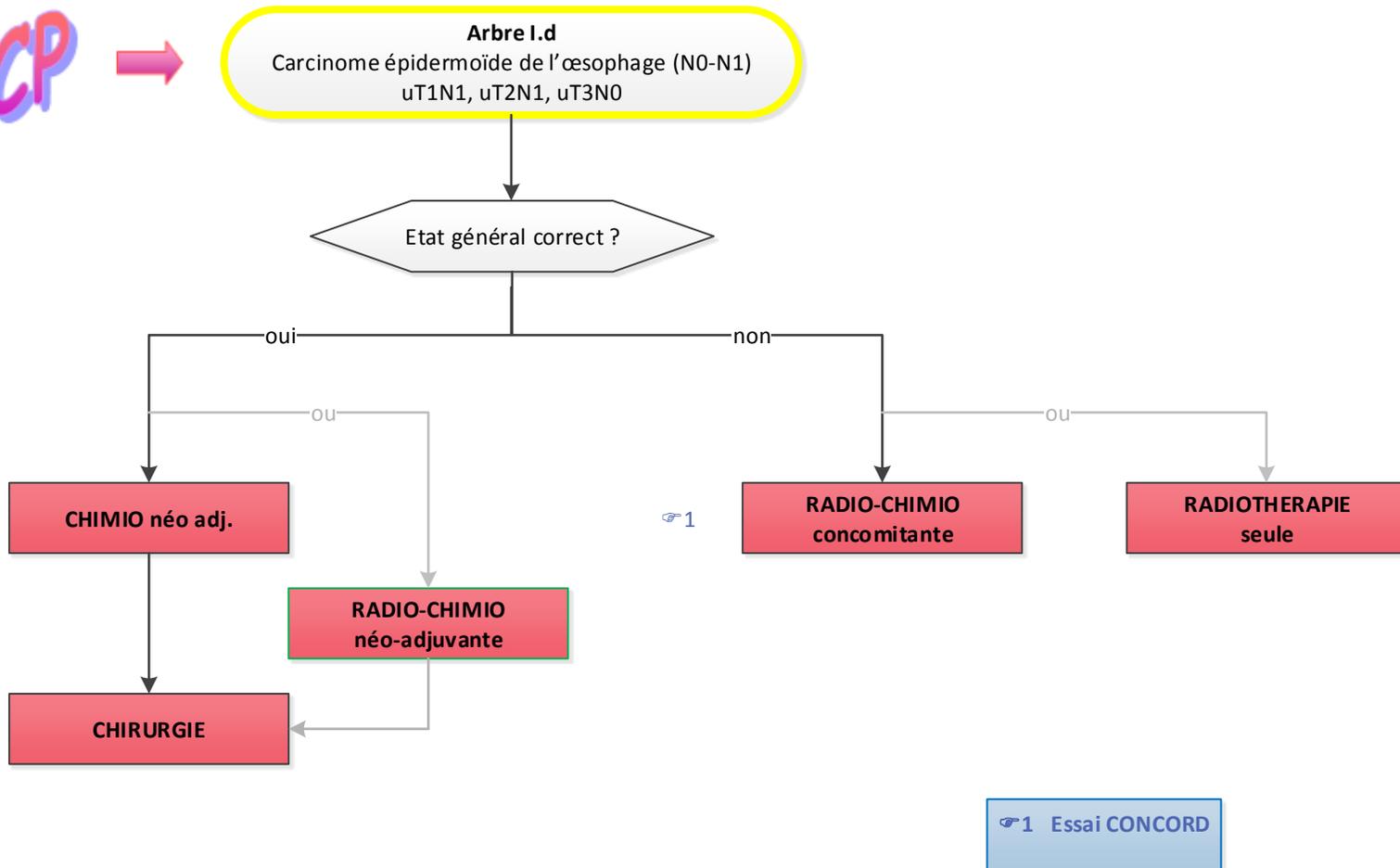


☞ 1 : Si uT1 N0, surélevé non ulcéré  
☞ 2 : Sauf cancers cervicaux, pas de prothèse chez les patients opérables

☞ 1 Essai FFCD 9901



RCP

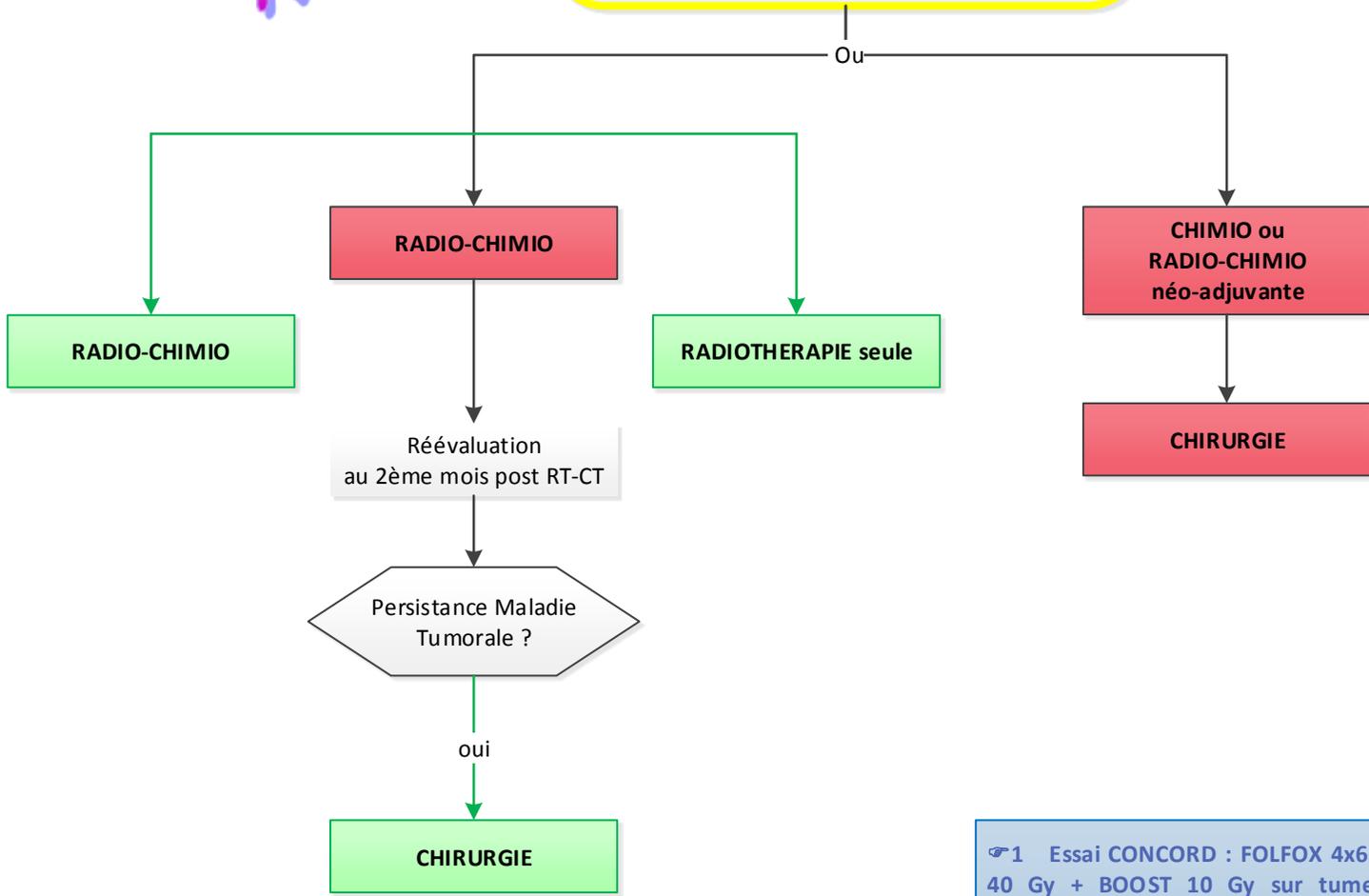


RCP



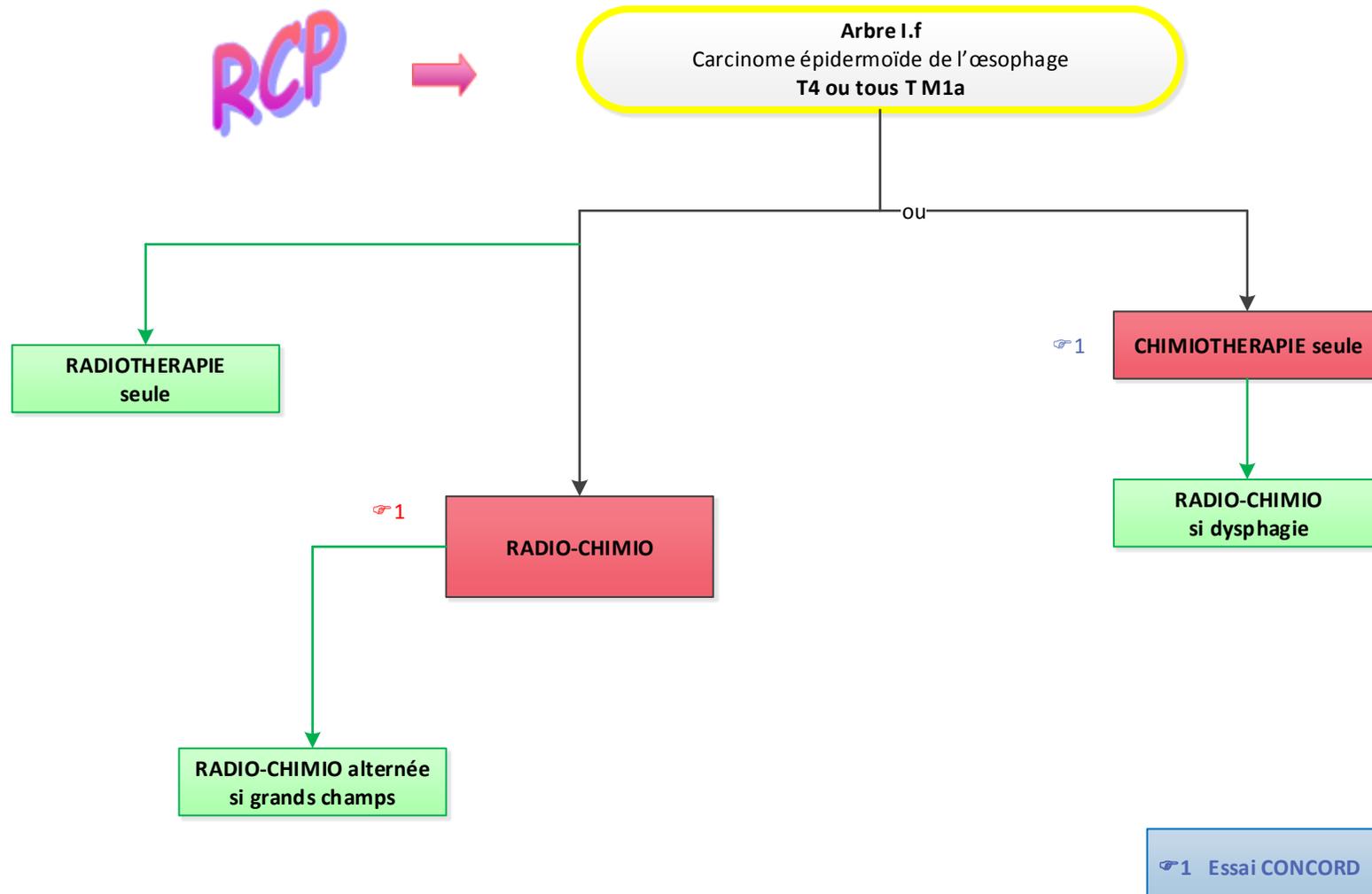
**Arbre I.e**  
Carcinome épidermoïde de l'œsophage  
**T3N1**

1

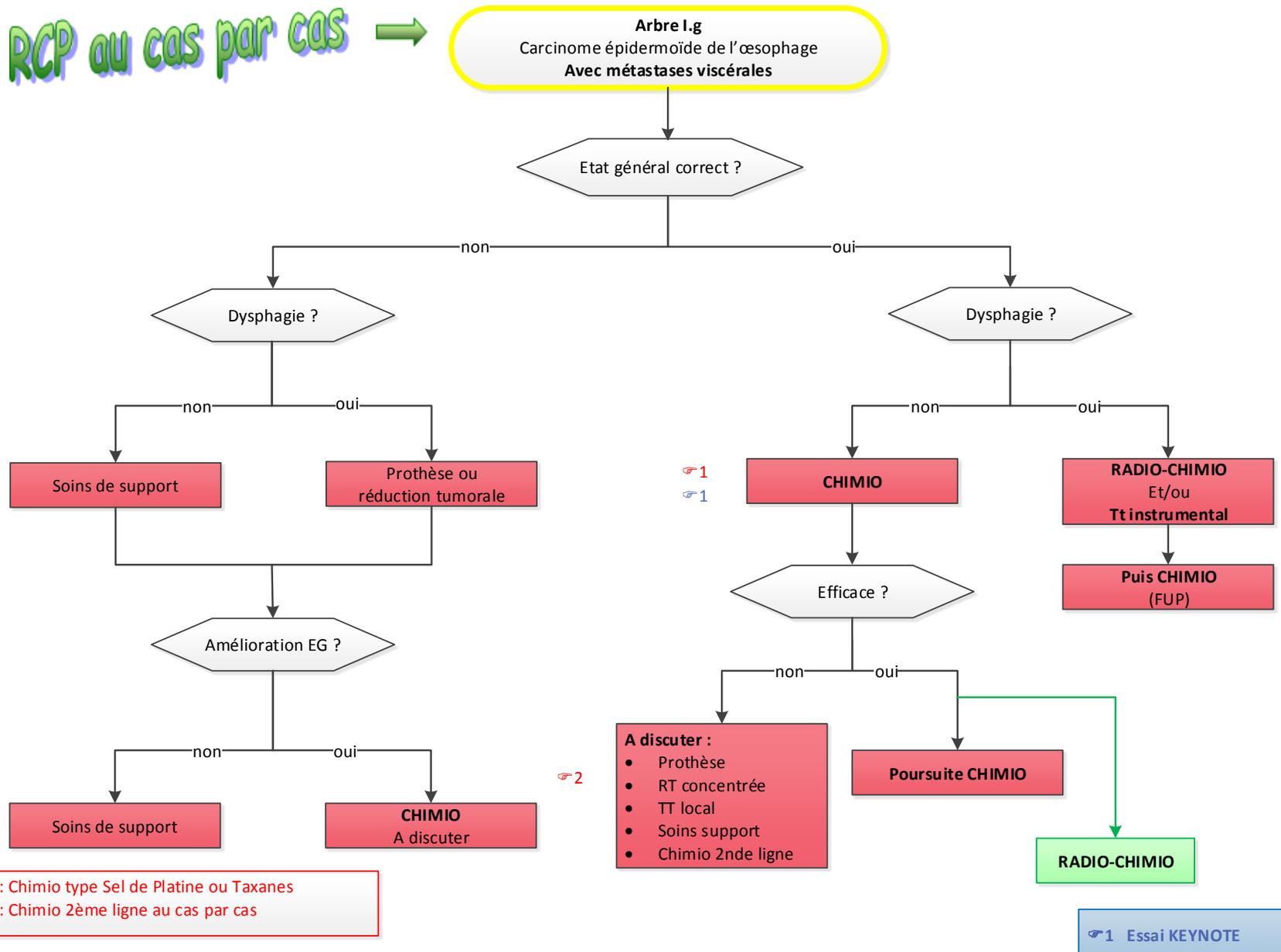


1 Essai CONCORD : FOLFOX 4x6 et RT 40 Gy + BOOST 10 Gy sur tumeur et ganglions envahis 11 semaines vs idem avec boost de 26 Gy

RCP



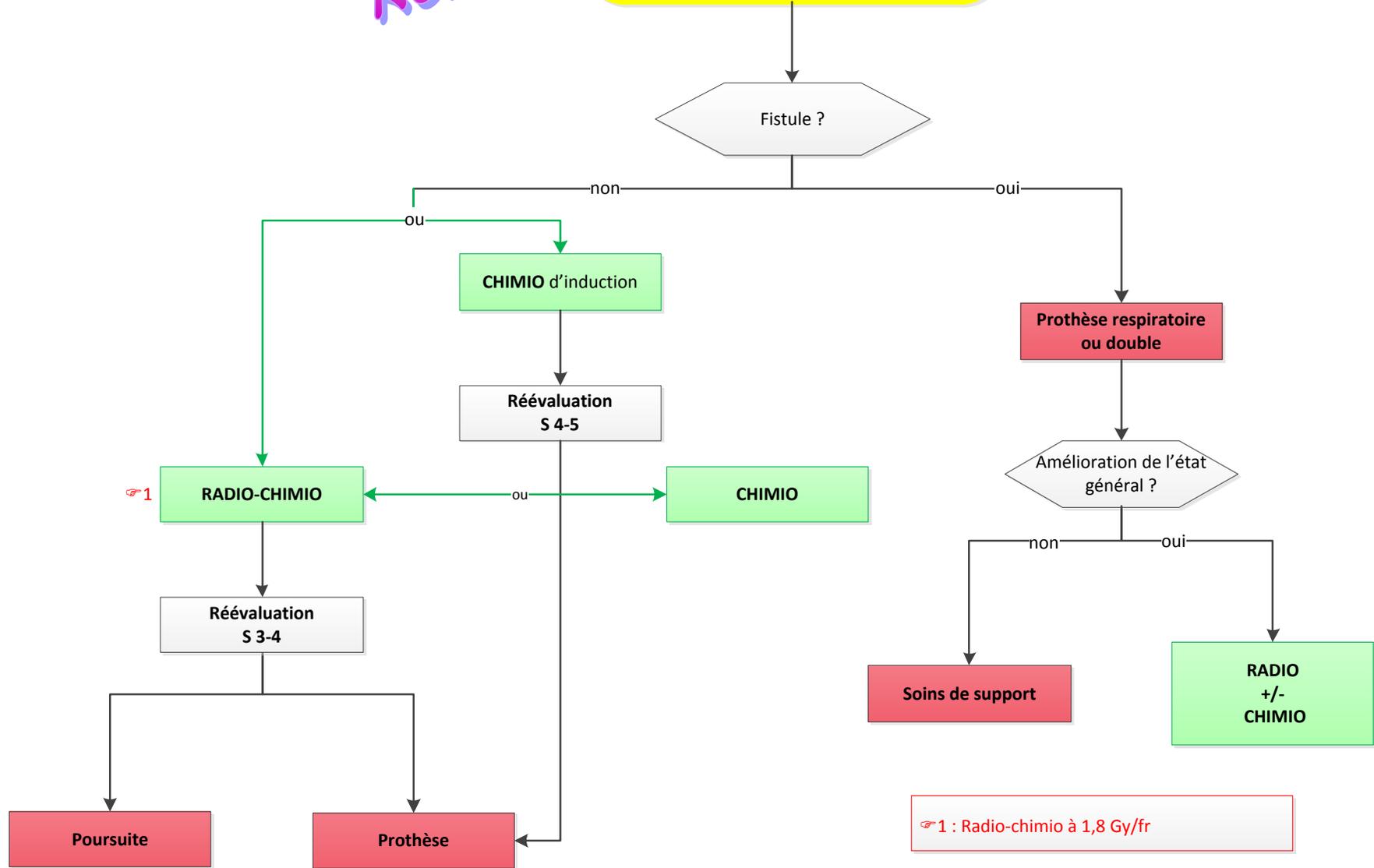
RCP au cas par cas →



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.*

## Bilan

Opérabilité  
Général  
Extension : TDM TAP, TEP/TDM, EES

## Traitement standard

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

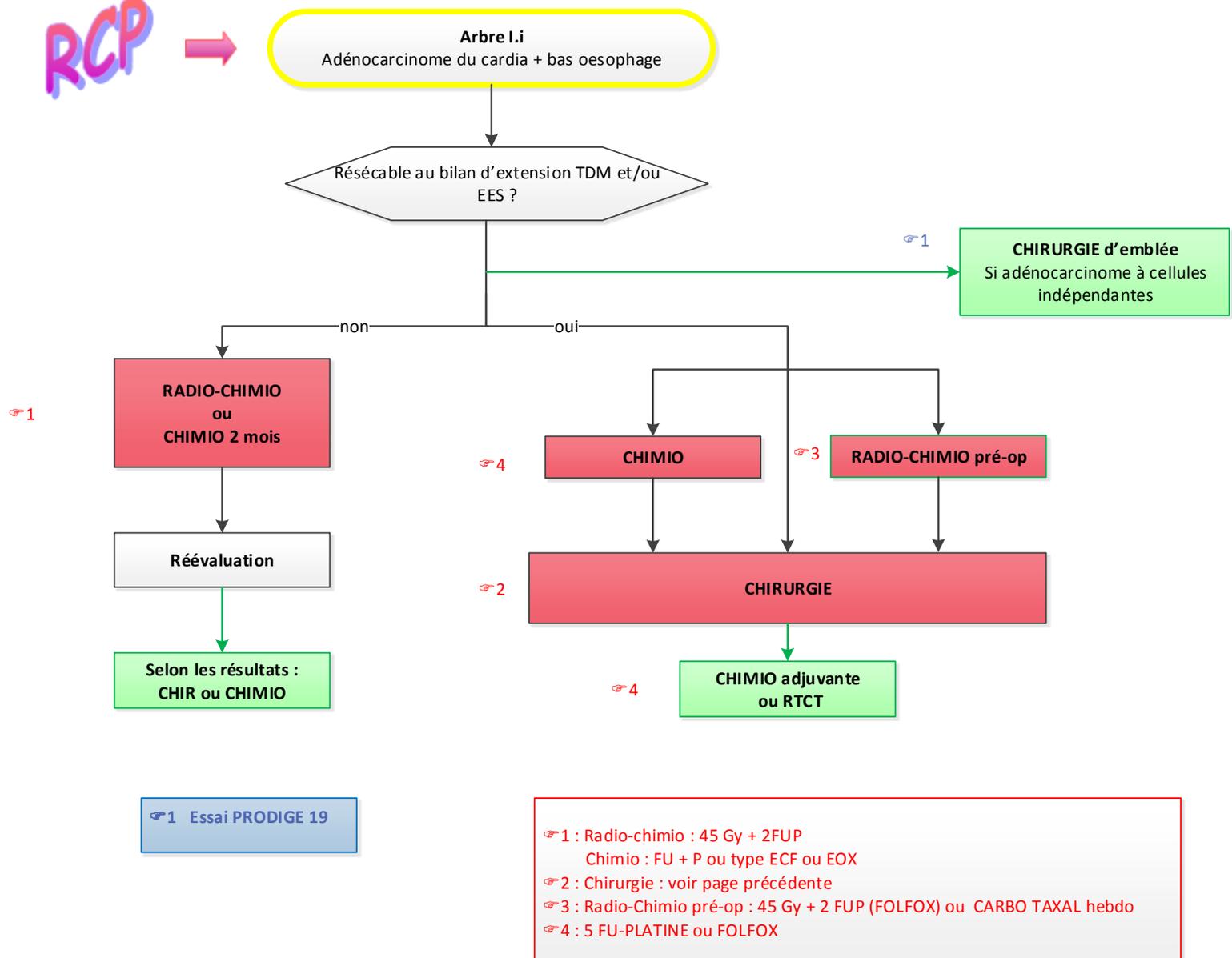
- Si siewert ½ : Lewis Santy
  - ↳ Périurale post-opératoire
  - ↳ Intubation pulmonaire sélective
- Si siewert 3 : voie abdominale
- curage : médiastinal inférieur et D2 ?  
Ex extempo systématique sur la tranche œsophagienne (SFCD 2009)

