



**REFERENTIEL DU SERVICE D'ONCOLOGIE  
MEDICALE DE CHU HASSAN II DE FES POUR LA  
PRISE EN CHARGE DES CANCERS  
COLORECTAUX**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**

**Docteur Boujarnija Raihana**

**Née le 27/02/1989**

**Pour l'Obtention du Diplôme de Spécialité en Médecine**

**Option : Oncologie médicale**

**Sous la Direction de : MELLAS NAWFAL**

**Session de Juillet 2020**

# PLAN

Cancer du côlon non métastatique .....	3
Cancer du côlon métastatique .....	20
Cancer du rectum.....	46
Cancer du canal anal .....	66

# Cancer du côlon non métastatique

## Plan

I. Introduction :.....	5
II. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer du côlon en RCP .....	5
III. Bilan d'extension .....	6
IV. Anatomopathologie .....	7
V. Classifications TNM 2017 (8ème édition) : cancers colorectaux .....	7
VI. Traitements : .....	10
A. Critères d'opérabilité et de résecabilité .....	10
B. Traitement chirurgical .....	11
C. Traitement adjuvant .....	12
VII. Surveillance post thérapeutique .....	16
VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:.....	17

## **I. Introduction :**

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique. Il représente près de 10% de l'ensemble des cancers. Chez l'homme, c'est le 3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent après le cancer broncho-pulmonaire et prostatique. Chez la femme, il vient au 3<sup>ème</sup> rang après le cancer du sein et du col utérin. En dépit des progrès réalisés dans son dépistage et sa prise en charge, son pronostic reste sombre et fait peser une lourde charge sur la mortalité et la prise en charge thérapeutique.

## **II. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer du côlon en RCP :**

- Antécédents personnels et familiaux de cancer, comorbidités du patient
- Etat général OMS, poids, taille.
- Données de l'examen clinique complet.
- Compte-rendu d'endoscopie.
- Compte rendu anatomopathologique de la biopsie.
- Compte rendu opératoire (si malade déjà opéré).
- Résultat anatomopathologique détaillé de la pièce opératoire avec recherche d'instabilité des microsatellites si stade II.
- Bilan d'extension tel qu'il est prévu dans le référentiel.

### III. Bilan d'extension :

- **Scanner TAP avec injection de produit de contraste** (en cas d'impossibilité de scanner avec injection : IRM hépatique injectée au gadolinium + scanner thoracique sans injection). [1].
- **Pour une lésion de la charnière recto-sigmoïdienne, en cas de doute avec une lésion du haut rectum, une IRM rectale** avec remplissage du rectum et des images de profil doit être réalisée pour préciser la hauteur de la lésion et son statut sus ou sous-péritonéal.
- **Coloscopie** (si incomplète en pré-opératoire, il faut la prévoir dans les 6 mois post-opératoires).

#### OPTIONS :

- ❖ **Colo-scanner** avec distension à l'eau en cas de coloscopie incomplète ou en cas de problème de repérage de la lésion.
- ❖ **Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec opacification colique** si occlusion aiguë.
- ❖ **Dosage de l'ACE** [2].
- ❖ **Endoscopie œso-gastroduodénale** en cas de cancer du côlon droit/angle droit en contact avec le duodénum

#### IV. Anatomo-pathologie :

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

- Pour les stades I, un nombre de ganglions analysés < à 12 pourrait être suffisant et, inversement, pour les tumeurs T4 un nombre de ganglions > à 12 est plus adapté [3-4].

Chez les patients présentant un cancer colorectal avant 70 ans ou un cancer colorectal de stade II, la recherche d'une instabilité des microsatellites (MSI) est indiquée.

#### V. Classifications TNM 2017 (8ème édition) : cancers colorectaux

(5)

T : Tumeur primitive :

<b>TX</b>	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
<b>T0</b>	Pas de signe de tumeur primitive
<b>Tis</b>	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria <sup>1</sup>
<b>T1</b>	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
<b>T2</b>	Tumeur envahissant la musculature
<b>T3</b>	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques et péri-rectaux
<b>T4</b>	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral
<b>T4a</b>	Tumeur perforant le péritoine viscéral
<b>T4b</b>	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures <sup>2 3</sup>

**N: Ganglions régionaux :**

<b>Nx</b>	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire régionale
<b>N1</b>	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1a</b>	Métastase dans 1 ganglion lymphatique régional
<b>N1b</b>	Métastase dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N1c</b>	Nodule(s) tumoral, c. à d., satellite(s)* dans la sous-séreuse, ou dans les tissus péri-coliques, ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale
<b>N2</b>	Métastase dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
<b>N2a</b>	Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
<b>N2b</b>	Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

**M: Métastases à distance**

<b>M0</b>	Pas de métastase à distance
<b>M1a</b>	métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale: foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux ...
<b>M1b</b>	métastases atteignant plus d'un site métastatique
<b>M1c</b>	métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

Groupement par stade :

Stade 0	pTis N0 M0
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 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b
Stade IVC	tout T, tout N, M1c

## VI. Traitements :

### A. Critères d'opérabilité et de résecabilité

L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionnent la résecabilité :

MO	M1 non résecable	M1 résecable
résection première sauf si envahissement empêchant une résection en bloc de type R0 un traitement pré-opératoire (plutôt du type chimiothérapie) pourra dans ce cas être discuté pour rendre résecable cette lésion (niveau de la recommandation: grade C)	pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si tumeur primitive symptomatique et/ou compliquée* Une chimiothérapie première est alors discutée (cf. côlon métastatique) (niveau de la recommandation : grade C)	Résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou plusieurs temps en fonction des symptômes et des localisations avec chimiothérapie péri-opératoire de type FOLFOX4 [7,8] (niveau de la recommandation : grade B).

- ❖ Tumeur primitive symptomatique et/ou compliquée\* (hémorragie, syndrome occlusif ou sub-occlusif, perforation, abcès péri-tumoral, distension colique en amont de la tumeur primitive au scanner)

## **B. Traitement chirurgical**

- **Principe** : Exérèse de la tumeur avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm.(9-6)
- Une exérèse en bloc du méso côlon attendant avec repérage du pédicule vasculaire .

### ❖ **Type de résection en fonction de la localisation** :

- **Côlon droit** : colectomie droite avec anastomose iléo-colique.
- **Côlon transverse** : colectomie droite étendue au transverse ou colectomie subtotale étendue jusqu'au côlon gauche non inclus (ou inclus laissant juste le sigmoïde)
- **Angle colique gauche et côlon descendant** : colectomie angulaire gauche avec anastomose colo-colique.ou colectomie subtotale
- **Colon sigmoïde**: sigmoïdectomie avec anastomose colorectale emportant l'artère mésentérique inférieure au dessus ou en dessous de l'artère colique supérieure gauche

**En cas de suspicion de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. Un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie peut se discuter pour les tumeurs localement avancées jugées inextirpables ou à la limite de la résécabilité .**

### C. Traitement adjuvant :

1. **Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte (1-2)**



- Chirurgie seule

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

Le bénéfice de la chimiothérapie dans les stades II est controversée ,Il faut séparer les tumeurs de stade II selon leur risque de récidence :

#### **Risque faible ou modéré de récidence :**

Tumeur MSI ou tumeur MM avec facteurs de bon pronostic :

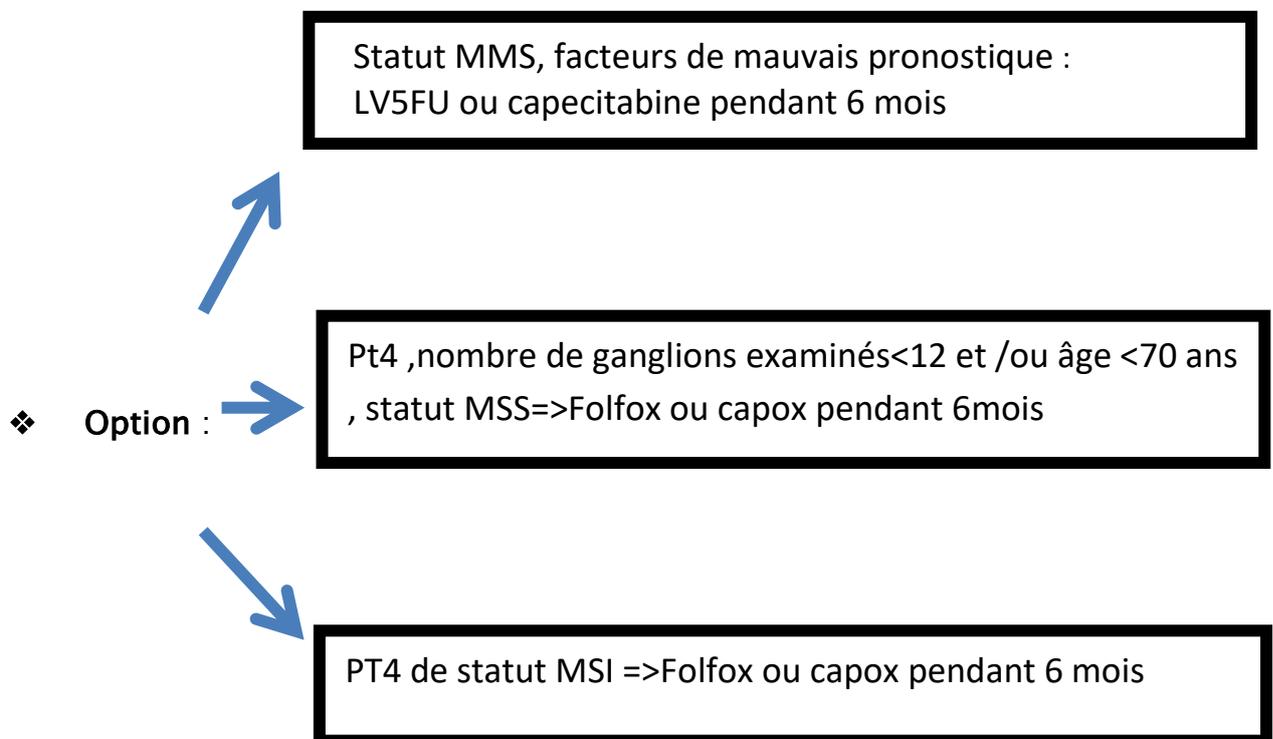
- ✓ T3,
- ✓ Analyse de plus de 12 ganglions ,
- ✓ Absence d'emboles veineux , péri-nerveux et / ou lymphatiques , Tumeur bien ou moyennement différenciée et de perforation

#### **Risque élevé de récidence :**

Tumeur MSS avec un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic :

- ✓ T4,analyse de moins de 12 ganglions
- ✓ Présence d'emboles veineux , péri-nerveux et /ou lymphariques , Tumeur peu différenciée ,
- ✓ Perforation et occlusion révélatrice

- Si nombreux facteurs de risque :
  - FOLFOX (12 cures). Surveillance attentive des complications neurologiques éventuelles : si paresthésies permanentes, arrêt FOLFOX et poursuite avec LV5FU2 sans oxaliplatine.
  - ou XELOX (8 cures)
- ❖ **Référence** => pas de chimiothérapie adjuvante dans les stades II



Protocoles de chimiothérapie :

**FOLFOX 4** = acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 h puis 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min puis 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h + Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h (tous les 14 jours ) [10]

**LV5FU2 simplifié** = acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> en 2 h puis 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min puis 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours) [11]

**Capécitabine (Xéloda®)** = 1250 mg/m<sup>2</sup> matin et soir, 2 semaines sur 3. [12]

**CAPOX (XELOX)** = Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> en 2 h puis capécitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.

[13,14,15]

### **3. Stade III = tous pT-N1 ou N2 = envahissement ganglionnaire**

- Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines et oxaliplatine pour les stades 3 est observé quelque soit le statut MSI ou MSS de la tumeur. L'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostique le plus important
- Délai entre chimiothérapie et chirurgie : Il est recommandé de débiter une chimiothérapie adjuvante dans les 8 semaines qui suivent la chirurgie, sans que cela signifie que passé ce délai, il ne faille pas administrer de chimiothérapie adjuvante.

