



**Conseil Scientifique**  
Domaine de la Santé

# LE RÉFÉRENTIEL NATIONAL DU CANCER COLORECTAL

RÉFÉRENTIEL ÉLABORÉ PAR L'INSTITUT  
NATIONAL DU CANCER ET VALIDÉ PAR LE  
CONSEIL SCIENTIFIQUE DU DOMAINE DE  
LA SANTÉ

2 0 2 3

## Le référentiel national du cancer colorectal

**MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL** : M. Éric ALTMANN (Diététique, HRS), Mme Jill BALANCE (Psychologie, HRS), Dr Marc BERNA (Gastro-entérologie, HRS), Dr Siham DAOUDI (Direction médicale, Centre de Réhabilitation du château de Colpach), Dr Alain FOXIUS (Chirurgie viscérale, CHdN), Dr Bérengère FREDERICK (Radiothérapie, CFB), Mme Katya GONCALVES (Psychologie, CHL), Dr Daniel GUTA (Chirurgie, CHEM), Mme Véronique HERMAN (Infirmière spécialisée/ « case manager »/ qualité, CHdN), Dr Christophe HOMMEL (Gastro-entérologie, CHEM), Dr Jacques KAYSER (Chirurgie viscérale, HRS), Dr Gilles KLEIN (Oncologie, CHEM), Dr Thomas KLOCKL (Pathologie, LNS), Dr Vincent LENS (Radiologie, CHL), Dr Edoardo ROSSO (Chirurgie viscérale, CHL), Dr Daniel VAL GARIJO (Pathologie, LNS), Mme Nicole WEIS-LIEFGEN (Direction, Omega 90)

**GESTION, COORDINATION ET METHODOLOGIE** : Dr Carole BAUER (CHL), Dr Guy BERCHEM (INC), Dr Nikolai GONCHARENKO (INC), Mme Anne DROCHON (INC).

## Table des Matières

<b>1. LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Principes généraux.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Le dépistage.....</b>	<b>6</b>
<b>4. Le cancer du côlon localisé.....</b>	<b>7</b>
<b>5. Le cancer du rectum localisé .....</b>	<b>13</b>
<b>6. Le cancer colorectal métastatique .....</b>	<b>18</b>
<b>7. REFERENCES .....</b>	<b>22</b>

## 1. LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ASCO : American Society of Clinical Oncology

CA19-9 : Antigène Carbohydrate 19-9

CAP : College of American Pathologists

CEA/ACE : Antigène Carcino-Embryonnaire

cT : Stade Clinique de la tumeur

CT-Scan : Computerized Tomography Scan

DPD : Dihydropyrimidine Dehydrogenase

DRE : Digital Rectal Examination

EMVI : Extramural Vascular Invasion

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

ESMO : European Society for Medical Oncology

FIT : Fecal ImmunoChemical Test

FU : Fluorouracile

Gy : Gray

IHC : Immunohistochimie

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

M : Métastase

M&M : Mortability and Morbidity

MMR : MisMatch Repair

MRF : Mesorectal Fascia

MSI : Microsatellite Instability

MSS : Microsatellite Stable

N : Node

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NGS : Next-Generation Sequencing

PCR : Polymerase Chain Reaction

PDOCCR : Programme de Dépistage Organisé du Cancer Colorectal

PET : Positron Emission Tomography

RNC : Registre National du Cancer

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT : Radiothérapie

RT-CT : Radiothérapie Chimiothérapie

Scanner TAP : Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien

SSL : Sessile Serrated Lesion

T : Tumeur

TDM : Tomodensitométrie

TME : Total Mesorectal Excision

TNM : Tumeur Node Métastase

UICC : Union for International Cancer Control

USPSTF : United States Preventive Services Taskforce

## 2. Principes généraux

- Les références mentionnées dans ce référentiel ont été choisies par le groupe de travail, et ne découlent pas d'une revue complète de la littérature scientifique.
- Les référentiels suivants, dans leurs dernières éditions, sont directement applicables au Luxembourg pour la prise en charge du cancer colorectal :
  - « ESMO Clinical Practical Guidelines »<sup>1, 2, 3</sup>,
  - « NCCN Guidelines »<sup>4, 5</sup>.
- Les recommandations de ces référentiels sont généralement applicables sous réserve des spécificités luxembourgeoises reprises ci-dessous. En dehors de ces cas particuliers, les référentiels sont d'application.
- L'objet de ce référentiel national est d'homogénéiser la prise en charge du cancer colorectal au Luxembourg.
- Les recommandations spécifiques convenues par le groupe d'experts sont fournies dans ce document en indiquant leur niveau de preuve scientifique :
  - *Niveau de preuve A* : Données scientifiques à partir d'études cliniques randomisées multiples et / ou méta analyses.
  - *Niveau de preuve B* : Données scientifiques à partir d'une seule étude clinique randomisée ou de larges études non randomisées.
  - *Niveau de preuve C* : Consensus d'opinion d'experts et / ou petites études, études rétrospectives etc.
- Il existe deux spécificités dans la prise en charge du cancer au Luxembourg :
  - Les médecins sont de nationalités différentes, ayant été formés dans des pays différents, ayant une expérience et ayant recours à des référentiels différents.
  - Les patients sont de nationalités différentes, ayant souvent recours à un deuxième avis à l'étranger.
- Les exigences minimales souhaitables de qualification suivantes sont essentielles pour les médecins traitant le cancer colorectal au Luxembourg :
  - Le médecin doit avoir l'habitude du traitement de patients atteints d'un cancer et plus particulièrement le cancer colorectal,
  - Le médecin doit assister régulièrement à des conférences et réunions locales et internationales spécialisées dans ce domaine.
- Le dossier de tout patient atteint d'un cancer colorectal doit être présenté en RCP<sup>6</sup>, via une prise en charge multidisciplinaire, avant tout traitement.
- D'après les critères de labellisation pour le cancer colorectal<sup>7</sup> qui sont pris en compte dans le cadre de ce référentiel, les exigences minimales suivantes sont formulées :