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

## Arbre décisionnel

[Arbre I.i](#) : adénocarcinome du cardia et du bas œsophage

RCP



# 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>

## Annexe 4 : Essai KEYNOTE

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=1181>

## Annexe 5 : Essai FFCD 9901

<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/oesophage/45-ffcd-9901>

## 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	N1	M0
	T2	N0	
Stade II	T1	N2	M0
	T2	N1	
	T3	N0	
Stade IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	
	T4	N0	
Stade IIIB	T3	N2	
Stade IV	T1-2-3	N3	M0
	T4	N>0	M0
	anyT	anyN	M1

# Cancer de l'estomac non métastatique

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

*9 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

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

#### RTCT adjuvante

- o 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
- o Etude sud coréenne non randomisée, HR pour DC 0.8, OS à 5 ans, 57 vs 51%
- o 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
- o 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**

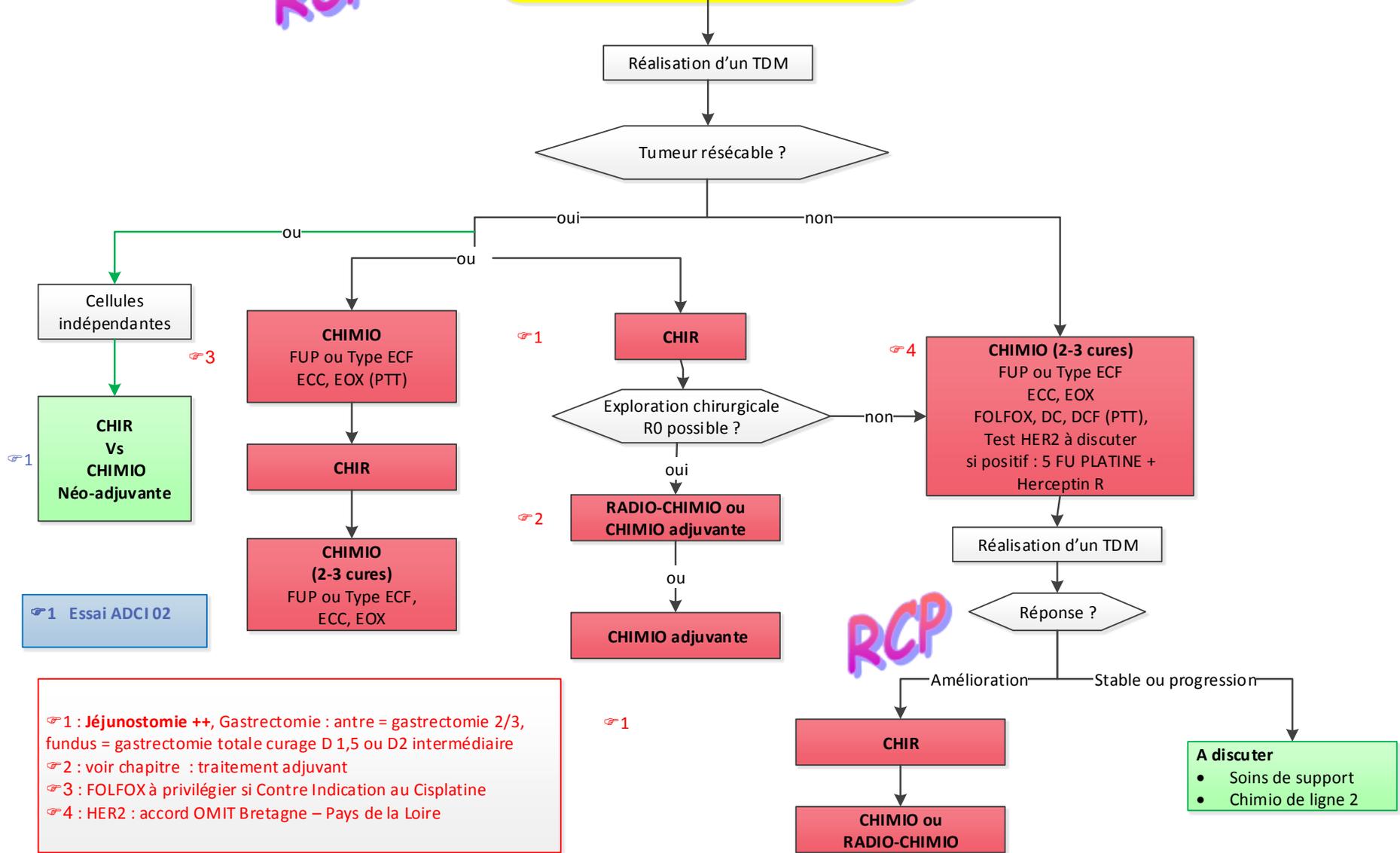
## Arbres décisionnels

Arbre II a : Cancer de l'estomac non métastatique

RCP



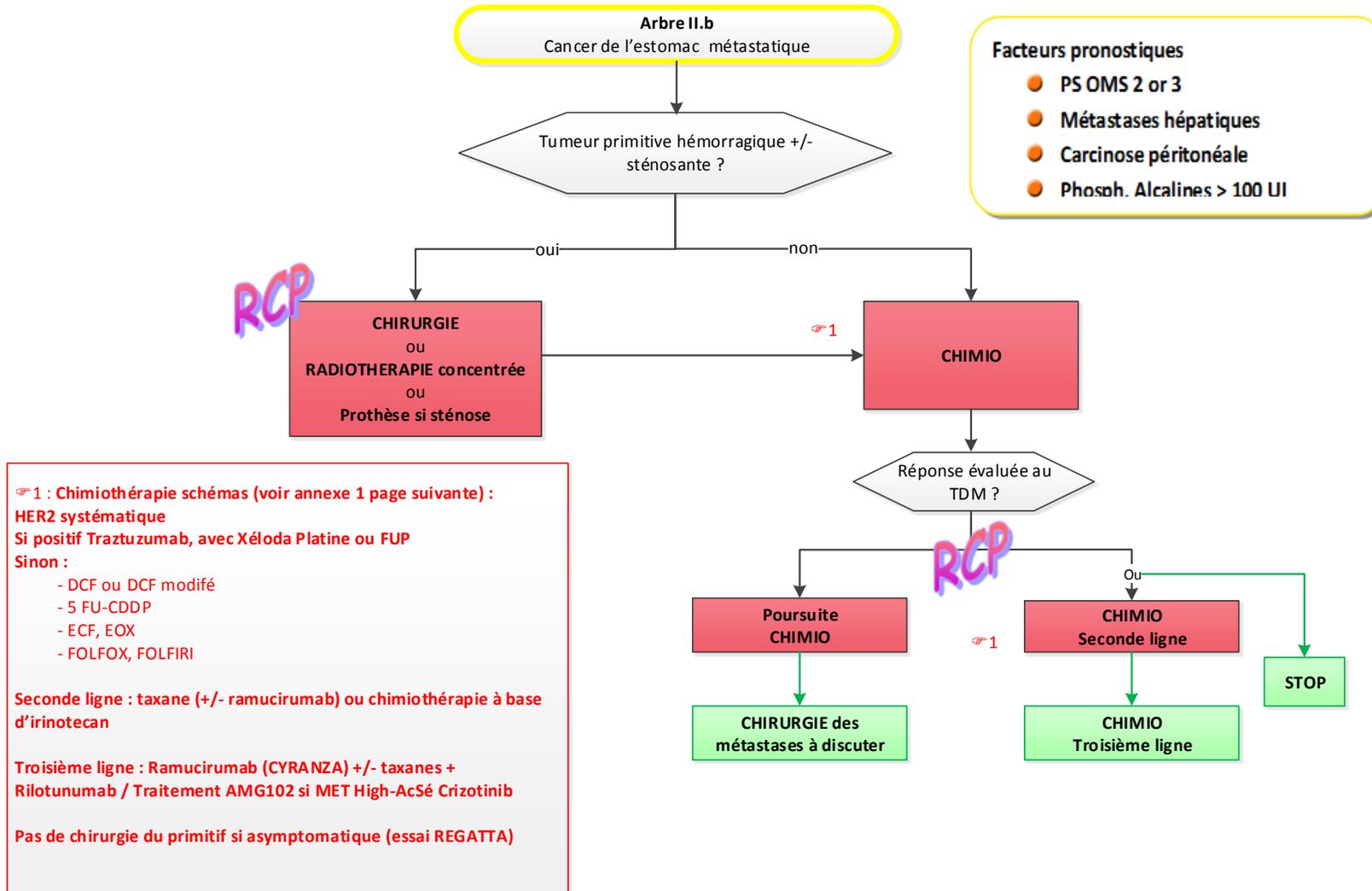
**Arbre II.a**  
Cancer de l'estomac non métastatique



☞ 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

☞ 1 Essai ADCI 02

# 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/m<sup>2</sup> + CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 j
- + 5 FU 200 mg/m<sup>2</sup>/j en IV continu au long cours pendant 20 semaines ou capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> X2 par 21J ou 1000mg/m<sup>2</sup> X2 par 14J

### **Schéma EOX :**

- Epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup> + oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> tous les 21 j
- capécitabine 625 mg/m<sup>2</sup> X2 par 21J ou 1000mg/m<sup>2</sup> X2 par 14J

### **Schéma DCF :**

- 75 mg/m<sup>2</sup> de D
- 75 mg/m<sup>2</sup> de C
- et 750 mg/m<sup>2</sup> J1-J5 de F J1 = J21

### **Schéma DCF modifié :**

- 40 mg/m<sup>2</sup> de D J1
- 40 mg/ m<sup>2</sup> de CDDP à J3
- 200mg/ m<sup>2</sup> d'acide Folinique à J1
- et 1000 mg/m<sup>2</sup> 5FU J1et J2 de F J1=J14

### **Schéma TOGA :**

- 1000 mg/m<sup>2</sup> de Capecitabine X2 J1-J14 ou 5FU 800 mg/ m<sup>2</sup> J1-J5
- 80 mg/ m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> x 2/j J1-J14
- Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> J1

### **Schéma FOLFOX J1=J14 :**

- Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> J1
- 5 FU Bolus 400 mg/m<sup>2</sup> J1
- 5 FU IV 2400 mg/m<sup>2</sup>/4 G h

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

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> J1, J8, J15, J1 = J28

## Annexe 2 : Essais

KEYNOTE : >2<sup>ème</sup> ligne : pembrolizumab :

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=1181>

BRIGHTER : 2<sup>ème</sup> ligne : paclitaxel +/- anti-STAT3

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=1021>

## Bilan pré-thérapeutique

- TDM spiralé abdo-thoracique : 3 phases d'injection
- Biologie : CA19-9
- IRM avec séquence de diffusion
- EES (optionnel)
- TEP/TDM (optionnel)

## Critères d'opérabilité et de résécabilité

Quatre questions doivent être posées :

- Existe-t-il des contre-indications opératoires ?
- La tumeur est-elle résécable ?
- Si la tumeur est résécable, existe-t-il des anomalies ou variations artérielles à prendre en compte pour la chirurgie (sténose TC (athéromateuse ou ligament arqué), présence d'une artère hépatique droite) ?
- Si la tumeur n'est pas résécable 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 et doit être proposée systématiquement pour les adénocarcinomes du pancréas gauche (corps et queue) dont la taille est > 4 cm (recommandations SFCD-ACHBT 2009).

## 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 ( $\geq 95\%$ ) 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. Outre son objectif diagnostique, le scanner spiralé est l'examen clé dans le bilan de résecabilité et il permet de plus sur les séquences artérielles de rechercher une sténose du TC (athéromateuse ou ligament arqué) ainsi que des variations de l'anatomie de l'artère hépatique droite (15 à 18 % de la population) indispensable avant d'envisager une DPC.

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

### **IRM hépatique et pancréatique avec séquence de diffusion**

L'IRM avec séquence de diffusion est l'examen le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques des adénocarcinomes pancréatiques. Une étude prospective multicentrique française (essai PANDA) a montré dans les adénocarcinomes résecables d'emblée bénéficiant systématiquement d'un TDM, TEP/TDM FDG et IRM de diffusion, la mise en évidence de métastases hépatiques dans 14 % des cas non vues par les 2 autres examens.

### **Scintigraphie au FDG (TEP/TDM) dans le bilan d'extension**

L'intérêt de la scintigraphie au FDG (TEP/TDM) n'est pour l'instant démontré ni dans le diagnostic initial ni dans le bilan de résecabilité. 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 % et 80 % pour le diagnostic de carcinose péritonéale, supérieure au TDM et IRM de diffusion. Le TEP/TDM possède probablement un intérêt grandissant lors de la réévaluation après traitement néoadjuvant (notamment après radiothérapie ou la distinction entre tumeur, fibrose et nécrose peut être difficile en TDM).

## Bilan de résecabilité

### **L'extension vasculaire**

Toutes les extensions vasculaires ne sont pas synonymes de non résecabilité : **envahissement de l'artère mésentérique supérieure, de l'artère hépatique ou du tronc cœliaque** contre-indique formellement une résection première. L'artère splénique peut parfois être réséquée au cours d'une DPC. L'extension fréquente à l'artère mésentérique supérieure est un argument pour l'abord premier de cette artère en cours des tentatives d'exérèse.

L'envahissement des vaisseaux spléniques (artère et veine) n'est pas une contre-indication à l'exérèse dans les adénocarcinomes gauches.

Les tumeurs touchant l'axe veineux doivent être considérées aujourd'hui comme borderlines et donc bénéficier d'un traitement néoadjuvant sauf si l'état général du patient n'est pas compatible avec ce traitement<sup>1</sup>. Si réponse ou stabilité après 4 à 6 cures néoadjuvantes, DPC avec résection veineuse. Lorsque l'envahissement veineux intéresse la partie proximale de la veine mésentérique supérieure (convergences des veines jéjunales et iléocoliques) ou s'il existe des signes d'hypertension portale segmentaire (cavernome péri-portal, par exemple), la lésion doit être considérée comme localement avancée et doit conduire (suivant l'état général du patient) soit à un traitement pour tenter de le ramener à la résécabilité (chimiothérapie +/- radiothérapie) soit chimiothérapie simple si aucun projet chirurgical.

Le degré d'envahissement des vaisseaux est assez souvent difficile à déterminer. Il doit être discuté en RCP spécialisée par oncologues/gastroentérologues, radiologues et chirurgiens expérimentés en pathologie pancréato-biliaire tumorale.

### ***L'extension de la lame rétroporte***

L'envahissement complet de la lame rétroporte (TDM ou IRM) doit classer la lésion borderline, car risque de chirurgie R1 > 80 % (marge < 1 mm).

### ***L'extension ganglionnaire***

L'extension métastatique des ganglions de la loge pancréatique (à proximité de la tumeur) n'est pas un critère de non résécabilité 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 résécabilité 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 résécabilité de la lésion.

### ***Résultats de la résection***

La mortalité post-opératoire après DPC est inférieure à 3 % dans les centres spécialisés. Ailleurs, elle est de 8 % à 12 %.

La morbidité élevée de l'intervention empêche souvent le traitement adjuvant (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- Résécable 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)

<sup>1</sup> [Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY, Chiche L, Turrini O, Bachellier P, Paye F. Pancreatic adenocarcinoma with venous involvement: is up-front synchronous portal-superior mesenteric vein resection still justified? A survey of the Association Française de Chirurgie. Ann Surg Oncol. 2015 Jun;22\(6\):1874-83.](#)

# 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.

## Traitements néoadjuvants

### ***Les adénocarcinomes résecables d'emblée :***

Essai PANACHE 01 : 3 bras : chirurgie, FOLFOX ou FOLFIRINOX, critère de jugement principal = taux de survie actuarielle à 12 mois.

### ***L'adénocarcinome borderline :***

FOLFIRINOX : 4 à 6 cures puis réévaluation TDM + IRM

GEMCITABINE : 4 à 6 cures puis réévaluation TDM + IRM

ESSAI PANDAS : FOLFIRINOX puis chirurgie vs FOLFIRINOX + RCT puis chirurgie (critère principal taux de résection R0).

## 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 ( $P < 0,001$ ).

## Références

Chimiothérapie adjuvante par 6 cycles de gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> 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 résécable 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

## Cancers localement avancés (non M+, non chir)

Pour les tumeurs non métastatiques jugées non résécables, la réévaluation après RT-CT et/ou une chimiothérapie permet parfois une résection secondaire (de 1 à 30 % selon les critères de non résécabilité 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.

**L'étude de phase 3 LAP 07** est en défaveur de l'addition de la radiothérapie dans les cancers du pancréas localement avancés.

**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 (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/m<sup>2</sup> en bolus) a été comparé à un traitement par gemcitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> 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** améliorerait 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/m<sup>2</sup> en 150 minutes (FDR ou Fixed Dose Rate 10 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> 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**

L'association Gemcitabine – Nab-paclitaxel est un standard, mais le nab-paclitaxel n'est actuellement pas pris en charge.

## Références

**Gemcitabine** 1000 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>), d'irinotécan (180 mg/m<sup>2</sup>, d'acide folinique (400 mg/ m<sup>2</sup>) et de 5FU bolus (400 mg/ m<sup>2</sup>) suivie de 5FU en perfusion continue sur 46h (2,4g/m<sup>2</sup>). 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*).

## Essais

**Première ligne : essais FIRGEMAX** : <http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=1671>

**Première ligne : Gemcitabine - Nab-paclitaxel +/- momelotinib**

**Première et deuxième ligne : essai JANUS** : <http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=811>

**Troisième ligne post platine et gemcitabine : essai PANCRIT-1 : Gemcitabine low-dose +/- anticorps anti-mucin marqué à l'Yttrium-90**  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01956812>

## Arbre décisionnel

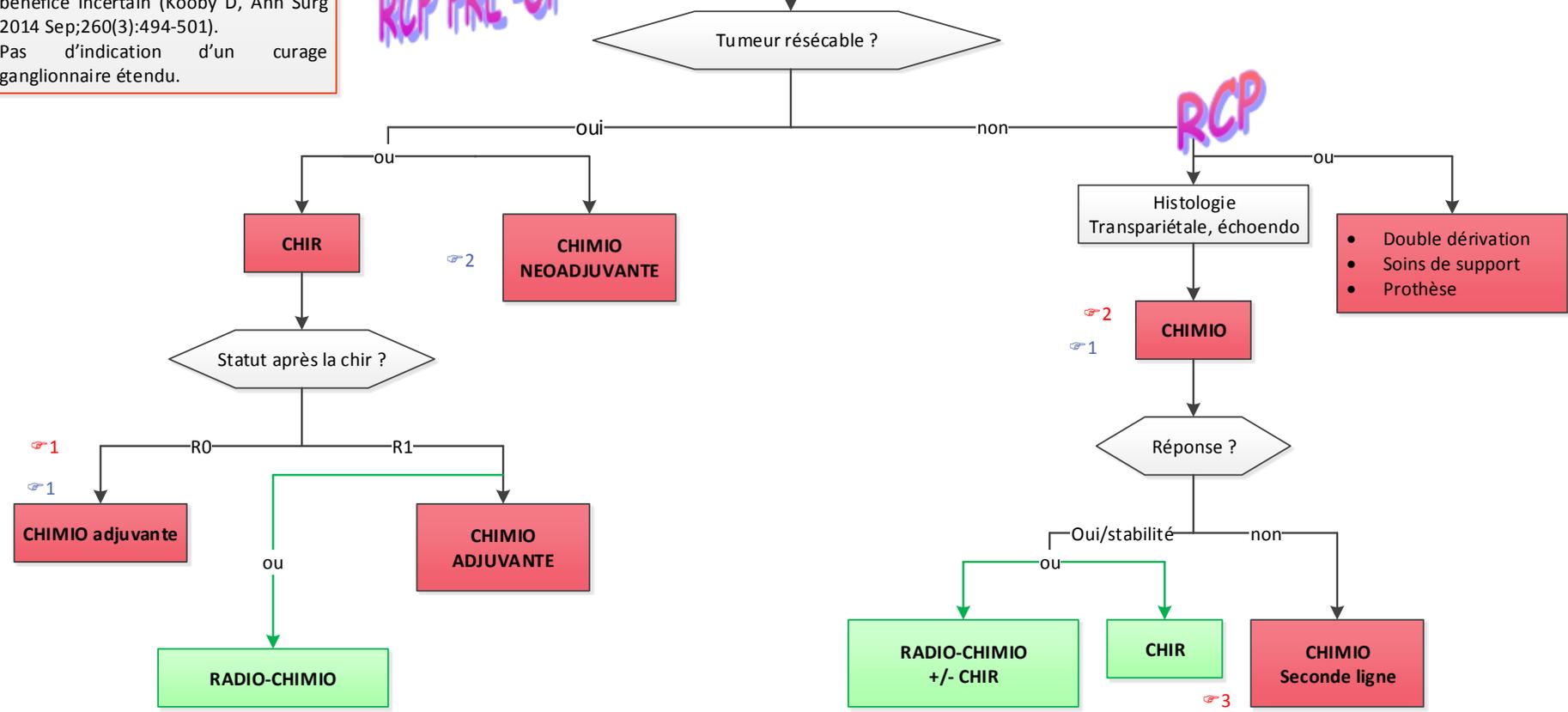
Arbre III.b : Cancer du pancréas métastatique

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

DPC ou SPG, SPT si formes familiales, pan-IN ou TIPMP.  
 Anastomose pancréatogastrique ou pancréatojéjunale  
 Extempo sur la tranche de section systématique pour beaucoup mais bénéfice incertain (Kooby D, Ann Surg 2014 Sep;260(3):494-501).  
 Pas d'indication d'un curage ganglionnaire étendu.