La durée d'administration de la chimiothérapie dépend du niveau de risque de récurrence et du choix du schéma de chimiothérapie :

- Les options sont citées par ordre de préférence : TNCD
  - ❖ **FOLFOX (12 cures)** : Surveillance des complications neurologiques éventuelles : si paresthésies permanentes, arrêt FOLFOX et poursuite avec LV5FU2 sans oxaliplatine
  - ❖ **XELOX (8 cures)**
  - ❖ **FOLFOX / XELOX 3 mois si T1-3 N1**
  - ❖ **Capécitabine, 8 cycles**

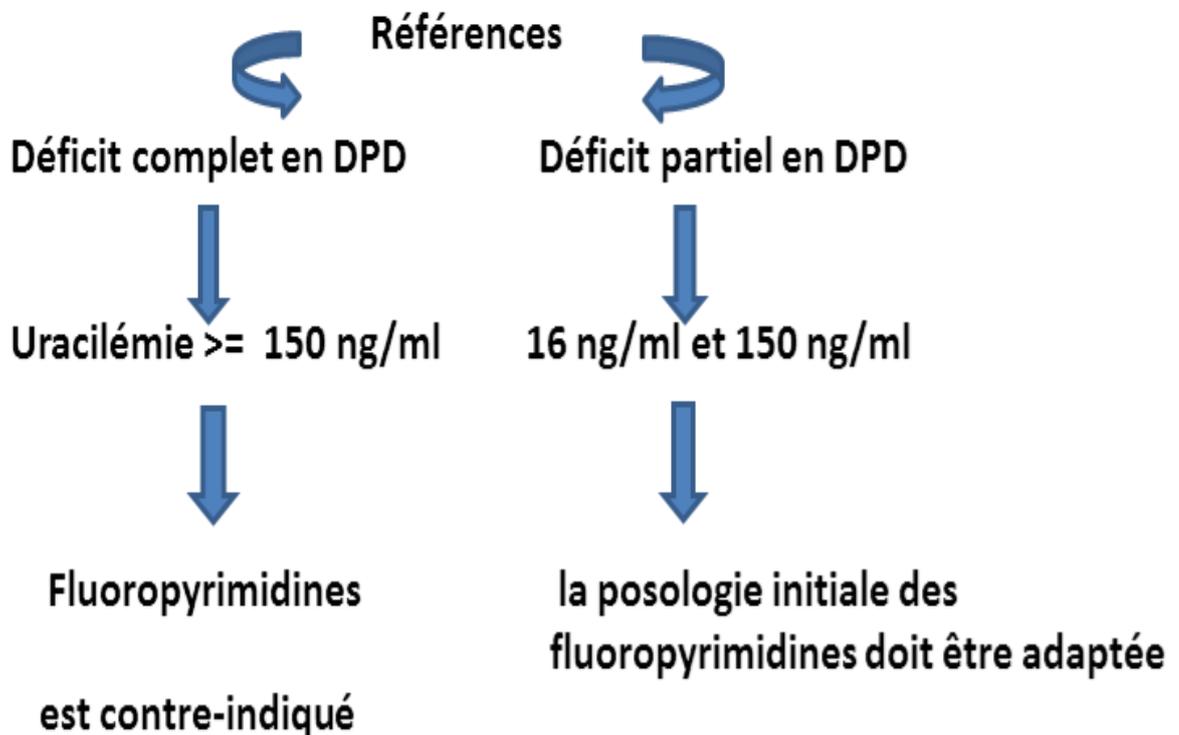
## Chimiothérapie adjuvante pour les stades III

Stade III	Xelox	Folfox
<b>Faible risque</b> (T1-3,N1)	3mois	6mois (alternative : 3mois)
<b>Haut risque</b> (T4 et /ou N2)	6mois (alternative : 3mois)	6mois

NB :

Chez les sujets de plus de 70 ans une mono-chimiothérapie par fluoropyrimidine est recommandée

4. Déficit en DPD ; [16].



## VII. Surveillance post thérapeutique 17,18:

- ❖ **Examen clinique** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- ❖ **Scanner abdomino-pelvien** tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2ans
- ❖ **Scanner thoracique** annuel pendant 5 ans.
- ❖ **Coloscopie** : Contrôle à 2-3 ans puis tous les 5 ans
  - Coloscopie initiale incomplète : contrôle dans les 6 mois
  - Présence de 3 adénomes dont un >1 cm ou contingent vilieux : contrôle à 1 an
  - syndrome de Lynch : contrôle endoscopique **tous les 1 à 2 ans**
- ❖ **ACE** : (option) peut être dosé tous les 3 mois les 3 premières années et en cas d'élévation conduire à un bilan morphologique plus complet
- ❖ **TEP scan** : TEP n'est pas un examen recommandé au titre de la surveillance. Il est indiqué en cas de doute ou en cas d'élévation confirmée de l'ACE avec imagerie conventionnelle normale.

## VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- [1]. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: detection and preoperative staging by CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;150:301–6.
- [2]. Conférence de Consensus. Conclusions et recommandations du jury. Texte de Consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998;22:S275–88.
- [3]. Gönen M, Schrag D, Weiser MR. Nodal staging score: a tool to assess adequate staging of node–negative colon cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:6166–71.
- [4]. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil–based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:3219–26.
- [5]. Amin MB, Edge S, Green F, et al. (Eds) *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th Edition). New York : Springer, 2017.
- [6]. Compton C. Colorectal carcinoma : diagnostic, prognostic and molecular biological features. New concepts in gastro–intestinal pathology, long course, congrès. USCAP, Atlanta. Février 2002
- [7]. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003; 27,HS2:B14–B15.
- [8]. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008;371:1007–16.
- [9]. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Conférence de

Consensus : Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon.  
Janvier 1998.

[10]. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al.

Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 : 2343–51.

[11]. André T, Colin P, Louvet C et al.

Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial.

*J Clin Oncol* 2003; 21: 2896–903.

[12]. Twelves C, Wong A, Nowacki M P et al.

Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–704.

[13]. Diaz-Rubio E, Taberero J, Gomez-Espana A et al.

Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer : Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4224–30.

[14]. Schmol H J, Cartwright T, Taberero J et al.

Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer : a planned safety analysis in 1,864 patients.

*J Clin Oncol*. 2007; 25: 102–9.

[15]. HallerDG,CassidyJ,TaberneroJ,MarounJAetal.

Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-Fluorouracil/LV for stage III colon cancer (NO16968): No impact of age on disease-free survival (DFS). Meeting: 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No: 284.

[16]. Daisio RB, Beasers T, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyridinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. J Clin Invest 1988;81:47-51.

[17]. DeschCE,BensonAB3rd,SomerfieldMRetal.

Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical OncologyPracticeguideline.J Clin Oncol 2005; 23: 8512-9.

[18]. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J et al. Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline.BMC Cancer 2003, 6; 3:26.

# Cancer du côlon métastatique

## Plan

I.Introduction :.....	22
II. Critère de résecabilité et d'opérabilité des métastases .....	22
III. Métastases hépatiques.....	24
IV. Métastases hépatiques résecables (classe I ou II ) .....	25
V. Métastases extra hépatiques résecables .....	29
VI. Métastases à la limite de la résecabilité .....	30
VII. Métastases jamais résecable .....	32
VIII. Surveillance post thérapeutique .....	38
IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	39

## **I. Introduction :**

- ❖ Dans le monde : CCR occupe 4ème rang (sein, prostate, poumon); 1<sup>er</sup> rang des cancers digestifs.
- ❖ Dépistage +++.
- ❖ Arsenal thérapeutique médical élargi,
- ❖ Prise en charge pluridisciplinaire.
- ❖ Survie inférieur à 5% pour stade IV.

## **II. Critère de résécabilité et d'opérabilité des métastases :**

- En cas de métastases hépatiques, le dossier doit être discuté en RCP en présence d'un chirurgien hépatique et un radiologue expérimenté en pathologie hépatique.
- La discussion repose sur le rapport risque/bénéfice de la chirurgie avec un bilan d'imagerie complet (scanner, IRM hépatique ± PET-Scan).
- Recherche de mutations RAS, BRAF et MSI (tumeur primitive ou métastases).
- Pour les métastases hépatiques ou pulmonaires, les critères sont [1, 2, 3, 4]

## le terrain

- compatible avec anesthésie et résection de métastases (PS < 2, pas de comorbidité sévère)

## carcinologiques

- résection R0 possible de toutes les métastases

## anatomiques :

- en cas d'envahissement vasculaire résection permettant de laisser un parenchyme avec sa propre vascularisation et son drainage biliaire

## Techniques

- possibilité de laisser en place un volume résiduel > 25 % à 40 % de foie « non tumoral », selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente

## Chimio-sensibilité

- absence de progression sous chimiothérapie [5].

### III. Métastases hépatiques :

❖ **Chirurgie** : meilleur traitement curatif. La chirurgie itérative des récidives métastatiques est possible.

❖ **TTT local non chirurgical** : Méthodes de destruction locales:

**Cryothérapie** : refroidissement induit par la compression d'argon couplé au réchauffement induit par la compression d'hélium.

**Radiofréquence**: guidées par soit par échographie (voie percutanée), soit par chirurgie ouverte ou par laparoscopie. Plus rarement, guidage percutané par scanner ou IRM indiqué surtout pour les métastases hépatiques non résécables, < 4 cm et en nombre  $\leq 3$ .

❖ **Facteurs de bon pronostic** :

❖ <4 métastases

❖ diamètre <5 cm

❖ absence de localisation  
extrahépatique

❖ taux ACE, <200 ng/mL

❖ Métastases métachrones  
(délai >2 ans)

❖ marge négative

❖ intervalle libre >12 mois

❖ absence d'atteinte  
ganglionnaire

**NB** : Discuter une imagerie cérébrale si métastase pulmonaire associée

#### IV. Métastases hépatiques résécables (classe I ou II) :

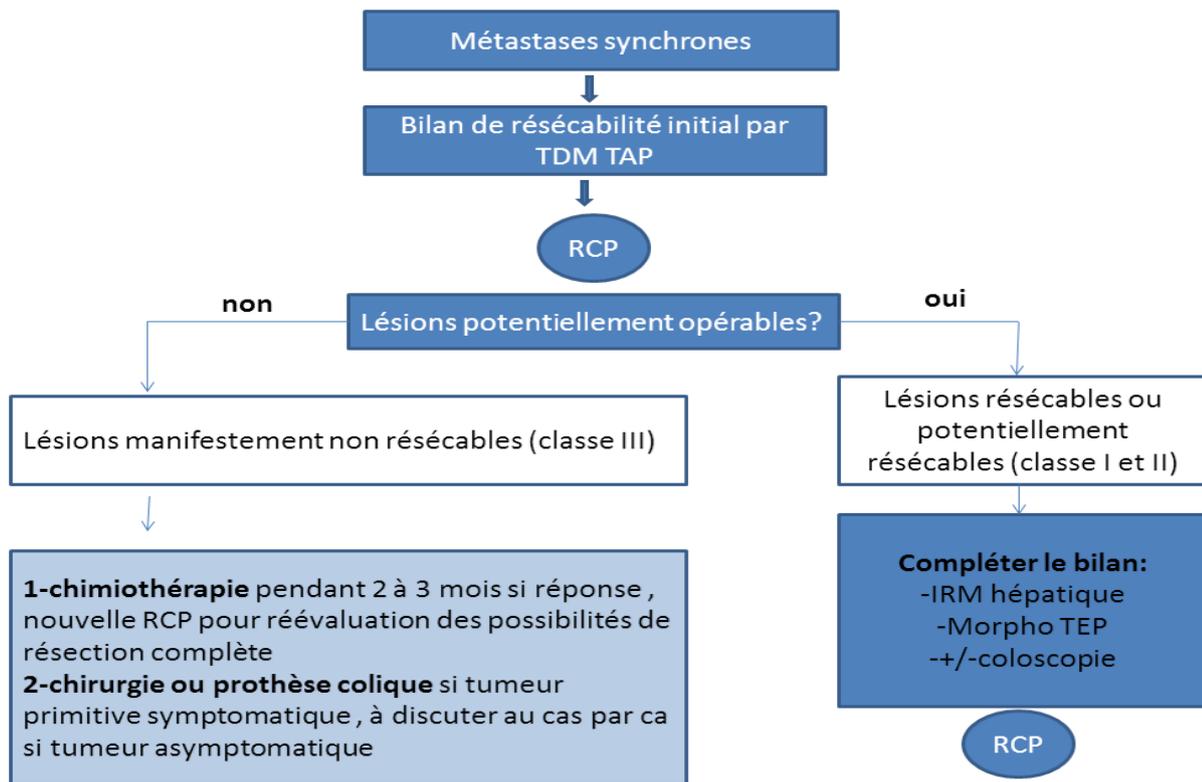
- ❖ La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toutes les métastases individualisées sur le bilan morphologique préopératoire, complété par l'échographie per-opératoire. Les zones intéressant des lésions qui auraient disparues sous chimiothérapie doivent aussi être.
- ❖ La résection est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) ou R1 "de nécessité" est possible (en 1 ou 2 temps). Le nombre des métastases n'est pas en soi un facteur limitant. Une résection atypique (wedge résection) offre les mêmes chances de guérison qu'une hépatectomie réglée [6].
- ❖ 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). [7].
- a. En cas de résécabilité de classe I (4 segments ou moins,laissant plus de 40%:

