

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) et de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO).

Chapitre 3 Cancer du côlon non métastatique

Date de cette version :

21/01/2019

Date de dernière mise à jour à vérifier sur

www.tncd.org/www.snfge.org/tncd

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site. Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.



GROUPE DE TRAVAIL :

T LECOMTE coordonnateur (Tours) ; T ANDRE (Paris), F BIBEAU (Caen), B BLANC (Dax), R COHEN(Paris), JP LAGASSE (Orléans), P LAURENT-PUIG (Paris), J MARTIN BABAU (Saint-Brieux), Y PANIS (Clichy-la-Garenne), F PORTALES(Montpellier), J TAIEB (Paris), E VAILLANT (Lille).

RELECTURE :

K AMROUN (Reims),T APARICIO (Paris),S AUVRAY (Caen),L BEDENNE (Dijon), O BOUCHE (Reims),M BRASSEUR (Reims), D BRESSAND (Tours), R CAYLA (Biarritz), T CONROY (Nancy),T DELEBECQ-JANECKI (Roubaix), A DUPRE (Lyon), L ETCHECHOURY (Bayonne), L LELONG (Bayonne), F MILOU (Lyon), L MOSSER (Rodez), P SEVE (Lyon), Y PARC (Paris), G PASSOT (Lyon), L QUINTANE(Valence), S ROOS (Albi), P ROUGIER (Nantes), E SOBKENG-GOUFACK (Soissons), L VERNAY (Grenoble).

Comment citer ce chapitre : Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Janvier 2019, [En ligne] [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>]

3.1. GENERALITES

3.1.1.Épidémiologie

En France, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang (20 % de tous les cancers) après le cancer de la prostate et celui du sein [1]. Le nombre de nouveaux cas estimés en 2012 était de 42 000 cancers colorectaux avec 65 % de localisation colique [1]. Il représentait la 2^{ème} cause de mortalité par cancer avec 17 000 décès en 2012. Tous stades confondus, la survie à 5 ans du cancer du côlon est d'environ 60 % [2].

3.1.2. Définition

Le côlon est en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, située à plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie et/ou au-dessus du corps de la 3^{ème} vertèbre sacrée.

3.1.3. Méthodologie

Ce travail repose sur les recommandations de la FFCD, du GERCOR, de la SNFGE, d'Unicancer, de la SFED et de l'INCa, et sur leur actualisation par une recherche bibliographique.

Celle-ci a reposé sur l'extraction à partir de la base de données *Medline* interrogée annuellement des essais randomisés, méta-analyses, conférences de consensus et recommandations de pratique clinique avec les mots-clés « côlon cancer ». Les présentes recommandations ont été gradées selon le niveau des preuves disponibles dans la littérature, ou en cas de preuves insuffisantes selon l'*avis d'experts*. Les essais cliniques accessibles en France ont été cherchés par interrogation de la base de données de l'INCa et des sites internet des sociétés nationales d'hépatogastro-entérologie et de cancérologie.

3.1.4. Classification

La classification à utiliser est celle proposée par l'AJCC et l'UICC (www.uicc.org/tnm - <https://cancerstaging.org/Pages/default.aspx>). Elle est régulièrement mise à jour et la dernière édition (TNM 8^{ème} édition) est applicable depuis 2017[3].

Il est recommandé que les pathologistes précisent la classification qu'ils utilisent dans leur compte-rendu (recommandation Assurance Qualité en Anatomie Pathologique).

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC pour établir le statut N de la classification TNM [3]. 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 [4]. Le choix de 12 ganglions résulte d'un consensus au niveau international.

Certains travaux suggèrent que le nombre optimal de ganglions à examiner dépend du statut T de la tumeur. 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 [5-7].

Classification TNM (8^{ème} édition, 2017) [3] :

Tis : carcinome intra-épithélial ou intra-muqueux (Carcinome *in situ*, adénocarcinome intra-muqueux envahissant le chorion ou la musculaire muqueuse).

T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 : tumeur envahissant la musculature

T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse

T4 : tumeur pénétrant le péritoine viscéral et/ou envahissant au moins une structure/organe de voisinage

T4a : pénétration du péritoine viscéral*

T4b : envahissement d'une structure de voisinage**

N0 : pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 : métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux***

N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, en l'absence de ganglion métastatique****

N2 : métastase ≥4 ganglions lymphatiques régionaux

N2a : métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b : métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

M0 : pas de métastase à distance

M1a : métastases à distance confinées à un organe sans atteinte péritonéale : foie, poumon, ovaire, ganglions non régionaux ...

M1b : métastases atteignant plus d'un site métastatique

M1c : métastase péritonéale avec ou sans autre organe atteint

NB : Définition des micro-métastases :

- Un foyer tumoral < 0,2 mm doit être classé N0 ;
- Un foyer tumoral de taille comprise entre 0,2 mm et 2 mm doit être classé N1 (ou plus) ;

- Il est donc inutile de préciser pN0(ITC+) (*IsolatedTumorCells*: ITC) ni pN1 (MIC)(Micrometastasis: MIC).

* T4a. Un stade T4a peut correspondre à une tumeur atteignant la surface de la séreuse accompagnée de phénomènes réactionnels (hyperplasie mésothéliale, inflammation, érosion ou ulcération), à des cellules tumorales libres à la surface de la séreuse avec des phénomènes réactionnels de la séreuse ou encore à une perforation de la séreuse par la tumeur avec réaction inflammatoire.

** T4b Une tumeur adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée cT4b. Cependant, si aucune tumeur n'est présente microscopiquement au niveau de l'adhésion, la classification histo-pathologique sera pT1 à pT3 selon la profondeur de l'infiltration.

*** Les ganglions régionaux du côlon sont :

- Appendice : iléo-coliques
- Cæcum : iléo-coliques, coliques droits
- Côlon ascendant : iléo-coliques, coliques droits, coliques moyens
- Angle droit - hépatique : coliques moyens, coliques droits
- Côlon transverse : coliques droits, coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
- Angle colique gauche : coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
- Côlon sigmoïde : nœuds sigmoïdiens, coliques gauches, rectaux supérieurs, recto-sigmoïdiens et mésentériques inférieurs

**** : Les dépôts tumoraux « satellites » correspondent à des nodules macroscopiques ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, à distance du front d'invasion tumoral, sans argument histologique en faveur d'une structure ganglionnaire résiduelle, mais dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive. Ces dépôts peuvent correspondre à une extension discontinue de la tumeur, à une extension extravasculaire d'une invasion veineuse, à une infiltration péri-veineuse ou à un ganglion lymphatique totalement remanié, sans que ces structures soient identifiables.

En l'absence de ganglions lymphatiques métastatiques, ils sont classés N1c. En présence de ganglions lymphatiques métastatiques, les dépôts tumoraux sont signalés mais ne doivent pas être additionnés aux ganglions métastatiques. Ces définitions sont celles de la 8^{ème} édition classification TNM. Elles font l'objet d'un débat, certains auteurs considérant que l'impact pronostique péjoratif des dépôts tumoraux n'est actuellement pas assez souligné [8].

Cas particulier de l'adénocarcinome de l'appendice : la pauvreté des données spécifiques concernant cette localisation conduit à faire les mêmes recommandations de prise en charge que celles proposées pour l'adénocarcinome colique (les modalités particulières de prise en charge dans le cas particulier des tumeurs de l'appendice associé à une extension péritonéale, basées notamment sur la chirurgie péritonéale associée à la CHIP, ne seront pas traitées dans ce chapitre).

Classification 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

Malgré ses évolutions et ses complexités, il est important que la nouvelle classification UICC soit adoptée notamment pour la recherche clinique.

3.2. EXPLORATIONS PRE-THERAPEUTIQUES

3.2.1 Diagnostic

REFERENCES

- En dehors d'une complication (perforation, occlusion), une **coloscopie de bonne qualité**, et si possible totale, avec biopsies de la (des) lésion(s) colique(s) suspecte(s) non accessible(s) à un geste d'exérèse endoscopique doit être réalisée.

Si possible, dans le même temps ou de façon différée après avoir discuté de l'indication chirurgicale, un traitement endoscopique des éventuelles lésions colorectales synchrones accessibles à un traitement endoscopique et non concernées par le traitement chirurgical envisagé devra être proposé. Il n'est pas utile de réséquer en endoscopie les lésions situées *a priori* dans la zone de résection chirurgicale envisagée. Si la prise en charge endoscopique des éventuelles lésions synchrones n'est pas réalisée en pré-opératoire, il conviendra de l'envisager en post-opératoire.

- **S'il s'agit d'un patient âgé de moins de 70 ans ou quelque soit l'âge au diagnostic en cas de cancers multiples du spectre du syndrome de Lynch chez un même patient ou chez deux apparentés au 1^{er} degré**, la recherche d'extinction des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 en immunohistochimie ou la recherche d'une instabilité des microsatellites (dénommé phénotype moléculaire MSI pour *MicroSatelliteInstability* ou dMMR pour *deficientMismatchRepair* ou encore anciennement désigné RER pour *ReplicativeError*) en biologie moléculaire à partir du tissu de la pièce opératoire ou des biopsies doit être proposée [9, 10].
- **En cas de suspicion de cancer avancé (localement avancé et/ou métastatique)**, une demande de détermination des statuts mutationnels des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* doit également être effectuée à partir de biopsies de la lésion réalisées en endoscopie. Dans

cette situation, et même si l'âge n'est pas de moins de 70 ans et qu'il n'y a pas de suspicion de syndrome de Lynch, la détermination du statut MSI peut être utile pour orienter le patient vers un traitement par immunothérapie (anti-PD-L1).

- Devant la nécessité croissante de tests de biologie moléculaire utiles à la prise en charge du cancer du côlon, **un nombre suffisant de biopsies endoscopiques doit être réalisé (au minimum 10 à 15 biopsies)**.

3.2.2 Bilan d'extension

Le délai entre la réalisation du bilan d'extension et la décision thérapeutique doit être le plus court possible. Le bilan doit être adapté au terrain et aux co-morbidités éventuelles (intérêt d'une évaluation onco-gériatrique chez les plus de 75 ans au moyen de ONCODAGE - Un score \leq à 14 révèle une fragilité gériatrique devant faire discuter une consultation d'onco-gériatrie) [11].

REFERENCES

- **Examen clinique.**
- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste** (en cas d'impossibilité de scanner avec injection : IRM hépatique injectée au gadolinium + scanner thoracique sans injection). Compte tenu des stratégies dans la prise en charge des cancers avancés (traitements néo-adjuvants), il est nécessaire de réaliser un staging-pré-opératoire précis [12].
- **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** (*avis d'experts*, non recommandé par la conférence de consensus de 1998) [13].
- **Endoscopie œso-gastroduodénale** en cas de cancer du côlon droit/angle droit en contact avec le duodénum

3.3. DEPISTAGE DES FORMES FAMILIALES

Préciser par l'interrogatoire les antécédents personnels et familiaux de cancers (colorectaux et extra-colorectaux) et d'adénomes colorectaux. Porter une attention particulière aux cancers du spectre du syndrome de Lynch (endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales, estomac, pancréas, voies biliaires, glioblastome).

