

Cancers colorectaux localisés et métastatiques : les erreurs à ne pas (plus) faire

Do's and don'ts of colorectal cancer

Johanna Moreau^{1,2}
Damien Botsen^{1,2}
Mathilde Brasseur^{1,2}
Olivier Bouché^{1,2}

¹ CHU Reims, Unité de Médecine Ambulatoire Cancérologie-Hématologie (UMA-CH)

² CHU Reims, Service d'Hépatogastroentérologie et Oncologie Digestive, 51100 Reims

Correspondance : J. Moreau
johanna.moreau@chu-reims.fr

▼ Résumé

Le cancer colorectal se situe au troisième rang (20 % de tous les cancers) après le cancer de la prostate et du sein, en France. Tout stade confondu, la survie à cinq ans du cancer du côlon est d'environ 60 %. Des recommandations précises sur la prise en charge des cancers colorectaux sont issues du Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD), un travail collaboratif de multiples sociétés savantes (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR (SIAD et FRI) et SNCP). Néanmoins, dans la vraie vie, un certain nombre d'erreurs sont encore faites, avec pour certaines des conséquences sur la survie ou la qualité de vie de nos malades. Les plus fréquentes sont de ne pas chercher une prédisposition génétique au cancer colorectal, de ne pas chercher de déficit en DPD, de ne pas évaluer la neuropathie induite par l'oxaliplatine à chaque cure, de traiter sans déterminer le statut mutationnel d'un cancer métastatique, d'oublier des éléments du bilan pré-thérapeutique, d'opérer trop tôt ou trop tard un cancer du rectum ou des métastases... L'objectif de cet article est de résumer de façon concise et pratique les erreurs à ne plus faire dans la prise en charge d'un cancer colorectal. Peut-être aurez-vous l'impression que nous allons enfoncer des portes ouvertes, mais c'est tout l'objectif de la formation médicale continue que de répéter les informations les plus importantes.

• **Mots clés** : cancer colorectal, chimiothérapie, recommandations, déficit en DPD, MSI

▼ Abstract

Colorectal cancer ranks third (20% of all cancers) after prostate and breast cancer in France. At all stages, the 5-year survival of colon cancer is approximately 60%. Specific recommendations regarding the management of metastatic colorectal cancer are available in the French intergroup clinical practice guidelines (TNCD) based on a collaborative work by French societies (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR (SIAD and FRI) and SNFCP). Nevertheless, it is clear that, in real life, a number of errors are still made, with some consequences for the survival or quality of life of our patients. The most common are not to seek a genetic predisposition to colorectal cancer, not to look for DPD deficiency, not to evaluate the oxaliplatin-induced neuropathy at each cycle of treatment, to treat without determining the mutational status of a metastatic colorectal cancer, forget elements of the pre-therapeutic assessment, operated too early or too late a rectum cancer or metastasis... The purpose of this chapter is to summarize in a concise and practical way the mistakes you can no longer make in the management of colorectal cancer. You may feel that we are going to open doors, but it is the goal of Continuing Medical Education to repeat the most important information.

• **Key words**: colorectal cancer, chemotherapy, Clinical Practice Guidelines, DPD deficiency, MSI

Pour citer cet article : Moreau J, Botsen D, Brasseur M, Bouché O. Cancers colorectaux localisés et métastatiques : les erreurs à ne pas (plus) faire. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 44-53. doi : 10.1684/hpg.2019.1830

Introduction

Le cancer colorectal (CCR) se situe au troisième rang (20 % de tous les cancers) après le cancer de la prostate et celui du sein en France, avec un nombre de nouveaux cas estimés en 2012 de 42 000 CCR dont 65 % de localisation colique. Il représentait la deuxième cause de mortalité par cancer avec 17 000 décès en 2012. Tout stade confondu, la survie à cinq ans des patients atteints d'un cancer du côlon était d'environ 60 %. Les cancers métastatiques représentent environ 40 à 60 % des CCR. Ces métastases sont synchrones dans 25 % des cas.

Les recommandations précises sur la prise en charge des CCR du *Thésaurus National de Cancérologie Digestive* (TNCD) reposant sur un travail collaboratif de multiples sociétés savantes (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR (SIAD et FRI) et SNFCP) sont disponibles en ligne [1-3] et, pour une diffusion plus large, sont aussi publiées en langue anglaise pour les CCR métastatiques [4] et le cancer rectal [5]. Néanmoins, dans la vraie vie et malgré le référentiel TNCD, un certain nombre d'erreurs sont encore faites, avec pour certaines des conséquences sur la survie et la qualité de vie de nos malades.

L'objectif de cet article est de résumer de façon concise et pratique les erreurs à ne plus commettre dans la prise en charge d'un CCR. Peut-être aurez-vous l'impression que nous allons enfoncer des portes ouvertes, mais c'est tout l'objectif de la formation médicale continue que de répéter les informations les plus importantes.

C'est une évidence, mais rappelons en préambule que c'est une faute de traiter un malade sans discussion préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le risque d'erreur est fortement minoré par un dialogue qui repose sur un référentiel validé type TNCD.

/// C'est une faute de traiter un malade sans discussion préalable en réunion de concertation pluridisciplinaire ///

Les erreurs à ne pas faire pour les cancers coliques non métastatiques

Le traitement des cancers coliques repose sur la résection chirurgicale plus ou moins complétée par une chimiothérapie adjuvante de trois ou six mois.