- ✓ **FOLFOX 4 simplifié** : 6 cures préopératoires et 6 cures postopératoires [8, 9]
- ✓ **Chirurgie hépatique première** : à envisager si nécessité diagnostique ou en cas de lésions de petite taille faisant craindre une disparition sous chimiothérapie (lésions moins de 2 cm) .

**b. En cas de disparition d'une métastase hépatique après chimiothérapie :**

La résection hépatique doit intéresser le site initial de la lésion disparue car une réponse complète histologique est obtenue dans moins de 20 % des cas [10]

**c. En cas de métastases synchrones à la tumeur primitive :**



**Options thérapeutiques:**

1-**Chimiothérapie première (hormis occlusion) pendant 2 à 3 mois, puis réévaluation par TDM TAP +/-IRM puis chirurgie en 1 ou 2 temps**

2- **Exérèse chirurgicale de la tumeur primitive et des métastases au cours du même geste opératoire, si moins de 3 segments hépatiques atteints**

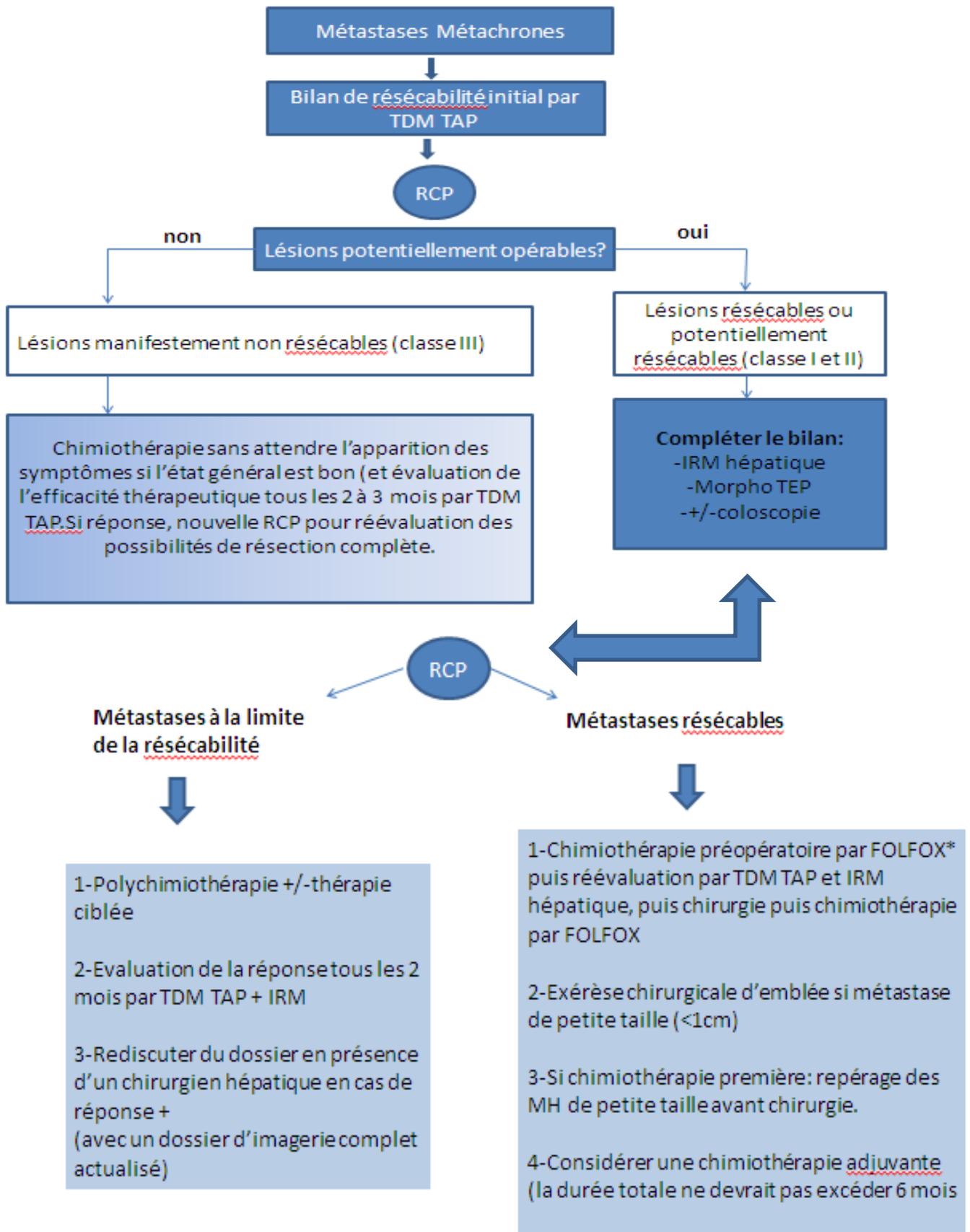
3-**Chirurgie de la tumeur primitive, chimiothérapie pendant 2 à 3 mois, puis chirurgie des métastases**

4- **Discuter une stratégie inversée: chimiothérapie première puis chirurgie hépatique en 1 ou 2 temps, chimiothérapie puis chirurgie de la lésion primitive.**

**Option post-chirurgie:Chimiothérapie adjuvante, si stabilité ou réponse à la chimiothérapie première**

**NB : la chirurgie de la tumeur primitive palliative n'est à considérer qu'en cas de tumeur primitive symptomatique**

d. En cas de métastases hépatiques métachrones à la tumeur primitive :



e. **En cas de métastases progressant sous chimiothérapie :**

La résection pourra cependant être discutée en cas de métastase unique progressive car elle semble améliorer le pronostic [12].

f. **En cas d'adénopathie pédiculaire ou cœliaque :**

- ✓ Si résécabilité de classe I = 4 segments ou moins , laissant plus de 40% de parenchyme hépatique : chirurgie avec curage [11]
- ✓ Si classe II = plus de 4 segments : La chirurgie n'est pas recommandée

## V. Métastases extra hépatiques résécables:

- **Pour les métastases pulmonaires** :chirurgie seulement si exérèse complète possible (métastasectomie de type wedge ou lobectomie. Une CT péri-opératoire est à discuter.
- **En cas de métastases pulmonaires résécables associées à des métastases hépatiques** : Débuter par l'exérèse hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard.
- **Pour les carcinoses péritonéales**: une résection complète des lésions suivie de CT intrapéritonéale (CIP) +/-hyperthermie (CHIP) [13] doit être discutée dans un centre expert si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées.
- ✓ **Critères de la CHIP** :
  - carcinose isolée
  - Extension modérée
  - malade en bon état général
  - Absence d'insuffisance viscérale

## VI. Métastases à la limite de la résecabilité :

- ✓ Privilégier, un protocole de chimiothérapie donnant un taux de réponse élevé tri-CT ou bi-CT plus biothérapie.
- ✓ **Rechercher la mutation BRAF:** Elle n'est pas prédictive de «non efficacité» des anti-EGFRs mais confère un mauvais pronostic. Dans cette situation, une intensification des traitements doit être préférée (tri-CT + thérapie ciblée en favorisant le bévacizumab en 1<sup>ère</sup> intention).
- ✓ En cas de métastases non résecables traitées par chimiothérapie : Il faut opérer dès que les métastases deviennent résecables sans attendre au-delà de 4 mois de CT [16].
- ✓ Les bilans d'évaluation sont à faire toutes les 8 semaines.
- ✓ Il faut respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la CT avant d'opérer [17].
- ✓ Pour les patients métastatiques opérés : une durée de 6 mois de CT au total pré-et post-opératoire est recommandée.

❖ Options pour la chimiothérapie

**FOLFIRI (ou FOLFOX) + cétuximab ou panitumumab** chez les patients avec une tumeur RAS non mutés [18,21,24]

- **FOLFIRINOX** (5FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) [26, 28] +/- bévacizumab chez des patients sans comorbidité importante. Ce schéma est à privilégier pour les tumeurs BRAF mutées.
- **FOLFIRI ou FOLFOX (XELOX) + bévacizumab**[33, 34]
- **FOLFIRINOX) -cétuximab ou panitumumab** chez les patients avec une tumeur RAS non mutés
- **FOLFOX 4 simplifié ou FOLFIRI** [35]

**NB : Il faut toujours discuter la résecabilité après 4 à 6 cures.**

## VII. Métastases jamais résécable :

La caractérisation des métastases qui ne seront jamais résécables est parfois difficile. La non résécabilité doit toujours être définie après discussion en RCP. Il est raisonnable de considérer comme non résécables:

- ❖ Les métastases chez des patients incapables, du fait de comorbidités, de supporter l'acte chirurgical .
- ❖ Les métastases dans des sites non résécables (os, cerveau..)
- ❖ Les métastases trop nombreuses pour la résection ou le traitement local de tous les sites.
- ❖ En cas d'envahissement ganglionnaire massif (adénopathies mésentériques ou médiastinales) ou de lymphangite carcinomateuse pulmonaire.

### A. Choix de la stratégie chez les patients jamais résécables :

- ❖ **Bi-ou tri-chimiothérapie +/-biothérapie :** En cas de métastases menaçantes,
  - Progression tumorale rapide,
  - Un syndrome tumoral
  - Maladie métastatique importante
  - Tumeur BRAF mutée
- ❖ **Monochimiothérapie +/-bévacicumab ou anti EGFR (RAS wt) :**
  - ✓ En cas de métastases non résécables non menaçantes
  - ✓ Etat général altéré (OMS 2) du fait l'âge
  - ✓ Présence de comorbidités importantes

❖ **Impact de la latéralité sur le choix du traitement:**

En cas de RAS sauvage :

Colon gauche : chimiothérapie+ anti EGFR

Côté droit : chimiothérapie + bevacizumab

**B. Choix de la chimiothérapie:**

- ❖ Il est nécessaire de rechercher au préalable une mutation RAS, BRAF et MSI sur la tumeur primitive ou sur les métastases.

Peuvent être utilisés :

- **LV5FU2 simplifié +/-bévacizumab 5 mg/kg** [39]

- **Capecitabine +/-bévacizumab 7,5 mg/kg** [38,37]

- **FOLFIRI (irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> -LV5FU2 simplifié)** [27,28]

+/-bévacizumab 5 mg/kg [36]

+/-cétuximab 400 mg/m<sup>2</sup> puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire [19] si RAS WT  
possibilité d'administrer une double dose (500 mg/m<sup>2</sup>) toutes les deux semaines .