3.3.1. Syndrome de Lynch (HNPCC)

Les critères d'Amsterdam II (au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre du syndrome de Lynch (côlon, rectum, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales, estomac, pancréas, voies biliaires, glioblastome)) dont 1 uni aux 2 autres au 1^{er} degré ; au moins 2 générations successives concernées ; au moins 1 cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ; tumeurs vérifiées par examen anatomopathologique) correspondant à la définition clinique princeps du syndrome de Lynch sont trop peu sensibles pour l'identification de la majorité des patients atteints d'un syndrome de Lynch. Par conséquent, des critères moins restrictifs devant faire entreprendre une enquête à la recherche d'un syndrome de Lynch ont été proposés, en particulier par la conférence d'expertise collective française et, plus récemment, par un groupe d'experts européens [9,10]. Il s'agit de critères cliniques élargis et/ou d'un critère moléculaire tumoral (phénotype moléculaire MSI (*microsatellite instability*) ou dMMR (*deficient mismatch repair*)) nécessitant la prescription d'une consultation d'oncogénétique.

La recherche du phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI ou dMMR) présent dans les cellules tumorales à l'aide des techniques de biologie moléculaire permet notamment une reconnaissance de formes potentiellement prédisposées. Au moins 2 des 5 marqueurs microsatellites testés devront être positifs pour retenir le phénotype MSI [14,15]. En complément, l'immunohistochimie à la recherche d'une extinction de l'une ou l'autre des protéines de la réparation (MMR) MSH2, MLH1, MSH6 et PMS2 orientera la recherche de l'altération génétique causale vers l'un ou l'autre gène.

- En cas d'extinction de MLH1 (isolée ou conjointe à celle de PMS2), la recherche de la mutation V600E du gène *BRAF* et/ou la recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* est recommandée [10].
 - En cas de mutation de *BRAF* ou en cas d'hyperméthylation du promoteur de *MLH1*, il n'est pas nécessaire de réaliser un séquençage des gènes *MMR*.
 - En l'absence de la mutation *BRAF* V600E ou d'emblée en cas d'extinction de MSH2 ou MSH6 un séquençage des gènes *MMR* peut être proposé. Une altération constitutionnelle d'un gène *MMR* sera recherchée par une prise de sang proposée à l'issue d'une consultation d'oncogénétique au cours de laquelle un diagnostic génétique sera proposé.

A noter deux formes variantes du syndrome de Lynch :

- le syndrome de Muir Torre dont le spectre est élargi aux tumeurs cutanées sébacées et aux kérato-acanthomes ;
- le syndrome de Turcot dont le spectre inclus le cancer du côlon et des tumeurs du système nerveux central (glioblastome, médulloblastome, épendymome).

REFERENCES (Figure 1 : Arbre décisionnel - Oncogénétique et cancer du côlon)

Indications de recherche d'un phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI ou dMMR) dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch (accord d'experts) :

- Patient de moins de 70 ans pris en charge pour un cancer du côlon.
- Patient, pris en charge pour un cancer du côlon, quel que soit son âge, ayant un antécédent familial au 1^{er} degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch.

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

- Patient ayant deux parents au 1^{er} degré atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans.
- Patient ayant un antécédent personnel de cancer du spectre du syndrome de Lynch
- Patient de moins de 40 ans.
- Présence d'une instabilité microsatellitaire moléculaire (phénotype MSI ou dMMR) - test effectué dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch.

3.3.2. Polypose adénomateuse

La polypose familiale est à suspecter si plus de 15 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones sont mis en évidence (à discuter en fonction de l'âge). En cas de polypose colorectale, une fibroscopie œso-gastroduodénale est indiquée à la recherche d'une polypose adénomateuse duodénale et glandulo-kystique gastrique dont l'identification est un argument supplémentaire en faveur de l'analyse génétique et une aide au choix du diagnostic génétique à proposer en 1^{ère} intention.

Sur le plan génétique, les altérations de deux gènes ont été reconnues comme responsables du phénotype : le gène *APC*, qui est responsable d'une transmission autosomique dominante de la maladie et le gène *MUTYH*, qui est responsable d'une transmission autosomique récessive de la maladie. Il peut exister dans les deux cas des formes atténuées de polypose de diagnostic plus difficile. Dans les deux cas, des manifestations extra-coliques bénignes et malignes peuvent être responsables d'une morbidité importante (tumeur desmoïde, polypose duodénale adénomateuse).

REFERENCES (Figure 1 : Arbre décisionnel - Oncogénétique et cancer du côlon)

Indication d'une consultation d'oncogénétique en vue d'une analyse génétique chez le cas index (accord d'experts) [16] :

- ≥ 15 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones (compter les polypes sur les coloscopies successives) quel que soit l'âge.
- ≥ 10 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones (compter les polypes sur les coloscopies successives) avant 60 ans.
- ≥ 5 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones (compter les polypes sur les coloscopies successives) avec au moins un des critères suivants (avant 40 ans ; associés à un cancer colorectal MSS avant 60 ans ; tous avancés (> 1 cm, composante vilieuse, dysplasie de haut grade) ; adénomes duodénaux ; atteinte cutanée sébacée (adénome ou carcinome sébacé ; hyperplasies sébacées multiples ou de grande taille avant 50 ans).
- En cas de polypose floride (>100 polypes) ou d'atteinte d'individus de génération successive ou de tumeur desmoïde, l'analyse débutera par la recherche d'une mutation du gène *APC*.
- En cas de phénotype atténué en l'absence d'agrégation transgénérationnelle, l'analyse débutera par la recherche d'une mutation du gène *MUTYH*.

NB : Il existe d'autres syndromes de prédisposition au cancer colorectal plus rares qui ne sont pas développés dans ce chapitre et notamment les polyposes harmartomateuses (syndrome

de Peutz-Jeghers et polypose juvénile). A noter que le sur-risque de cancer colorectal en cas de syndrome de Cowden (une forme de polypose hamartomateuse) est discuté.

3.4. TRAITEMENTS

3.4.1. Critères d'opérabilité et de résecabilité

- Bilan en fonction de la consultation d'anesthésie = opérabilité
- L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionnent la résecabilité :
 - si M0 : résection première sauf si envahissement empêchant une résection en bloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahies ; 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*)
 - si M1 non résecable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si 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). Une chimiothérapie première est alors discutée (cf. côlon métastatique) (*niveau de la recommandation : grade C*)
 - si M1 résecable : 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 [17, 18] (*niveau de la recommandation : grade B*).

3.4.2. Traitement chirurgical

Principes :

REFERENCES

- Exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm (sur pièce fraîche), une exérèse en bloc du méso côlon attenante avec repérage du pédicule vasculaire (pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne, il faut enlever 5 cm de méso-rectum sous le pôle inférieur de la tumeur).
- **La résection par voie coelioscopique** est recommandée (*niveau de la recommandation : grade A*).
- **Type de résection en fonction de la localisation :**

La résection colique pour cancer impose, d'une part, d'assurer une marge intestinale suffisante (5 cm de chaque côté de la tumeur) et, d'autre part, de préserver une vascularisation satisfaisante des segments coliques anastomosés. De ces impératifs, découle le type de résection en fonction de la localisation.

 - **Côlon droit comprenant le cæcum, le côlon ascendant, l'angle colique 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) selon certaines équipes, notamment, si syndrome de Lynch ou même de manière systématique.

Une colectomie transverse avec anastomose colo-colique n'est jamais recommandée car le risque de fistule anastomotique est considéré élevé pour la plupart des équipes.

○ **Angle colique gauche et côlon descendant :**

- colectomie angulaire gauche avec anastomose colo-colique emportant l'artère colique supérieure gauche.
- ou colectomie subtotal pour beaucoup d'équipe du fait d'un curage plus étendu et d'un risque probablement plus faible de fistule anastomotique.

L'hémicolectomie gauche « vraie » avec anastomose colorectale emportant l'artère mésentérique inférieure est quasiment abandonnée aujourd'hui

- **Côlon sigmoïde :** sigmoïdectomie avec anastomose colorectale emportant l'artère mésentérique inférieure au-dessus ou en dessous de l'artère colique supérieure gauche.
- **En cas de syndrome de Lynch ou de polypose adénomateuse familiale avéré ou suspecté,** se référer aux recommandations INCa et aux fiches GENMAD [16, 22-26].

- **En cas de suspicion de tumeur T4,** l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. La faisabilité d'une stratégie de traitement néo-adjuvant par chimiothérapie pour les tumeurs localement avancées a été rapportée dans une étude de phase II randomisée avec des résultats prometteurs [19]. Un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie peut se discuter pour les tumeurs localement avancées jugées inextirpables ou à la limite de la résécabilité (*avis d'expert*).
- **En cas de cancer du côlon révélé par une occlusion : prothèse colique [20] :**
 - En situation curative (tumeur non métastatique, métastatique résécable et potentiellement résécable, patient opérable), la prothèse colique n'est pas recommandée en première intention. Elle est une option thérapeutique dans les centres experts dans l'attente d'une validation par une étude randomisée. Dans cette situation curative, le traitement chirurgical de l'occlusion (colostomie de proche amont si la lésion est située à gauche) est à privilégier.
 - En situation palliative (métastases non résécables, patient non opérable), la prothèse colique est une des 2 options thérapeutiques. Dans cette situation, la chirurgie est l'autre option thérapeutique. A noter que la morbi-mortalité de la prothèse colique n'est pas nulle et que la prescription des anti-angiogéniques est contre-indiquée en cas de prothèse colique. Ce dernier point doit être pris en compte dans la discussion de l'indication d'une prothèse colique.
- **En cas de découverte per-opératoire d'une tumeur de la charnière recto-sigmoïdienne T4 avec atteinte vésicale ou utérine,** il est possible de réaliser une stomie d'amont avant de débuter une chimiothérapie et/ou une radio-chimiothérapie (« néo-adjuvante ») puis une ré-intervention à visée d'exérèse (*avis d'expert*). Cette option thérapeutique devrait être discutée en RCP en pré-opératoire en cas de suspicion de tumeur T4 au cours du bilan pré-opératoire. A noter que les tumeurs avec un envahissement de l'utérus ou de la vessie ne présentent pas en soi un problème de résécabilité contrairement aux tumeurs qui envahissent le sacrum, les uretères et/ou les vaisseaux iliaques.
- **En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques** sur les données des examens pré-opératoires incluant une IRM hépatique avec des séquences de diffusion, une échographie per-opératoire est recommandée.

OPTIONS

- **Technique « no-touch » et ligature première des vaisseaux** (niveau de la recommandation : grade C).
- Dans l'attente des résultats de l'étude PROPHYLOCHIP – PRODIGE 19 (*Essai de phase III multicentrique, randomisé comparant la surveillance standard à la laparotomie exploratrice plus chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP), chez les patients atteints d'un cancer colorectal, traités initialement par chirurgie et chimiothérapie adjuvante, et présentant un haut risque de développer une carcinose péritonéale*), en cas carcinose péritonéale localisée réséquée associée à un **risque élevé de récurrence péritonéale** chez un patient jeune (< 65 ans) et sans co-morbidité majeure, la discussion d'une **laparotomie exploratrice plus CHIP** avec un centre expert centre peut être proposée (niveau de la recommandation : avis d'expert)[21].

3.4.3. Traitement endoscopique [27]

Après exérèse endoscopique d'un adénome dégénéré (pTis et pT1), les points à évaluer en RCP sont les suivants :

- l'aspect macroscopique de la lésion selon la classification de Paris (sessile, pédiculée, plane).
- le type et la qualité de l'exérèse (polypectomie à l'anse ; mucosectomie ; dissection sous-muqueuse ; exérèse monobloc ou *piecemeal* de la lésion ; caractère macroscopiquement complet ou non de l'exérèse).
- le risque d'envahissement ganglionnaire (entre 1 et 25 % en cas d'envahissement de la sous-muqueuse).
- le risque chirurgical lié au terrain.

