

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 classées N1c.

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

Métastases

M0 : pas de métastase

M1a : métastases à distance confinées à un organe

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

Classification par stades :

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

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

Cancer du côlon non métastatique

Stratégie de recherche de syndrome Génétique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Polypose adénomateuse

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

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

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

Arbre décisionnel

Arbre IV.a : Stratégie de recherche de syndrome HNPCC

Arbre IV.a
Stratégie de recherche du syndrome HNPCC

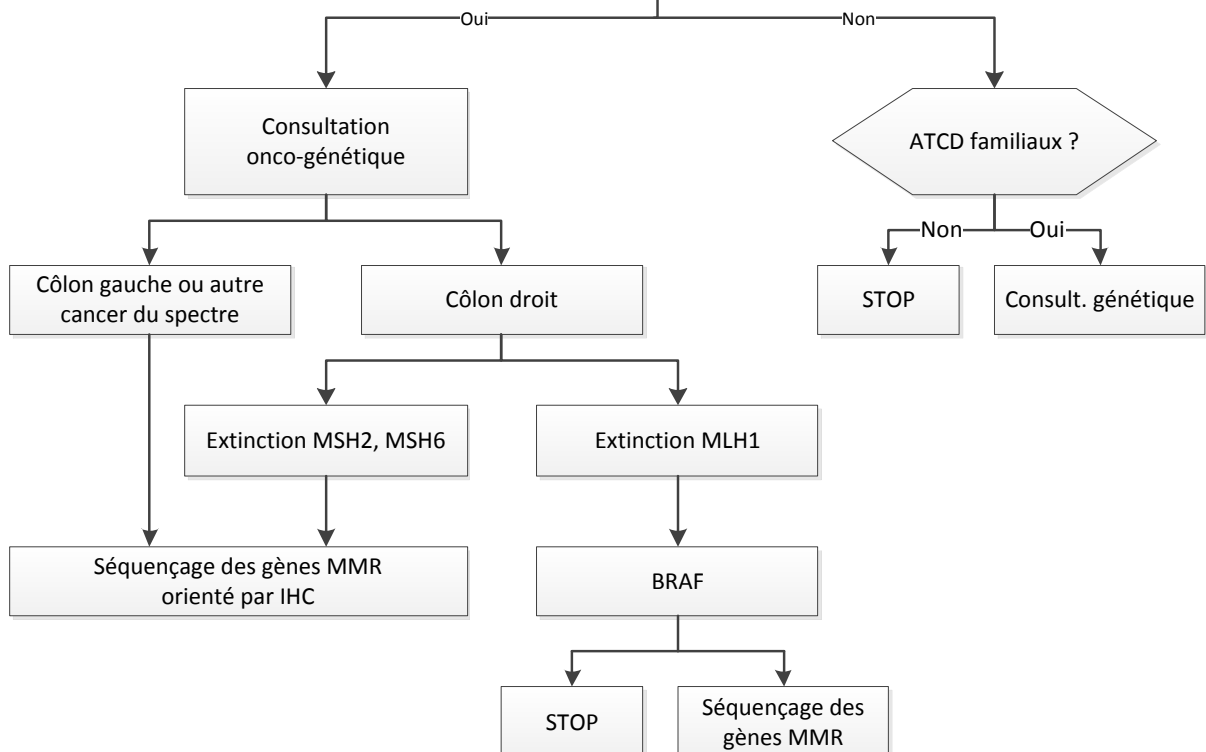
Patient de moins de 60 ans présentant un cancer du spectre HNPCC (colon, endomètre, ovaire, estomac, grêle, voies urinaires, voies biliaires)
Ou
Patient présentant un cancer du spectre ET un ATCD familial au 1er degré, quel que soit l'âge au moment du diagnostic des deux apparentés

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

📌 **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).

