

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

## Chapitre 3

### Cancer du côlon non métastatique

Date de cette version :  
02/11/2016

Date de dernière mise à jour à vérifier sur [www.tnkd.org](http://www.tnkd.org)

#### 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.



RESPONSABLE DU CHAPITRE : Pr T. LECOMTE (Service d'Hépatogastroentérologie et de Cancérologie digestive, Hôpital Trousseau, CHRU de Tours - 37044 Tours cedex 09.)

GROUPE DE TRAVAIL :

Membres actifs :

Pr T. ANDRE (Saint-Antoine, APHP Paris), Pr F. BIBEAU (CHU, Caen), Pr P. LAURENT-PUIG (HEGP, APHP Paris), Pr Y. PANIS (Beaujon, APHP Clichy), Pr J. TAIEB (HEGP, APHP Paris).

RELECTURE : T. APARICIO (APHP Paris), S. AUVRAY (Clinique Caen), L. BEDENNE (CHU Dijon), O. BOUCHE (CHU Reims), T. CONROY (Unicancer Nancy), J-P. LAGASSE (CHG Orléans), P. SEVE (HCL Lyon), Y. PARC (APHP Paris)

Comment citer ce chapitre : T Lecomte, T André, Y Panis, P Laurent-Puig, F Bibeau, J Taieb. «Cancer du côlon». Thésaurus National de Cancérologie Digestive, 11-2016, [En ligne] <http://www.tncd.org>

## 3.1. GENERALITES

### 3.1.1. Epidémiologie

En France, le cancer colorectal se situe au 3<sup>ème</sup> 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 avec 65% de localisation colique [1]. Il représentait la 2<sup>ème</sup> 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<sup>ème</sup> 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 « colon 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

Les classifications de Dukes et d'Astler-Coller, sources de confusion, doivent être abandonnées.

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 grand [4].

Une nouvelle classification a été récemment adoptée par l'AJCC et l'UICC [4] (TNM 7ème édition : [www.uicc.org/tnm](http://www.uicc.org/tnm)), applicable depuis janvier 2010 [3]. Il est recommandé que les pathologistes précisent la classification qu'ils utilisent dans leur compte-rendu (recommandation Assurance Qualité en Anatomie Pathologique).

Tis : intra-épithéliale ou intra-muqueuse

T1 : sous-muqueuse

T2 : musculuse

T3 : sous-séreuse

T4a : pénétration du péritoine viscéral

T4b : envahissement d'un organe de voisinage\*.

N0 : pas de métastase ganglionnaire

N1a : 1 ganglion envahi

N1b : 2-3 ganglions envahis

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, sans tissu ganglionnaire identifié \*\*

N2a : 4-6 ganglions envahis

N2b : > 7 ganglions envahis.

M0 : pas de métastase

M1a : métastases à distance confinées à un organe

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

\* 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 histopathologique sera pT1 à pT3 selon la profondeur de l'infiltration.

\*\* Les dépôts tumoraux « satellites » correspondent à des nodules macro ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, à distance du front d'invasion tumoral, sans argument histologique de structure ganglionnaire résiduelle, mais dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive. Ces dépôts peuvent correspondre à une extension discontinue de la tumeur, à une extension extravasculaire d'une invasion veineuse ou à un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable. Si ces lésions sont observées avec des tumeurs qui seraient classées T1 ou T2, la classification T reste inchangée et les dépôts, ou nodules, sont classés N1c (il s'agit au total d'une population T1, T2, sans ganglion lymphatique positif, mais avec des dépôts tumoraux classés N1c). Au cas où un nodule est considéré comme un ganglion lymphatique totalement remanié par le pathologiste (avec généralement un contour régulier), il est classé comme un

ganglion lymphatique envahi et non pas comme un nodule satellite. Il doit de ce fait être compté séparément avec la terminologie pN. Ces dernières considérations, qui intègrent par conséquent la catégorie N1c correspondant aux dépôts tumoraux, dans les stades III, font actuellement l'objet de débats et certains auteurs refusent d'appliquer cette nouvelle version TNM [7]. Ces réticences à appliquer la classification TNM 2009 (7<sup>ème</sup> édition) sont liées : 1) à l'absence de données montrant un bénéfice du traitement adjuvant lorsque ces dépôts tumoraux sont identifiés, 2) à l'absence d'étude de reproductibilité pour les identifier, 3) à l'hétérogénéité de ces lésions intégrant potentiellement une extension discontinue de la tumeur, une extension extravasculaire d'une invasion veineuse ou lymphatique, un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable, ou une infiltration péri-neurale, tous associés cependant à un risque élevé de récurrence (HR : 1,96).