Ne pas chercher une prédisposition génétique au cancer colorectal

On retient deux grands syndromes de prédisposition génétique au CCR : le syndrome de Lynch et les polyposes adénomateuses. Identifier ces prédispositions permet de proposer une surveillance et un dépistage appropriés et un test génétique pré-symptomatique aux apparentés.

• Syndrome de Lynch (figure 1)

Le test MSI (*Micro Satellite Instability*) à la recherche d'une instabilité microstallitaire tumorale pour l'identification d'un syndrome de Lynch est sous utilisé. Il peut s'effectuer en immunohistochimie (ancien test RER ; analyse par l'anatomopathologiste) en cherchant l'extinction des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 ou en biologie moléculaire (auprès des plateformes de biologie moléculaire répertoriées par l'INCa). L'INCa a publié des recommandations d'utilisation de ce test [6]. Il doit être effectué pour tout patient atteint d'un CCR avant 70 ans ou en cas d'antécédent personnel ou familial au premier degré de cancer du spectre Lynch [6, 7].

Les tumeurs du spectre Lynch sont le CCR, le cancer de l'endomètre, du grêle, des voies urinaires supérieures (spectre étroit) mais également le cholangiocarcinome, le cancer de l'ovaire, de l'estomac, du pancréas et certaines tumeurs cérébrales.

Un interrogatoire rigoureux portant sur l'ensemble des antécédents personnels et familiaux de cancer (non seulement digestifs) est donc nécessaire.

/// Un test MSI doit être effectué en cas de cancer colorectal avant 70 ans ou antécédent personnel ou familial au premier degré de cancer du spectre Lynch ///

Le phénotype MSI, autrement dénommé dMMR (*deficient MismatchRepair*) ou test RER positif doit faire suspecter un syndrome de Lynch. Cependant 15 % à 20 % des CCR non métastatiques sporadiques sont MSI. Ainsi en cas de perte de MLH1, il est impératif d'effectuer une recherche de mutation *BRAF* et/ou une hyperméthylation du promoteur de MLH1 avant d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique [6]. Cette recherche peut être conjointe ou séquentielle ; la présence d'une mutation de *BRAF* ou d'une hyperméthylation du promoteur de MLH1 est en faveur d'un CCR MSI sporadique. La recherche de mutation *BRAF* n'est pas suffisante car sa valeur prédictive positive pour la prédiction d'une hyperméthylation du promoteur de MLH1 est très bonne (98,9 %) mais sa valeur prédictive négative ne l'est pas (41 %) [8]. En cas de CCR MSI avec perte de MLH1 *BRAF* sauvage, la recherche de l'hyperméthylation du promoteur de MLH1 est donc indispensable.

/// Une mutation BRAF et/ou une hyperméthylation du promoteur de MLH1 doit être cherchée en cas de perte de MLH1 ///

De surcroît, une forte suspicion de syndrome de Lynch peut faire discuter, dès le diagnostic de CCR, une colectomie totale voire une hystérectomie/annexectomie associée chez une femme de plus de 45 ans. Il faut donc y penser à ce syndrome avant la chirurgie [9].