REFERENCES (Figure 2 : Arbre décisionnel - Cancer du côlon superficiel (pTis ou pT1))

- **La résection endoscopique complète d'un adénome dégénéré de type Tis (intra-épithélial ou intra-muqueux) est un traitement suffisant, notamment en cas d'exérèse complète en un fragment.**
- **Pour les lésions avec foyer(s) de carcinome(s) sous-muqueux, la résection endoscopique complète en un fragment est considérée comme suffisante uniquement** en cas d'envahissement sous-muqueux superficiel <à 1000 µm si lésion sessile ou plan ou limité au maximum au 1/3 supérieur du pied si lésion pédiculée (lésions pédiculées classées Haggitt 1,2 et certaines classées Haggitt 3) ET si la pièce d'exérèse endoscopique présente l'ensemble des critères de sécurité suivants qui doivent être renseignés sur le compte rendu anatomopathologique :
 - le caractère bien ou moyennement différencié de l'adénocarcinome
 - l'absence d'invasion vasculaire et lymphatique
 - une marge de sécurité > 1 mm de tissu non carcinomateux
 - l'absence de *budding* (petits amas de cellules tumorales, mal limités, dissociant le stroma au niveau du front d'invasion tumorale) (*accord d'experts*).
- **L'indication d'un traitement chirurgical complémentaire après l'exérèse endoscopique d'un adénome dégénéré en carcinome sous-muqueux doit être discutée en RCP.**
- **Si la résection n'est pas complète ou qu'elle ne remplit pas tous les critères de sécurité et qu'une exérèse chirurgicale n'a pas été proposée, un contrôle**

endoscopique précoce du site de l'exérèse est à effectuer à 3 mois (recommandation HAS 2004) [28].

3.4.4. Anatomie pathologique et biologie moléculaire

Le compte-rendu anatomo-pathologique d'un cancer du côlon opéré doit être établi de façon standardisée selon le modèle proposé par la Société Française de Pathologie. Il doit comporter les items indispensables pour la prise en charge du patient (type histologique, grade histopronostique, extension tumorale permettant de déterminer le pT/pN, autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs) [29].

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

Pour les tumeurs localement avancées envahissant les organes de voisinage, le caractère mono-bloc ou non de la résection doit être précisé sur les comptes-rendus opératoire et anatomopathologique du fait de sa valeur pronostique.

La classification TNM est recommandée. Le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions envahis ont une valeur pronostique. Une analyse fine des facteurs pronostiques TNM permet d'observer que les tumeurs T4N0 ont un pronostic plus mauvais que les tumeurs T1N1 ou T2N1, dont le pronostic est similaire aux tumeurs T3N0 [4].

La dernière version de la classification TNM indique comme paramètres pronostiques essentiels les catégories T, N et M et additionnels, l'invasion vasculaire/lymphatique, l'invasion péri-nerveuse, le grade, le bourgeonnement tumoral (ou *tumor budding*), l'existence d'une perforation, les statuts *RAS*, *MSI* et *BRAF*.

Le test moléculaire tumoral à recommander dans le cadre de la prise en charge des cancers du côlon de stade II-III est la recherche d'un phénotype tumoral moléculaire MSI (ou dMMR) en raison de sa valeur pronostique et de son intérêt pour la recherche d'un syndrome de Lynch (environ 20 % des cancers colorectaux de stade II et 12% des stades III sont MSI) [30]. Il s'agit d'une caractéristique moléculaire dont la fréquence augmente avec l'âge des patients (> 20% après 75 ans et > 30% après 85 ans) [31].

Parmi ces cancers de phénotype MSI, il faut distinguer les cancers sporadiques (environ 80 %), qui sont décrits majoritairement chez des sujets âgés, de ceux observés chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch (20 %). Ce phénotype moléculaire tumoral doit être déterminé au moyen d'une technique d'immunohistochimie (anticorps anti-MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) et/ou de biologie moléculaire après extraction d'ADN à partir de matériel tumoral. L'absence d'expression de l'une des protéines de réparation MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) au niveau tumoral est fortement en faveur d'un phénotype MSI [32]. En cas de tumeur MSI en biologie moléculaire et dans le cadre d'une suspicion de syndrome de Lynch, une analyse immuno-histochimique au sein de la tumeur de l'expression des protéines de réparation MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2) s'impose afin d'orienter le diagnostic génétique. Cette analyse immuno-histochimique complémentaire en cas de tumeur MSI en biologie moléculaire n'est pas nécessaire en cas de tumeur *BRAF* mutée ou en cas d'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* car ces altérations moléculaires tumorales sont associées aux tumeurs MSI sporadiques.

La détermination systématique du statut tumoral MSI chez le sujet âgé peut se justifier pour des raisons pronostiques et éventuellement thérapeutiques vis à vis de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante [31].

La mise en place par l'INCa au niveau de l'ensemble du territoire de plateformes de biologie moléculaire des cancers permet un accès en routine à ces tests.

En cas de récurrence de la maladie pour laquelle un traitement par anti-EGFR sera éventuellement discuté, la conservation de l'ADN tumoral au sein des plateformes permettra la détermination du statut *RAS* dans un délai court. Les statuts *BRAF* et MSI seront aussi utiles en cas de rechute car ils apportent des informations pronostiques mais aussi parce qu'ils permettent de sélectionner le patient pour des essais thérapeutiques dédiés à ces formes rares.

Les études de biologie moléculaire sont à encourager. Afin de les rendre possibles, **un prélèvement pour congélation** à visée sanitaire est souhaitable, ainsi que **l'utilisation du formol comme fixateur** [29].

3.4.5. Traitement adjuvant : synthèse de la littérature

3.4.5.1. Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte

- Chirurgie seule
- Exérèse endoscopique seule pour certains pT1

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

Les cancers coliques de stade II forment un groupe très hétérogène du point de vue anatomopathologique auquel est associé un pronostic très hétérogène avec des taux de survie globale à 5 ans de 87,5 % en cas de stade IIa et de 58,4 % en cas de stade IIc [33].

Les résultats rapportés sur l'effet de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement des cancers coliques de stade II sont également très hétérogènes et peu d'essais spécifiques ont été menés pour tenter de répondre à la question. Il s'agit le plus souvent de résultats issus d'analyses de sous-groupes au sein d'essais qui ont inclus des stades II et III et de méta-analyses. L'analyse au moyen de tests d'interaction des données des essais NSABP C01-4 a montré que la chimiothérapie adjuvante bénéficiait aux patients de stade II inclus avec une diminution relative de mortalité identique à celle des stades III (test d'interaction négatif) [34].

Les résultats de la méta-analyse plus homogène IMPACT-B2 qui a regroupé cinq essais de conception analogue n'a pas montré de bénéfice en faveur de la chimiothérapie adjuvante pour les stades II [35]. Les résultats des différentes méta-analyses publiées ne sont donc pas concluants en raison de leurs résultats contradictoires [34-39]. Globalement, il existe une tendance en faveur d'un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers de stade II mais qui concernent *a priori* seulement un sous-groupe de patients. La démonstration de l'intérêt potentiel d'une chimiothérapie adjuvante pour les cancers de stade II a été rapportée au travers des résultats de l'étude QUASAR [40]. Cette étude (n = 3239 patients atteints d'un cancer colique ou rectal) a comparé une chimiothérapie adjuvante par 5-FU + acide folinique ± lévamisole à un bras sans chimiothérapie adjuvante chez des patients porteurs de cancers colorectaux majoritairement de stade II (91 %). En analyse de sous-groupe, pour les cancers coliques de stade II, le risque relatif de récurrence à 2 ans était diminué de 29 % avec un *hazardratio* (HR) de 0,71 (IC 95 % : 0,54 - 0,92 ; p = 0,01) avec une tendance non significative à l'amélioration de la survie globale un HR de 0,83 (IC 95 % : 0,65 - 1,07 ; NS).

De plus, dans cette étude les patients de plus de 70 ans ne tiraient aucun bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante avec un risque relatif de décès de 1,02 (IC 95 % : 0,70-1,48 ; NS).

Une analyse de sous-groupes concernant les facteurs pronostiques a été présentée à l'ASCO en 2009. Les facteurs pronostiques associés au risque de récurrence qui ressortaient de façon significative en analyse multivariée étaient le statut MSS *versus* MSI (HR : 0,32 pour les cancers MSI ; IC 95 % : 0,15 – 0,69 ; $p < 0,001$), le stade T4 *versus* T1-3 (HR : 1,83 pour les T4 ; IC 95 % : 1,23 - 2,75 ; $p = 0,005$), le nombre de ganglions analysés (HR : 1,47 si moins de 12 ; IC 95 % : 1,01 - 2,14 ; $p = 0,04$) et un profil génomique basé sur l'analyse de 18 gènes [41].

L'étude MOSAIC qui a inclus des patients de stade II et III a comparé une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 au LV5FU2 [42-44]. Dans le sous-groupe de l'ensemble des patients de stade II, il n'y a aucun bénéfice de survie à 10 ans en faveur du FOLFOX4 (78,4% *versus* 79,8% ; HR 1,00; IC 95%, 0,74 - 1,35; $p = 0,98$). Pour le sous-groupe des stades II à haut risque (T4, tumeur perforée, ou nombre de ganglions examinés < 10), le traitement par FOLFOX4 entraînait une amélioration statistiquement non significative de la survie sans maladie, comparé au LV5FU2 (RR : 0,79 ; IC 95 % : 0,55 - 1,13 ; NS) et de la de survie globale à 10 ans (RR : 0,89 ; IC 95 % : 0,60 - 1,32; NS) [45].

Les données de la littérature sont unanimes vis à vis du bon pronostic des cancers du côlon de stade II de phénotype moléculaire MSI [46-52]. A noter qu'il existe peu d'arguments convaincants concernant la valeur prédictive de ce paramètre vis à vis de l'effet de la chimiothérapie adjuvante.

La détermination du statut MSI est utile pour discuter de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer du côlon de stade II avec des facteurs de mauvais pronostic. Le bon pronostic des cancers du côlon de stade II MSI est un argument pour ne pas proposer une chimiothérapie adjuvante aux stades II pour lesquels l'indication d'une chimiothérapie est discutée [49].

Au vu de ces résultats, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour les patients présentant un cancer de stade II est à discuter au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfice-risque de cette chimiothérapie adjuvante et avec la connaissance du statut MSI du cancer.

Le gain potentiel d'une chimiothérapie adjuvante dans les stades II est à pondérer en fonction de la toxicité de la chimiothérapie et du rapport bénéfice risque. Le bénéfice en survie étant modéré (entre 2 à 5 % en valeur absolue selon le risque de récurrence avec les fluoropyrimidines seules), il doit inciter les praticiens à séparer les tumeurs de stade II selon leur risque de récurrence :

- risque faible ou modéré de récurrence : tumeur MSI ou tumeur MSS avec les facteurs de bon pronostic suivants : T3, analyse de plus de 12 ganglions, absence d'embolies veineux, péri-nerveux et/ou lymphatiques, tumeur bien ou moyennement différenciée, et absence de perforation ;
- risque élevé : tumeurs MSS avec un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolies veineux, péri-nerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion révélatrice.