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 celle proposée pour l'adénocarcinome colique (les modalités particulières de prise en charge dans le cas particulier du carcinome mucineux de l'appendice associé à un pseudo-myxome péritonéal, 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

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

## 3.2. EXPLORATIONS PRE-THERAPEURIQUES

### 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.

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 résecter 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 60 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<sup>er</sup> 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 Micro Satellite Instability ou dMMR pour déficient Mismatch Repair ou encore anciennement désigné RER pour Replicative Error) en biologie moléculaire à partir du tissu de la pièce opératoire ou des biopsies doit être proposée [5].

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 60 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(L)1).

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) [6].

#### 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 [7].
- 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 réalisées 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) [8].

### 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).

#### 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) dont 1 uni aux 2 autres au 1<sup>er</sup> 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 [5]. Il s'agit de critères cliniques élargis et/ou d'un critère moléculaire tumoral (phénotype moléculaire MSI (microsatellite instability) ou dMMR (déficient 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 3 des 5 marqueurs microsatellites testés devront être positifs pour retenir le phénotype MSI. 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, la recherche de la mutation BRAF V600E est recommandée. Si celle-ci est présente, il n'est pas nécessaire de réaliser un séquençage des gènes MMR. En l'absence de la mutation BRAF V600E ou d'emblée en cas d'extinction de MSH2 ou MSH6 un séquençage des gènes MMR peut être proposé. 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.

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

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

- Patient de moins de 60 ans pris en charge pour un cancer du côlon ;
- Patient, quel que soit son âge, ayant un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de cancer du spectre du syndrome de Lynch.

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

- Personnes ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans
- Malades ayant un antécédent personnel de cancer du spectre du syndrome de Lynch
- Malades 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 oeso-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<sup>ère</sup> 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 (Arbre décisionnel 1 : Oncogénétique et cancer du côlon)

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

- $\geq 15$  polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones ( $\geq 10$  avant 60 ans ;  $\geq 5$  avant 40 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.

### 3.4. TRAITEMENTS

#### 3.4.1. Critères d'opérabilité et de résécabilité

- Bilan en fonction de la consultation d'anesthésie = opérabilité
- L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionnent la résécabilité :
  - 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 résécable cette lésion (niveau de la recommandation : grade C)
  - si M1 non résécable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si tumeur 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 résécable : 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 [9] (conférence d'experts sur métastases hépatiques ; janvier 2003), [10] (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 attenant avec repérage du pédicule vasculaire (pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne, il faut enlever 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur).
- La résection per coelioscopique est recommandée (niveau de la recommandation : grade A).
- En cas de suspicion de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. 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 [11]. Un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie peut se discuter pour les tumeurs localement avancées jugées inextirpables ou à la limite de la résecabilité (avis d'expert).

- En cas de cancer du côlon révélé par une occlusion : prothèse colique [12] :
  - en situation curative (tumeur non métastatique ou métastatique résécable, patient opérable), 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), est une des 2 options thérapeutiques. Dans cette situation, la chirurgie est l'autre option thérapeutique. À 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 radio-chimiothérapie 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.
- En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques sur les données des examens pré-opératoires, une échographie per-opératoire est recommandée.

#### OPTIONS :

- Technique « no-touch » et ligature première des vaisseaux (niveau de la recommandation : grade C).