- RCP pré-thérapeutique :
  - Présentation de tous les patients avec un cancer du côlon de stade IV et un carcinome rectal selon la définition de l'UICC, et
  - Présentation de tous les patients avec une récurrence/ des métastases métachrones.
- RCP post-thérapeutique :
  - Présentation de tous les cas primaires de patients chirurgicaux et endoscopiques.
- Les recommandations actuelles de l'INC concernant les exigences des RCP en termes de présence de spécialistes médicaux et paramédicaux et en termes de quorum doivent être respectées.<sup>8</sup>
- Pour les patients âgés (à partir de 75 ans - selon la fragilité du patient), une évaluation onco-gériatrique devrait être faite.
- Une déclaration obligatoire devrait être faite au RNC de chaque nouveau cas, une fois la preuve histologique obtenue.
- Il serait à réaliser 1-2 fois par an une M&M à visée pédagogique.
- Ce référentiel doit être considéré ensemble avec le parcours des patients pour le cancer colorectal, également préparé par le groupe de travail de l'INC.

### 3. Le dépistage

- Les recommandations pour le dépistage du cancer colorectal sont intégrées dans ce référentiel suite à la sollicitation de la Direction de la Santé aux fins du Programme de Dépistage Organisé du Cancer Colorectal (PDOCCR).
- Les recommandations de l'ESMO exigent une coloscopie à partir de 50 ans.
- La plupart des programmes implémentés dans les pays européens ciblent les personnes de 50 à 74 ans<sup>9</sup>, avec des différences portant sur le seuil de positivité du FIT.
- Dans plusieurs pays (de l'Europe et en Australie), une augmentation de l'incidence des cancers colorectaux chez des patients ayant moins de 50 ans, est cependant observée.
- Les recommandations des USPSTF <sup>10</sup> et du NCCN aux États Unis mentionnent une coloscopie à partir de 45 ans.

*Niveau de preuve scientifique : niveau B.*

- Les USPSTF « n'exigent » pas mais recommandent :
  - un test de screening (FIT ou endoscopie) pour tous les adultes de 45 à 49 ans –  
*Niveau de recommandation : niveau B.*
  - ET

- un test de screening (FIT ou endoscopie) pour tous les adultes de 50 à 75 ans –  
*Niveau de recommandation : niveau A.*
- ET
- un test de screening (FIT ou endoscopie) pour tous les adultes de 76-85 ans -  
*Faible niveau de recommandation.*
- Le FIT est dès lors recommandé à partir de 50 ans et s’il est positif, suivi par une coloscopie de diagnostic ; un abaissement de l’âge du groupe cible à 45 ans doit être étudié.
- En cas de syndrome de Lynch ou de polypose, les recommandations suivantes s’appliquent, sauf pour un individu avec un risque augmenté (antécédents familiaux, maladie inflammatoire chronique) :
  - Syndrome de Lynch : Coloscopie colorectale à intervalle de 1-2 ans.
    - MLH1/MSH2 à partir de 25 ans.
    - MSH6/PMS2 à partir de 35 ans.
  - Polypose héréditaire familiale : sigmoïdoscopie et coloscopie (si adénomes) tous les 1-2 ans à partir de 12-15 ans.

#### 4. Le cancer du côlon localisé

##### a) Bilan initial

- Un bilan complet doit être prescrit chaque fois qu’un cancer du côlon est détecté à la coloscopie. Il comprend :
  - IRM abdominale (en cas de doute sur le foie)  
*Niveau de preuve scientifique : niveau A.*
  - Prise de sang complète avec marqueurs tumoraux : CEA  
*Niveau de preuve scientifique : niveau A.*
  - Coloscopie complète  
*Niveau de preuve scientifique : niveau A.*
    - En cas de polype suspect de dégénérescence focale superficielle mais jugé résecable en marge saine et en une pièce par voie endoscopique, il est recommandé de réaliser un tatouage sous muqueux à l’encre 2-5cm en aval de la lésion (45°, 4 quadrants si possible) pour faciliter le repérage en cas de nécessité de chirurgie complémentaire.
  - PET (non obligatoire) à prescrire au cas par cas
  - Scanner thorax-abdomen-pelvis.  
*Niveau de preuve scientifique : niveau A.*



## b) Prise en charge

- Pour les tumeurs pT1, il est recommandé de faire une colectomie ou une résection endoscopique seule, en cas d'absence de facteurs de risque.
- Pour un polype pédiculé classé Haggitt 1-3, une résection endoscopique est suffisante en l'absence de facteurs de risque.

*Niveau de preuve scientifique : niveau B.*

- En cas de facteurs de risque (grade III, invasion lymphatique ou veineuse ou « tumor budding » significatif, invasion de la sous-muqueuse profonde dépassant 1000 micromètres), une résection chirurgicale est nécessaire.
- La surveillance post-polypectomie devrait suivre le référentiel de l'ESGE<sup>11</sup>.
- Le référentiel ESMO est à respecter, avec les adaptations entérinées par le groupe de travail (cf. ci-dessous).