Pour certains experts, la présence d'embolies veineux, péri-nerveux et/ou lymphatiques ne peut être considérée quand il s'agit d'un seul facteur de risque comme un risque élevé. Il en est de même de l'occlusion tumorale dont la définition est souvent très floue et hétérogène dans les publications (A titre d'exemple, le caractère occlusif de la tumeur en endoscopie n'est pas un facteur de mauvais pronostic contrairement au syndrome occlusif clinique et radiologique traité par stomie ou colectomie en urgence).

Le caractère peu différencié de la tumeur est associé à un risque élevé uniquement en cas de tumeur MSS (les tumeurs MSI sont très souvent peu différenciées et sont de bon pronostic). La présence de cellules néoplasiques isolées dans un ganglion- T3N0(ITC+) - est une situation rare qui est considérée par certains comme un facteur de risque élevé [53].

A noter que les données de la littérature sur ces facteurs de risque anatomopathologique de récurrence pour les stades II sont issues d'analyses a posteriori par sous-groupes et que le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante en fonction de ces facteurs n'est pas démontré.

Toutefois les données récentes d'une large étude nationale AGEO coordonnée par David Tougeron et al. suggère un bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX pour les cancers du côlon de stade II MSI+ avec des facteurs anatomopathologiques de mauvais pronostic [54].

De nouveaux facteurs tumoraux biologiques associés à un bon pronostic ont été identifiés (absence de délétion du bras long du chromosome 18, présence d'un infiltrat intra-tumoral de lymphocytes mémoires, expression conservée de la protéine SMAD4, signatures génétiques tumorales telles que le test *Oncoprint*[®] qui est commercialisé aux États-Unis ou encore le test *Oncotype DX*[®]), ces tests n'étant ni remboursés ni recommandés en France car il n'apportent aucune valeur ajoutée à nos patients actuellement [52, 55-61].

La valeur pronostique de CDX2 a été récemment rapportée avec des premiers résultats prometteurs qui doivent être confirmés [62].

L'importance pronostique des mutations *RAS* et *BRAF V600E*, établie pour les stades III doit être validée pour les stades II [63, 64].

Un immunoscore de quantification *in situ* de l'infiltrat lymphocytaire a été évalué dans le cadre d'un consortium international dans un but de standardisation de ce score en pratique clinique [65]. La reproductibilité du score standardisé a été validée dans cette série de 1336 patients atteints d'un cancer du côlon de stade 1, 2 ou 3 et sa valeur pronostique dans les cancers du côlon localisé a été confirmée.

Plusieurs classifications moléculaires des cancers colorectaux ont fait l'objet d'un consensus international pour retenir 4 sous-groupes moléculaires reliés à des paramètres cliniques et moléculaires et à des données de survie (*Consensus Molecular Subtype* - CMS1 : « immun » avec MSI et activation immunitaire; CMS2 : « canonique » avec différenciation épithéliale et activation de la voie WNT/MYC ; CMS3 : « métabolique » avec dérégulation épithéliale et métabolique ; CMS4 : « mésenchymateux » avec activation de la voie TGFβ, angiogenèse et implication du stroma) [66,67].

L'intérêt potentiel de ces paramètres biologiques pronostiques n'est pas validé en pratique vis à vis de l'impact qu'ils pourraient avoir sur la décision thérapeutique et, notamment, sur l'indication d'une chimiothérapie adjuvante des cancers de stade II classés à haut risque de récurrence au moyen de ces paramètres.

Il est probable que dans un futur proche, la classification moléculaire des cancers du côlon permettra de stratifier la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer du côlon localisé [68].

En situation adjuvante, aucun facteur biologique prédictif de l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante n'a été à ce jour identifié avec un niveau de preuve suffisant.

La détermination du statut MSI en routine doit être recommandée pour discuter de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer du côlon de stade II avec

des facteurs de mauvais pronostic. Le bon pronostic des patients opérés d'un cancer du côlon de stade II avec un phénotype moléculaire MSI est un argument pour ne pas proposer une chimiothérapie adjuvante. Cet élément ne peut intervenir dans la discussion que si le statut MSI est disponible dans un délai compatible avec la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante (idéalement dans un délai de 4 semaines après la date de la chirurgie).

3.4.5.3. Stade III = tous pT-N1 ou N2 = envahissement ganglionnaire

En 2016, l'envahissement ganglionnaire est le facteur pronostique le plus important des cancers du côlon localisés. Depuis l'étude rapportée par Moertel et al. en 1990, l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines dans le cancer du côlon de stade 3 est démontrée [69-71].

Les chimiothérapies adjuvantes par FUFOL pendant 6 mois : le FUFOL fort (essai FFCD 8802-IMPACT [70-73]) ou le FUFOL faible [73-75]) diminuent de 12 à 16 % le risque absolu de décès à 5 ans. Le protocole LV5FU2 est aussi efficace et mieux toléré que l'association FUFOL forte dose. Le 5-FU en perfusion continue selon l'un des 3 schémas européen (LV5FU2, TTD, AIO) est aussi efficace et mieux toléré que l'association FUFOL faible dose (Mayo Clinic) [76-78]. L'efficacité du schéma FOLFOX4 (association de 5-FU, d'acide folinique et d'oxaliplatine) dans le traitement du cancer colorectal métastatique a conduit à le comparer en adjuvant au schéma LV5FU2 dans l'essai MOSAIC [42-44]. Les résultats de cette étude sont en faveur du bras FOLFOX4 avec une amélioration significative de la survie sans rechute à 3 ans (78 % *versus* 73 %, soit une réduction relative de 23 % du risque de rechute), au prix d'une neurotoxicité de grade 3 pour 12 % des patients. Le protocole FOLFOX4 pendant 6 mois améliore significativement la survie à 10 ans après résection d'une tumeur de stade III comparé au LV5FU2 (71,7% *versus* 67,1% (HR : 0,85, $p=0,043$) [44]. L'étude C07 du NSABBP a confirmé l'intérêt de l'oxaliplatine en association avec le schéma hebdomadaire du Roswell Park en montrant une amélioration de 6,2 % de la survie sans maladie (DFS) à 3 ans [79]. Une méta-analyse reprend l'ensemble des essais ayant comparé fluoropyrimidines ± oxaliplatine en situation adjuvante et montre l'intérêt de l'oxaliplatine [80].

Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine semble concerner également le sous-groupe des patients traités pour un cancer de stade III MSI [44, 80].

Les combinaisons associant irinotécan et 5-FU n'ont pas démontré d'efficacité en situation adjuvante [54,81-83]. Le raltitrexed a été évalué dans une étude de phase 3 de non-infériorité comparé au schéma FUFOL dans les stades III [84]. Les résultats de cette étude sont négatifs et elle a même dû être interrompue prématurément en raison d'une surmortalité par toxicité liée au raltitrexed. Par conséquent, le raltitrexed n'est pas indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du côlon.

Les études de phase III qui ont évalué les thérapies ciblées (bévacicumab et cétuximab) en association à la chimiothérapie (fluoropyrimidine + oxaliplatine) n'ont pas montré de bénéfice du bévacizumab ou du cétuximab avec des HR dans la majorité des études en défaveur de la thérapie ciblée [85-88]. Un traitement par bévacizumab ou cétuximab n'est pas indiqué dans le traitement adjuvant d'un cancer du côlon de stade III.

L'importance pronostique des mutations *RAS* et *BRAF* V600E est maintenant établie pour les stades III [63, 64,89, 90]. Les futurs essais adjuvants devront être stratifiés sur ces facteurs et l'intérêt de leur utilisation en pratique clinique doit être maintenant étudiée.

Une méta-analyse récente de plusieurs essais prospectifs retrouve une augmentation du risque relatif de décès lorsque la chimiothérapie adjuvante est débutée plus de 8 semaines après la résection tumorale (RR : 1,20 ; IC 95 % 1,15-1,26 ; $p = 0,001$). Dans cette méta-analyse le fait de ne pas débuter une chimiothérapie était parfois secondaire à des complications post opératoires ou à un mauvais état général qui constituent en eux-mêmes

des facteurs de mauvais pronostic ; le temps de démarrage de la chimiothérapie n'est donc peut-être pas le seul élément pronostique péjoratif dans ce travail [91]. Il est néanmoins 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. En revanche au-delà du 3^{ème} mois après la chirurgie, la chimiothérapie se discute (*accord d'experts*).

Les résultats de l'étude collaborative internationale IDEA (*International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy*) rapportés en 2017 amènent à revoir les recommandations sur les modalités de la chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine dans le cancer du côlon de stade III et par analogie dans le cancer du côlon de stade II [92-96]. L'analyse groupée et planifiée des résultats de six études randomisées conduites dans 12 pays a été conduite avec un objectif de non-infériorité entre 3 mois *versus* 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX selon le choix de l'investigateur) dans les cancers du côlon de stade III. Au total, 12 834 patients atteints d'un cancer du côlon de stade III ont été randomisés. L'objectif principal était d'évaluer la non infériorité de 3mois*versus* 6mois chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX) dans les cancers du côlon de stade III avec comme critère de jugement principal la DFS à 3 ans (hypothèse : étude positive si pour 3 mois de chimiothérapie la limite supérieure de l'IC95% est en dessous de 1,12). Le schéma FOLFOX était administré dans 60 % des cas.

La non infériorité de 3 mois de traitement n'est pas significative. La DFS à 3 ans est de 74,6 % dans le bras 3 mois *versus* 75,5 % dans le bras 6 mois (HR : 1,07 ; IC95% : 1-1,15) soit une différence absolue inférieure à 1 %. Les analyses prédéfinies par sous-groupe en fonction du risque de récurrence (bas risque de récurrence T1-3, N1, M0 ou haut risque de récurrence T4 et/ou N2, M0) et du schéma de chimiothérapie administrée (FOLFOX ou CAPOX) sont en faveur d'un traitement de 3 mois de CAPOX pour les cancers du côlon à bas risque qui représentaient 60 % de l'effectif total.

La DFS à 3 ans est de 75,9 % dans le bras 3 mois de CAPOX *versus* 74,8 % dans le bras 6 mois de CAPOX (significativement non inférieure - HR : 0,95 ; IC95% : 0,85-1,06).

La DFS à 3 ans est de 73,6 % dans le bras 3 mois de FOLFOX *versus* 76 % dans le bras 6 mois de FOLFOX (significativement inférieure - HR : 1,16 ; IC95% : 1,06-1,26). Par conséquent, l'efficacité du schéma FOLFOX administré pendant 3 mois est inférieure à celle rapportée avec le schéma FOLFOX administré pendant 6 mois.

Pour les cancers du côlon à bas risque de récurrence, la DFS à 3 ans est de 83,1 % dans le bras 3 mois de CAPOX ou FOLFOX *versus* 83,3 % dans le bras 6 mois de CAPOX ou FOLFOX (significativement non inférieure - HR : 1,01 ; IC95% : 0,9-1,12). Pour les cancers du côlon à haut risque de récurrence, la DFS à 3 ans est de 62,7 % dans le bras 3 mois de CAPOX ou FOLFOX *versus* 64,4 % dans le bras 6 mois de CAPOX ou FOLFOX (significativement inférieure - HR : 1,12 ; IC95% : 1,03-1,23).