#### Types de résections :

#### REFERENCES :

- côlon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse
- sigmoïde et côlon gauche : colectomie segmentaire ou colectomie gauche et anastomose colorectale
- jonction recto-sigmoïdienne : résection recto-sigmoïdienne avec anastomose colorectale
- en cas de syndrome de Lynch ou de polypose adénomateuse familiale, se référer aux recommandations INCa [13-17].

### 3.4.3. Traitement endoscopique [18]

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 (Arbre décisionnel 2 : 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 est considérée comme suffisante uniquement en cas d'envahissement sous-muqueux superficiel (< 1000 µm si lésion sessile ou plane) ou du 1/3 supérieur du pied si lésion pédiculée (lésions 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) [19].

### 3.4.4. Anatomopathologie 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 histo-pronostique, extension tumorale, autres

facteurs pronostiques et/ou prédictifs, critères permettant de déterminer le pT/pN [20].

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 compte-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].

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) [21]. 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) [22].

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 [23]. 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 car le statut BRAF muté est associé uniquement 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 [22].

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 car 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 [20].

### 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 [24].

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) [25]. 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 [26]. Les résultats des différentes méta-analyses publiées ne sont donc pas concluants en raison de leurs résultats contradictoires [25-30]. 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 [31]. 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 hazard ratio (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 MSI (HR : 0,32 ; IC 95% : 0,15 – 0,69 ; p < 0,001), le stade T4 vs 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 [32].

L'étude MOSAIC qui a inclus des patients de stade II et III a comparé une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 au LV5FU2 [33-35]. 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 FOLFOX 4 (78,4% vs 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) [36].

Les données de la littérature sont unanimes vis à vis du bon pronostic des cancers du côlon de stade II de phénotype moléculaire MSI [37-43]. 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 [40].

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'emboles veineux, périnerveux 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'emboles veineux, péri-nerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion révélatrice.

Pour certains experts, la présence d'emboles veineux, péri-nerveux et/ou lymphatiques ne peut être considérée quand ils'agit d'un seul facteur de risque comme un risque élevé. 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 (Isolated Tumor Cells: ITC) = T3N0(i+), est une situation rare qui est considérée par certains comme un facteur de risque élevé [44].

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 démontrée. Toutefois les données récentes d'une large étude nationale AGEO coordonnée par David Tougeron et coll. suggère un bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX pour les cancers du côlon de stade II MSI+ avec des facteurs anatomopathologiques de mauvais pronostics [45].

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<sup>®</sup> qui est commercialisé aux États-Unis ou encore le test Oncotype DX<sup>®</sup>), ces tests n'étant ni remboursés ni recommandés en France car il n'apportent aucune valeur ajoutée à nos patients actuellement [43, 46-52].

La valeur pronostique de CDX2 a été récemment rapportée avec des premiers résultats prometteurs qui doivent être confirmés [53].

L'importance pronostique des mutations RAS et BRAF V600E, établie pour les stades III doit être validée pour les stades II [54, 55].

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

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 [56-58].

Les chimiothérapies adjuvantes par FUFOL pendant 6 mois : le FUFOL fort (essai FFCD 8802-IMPACT [57-60]) ou le FUFOL faible [60-62]) 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 5FU 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) [63-65]. 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 [33-35]. 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 FOLFOX 4 pendant 6 mois améliore significativement la survie à 10 ans après résection d'une tumeur de stade III comparé au LV5FU2 (71,7% vs 67,1% (Hazard Ratio (HR) 0,85, P= 0,043) [35]. 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 [66]. Une méta-analyse reprend l'ensemble des essais ayant comparé fluoropyrimidines ± oxaliplatine en situation adjuvante et montre l'intérêt de l'oxaliplatine [67].

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 [35, 67].

Les combinaisons associant irinotécan et 5FU n'ont pas démontré d'efficacité en situation adjuvante [45, 68-70]. Le raltitrexed a été évalué dans une étude de phase 3 de non-infériorité comparé au schéma FUFOL dans les stades III [71]. 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 (bevacizumab et cétuximab) en association à la chimiothérapie (fluoropyrimidine + oxaliplatine) n'ont pas montré de bénéfice du bevacizumab ou du cetuximax avec des HR dans la majorité des études en défaveur de la thérapie ciblée [72-75]. Un traitement par bevacizumab 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 [54, 55, 76, 77]. 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 [78]. 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<sup>ème</sup> mois après la chirurgie, la chimiothérapie se discute (accord d'experts).