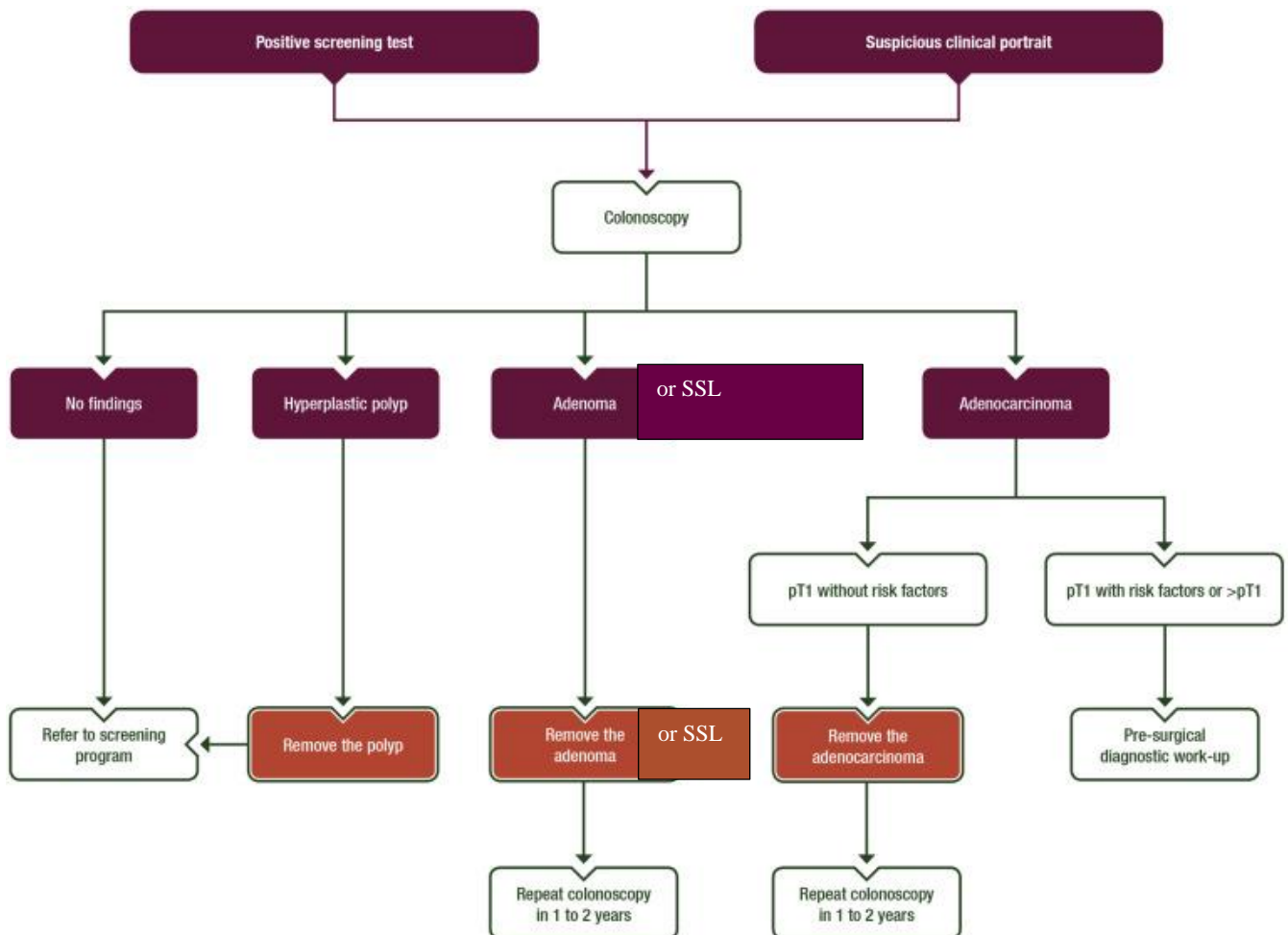


Figure 1 - Algorithme diagnostique pour cancer du côlon.

**c) Traitement chirurgical**

- Le traitement chirurgical inclut : colectomie avec curage ganglionnaire de plus de 12 ganglions, et la chirurgie peut être réalisée par voie laparoscopique.

*Niveau de preuve scientifique pour la chirurgie : niveau A.*

*Niveau de preuve scientifique pour la voie laparoscopique : niveau C.*

**d) Compte-rendu histologique**

- Le compte-rendu histologique se compose des éléments suivants :
  - 1) Description morphologique (macro et micro)
  - 2) Site et taille de la tumeur
  - 3) Perforation (présence/ absence)
  - 4) Type et grade histologique
  - 5) T stade (degré d'infiltration de la paroi)
  - 6) Distance/marges
  - 7) Dépôts tumoraux
  - 8) Invasion vasculaire/ lymphatique et péri-nerveuse
  - 9) Nombre des ganglions envahis/ nombre de ganglions examinés (N stade)
  - 10) Envahissement des autres organes (M stade) (si disponible)
  - 11) Stade histologique selon l'UICC<sup>12</sup> (8th Edition) (cf. points 5, 9 et 10)
  - 12) Statut BRAF/NRAS/KRAS/Her2 (« panel côlon ») (par séquençage NGS) : de préférence sur biopsie.
  - 13) Statut MSI (« microsatellite instability ») : de préférence PCR sur matériel biopsique ; possibilité de faire une immunohistochimie (IHC) aussi.
  - 14) Il est recommandé de suivre le protocole du CAP, actualisé annuellement, sur cette thématique<sup>13</sup>.
  - 15) Photo/ photos de la macro TME.

**e) Les facteurs de mauvais pronostic**

- Les facteurs de mauvais pronostic sont détaillés ci-dessous :
  - Majeurs
    - <12 gg
    - pT4 avec perforation

- Mineurs
  - Haut grade
  - Invasión vasculaire
  - Invasión lymphatique et péri-nerveuse
  - Obstruction
  - CEA élevé en préopératoire.

#### **f) Évaluation du risque de traitement adjuvant**

- Cette évaluation est faite, le cas échéant (à discuter en RCP), en cas de :
  - PS >2
  - Comorbidités : Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque
  - Déficit en DPD :
    - Génotype hétérozygote :  
Diminution de la dose de moitié/homozygote : pas d'utilisation possible ou,
    - Phénotype >16ng/ml :  
Si dosage uracilémie >16 ng/ml : réduction de dose de 50% puis augmentation progressive selon la tolérance.  
Si dosage uracilémie >160 ng/ml : contre-indication.
- Pour les patients âgés (plus de 70 ans), l'oxaliplatine est déconseillée. L'âge du patient est à prendre en compte en RCP, et le traitement intégrant l'oxaliplatine à discuter au cas par cas (TOSCA ESMO 2020<sup>14</sup>).
- Le traitement adjuvant ne sera pas nécessaire pour un stade I.
- Pour un stade II la décision de chimiothérapie doit être adaptée selon les facteurs de risque (cf. tableau ci-après).
- Pour les risques intermédiaires, une chimiothérapie adjuvante est indiquée sauf en cas de MSI.
- Pour les hauts risques, une chimiothérapie adjuvante est indiquée.
- Le statut MSI/MMR est le facteur pronostic validé le plus important pour décider d'une chimiothérapie adjuvante. Il aide à définir un petit groupe de patients à risque pour lesquelles une chimiothérapie n'est pas indiquée<sup>15, 16, 17, 18, 19</sup> (cf. point d. 13 compte-rendu histologique).
- Le choix du traitement adjuvant est à adapter selon le niveau de risque.