Concernant les analyses prédéfinies en fonction du type de schéma administré, le schéma CAPOX 3 mois était non inférieur au schéma 6 mois pour les tumeurs de bas risque (T1-3, N1) (la DFS à 3 ans est de 85 % dans le bras 3 mois de CAPOX *versus* 83,1 % dans le bras 6 mois de CAPOX - HR : 0,85 ; IC95% : 0,71-1,01). A l'inverse, pour les tumeurs de haut risque (T4 et/ou N2), le schéma FOLFOX administré 6 mois était supérieur au schéma FOLFOX administré 3 mois (la DFS à 3 ans est de 61,5 % dans le bras 3 mois de FOLFOX *versus* 64,7 % dans le bras 6 mois de FOLFOX - HR : 1,20 ; IC95% : 1,07-1,35). Pour les cancers du côlon à haut risque traités par CAPOX 3 mois *versus* 6 mois et pour les cancers du côlon à bas risque traités par FOLFOX 3 mois *versus* 6 mois, il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'efficacité.

Comme il fallait s'y attendre le risque de neuropathie de grade 2 ou 3 était significativement plus faible dans le bras 3 mois avec des diminutions des risques relatifs variant entre 3 à 6 selon le grade de la neurotoxicité et le schéma de chimiothérapie. Chez les patients traités par CAPOX, les taux de neurotoxicité de grade 2 et 3 sont respectivement de 12 % et 3 % dans le bras 3 mois *versus* 36 % et 9 % dans le bras 6 mois (différence significative). Chez les patients traités par FOLFOX, les taux de neurotoxicité de grade 2 et 3 sont respectivement de 14 % et 3 % dans le bras 3 mois *versus* 32 % et 16 % dans le bras 6 mois (différence significative).

3.4.5.4. Prise en compte de l'âge dans l'indication d'une chimiothérapie adjuvante

Bien qu'en pratique clinique, l'âge physiologique compte plus que l'âge chronologique pour poser l'indication d'une chimiothérapie, il existe peu de données spécifiques sur l'évaluation de la chimiothérapie adjuvante chez les patients âgés. Au même titre que les co-morbidités, l'âge est un facteur à prendre en considération dans l'indication d'une chimiothérapie adjuvante. Il existe peu de données bien documentées, notamment au-delà de 80 ans.

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante doit être mise en balance avec l'espérance de vie du malade dont on espère améliorer la survie à 5 ans. Une chimiothérapie adjuvante au-delà de 85 ans est discutable et doit faire l'objet d'une décision de RCP après une consultation oncogériatrique. Dans les études qui ont évalué l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante, la part des patients âgés est faible et les patients âgés inclus dans ces études étaient certainement sélectionnés. Les résultats de l'analyse en fonction de l'âge des essais qui ont évalué le 5-FU en adjuvant (*versus* pas de traitement adjuvant) sont en faveur d'un bénéfice de ce traitement chez les patients de plus de 70 ans comparable à celui observé chez les patients plus jeunes sans augmentation significative de la toxicité [97,98]. Dans l'étude QUASAR, aucun bénéfice n'était observé dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 70 ans et traités par une chimiothérapie adjuvante par 5-FU pour un cancer de stade 2 [40].

Chez les patients de plus de 70 ans, l'ajout de l'oxaliplatine au 5-FU ne semble pas apporter de bénéfice [99-102]. Par contre, l'analyse poolée de 4 études contrôlées (NSABP C-08, XELOXA, X-ACT et AVANT) montre un bénéfice en faveur d'un schéma à base d'oxaliplatine chez les sujets âgés de plus de 70 ans [103]. Compte tenu de l'âge médian de survenue du cancer colique dans les pays développés (> 70 ans), des études sur le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante au-delà de 75 voire 80 ans seraient pertinentes.

Dans tous les cas, il est nécessaire de prendre en compte les co-morbidités et l'espérance de vie présumée avant d'instituer le traitement. Le recours à une évaluation onco-gériatrique peut être une aide à la décision dans ce type de situation difficile.

3.4.5.5. Place des dérivés oraux du 5-FU en adjuvant (capécitabine)

Un traitement adjuvant par capécitabine est aussi efficace que l'association FUFOL pour la survie sans récurrence à 3 ans et pour la survie globale à 5 ans avec moins d'effets secondaires [104, 105].

La supériorité du CAPOX sur une association de 5-FU bolus /AF (étude NO16968, XELOXA) a été montrée pour la survie sans maladie pour les cancers de stade III, (DFS à 3 ans de 71,0 % *versus* 67,0 % respectivement (HR 0,80 ; $p=0,0045$) [106]. Les résultats de survie globale à long terme (sept ans) sont significativement en faveur de l'association CAPOX (HR = 0,83 ; $p = 0,04$) [107]. L'analyse poolée des 4 études contrôlées NSABP C-08, XELOXA, X-ACT et AVANT est en faveur d'un bénéfice équivalent entre les deux schémas FOLFOX et CAPOX [108].

Ces résultats sont des arguments en faveur de l'utilisation d'une fluoropyrimidine orale en remplacement d'une chimiothérapie par association 5-FU-acide folinique lorsque celle-ci est choisie (*avis d'expert*).

En cas d'association d'une fluoropyrimidine (intraveineuse ou orale) avec l'oxaliplatine, et en l'absence de données sur la comparaison des schémas CAPOX et FOLFOX en adjuvant dans le cancer du côlon, les 2 schémas sont des standards pour les stades III. Le schéma CAPOX à l'avantage de pouvoir être administré sans site implantable, ce qui n'est pas le cas du schéma FOLFOX [109].

Dans le cadre de l'étude IDEA les schémas CAPOX et FOLFOX ne peuvent être comparés entre eux [98]. Les analyses prévues par sous-groupes sont en faveur du schéma CAPOX pendant 3 mois *versus* 6 mois de CAPOX pour les cancers du côlon de stade III à faible risque (T1-3, N1, M0). Pour les stades III de risque élevé (T4 et/ou N2), les standards sont le FOLFOX ou le CAPOX administré pendant 6 mois.

Du fait de son mode d'administration per os, le maniement de la capécitabine est parfois difficile en pratique quotidienne avec un risque augmenté de toxicité parfois sévère chez les sujets âgés. Un contrôle rigoureux de la fonction rénale avant de débiter la capécitabine est nécessaire. En monothérapie, la dose standard est de 2500 mg/m² par jour. Certains auteurs, chez les sujets âgés, proposent d'initier le traitement à la dose de 2000 mg/m² par jour et de n'augmenter la dose qu'en cas de tolérance satisfaisante, en particulier chez les sujets âgés [110].

3.4.5.6. Autres mesures « adjuvantes »

3.4.5.6.1 Optimisation de la chimiothérapie

- **Recherche d'un déficit en DPD** avant l'administration d'une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine : le 5-FU est métabolisé à plus de 80 % par la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD). Une faible activité de la DPD entraîne une diminution du catabolisme du 5-FU avec pour corollaire une augmentation de ses métabolites actifs et un risque de toxicité sévère au 5-FU qui peut être létale [111]. Une diminution d'activité de la DPD est rapportée selon les études chez environ 0,3% de la population et dans 40 à 60 % des cas de toxicité sévère au 5-FU. Différentes approches classées en phénotypiques et génotypiques de recherche d'un déficit en DPD ont été développées [112-114]. Une étude récente montre l'intérêt potentiel de la recherche d'un déficit en DPD avant la prescription d'une chimiothérapie à base de 5-FU [115]. Ce test est fait en routine dans plusieurs centres français, qui acceptent les prélèvements venant d'autres centres. Par ailleurs, un test d'évaluation du risque de toxicité aux fluoropyrimidines non remboursable intitulé 5-FU^{ODPM} ^{TOX}TM est commercialisé par le laboratoire BIOMNIS (Coût : 191 €).

En février 2018, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait préconisé la recherche d'un déficit en DPD pour tout patient concerné par une chimiothérapie intégrant des fluoropyrimidines. En décembre 2018, l'Institut national du cancer (INCa) et la Haute Autorité de Santé (HAS) ont recommandé la recherche du déficit en enzyme DPD par la mesure de l'uracilémie :

- **en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/ml** (évoctrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué ;
- **en cas d'uracilémie comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml** (évoctrice d'un déficit partiel en DPD), et sur la base d'un dialogue entre le laboratoire et l'équipe médicale, la posologie initiale des fluoropyrimidines doit être adaptée (index 1,5 = 75% de dose; index 1 = 50% de dose), en plus des autres facteurs de risque de toxicité déjà pris en compte (protocole

de traitement, âge, état général du patient...). Un réajustement thérapeutique doit être envisagé dès le deuxième cycle de chimiothérapie en fonction de la tolérance au traitement et/ou du suivi thérapeutique pharmacologique s'il est disponible.

(https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2892234/fr/des-recommandations-pour-prevenir-certaines-toxicites-severes-des-chimiotherapies-par-fluoropyrimidines)

- Traitement préventif de la neuropathie à l'oxaliplatine : les perfusions de calcium/magnésium sont inefficaces en prévention primaire de la neurotoxicité induite par l'oxaliplatine [116].

3.4.5.6.2. Chimio-prévention par l'aspirine

Deux études basées sur l'analyse rétrospective de patients inclus dans des études prospectives ainsi qu'une méta-analyse montrent que le traitement par aspirine des patients opérés d'un cancer colorectal de stade II-III avec une mutation tumorale activatrice du gène *PI3KCA* (qui code la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphonate 3-kinase impliquée dans la voie de signalisation PI3kinase) augmente significativement la survie sans récurrence et la survie globale [117-119]. Cet effet positif de l'aspirine a été rapporté pour des doses ≤ 100 mg/j. Ces résultats sont en accord avec les données précliniques d'un effet positif de l'inhibition par l'aspirine de la voie PI3kinase activée. Environ 10 à 15 % des cancers colorectaux présentent une mutation tumorale activatrice du gène *PI3KCA*. Une troisième étude rétrospective issue de 2 cohortes de patients avec un cancer du côlon opéré ne montre pas de bénéfice significatif de l'aspirine [120]. Le niveau de preuve est encore insuffisant pour affirmer l'intérêt de l'aspirine à faible dose en adjuvant.

3.4.5.6.3. Activité physique

Plusieurs études de cohorte de patients atteints de cancer colorectal ont montré une association positive entre la survie globale ou spécifiquement liée au cancer et la pratique d'une activité physique d'intensité modérée, de 6 à 9 heures par semaine, avant et après le diagnostic [121-124].

3.4.5.6.4. Le schéma FOLFOX6 modifié (FOLFOX6m) (ou FOLFOX4 simplifié) peut remplacer le schéma FOLFOX4

Le schéma FOLFOX6m (oxaliplatine $85\text{mg}/\text{m}^2$ perfusion intraveineuse avec LV $400\text{mg}/\text{m}^2$ pendant 2 heures, suivie d'une injection en bolus de 5-FU $400\text{mg}/\text{m}^2$, puis par une injection intraveineuse de 5-FU $2400\text{mg}/\text{m}^2$ pour 46 heures) est plus commode pour le patient et moins coûteux que le schéma FOLFOX4 (une journée *versus* deux jours en hôpital de jour) avec une tolérance équivalente ou meilleure et une dose intensité de 5-FU supérieure.

Aujourd'hui, aucune étude n'a encore comparé FOLFOX4 à FOLFOX6m dans le cadre du traitement adjuvant. Cependant, dans l'étude NSABPC-08 [36], qui a évalué le FOLFOX6m avec ou sans bévécizumab et dans l'étude NCCTG NO147 qui a évalué le FOLFOX6m avec ou sans cétuximab, toutes deux chez des patients avec cancer du côlon de stade III [87], la SSM à 3 ans était équivalente à celle observée chez les patients traités soit avec le bras FOLFOX de l'étude NSABPC-07 [79] soit par FOLFOX4 dans l'étude MOSAIC [42-44].