#### 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 âgées. 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 [79,80]. 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 5FU pour un cancer de stade 2 [31].

Chez les patients de plus de 70 ans, l'ajout de l'oxaliplatine au 5-FU ne semble pas apporter de bénéfice [81-84]. 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 [85]. 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 [86, 87].

La supériorité du XELOX 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 % vs. 67,0 % respectivement (HR 0,80 ; p=0,0045) [88]. Les résultats de survie globale à long terme (sept ans) sont significativement en faveur de l'association XELOX (HR = 0,83 ; p = 0,04) [89]. 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 XELOX[90].

Ces résultats sont des arguments en faveur de l'utilisation d'une fluoropyrimidine orale en remplacement d'une chimiothérapie par association 5FU-acidefolinique 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 XELOX et FOLFOX en adjuvant dans le cancer du côlon, les 2 schémas sont des standards pour les stades III. Le schéma XELOX à l'avantage de pouvoir être administré sans site implantable, ce qui n'est pas le cas du schéma FOLFOX [91].

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 débuter la capécitabine est nécessaire. En monothérapie, la dose standard est de 2500 mg/m<sup>2</sup> par jour. Certains auteurs, chez les sujets âgés, proposent d'initier le traitement à la dose de 2000 mg/m<sup>2</sup> par jour et de n'augmenter la dose qu'en cas de tolérance satisfaisante, en particulier chez les sujets âgés [92].

#### 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 [93]. 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[94-96]. Une étude récente montre l'intérêt potentiel de la recherche d'un déficit en DPD avant la prescription d'une chimiothérapie à base de 5FU [97]. 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<sup>ODPM TOX™</sup> est commercialisé par le laboratoire BIOMNIS (Coût : 191 €).

- 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 [98].

##### 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 [99-101]. Cet effet positif de l'aspirine a été

rapporté pour des doses  $\leq 100$  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[102]. 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[103-106].

#### 3.4.5.6.4. Le schéma FOLFOX 4 simplifié (ou FOLFOX6m) peut remplacer le schéma FOLFOX4

Le schéma FOLFOX 4 simplifié (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 vs deux jours en hôpital de jour et avec une tolérance équivalente ou meilleure avec une dose intensité de 5-FU supérieure. Aujourd'hui, aucune étude n'a encore comparé FOLFOX4 à FOLFOX 4s dans le cadre du traitement adjuvant. Cependant, dans l'étude NSABPC-08 [27], qui a évalué le FOLFOX 4 s avec ou sans bevacizumab et dans l'étude NCCTG NO147 qui a évalué le FOLFOX 4 s avec ou sans cetuximab, toutes deux chez des patients avec cancer du côlon de stade III [74], la SSM à 3 ans était équivalente à celle observée chez les patients traités soit avec le bras FLOX de l'étude NSABPC-07 [66] soit par FOLFOX4 dans l'étude MOSAIC[33-35].

### 3.4.6. Recommandations sur les traitements adjuvants

#### Stade I :

##### REFERENCE :

- Pas de traitement adjuvant

#### Stade II : (Arbre décisionnel 3 : 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

- Pour les cancers de stade II sans statut MSI/MSS disponible :
  - En l'absence de facteurs de mauvais pronostic : pas de chimiothérapie adjuvante
  - En cas de facteurs de mauvais pronostic : pas de référence

#### OPTIONS :

- En cas de facteurs de mauvais pronostic reconnus et de tumeur de statut MSS ou de statut MSI/MSS non disponible (T4, nombre de ganglions examinés < 12, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion) :
  - 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, FOLFOX 4s ou XELOX) peut se discuter principalement chez des patients de moins de 70 ans avec tumeur T4 et/ou moins de 10 à 12 ganglions analysés [63]. En cas d'utilisation d'oxaliplatine, celui-ci devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 (accord d'experts).
- Pour les cancers de stade II MSI pT4b:
  - une chimiothérapie adjuvante selon le schéma FOLFOX 4s 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).
- Recherche d'un déficit en DPD avant l'administration de 5FU (niveau de la recommandation : grade C)
- 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) ; en cours d'ouverture