*Niveau de preuve scientifique : niveau B.*

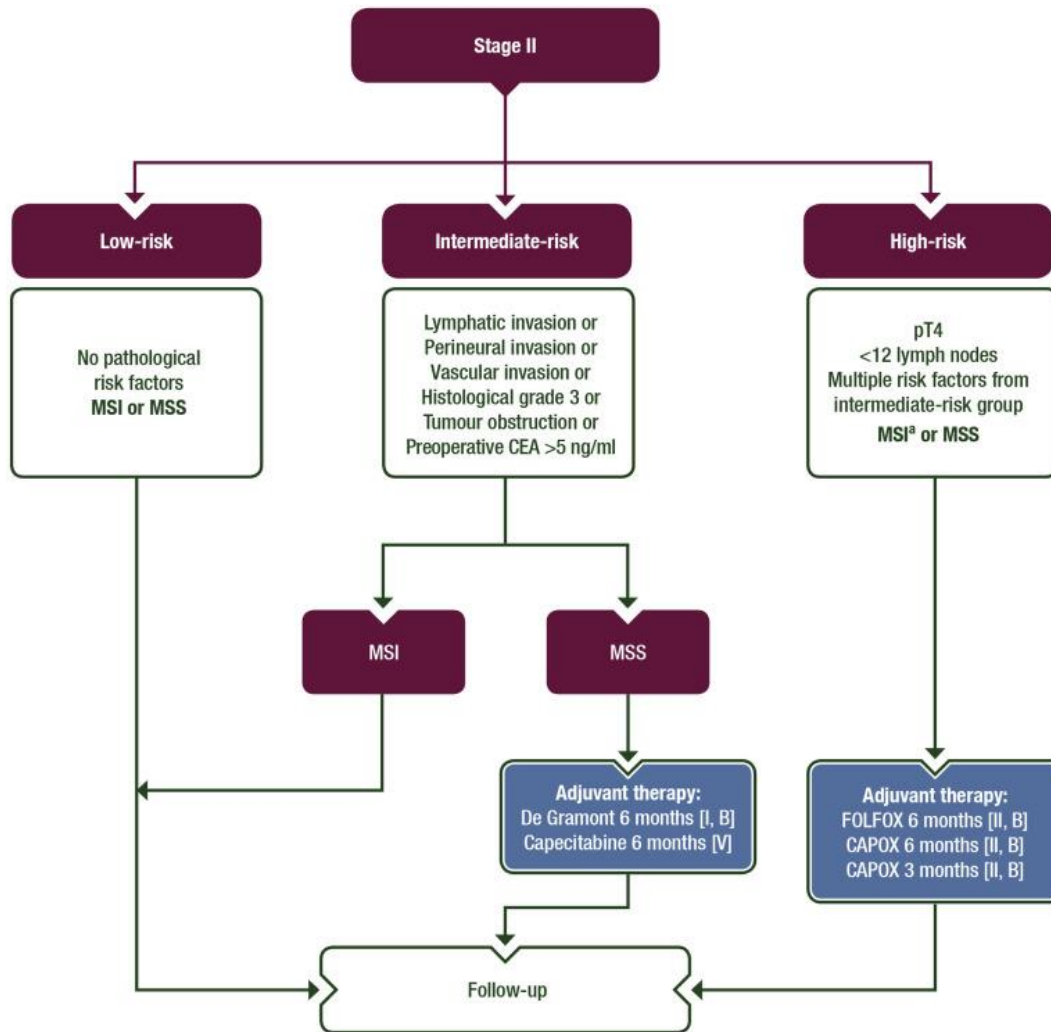


Figure 2 – Recommandations pour le traitement adjuvant cancer du côlon stade II.

- Pour les stades III, il est proposé de procéder de la manière suivante (méta-analyse), conformément au référentiel de l'ESMO :

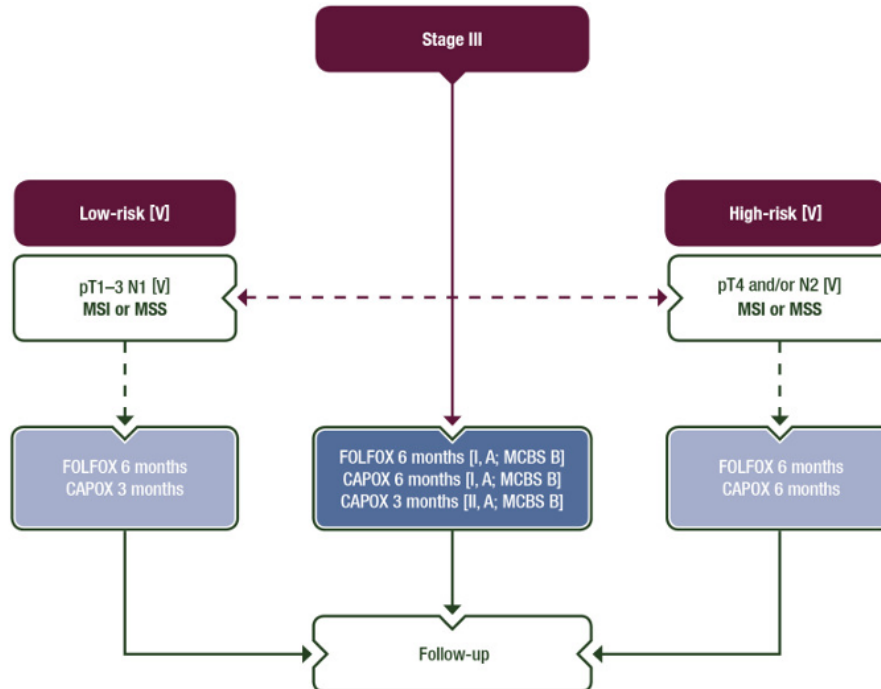


Figure 3 – Recommandations pour le traitement adjuvant cancer du côlon stade III.