+/-panitumumab 6 mg/kg [21] si RAS (WT)

- **FOLFOX 4 simplifié +/-bévacizumab 5 mg/kg** [32,31]

+/-panitumumab 6 mg/kg [21] si le statut tumoral RAS est non muté

+/-cétuximab 400 mg/m<sup>2</sup> puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire .

- **FOLFIRINOX (irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> -oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> -LV5FU2 simplifié)**

+/-bévacizumab 5 mg/kg

+/-panitumumab 6 mg/kg

+/-cétuximab 400 mg/m<sup>2</sup> cure 1 puis 250mg /m<sup>2</sup>

- ❖ Si contre-indication au 5-Fluorouracile
  - IRINOX : irinotécan -oxaliplatine
  - irinotécan monothérapie
  - cétuximab/irinotécan (si RAS non muté).

### **C. L'évaluation de la réponse :**

L'évaluation de la réponse doit être faite par la même méthode d'imagerie après 2 à 3 mois de traitement (la méthode de référence est le scanner) **Option** : dosage de l'ACE (toujours par le même laboratoire) surtout si maladie non mesurable.

- ❖ **En cas de réponse majeure:** la chirurgie doit être rediscuté en RCP notamment si un seul organe envahi (poumon, foie, péritoine).
- ❖ **En cas de stabilité** ou de réponse mais avec lésions restant non résécables :
  - Discussion de la poursuite de la chimiothérapie (même protocole jusqu'à progression ou toxicité)
  - ou traitement d'entretien par monothérapie (essai OPTIMOX) ou association 5-Fluorouracile + bévacizumab (essai CAIRO 3)
  - ou pause thérapeutique (notamment si les marqueurs se sont normalisés ou si un seul site métastatique) avec surveillance régulière tous les 2 mois et reprise de la chimiothérapie dès progression -> à discuter avec le patient.
- ❖ **En cas de progression** : chimiothérapie de 2ème ligne

## **D. Chimiothérapie de 2ème ligne**

Les différents schémas sont à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications et en fonction de l'état général du patient .

- ❖ **Si progression sous LV5FU2 ou capécitabine :**
  - ✓ **FOLFIRI [17,16]**
    - +/-bévacizumab en l'absence de contre-indication
    - +/-cétuximab ou panitumumab si RAS WT
  - ✓ **FOLFOX 4 [17,14-15]**
    - +/-bévacizumab
    - +/-cétuximab ou panitumumab si RAS WT
- ❖ **Si progression sous LV5FU2-bévacizumab ou capecitabine-bévacizumab**
  - ✓ FOLFIRI ou FOLFOX 4 +/-bévacizumab
- ❖ **Si progression sous FOLFIRI :**
  - ✓ FOLFOX 4 [17,14-15]
    - +/-bévacizumab [20,22]
    - +/-cétuximab ou panitumumab si RAS WT
  - ✓ XELOX [23]
    - +/-bévacizumab
- ❖ **Si progression sous FOLFIRI-bévacizumab :**
  - ✓ FOLFOX 4 ou XELOX +/-bévacizumab [25]
- ❖ **Si progression sous FOLFIRI-cétuximab ou panitumumab :**
  - ✓ FOLFOX 4 +/-bévacizumab [20,22]

- ❖ Si progression sous FOLFOX :
  - ✓ FOLFIRI [17,16]
  - +/-bévacicumab [25]
  - +/-cétuximab ou panitumumab (si RAS WT)
- ❖ Si progression sous FOLFOX-bévacicumab :
  - ✓ FOLFIRI +/-bévacicumab [25]
- ❖ Si progression sous FOLFOX- cetuximab ou panitumumab :
  - ✓ FOLFIRI +/-bévacicumab [17,16,25]
- ❖ Si progression sous 5FU irinotecan,oxaliplatine +/-bévacicumab FOLFIRINOX :
  - ✓ Cétuximab 400 mg/m<sup>2</sup> puis 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire +/-irinotécan tous les 14 j (si RAS non muté)
- ❖ Soins palliatifs (ECOG PS > 2)

## **E. Chimiothérapie de 3ème ligne ou au-delà**

A discuter si progression en fonction de l'état général du patient.

Peuvent être utilisés :

- ❖ irinotécan-cétuximab (si RAS non muté)
- ❖ cetuximab monothérapie (si RAS non muté)
- ❖ irinotécan
- ❖ panitumumab (si RAS non muté)
- ❖ regorafénib (si bon état général).

## Stratégie thérapeutique du cancers du côlon métastatique

D'emblée métastatique	Potentiellement résécables	Jamais résécables symptomatiques Volume tumoral Menaçant ou BRAFM	Jamais résécables Asymptomatiques Volume tumoral non menaçant		Jamais résécable Comorbidités patients âgés OMS 2
<b>L1</b>  Folfox peri op  Option Chirurgie d'emblée	FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou pani  FOLFOXIRI +/- bevacizumab (si BRAFM)  FOLFOX/FOLFIRI +/- Bevacizumab  Option: *CIAH *FOLFOXIRI + Anti-EGFR	FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou pani  FOLFOX/FOLFIRI +/- Bevacizumab  FOLFOXIRI +/- bevacizumab	5 FU +/- beva	(jusqu'à progression et évaluation tous les deux mois)	5 FU +/- beva FOLFOX/FOLFIRI +/- cetux ou pani ou bevacizumab
<b>L2</b>	Si pas de résection envisageable après 8 à 12 cures et si pas de progression Discuter entretien par 5Fu /capecitabine +/- bevacizumab Ou pause ( si réponse majeure )				

Si pas de biothérapie L1: switch CT +/- bevacizumab ( si Folfox L1) ou cetuximab ou panitumumab  
 Si bevacizumab L1: switch CT +/- bevacizumab si FOLFOX L1))  
 Si AntiEGFR L1: switch CT +/- bevacizumab (si FOLFOX L1)  
 Si FOLFOXIRI +/- beva L1! Cetuximab ou panitumumab +/- irinotecan

Switch CT : - FOLFOX => FOLFIRI

-LV5FU => FOLFIRI ou FOLFOX

**L >=3**

Regorafenib si OMS 0 – 1 ( Gr A)  
 Trifluridine/Tipiracil si OMS 0-1

Cetuximab ou panitumumab +/- irinotecan ( si pas Anti-EGFR L1 ou L2 )  
 Option : rechallenge anti-EGFRs  
 BSC ( si OMS >2)

## VIII. Surveillance post thérapeutique [27,30]

- ❖ Avant chaque cure :
- ❖ Examen clinique : poids, état général, tolérance de la CT avec examen neurologique si oxaliplatine, mesure de la pression artérielle si bévacizumab et examen cutané si cétuximab ou panitumumab
- ❖ Bilan biologique :
  - NFS + plaquette + bilirubinémie si irinotécan
  - NFS + plaquette plus clairance de la créatinine si capécitabine ou oxaliplatine;
  - NFS + plaquette plus transaminases si capécitabine
  - NFS + plaquette plus bandelette urinaire si bévacizumab;
  - NFS + plaquette plus Mg si anti-EGFR).
- ❖ Tous les 2 à 3 mois (= 4 à 6 cures si chimiothérapie /14 j ou 3 à 4 cures si chimiothérapie / 21j
  - ✓ Scanner avec injection
  - si CI à l'injection : IRM abdominale plus TDM thoracique non injecté.
  - ✓ Échographie si scanner / IRM impossible, par le même opérateur (mesure comparative)
  - ✓ ACE en particulier si maladie non mesurable avec dosage à chaque cure pour calcul de la cinétique
  - ✓ CA19-9 si élevé initialement et ACE normal

## **IX. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:**

- [1]. FFCD. Que faire devant un cancer digestif en 2003 ? Recommandations de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 1ère partie. Gastroenterol Clin Biol 2005;26:1140–64
- [2]. Adenis A, Conroy T, Lasser P, Merrouche Y, Monges G, Rivoire M, et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon. In: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, ed. Recommandations pour la pratique clinique en oncologie . 2nd ed. Paris: FNCLCC, John Libbey EUROTEXT, 1998. SOR.
- [3]. Recommandations pour la pratique clinique : prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:B1–B104.
- [4]. Chiche L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée ? Gastroenterol Clin Biol 2003;27 (suppl2):B41–B62
- [5]. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004;240:1052–61
- [6]. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. J Gastrointest Surg 2006;10:86–94
- [7]. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008;248:626–37

- [8]. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007–16
- [9]. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208–15.
- [10]. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939–45.
- [11]. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008;26:3672–80
- [12]. Viganò L, Capussotti L, Barosso E et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2786–96
- [13]. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284–92.
- [14]. André T, Bensmaine MA, Louvet C, François E, Lucas V, Desseigne F. Multicenter phase II study of bimonthly high-dose leucovorin, fluorouracil

- infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 1999;17;11:3560–8.
- [15]. Maindrault–Goebel F, De Gramont A, Gilles V, Lotz JP, Tournigand C, Mabro M et al. Evaluation of oxaliplatin dose intensity in bimonthly leucovorin and 48–hour 5–fluorouracil continuous infusion regimens (FOLFOX) in pretreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2000;11;11:1477–83.
- [16]. André T, Louvet C, Maindrault–Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP. CPT–11 (irinotecan) addition to bimonthly, high–dose leucovorin and bolus and continuous–infusion 5–fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1999;35;9 :1343–7.
- [17]. André T, Bensmaine MA, Louvet C, François E, Lucas V, Desseigne F. Multicenter phase II study of bimonthly high–dose leucovorin, fluorouracil infusion and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 1999;17;11:3560–8.
- [18]. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cétuximabin the first–line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663–71
- [19]. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A et al. Cétuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17
- [20]. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et al. Bévacicumabin combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer:

- results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44
- [21]. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697–705.
- [22]. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bévacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44.
- [23]. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol* 2008;19:1720–6
- [24]. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SD et al. Randomised controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31:1931–8.
- [25]. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E et al. Continuation of Bévacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37

- [26]. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:58–65.
- [27]. Conférence de Consensus. Conclusions et recommandations du jury. Texte de Consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22 : S275–88
- [28]. Ychou M, Viret F, Kramar A, Desseigne F, Mitry E, Guimbaud R et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;62:195–201
- [29]. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bévacicumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42.
- [30]. Conroy T, Adenis A. Standards, options et recommandations pour la surveillance après traitement d'un cancer du côlon. *Bull Cancer* 1998;85:1529
- [31]. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229–37.
- [32]. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bévacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal

- cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3523–9
- [33]. Schmiegel WH, Reinacher-Schick A, Freier W, Dietrich G, Arnold D, Kanzler S et al. Comparable safety and response rate with bévacizumab in combination with capecitabine/oxaliplatin (CapOx/Bev) versus capecitabine/irinotecan (CapIri/Bev) in advanced CRC (mCRC): A randomized phase II study of the AIO GI tumor study group. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl 18S):4034a
- [34]. Ducreux M, Adenis A, Pignon JP, François E, Chauffert B, Ichante JL et al. Efficacy and safety of bévacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bévacizumab plus FOLFIRI versus bévacizumab plus XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *Eur J Cancer* 2013;49:1236–45
- [35]. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1041–7.
- [36]. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bévacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42
- [37]. Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA et al. Capecitabine, bévacizumab and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191–8.

- [38]. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135–42.
- [39]. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al. Phase II, randomized trial comparing bévacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–5.

# Cancer du rectum

## Plan

I. Introduction:.....	48
II. Bilan pré-thérapeutique .....	49
III. Classification anatomique .....	50
IV. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer du rectum en RCP .....	51
V. Critères d'opérabilité et de résécabilité .....	53
1. Opérabilité .....	53
2. Résécabilité .....	53
VI. Traitement.....	54
1. Chirurgie .....	54
2. Radiothérapie .....	55
3. Chimiothérapie .....	56
3.1. Chimiothérapie adjuvante (postopératoire).....	56
3.2. Chimiothérapie néoadjuvante .....	57
3.3. Cancers métastatiques du rectum .....	57
4. Indications .....	58
VII. Surveillance .....	61
VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	62

## I. Introduction:

- ✓ Le cancer du rectum est le 2<sup>ème</sup> cancer digestif au Maroc. Sa prise en charge est multidisciplinaire. Le traitement curatif repose sur la résection chirurgicale avec en particulier l'exérèse totale du mésorectum, souvent associée à une radiochimiothérapie (RCT) préopératoire, la décision de la stratégie thérapeutique adaptée à chaque patient nécessite un bilan pré-thérapeutique spécialisé, un examen clinique par un chirurgien avant tout traitement, puis une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) associant gastroentérologues, chirurgiens, radiothérapeutes, chimiothérapeutes, radiologues et anatomopathologistes.
  