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

#### REFERENCES :

- Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX 4s (en remplacement du schéma FOLFOX4 - accord d'expert) ou XELOX administrée pendant 6 mois et

commencée si possible avant le 42<sup>ème</sup> jour post-opératoire (niveau de la recommandation : grade A)

- 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)
- 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 quelque 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 5FU-acide folinique (niveau de la recommandation : grade A) selon le schéma LV5FU2 standard ou simplifié (accord d'experts)
  - 5FU oral : capécitabine (niveau de la recommandation : grade A).
- Chez certains sujets de plus de 70 ans une chimiothérapie associant fluoropyrimidines et oxaliplatine (FOLFOX4, FOLFOX 4s ou XELOX) peut être une alternative aux fluoropyrimidines seules à discuter au cas par cas (avis d'experts).
- Recherche d'un déficit en DPD avant l'administration de 5-FU (niveau de la recommandation : grade C).
- 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).

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) ; en cours d'ouverture

PRODIGE 52-UCGI29-IROCAS : Étude randomisée évaluant le FOLFIRINOX chez les patients opérés d'un cancer colique de stade III pT4et/ou pN2 (coordonnateurs : J Bennouna, J Taieb, T André) ; en cours d'ouverture

### 3.4.7. Protocoles de chimiothérapie adjuvante

LV5FU2 = acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5%, rincer, puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5%, puis 5FU 1 200 mg/m<sup>2</sup> 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 5FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours.

LV5FU2 simplifié = acide folinique 400 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5%, rincer puis 5 FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5% puis 5 FU 2400 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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).

FOLFOX4 simplifié (=aussi appelé FOLFOX 6 modifié) = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié. Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> 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).

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

Capécitabine (Xéloda®)= 2500 mg/m<sup>2</sup>/j (1250 mg/m<sup>2</sup> 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 [107]. Environ 25% des récurrences sont accessibles à un traitement à visée curative [108].

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 [109,110]. 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 terme de récurrences accessibles à un traitement à visée curative [111, 112].

Les recommandations proposées sont surtout de l'avis d'expert et restent basées sur

celles de la conférence de consensus de 1998[113]. Cependant, les études de pratiques montrent qu'elles sont peu suivies [114]. A noter que l'accès dorénavant facile au scanner fait qu'en pré-thérapeutique et durant le suivi cet examen est couramment voir 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 (ou radiographie pulmonaire) 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 [115] - En cas d'antécédent personnel de cancer colorectal :
  - si incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention à faire dans les 6 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.
    - Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue (accord professionnel).
    - En cas de découverte d'adénome : se reporter aux recommandations de la HAS [115].
  - 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].

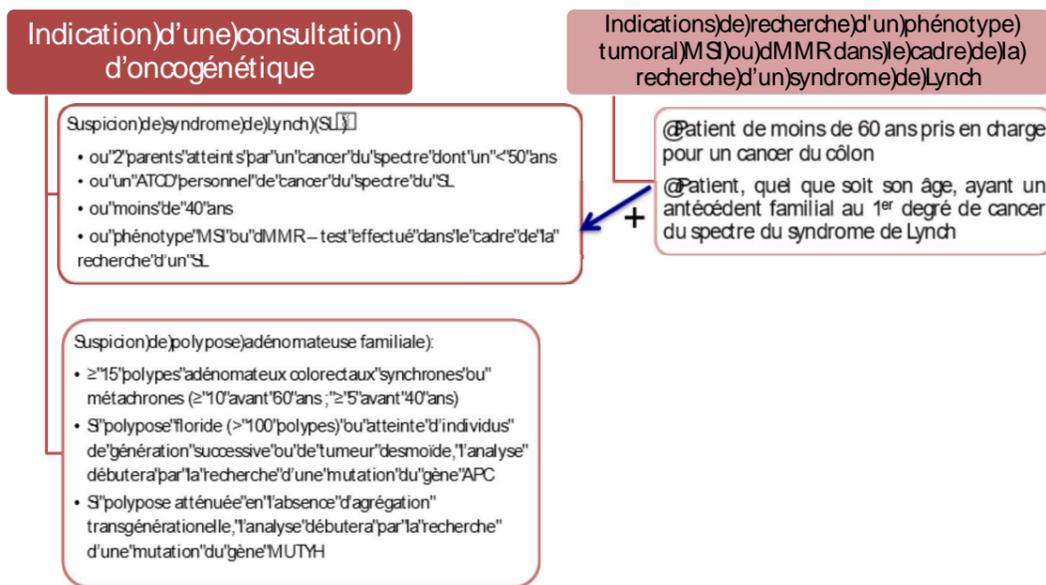
Les éléments de surveillance endoscopique cités ci-dessus s'appliquent aux cancers coliques quel que soit leur stade (1, 2 et 3).