(Niveau de preuve scientifique : Niveau A)

### g) Suivi

- La procédure ci-après est recommandée par le groupe de travail :
  - Pendant 3 ans :
    - Clinique et CEA tous les 3 mois avec une biologie – 6 mois  
*Niveau de preuve scientifique : niveau B.*
    - Scanner 1 à 2x / an (CT-Scan et autre méthodologie en alternance non irradiante : IRM ou échographie à décider au cas par cas) – *Niveau de recommandation : niveau B.*
    - Coloscopie à 1 an et ensuite tous les 3-5 ans selon recommandations du gastro-entérologue (selon polypes présents. Cette recommandation est à suivre si la coloscopie initiale était complète). – *Niveau de recommandation : niveau B.*
  - De 3-5 ans :
    - Clinique et CEA tous les 6 mois

- Scanner TAP 1x/an
- Coloscopie tous les 3-5 ans selon les recommandations du gastro-entérologue (selon polypes présents. Cette recommandation est à suivre si la coloscopie initiale était complète).

#### h) Implications sur le long terme/ soins aux survivants

- Les effets suivants ont été observés, pour faire l'objet d'une prise en charge :
  - Troubles du transit au long cours
  - Consultations diététiques
  - Support psychologique
  - Problèmes de sexualité
  - Neuropathie
  - Fatigue.

### 5. Le cancer du rectum localisé

#### a) Définition

- Concernant la définition du cancer du rectum localisé, il est convenu de se référer au diagramme issu du référentiel ESMO :

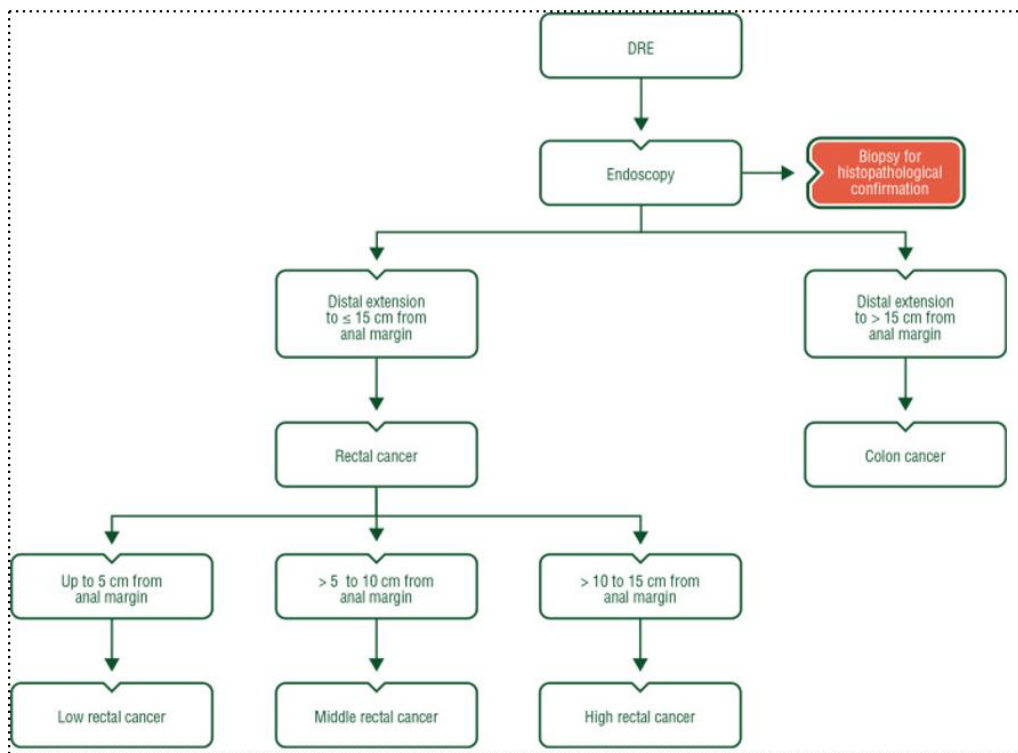


Figure 4 – Diagnostic cancer du rectum. DRE, Digital Rectal Examination.

- L'IRM ou bien la rectoscopie rigide avant l'opération permet de définir s'il s'agit d'un « low rectal cancer », « un middle rectal cancer » ou un « upper rectal cancer ».

#### b) Bilan initial

- Le bilan initial inclut les examens suivants :
  - Coloscopie totale
    - En cas de polype suspect de dégénérescence focale superficielle mais jugée résecable en marge saine et en une pièce par voie endoscopique, il est recommandé de réaliser un tatouage sous muqueux à l'encre 2-5cm en aval de la lésion (45°, 4 quadrants si possible) pour faciliter le repérage en cas de nécessité de chirurgie complémentaire.
  - Rectoscope rigide pour la localisation
  - IRM du rectum (L'IRM du pelvis est à discuter en cas de doute sur une lésion hépatique éventuelle)

*Niveau de preuve scientifique : niveau A.*
  - L'écho endoscopie à discuter au cas par cas (elle est indiquée pour les T1 mais moins utile dans les tumeurs plus évoluées)
  - *Note : pour les pT1, il faudrait faire les IRM et écho endoscopies avant d'essayer de les enlever.*
  - Scanner TAP : à discuter au cas par cas
  - Bio complète avec CEA.