3.4.6. Recommandations sur les traitements adjuvants

Stade I :

REFERENCE

- Pas de traitement adjuvant

Stade II : (Figure 3 : Arbre décisionnel - Cancer du côlon de stade II)

REFERENCES

- **Pour les cancers de stade II MSS :**
 - En l'absence de facteurs de mauvais pronostic : pas de chimiothérapie adjuvante
 - En cas de facteurs de mauvais pronostic : pas de référence
- Pour les cancers de stade II MSI : pas de chimiothérapie adjuvante
- **Recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet (*accord d'experts*)

OPTIONS

- **En cas de facteurs de mauvais pronostic reconnus (T4, nombre de ganglions examinés < 12, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion) et de tumeur de statut MSS**
 - Une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de co-morbidité, en bon état général. En l'absence de preuve de niveau A d'efficacité et de consensus dans cette situation, la prudence est souhaitable et la balance bénéfique/risque doit être évaluée et expliquée au patient.
 - Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique :
 - Fluoropyrimidines orales, LV5FU2 simplifié
 - Un schéma à base d'oxaliplatine (FOLFOX4, FOLFOX6m ou CAPOX) peut se discuter principalement chez des patients de moins de 70 ans avec tumeur T4 et/ou moins de 10 à 12 ganglions analysés [72]. En cas d'utilisation d'oxaliplatine, celui-ci devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 (*accord d'experts*). En attendant les résultats du consortium IDEA pour les stades II, si une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine est proposée (de préférence le schéma FOLFOX6m), la durée du traitement est de 6 mois avec arrêt de l'oxaliplatine en cas de neuropathie \geq grade 2. Aucune donnée n'est actuellement disponible sur l'utilisation du CAPOX dans les stades II de même que sur une durée de traitement de 3 mois d'une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine, dans les stades II.

- **Pour les cancers de stade II MSI pT4b :**
 - Une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine (de préférence le FOLFOX6m) administrée pendant 6 mois peut être discutée et proposée aux patients n'ayant pas de co-morbidité et en bon état général. En l'absence de consensus dans cette situation et du faible niveau de preuve, la prudence est souhaitable et la balance bénéfique/risque doit être évaluée et expliquée au patient (*accord d'experts*)
- **Génotypage du gène *DPYD*** si phénotype DPD (uracilémie) anormal (*avis d'experts*)
- La pratique d'une **activité physique d'intensité modérée et adaptée** à la condition du patient doit être encouragée (*niveau de la recommandation : grade C*).

ESSAIS CLINIQUES

PRODIGE 50 – ASPIK : Étude randomisée aspirine contre placebo dans le cancer du côlon avec mutation PI3K de stade III ou II à haut risque. Coordonnateur : P Michel (Rouen) ; en cours d'ouverture

Stade III : (Figure 4 : Arbre décisionnel - Cancer du côlon de stade III)

REFERENCES

- **Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX6m** (en remplacement du schéma FOLFOX4 - accord d'expert) ou FOLFOX4 ou CAPOX commencée si possible avant le 42^{ème} jour post-opératoire (*niveau de la recommandation : grade A*)
- **La durée d'administration de la chimiothérapie dépend du niveau de risque de récurrence et du choix du schéma de chimiothérapie (Figure 5) :**
 - Si stade III à bas risque (T1-3, N1, M0) : CAPOX administré pendant 3 mois ou FOLFOX administré pendant 6 mois. L'alternative « non démontrée statistiquement » est FOLFOX administré pendant 3 mois.
 - Si stade III à haut risque (T4, N1-2, M0 et T1-3, N2, M0) : FOLFOX ou CAPOX administré pendant 6 mois. L'alternative « non démontrée statistiquement » est CAPOX administré pendant 3 mois.
- **L'arrêt de l'oxaliplatine est recommandé** dès l'apparition d'une neuropathie de grade 2 (paresthésies douloureuses spontanées, non déclenchées par le froid et persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (grade 3) ou d'une réaction allergique ou de toute autre toxicité de grade supérieur à 1 (respiratoire notamment)
- **Recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU et capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet (*accord d'experts*)
- **Chez les sujets de plus de 70 ans** une mono-chimiothérapie par fluoropyrimidine est recommandée (*niveau de la recommandation : grade B*)
- Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines et oxaliplatine pour les stades 3 est observé **quel que soit le statut MSI ou MSS de la tumeur**.

OPTIONS

- **Chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, traitement par :**
 - association 5-FU-acide folinique (*niveau de la recommandation : grade A*) selon le schéma LV5FU2 standard ou simplifié (accord d'experts)
 - 5-FU oral : capécitabine (*niveau de la recommandation : grade A*).
- **Chez certains sujets de plus de 70 ans** une chimiothérapie associant fluoropyrimidines et oxaliplatine (FOLFOX4, FOLFOX6m ou CAPOX) peut être une alternative aux fluoropyrimidines seules à discuter au cas par cas (*avis d'experts*).
- **Génotypage du gène *DPYD*** si phénotype DPD (uracilémie) anormal (*avis d'experts*)
- La pratique d'une **activité physique d'intensité modérée et adaptée** à la condition du patient doit être encouragée (*niveau de la recommandation : grade C*).

ESSAIS CLINIQUES

PRODIGE 34 - FFCD 1402 – ADAGE : étude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus - essai intergroupe : FFCD, GERCOR, GERICO, UNICANCER-GI. Coordonnateur : T Aparicio (Paris, FFCD) ; co-coordonnateurs : E François (Nice, UNICANCER), E Carola (Senlis, GERCOR), L Cristol-Dalstein (Montpellier, GERICO).

PRODIGE 50 – ASPIK : Étude randomisée aspirine contre placebo dans le cancer du côlon avec mutation PI3K de stade III ou II à haut risque. Coordonnateur : P Michel (Rouen) ; en cours d'ouverture

PRODIGE52-UCGI29-IROCAS : Étude randomisée évaluant le FOLFIRINOX chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III pT4et/ou pN2. Coordonnateurs : J Bennouna (Nantes, UNICANCER), J Taieb (Paris, FFCD), T André (Paris, GERCOR).

3.4.7. Protocoles de chimiothérapie adjuvante

LV5FU2 = acide folinique 200 mg/m² (ou l-folinique 100 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %, rincer, puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 %, puis 5-FU 1 200 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse-seringue portable ; à J2, clamber infuseur de H24 à H26 pour passer AF en 2H et 5-FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours.

LV5FU2 simplifié = acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %, rincer puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 % puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5 % par infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable.

FOLFOX 4 =oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2. Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).

FOLFOX6 modifié (aussi dénommé FOLFOX4 simplifié) = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié. Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).

CAPOX (aussi dénommé XELOX) = oxaliplatine (Eloxatine®) + capécitabine. Oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % puis capécitabine (Xéloda®) 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.

Capécitabine (Xéloda®) = 2500 mg/m²/j (1250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (8 cycles=24 semaines).

3.5. SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT CURATIF

Les récurrences du cancer du côlon sont principalement métastatiques et surviennent dans environ 80 % des cas durant les 3 premières années qui suivent le traitement curatif [125]. Environ 25% des récurrences sont accessibles à un traitement à visée curative [126].

Une surveillance clinique, radiologique et endoscopique sera proposée chez les patients capables de supporter une ré-intervention ou une chimiothérapie.

Les données disponibles reposent sur un nombre limité et hétérogène d'études randomisées avec des résultats discordants. La tendance des résultats rapportés est plutôt en faveur d'une surveillance « renforcée » basée sur la réalisation régulière d'une imagerie hépatique, thoracique et d'un dosage de l'ACE [127,138]. La démonstration d'un bénéfice sur la survie globale d'une stratégie de surveillance n'est pas démontrée. Les résultats de deux dernières études publiées (études FACS et CEA Watch) plaident en faveur d'une stratégie de surveillance plus intensive basée sur le dosage régulier de l'ACE avec un bénéfice en termes de récurrences accessibles à un traitement à visée curative [129, 130].

Les recommandations proposées sont surtout de l'avis d'expert et restent basées sur celles de la conférence de consensus de 1998[13]. Cependant, les études de pratiques montrent qu'elles sont peu suivies [131]. A noter que l'accès dorénavant facile au scanner fait qu'en pré-thérapeutique et durant le suivi cet examen est couramment voire systématiquement réalisé en pratique.

Les résultats attendus de l'essai de stratégie de surveillance PRODIGE 13 permettront de répondre aux questions en suspens sur la surveillance du cancer colique localisé.

REFERENCES

- **Examen clinique** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- **Echographie abdomino-pelvienne ou scanner abdomino-pelvien (ou en alternance)** tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- **Scanner thoracique** annuel pendant 5 ans

Les éléments de surveillance cités ci-dessus s'appliquent aux cancers coliques de stade 2 et 3 (non indiqués pour les cancers coliques de stade 1)

- **Coloscopie** selon les recommandations de l'HAS [132] - En cas d'antécédent personnel de cancer colorectal :
 - **si incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention** à faire dans les 9 mois post-opératoire (*accord professionnel*), puis à 3 ans, puis à 5 ans, si celle à 3 ans est normale

- **si complète et de bonne qualité en pré-opératoire**, elle sera refaite à 3 ans puis à 5 ans si celle à 3 ans est normale (*niveau de la recommandation : grade B*)
- **en l'absence de syndrome de prédisposition génétique au cancer colorectal, après 3 coloscopies normales**, le rythme de surveillance peut être espacé.
 - o Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue (*accord professionnel*).
 - o En cas de découverte d'adénome : se reporter aux recommandations de la HAS [122].
- **si syndrome de Lynch** : contrôle tous les 1 à 2 ans avec chromoscopie par indigo-carmin à partir de l'âge de 20 ans (recommandation GENMAD 2009)[13].
- **si PAF** contrôle endoscopique avec chromoendoscopie du réservoir après anastomose iléo-anale tous les 2 ans (1 fois par an en cas d'anastomose iléo-rectale) (recommandation GENMAD 2009)[14].
- **si polypose MYH** contrôle endoscopique avec chromoendoscopie annuel du côlon restant (recommandation GENMAD 2009)[15].

Les éléments de surveillance endoscopique cités ci-dessus s'appliquent aux cancers coliques quel que soit leur stade (1, 2 et 3)

OPTIONS

- **L'ACE**, d'intérêt non démontré, peut être dosé tous les 3 mois les 3 premières années et en cas d'élévation conduire à un bilan morphologique plus complet (*accord d'experts*),
- **TEP scan** : la TEP-FDG est indiquée pour la localisation des récidives en cas d'élévation isolée de l'ACE chez un patient déjà opéré d'un cancer colorectal sans récidive visible sur les examens standards (en pratique sur le scanner thoraco-abdomino-pelvien).