- ✓ Ce référentiel concerne les adénocarcinomes du rectum (du bord supérieur du sphincter interne à 15 cm de la marge anale).
  
- ✓ Les cancers de la charnière rectosigmoïdienne (lorsqu'ils sont entièrement situés au-dessous de la ligne de réflexion péritonéale) sont traités comme les cancers du côlon.

## II. Bilan pré-thérapeutique : 6-7-9-17

- ✓ **Toucher rectal** : Détermination de la distance du bord inférieur de la tumeur à la marge anale et au bord supérieur du sphincter
- ✓ **Rectoscopie rigide** : pour les tumeurs du moyen et haut rectum
- ✓ **Coloscopie totale**
- ✓ **Scanner thoraco-abdomino-pelvien**
- ✓ **IRM rectale et échographie endo-rectale(1)** si suspicion de lésion superficielle (T1))
- ✓ **Bilan biologique standard et bilan nutritionnel**
- ✓ **Statuts mutationnels des gènes RAS et BRAF** si maladie métastatique
- ✓ **Statut MSI** si métastases ou stade localisé si âge  $\leq 70$  ans ou antécédents familiaux ou stade II à haut risque
- ✓ **ACE** : lorsqu'il est élevé avant traitement, attirer l'attention sur une possible maladie métastatique ou T3-4 de grand volume. Son évolution après traitement peut être utile pour la surveillance.
- ❖ **Autres examens optionnels** :
  - ✓ **IRM hépatique** si lésion hépatique au scanner
  - ✓ **Morpho-TEP** si découverte de métastases potentiellement opérables

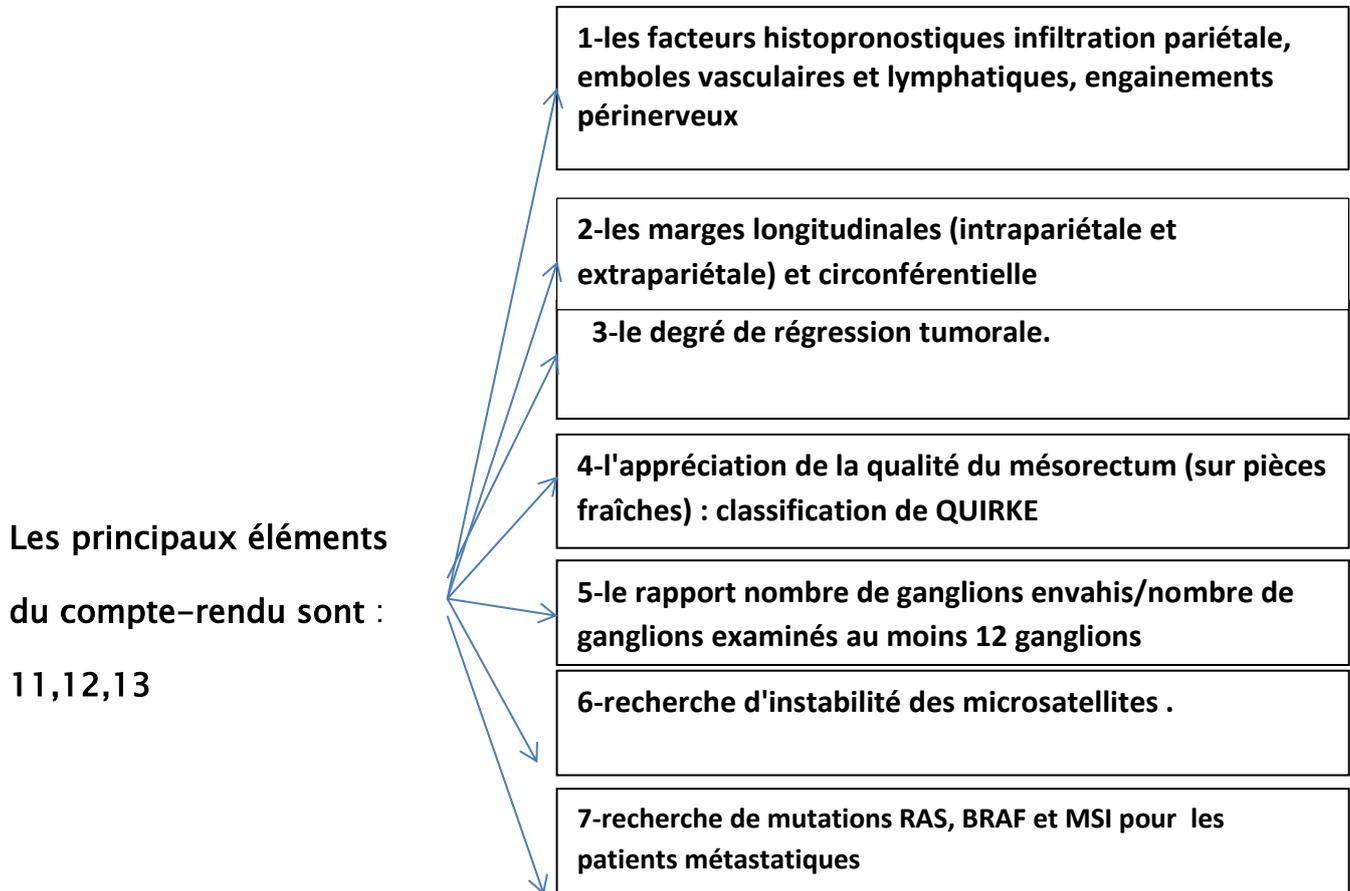
### III. Classification anatomique(2):

- ❖ Le rectum s'étend du bord supérieur de l'appareil sphinctérien au sigmoïde, soit de 3 à 15 cm de la marge anale.
- ❖ Après toucher rectal, rectoscopie rigide et IRM . Le siège de la tumeur est défini à partir de son pôle inférieur :
  - **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.

Ces notions sont importantes, pour évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne et la position exacte de la tumeur en IRM déterminant en effet le traitement néo-adjuvant, le type de chirurgie, ainsi que les suites.

#### **IV. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer du rectum en RCP**

- **Données démographiques** (âge, lieu d'habitation).
- **Médecin correspondant, date et lieu du diagnostic.**
- **Antécédents familiaux et personnels de cancer.**
- **Comorbidités du patient** (cardiaque, rénal, neurologique en particulier).
- **Examen clinique, Index OMS, poids, taille.**
- **Compte-rendu d'endoscopie et résultat écrit des biopsies.**
- **Recherche d'une déficience du système MMR** (en immunohistochimie et/ou recherche d'instabilité de microsatellites) si stade II à haut risque ou patient <70 ans ou métastatique.
- **Recherche de mutations RAS** si maladie métastatique.
- **Bilan initial** en précisant en particulier la distance du pôle inférieur de la tumeur au bord supérieur de l'appareil sphinctérien et le stade TNM.
- **Comptes-rendus détaillés opératoire et anatomo-pathologique** (si malade déjà opéré) avec, en particulier, la mesure de la marge de résection distale et circonférentielle et l'évaluation de la qualité de l'exérèse du mésorectum.



**NB** :la recherche déficience du système MMR pour une recherche d'instabilité des microsatellites (MSI) est indiquée chez les patients présentant un cancer colorectal avant 70 ans ou un cancer colorectal de stade II,

## V. Critères d'opérabilité et de résécabilité :

### 1. Opérabilité (1) :

- En fonction de :
  - ✓ L'âge,
  - ✓ Le sexe
  - ✓ La morphologie du patient (l'étroitesse du pelvis, la surcharge pondérale) et les comorbidités .

### 2. Résécabilité<sup>17,18,19</sup>:

Une tumeur est considérée non résécable :

Toucher rectal : si fixée à un organe ou une structure de voisinage

Radiologiquement : si marge circonférentielle < 1 mm en IRM .

❖ **Une réponse clinique complète** (19) définie au TR et en rectoscopie rigide comme :

- aucune tumeur visible,
- paroi rectale souple
- ou discrète cicatrice ou ulcération résiduelles.

Ceci corrélée à la stérilisation de la pièce opératoire, l'absence de rechute locale et la survie sans évènement.

## VI. Traitement:

### 1. Chirurgie:

- A. Le toucher rectal (TR) doit être fait par le chirurgien avant tout traitement néo-adjuvant.
- B. Le délai recommandé entre la fin de la radiothérapie et la chirurgie doit être de 6 à 8 semaines quel que soit le schéma de radiothérapie utilisé.
- C. La chirurgie peut avoir lieu la semaine suivant une radiothérapie courte (5 x 5 Gy) ou 6 à 8 semaines plus tard.

✓ Types de résections :

**Cancer du haut rectum**

Exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, avec anastomose colo-rectale.

**Cancer du moyen rectum**

Exérèse complète du mésorectum, et rétablissement de continuité en fonction du rectum restant par anastomose colo-rectale basse ou colo-anales protégée.

**Cancer du bas rectum**

Exérèse complète du rectum et du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins est obtenue d'emblée ou après dissection intersphinctérienne: anastomose colo-anales protégée avec réservoir colique. Si la marge distale est inférieure à 1 cm, une AAP doit être faite

## 2. Radiothérapie :21

- ✓ **Volume cible** : Tumeur rectale ou lit tumoral avec marges de 3 à 5 cm et ganglion iliaque interne et ilio-obturateur + mésorectum.
- ✓ **Dose** : dose équivalente de 45 à 50 Gy ,selon les comorbidités et les contraintes dosimétriques
  - 1,8 à 2 Gy/séance - 5 séances/semaine. =>25 Gy en 5 fractions de 5 Gy/séance ;
- ✓ **Chirurgie** : la semaine suivante en cas de situation particulière ou 6 à 8 semaines après la fin de la radiothérapie.

### 1. Radiochimiothérapie (17 ,27)

- Pré-opératoire : standard pour les stades cT3, cT4 ou N+ (sauf contre-indication à la chimiothérapie) et les tumeurs inextirpables d'emblée (fixées).
- Post-opératoire : si chirurgie sans traitement pré-opératoire N+ ou pT4 ou R1
- La chimiothérapie comporte soit :

**Capécitabine** 800 mg/m<sup>2</sup> matin et soir par voie orale 5 jours/7 (option 7 jours/7) pendant 5 semaines les mêmes jours que la radiothérapie (pas le samedi et le dimanche)

**FUFOL** : Acide folinique 20 mg/m<sup>2</sup> en bolus immédiatement avant le 5-Fluorouracile de J1 à J5 5-Fluorouracile 350 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 20 mn de J1 à J5, une heure avant la radiothérapie (2 cycles) à délivrer les 1<sup>ère</sup> et 5<sup>ème</sup> semaines. **Reprise de J29 à J33 (2 cycles)**

### 3. Chimiothérapie :

#### 3.1. Chimiothérapie adjuvante (postopératoire)

- Sa durée est habituellement de six mois. La chimiothérapie adjuvante doit débiter préférentiellement dans les 6 à 8 semaines suivant la chirurgie.
- ypT1-T2N0 – ypTN0 : pas de traitement adjuvant
- ypT3-T4-N0 ou yPN1-2 : discuter en RCP chimiothérapie adjuvante par :
  - ✓ **LV5FU2 simplifié (LV5FU)(5)**

Acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou acide L-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 mL G5 % puis 5-Fluorouracile bolus 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min puis 5-Fluorouracile 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46 h (1200 mg/m<sup>2</sup>/j à J1 et J2) Reprise à J15 pendant 12 cures

- ✓ **Capécitabine (29)**

**Capécitabine** 1 250 mg/m<sup>2</sup> matin et soir, à prendre à la fin du petit déjeuner et du dîner (total dose quotidienne 2 500 mg/m<sup>2</sup>) de J1 à J14. **2 semaines sur 3 .8 cures en adjuvant**

- ✓ **FOLFOX 4 en particulier si N+ ou chirurgie R1 ou R2 (4)**

Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h à J1

Acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou acide L-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h en perfusion en Y à J1 et J2 puis 5-Fluorouracile bolus 400 mg/m<sup>2</sup> à J1 et J2 puis 5-Fluorouracile 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 22 h à J1 et J2 Reprise à J15 12 cures

### 3.2. Chimiothérapie néoadjuvante :

Une chimiothérapie d'induction par FOLFOX ou Xelox ou Folfirinox, peut être discutée pour les tumeurs non résécables, Une chimiothérapie première ne réduit pas l'efficacité d'une RCC secondaire

### 3.3. Cancers métastatiques du rectum

✓ **Métastases opérables :**

- FOLFOX 4 ou FOLFIRINOX périopératoire :
  - 6 cycles de chimiothérapie préopératoire
  - puis réévaluation par la même méthode d'imagerie
  - puis chirurgie suivie de 6 cycles de chimiothérapie par FOLFOX 4.