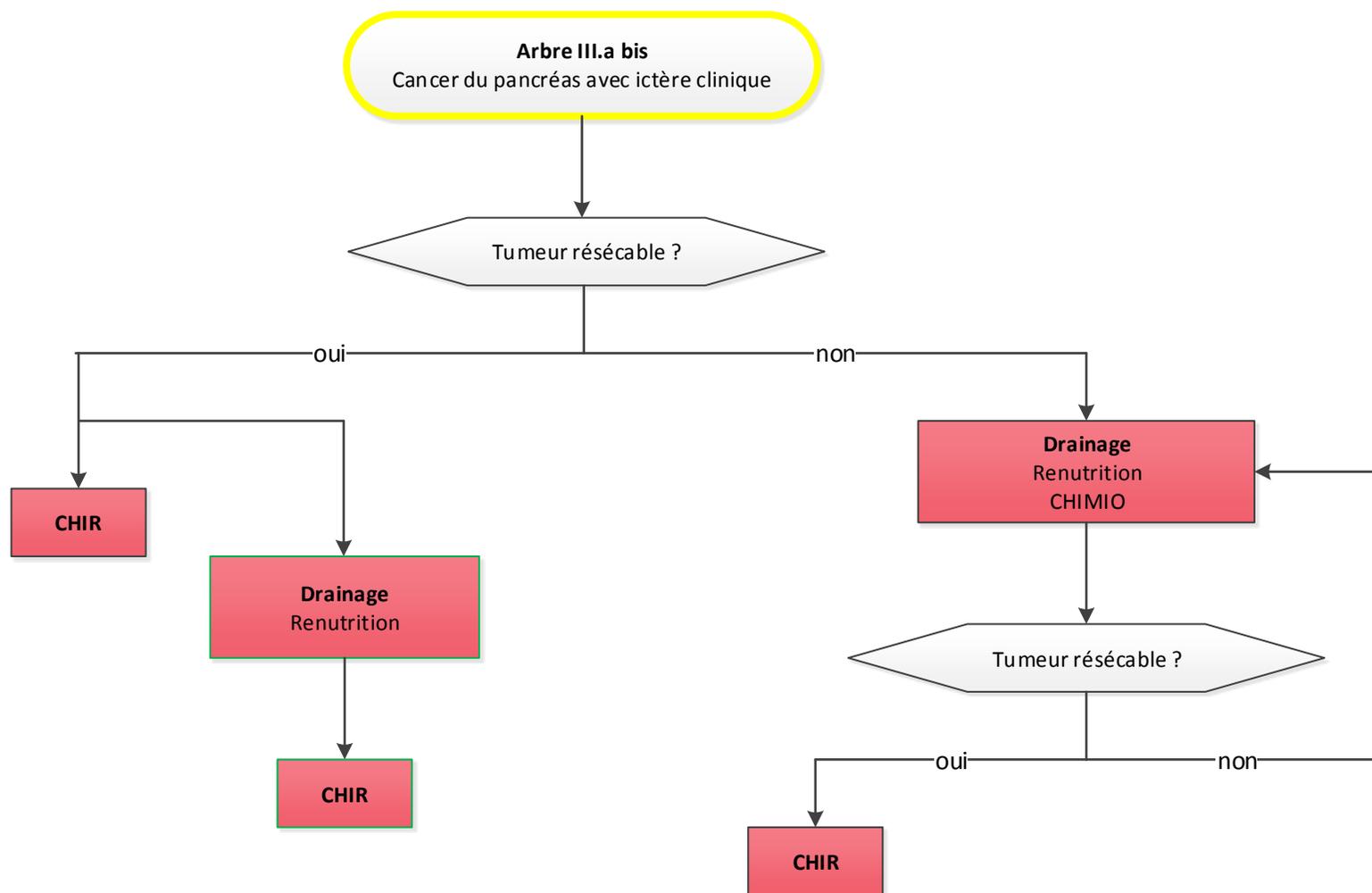
RCP PRE-OP

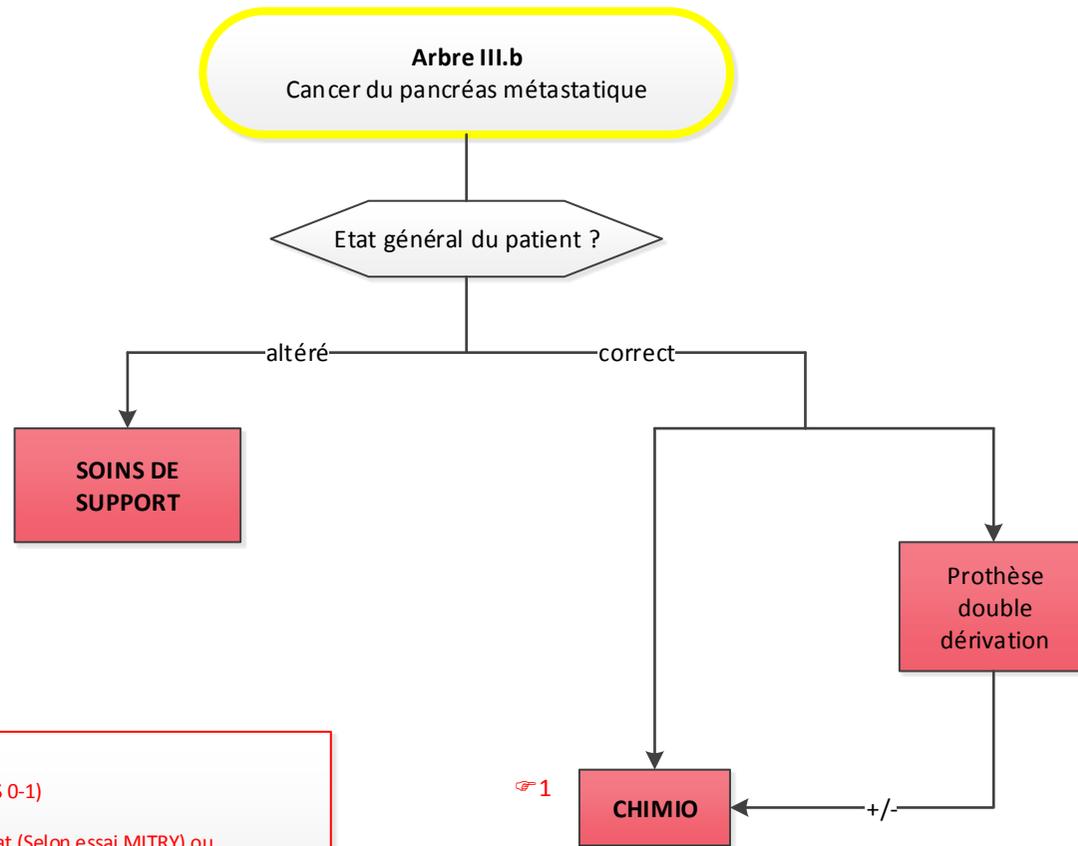
**Arbre III.a**  
 Cancer du pancréas (M0)



☞ 1 Gemcitabine 6 mois 3 sem/4 ou LV5FU2  
 ☞ 2 FOLFIRINOX ou Gemcitabine ou Gemcitabine + sel de platine ou FUP  
 ☞ 3 Chimio non utilisée avant

☞ 1 Essais PRODIGE 24  
 ☞ 2 Essais PANACHE 01





**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,

- TEP/TDM (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** : musculeuse
- 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 classés 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	<a href="http://www.adjuvantonline.com">www.adjuvantonline.com</a>
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

**Arbre IV.a**  
Stratégie de recherche du syndrome HNPCC

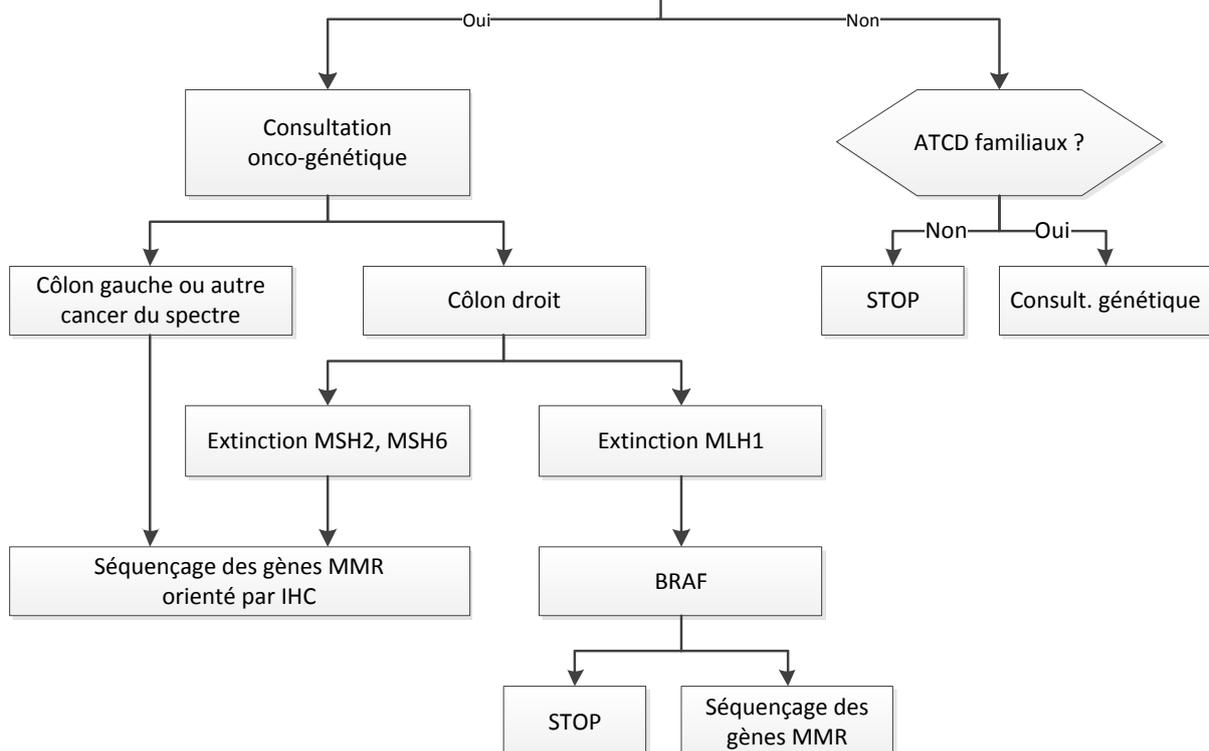
Patient de moins de 60 ans présentant un cancer du spectre HNPCC (colon, endomètre, ovaire, estomac, grêle, voies urinaires, voies biliaires)  
**Ou**  
Patient présentant un cancer du spectre ET un ATCD familial au 1er degré, quel que soit l'âge au moment du diagnostic des deux apparentés

**Envoi en anapath de 3 blocs** (3 préférables, les 2 derniers indispensables) :

- Un à cheval sur muqueuse saine – tumeur (IHC : MLH1, MSH2 et MSH6)
- Une tumeur seule (PCR)
- Une muqueuse normale seule (PCR)

Réalisation d'un phénotype RER (PCR + IHC)

Instabilité ou perte expression Protéine MLH1, MSH2, MSH6 ?



[www.mayoclinic.com/calcs](http://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), (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 attenant 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'embolies 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'embolies 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).

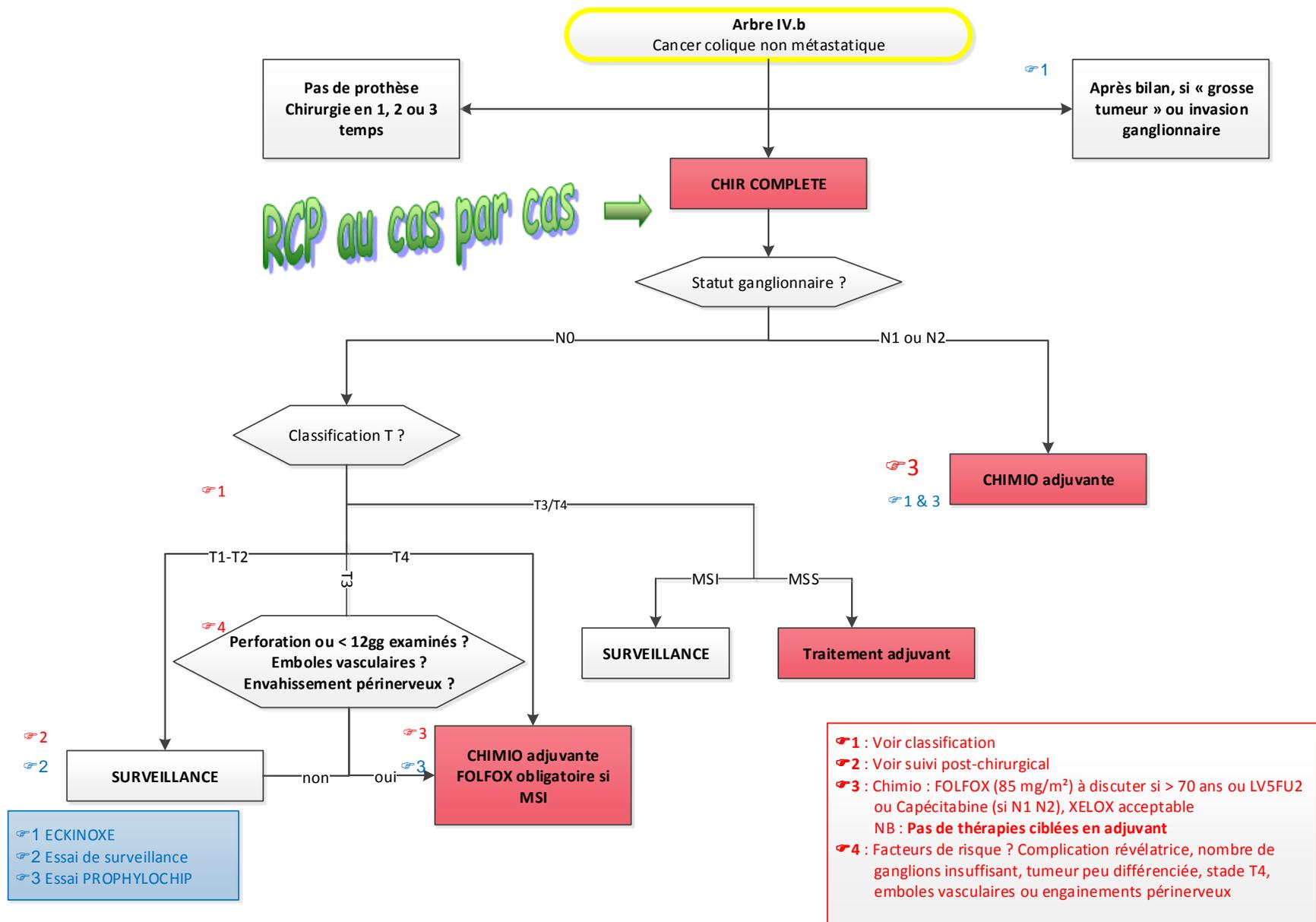
L'arrêt de l'administration de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade II persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (grade III) ou d'une réaction allergique ou de toute autre toxicité 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/TDM au FDG est reconnue utile pour la détection des récidives\* en particulier dans les cas suivants : - Recherche d'une maladie occulte devant une ré-ascension de la concentration plasmatique des marqueurs tumoraux. - Caractérisation d'images équivoques en imagerie conventionnelle. - Recherche d'autres localisations avant éventuelle exérèse d'une localisation authentifiée. - Evaluation de l'efficacité thérapeutique.

\* Guide de Bon Usage des examens d'Imagerie médicale SFR SFMN HAS (mise à jour 2013)

### ***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 +/- bevacizumab**
- **FOLFIRI ou FOLFOX + Cetuximab (Erbitux®) 500mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines (ou 400 mg/m<sup>2</sup> puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire)**
- **FOLFIRI ou FOLFOX + Panitumumab (Vectibix®) 6 mg/kg**
- **FOLFIRI ou FOLFOX + Bevacizumab (Avastin®) 5 mg/kg**
- **XELIRI - Bevacizumab 7,5 mg/kg** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **XELOX - Bevacizumab 7,5 mg/kg** (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **FOLFOX4 simplifié** 6 cures puis évaluation (*niveau de la recommandation : grade C*)
- **FOLFIRI fort** (irinotécan 240 mg/m<sup>2</sup> LV5FU2 simplifié : en l'absence de statut UGT1A 7/7 ou en l'absence de toxicité > grade 2 à 180 mg/m<sup>2</sup> (*recommandation : grade C*))
- **Chimiothérapie intra-artérielle hépatique** (*niveau de la recommandation : grade C*) si métastases préférentiellement hépatiques et dans les centres expérimentés.

Chez les RAS mutés : pas d'anti-EGFR

Chez les BRAF mutés : discuter FOLFIRINOX – bevacizumab

En cas d'adénopathie pédiculaire ou coéliquale :

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. Cette approche est renforcée par les résultats de l'étude CLOCC.

#### 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<sup>ère</sup> 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/m<sup>2</sup> - LV5FU2 simplifié) +/- **bevacizumab 5 mg/kg**
- **FOLFOX ou FOLFIRI + cetuximab** (400 mg/m<sup>2</sup> puis 250 mg/m<sup>2</sup>). Possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m<sup>2</sup>) toutes les deux semaines sur le plan pharmacocinétique (*accord d'experts*).
- **XELOX + anti EGFR déconseillé**
- **FOLFOX ou FOLFIRI + panitumumab**
- **FOLFOX4 simplifié = 6 modifié** (oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> - 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/m<sup>2</sup> - 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/m<sup>2</sup> 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

Essai MODUL : traitement en fonction des anomalies moléculaires

## 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**

**Nouveaux marqueurs en évaluations : HER2 ; statut MSI pour anti-PD1**

### ***Traitements de troisième ligne et plus***

- Le Bevacizumab n'a pas d'indication au delà de la 2<sup>ème</sup> ligne sinon : tous les autres schémas non utilisés.
- Panitumumab/ cetuximab
- Regorafenib chez patients sélectionnés

### ***Traitements de quatrième ligne***

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

## 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

## Arbres thérapeutiques

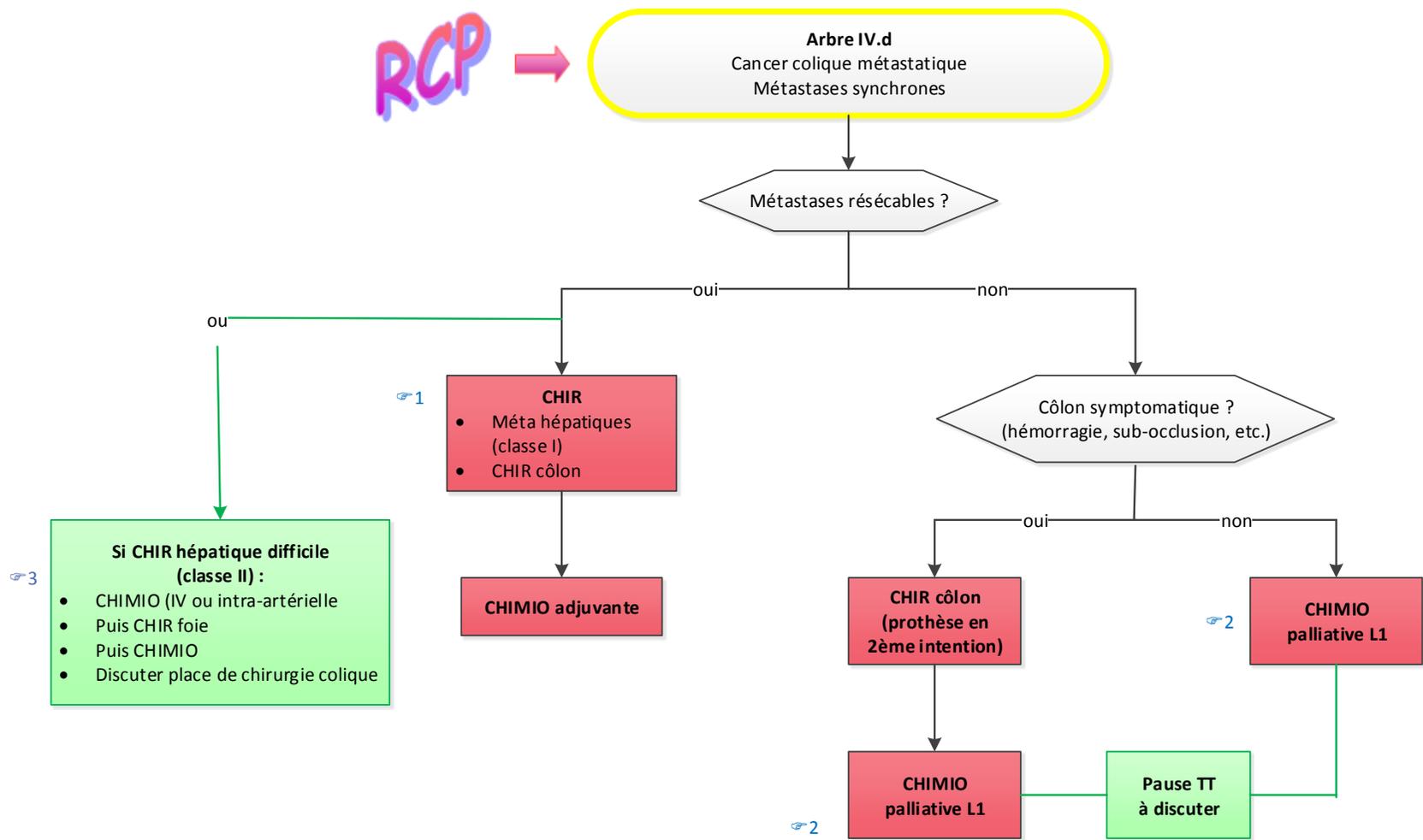
Arbre IV.c : cancer du colon métastatique