OPTIONS :

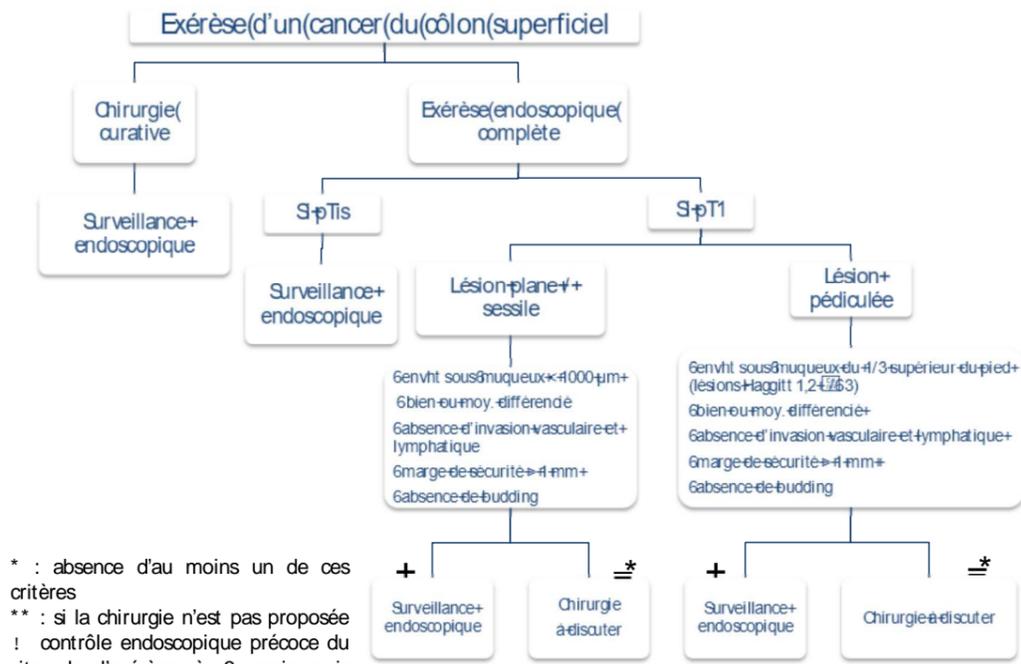
- L'ACE, d'intérêt non démontré, peut être dosé tous les 3 mois les 3 premières années et en cas d'élévation conduire à un bilan morphologique plus complet (accord d'experts).
- TEP scan : la TEP-FDG est indiquée pour la localisation des récurrences en cas d'élévation isolée de l'ACE chez un patient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

3.6. ARBRES DECISIONNELS

Arbre décisionnel "Oncogénétique et cancer du côlon"