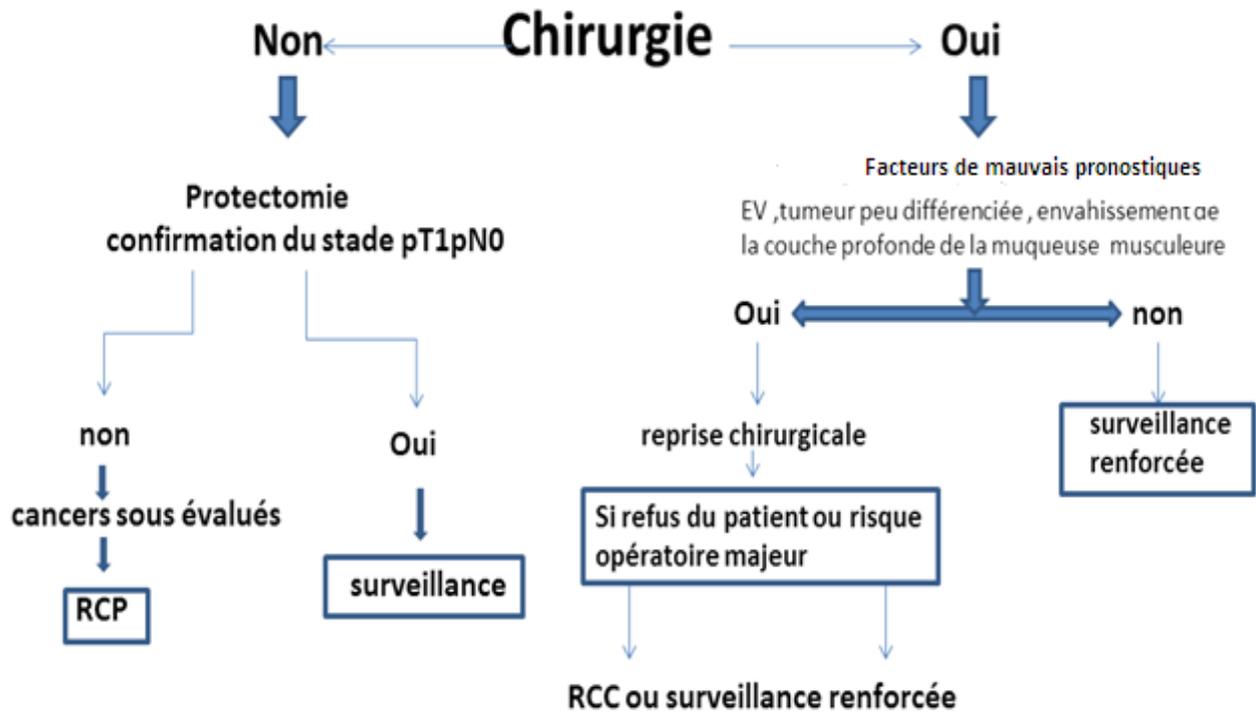
✓ **Métastases non résécables d'emblée : (24,26,25)**

- Chimiothérapie première, à évaluer tous les 3 mois, avec l'un des protocoles suivants :
  - FOLFIRINOX
  - FOLFOX – cétuximab si RAS non muté
  - FOLFIRI – cétuximab si RAS non muté
  - FOLFIRI – bévacizumab
  - FOLFOX – bévacizumab

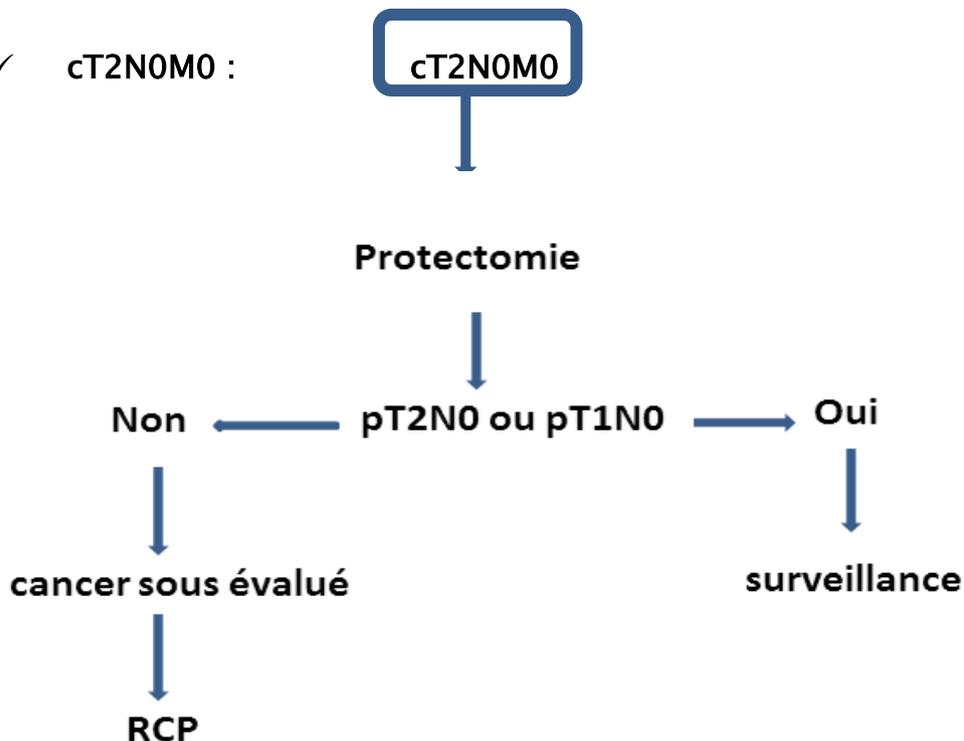
**NB :** Il faut arrêter le bévacizumab au moins 5 semaines avant la chirurgie.

4. Indications : (6,7,9)

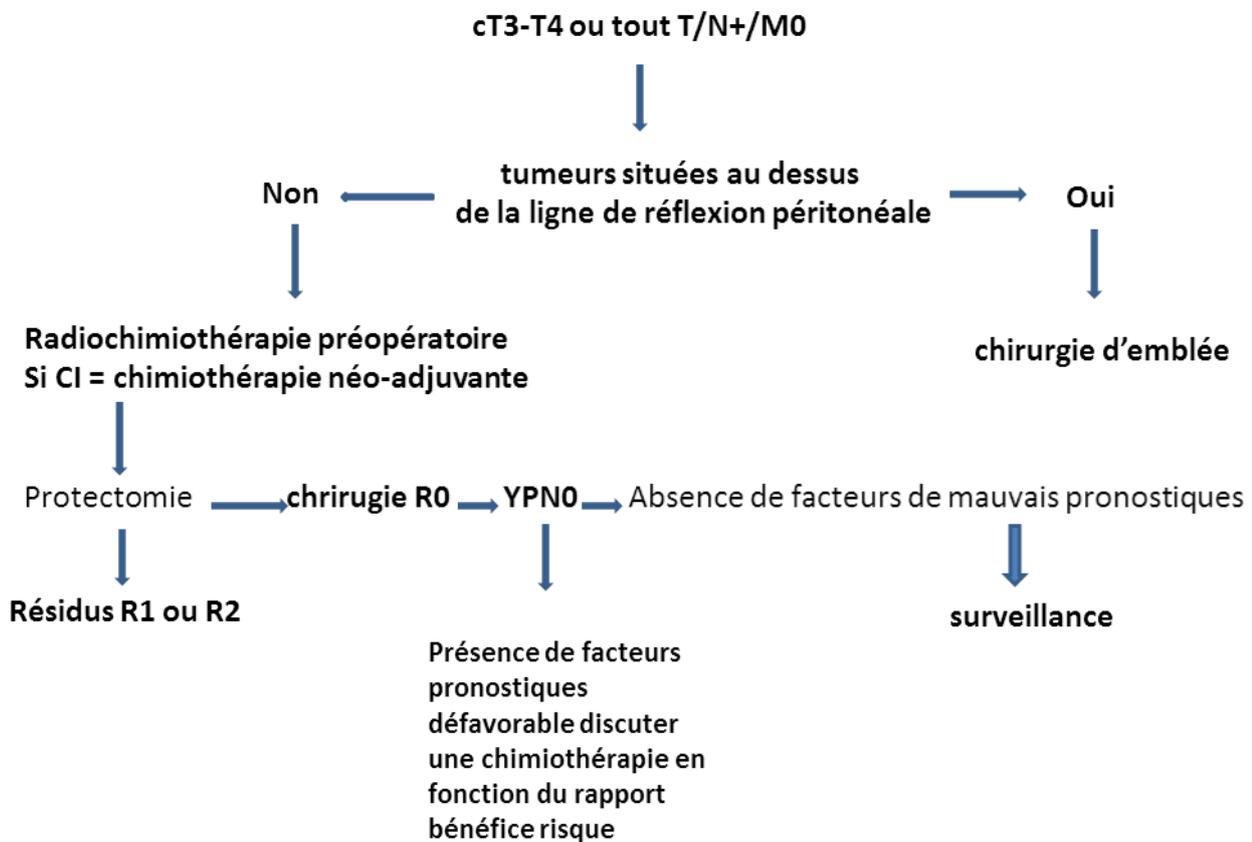
✓ cT1 N0 M0 :



✓ cT2N0M0 :

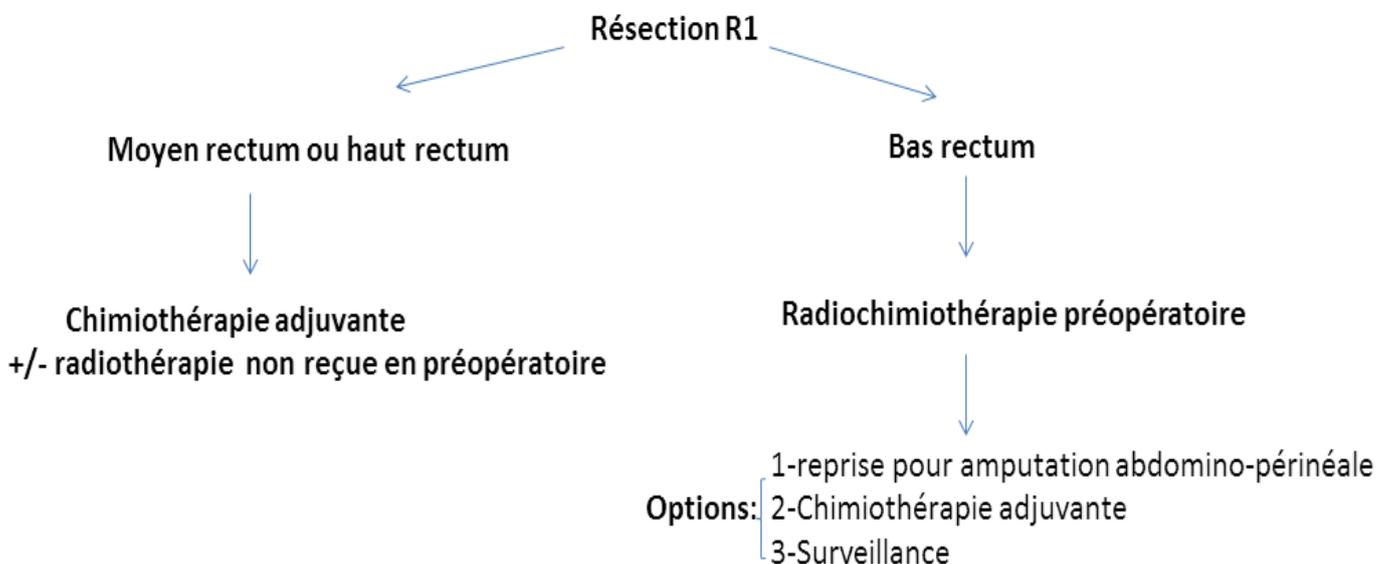


✓ cT3-T4 résecables ou tout T / N+ / M0 (10)



✓ Présence de résidus R1 /R2 (20)

L'envahissement des berges d'exérèse (R1, R2) est directement corrélé à un risque accru de récives locales.