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

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

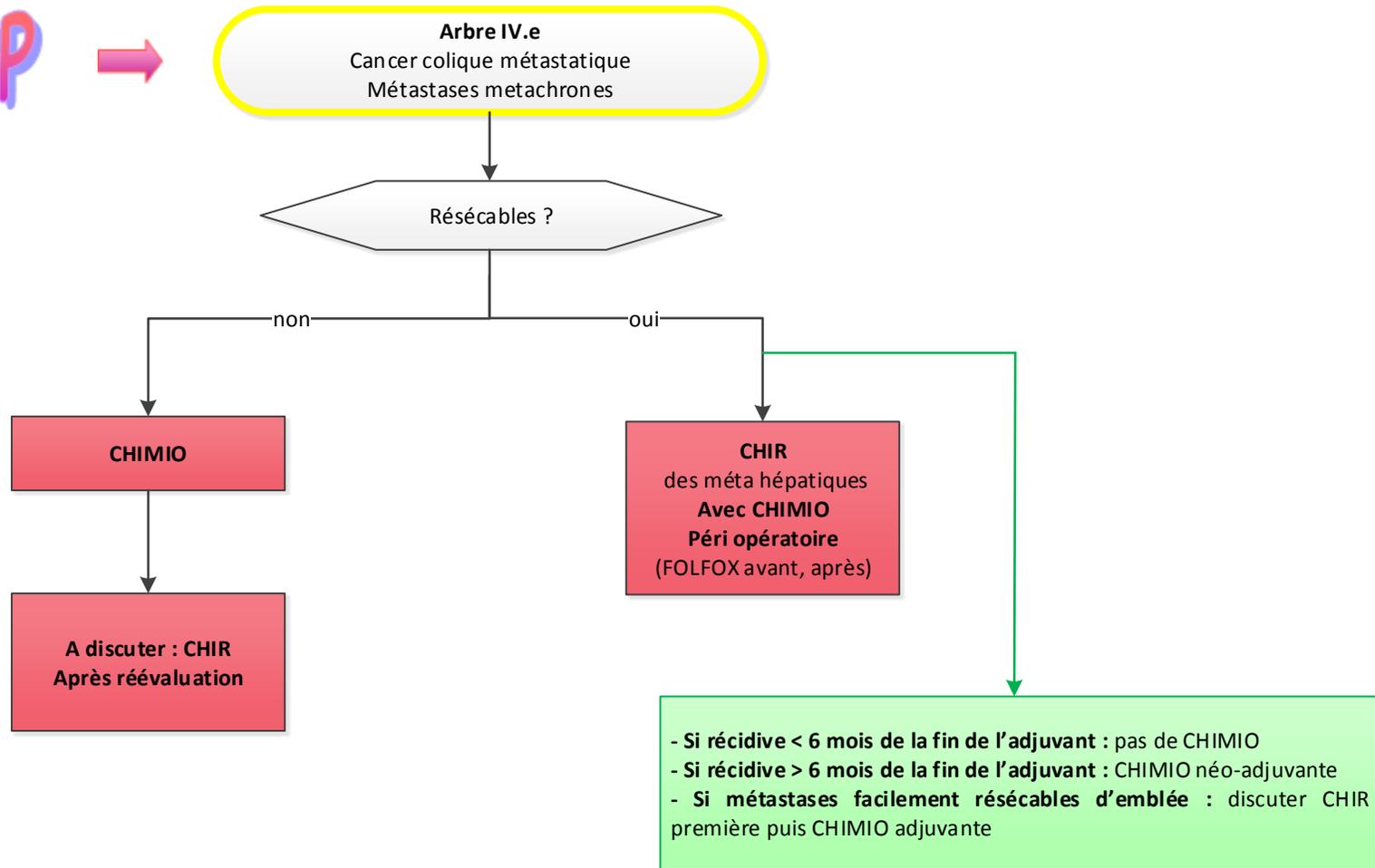


RCP →



👉 1 Essai Metasync  
👉 2 Essai STRATEGIC

RCP



# Annexes – Essais

---

## Annexe 1 : Essais En adjuvant et néo adjuvant

Essai ECKINOXE :

<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colon/32-prodige-22>

Essai PROPHYLOCHIP :

[http://k6.re/2\\_HZg](http://k6.re/2_HZg)

## Annexe 2 : Essais en métastatique

Essai METASYNC :

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

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)-

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=521>

## 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
- TEP-TDM en option à la recherche de métastases à distance (lésions douteuses sur l'imagerie conventionnelle, symptomatologie clinique (douleurs osseuses))

## 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  $\geq 4$  ganglions lymphatiques régionaux

- N2a Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

- N2b Métastase dans  $\geq 7$  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. Dworak<sup>1</sup> 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 chirurgical.

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/m<sup>2</sup> réparties en 2 doses matin et soir de 800 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.
- 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 discutée 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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/m<sup>2</sup>/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](mailto: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.

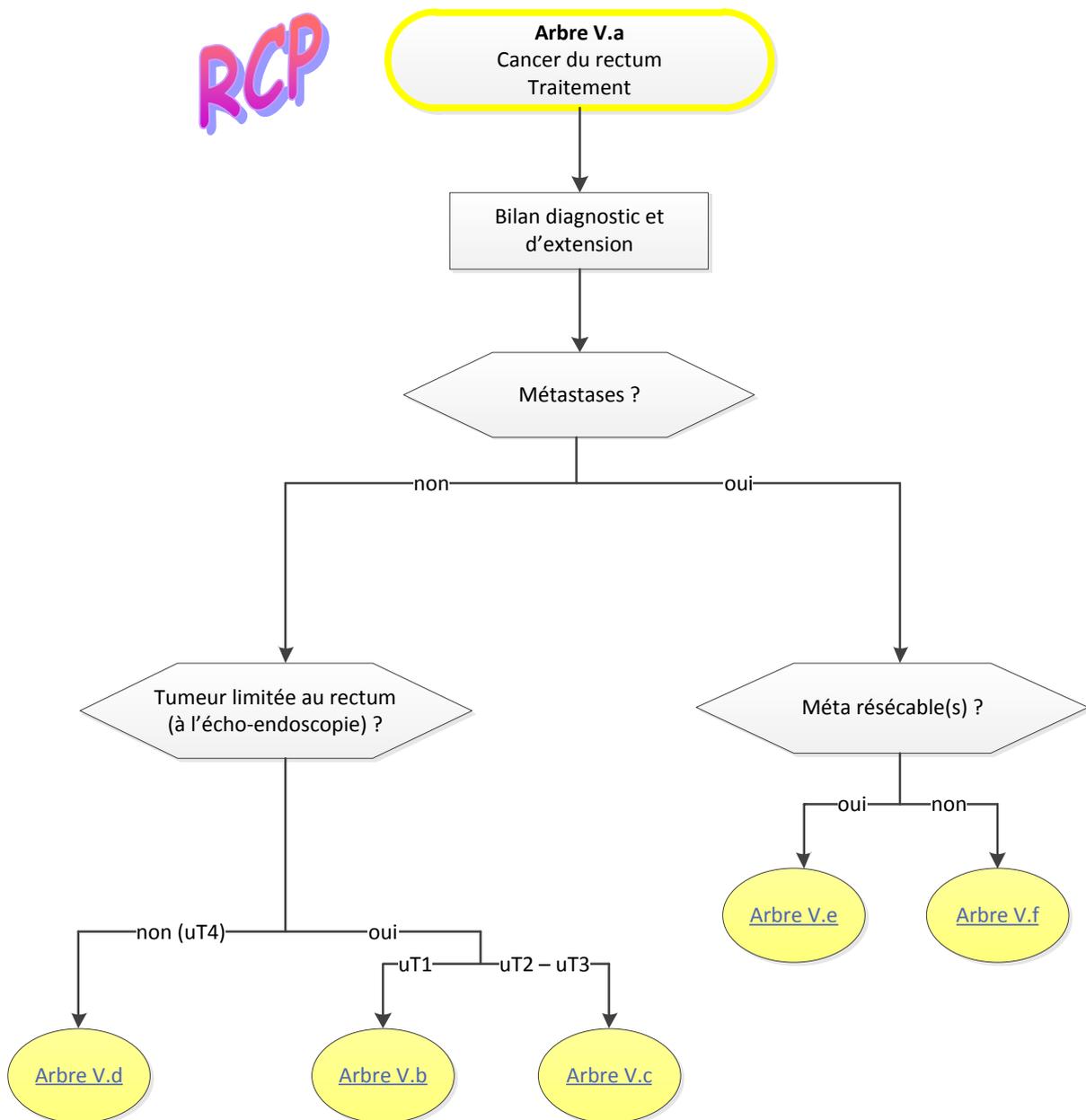
Les traitements palliatifs endocavitaires (laser, radiothérapie, électrocoagulation) et les prothèses expansives mises par voie endoscopique peuvent les éviter dans les cas favorables ou en retarder l'échéance.

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.

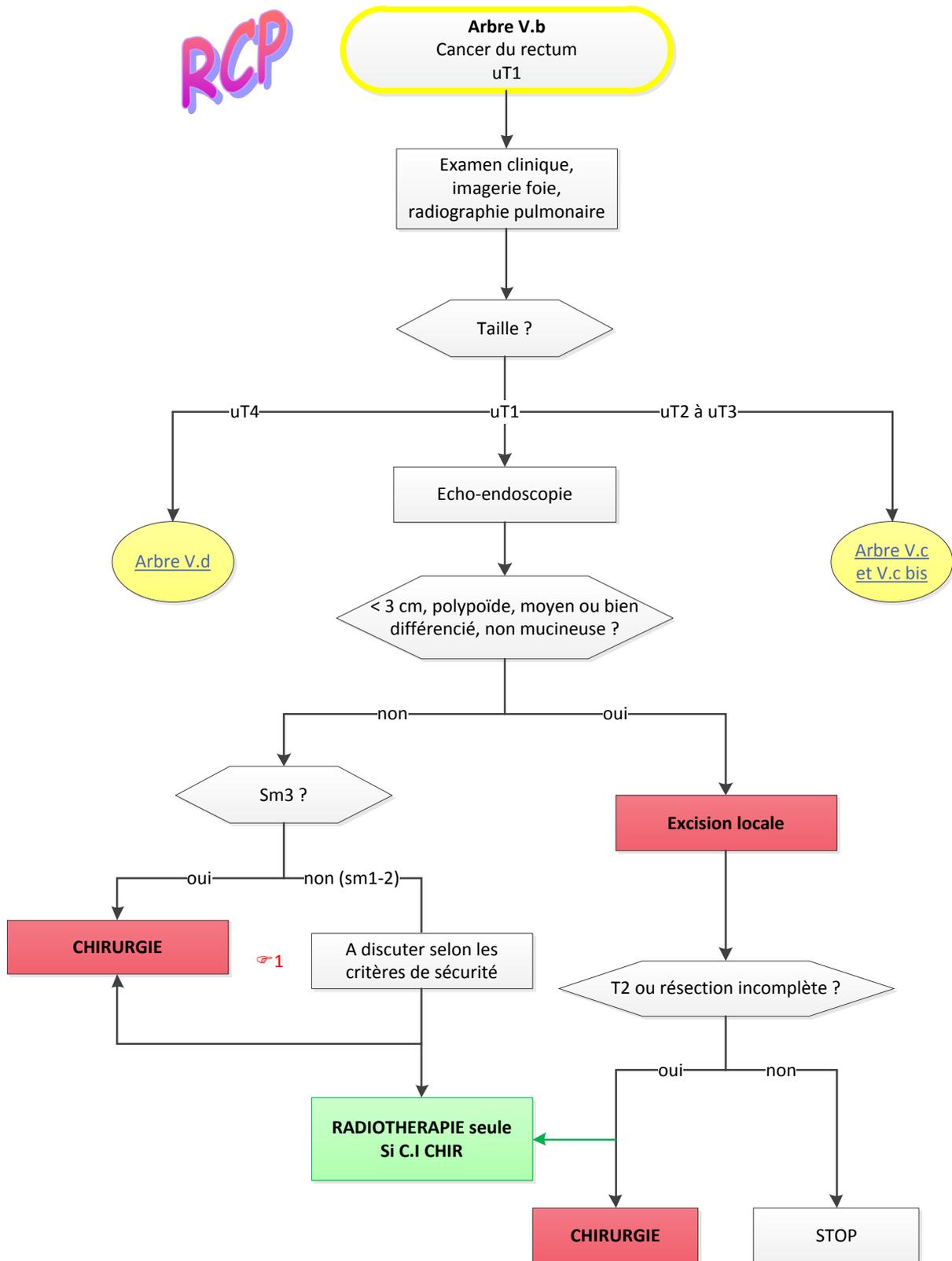
### En l'absence de traitement néoadjuvant (stade pTNM) :

- **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.

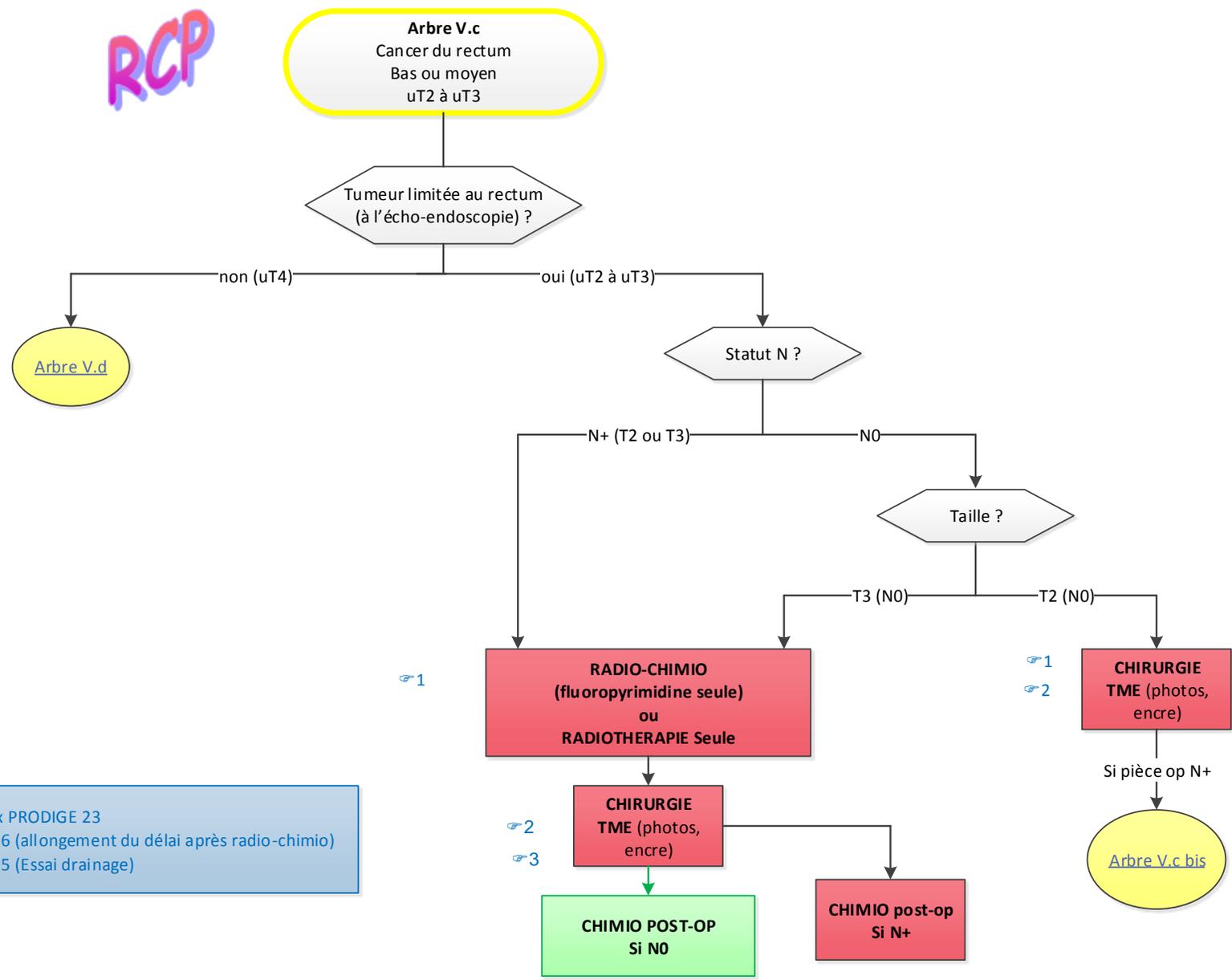
🔗 **Métastatique** : La stratégie thérapeutique doit être discutée en RCP dès la première ligne et systématiquement en cas de réponse objective.