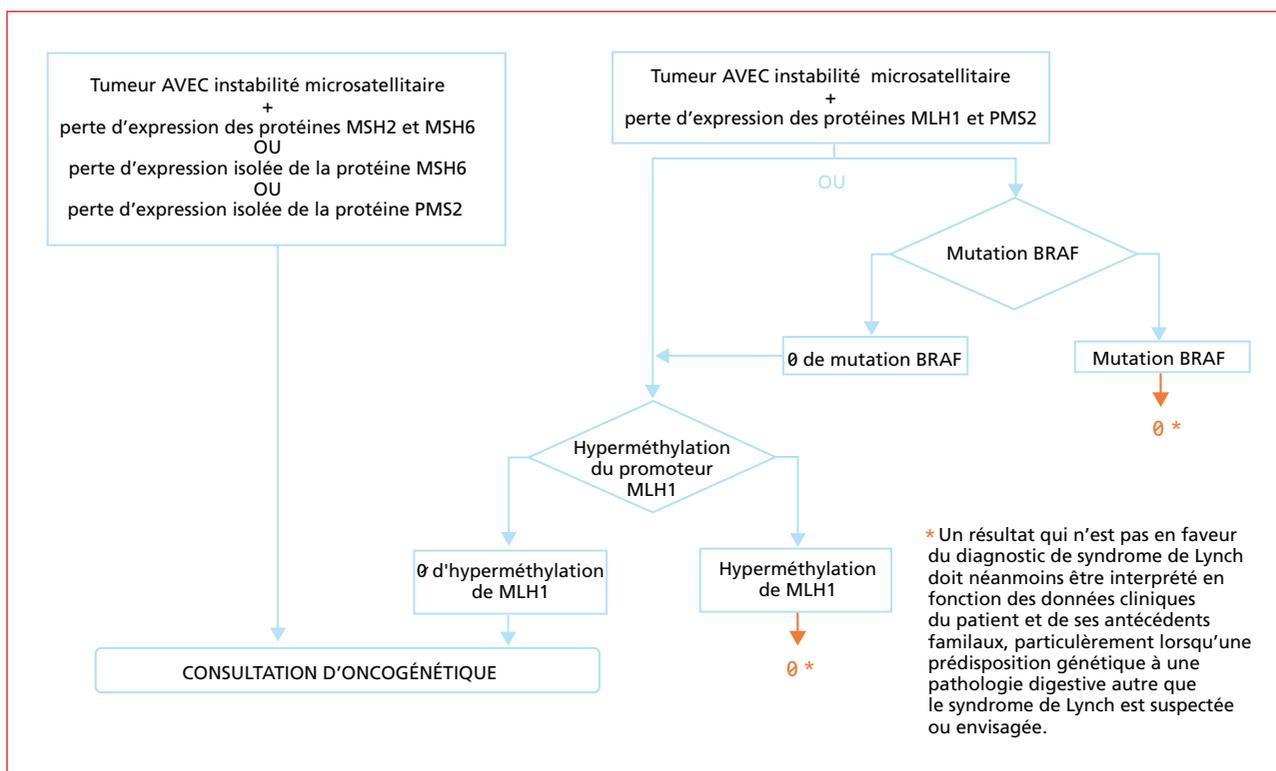


Figure 1 • Recommandations INCa 2016 concernant les cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire [6].

• Polyposes adénomateuses

Il est admis qu'une polypose peut être évoquée à partir de dix à quinze polypes. Cependant, cette suspicion peut débuter dès cinq polypes car ce nombre doit être pondéré par l'âge du patient, la présence d'un CCR ou d'une atteinte du tube digestif haut (adénomes duodénaux en particulier). Ces tableaux doivent être reconnus car ils peuvent être liés à une mutation constitutionnelle d'APC ou de MYH (bi-allélique). La mise en évidence d'un tel tableau nécessite de compter les polypes sur l'ensemble des coloscopies effectuées et sur la pièce opératoire. L'INCa a émis des recommandations en ce sens notamment pour l'identification de la polypose associée à MYH [10].

■ Les polypes doivent être comptés sur les coloscopies successives et sur la pièce opératoire ■

Ne pas faire un curage ganglionnaire suffisant pour l'examen d'au moins douze ganglions

L'examen d'au moins douze ganglions régionaux est recommandé pour établir le statut N de la classification

TNM [11]. Quel que soit le stade, en particulier pour les stades II et III, le pronostic est d'autant meilleur que le nombre de ganglions prélevés et analysés est élevé. Le choix de douze ganglions résulte d'un consensus au niveau international. Si ce chiffre n'est pas atteint, un examen de clarification par l'anatomopathologiste est recommandé.

La mise en évidence d'un envahissement ganglionnaire classera d'emblée en stade 3 avec indication de chimiothérapie adjuvante. L'absence d'envahissement ganglionnaire sur moins de douze ganglions analysés (Nx) fera classer une tumeur T3 ou T4 en stade 2 à haut risque et discuter d'une chimiothérapie adjuvante [1].

■ L'examen d'au moins douze ganglions régionaux est nécessaire ■

Ne pas faire d'annexectomie en cas de volumineuse tumeur chez une femme pré-ménopausique

Le risque de métastase ovarienne est d'autant plus grand que la tumeur primitive est invasive (T4 en particulier). Ces métastases synchrones ou métachrones sont peu chimiosensibles et relèvent de la chirurgie même en

situation métastatique. Il est donc préférable chez une femme de plus de 45 ans opérée d'une volumineuse tumeur colorectale d'effectuer une annexectomie.

Ne pas évaluer le statut MSI en cas de stade 2 à haut risque

En cas de stade 2 à haut risque (T4, nombre de ganglions examinés < 12, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion, embolies vasculaires, lymphatiques, engainements péri-nerveux ou *budding*) l'analyse du statut MSI est indispensable. Les CCR MSI non métastatiques sont de meilleur pronostic [12] et une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine seule ne sera pas proposée en raison de la valeur prédictive [1] (exceptionnellement avec oxaliplatine en cas de tumeur T4 dont le pronostic est plus sombre que certains petits stades 3).

■ ■ En cas de stade 2 à haut risque, l'analyse du statut MSI est indispensable avant de discuter d'une chimiothérapie adjuvante ■ ■

Poser une chambre à cathéter implantable en cas de chimiothérapie adjuvante par XELOX pendant trois mois

Depuis les résultats de l'étude IDEA, la chimiothérapie adjuvante en cas de stade 3 à bas risque (T1-3, N1, M0) peut être réduite à trois mois de XELOX [13]. Une étude a montré que ces quatre cures d'oxaliplatine pouvaient être administrées par voie périphérique et éviter ainsi la pose d'une chambre à cathéter implantable [14].

Ne pas chercher de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase avant chimiothérapie par 5-FU ou capécitabine

Comme en situation métastatique (cf. *infra* et *tableau 1*) le dosage de l'uracilémie est indispensable. Rappelons qu'en situation adjuvante, la chimiothérapie ne bénéficie au maximum (stade 3) qu'à 25 % des patients. Un décès toxique pour déficit complet en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) ne serait pas acceptable.

Ne pas évaluer la neuropathie induite par l'oxaliplatine à chaque cure

La neuropathie est une des principales toxicités de l'oxaliplatine (cf. *infra*). Celle-ci doit être évaluée à chaque cure par un interrogatoire et un examen neurologique attentif. La réduction de la durée de chimiothérapie adjuvante à trois mois pour certains stades permet de la diviser par trois. En cas de chimiothérapie adjuvante pendant six mois il est indis-

pensable de l'évaluer à chaque cure, *a fortiori* au-delà des trois mois. Gardons à l'esprit que le 5-FU fait les « trois-quarts du travail » et que la neuropathie à l'oxaliplatine peut être définitive et invalidante.