✓ Cancers sous-évalués en préopératoire : (15)

pT3T4N0 et /ou N+ ou R1/R2



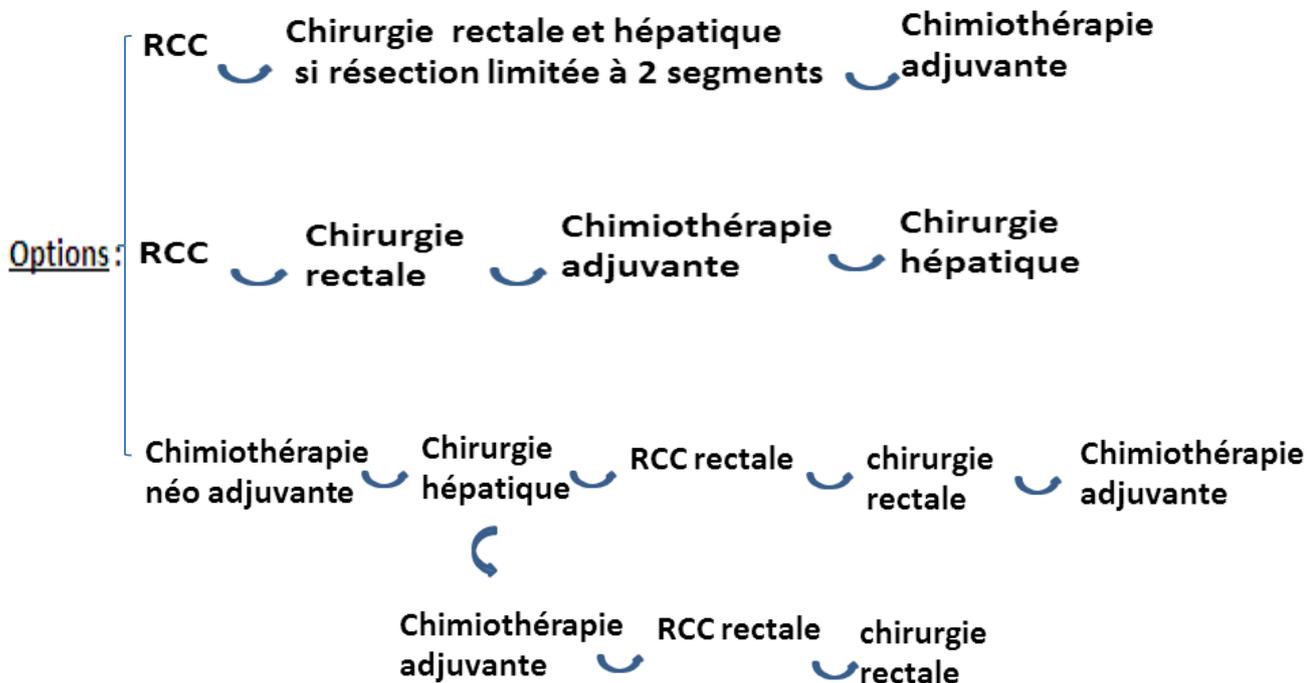
Radiochimiothérapie post opératoire concomittante +/-chimiothérapie adjuvante si N+



Options : { 1-Chimiothérapie seule  
2-Surveillance

✓ Métastases synchrones hépatiques : (6,22)

MH synchrones résécables chez un patient opérable avec une tumeur T3 T4 et tous N+ :



## VII. Surveillance( 6,7):

- ✓ **Examen clinique +Toucher rectal :**
  - Tous les 3 mois Jusqu'à 2 ans puis tous les 6 mois de 3 à 5 ans.
  
- ✓ **TDM TAP** ou échographie abdominale associée à un scanner thoracique non injecté.
  - Tous les 3 mois Jusqu'à 2 ans puis tous les 6 mois de 3 à 5 ans.
  
- ✓ **Coloscopie totale :**
  - Dans les 2 à 3 ans si coloscopie totale effectuée initialement.
  - Dans les 6 mois, si coloscopie initiale incomplète, puis dans les 2 à 3 ans puis Tous les 5 ans si normale.

## VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

- [1]. Rutten HJ, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol.* 2008 ;9 (5):494–501.
- [2]. Gérard JP, André T, Bibeau F et al. «Cancer du rectum». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 02–2016
- [3]. Beets–Tan RG, Lambregts DM, Maas M et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol.* 2013 ;23:2522–31.
- [4]. André T, Boni C, Mounedji–Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer *N Engl J Med* 2004; 350:2343–51.
- [5]. Tournigand C, de Gramont A, Louvet C, et al. A simplified bi–monthly regimen with leucovorin (LV) and 5–fluorouracil (5 FU) for metastatic colorectal cancer (MCRC) *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998; 17:274a
- [6]. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, Options et Recommandations pour la prise en charge des patients atteints d'adénocarcinome primitif du rectum.
- [7]. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Que faire devant un cancer digestif? Cancer du rectum.
- [8]. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non–blinded, phase 3, non–inferiority trial.

Lancet Oncol. 2017 ;18:336–346

- [9]. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of Colorectal Cancer, A national clinical guideline. Mars 2003. Site internet : <http://www.show.scot.nhs.uk/sign/pdf/sign67.pdf>
- [10]. HongYS, NamBH, KimKP et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15:1245–53.
- [11]. Monges G., Piard F. Recommandations pour la rédaction des comptes rendus anatomo-pathologiques des cancers colorectaux. Ann. Pathol. 1998. vol. 18, n°5, p. 444–9.
- [12]. Association of Directors of Anatomic And Surgical Pathology. Recommandations for reporting of resected large intestinal carcinomas. Hum. Pathol. 1996. vol. 27, n°1, p. 5–8.
- [13]. The Royal College of Pathologists. Minimum dataset for colorectal cancer ; histopathology reports. 199
- [14]. Debove C, MaggiorL, ChauA et al. What happens after R1 resection in patients undergoing laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer? A study in 333 consecutive patients.
- [15]. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, Sixth Edition. Springer-Verlag. 2002
- [16]. GérardJP, AzriaD, Gourgou-BourgadeS et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige

- [17]. GerardJP,RostomY,GalJ,Benchimold,OrtholanC,AscheleC,LeviJM.Canweincreasethe chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. Crit Rev Onco Hematol.2012Jan;81(1):21–8
- [18]. Gérard JP,Chamorey E,Gourgou–Bourgade S,Benezery K,deLaroche G,Mahé MA, Boige V, JuzynaB. Clinical complete response (cCR) after neoadjuvant chemoradiotherapy and conservative treatment in rectal cancer. Findings from the ACCORD12/PRODIGE2 randomized trial.Radiother Oncol.2015May;115(2):246–52
- [19]. TillyC,LefèvreJH,SvrcekMet.R1 rectal resection: look up and don't look down.
- [20]. Sebag–Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC–CTG C016): a multicentre, randomised trial. Lancet. 2009 ;373 (9666):811–20.
- [21]. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Janvier 2003
- [22]. NordlingerB,SorbyeH, GlimeliusB etal. Perioperative chemotherapy with FOLFOX 4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergrouptrial40983) :arandomizedcontrolledtrial.Lancet 2008; 371 : 1007–16
- [23]. FalconeA,RicciS,Brunettl etal.

Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *The Gruppo Oncologico NordOvest. J Clin Oncol* 2007; 25: 1670–6

[24]. Ychou M, Viret F, Kramar A et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62:195–201.

[25]. Masi G, Cupini S, Marcucci L et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:58–65.

[26]. Allegra C, Yothers G, O'Connell M J et al. Neoadjuvant therapy for rectal cancer: Mature results from NSABP protocol R-04.

[27]. O'Connell M J, Martenson J A, Wieand H S et al.

Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery.

[28]. Twelves C, Wong A, Nowacki M P et al.

Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–704

# Cancer du canal anal

## Plan

I. Introduction .....	68
II. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer de l'anus en RCP .....	68
III. Bilan pré-thérapeutique .....	69
IV. Classification TNM clinique de l'AJCC et de l'UICC, 7ème édition (2011) .....	70
V. TRAITEMENTS .....	71
1. Chirurgie .....	71
2. Radiothérapie et curiethérapie.....	71
3. Chimiothérapie .....	72
VI. Indications thérapeutiques.....	73
✓ Tis M0 :.....	73
✓ T1-T2 M0 <3-4cm:.....	73
✓ T2-T4 N0-N3 .....	74
✓ Tumeurs métastatiques .....	74
VII. Surveillance .....	75
VIII. Références bibliographiques .....	76

## I. Introduction :

- ✓ Le cancer du canal anal est un cancer rare (moins de 4 % des cancers digestifs)
- ✓ Ce référentiel propose la conduite à tenir devant un carcinome épidermoïde de l'anus. Mélanomes et lymphomes sont exclus. Les adénocarcinomes seront traités comme les cancers du bas rectum.
- ✓ On distingue deux cas de figure selon que la tumeur siège au niveau du **canal anal** ou de la **marge anale** cette dernière situation étant assimilable à un cancer cutané

## II. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer de l'anus en RCP :

- Identité du patient.
- Âge, sexe, état général OMS.
- Description de la lésion et situation (canal anal – marge anale).
- Bilan pré-thérapeutique complet
- Compte-rendu anatomo-pathologique (statut HPV)
- Taille de la tumeur et extension ganglionnaire
- Comorbidités, notamment celles qui peuvent interférer sur la prise en charge (sérodiagnostic HIV et immunodéficience)
- Classification TNM.

### III. Bilan pré-thérapeutique :

- Examen clinique : toucher rectal +examen gynécologique
- Anuscopie – rectoscopie avec biopsie (si non faite)
  - Scanner thoraco–abdomino–pelvien avec exploration des régions inguinale et périnéale
  - IRM pelvi–périnéale et inguinale [1])
  - Bilan biologique avec sérodiagnostic HIV (autorisation)
  - PET-CT FDG (si  $\geq$  T2 ou N+).[1,2])
- Frotti cervico–vaginal de dépistage : systématique avant toute irradiation pelvienne
- Sérologie VIH doit être systématiquement réalisée.

#### IV. Classification TNM clinique de l'AJCC et de l'UICC, 7ème édition (2011) ([3]) :

✓ **Tumeur primitive**

T1 : tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension

T2 : tumeur supérieure à 2 cm mais inférieure ou égale à 5 cm dans sa plus grande dimension

T3 : tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension

T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, qui envahit un ou plusieurs organes adjacents (vagin, urètre, vessie) à l'exception du rectum, de la peau périnéale, du tissu cellulaire sous-cutané et du sphincter.