RCP

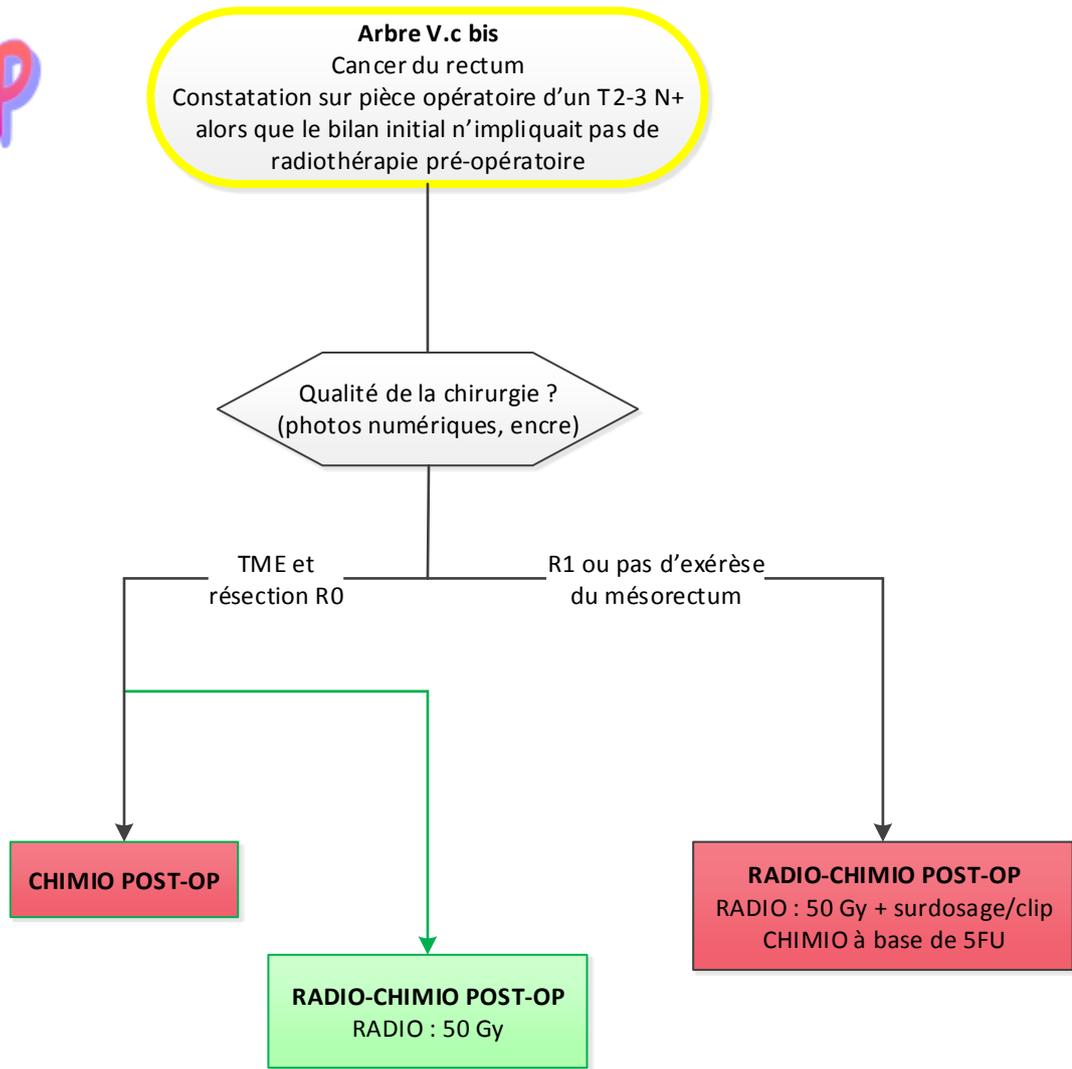


👁️ 1 : critères de sécurité : R0, différenciation, absence d'embol et budding

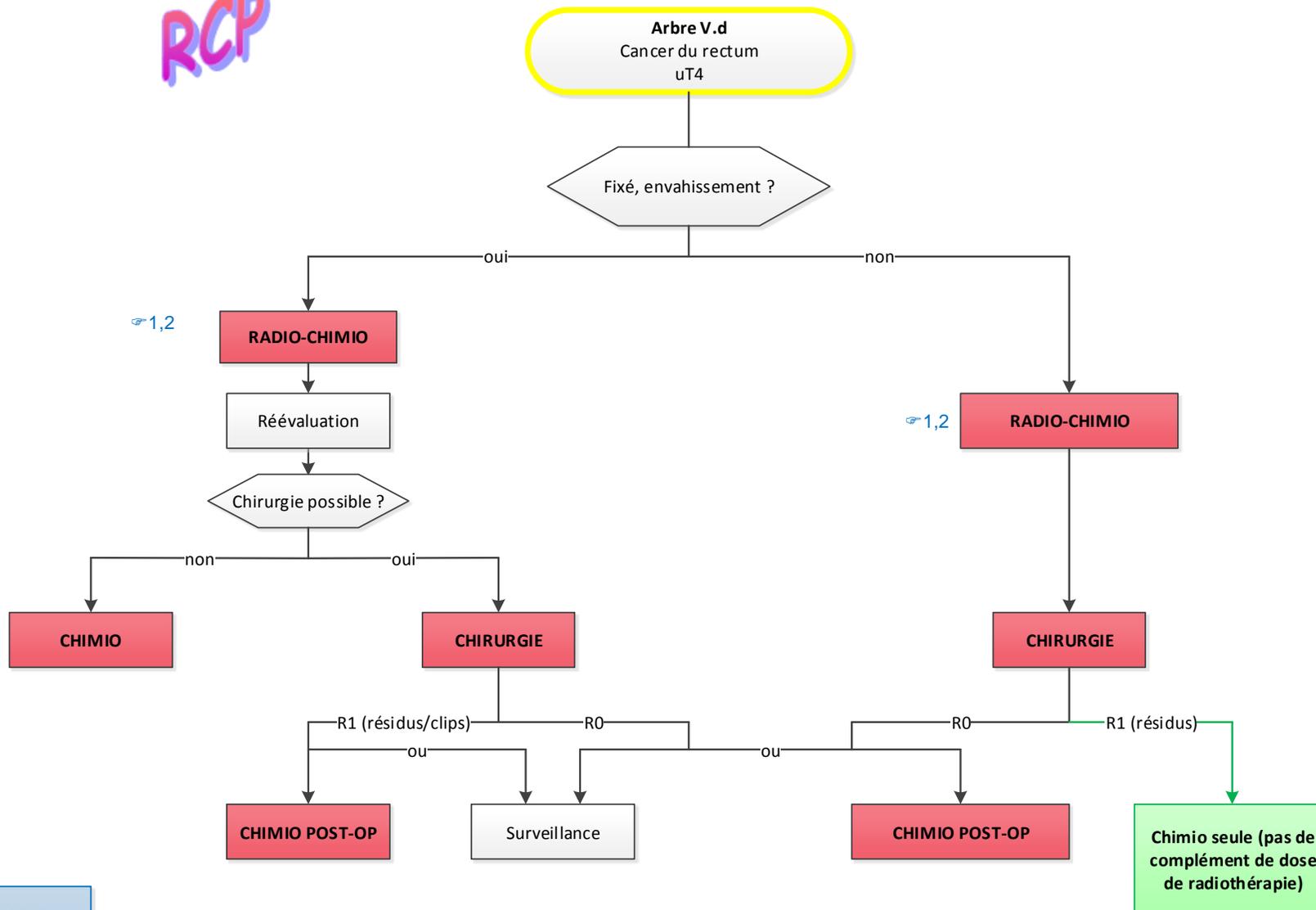
RCP



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



RCP

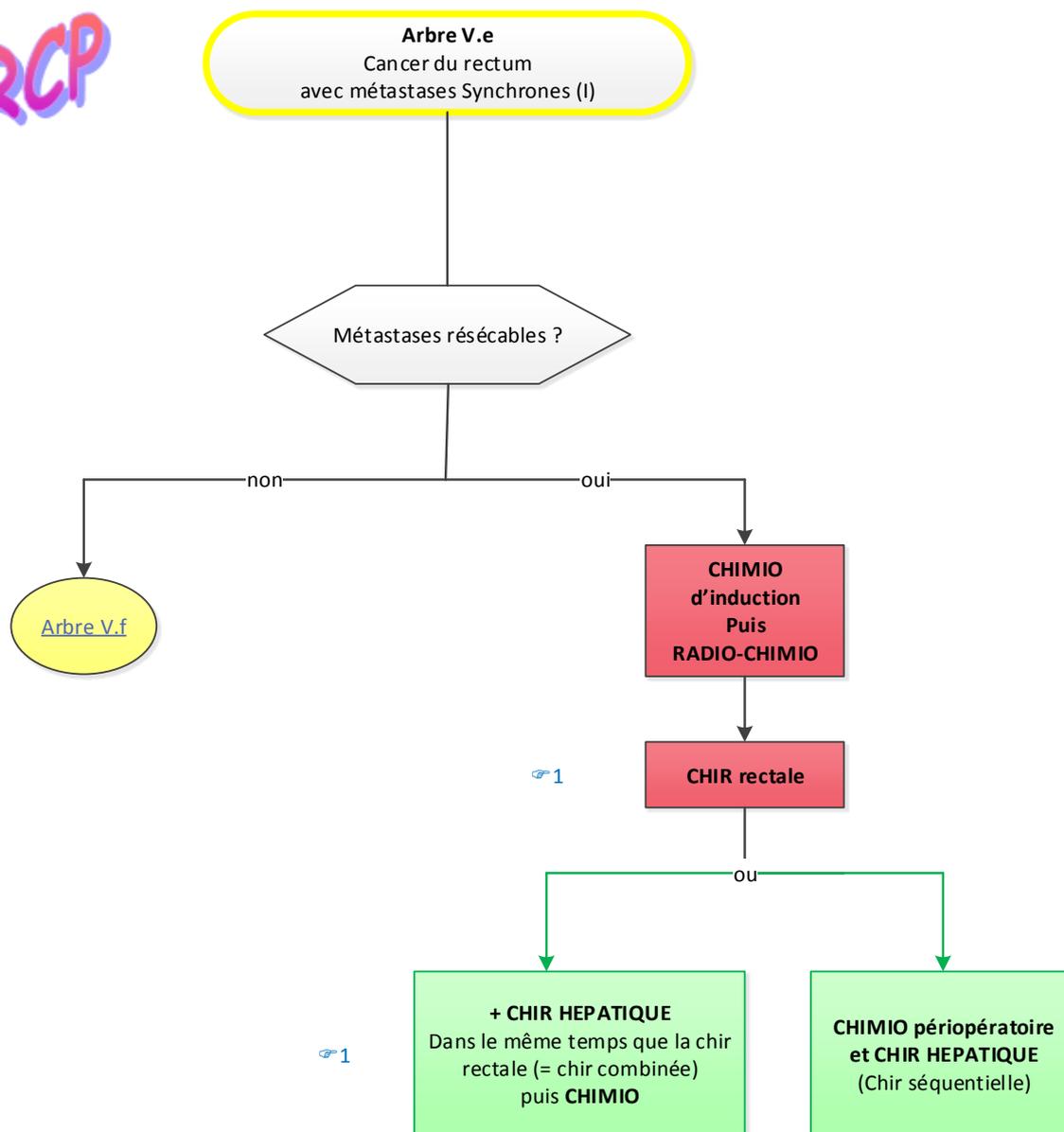


1 GRECCAR-4  
2 PRODIGE 23

# Traitement du cancer métastatique

## Métastases résécables

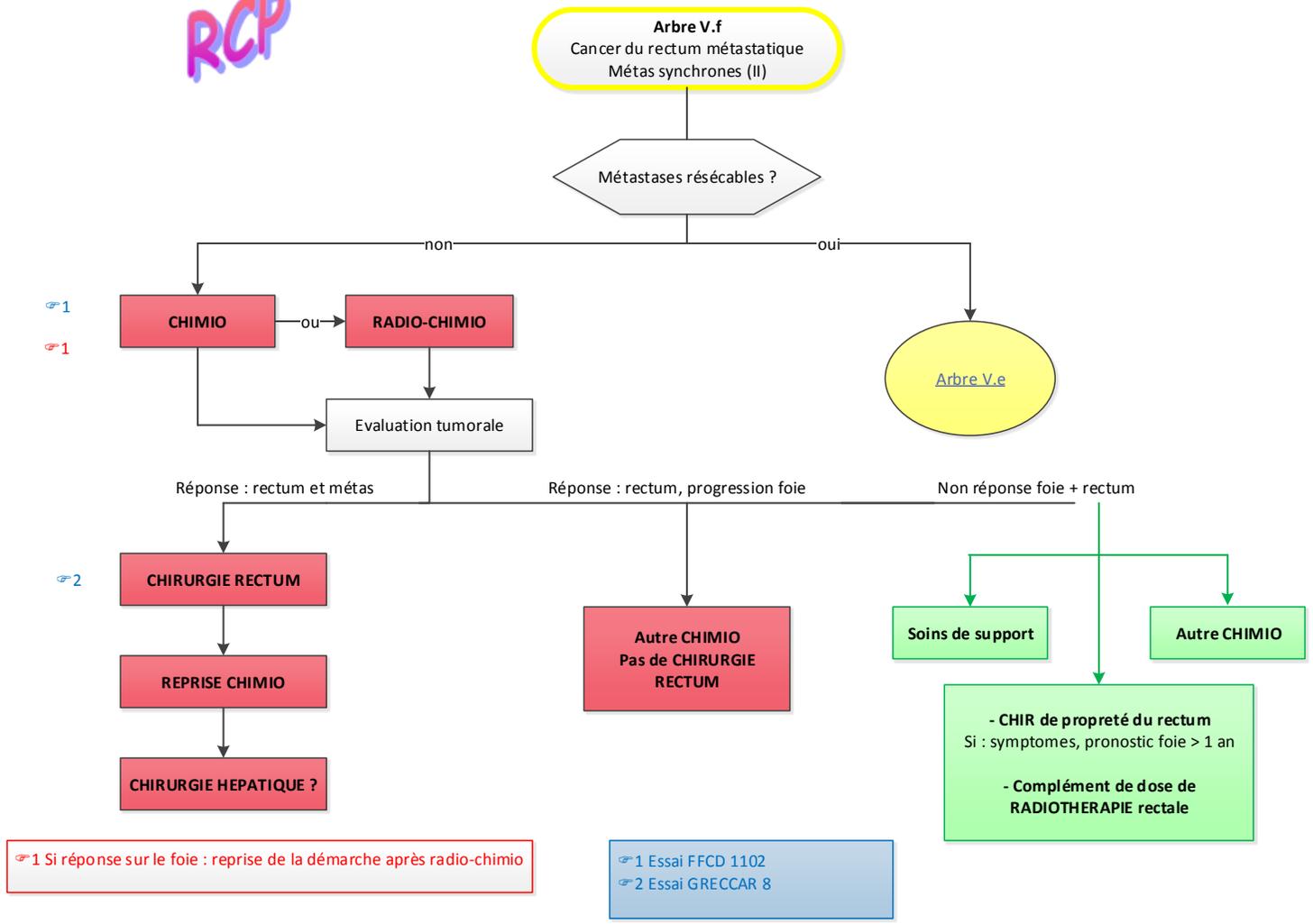
RCP



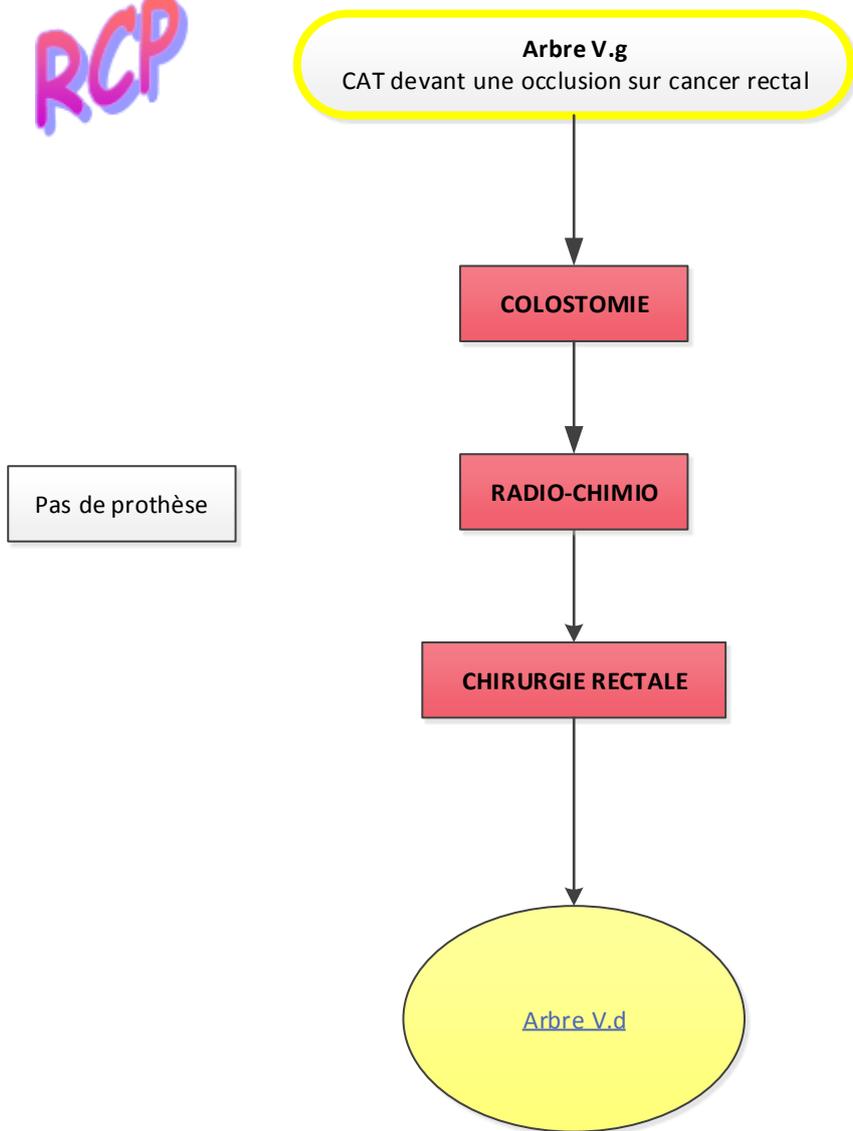
1 Essai Metasync

# Métastases non résécables

RCP



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.

	<b>Complet</b>	<b>Presque complet</b>	<b>Incomplet</b>
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 chirurgie<sup>1</sup> :**

- 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 recti<sup>2</sup> : 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

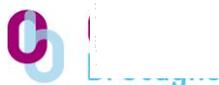
Postérieure  Latérale droite  Au-dessous réclinaison péritonéale

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 grade<sup>6</sup>
- Peu différencié
- Carcinome indifférencié
- Carcinome à cellules en bague à chaton
- Carcinome colloïde (mucineux)<sup>7</sup>
- Autre : .....

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

Niveau d'infiltration<sup>8</sup> : \* 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 chirurgicales<sup>9</sup> :**

- 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

**Extension<sup>10</sup> :**

- 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 : .....

**CONCLUSIONS<sup>11</sup>**

- 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

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02314182>

## Bilan

---

**Obligatoire :**

- Examen clinique complet
- TR, aires inguinales
- Examen gynécologique avec frottis
- Rectoscopie + biopsies
- TAP, IRM pelvienne

**Recommandé :**

- Sérologie HIV
- HPV sur biopsies
- TEP/TDM
- Biopsies inguinales si doutes

**Optionnel :**

- Coloscopie
- Echographie endo-anale
- Consultation oncogériatrique

## 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
<b>Stade 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Stade I</b>	T1	N0	M0
<b>Stade II</b>	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
<b>Stade IIIA</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
	T4	N1	M0
<b>Stade IIIB</b>	T4	N1	M0
	Tous T	N2-N3	M0
<b>Stade IV</b>	Tous T	Tous N	M1

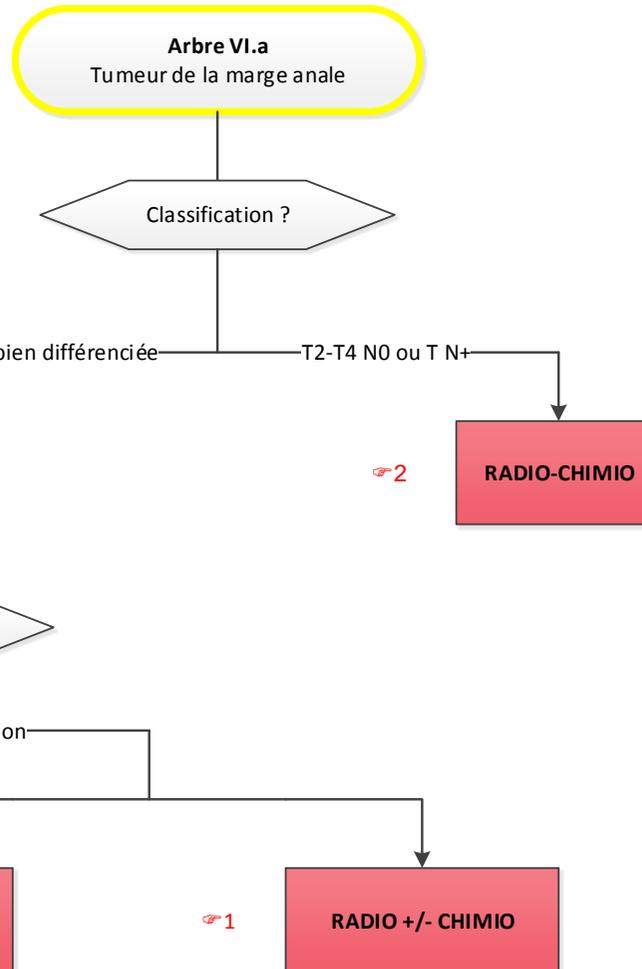
## Traitements

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

## Arbres décisionnels

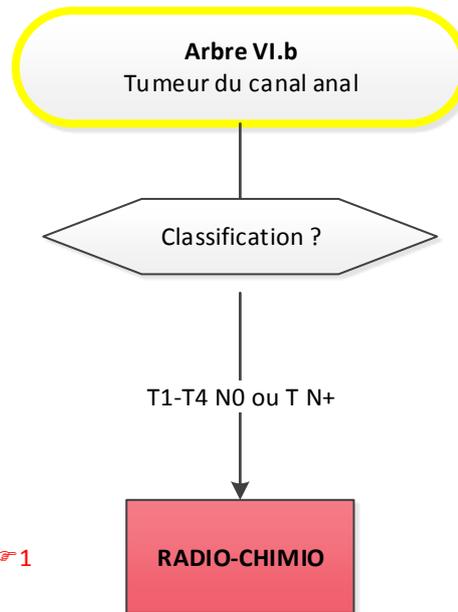
Voir les arbres décisionnels pages suivantes.

RCP



☞ 1 Voir radiothérapie page suivante, Chimio : 5 FU ou Capecitabine  
☞ 2 Mitomycine – 5 U + RT  
ou Mitomycine – Capecitabine + RT

RCP



1 Mitomycine – 5 U + RT  
ou Mitomycine – Capecitabine + RT

## Radiothérapie

- Traitement de préférence en radiothérapie 3D par modulation d'intensité.
- 45 Gy en 25 séances de 1,8 Gy au niveau du canal anal, du périnée, des aires ganglionnaires péri-rectales, iliaques internes bilatérales, inguinales
- Surdosage au niveau des sites visibles sur les examens radiologiques
  - Soit en radiothérapie 3C par modulation d'intensité
  - Soit en cas d'atteinte anale seule par curiethérapie ou faisceau périnéal direct
  - Doses de 9 à 16,2 Gy (1,8 Gy/séance)
- Si la tolérance au traitement est bonne, ne pas faire d'interruption entre l'irradiation pelvienne et le surdosage, sinon faire un arrêt de 2 semaines.

## Suivi post-thérapeutique

- Le statut de rémission ou non doit être établi six mois après le début du traitement car les réponses peuvent être très tardives.
- Examen clinique à 4 et 6 mois après le début du traitement.
- Avec en fonction du bilan initial, la réalisation à 6 mois d'une IRM et/ou d'un TEP/TDM.
- Si persistance de la maladie : biopsies avant la réalisation d'une chirurgie.
- Eviter de réaliser de multiples biopsies car il y a un risque d'ulcération torpide (5 % des AAP de rattrapage)
- Moins de 10 % de récurrence après les 3 premières années post-thérapeutiques

## Surveillance

- Clinique tous les 6 mois pendant 5 ans
- Anuscopie tous les 6 mois les 3 premières années
- Imagerie (IRM, TEP/TDM) une fois par an pendant les 3 premières années.