#### c) Pour les tumeurs pT1

- Bas risque : (cT1N0 de bas grade sans invasion lymphovasculaire)
  - Une résection endoscopique est recommandée pour définir l'invasion muqueuse ou sous-muqueuse, et la résection endoscopique devrait être monobloc R0.
  - Pour les cancers superficiels (intra muqueux ou sous muqueux mais inférieur à 1000 microns) : en cas de résection endoscopique piecemeal (à éviter si possible) mais absence de facteurs de risque, à discuter en RCP de la chirurgie complémentaire versus surveillance endoscopique à 6 mois (cf. recommandations de l'ESGE<sup>20</sup>).
  - Haut risque : une chirurgie serait à prescrire.

#### d) Chirurgie

- Une photo est indiquée pour montrer la TME (critère important de qualité) ET une coloration au bleu de la pièce opératoire devrait être effectuée avant que la pièce soit sectionnée par le pathologiste (nécessaire pour l'histologie).

*Niveau de preuve scientifique : niveau B.*

- Au moins 12 ganglions paraissent nécessaires (sauf dans le cas d'un traitement néo-adjuvant par radiothérapie).
- e) Patients devant recevoir le traitement néo-adjuvant : chimiothérapie ou RT-CT préopératoire**
- Il est convenu de s'appuyer sur le référentiel ESMO : en fonction de la localisation (bas/moyen/ haut) et de la sous classification T3 (peu profond, profond, très profond) :
    - T3a<1mm
    - T3b 1-5
    - T3c 6-15
  - Les cas devront être présentés en RCP pour décider du traitement post-opératoire.
- f) Modalités de radiothérapie**
- Le schéma de radiothérapie est à discuter au cas par cas avec les radiothérapeutes, en RCP (radiothérapie courte 5\*5 Gy pendant une semaine puis chirurgie < 10 jours OU radio chimiothérapie 45-50Gy 25-28 \* avec 5FU).
- g) Chimiothérapie néo-adjuvante**
- Deux études importantes de l'ASCO 2020<sup>21, 22</sup> sont à prendre en compte :
  - 1/ Étude Rapido :
    - Étude de phase 3 comparant la RT courte (5x5 Gy) suivie de chimiothérapie préopératoire à un groupe témoin de RT-CT classique préopératoire.
    - Cancer du rectum localement avancé : cT4a/b, EMVI, cN2, MRF impliqués ou ganglions métastatiques
    - Il existe 2 groupes :
      - Groupe expérimental : radiothérapie courte (5 × 5 Gy) avec six cycles consécutifs de CAPOX ou neuf cycles de FOLFOX4 (leucovorin, fluorouracil [5-FU], oxaliplatine), suivis par une excision totale du mésorectum après 23 à 24 semaines.
      - Groupe témoin : Radio-chimiothérapie basée sur Capecitabine (25–28 × 2.0–1.8 Gy) suivie par une excision totale du mésorectum et un traitement post-opératoire optionnel avec 8 cycles de CAPOX ou 12 cycles de FOLFOX4.
    - L'étude Rapido concernait uniquement les cancers du rectum à haut risque :
      - L'étude est positive, avec un échec du traitement de 23,7 % dans le bras expérimental versus 30,4 % (HR = 0,75 ; p = 0,019) dans le bras contrôle.
      - Le taux de réponse complète histologique était de 28,4 % dans le bras expérimental (versus 14,4 % ; p = < 0,001), et le taux de récurrence métastatique était moindre (20 versus 26,8 % ; p = 0,005).



- Il y a eu cependant davantage de récurrence locale dans le bras expérimental (17 % versus 10 %).
  - Il n'y a pas eu de différence en survie globale à 3 ans (89,1 % dans le bras expérimental versus 88,8 %).
  - Le taux de diarrhée en préopératoire était de 17.6 % dans le bras expérimental et de 9.3 % dans le bras standard.
  - Les troubles vasculaires étaient de 8.5% dans le bras expérimental et de 4.1% dans le bras témoin.
- 2/ Étude Prodige
    - Étude de phase 3 : rôle du FOLFIRINOX modifié en traitement néo-adjuvant (leucovorin, 5-FU en perfusion [pas de bolus], irinotecan, oxaliplatine) avant une radio-chimiothérapie standard, suivis par une chirurgie et la même chimiothérapie adjuvante dans les deux groupes :
      - Chimio-radiothérapie (groupe témoin) : Chimio-radiothérapie préopératoire (50.4 Gy sur 5 semaines) plus capecitabine (1,600 mg/m<sup>2</sup> 5 jours sur 7), suivis 7 semaines plus tard par une excision totale du mésorectum puis 6 mois de FOLFOX modifié ou six ou huit cycles de capecitabine comme chimiothérapie adjuvante.
      - Thérapie néo-adjuvante complète : Six cycles de FOLFIRINOX modifié suivis par la même chimio-radiothérapie préopératoire sur le long terme pour le groupe témoin, suivis 7 semaines plus tard par une excision totale du mésorectum puis six cycles de FOLFOX6 modifié ou quatre cycles de capecitabine comme chimiothérapie adjuvante.
    - L'étude Prodige a montré son efficacité avec une amélioration de la vie sans rechute de 31%. Avec un taux de réponse histologique complète au traitement néoadjuvant (ypT0N0) qui passait de 12% dans le groupe « standard » à 28% dans le groupe « PRODIGE 23 ».
  - La RCP décide de la nécessité d'une chimiothérapie néo-adjuvante et du type de radiothérapie. Les schémas de radiothérapie courte semblent plus indiqués en cas de nécessité de réponse rapide (saignement, occlusion...)