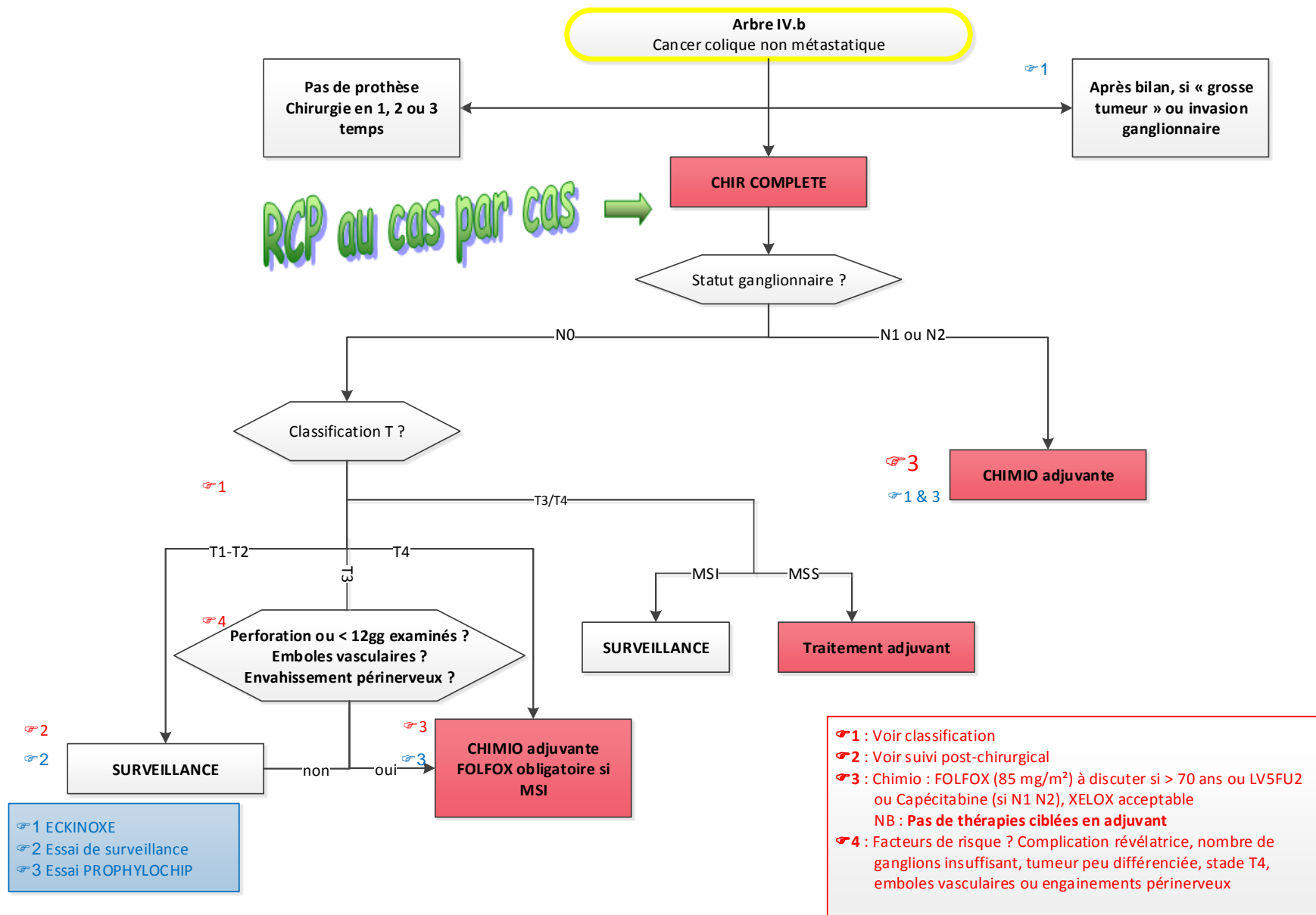
L'arrêt de l'administration de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade II persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (grade III) ou d'une réaction allergique ou de toute autre toxicité 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/m² toutes les 2 semaines (ou 400 mg/m² puis 250 mg/m² 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/m² LV5FU2 simplifié : en l'absence de statut UGT1A 7/7 ou en l'absence de toxicité > grade 2 à 180 mg/m² (*recommandation : grade C*))
- **Chimiothérapie intra-artérielle hépatique** (*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^{ère} ligne ni d'association de biothérapies