## 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 classer selon les scores de Child-Pugh 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 pts, III : 3 à 4 pts

## CLIP score (Cancer of the Liver Italian Program)

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

## BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

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

### ***Actuellement : critères AFP***

Critère		Points
<b>Taille maximale</b>	≤ 3cm	<b>0</b>
	3-6cm	<b>1</b>
	>6cm	<b>4</b>
<b>Nombre de nodules</b>	1-3	<b>0</b>
	>3	<b>2</b>
<b>AFP (ng/mL)</b>	≤ 100	<b>0</b>
	100-1000	<b>2</b>
	> 1000	<b>3</b>

***Patient dans les critères de transplantation si ≤ 2 points.***

# Traitement carcinome hépato-cellulaire

## Carcinome hépato-cellulaire sur cirrhose

Rappel : Classification pronostique de CHILD-PUGH

points:	1	2	3
Bilirubine ( $\mu\text{mol/l}$ )	< 34	34-51	>51
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Ascite	non	lame	importante
Temps Quick	>50%	40-50%	<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 :**

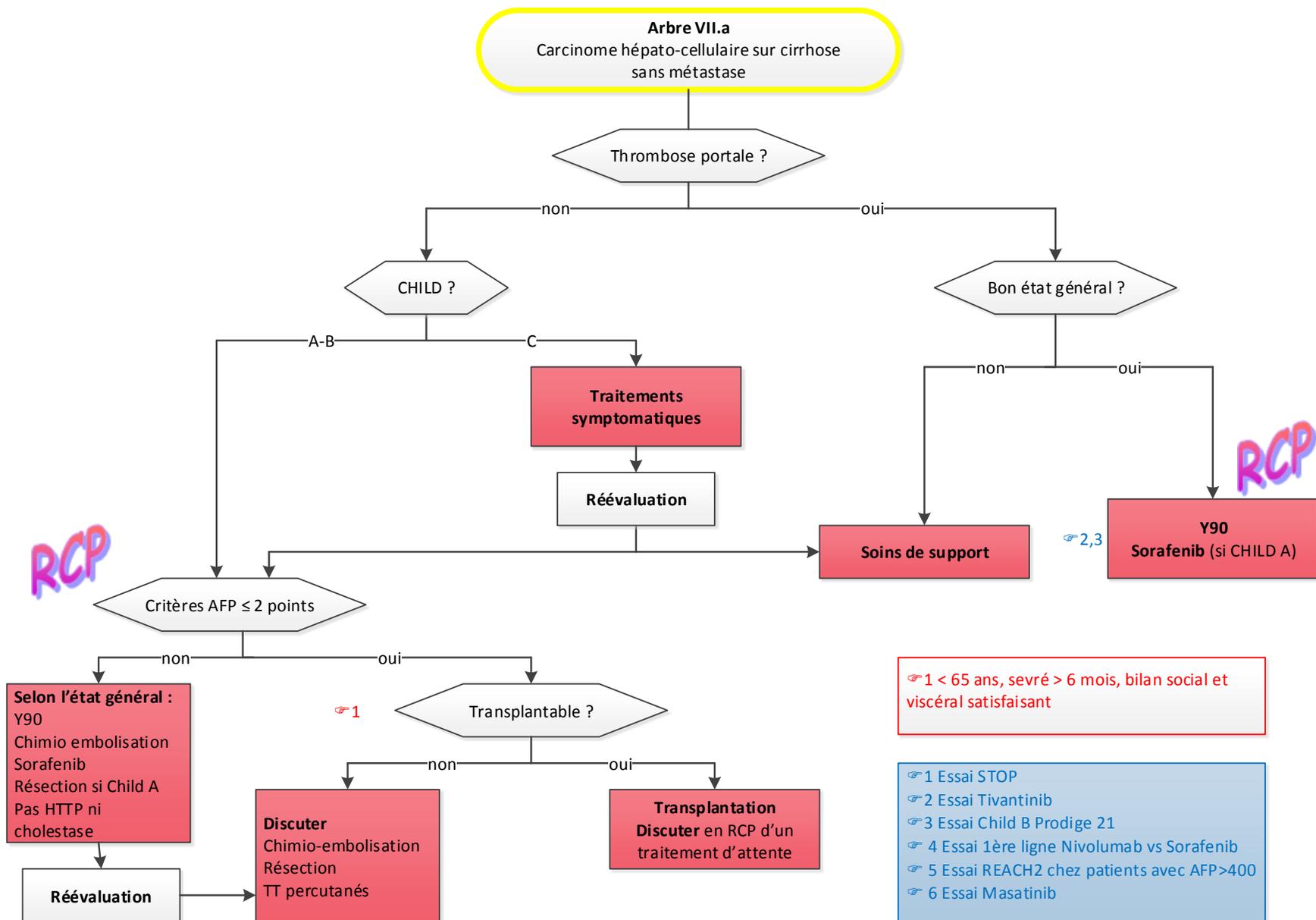
Les arbres décisionnels :

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

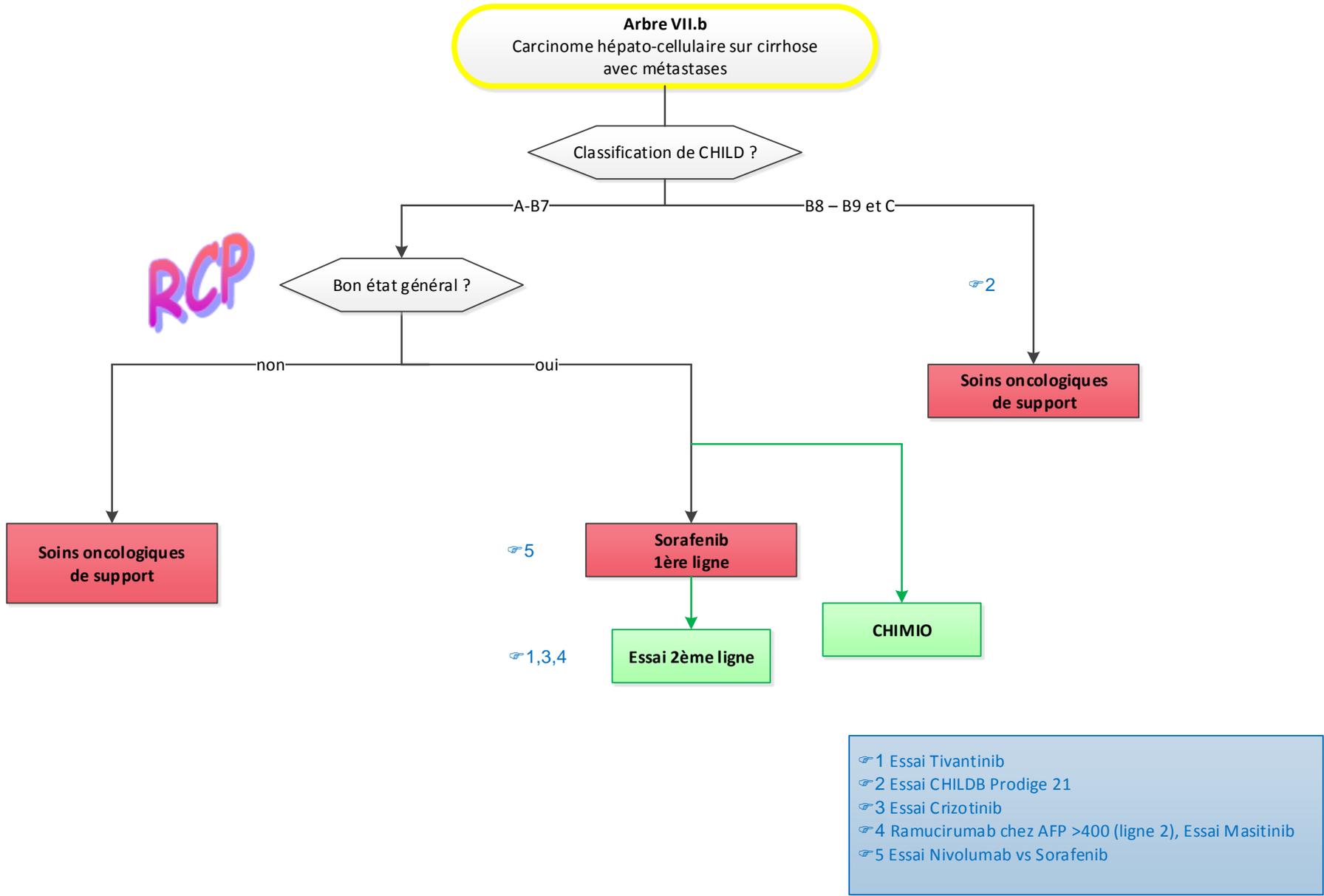
Arbre VII.b Hépato-carcinome sur cirrhose **avec** métastases

🔗 *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)**



RCP



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

- Biopsies :
  - ↳ foie non tumoral
  - ↳ tumeur
- Chirurgie si possible. La chirurgie n'a pas besoin d'être anatomique.
- Sinon discuter
  - ↳ Un traitement intra artériel (TACE, Y90)
  - ↳ une chimiothérapie (GEMOX, ECF, EOX)
  - ↳ Une biothérapie

# Annexes – Essais

---

## Essai PRODIGE 21

Chez patients CHILD B : surveillance vs sorafenib vs pravastatine vs sorafenib-pravastatine  
<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=17>

## Essai TIVANTINIB

Chez patient avec surexpression de MET.  
<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=322>

## Essai CRIZOTINIB

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=336>

## Essai STOP

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

## Essai Checkmate - 459

Première ligne : nivolumab vs sorafenib  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576509>

## Essai REACH2

Deuxième ligne chez patients avec AFP >400  
<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=1501>

## Essai Masatinib

Masatinib en 2<sup>ème</sup> ligne  
<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.html?trial=1261>

# 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

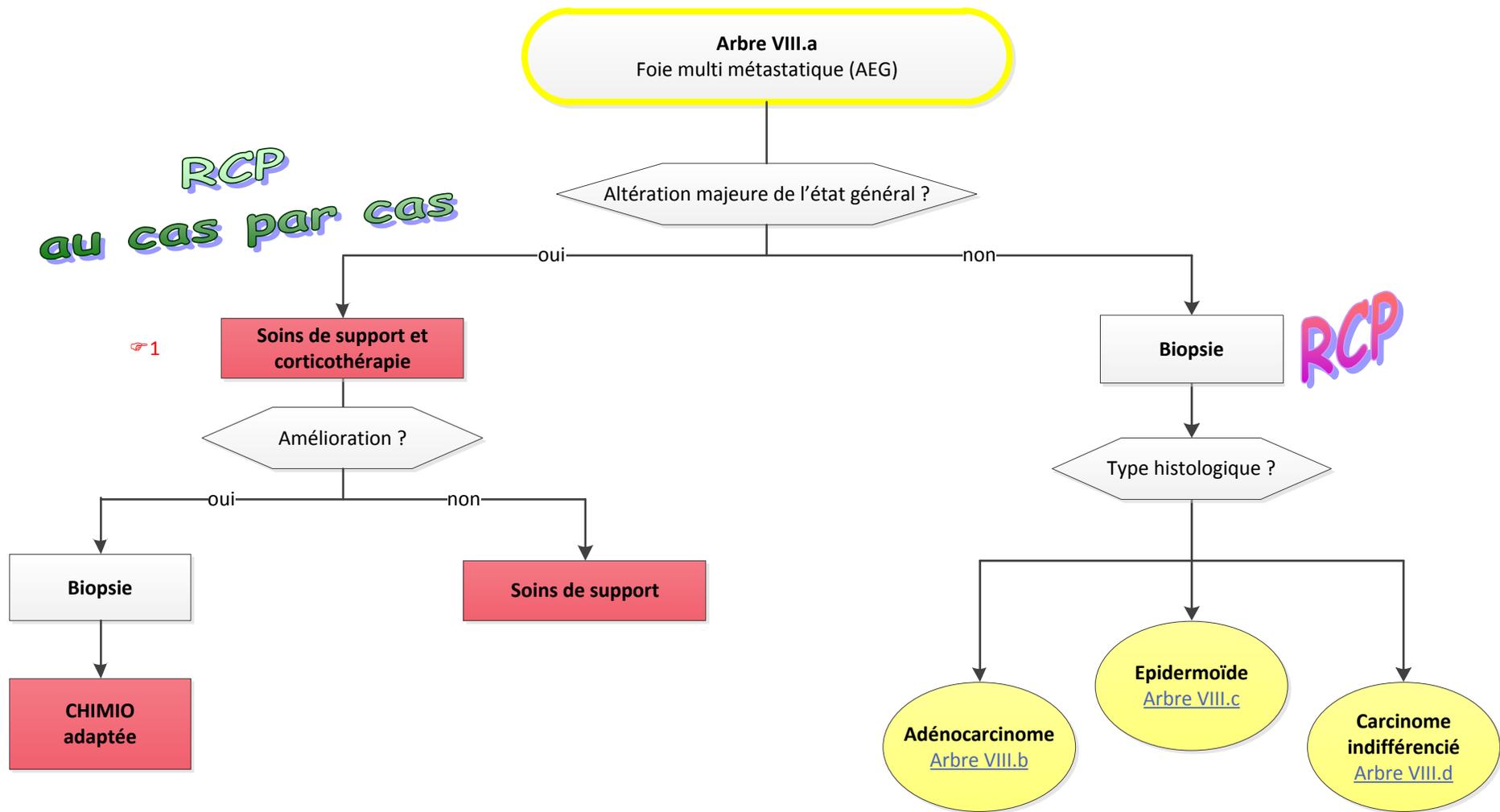
[Arbre VIII.d](#) : métastases hépatiques multiples d'un carcinome indifférencié

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

Biopsie foie tumoral / non tumoral :

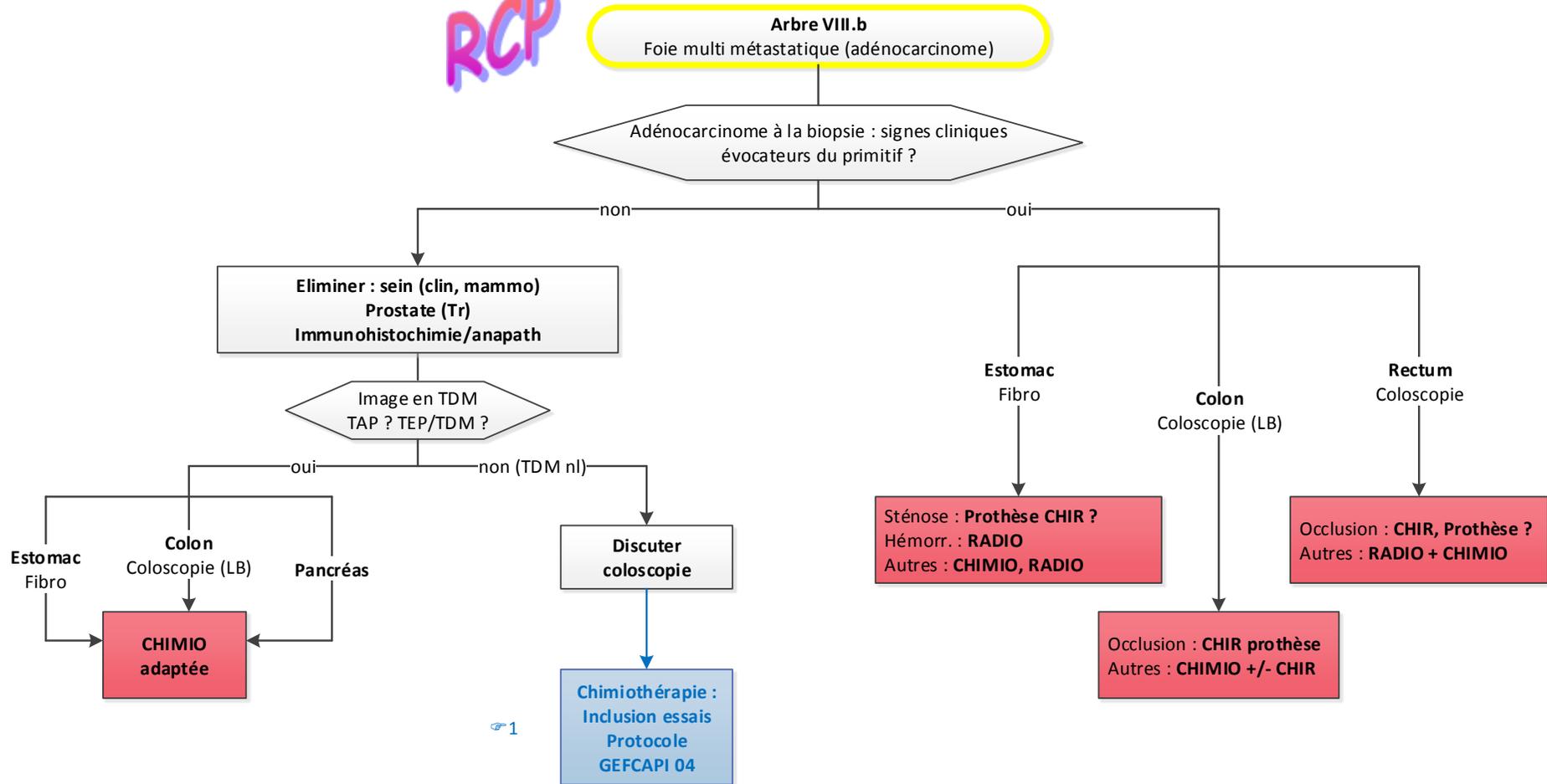
- conservation tissulaire moléculaire
- Protocole GEFCAPI 04
- Faire assez systématiquement recherche HER2 /mutation Braf ALK

RCP  
au cas par cas

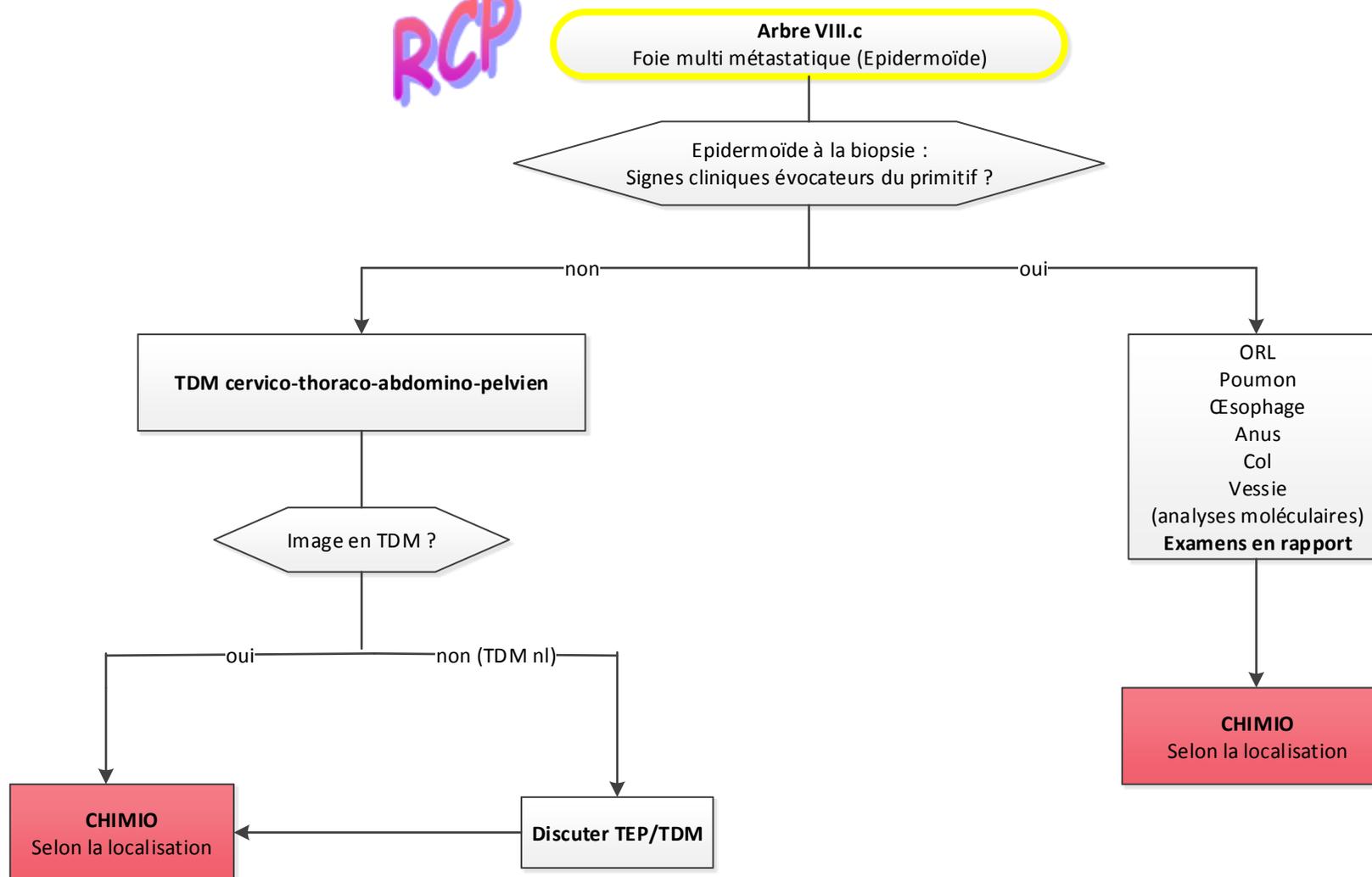


1 : corticothérapie forte dose IM ou IV (ex : solumédrol 120 mg IVx2 – 5 jours)

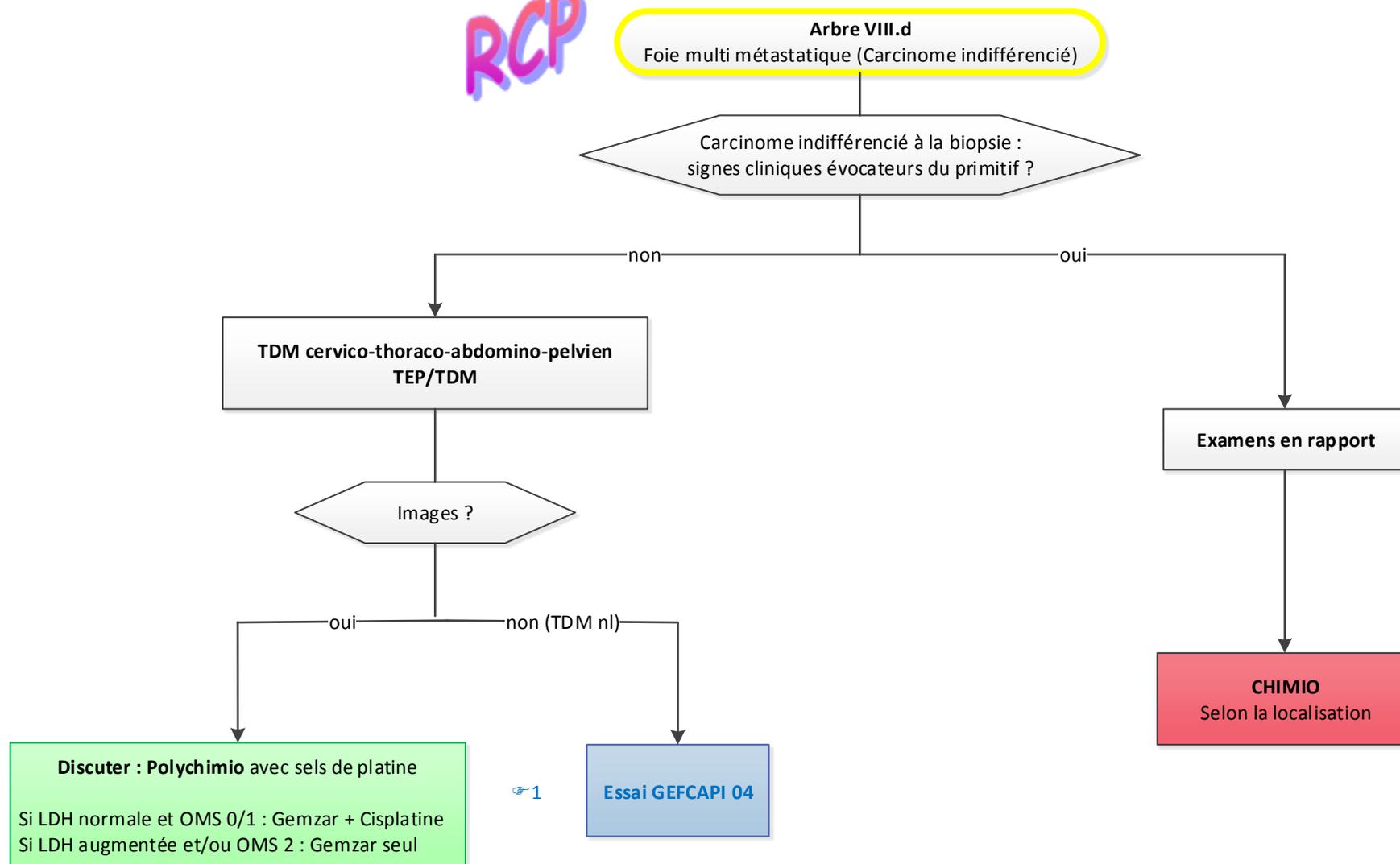
RCP



RCP



RCP



## Cholangiocarcinomes

---

### Cholangiocarcinome voies biliaires extra-hépatique

#### **Bilan**

Scanner thoraco-abdominal

Si chirurgie envisageable (Etat général, maladie localisée):