3.6. FIGURES

Figure 1 : Arbre décisionnel – Oncogénétique et cancer du côlon

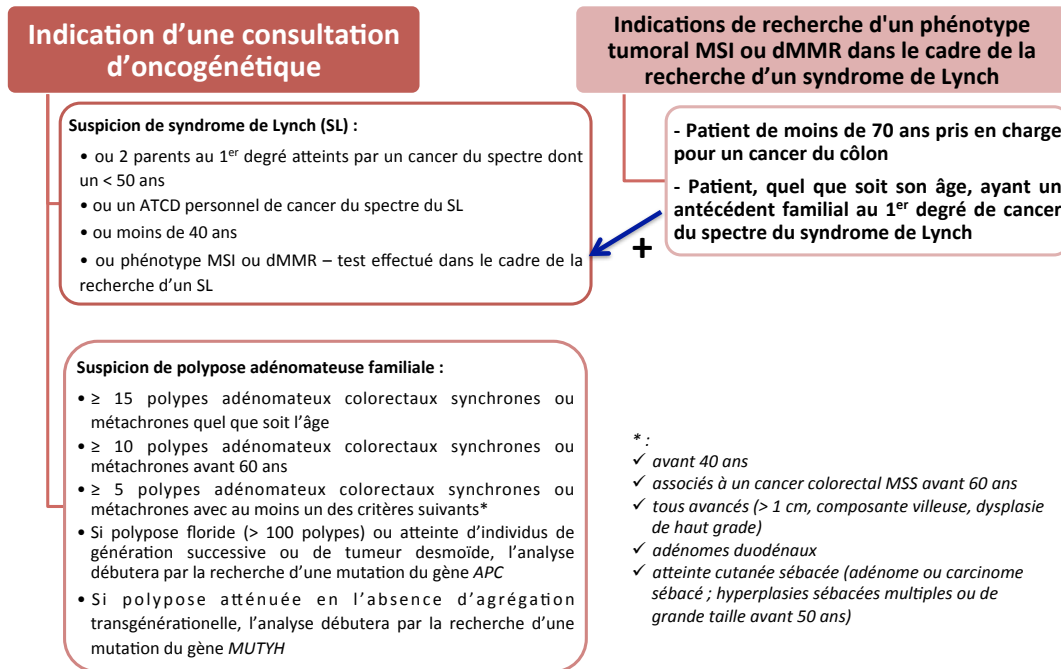


Figure 2 : Arbre décisionnel – Cancer du côlon superficiel (pTis ou pT1)

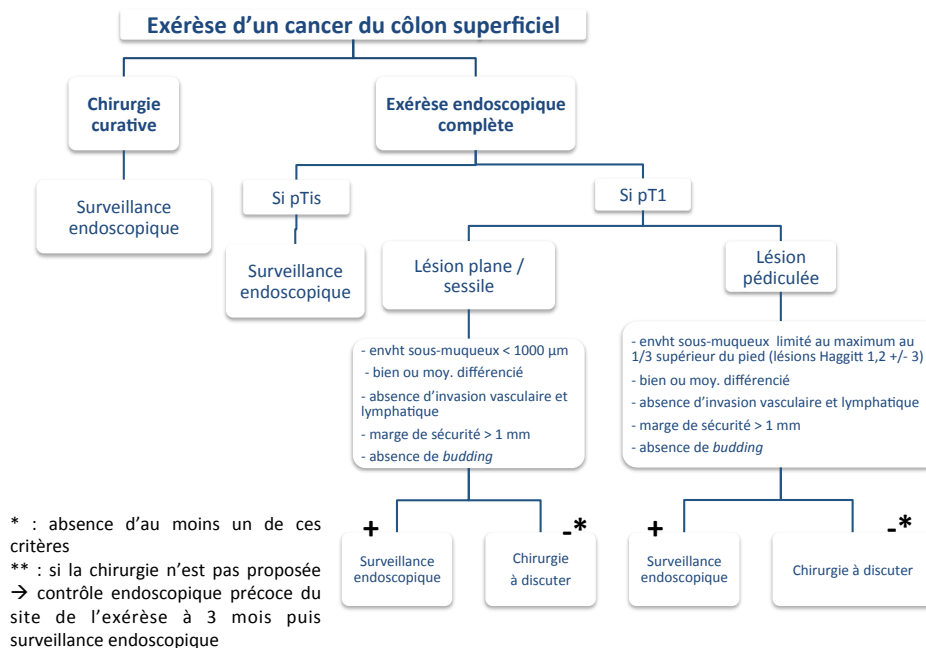


Figure 3 : Arbre décisionnel – Cancer du côlon de stade II

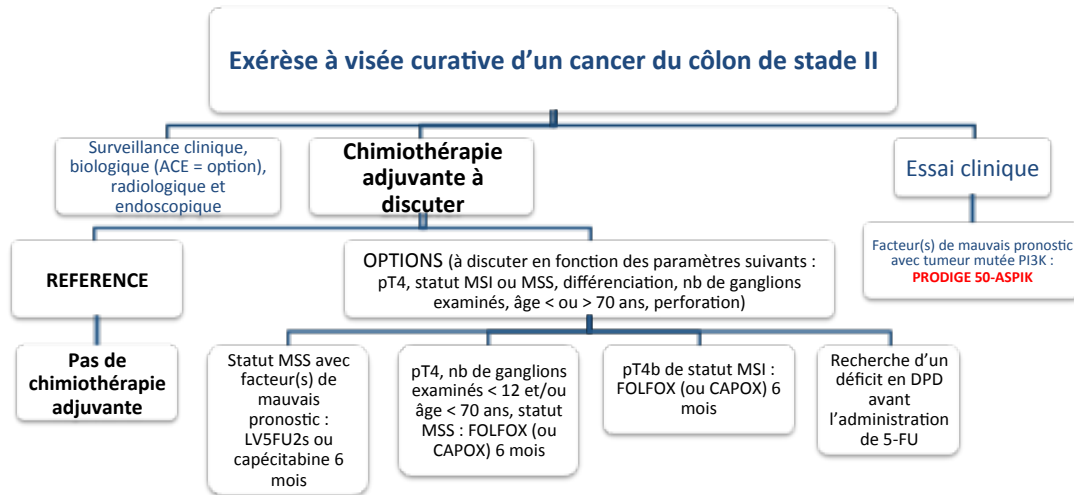


Figure 4 : Arbre décisionnel – Cancer du côlon de stade III

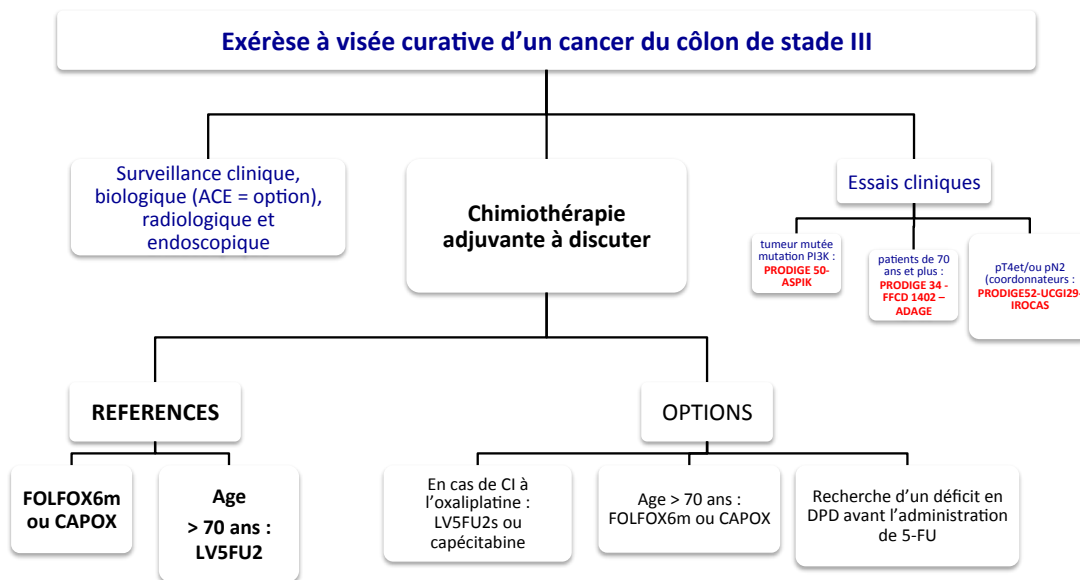


Figure 5 : Chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pour les stades III – Schémas et durées d'administration.

STADE III	Schéma	
	XELOX	FOLFOX
Faible risque (T1-3,N1)	3 mois	6 mois (alternative : 3 mois)
Haut risque (T4 et/ou N2)	6 mois (alternative : 3 mois)	6 mois

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimation-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012-Tumeurs-solides>
2. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, et al. *Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p. [rapport et synthèse]
3. Amin MB, Edge S, Green F, et al. (Eds) *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th Edition). New York : Springer, 2017.
4. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of Intergroup Trial INT-0089. *J Clin Oncol*. 2003; 21:2912-2919.
5. 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.
6. Maggard MA, Yermilov I, Tomlinson JS, Ko CY. Are 12 nodes needed to accurately stage T1 and T2 colon cancers? *Dig Dis Sci*. 2009;54:640-7.
7. Wu Z, Qin G, Zhao N, Jia H, Zheng X. Assessing the adequacy of lymph node yield for different tumor stages of colon cancer by nodal staging scores. *BMC Cancer*. 2017;17:498.
8. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:1119–27.

9. Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J, et al. [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. Bull Cancer. 2004;91:303-15.
10. 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;62:812-23.
11. www.e-cancer.fr/content/download/98791/.../Oncodage-080113.pdf
12. 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.
13. 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.
14. Goel A, Nagasaka T, Hamelin R, Boland CR. An optimized pentaplex PCR for detecting DNA mismatch repair-deficient colorectal cancers. PLoS One. 2010;5:e9393. Erratum in: PLoS One. 2010;5(3).
15. Xicola RM, Llor X, Pons E, et al. Performance of different microsatellite marker panels for detection of mismatch repair-deficient colorectal tumors. J Natl Cancer Inst. 2007;99:244-52.
16. La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène *MUTYH*. www.e-cancer.fr/content/download/63365/570229/file/POLYPMUT11.pdf
17. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. Gastroenterol Clin Biol. 2003; 27,HS2:B14-B15.
18. 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.
19. Foxtrot Collaborative Group. (2012) Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2012;13:1152-60.
20. Place des prothèses coliques dans la stratégiethérapeutique du cancer colorectal. Recommandations françaises sous l'égide de la commission endoscopie et cancer de la Société française d'endoscopie digestive (SFED) et de la Fédération francophone de cancérologie digestive (FFCD). ActaEndosc. 2014;44:208-218.
21. Pinto A, Eveno C, Pocard M. Update on clinical trials in colorectal cancer peritoneal metastasis. Int J Hyperthermia. 2017;33(5):543-547.
22. Fiche GENMAD – Février 2009 : Conseils de prise en charge de la maladie de Lynch ; <http://www.snfge.org/recommandations>
23. Fiche GENMAD – Février 2009 : Conseils de prise en charge de la Maladie de la polypose familiale liée au gène APC ; <http://www.snfge.org/recommandations>
24. Fiche GENMAD – Février 2009 :Conseils de prise en charge de la polypose familiale liée au gène MYH ; <http://www.snfge.org/recommandations>
25. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique SYNDROME HNPCC / LYNCH RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES – INCA Aout 2009 ; <http://www.snfge.org/recommandations>
26. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE ET POLYPOSE LIEE A MYH RECOMMANDATIONS

PROFESSIONNELLES – INCA Aout 2009 ; <http://www.snfge.org/recommandations>

27. Fiche Pratique : Conduite à tenir après polypectomie ou mucoséctomie rectocolique selon le résultat de l'analyse d'anatomie pathologique. *Acta Endosc* 2011;41:185-189.
28. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synthese_endoscopie_digestive_2004.pdf
29. INCA ACTUALISATION 2011 DES INDICATIONS ET RECOMMANDATIONS AUX TUMOROTHÈQUES - Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie www.e-cancer.fr/content/download/63216/.../RECOCRYOTUM11.pdf
30. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2073-87.
31. Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, et al. Deficient mismatch repair phenotype is a prognostic factor for colorectal cancer in elderly patients. *Dig Liver Dis*. 2013;45:245-50.
32. Ward RL, Turner J, Williams R, et al. Routine testing for mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer is justified. *J Pathol*. 2005;207:377-84.
33. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 2010;28:264-71.
34. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol*. 1999;17:1349-1355.
35. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol*. 1999;17:1356-63.
36. Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol*. 2004; 22:484-492.
37. Erlichman C, Marsoni S, Seitz JF, et al. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol*. 1999;17:1356-1363.
38. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004; 22:1797-1806.
39. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:3395-3407.
40. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007;370:2020-29.
41. Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multi-gene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in 4 large studies and results of the independent, prospectively-designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol*. 2009; 27(15S):4000.
42. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.