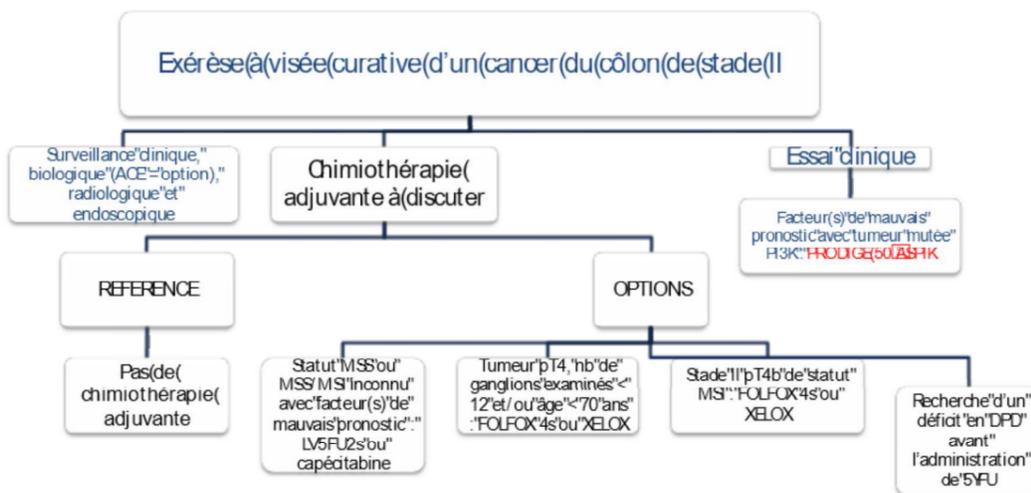


## Arbre décisionnel 2% Cancer du côlon superficiel (pTis ou pT1)

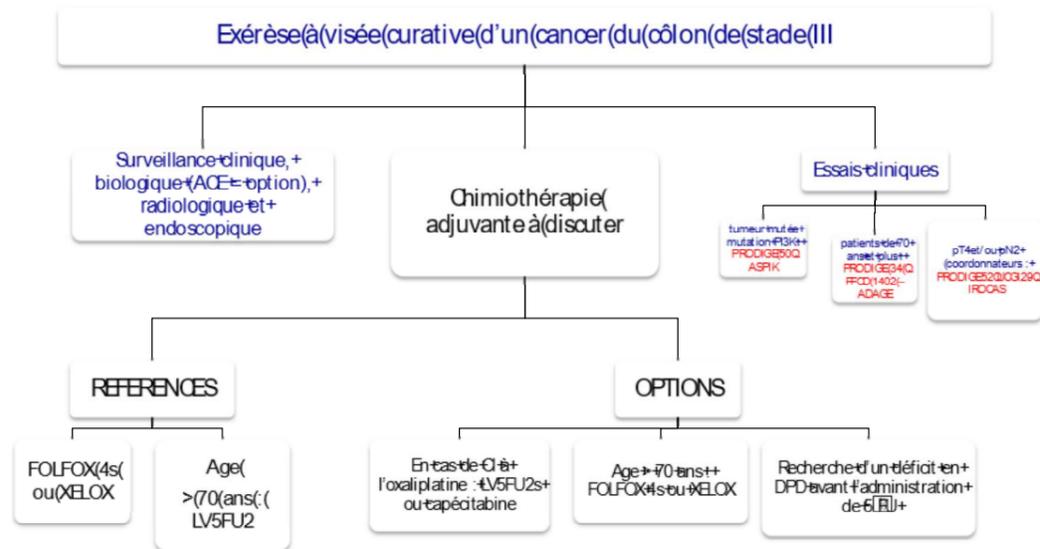


\* : absence d'au moins un de ces critères  
 \*\* : si la chirurgie n'est pas proposée ! contrôle endoscopique précoce du site de l'exérèse à 3 mois puis surveillance endoscopique

## Arbre décisionnel 2% Cancer du côlon de stade II



## Arbre décisionnel Cancer du côlon de stade III



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- <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>
- Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. *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]
- Edge SBB DR, Compton CC, Fritz AG, Green FL, Trotti A, ed *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7th Edition). New York : Springer, 2010
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. 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.
- Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, Laurent-Puig P, Lecuru F, Millat B, Sobol H, Thomas G, Eisinger F. [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Bull Cancer*. 2004;91:303-15.
- [www.e-cancer.fr/content/download/98791/.../Oncodage-080113.pdf](http://www.e-cancer.fr/content/download/98791/.../Oncodage-080113.pdf)