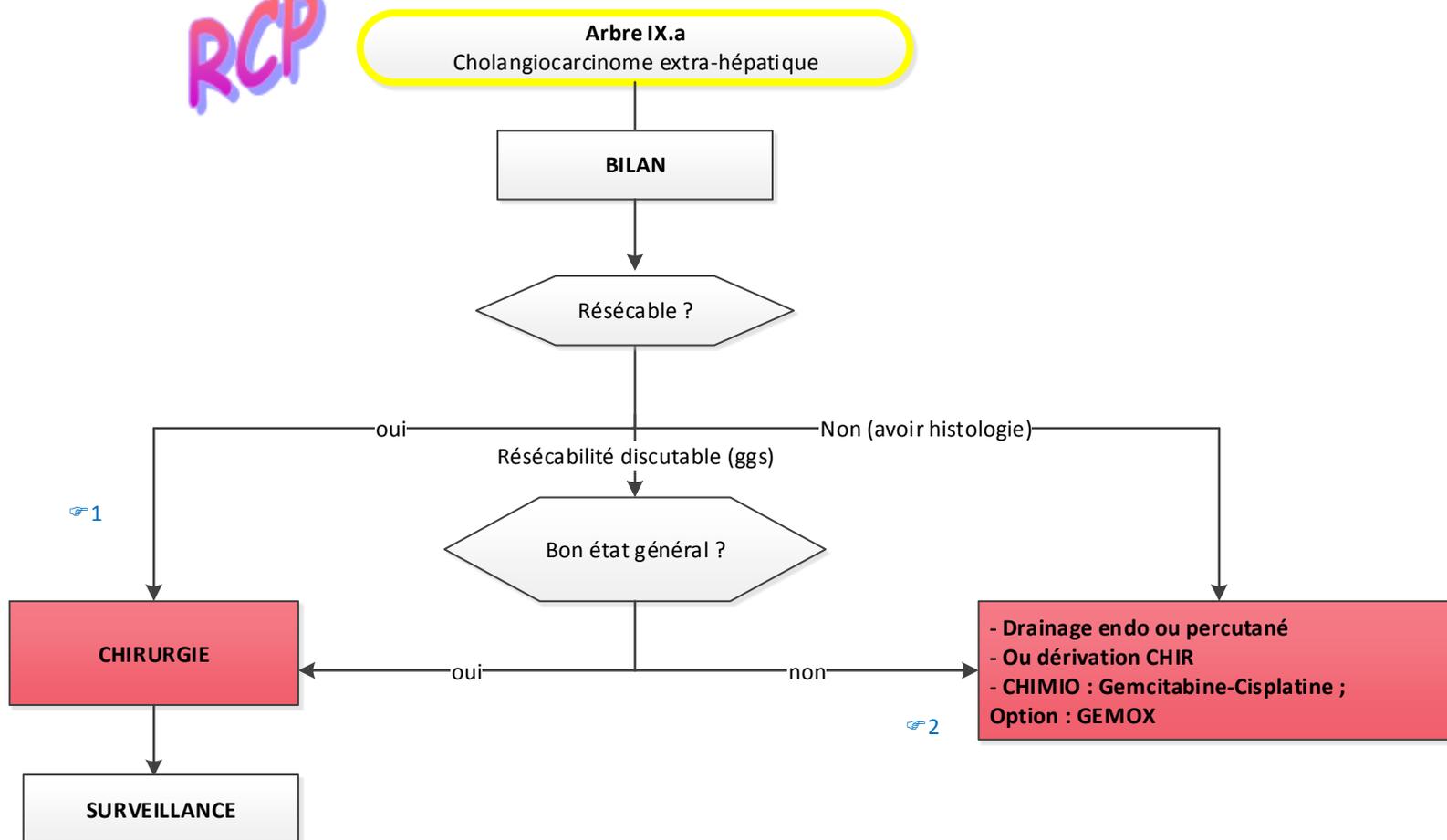
- Echo endoscopie (tiers inférieur)
- Bili IRM, si qualité insuffisante : exploration radiologique des voies biliaires (cholangiographie radiologie), pas de geste en endoscopie rétrograde si patient opérable et non infecté (risques infectieux ++)

#### **Arbres décisionnels**

Voir page suivante.

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

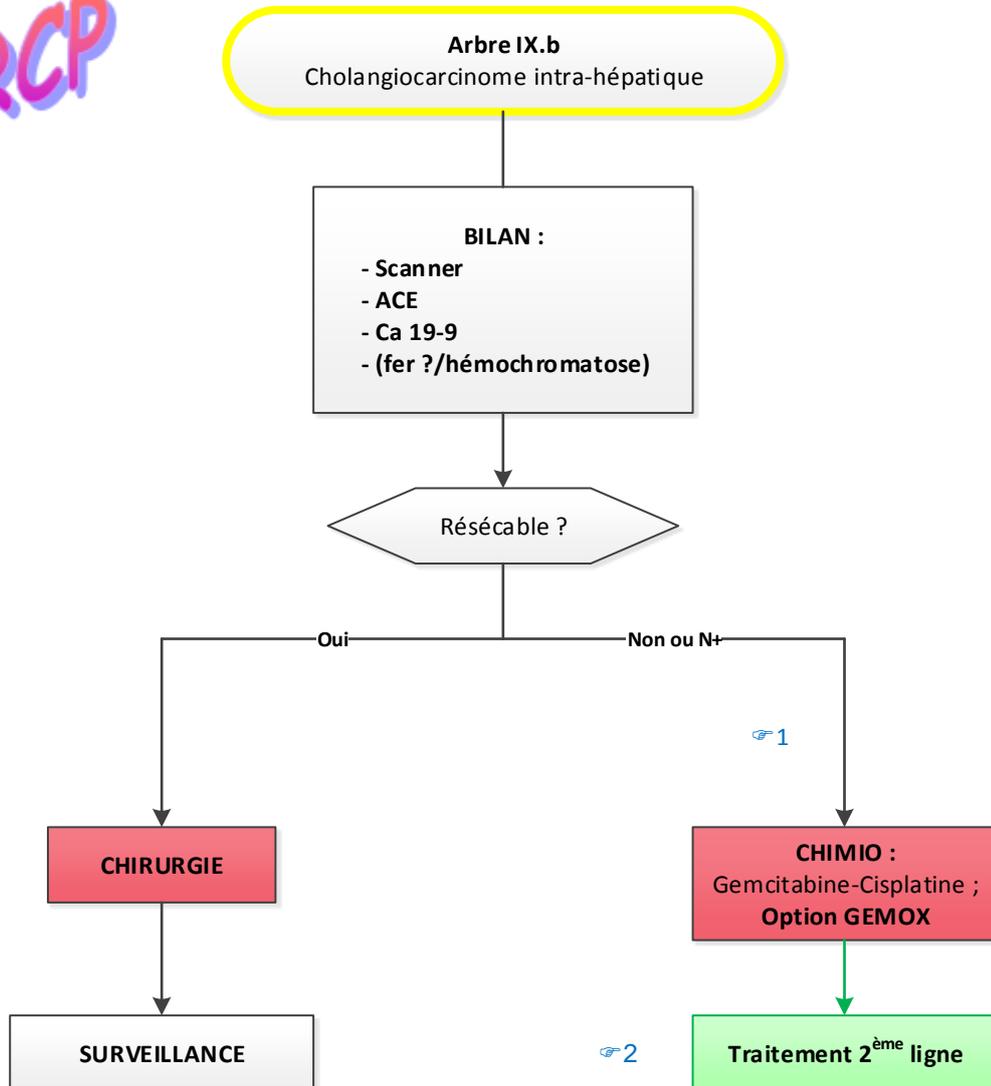
RCP



1 Essai Transplantation  
2 Essai AMEBICA

## 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 coelioscopie

- **Cholécystectomie : ana-path :**
  - ↳ si T1aN0 : suffisant
  - ↳ si T1b-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 coelioscopie première :**
  - ↳ reprise chirurgicale, ablation du ligament rond, toilette péritonéale
  - ↳ NB : Si issue de bile en per-opératoire et/ou exsufflation trocarts en place : hauts risques de récurrence

Adénocarcinome évolué :

- prothèse si ictère
- jeunes, bon état général : chimio Gemcitabine – cisplatine ou option : GEMOX
- soins palliatifs

## Tumeurs endocrines digestives

Les anatomopathologistes doivent faire sur pièce ou biopsie une immunohistochimie Ki67, un comptage des mitoses, positivité des 2 tests = chromogranne, 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**

### **Grade 1 :**

Architecture endocrinoïde typique avec :

- cellules régulières
- $\leq 2$  mitoses / 10 champs
- Ki 67  $\leq 2$  % tumeur localisée :

### **Grade 2 :**

Atypies cellulaires

Habituellement :

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

On notera aussi l'existence de tumeurs endocrines bien différenciées avec Ki 67 > 20%, dont la prise en charge n'est pas codifiée.

## **Carcinome endocrine peu différencié**

### **Haut grade de malignité :**

Architecture massive

Atypies cellulaires

Nécrose

> 10 mitoses / 10 champs

Ki67 > 20 %

Emboles 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/TDM FDG si grade 2 > 10 %, si T moyennement différencié et octreoscan négatif
- TEP dotatoc gallium (Angers, Nantes) surtout si primitif pancréas
- Si TE grade 3 : TEP/TDM FDG, TDM cérébral
- IRM hépatique si métastases hépatiques
- PET Gallium-DOTANOC et PET F-DOPA : options à discuter au cas par cas

## **Traitements**

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

En cas de prise en charge chirurgicale, cholecystectomie (risque de lithiase)

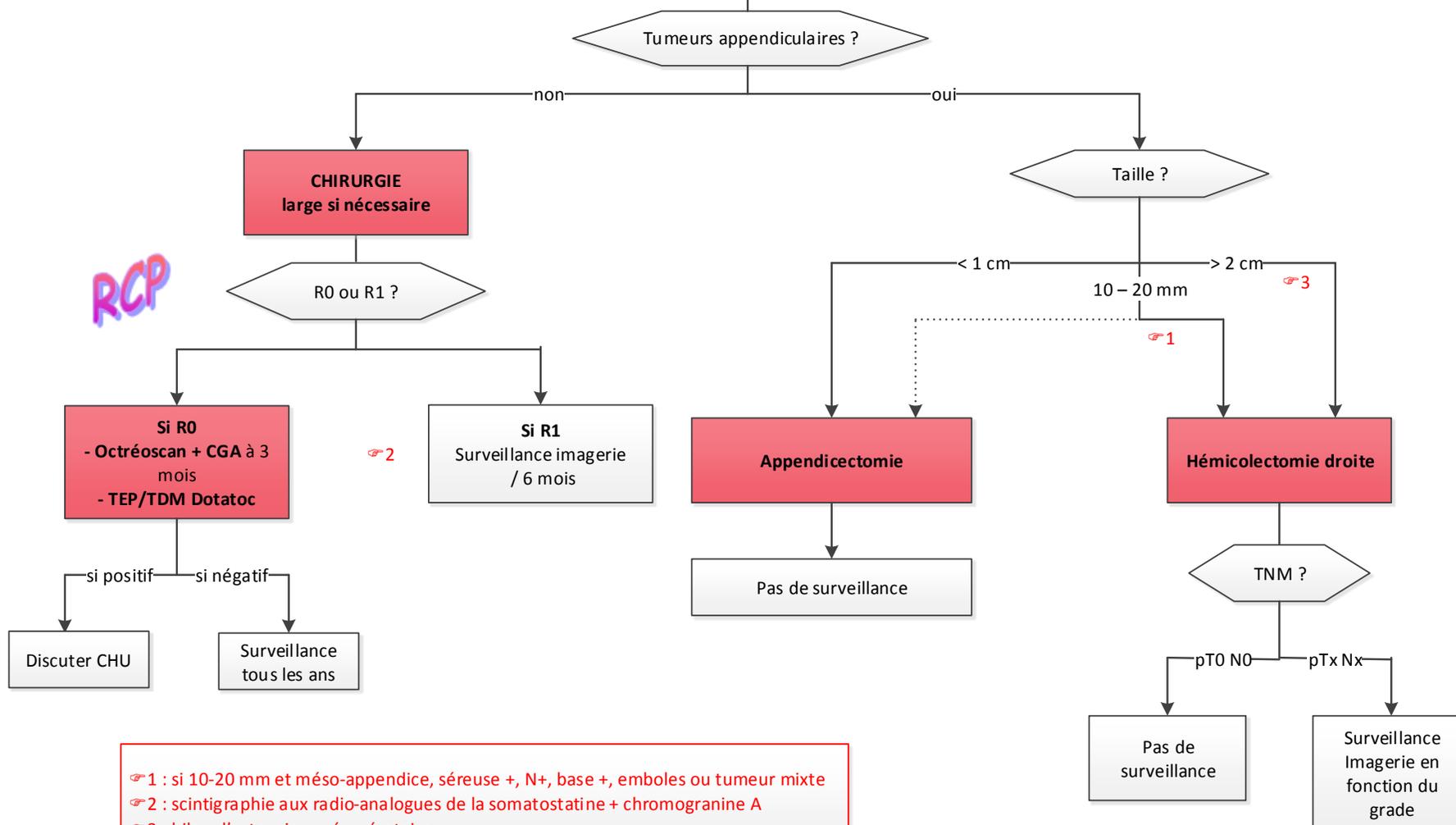
- **tumeurs endocrines bien différenciées du tube digestif**, localisées voir [Arbre IX.c1](#)
- **tumeurs endocrines bien différenciées du tube digestif**, métastatiques voir [Arbre IX.c2](#)
- **tumeurs endocrines bien différenciés du pancréas** voir [Arbre IX.c.3](#)
- **les tumeurs peu ou pas différenciées :**

### **A petites cellules :**

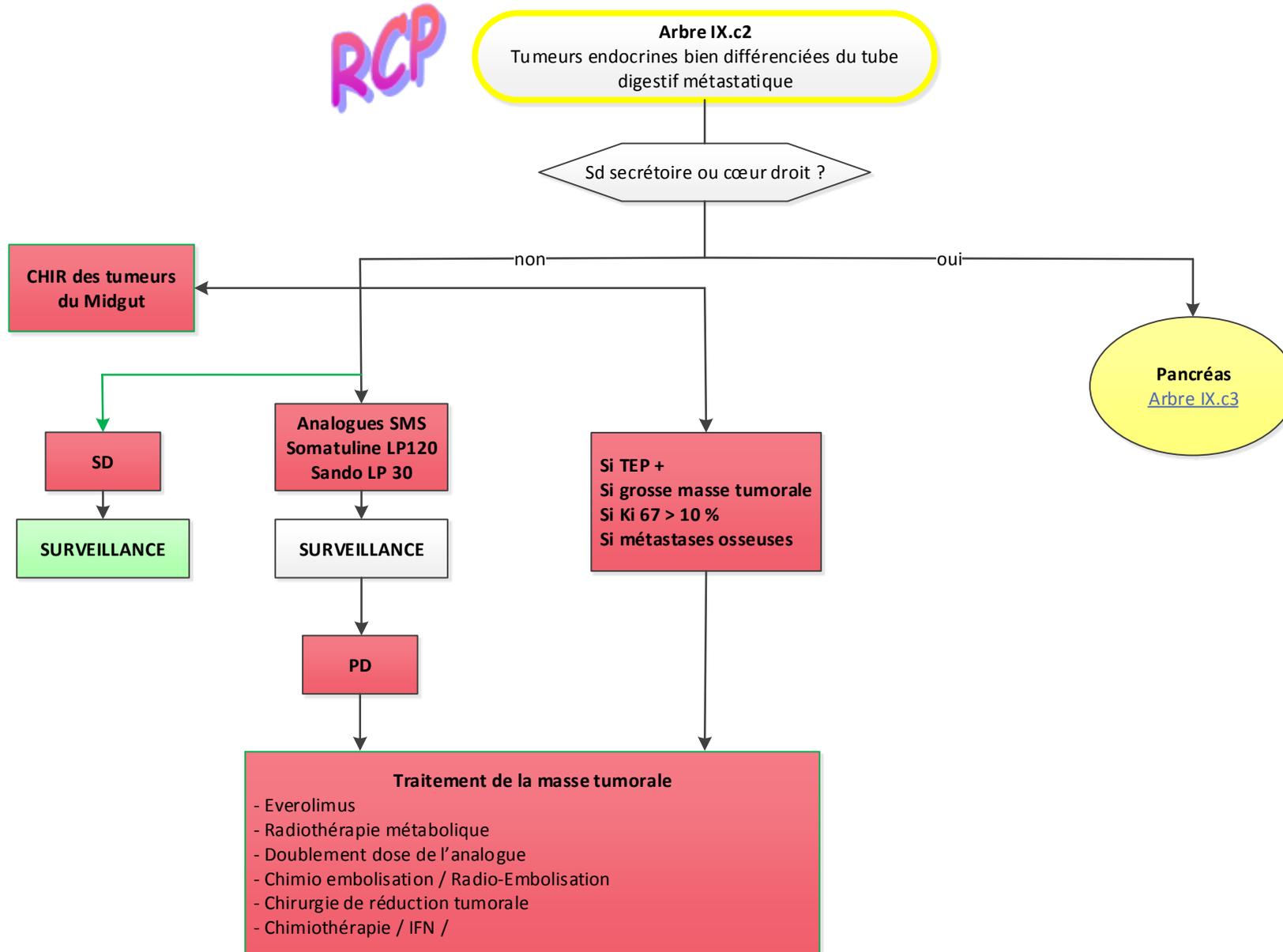
- Faire endoscopie bronchique +++
- Traiter comme une tumeur anaplasique :
- Chimiothérapie : VP16 + CDDP,
- seconde ligne = ADR + Endoxan, Topotecan, campto

RCP

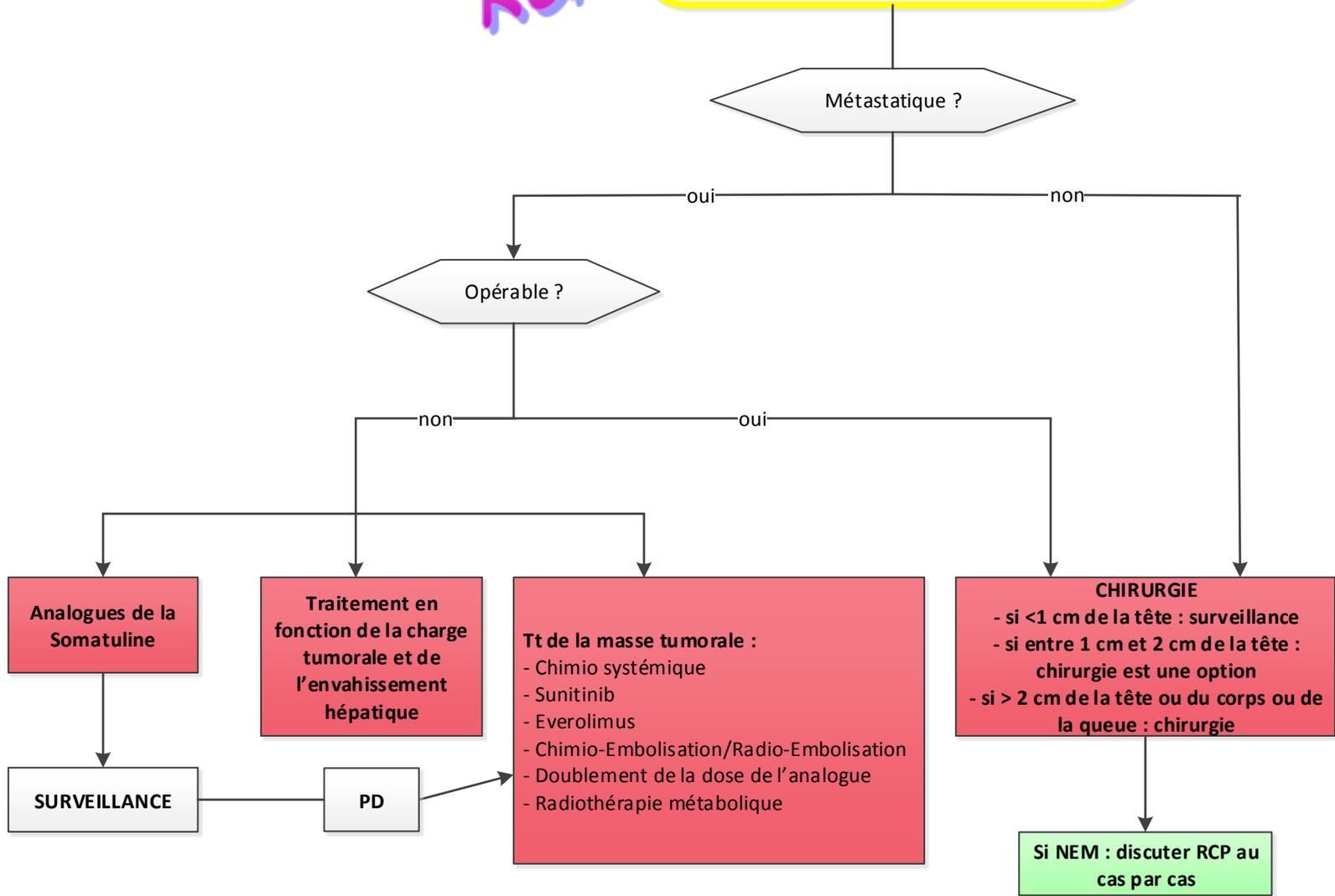
**Arbre IX.c1**  
Tumeurs endocrines bien différenciées du tube digestif



RCP



**Arbre IX.c3**  
Tumeurs endocrines bien différenciées du pancréas



# Tumeurs stromales ou GIST

**La stratégie thérapeutique relève d'une discussion systématique en RCP des tumeurs digestives: au diagnostic pour le traitement initial et à CHAQUE progression**  
**Enregistrement OBLIGATOIRE en RCP sarcome : référencement des cas au sein du Groupe Sarcome Français (GSF)**

## Epidémiologie :

Les tumeurs stromales digestives (ou GIST = *gastrointestinal stromal tumors*) sont de loin les plus fréquents des sarcomes des tissus mous. Elles prennent leur origine au niveau des cellules de Cajal (plexus myentérique) du tractus digestif. 60% des GIST se développent au niveau gastrique, 30% au niveau du grêle, 5% au niveau duodénal, 4% au niveau du rectum. De rares GIST surviennent au niveau du colon, de l'appendice, de l'œsophage ou des tissus mous intra-abdominaux extra-gastro-intestinaux (épiploon, mésentère, rétropéritoine). Ces dernières sont alors appelées E-GIST mais ce pourrait en partie être des métastases de primaires non-identifiés. Les métastases de GIST surviennent le plus souvent au niveau du foie, du péritoine et de l'épiploon. Les sites métastatiques extra-abdominaux sont tardifs et plus inhabituels (poumons, os, tissu sous-cutané, muscles). Les GIST sont rarement à l'origine de métastases ganglionnaires (<5%).