- J ClinOncol. 2009;27:3109-16.
43. 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.
 44. André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol*. 2015;33:4176-87.
 45. Teixeira L, Hickish T, Tournigand L et al. Efficacy of FOLFOX4 as adjuvant therapy in stage II colon cancer (CC): A new analysis of the MOSAIC trial according to risk factors. *J ClinOncol*. 2010;28(15S):3524.
 46. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 2003; 349:247-257.
 47. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut*. 2004; 53:371-375.
 48. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:767-72.
 49. 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.
 50. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, et al. Prognosis of stage II and III colon cancer treated with adjuvant 5-fluorouracil or FOLFIRI in relation to microsatellite status: results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol*. 2015;26:126-32.
 51. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at chromosomal location 18q: prospective evaluation of biomarkers for stages II and III colon cancer--a study of CALGB 9581 and 89803. *J Clin Oncol*. 2011;29:3153-62.
 52. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1635-46.
 53. Mescoli C Mescoli C, Albertoni L, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J ClinOncol*. 2012;30:965-71.
 54. Tougeron D, Mouillet G, Trouilloud I, et al. Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Feb 1;108(7).
 55. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, et al. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *Lancet*. 2002;359:219-225.
 56. Wang Y, Jatko T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J ClinOncol*. 2004;22:1564-1571.
 57. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J ClinOncol*. 2009;27:5944-51.
 58. Gray RG, Quirke P, Handley K, et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J ClinOncol*. 2011;29:4611-9.
 59. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer

- recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol*. 2013;31:4512-9.
60. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1635-46.
 61. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, et al. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. *J Clin Oncol*. 2013;31:1775-81.
 62. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *NEngl J Med*. 2016;374:211-22.
 63. Taieb J, Zaanani A, Le Malicot K, et al. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol*. 2016;14:1-11.
 64. Sinicrope FA, Shi Q, Smyrk TC, et al. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. *Gastroenterology*. 2015;148:88-99.
 65. Galon J, Mlecnik B, Marliot F, et al (2016) Validation of the immunoscore (IM) as a prognostic marker in stage I/II/III colon cancer: Results of a worldwide consortium-based analysis of 1,336 patients. *J Clin Oncol*. 2016; 34(suppl):abstr 3500
 66. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21:1350-6.
 67. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:79-92.
 68. Marisa L, Ayadi M, Balogoun R, et al. Clinical utility of colon cancer molecular subtypes: validation of two main colorectal molecular classifications on the PETACC-8 phase III trial cohort. *J Clin Oncol*. 2017;35 (suppl):abstr 3509
 69. Moertel CG, Fleming TR, Mac Donald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
 70. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, et al. GIVIO-SITAC 01: a randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma - Long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. *Cancer*. 1998;82:2135-44.
 71. IMPACT investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
 72. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994;106:899-906.
 73. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997 ;15:246-50.
 74. QUASAR Collaborative Group. Comparison on fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer :arandomised trial. *Lancet* 2000;355:1588-1596.
 75. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8
 76. André T, Colin P, Louvet C, et al. For the GERCOR Group, Paris France. Bimonthly Regimen of 5-Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2) as Adjuvant Therapy in Stage II

- and III Colon Cancer: 4-Year Results of a Randomized Trial. *J ClinOncol*. 2003;21:2896-903.
77. André T, Quinaux E, Louvet C, et al. Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. *J Clin Oncol*. 2007;25:3732-8.
 78. Köhne CH, Bedenne L, Carrato A, et al. A randomised phase III intergroup trial comparing high-dose infusional 5-fluorouracil with or without folinic acid with standard bolus 5-fluorouracil/folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: the Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 2 study. *Eur J Cancer*. 2013;49:1868-75.
 79. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J ClinOncol*. 2007;25:2198-204.
 80. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J ClinOncol*. 2016;34:843-53.
 81. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J ClinOncol*. 2007;25:3456-61
 82. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol*. 2009;20:674-80.
 83. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J ClinOncol*. 2009;27:3117-25.
 84. Popov I, Carrato A, Sobrero A, et al. Raltitrexed (Tomudex) versus standard leucovorin-modulated bolus 5-fluorouracil: Results from the randomised phase III Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 01 (PETACC-1). *Eur J Cancer*. 2008;44:2204-11.
 85. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J ClinOncol*. 2011;29:11-6.
 86. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1225-33.
 87. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012;307:1383-93.
 88. Taieb J, Tabernero J, Mini E, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:862-73.
 89. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res*. 2014;20:3033-43.
 90. Blons H, Emile JF, LeMalicot K, et al. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann Oncol*. 2014;25:2378-85.

91. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46:1049-55.
92. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, **Andre T**, Iveson T. [Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer](#). *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177-1188.
93. André T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, Fratte S, Hug de Larauze M, Paget-Bailly S, Chibaudel B, Bez J, Dauba J, Louvet C, Lepere C, Dupuis O, Becouarn Y, Mabro M, Egreteau J, Bouche O, Deplanque G, Ychou M, Galais MP, Ghiringhelli F, Dourthe LM, Bachet JB, Khalil A, Bonnetain F, de Gramont A, Taieb J; for PRODIGE investigators, GERCOR, Fédération Française de Cancérologie Digestive, and UNICANCER. 3 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 Apr 5;JCO2017760355. doi: 10.1200/JCO.2017.76.0355. [Epub ahead of print]
94. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, Haydon A, Glimelius B, Harkin A, Allan K, McQueen J, Scudder C, Boyd KA, Briggs A, Waterston A, Medley L, Wilson C, Ellis R, Essapen S, Dhadda AS, Harrison M, Falk S, Raouf S, Rees C, Olesen RK, Propper D, Bridgewater J, Azzabi A, Farrugia D, Webb A, Cunningham D, Hickish T, Weaver A, Gollins S, Wasan HS, Paul J. [3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer \(SCOT\): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial](#). *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):562-578. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30093-7.
95. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Pella N, Scartozzi M, Banzi M, Zampino MG, Pasini F, Marchetti P, Cantore M, Zaniboni A, Rimassa L, Ciuffreda L, Ferrari D, Zagonel V, Maiello E, Barni S, Rulli E, Labianca R; TOSCA Investigators. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, Di Bartolomeo M, Ronzoni M, Pella N, Scartozzi M, Banzi M, Zampino MG, Pasini F, Marchetti P, Cantore M, Zaniboni A, Rimassa L, Ciuffreda L, Ferrari D, Zagonel V, Maiello E, Barni S, Rulli E, Labianca R; TOSCA Investigators. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 5;JCO2017762187. doi: 10.1200/JCO.2017.76.2187. [Epub ahead of print]
96. Yoshino T, Yamanaka T, Kotaka M, et al. Efficacy of 3 versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer (CC): Results from phase III ACHIEVE trial as part of the International Duration Evaluation of Adjuvant therapy (IDEA) Collaboration. *Ann Oncol* 28, 2017 (suppl 5: abstrLBA24)
97. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1091-97.
98. Mayer B, Sander S, Paschke S, et al. Stratified Survival Analysis After Adjuvant Chemotherapy of Colon Cancer Reveals a Benefit for Older Patients. *Anticancer Res*. 2015;35:5587-93.
99. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29:3768-74.
100. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin,

- Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J ClinOncol.* 2012;30:3353-60.
101. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J ClinOncol.* 2012;30:2624-34.
 102. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J ClinOncol.* 2013;31:2600-6.
 103. Haller DG, O'Connell MJ, Cartwright TH, et al. Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015;26:715-24.
 104. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2696-2704.
 105. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012;23:1190-7.
 106. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J ClinOncol.* 2011;29:1465-71.
 107. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J ClinOncol.* 2015;33:3733-40.
 108. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15:1481-92.
 109. Lapeyre-Prost A, Hug de Larauze M, Chibaudel B, et al. Feasibility of Capecitabine and Oxaliplatin Combination Chemotherapy Without Central Venous Access Device in Patients With Stage III Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2015 Dec 2. pii: S1533-0028(15)00149-8.
 110. Chang HJ, Lee KW, Kim JH, et al. Adjuvant capecitabine chemotherapy using a tailored dose strategy in elderly patients with colon cancer. *Annals of Oncology.* 2012;23: 911–918.
 111. Daisio RB, Beavers 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.
 112. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Cancer Lett.* 2007;249:271-82.
 113. Lee AM, Shi Q, Pavey E, et al. DPYD variants as predictors of 5-fluorouracil toxicity in adjuvant colon cancer treatment (NCCTG N0147). *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(12). pii: dju298. doi: 10.1093/jnci/dju298.
 114. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of

- individual patient data. *Lancet Oncol.* 2015;16:1639-50.
115. Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R, et al. Prevention of 5-FU-induced toxicities using pretherapeutic DPD deficiency screening: Medical and economic assessment of a multiparametric approach. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl 4; abstr 351)
 116. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol.* 2014;32:997-1005.
 117. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med.* 2012 ;367:1596-606.
 118. Domingo E, Church DN, Sieber O, et al. Evaluation of PIK3CA Mutation As a Predictor of Benefit From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy in Colorectal Cancer. *J ClinOncol.* 2013;31:4297-305.
 119. Paleari L, Puntoni M, Clavarezza M, et al. PIK3CA Mutation, Aspirin Use after Diagnosis and Survival of Colorectal Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies. *ClinOncol (R CollRadiol).* 2015. pii: S0936-6555(15)00443-4.
 120. Kothari N, Kim R, Jorissen RN, et al. Impact of regular aspirin use on overall and cancer-specific survival in patients with colorectal cancer harboring a PIK3CA mutation. *Acta Oncol.* 2015;54:487-92.
 121. Haydon AM, Macinnis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. *Gut.* 2006;55:62-7.
 122. Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J ClinOncol.* 2006;24:3535-41.
 123. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J ClinOncol.* 2006;24:3527-34.
 124. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2015;33:1825-34.
 125. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg.* 2006;93:1115-22.
 126. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005;16:756-61.
 127. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, et al. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1420-9.
 128. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol.* 2006;24:386-93.
 129. Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:263-70.
 130. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J SurgOncol.* 2015;41:1188-96.
 131. Boulin M, Lejeune C, Le Teuff G, et al. Patterns of surveillance practices after curative

surgery for colorectal cancer in a French population. Dis Colon Rectum. 2005;48:1890-9.

132. HAS : Dépistage et prévention du cancer colo-rectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Juin 2013.