#### **h) Critères histologiques en postopératoire**

- Les critères suivants sont à considérer :
  - Qualité de la résection du mésorectum
  - Photo
  - Grade de régression tumorale (en cas de traitement néo-adjuvant)
  - Description morphologique
  - Site et taille de la tumeur
  - Perforation

- Type et grade histologique
- T stade
- Distance/marges
- Dépôts tumoraux
- Invasion lymphovasculaire et péri neuronale
- Localisation et nombre des ganglions (N stade)
- Envahissement des autres organes (M stade)
- MMR / MSI
- Stade histologique selon l'UICC (8th Edition)
- Immunohistochimie – ICH (Statut BRAF/ NRAS/KRAS).

**i) Après le traitement néo-adjuvant**

- Il est proposé d'effectuer une IRM à 6-8 semaines (conformément aux guidelines allemandes)<sup>23</sup> et la chirurgie vers 10 semaines, après la fin du traitement néo-adjuvant.
- Il faudrait également refaire un bilan de l'évaluation complet (réévaluation après la radio chimiothérapie par scanner/ IRM +/- écho endoscopie).

**j) Radio-chimiothérapie adjuvante**

- Si pas de traitement préopératoire : En cas de résultat histologique inattendu, la radio chimiothérapie adjuvante devrait être effectuée après discussion en RCP. Les critères classiques (suffisants et nécessaires) retenus par l'ESMO sont :

*Niveau de preuve scientifique : niveau A.*

- Marge de résection circonférentielle  $\leq 1$  mm
- pT4b
- pN2 propagation extracapsulaire proche du MRF
- Dépôts extra ganglionnaires (N1c)
- pN2 en cas de mésorectum non entier lors de la vérification en histologie

**k) Chimiothérapie adjuvante**

- La chimiothérapie adjuvante est à discuter en RCP, au cas par cas, selon la réponse histologique.

**l) Suivi**

- Les recommandations suivantes sont formulées :
  - Pendant 3 ans :

- Clinique et CEA tous les 3 mois avec une biologie – 6 mois
- Scanner 1 à 2x / an (CT-Scan et autre méthodologie en alternance non irradiante : IRM du foie ou échographie à décider au cas par cas)
- Coloscopie à 1 an et ensuite tous les 3-5 ans selon les recommandations du gastro-entérologue (selon polypes présents. Cette recommandation est à suivre si la coloscopie initiale était complète).
- De 3-5 ans :
  - Clinique et CEA tous les 6 mois
  - Scanner TAP 1x/an
  - Coloscopie tous les 3-5 ans selon les recommandations du gastro-entérologue (selon polypes présents. Cette recommandation est à suivre si la coloscopie initiale était complète).

**m) Implications sur le long terme/ programme de soins aux survivants**

- Les effets suivants ont été observés, pour faire l'objet d'une prise en charge :
  - Troubles du transit au long cours
  - Consultations diététiques
  - Support psychologique
  - Problèmes de sexualité
  - Neuropathie
  - Fatigue
  - Troubles sphinctériens / incontinence.

**6. Le cancer colorectal métastatique<sup>24, 25</sup>**

**a) Le cancer du côlon métastatique résécable**

- Lors du bilan initial, sont à effectuer :
  - Coloscopie avec biopsie (cf. cancer du côlon localisé)
  - TDM thoraco-abdomino-pelvien
  - +/- Pet scanner
  - +/- IRM du foie en vue d'une éventuelle résection
  - Bilan biologique complet avec CEA et CA19-9.
- Après le bilan initial :
  - TOUT patient doit être présenté en RCP pour discuter de la résécabilité des métastases et de la tumeur primitive.

- Les guidelines NCCN serviront de base sur cette thématique, car elles sont plus complètes et plus récentes que les guidelines ESMO.
- En ce qui concerne les résections :
  - En cas de cancer du côlon avec lésion du foie ou du poumon immédiatement résecable :
    - La chirurgie d'emblée est possible, si les métastases sont limitées, mais actuellement la seule étude qui existe, utilise la chimiothérapie en péri opératoire<sup>26</sup>. Il est possible d'opérer tout de suite, avec de la chimiothérapie adjuvante ou après avoir réalisé de la chimiothérapie néo-adjuvante (au cas par cas).
      - A discuter en RCP en fonction de l'analyse génétique. Le meilleur timing est à discuter au cas par cas en RCP, selon le nombre de métastases, la facilité de résection et de l'agressivité intrinsèque de la tumeur.
  - En cas de cancer du côlon avec lésion du foie ou du poumon potentiellement résecable (mais pas résecable initialement), sont à effectuer :
    - Une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une chimiothérapie postopératoire : Selon statut KRAS/NRAS, côté droit ou gauche, MSS/MSI
      - FOLFOXIRI +/- bevacizumab<sup>27</sup>
      - FOLFOX/ FOLFIRI panitumumab/ cetuximab ou bevacizumab
      - Pembrolizumab pour les patients avec MSI : les données sont limitées et le risque de progression précoce peut être plus élevé qu'avec une chimiothérapie, donc en cas de possibilité de résection, une chimiothérapie péri opératoire est préférable<sup>28</sup>.
      - FOLFOXIRI + panitumab ou cetuximab.

#### **b) Le cancer du rectum métastatique résecable**

- Lors du bilan initial, sont à effectuer :
  - Coloscopie avec biopsie (cf. cancer du côlon localisé)
  - TDM thoraco-abdomino-pelvien
  - +/- PET scanner
  - IRM du pelvis pour discuter de la radiothérapie ou non et de l'opérabilité
  - +/- IRM du foie en voie d'une éventuelle résection
  - Bilan biologique complet avec CEA et CA19-9.
- Les référentiels NCCN serviront de base sur cette thématique, car elles sont plus complètes et plus récentes que les référentiels ESMO.