Environ 60% des GIST sont curables par chirurgie seule. 10-20% des patients présentent des métastases lors du diagnostic initial. 40% des tumeurs localisées initialement donneront ultérieurement des métastases. La clinique est aspécifique.

Incidence : 0.7-1.5 nouveaux cas/100'000 habitants/an; prévalence : 130 cas/1'000'000 habitants. Tous âges mais > 80% après 50 ans. Rare avant 20 ans (0.4%) et alors souvent associés à un syndrome prédisposant.

## Diagnostic :

Si possible endoscopique écho-guidé, sinon sous contrôle scannographique  
 Fixer tissu dans du Formol a 4%.

Dans le cas d'un diagnostic initial de GIST posé par un institut d'anatomopathologie non-expert, un deuxième avis d'expert (Dr N STOCK CHU Rennes) doit être effectué. Du tissu tumoral doit être conservé à long terme.

Ces tumeurs expriment (en immunohistochimie) dans 95% des cas C-KIT (ou CD117) et/ou DOG-1

## Analyse génomique :

Le type de mutation a une valeur pronostique et surtout prédictive de réponse au traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase. La définition du génotype est OBLIGATOIRE.

80% des GIST présentent des mutations du gène *KIT* : exon 11 (65%), exon 9 (10%), exon 13 (1%), exon 17 (1%). 10% des GIST non-mutées au niveau de *KIT* ont des mutations de *PDGFR alpha* : exon 18, rarement exons 12 ou 14. Les mutations de *KIT* et *PDGFR* sont mutuellement exclusives. 10% des GIST sont dites "wild-type" (dont la majorité sont des "SDH-déficient GIST"), sans mutation de *KIT* ni de *PDGFR alpha*.

	Examen	Optionnel	Signification
<b>Diagnostic</b>	KIT exons 8, 9, 11, 13 et 17  PDGFR alpha exon 12, 14, 18	Si KIT/PDGFR alpha wild type : - BRAF V600 (4% des GIST dites wild type) - immunohistochimie SDH-B (sous unité B de la succinate deshydrogénase) si jeune, femme, GIST estomac, paragangliomes associés → but : orientation essai clinique dédié anti SDH-B	- <b>Mutation exon 9 : sensibilité diminuée à l'Imatinib, dose recommandée de 800mg/j, mauvais pronostic</b> - <b>Mutation D842V exon 18 PDGFR alpha : résistance primaire à l'Imatinib</b> - Del 557 ou 558 exon 11 KIT : pronostic intermédiaire (meilleur que pour exon 9 mais inférieur aux autres mutations de KIT)
<b>Récidive</b>	KIT exons 8, 9, 11, 13 et 17 PDGFR alpha exon 12, 14, 18	BRAF V600	- Idem pour mutation exon 9 et D842V exon 18 PDGFR alpha - <b>Mutations exons 13/14 KIT : préférer Sunitinib au Regorafenib</b> - <b>Mutations exon 17 KIT : préférer Regorafenib au Sunitinib</b> - Discuter RAF- inhibiteur si mutation BRAF V600

### Bilan d'extension :

CT-scan thoraco-abdominal et IRM hépatique sont suffisants. L'IRM est particulièrement sensible pour les métastases hépatiques.

Le FDG-PET est utile pour le staging et pour évaluer précocement la réponse au traitement par tki, en particulier en cas de traitement néoadjuvant

### Traitement des formes localisées :

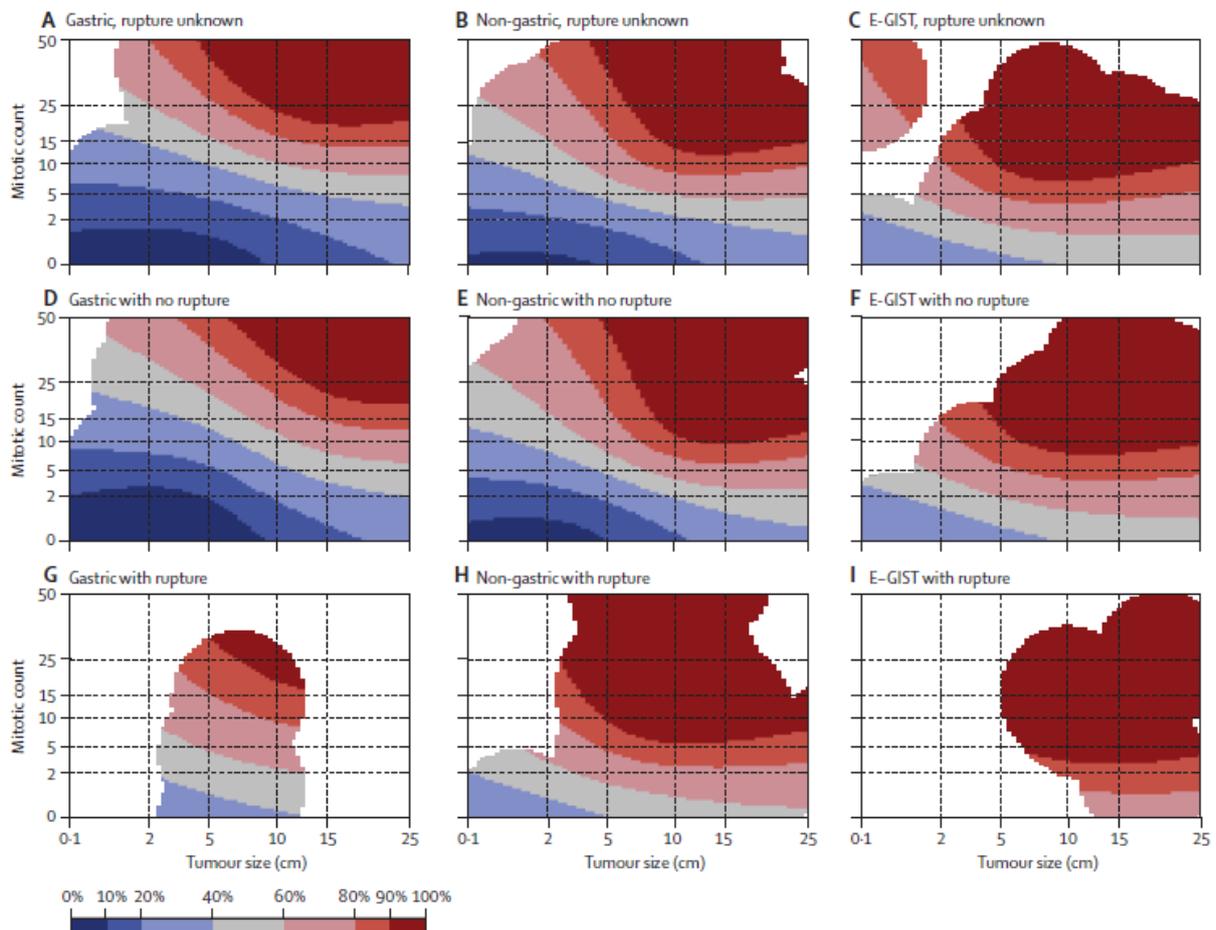
#### → Chirurgie : traitement de référence

<b>Micro-GIST et GIST &lt; 2 cm</b> Les GIST < 1 cm sont aussi appelés « Micro-GIST », souvent découvertes fortuitement	<b>Toute localisation sauf le rectum / septum recto-vaginal</b> - Les GIST de < 2 cm histologiquement prouvés sont en principe excisés par chirurgie ou endoscopie ou alors observés par endosonographie/CT/IRM aux 6-12 mois si leur résection implique une morbidité opératoire disproportionnée par rapport au risque de progression, qui est généralement faible pour ces petites lésions. Résection en cas de croissance ou développement de symptômes. <b>Localisation rectale et septum recto-vaginal</b> - Résection chirurgicale systématique
<b>GIST &gt; 2 cm</b> Les GIST prouvées et tout nodule impossible à biopsier de > 2cm devraient être réséqués sans curage ganglionnaire.	<b>Résection endoscopique</b> Une résection endoscopique est à éviter car R0 est difficile à obtenir. <b>Résection chirurgicale</b> Le but du traitement chirurgical est la <b>résection complète en tissu sain</b> (R0, cela correspond à une marge macroscopique de 1-2 cm) <b>sans rupture</b> intra-opératoire de la pseudocapsule. <b>DEBULKING CONTRE-INDIQUÉ !</b> <u>Toute rupture tumorale intra-opératoire doit être documentée dans le protocole opératoire et signifie automatiquement un pronostic équivalent à une maladie métastatique ou à une chirurgie R2 (médiane = 17 mois)</u> Principes de la chirurgie des sarcomes : monobloc, élargie aux organes de voisinage, exérèses segmentaires (plutôt que cunéiformes), <b>Les GIST du rectum ou du septum recto-vaginal</b> ne devraient pas être traités par simple excision locale, car des marges négatives sont difficile à obtenir, sauf s'ils répondent à un traitement préopératoire par imatinib. <b>La résection laparoscopique</b> peut être considérée SI CHIRURGIEN EXPERT pour les GIST de la paroi gastrique antérieure, de l'intestin grêle et du rectum. La taille joue un rôle important dans la sélection des patients car le risque de rupture tumorale augmente avec la taille de la masse (à réserver aux GIST <5cm). La pièce opératoire doit être extraite de la cavité abdominale dans un sac protecteur. La combinaison laparoscopie + endoscopie augmente le taux de résection R0 des GIST gastriques <b>En cas de résection R1</b> , une reprise chirurgicale devrait seulement être effectuée si le site de maladie résiduelle microscopique peut être identifié et l'intervention n'a pas de morbidité majeure. Il n'a pas été démontré formellement que la survie globale était moins bonne en cas de résection R1 versus R0.  Une <b>énucléation</b> en envisageable pour les GIST de l'œsophage < 6cm <b>Curage ganglionnaire</b> Une <b>lymphadenectomie systématique n'est pas indiqué</b> pour la majorité des GIST. Les exceptions (20-59% de métastases ganglionnaires) sont: - GIST pédiatrique et « pediatric-type » GIST < 40 ans - GIST syndromiques : <ul style="list-style-type: none"><li>• <u>GIST familial</u></li><li>• <u>Triade de Carney</u></li><li>• <u>Syndrome de Carney-Stratakis</u></li><li>• <u>Neurofibromatose type 1 (NF-1)</u></li></ul> <b>Chirurgie d'intervalle</b> Au cas pas cas, selon discussion RCP spécialisée, dans cadre traitement multimodal (thérapie ciblée + chirurgie)

#### → Imatinib

	Indication	Durée	Commentaires
<b>Néoadjuvant</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Very large GIST (&gt; 10cm) ou si nécessité downstaging pour chirurgie R0 ou si chirurgie mutilante</li><li>- Topographies gastrique proximale /duodénale / rectale basse</li><li>- Jamais si GIST wild type ou mutées D842V PDGFR alpha</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Selon pet à 1 mois</li><li>- Si progression : stop et chirurgie</li><li>- Si réponse : poursuite jusqu'à MINIMUM 6 et MAXIMUM 12 mois</li><li>- Stop Imatinib la veille de la chirurgie (et reprise au plus vite après chirurgie)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Imatinib 400mg/j en continu</li><li>- Si mutation exon 9 KIT : 800mg/j</li></ul>

<b>Adjuvant</b>	<p><b>Critères de décision : Contour Maps de Joensuu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taille (cm)</li> <li>- Topographie : gastrique, non gastrique, extra-digestive</li> <li>- Nombre de mitoses (pour 50 HPF)</li> <li>- Rupture tumorale (spontanée ou per-opératoire)</li> </ul> <p>Pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Haut et très haut risque soit risque de récurrence à 10 ans &gt; 60%</li> <li>- A discuter au cas par cas pour risque intermédiaire : risque de 20 à 60%</li> <li>- Pas d'indication si bas risque : risque &lt; 20% ou si microGIST (&lt; 1cm)</li> <li>- Si GIST wild type : pas de consensus, à discuter au cas par cas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 ans</li> <li>- &gt; 3 ans voire à vie (selon tolérance) à considérer si : <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Rupture</li> <li>➢ Non gastrique &gt; 10cm et &gt; 10 mitoses / 50HPF</li> <li>➢ Gastrique &gt; 15cm et &gt; 15 mitoses / 50HPF</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Imatinib 400mg/j en continu</li> <li>- Si mutation exon 9 KIT : 800mg/j</li> <li>- Si mutation PGFR alpha D842V ou contexte de NF1 : pas d'indication</li> </ul>
-----------------	---	--	---



Contour Maps de Joensuu : risque de récurrence à 10 ans (Joensuu H et al Lancet Oncol 2012)

Suivi :

- Par scanner injecté
- Tous les 3 à 6 mois durant le traitement adjuvant
- Tous les 3 mois pendant 2 ans après l'arrêt du traitement adjuvant (risque important de récurrence précoce à l'arrêt de l'imatinib)
- Tous les 6 mois de la 3 à la 5<sup>ème</sup> année
- Tous les 12 mois de la 5 à la 10<sup>ème</sup> année

## Traitement des formes avancées inopérables et métastatiques :

### → Thérapies ciblées

	Indication	Description du traitement
1 <sup>ère</sup> ligne métastatique	Jusqu' à progression ou intolérance  Essai clinique : Masitinib ABSscience CHU Rennes, Pr LIEVRE	Idem traitement adjuvant : - Si mutation exon 9 KIT : imatinib 800mg/j - Si mutation PGFR alpha D842V ou contexte de NF1 : conférer traitement de 2 <sup>ème</sup> ligne - Si GIST wild type : imatinib 400mg/j Si progression : - À confirmer selon critères CHOI - Vérifier observance thérapeutique : taux résiduel imatinib - Augmenter Imatinib à 800mg par jour en continu
2 <sup>ème</sup> ligne et ultérieures	- Essai clinique - 2 <sup>ème</sup> ligne à définir selon mutation de résistance secondaire après échec Imatinib - Imposer biopsie à progression sous Imatinib - Si mutation exon 13 ou 14 KIT = 40% cas (ATP-binding site) : préférer SUNITINIB - Si mutation exon 17 KIT = 30% cas (A-loop) : préférer REGORAFENIB	- 2 <sup>ème</sup> ligne : Sunitinib 50mg par jour 4 semaines on - 2 semaines off ou 37.5mg par jour en continu jusqu'à progression ou intolérance - 3 <sup>ème</sup> ligne : Regorafenib 160mg par jour 3 semaines on - 1 semaine off
Au-delà des 2 <sup>èmes</sup> /3 <sup>èmes</sup> lignes	- Essai clinique - Re-challenge par Imatinib - Sorafenib 400mg X 2 par jour en continu - Pazopanib 800mg par jour en continu - Nilotinib - Dasatinib surtout si mutation PDGFR alpha D842V	

Les GIST sont chimio-résistantes (mais aucune étude n'a comparé chimiothérapie et imatinib).

### → Chirurgie

Le debulking avant imatinib n'est pas recommandé

La résection d'une métastase qui progresse sous thérapie ciblée peut être considérée mais la survie sans récurrence médiane est généralement courte (8-9 mois ; 9.7% à 2 ans).

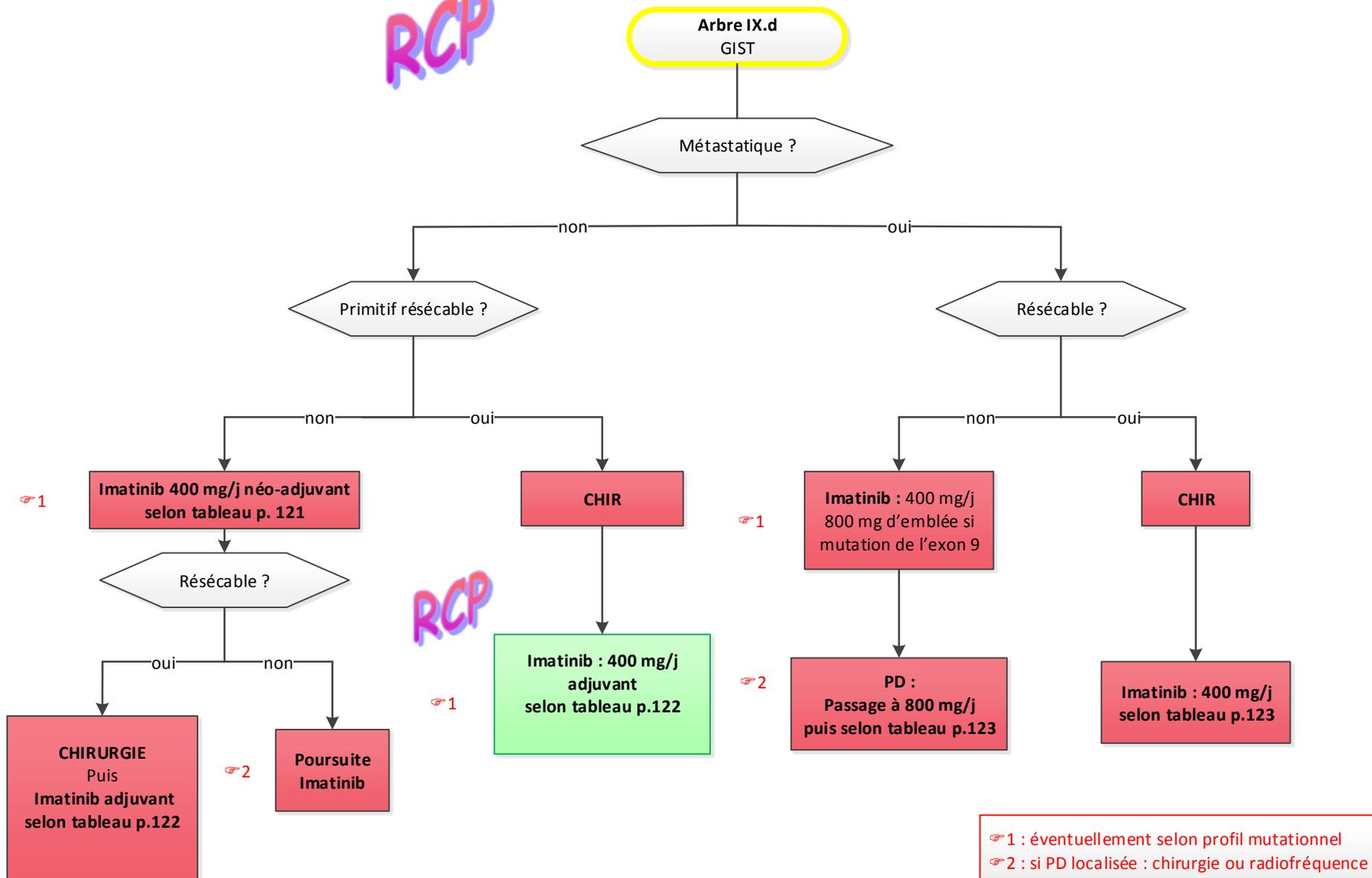
Pour les patients dont les métastases répondent à une thérapie ciblée et qui sont résécables, la chirurgie des métastases est une option.

### → Autres techniques

- Radiothérapie
- Radiologie interventionnelle :
  - (Chimio/Radio-) Embolisation
  - Thermo-ablation (RF, MO...)

sont à discuter au cas par cas dans les cas de GIST oligo-métastatiques

RCP



## Annexes – Essais

---

### Essai MISPHEC

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

### Essai CHOLANGIOSIR

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

### Essai AMEBICA

<http://www.pole-cancerologie-bretagne.fr/annuaire-des-essais-cliniques.htm>

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
<b>▶ ALIMTA® - pemetrexed-</b>			
▪ Mésothéliome péritonéal		X	
▪ Cancer colorectal métastatique			X
▪ Cancer du pancréas avancé ou métastatique			X
<b>▶ AVASTIN® - bevacizumab</b>			
▪ 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 <sup>ère</sup> ligne en association au cetuximab			X
▪ Cancer colorectal en 1 <sup>ère</sup> ligne en association au panitumumab			X
<b>▶ ERBITUX® - cetuximab</b>			
▪ 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 <sup>ère</sup> ligne en association au bevacizumab			X
▪ Cancer du pancréas en association à la gemcitabine			X
<b>▶ HERCEPTIN® - trastuzumab</b>			
▪ 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		
<b>▶ LIPIOCIS® - esters AG iodés</b>			
▪ Traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte, non résécable non transplantable	X		
<b>▶ PHOTOBARR® - porfimer sodium</b>			
▪ 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		

<b>▶ PHOTOFRIN® - porfimer sodium</b>			
▪ Traitement des rechutes du cancer de l'œsophage ayant fait l'objet d'un traitement loco-régional antérieur	X		
<b>▶ TOMUDEX® - raltitrexed</b>			
▪ 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
<b>▶ VECTIBIX® - panitumumab</b>			
▪ 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 <sup>ère</sup> ligne en association avec le bevacizumab			X