Les erreurs à ne pas faire pour les cancers colorectaux métastatiques

Les avancées de la chimiothérapie et des thérapies ciblées (anti-angiogéniques, anti-EGFR) ont permis une amélioration significative de la survie des patients. Cependant, seule la résection et/ou la thermodestruction des métastases peut permettre la rémission complète et parfois la guérison.

Oublier les fondamentaux des explorations pré-thérapeutiques

La mise en place de traitements antinéoplasiques sans preuve est une faute grave. La preuve anatomopathologique (tumeur primitive ou à distance) est primordiale avant d'élaborer une stratégie de prise en charge thérapeutique. Il est dans notre pratique clinique assez aisé d'oublier, devant un tableau clinique métastatique qui parle de lui-même, que cette preuve histologique reste nécessaire pour la réalisation des traitements anticancéreux après validation en RCP. Le bilan d'extension doit quant à lui comprendre un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste ou une IRM abdominale et pelvienne avec scanner thoracique non injecté si le scanner injecté est contre-indiqué. La mise en place d'un traitement spécifique chez un patient de plus de 70 ans doit toujours être pondérée par le score d'évaluation oncogériatrique G8 avec éventuel recours à l'oncogériatre. Enfin, le bilan biologique pré-thérapeutique doit comprendre les sérologies d'hépatite B compte tenu du risque de réactivation virale sous chimiothérapie [15].

■ ■ Le bilan doit comporter un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste, un score d'évaluation oncogériatrique G8 si le patient a plus de 70 ans et les sérologies d'hépatite B ■ ■

Ne pas réaliser la recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase

Depuis décembre 2018, la circulaire INCa [16] recommande la recherche systématique d'un déficit en DPD (enzyme éliminant le 5-FU et la capécitabine) par le dosage de l'uracilémie (phénotype), avec ajustement des doses de 5-FU et capécitabine (non standardisées) en cas de déficit partiel et contre-indication du 5-FU et de la capécitabine en cas de

Encadré 1
Interprétations des valeurs de l'uracilémie (d'après [16]).

Une valeur d'uracilémie ≥ 150 ng/mL est considérée comme évocatrice d'un déficit complet en DPD associée à un risque de toxicité très sévère aux fluoropyrimidines. Le traitement par fluoropyrimidines est alors contre-indiqué.

Une valeur d'uracilémie ≥ 16 ng/mL et < 150 ng/mL est considérée comme évocatrice d'un déficit partiel en DPD associé à un risque accru de toxicité aux fluoropyrimidines. Sur la base d'un dialogue clinico-biologique, la posologie initiale des fluoropyrimidines doit être adaptée en fonction du niveau d'uracilémie mesuré, du protocole de chimiothérapie envisagé et des critères physiopathologiques du patient. Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement.

déficit complet (incidence mal connue entre 0,1 et 1 %) (encadré 1).

Des cohortes sont en cours pour ces patients présentant des déficits partiels et qui sont à ce jour exclus des essais cliniques.

/// Depuis décembre 2018, la recherche d'un déficit en DPD (enzyme éliminant le 5-FU et la capécitabine) par le dosage de l'uracilémie (phénotype) doit être systématique ///

Traiter sans déterminer le statut mutationnel d'un cancer colorectal métastatique

La mise en route d'une chimiothérapie et d'une biothérapie, lorsqu'elle est indiquée, doit être adaptée au statut *RAS* (théranostique) et *BRAF* (pronostique). La détermination du statut mutationnel du gène *RAS* tumoral (*KRAS* et *NRAS*) sur tissu de tumeur primitive ou métastases est réalisée en biologie moléculaire en routine mais peut dans le cadre d'essais thérapeutiques être réalisée par biopsies liquides sur ADN tumoral circulant (par exemple dans l'essai PANIRINOX).

/// La mise en route d'une chimiothérapie et d'une biothérapie, lorsqu'elle est indiquée, doit être adaptée au statut *RAS* (théranostique) et *BRAF* (pronostique) ///

En cas de statut *RAS* muté, l'association du cétuximab ou du panitumumab à l'oxaliplatine est formellement

contre-indiquée car délétère en terme de survie, et inefficace avec l'irinotécan [17, 18]. L'utilisation du bévacizumab est donc recommandée en première ligne pour les cancers mutés *RAS*. La présence d'une mutation *BRAF* (V600E principalement) grève le pronostic (survie globale de 12 mois) et nécessite une intensification thérapeutique si l'état général du patient le permet (statut OMS 0 ou 1). La chimiothérapie de première ligne métastatique réside dans l'utilisation d'une trichimiothérapie (FOLFIRINOX) associée au bévacizumab (en option avec un anti-EGFR et essai clinique en cours).

/// En cas de statut *RAS* muté, l'association du cétuximab ou du panitumumab à l'oxaliplatine est formellement contre-indiquée car délétère en termes de survie et inefficace avec l'irinotécan ///

Chez les patients *RAS* et *BRAF* sauvage, l'association bévacizumab plus anticorps anti-EGFR est non efficace voire délétère. De même, la séquence de biochimiothérapie-bévacizumab première ligne puis biochimiothérapie anti-EGFR deuxième ligne n'est pas optimale. La poursuite du blocage de l'angiogenèse en deuxième ligne est recommandée lorsque le bévacizumab a été utilisé en première ligne. À l'inverse, lorsqu'un anti-EGFR a été utilisé en première ligne, le choix de la biothérapie s'orientera vers un anti-angiogénique en deuxième ligne.