✓ **Adénopathies régionales (N)**

Nx : ganglions non évalués

N0 : pas de localisation secondaire ganglionnaire

N1 : ganglions péri-rectaux

N2 : ganglions iliaque interne et/ou inguinal unilatéraux

N3 : ganglions péri-rectaux et inguinaux et/ou iliaques internes bilatéraux et/ou inguinaux bilatéraux.

✓ **Métastases à distance (M)**

MX : non évaluées

M0 : pas de localisation secondaire à distance de la tumeur primitive

M1 : métastases à distance

## V. TRAITEMENTS

### 1. Chirurgie :

- Réservée aux petite tumeurs T1N0 de la marge anale
- Les marges chirurgicales recommandées doivent être au minimum de 1 mm
- Le curage inguinal doit être réservé aux adénopathies résiduelles après association radio–chimiothérapie concomitante ou en cas de rechutes ganglionnaires (adénectomie avant ou après radiothérapie plus ou moins chimiothérapie ).
- **Chirurgie de dérivation** première dans les cancers fistulisés (exemple vagin), occlusifs ou incontinence anale invalidante...
- **Chirurgie de rattrapage de type amputation abdomino–périnéale** (récidive confirmée par biopsie), élargie aux fosses ischio–rectales et aux muscles releveurs ± élargie (selon l'extension locorégionale).

### 2. Radiothérapie et curiethérapie :[4]

#### a. Irradiation prophylactique ganglionnaire :

- Comprenant les ganglions : inguinaux
  - iliaques externes et internes ,péri–rectaux ,présacrés.  
Option : ganglions iliaques communs et en cas de tumeur  $\geq$  T3 ou ganglions positifs.
- Volume cible comprend la marge, le canal anal et les fosses ischio–rectales.
- Accélérateur : haute énergie RX de 6 à 25 MV.
- Si chimiothérapie concomitante, la dose délivrée est soit de 44–45 Gy, soit de 36 Gy à raison de 1,8 à 2 Gy/séance – 5 séances par semaine.
- En l'absence de chimiothérapie : la dose délivrée est de 45 Gy à 50 Gy en 5

semaines.

#### **b. Surimpression**

- Peut se faire après un repos de 1 à 3 semaines ou sans repos.
  - volume cible : tumeur primitive et ganglions envahis sauf N+ avec adénectomie R0.
  - par radiothérapie externe, par voie périnéale ou pelvienne.
  - par curiethérapie interstitielle par Ir <sup>192</sup> sous AG .
- par radiochimiothérapie (option : si 1<sup>ère</sup> séquence de radiochimiothérapie à faible dose de 36 Gy).

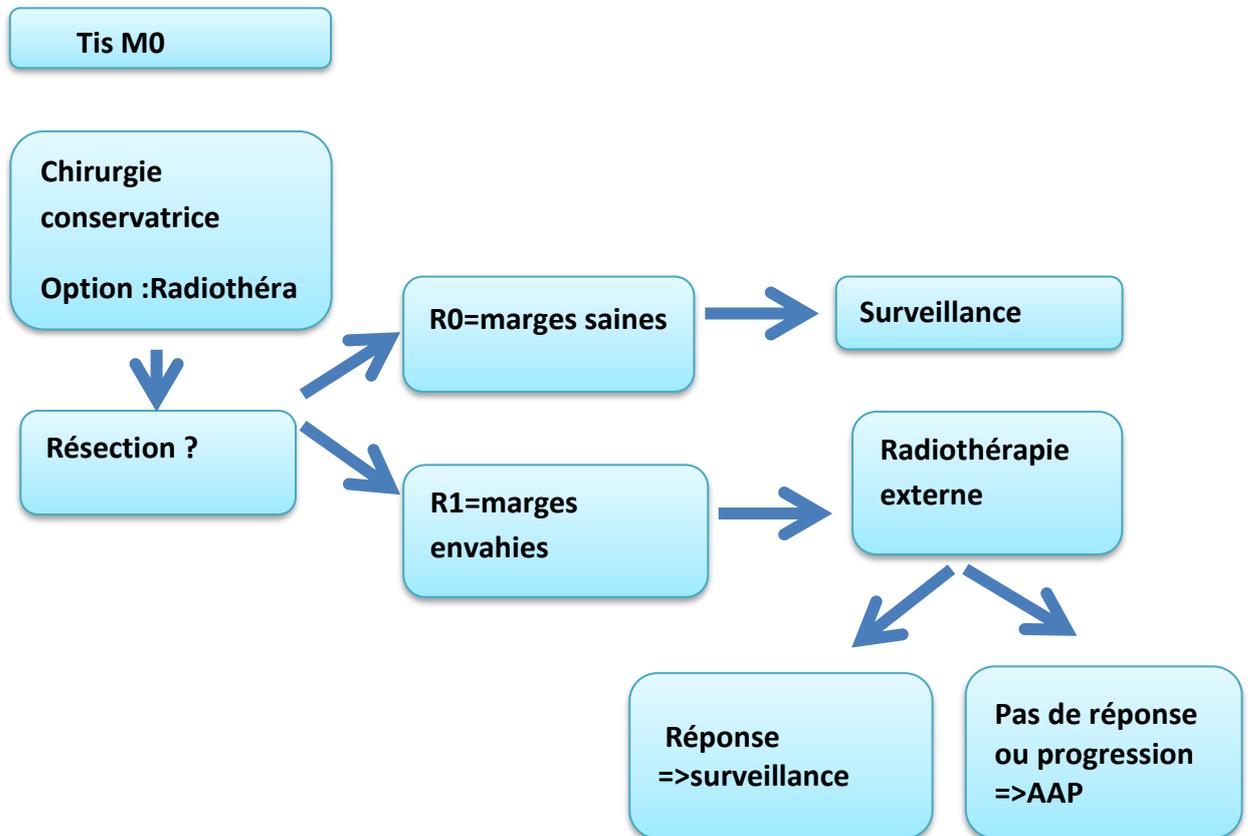
Dans tous les cas, la dose cumulée à la tumeur ou aux ganglions considérés envahis n'est pas inférieure à 59–60 Gy.

### **3. Chimiothérapie : [5,6,7,8,9,10,11,12]**

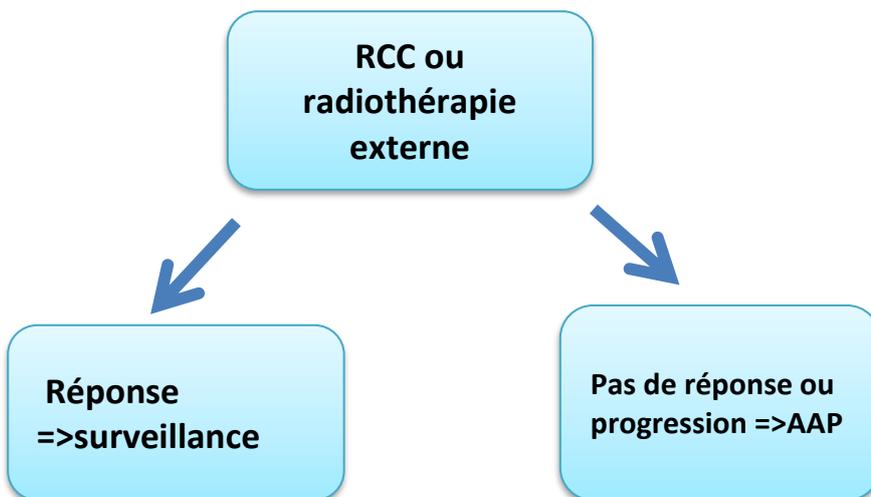
- Dans les cancers du canal anal localement avancés, le traitement de référence est représenté par la radiochimiothérapie concomitante, associant 5-Fluorouracile,. La capécitabine peut remplacer le 5-Fluorouracile.
- 5-Fluorouracile 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de J1 à J4 [13]  
Cisplatine 75 mg/m<sup>2</sup> IV en une heure à J1 (avec hyperhydratation et antiémétiques) =>Reprise à J29
- Il n'y a pas de place pour une chimiothérapie d'induction, ni adjuvante.
- En cas de maladie oligométastatique, une radiochimiothérapie et/ou chirurgie encadrée par la chimiothérapie peut être proposée.

## VI. Indications thérapeutiques

✓ Tis M0 :



✓ T1-T2 M0 <3-4cm:



✓ T2-T4 N0-N3 :

- ❖ Association radio-chimiothérapie 5 FU cisplatine (substitution du 5Fu par la capecitabine )
- ❖ radiothérapie exclusive si T2<3cmN0
- ❖ Amputation abdomino-périnéale :
  - Mauvais répondeur /progression après RCC
  - Maladie persistante 6mois après la fin de la RCC
  - Rechute locale après RCC
  - Fistule vaginale peristante après la fin de la RCC
  - Incontinence anale totale persistant après la fin de la RCC

✓ **Tumeurs métastatiques :**

Chimiothérapie avec 5FU cisplatine +/-association radio-chimiothérapie de clôtüre pour améliorer le contrôle local .

Métastases ganglionnaires lombo-aortiques exclusives : association radio-chimiothérapie concomitante incluant les aires ganglionnaires lombo-aortiques+/-chimiothérapie première .

**Protocole recommandé [5]:**

Cisplatine 100 mg/m<sup>2</sup>+ 5FU 800 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de J1 à J5 tous les 28jours

Ou cisplatine 80mg/m<sup>2</sup>+capécitabine 1000mg/m<sup>2</sup>\*2/j pendant 14 jours tous les 21jours

## VII. Surveillance :

- ❖ **Examen clinique** : avec toucher pelvien, anoscopie, palpation inguinale bilatérale doit être réalisé au minimum 8 semaines après la fin de l'association radio-chimiothérapie concomitante puis tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 5 ans .
- ❖ **Scanner TAP** : surveillance annuelle pendant les trois premières années [2,14]

## VIII. Références bibliographiques :

- [1]. Moureau-Zabotto L., Abramowitz L., Borg C., Francois E., Goere D., Huguet F., Vendrely V., Peiffert D., Siproudhis L., « Cancer du canal anal ». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 11-2016, [En ligne] <http://www.tncd.org> 6.1.
- [2]. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *European Journal of Surgical Oncology*. 2014 Sep 30;40(10):1165-76.
- [3]. Koh DM, Dzik-Jurasz A, O'Neill B, Tait D, Husband JE, Brown G: Pelvic phased-array MR imaging of anal carcinoma before and after chemoradiation. *Br J Radiol* 2008;81:91-98.
- [4]. Peiffert D, Créhange G, Vendrely V et al.  
Radiothérapie des cancers du canal anal.  
*Cancer Radiother*. 2016 Sep;20 Suppl:S183-8.
- [5]. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1914-21.
- [6]. Bosset JF, Roelofsen F, Morgan DA *et al*.  
Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *Eur J Cancer*. 2003 ;39:45-51.
- [7]. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.  
*Eur J Surg Oncol*. 2014 ;40:1165-76.

**[8]. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al.**

EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008 1;72:119-26

**[9]. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM *et al.***

Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase3, open-label, 2 × 2 factorial trial.Lancet Oncol. 2013 ;14:516-24.

**[10].Faivre C, Rougier P, Ducreux M et al.**

5-Fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer.Bull Cancer 1999, 86 : 861-865.

**[11].Peiffert D, Tournier-Rangeard L, Gérard JP *et al.***

Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial.J Clin Oncol. 2012 ;30:1941-8

**[12].Kim S, Jary M, André T et al.**

Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy in the treatment of metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma: a phase II study of French interdisciplinary GERCOR and FFCD groups (Epitopes-HPV02 study).BMC Cancer. 2017 ;17:574

**[13].Peiffert D, Giovannini M, Ducreux M, Michel P, et al.**

High-dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in patients with locally advanced squamous-cell anal canal cancer : final results of a phase II study.

Ann Oncol. 2001; 12: 397-404.

[14]. National Comprehensive Cancer Network (NCCN).: Guidelines for Anal Carcinoma.;  
Fort Washington, 2014, p Version 2.2014.