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

① Toutes les chimiothérapies sont envisageables :

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

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

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

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^{ème} 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

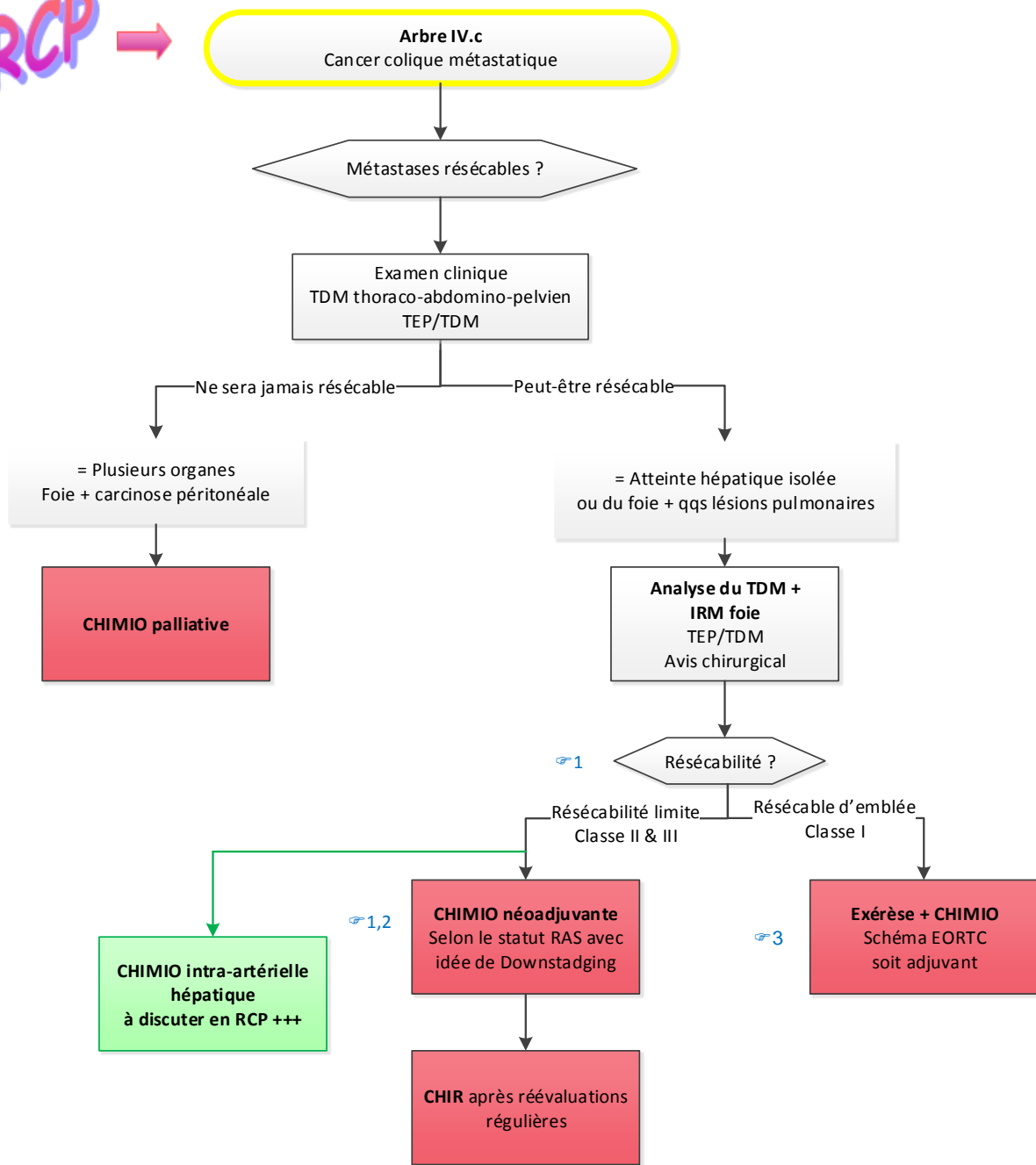
Arbres thérapeutiques

Arbre IV.c : cancer du colon métastatique

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

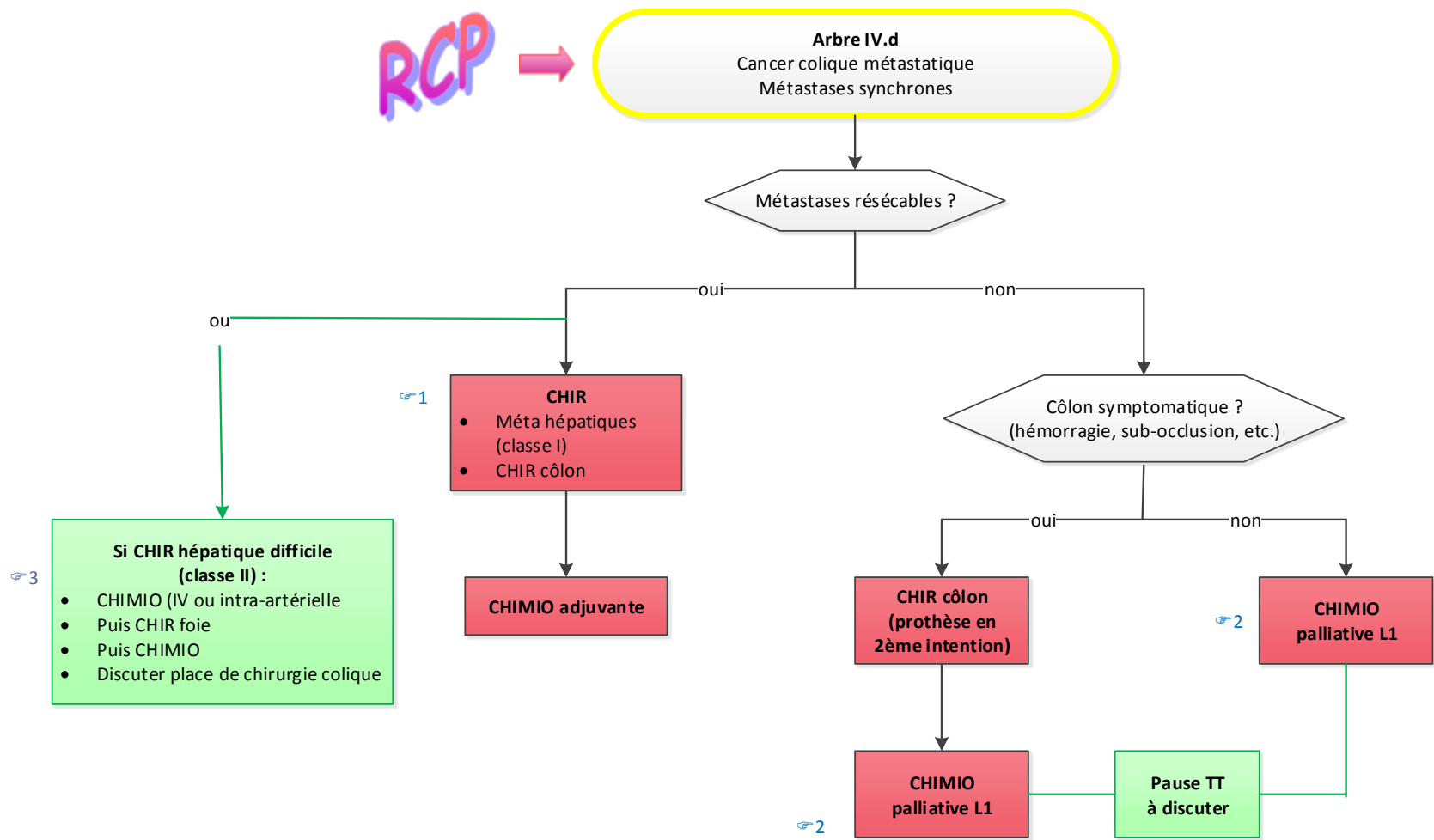
Arbre IV.e : cancer du colon métastatique, (métastases métachrones)