/// La poursuite du blocage de l'angiogenèse en deuxième ligne est recommandée lorsque le bévacizumab a été utilisé en première ligne ///

Ne pas chercher un phénotype MSI

L'avènement de l'immunothérapie en cancérologie solide (cancers du rein, mélanomes et cancers pulmonaires) a fait mettre en évidence une niche de patients atteints de CCR métastatiques pouvant répondre de manière spectaculaire aux anti-PD1 et anti-PDL1. La présence d'une instabilité microsatellite (MSI) déterminée par immunohistochimie et/ou biologie moléculaire est à chercher afin de pouvoir proposer un essai clinique d'immunothérapie aux patients présentant ce phénotype tumoral (présent chez environ 5 % des patients en situation métastatique).

Les erreurs à ne pas commettre avant une chirurgie de métastases hépatiques : ne pas opérer, ou opérer trop tôt ou trop tard . . .

Toute prise en charge chirurgicale doit être discutée et éventuellement rediscutée en RCP comprenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimenté en pathologie hépatique. Cette chirurgie doit respecter des contraintes d'opérabilité (statut OMS < 2), anatomiques (contact vasculaire, drainage biliaire), carcinologiques

(chimiosensibilité, résection R0) et techniques (volume de foie restant > 25 % si foie sain ou > 40 % si hépatopathie sous-jacente) [2, 4]. En cas de métastases hépatiques résécables d'emblée ou potentiellement résécables, une IRM hépatique doit être réalisée en préopératoire afin de ne pas méconnaître la présence de lésions non visualisées au préalable qui pourrait changer la stratégie chirurgicale. La disparition de lésions sous chimiothérapie (« missing » métastases) n'est pas rare et doit faire réévaluer la zone initialement atteinte. En effet, la réponse complète sous chimiothérapie est obtenue dans moins de 20 % des cas. Enfin, la stratégie de résection des métastases potentiellement résécables ne doit pas faire réaliser trop de chimiothérapie avant résection. La morbidité de l'hépatectomie est majorée après six cycles [19-21]. Il est donc recommandé d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de quatre mois de chimiothérapie (réponse maximum obtenue entre deux et quatre mois) [22]. Tous ces éléments sont primordiaux et doivent être respectés dans l'objectif d'une standardisation de nos pratiques.

Il est recommandé de faire une IRM hépatique et d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de quatre mois de chimiothérapie (réponse maximum obtenue entre deux et quatre mois)

Les erreurs à ne pas (plus) faire avec les anti-VEGF

Concernant les anti-VEGF, les seules contre-indications qui persistent doivent être respectées. L'utilisation de bévacizumab ou d'aflibercept est contre-indiquée uniquement en cas de syndrome néphrotique, d'hypertension maligne, d'antécédent récent (six mois) de thrombose artérielle, de la présence d'une fistule, d'une plaie non cicatrisée ou d'une endoprothèse digestive. Une hypertension artérielle non compliquée, une protéinurie asymptomatique et une embolie pulmonaire ne sont pas des contre-indications à la poursuite de l'anti-VEGF. Enfin, un délai de cinq à six semaines entre la dernière administration et la chirurgie doit être respecté.

Une hypertension artérielle non compliquée, une protéinurie asymptomatique et une embolie pulmonaire ne sont pas des contre-indications à la poursuite de l'anti-VEGF

Les erreurs à ne pas (plus) faire avec l'oxaliplatine : arrêter trop tard ou à tort...

L'oxaliplatine est une drogue majeure en cancérologie digestive avec deux principaux effets secondaires :

neuropathie et allergie. Une neuropathie permanente (grade 2 selon l'échelle de Lévi) ne doit pas faire réduire la dose administrée mais doit faire suspendre le traitement par oxaliplatine qui pourra être réintroduit à pleine dose en cas de disparition de la neuropathie.

Une neuropathie permanente (grade 2 selon l'échelle de Lévi) ne doit pas faire réduire la dose administrée mais doit faire suspendre le traitement par oxaliplatine qui pourra être réintroduit à pleine dose en cas de disparition de la neuropathie

Les réactions d'hypersensibilités (RHS) ne sont pas rares (5 à 25 %). Les pseudo-spasmes laryngés ne doivent pas être considérés comme une allergie et ne doivent pas faire cesser la poursuite du traitement. Une administration prolongée sur six heures de l'oxaliplatine suffira à contrôler la symptomatologie. Quant aux RHS, un protocole de désensibilisation peut être réalisé en ambulatoire avec une administration sur six heures de palier de concentration croissante [23].

En cas d'allergie, un protocole de désensibilisation peut être réalisé

Les erreurs à ne pas faire pour les cancers du rectum

Pour les cancers du rectum « invasifs », le traitement consiste en une radiochimiothérapie néoadjuvante suivie d'une résection chirurgicale avec exérèse complète du mésorectum et si possible conservation du sphincter anal. Pour les cancers superficiels les méthodes d'exérèse endoscopique sont en plein développement.