- Après le bilan initial :
  - TOUT patient doit être présenté en RCP
  - Pour discuter de la résecabilité
  - Pour discuter du besoin ou non de radiothérapie (cf. cancer du rectum métastatique).
- Deux situations sont ensuite possibles :
  - Besoin de radiothérapie
  - Pas de nécessité de radiothérapie en cas de très haut rectum p. ex. : traitement du cancer du côlon résecable. En cas de besoin de radiothérapie et le site métastatique est résecable d'emblée (ex. bas rectum T3N2 avec une métastase unique résecable), la procédure suivante devrait être suivie :
    - Discussion en RCP
    - Chimiothérapie (le plus souvent par FOLFOX sans traitement ciblé/ possible également par FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI au cas par cas), radiothérapie puis chirurgie → cf. référentiel NCCN.
- En cas de besoin de radiothérapie mais les métastases ne sont pas résecables d'emblée, la procédure suivante devrait être suivie :
  - Discussion en RCP
  - Cf. référentiel NCCN :
    - Chimiothérapie la plus efficace possible +/- radiothérapie courte
    - Ensuite discuter en RCP selon le site métastatique opéré en premier : le foie en priorité le plus souvent, puis la radiothérapie puis la chirurgie du rectum.

### **c) Le cancer colorectal métastatique non résecable**

- La prise en charge du cancer colorectal métastatique non résecable se déroule de la manière suivante :
  - Chimiothérapie ou immunothérapie palliative
  - Selon l'âge et l'état clinique du patient
  - Prise en charge multidisciplinaire
  - Soins de support.

### **d) Principes de la chimiothérapie**

- Selon le statut KRAS/NRAS, le côté droit ou gauche, MSS/MSI, la ligne de traitement, l'état clinique, sont à prescrire :
  - Pembrolizumab : MSI (first line)
  - Encorafenib + cetuximab/panitimumab (BRAF mutation second line)



- FOLFOXIRI +/- bevacizumab
- FOLFOX/ FOLFIRI panitumumab/ cetuximab ou bevacizumab
- Xelox/Xeliri
- Xeloda
- FOLFOXIRI + panitumumab ou cetuximab
- Trifluridine/Tipiracil
- Regorafenib
- Traitement d'entretien : Xeloda bevacizumab.

**e) Prise en charge palliative**

- La prise en charge palliative pluridisciplinaire est importante à ce stade, par les :
  - Radiothérapeutes, oncologues, médecins spécialistes d'organe, médecins spécialisés en médecine palliative/douleur, chirurgiens, kinésithérapeutes, diététiciens, psychologues.
  - Prise en charge possible à l'hôpital, service de soins palliatifs : services à l'intérieur de l'hôpital, à domicile grâce au carnet palliatif permettant l'intervention du réseau de soins palliatifs à domicile ou en Centre de soins palliatifs - Haus Omega
  - Bénévoles, associations.
- Le choix du patient doit être respecté (directive anticipée, euthanasie).
- La prise en charge palliative comporte aussi des traitements locorégionaux :
  - Chirurgie palliative,
  - Autre :
    - La prise en charge par radiothérapie stéréotaxique pour des maladies oligométastatiques présentant moins de 5 métastases toutes accessibles à la radiothérapie ablative a montré une augmentation de la survie dans une étude de phase 2 (une étude de phase 3 est en cours)<sup>29</sup>.
    - D'autre part le traitement par SIR-sphères ou radiofréquence peut être une option pour des métastases hépatiques non résecables.<sup>30</sup>

## 7. REFERENCES

- <sup>1</sup> Argilés G, Taberero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1291-305.
- <sup>2</sup> Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
- <sup>3</sup> Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv263.
- <sup>4</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Colon Cancer. Version 3.2021, 09/10/21.
- <sup>5</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Rectal Cancer. Version 2.2021, 09/10/21.
- <sup>6</sup> <https://plancancer.files.wordpress.com/2016/05/concept-rcp-signc3a9-ministre-2016-05-13.pdf>
- <sup>7</sup> Catalogue of requirements for colorectal cancer centres, European cancer centres, valid from 06.07.2020.
- <sup>8</sup> Composition et organisation des RCP\_v4.0\_20211105.
- <sup>9</sup> Endoscopy.2013;45(1):51-9. doi: 10.1055/s-0032-1325997.
- <sup>10</sup> Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for Colorectal Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016;315(23):2576-94.
- <sup>11</sup> Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy.* 2020;52(8):687-700.
- <sup>12</sup> TNM Classification of Malignant Tumours 8th edition, edited by James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. UICC.
- <sup>13</sup> <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
- <sup>14</sup> Rosati G, Lonardi S, Galli F, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Zampino MG, et al. Oxaliplatin plus fluoropyrimidines as adjuvant therapy for colon cancer in older patients: A subgroup analysis from the TOSCA trial. *Eur J Cancer.* 2021;148:190-201.
- <sup>15</sup> Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(3):247-57.

<sup>16</sup> Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, 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(20):3219-26.

<sup>17</sup> Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(11):863-75.

<sup>18</sup> Tejpar S, Saridaki Z, Delorenzi M, Bosman F, Roth AD. Microsatellite instability, prognosis and drug sensitivity of stage II and III colorectal cancer: more complexity to the puzzle. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(11):841-4.

<sup>19</sup> Kim JE, Hong YS, Kim HJ, Kim KP, Lee JL, Park SJ, et al. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22 Suppl 3:S630-7.

<sup>20</sup> <https://www.esge.com/publications/guidelines/>

<sup>21</sup> Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42.

<sup>22</sup> Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):702-15.

<sup>23</sup> S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.1. – Januar 2019. AWMF-Registernummer: 021/007OL.

<sup>24</sup> Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(9):729-41.

<sup>25</sup> Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17(10):1225-39.

<sup>26</sup> 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(9617):1007-16.

Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, 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(12):1208-15.

<sup>27</sup> *N Engl J Med* 2014/ Méta-Analyse *J clin Oncol* 2020.

<sup>28</sup> Andre T et al, *N Engl J Med* 2020.

<sup>29</sup> Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(25):2830-8.

<sup>30</sup> Kalva SP, Rana RS, Liu R, Rachamreddy N, Dave B, Sharma A, et al. Yttrium-90 Radioembolization as Salvage Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Am J Clin Oncol.* 2017;40(3):288-93.