RCP →



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

RCP →



3

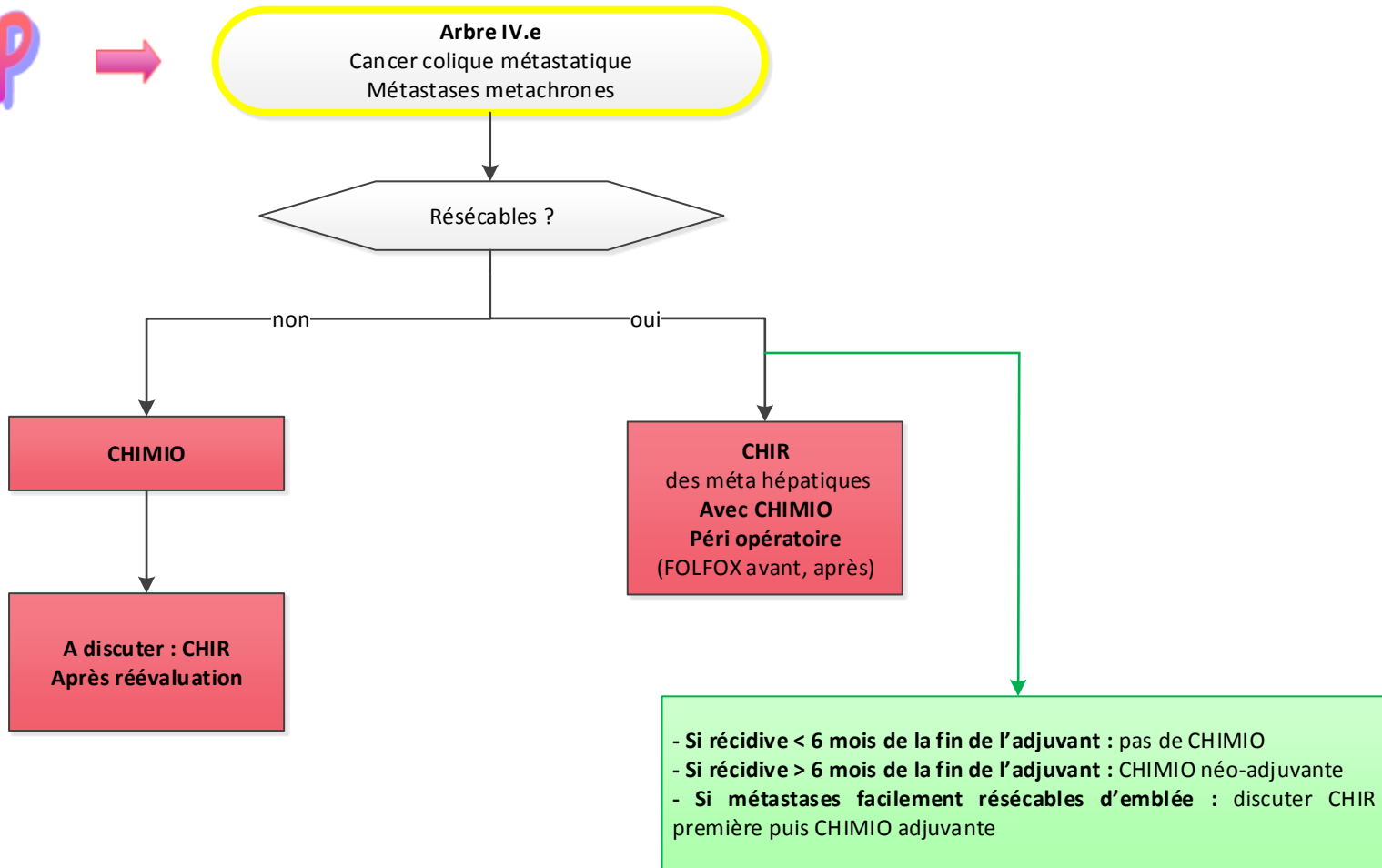
1

2

2

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

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>