Oublier les fondamentaux des explorations pré-thérapeutiques

Ces explorations commencent par un interrogatoire non exhaustif à la recherche des antécédents familiaux de cancer qui pourrait notamment faire évoquer un syndrome de Lynch [24] (cf. supra). Dans le bilan initial, il paraît essentiel de réaliser un examen clinique de qualité avec un toucher rectal. Il est essentiel d'évaluer la distance de la tumeur par rapport à la marge anale et à la sangle pubo-rectale ainsi que la taille de la tumeur mesurée en centimètres. Le bilan évalue aussi la fonction sphinctérienne anorectale notamment le degré de continence et la sexualité chez la femme et chez l'homme (dysfonctions érectiles chez l'homme).

Un examen clinique de qualité avec un toucher rectal doit être réalisé avant tout traitement

Cet examen clinique doit être réalisé par un chirurgien avant de débiter les traitements. Les investigations

complémentaires adéquates associée une rectoscopie rigide (endoscope souple expose à des erreurs de localisations), l'échographie endo-anale (pour les petites tumeurs) et l'IRM pelvienne. Ce bilan pré-thérapeutique est essentiel pour proposer la meilleure stratégie thérapeutique, adaptée à chaque patient au vu des séquelles fonctionnelles et des différentes complications auxquelles les traitements exposent les patients.

Mal évaluer les possibilités de conservation du sphincter anal

• Par anastomose basse

Pour les cancers du rectum non superficiel, les facteurs essentiels de choix sont le siège, l'extension locorégionale du cancer, la marge latérale en IRM, et le morphotype du patient. En cas de doute sur la conservation sphinctérienne, l'avis d'un chirurgien expert devra être demandé avant tout traitement préopératoire, puis après traitement néoadjuvant.

Pour un cancer du bas rectum, si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins et une marge latérale supramillimétrique sont obtenues d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne, une anastomose colo-anale protégée avec réservoir colique est faite. Si la confection d'un réservoir est impossible, une anastomose latéro-terminale est recommandée [25]. Une amputation abdomino-périnéale ne sera réalisée que si la tumeur envahit le muscle strié (sphincter externe ou releveur) ou si une marge supramillimétrique avec les muscles striés ne peut pas être obtenue.

La classification des tumeurs du bas rectum permettant d'évaluer les possibilités de préservation sphinctérienne doit être utilisée [26].

/// Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins et une marge latérale supramillimétrique sont obtenues d'emblée ou après dissection inter-sphinctérienne, une anastomose colo-anale est indiquée ///

• Par exérèse chirurgicale trans-anale, mucosectomie ou dissection sous-muqueuse

Lorsque la caractérisation endoscopique prédit un risque d'adénocarcinome superficiel, la technique de résection doit viser le R0 (monobloc et marges profondes et latérales saines). La taille entre alors en compte pour choisir la technique optimale. Jusqu'à 20 mm, il est possible d'obtenir une résection R0 par la technique courante de mucosectomie à l'anse diathermique. Au-delà de 20 mm, l'issue de la mucosectomie est plus hasardeuse et lorsqu'une résection R0 est nécessaire, la dissection sous-muqueuse est alors la technique endoscopique

de référence pour obtenir une résection en un fragment avec marges de sécurité [27]. Cette dissection sous-muqueuse permet d'emporter la lésion avec une marge profonde de sous-muqueuse saine afin de prédire avec précision le risque d'atteinte métastatique ganglionnaire. Si la résection n'est finalement pas curative, elle n'empêche pas la chirurgie ultérieure de rattrapage et ne génère pas de fibrose péri-rectale comme peut le faire la chirurgie trans-anale qui emporte le muscle sous-lésionnel. Une étude nationale comparant la résection par dissection sous-muqueuse à la technique de chirurgie trans-anale est actuellement en cours pour déterminer si les deux approches sont d'efficacité comparable ou si l'une doit être privilégiée.

L'exérèse chirurgicale trans-anale (TEM) est à préférer aux techniques de destruction tumorale (électrocoagulation ou laser) ou de mucosectomie en *piece-meal*. Toute fragmentation de la tumeur doit être formellement évitée. En effet, un examen histologique de la lésion en totalité est indispensable pour s'assurer du caractère adapté du traitement.

/// Toute fragmentation de la tumeur doit être formellement évitée ///

L'exérèse locale d'un cancer du rectum peut être considérée comme sûre sur le plan carcinologique, c'est-à-dire avec un faible risque d'envahissement ganglionnaire, lorsque tous les critères suivants sont réunis : adénocarcinome pTis ou pT1sm1, moyennement ou bien différencié, absence d'emboles vasculaires ou lymphatiques, absence de *budding* tumoral, et absence de contingent mucineux ou à cellules indépendantes [28].

/// La spécialisation du chirurgien en chirurgie colorectale améliore le taux de préservation sphinctérienne et la survie des patients ainsi que le contrôle local ///

Mal évaluer les critères d'opérabilité et de résécabilité

Le sexe et la morphologie des patients mais surtout les comorbidités doivent être prises en compte. Au-delà de 85 ans, la chirurgie doit être limitée au maximum [29].

Une tumeur est considérée comme non résécable cliniquement ou à risque de résection R1 en préopératoire quand elle est fixée à un organe ou une structure de voisinage au toucher rectal et radiologiquement si la marge circonférentielle est < 1 mm en IRM. Ce statut peut changer en fonction de la réponse au traitement néoadjuvant. Le chirurgien doit examiner minutieusement le patient avant le traitement néoadjuvant et après (six à huit semaines après la radiothérapie) pour statuer de la résécabilité.