7. 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.
8. 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.
9. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethé U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und Tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 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.
10. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27,HS2:B14-B15.
11. Foxtrot Collaborative Group. (2012) Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2102;13:1152-60.
12. Place des prothèses coliques dans la stratégie thérapeutique 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). *Acta Endosc* 2014;44:208-218
13. Fiche GENMAD – Février 2009 : Conseils de prise en charge de la maladie de Lynch ; <http://www.snfge.org/recommandations>
14. 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>
15. Fiche GENMAD – Février 2009 : Conseils de prise en charge de la polypose familiale liée au gène MYH ; <http://www.snfge.org/recommandations>
16. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique SYNDROME HNPCC / LYNCH RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES – INCA Aout 2009 ; <http://www.snfge.org/recommandations>
17. Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE ET POLYPOSE LIÉE A MYH RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES – INCA Aout 2009 ; <http://www.snfge.org/recommandations>
18. 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.
19. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche\\_de\\_synthese\\_endoscopie\\_digestive\\_2004.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synthese_endoscopie_digestive_2004.pdf)

20. 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](http://www.e-cancer.fr/content/download/63216/.../RECOCRYOTUM11.pdf)
21. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138:2073-87.
22. Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, Soufir N, Angelakov C, Barrat C, Levy V, Choudat L, Cucherousset J, Boubaya M, Lagorce C, Guetz GD, Wind P, Benamouzig R. Deficient mismatch repair phenotype is a prognostic factor for colorectal cancer in elderly patients. *Dig Liver Dis*. 2013;45:245-50.
23. 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.
24. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 2010;28:264-71.
25. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K 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.
26. 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.
27. 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.
28. Erlichman C, Marsoni S, Seitz JF, Skillings J, Shepard L, Zee B, 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.
29. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG 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.
30. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247-257.
38. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Flejou JF, Tiret, Parc R. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004; 53:371-375.
39. 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.
40. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Mescoli C, Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, Giacomelli L, Russo VM, Fassan M, Nitti D, Rugge M. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J ClinOncol*. 2012;30:965-71.
45. 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).
46. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Pignatelli C, Purdie CA, Piris J, Morris R, Harrison DJ, Paty PB, Culliford A, Romans KE, Montgomery

- EA, Choti MA, Kinzler KW, Vogelstein B. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *Lancet* 2002;359:219-225.
47. Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J, McLeod HL, Atkins D. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1564-1571.
48. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, Lagorce C, Wind P, Marliot F, Bruneval P, Zatloukal K, Trajanoski Z, Berger A, Fridman WH, Galon J. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:5944-51.
49. 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 Clin Oncol*. 2011;29:4611-9.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Taieb J, Zaanan 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.
55. Sinicrope FA, Shi Q, Smyrk TC, et al. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148:88-99.
56. 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.
57. 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.
58. IMPACT investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
59. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994 ;106:899-906.
60. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, 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.

61. QUASAR Collaborative Group. Comparison on fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer : a randomised trial. *Lancet* 2000;355:1588-1596.
62. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ. 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
63. André T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, 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 Clin Oncol* 2003, 21:2896-903.
64. 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.
65. 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.
66. 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 Clin Oncol*. 2007;25:2198-204.
67. 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 Clin Oncol*. 2016;34:843-53.
68. 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 Clin Oncol*. 2007;25:3456-61
69. 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.
70. 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 Clin Oncol*. 2009;27:3117-25.
71. 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.
72. 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 Clin Oncol*. 2011;29:11-6.
73. 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.

74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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 ClinOncol.* 2011;29:3768-74.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. 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.

88. 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 Clin Oncol.* 2011;29:1465-71.
89. 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 Clin Oncol.* 2015;33:3733-40.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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)
98. 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.
99. 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.
100. 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.

101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J ClinOncol*. 2006;24:3527-34.
106. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015;33:1825-34.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.

115. HAS : Dépistage et prévention du cancer colorectal. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Juin 2013.