Au cours de l'intervention quand le geste envisagé n'est pas réalisable devant une exérèse qui serait macroscopiquement incomplète (R2), il convient d'arrêter ce geste et de discuter :

- si il y eu un traitement néoadjuvant, une exérèse monobloc à visée curative après information du patient et préparation de la stratégie chirurgicale ;
- pour réaliser un traitement néoadjuvant s'il n'y en avait pas eu au préalable [3].

/// En per-opératoire si le geste envisagé semble non réalisable devant une exérèse qui serait R2, le geste doit être arrêté ///

Opérer trop tôt ou trop tard après un traitement néoadjuvant

De nombreuses études ont évalué le délai entre la fin du traitement néoadjuvant (par chimioradiothérapie classique ou radiothérapie courte) et l'exérèse chirurgicale. Il a été montré qu'un délai prolongé entre le traitement néoadjuvant et la chirurgie augmentait le taux de pièces opératoires stérilisées sans modifier la survie globale [30, 31].

Le délai standard recommandé pour la prise en charge chirurgicale après radiothérapie courte était initialement inférieur à une semaine [32]. Des données récentes semblent indiquer un risque de fistule majorée en cas de chirurgie avant un délai de quatre jours [33] et la faisabilité d'attendre au moins six semaines [34, 35].

Après chimiothérapie longue l'essai GRECCAR 6 n'a pas montré de différence en termes de taux de réponse complète après un délai de onze semaines *versus* sept semaines mais la morbidité était majorée et la qualité de la résection moins bonne [36]. Une analyse rétrospective d'essais coréens a montré un pic de réponse complète histologique et du *downstaging* à six-sept semaines pour la radiochimiothérapie longue alors que le taux de réponse continuait à augmenter après huit semaines pour les radiothérapies courtes [37]. Ces arguments indiquent un délai optimal de la chirurgie entre six et huit semaines après radiochimiothérapie longue et à au moins six semaines après radiothérapie courte [3].

/// La chirurgie doit être faite dans un délai de six à huit semaines après une radiochimiothérapie longue et au minimum six semaines après une radiothérapie courte ///

Négliger les résultats anatomopathologiques

La classification anatomopathologique actuellement en vigueur est celle de l'UICC (TNM 8^e édition 2017). L'état de la marge distale et de la marge circonférentielle de la

résection, ainsi que le degré d'intégrité macroscopique du mésorectum selon Quirke doivent être précisés [38]. Il est recommandé de préciser en plus de la marge circonférentielle et du stade ypTNM, le degré de réponse histologique. Cette réponse histologique, s'évalue de façon semi-quantitative en appréciant le pourcentage de cellules viables et le pourcentage de territoires fibreux ou colloïdes secondaire à la destruction de la tumeur et s'appuie notamment sur la classification de Dworak [39] ou Dworak modifié comme dans l'essai ACCORD 12 [40].



TAKE HOME MESSAGES

- Un test MSI (*Micro Satellite Instability*) doit être effectué en cas de cancer colorectal avant 70 ans, d'antécédent personnel ou familial au premier degré de cancer du spectre Lynch.
- Une mutation *BRAF* et/ou une hyperméthylation du promoteur de *MLH1* doit être cherchée en cas de perte de *MLH1*.
- En cas de stade 2 à haut risque, l'analyse du statut MSI est indispensable avant de discuter d'une chimiothérapie adjuvante.
- La recherche d'un déficit en DPD (dihydropyrimidine déshydrogénase : enzyme éliminant le 5-FU et la capécitabine) par le dosage de l'uracilémie (phénotype) doit être systématique.
- La mise en route d'une chimiothérapie et d'une biothérapie, lorsqu'elle est indiquée, doit être adaptée au statut *RAS* (théranostique) et *BRAF* (pronostique).
- En cas de statut *RAS* muté, l'association du cétuximab ou du panitumumab à l'oxaliplatine est formellement contre-indiquée car délétère en termes de survie, et inefficace avec l'irinotécan.
- La poursuite du blocage de l'angiogenèse en deuxième ligne de traitement d'un cancer colorectal métastatique est recommandée lorsque le bévacizumab a été utilisé en première ligne.
- Il est recommandé d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de quatre mois de chimiothérapie (réponse maximum obtenue entre deux et quatre mois).
- Une neuropathie permanente (grade 2 selon l'échelle de Lévi) ne doit pas faire réduire la dose administrée mais doit faire suspendre le traitement par oxaliplatine qui pourra être réintroduit à pleine dose en cas de disparition de la neuropathie.
- La chirurgie du cancer rectal doit être faite dans un délai de six à huit semaines après une chimioradiothérapie longue et minimum six semaines après une radiothérapie courte.

 Liens d'intérêts :

JM et DB déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article. OB est ou a été consultant ou orateur pour Roche, Amgen, Merck, Bayer et Servier. MB déclare des interventions ponctuelles pour Amgen, Merck, Roche et Bayer.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • Lecomte T, André T, Bibeau F, *et al.* Cancer du côlon non métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019, [En ligne]. [https://www.snfge.org/tncd et http://www.tncd.org].

2 • Phelip JM, Benhaim L, Bouché O, *et al.* Cancer colorectal métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019, [En ligne]. [http://www.tncd.org].

3 • Cotte E, Artru P, Christou N, Conroy T, *et al.* Cancer du rectum. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Mars 2019, [En ligne]. [http://www.tncd.org].

4 • Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, *et al.* Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* 2019 Jul 15. pii: S1590-8658(19)30636-X. doi: 10.1016/j.dld.2019.05.035. [Epub ahead of print].

5 • Gérard J-P, André T, Bibeau F, *et al.* Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). *Dig Liver Dis* 2017 ; 49 : 359-67.

6 • Institut national du cancer (INCa). Tests somatiques cherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch. Réf. : SYNDLYNCH16. Consulté le 10 juin 2019. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Tests-somatiques-recherchant-une-deficience-du-systeme-MMR-au-sein-des-tumeurs-du-spectre-du-syndrome-de-Lynch>.

7 • Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, *et al.* Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): Recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013 ; 62(6) : 812-23.

8 • Adar T, Rodgers LH, Shannon KM, *et al.* A tailored approach to BRAF and MLH1 methylation testing in a universal screening program for Lynch syndrome. *Mod Pathol* 2017 ; 30 : 440-7.

9 • Institut national du cancer (INCa). Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique. Syndrome HNPCC/lynch. (Consulté le 11 juin 2019). <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Recommandations-et-outils-d-aide-a-la-pratique/Cancers-digestifs>.

10 • Institut national du cancer (INCa). La polyposse associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH. Réf. : POLYPMUTMUT11. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-polyposse-associee-aux-mutations-bi-alléliques-du-gene-MUTYH>. (Consulté le 10 juin 2019).

11 • Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, *et al.* The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017 ; 67 : 93-9.

12 • 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.

13 • André T, Vernerey D, Mineur L, *et al.* Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France. Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 1469-77.

14 • Lapeyre-Prost A, Hug de Larauze M, *et al.* Feasibility of Capecitabine and Oxaliplatin Combination Chemotherapy Without Central Venous Access Device in Patients With Stage III Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2016 ; 15 : 250-6.

15 • Brasseur M, Heurgué-Berlot A, Barbe C, *et al.* Prevalence of hepatitis B and C and sensibility of a selective screening questionnaire in patients receiving chemotherapy for solid tumors. *BMC Cancer* 2015 ; 15 : 999.

16 • Institut national du cancer (INCa). Haute Autorité de santé (HAS). Recherche de déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase en vue de prévenir certaines toxicités sévères survenant sous traitement comportant des fluoropyrimidines. Réf. : RECO5FU2018. (Consulté le 11 juin 2019).

<https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Recherche-de-deficit-en-dihydropyrimidine-deshydrogenase-en-vue-de-prevenir-certaines-toxicites-severes-survenant-sous-traitement-comportant-des-fluoropyrimidines>.

17 • Tol J, Koopman M, Cats A, *et al.* Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 563-72.

18 • Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, *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.

19 • Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, *et al.* Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries : A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009 ; 145 : 362-71.

20 • Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey J-N. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 278-86.

21 • Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, *et al.* Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008 ; 247 : 118-124.

22 • White RR, Schwartz LH, Munoz JA, *et al.* Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2008 ; 97 : 601-4.

23 • Botsen D, Lepoix E, Mazza C, *et al.* Oxaliplatin-desensitization procedure is safe and feasible in an outpatient cancer unit in France. *Support Care Cancer* 2019 ; 27(9) : 3179-82.

24 • Bibeau F, Boissière F, Laurent-Puig P. Formes familiales des cancers colorectaux : techniques diagnostiques. *Colin Rectum* 2011 ; 5 : 179.

25 • Fazio WW, Zutshi M, Remzi FH, *et al.* A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg* 2007 ; 246 : 481-488.

26 • Rullier E, Denost Q, Vendrely V, *et al.* Low rectal cancer: Classification and standardization of surgery. *Dis Colon Rectum* 2013 ; 56 : 560-7.

27 • Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, *et al.* Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015 ; 47 : 829-54.

28 • Morino M, Allaix ME, Caldart M, Scozzari G, *et al.* Risk factors for recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal malignant neoplasm. *Surg Endosc* 2011 ; 25 : 3683-90.

29 • Rutten HJT, den Dulk M, Lemmens VEPP, *et al.* Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol* 2008 ; 9 : 494-501.

30 • Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, *et al.* Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: The Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2396.

31 • Cotte E, Passot G, Decullier E, *et al.* Pathologic Response, When Increased by Longer Interval, Is a Marker but Not the Cause of Good Prognosis in Rectal Cancer: 17-year Follow-up of the Lyon R90-01 Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 94 : 544-53.

32 • Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, *et al.* Swedish Rectal Cancer Trial: Long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 5644-50.

33 • Sparreboom CL, Wu Z, Lingsma HF, *et al.* Dutch ColoRectal Audit Group Anastomotic Leakage and Interval between Preoperative Short-Course Radiotherapy and Operation for Rectal Cancer. *J Am Coll Surg* 2018 ; 227 : 223-231.

34 • Pettersson D, Löhrinc E, Holm T, *et al.* Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015 ; 102 : 972-8.

35 • Ertlandsson 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 : 336-46.

36 • Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, *et al.* Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol* 2016 ; 34 : 3773-80.

37 • Lee S-W, Lee JH, Lee IK, *et al.* The Impact of Surgical Timing on Pathologic Tumor Response after Short Course and Long Course

Preoperative Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2018 ; 50 : 1039-50.

38 • Quirke P, Steele R, Monson J, *et al.* Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: A prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 821-8.

39 • Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997 ; 12 : 19-23.

40 • Gérard J-P, Azria D, Gourgou-Bourgade S, *et al.* Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: Results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGE 2. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1638-44.