

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), de l'Association de Chirurgie Hépato-Bilio-Pancréatique & Transplantation (ACHBT) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie Interventionnelle (FRI)).

Chapitre 3

Cancer du côlon non métastatique

Date de cette version :
26/05/2021

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org ou www.snfge.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.



GROUPE DE TRAVAIL :

T LECOMTE (Tours), coordonnateur,
T ANDRE (Paris), F BIBEAU (Caen), B BLANC (Dax), R COHEN (Paris), JP LAGASSE (Orléans),
P LAURENT-PUIG (Paris), C LEPAGE (Dijon), O LUCIDARME (Paris), J MARTIN BABAU (Saint-Brieuc),
Y PANIS (Clichy-la-Garenne), F PORTALES (Montpellier), J TAIEB (Paris), D TOUGERON (Poitiers),
E VAILLANT (Lille).

RELECTEURS :

K AMROUN (Reims), T APARICIO (Paris), S AUVRAY (Caen), 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, Lepage C, Lucidarme O, Martin-Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Tougeron D, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, Mars 2021, [En ligne] [<https://www.snfge.org/tncd> et <http://www.tncd.org>]

3.1. GENERALITES

Nouvelle association de patients « **Mon réseau cancer colorectal** »

Un réseau social pour les personnes touchées par un cancer colorectal et leurs proches. Pour échanger, se comprendre, se soutenir.

Pour retrouver informations et adresses utiles. <https://www.monreseau-cancercolorectal.com/>

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 [Defossez *et al.* 2019]. Le nombre de nouveaux cas estimés en 2018 était de 43 000 cancers colorectaux avec 65 % de localisation colique [Defossez *et al.* 2019]. Il représentait la 2^{ème} cause de mortalité par cancer avec 17 000 décès en 2018. Tous stades confondus, la survie à 5 ans du cancer du côlon est d'environ 63 % [Defossez *et al.* 2019].

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 depuis la dernière actualisation, des essais randomisés, méta-analyses, conférences de consensus et recommandations de pratique clinique avec les mots-clés « colon cancer ». 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'hépto-gastro-entérologie et de cancérologie.

La gradation des recommandations correspondent à la présentation retenue pour le TNCD selon 4 niveaux (A, B, C, accord ou avis d'experts). Cela est résumé dans le *tableau 1*.

Tableau 1
Système de gradation des recommandations utilisé dans ce chapitre

Grade	Niveau de preuve correspondant
A	Recommandation forte basée par exemple sur un/des essai(s) comparatif(s) randomisé(s) de forte puissance, une/des méta-analyses d'essai(s) comparatif(s) randomisé(s), ou une analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B	Recommandation basée sur une présomption scientifique à partir d'essais comparatifs randomisés de faible puissance, d'études comparatives non randomisées bien menées ou d'études de cohortes.
C	Recommandation basée sur un faible niveau de preuve à partir d'études cas-témoins, d'études comparatives comportant des biais importants, d'études rétrospectives, de séries de cas, d'études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).
Accord ou avis d'experts	Recommandation basée sur un accord ou avis d'experts en l'absence de données suffisantes de la littérature

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) (*tableaux 2 et 3*). Elle est régulièrement mise à jour et la dernière édition (TNM 8^{ème} édition) est applicable depuis 2017 [Amin *et al.* 2017].

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 [Amin *et al.* 2017]. Quel que soit le stade, en particulier pour les stades II et III, le pronostic est d'autant meilleur que le nombre de ganglions prélevés et analysés est élevé [Le Voyer *et al.* 2003]. 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 [Gönen *et al.* 2009; Maggard *et al.* 2009; Wu *et al.* 2017].

Tableau 2
Classification TNM (8^{ème} édition, 2017) [Amin *et al.* 2017]

Tis	carcinome <i>in situ</i> , tumeur intra-muqueuse envahissant la <i>lamina propria</i> (chorion) sans extension à travers la musculaire muqueuse à la sous-muqueuse
T1	tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	tumeur envahissant la musculature
T3	tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques et péri-rectaux non péritonéalisés
T4	tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral * T4b : tumeur envahissant directement des autres organes ou structures de voisinage **
Nx	renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
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 : nodule(s) (ou) dépôt(s) tumoral(aux) « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonéalisés, sans ganglion métastatique régional ****
N2	métastases ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux N2a : métastases dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : métastases dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux
M0	pas de métastase(s) à distance
M1	Métastase(s) à distance M1a : métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux) sans métastase péritonéale M1b : métastases atteignant plusieurs organes sans métastase péritonéale M1c : métastase(s) péritonéale(s) avec ou sans métastases d'autres organes

NB - Micro-métastases et cellules tumorales isolées :

- Les micro-métastases correspondent à des foyers tumoraux dont la taille est comprise entre 0,2 mm et 2 mm et sont classés pN1. L'addition de « (mi) » est optionnelle.
- Les cellules tumorales isolées (CTI) sont des cellules tumorales uniques ou de petits amas mesurant < 0,2 mm, pouvant être détectés par méthodes morphologiques (colorations de routine ou immunohistochimie) ou non morphologiques. Les cas de CTI dans les ganglions lymphatiques ou à distance doivent être classés N0.

* : T4a. Un stade T4a est défini selon la classification TNM-UICC par une extension de la tumeur à travers le péritoine viscéral avec invasion de la surface. La classification TNM-AJCC spécifie que le stade pT4a

peut correspondre : 1) à une perforation où les cellules tumorales sont en continuité avec la séreuse par des remaniements inflammatoires ; 2) à une tumeur atteignant la surface de la séreuse accompagnée de phénomènes réactionnels (hyperplasie mésothéliale, inflammation, érosion ou ulcération) ; 3) à des cellules tumorales libres à la surface de la séreuse avec des phénomènes réactionnels. Toujours selon la classification TNM-AJCC une tumeur située à moins d'1 mm de la séreuse doit être considérée comme pT3 et non pT4, mais des niveaux de coupe supplémentaires sont recommandés pour s'assurer du niveau d'invasion.

** : T4b. L'invasion directe du T4b comprend l'invasion des autres organes ou segment du côlon-rectum par la voie de la séreuse, décelée à l'examen microscopique ou comprend, pour les tumeurs survenant dans une localisation rétro- ou sous-péritonéale, l'invasion directe des autres organes ou structures du fait de l'extension au-delà de la musculature. 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 ou nodules tumoraux « satellites » correspondent à des nodules macroscopiques ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur, sans continuité avec la tumeur, sans argument histologique en faveur d'un ganglionnaire lymphatique résiduel ou de structure vasculaire ou nerveuse identifiable. Si une paroi veineuse est identifiable par les colorations de routine H et E, fibres élastiques ou autres, le nodule sera classé comme une invasion veineuse (V1/V2) ou lymphatique (L1). De même, si des structures nerveuses sont identifiables, le nodule sera classé comme une invasion péri-nerveuse (Pn1). La présence d'un (ou de plusieurs) nodule(s) ne modifie pas la catégorie T mais change le statut N en pN1c si tous les ganglions lymphatiques régionaux sont indemnes de métastase à l'examen microscopique.

En l'absence de ganglions lymphatiques métastatiques, la présence de nodules tumoraux « satellites » est classée 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 [Nagtegaal *et al.* 2017]. Une étude récente semble confirmer la valeur histo-pronostique défavorable des dépôts tumoraux et qu'ils devraient être additionnés aux ganglions métastatiques régionaux, ce qui suggère de possibles changements de classification TNM et de stratégies thérapeutiques à l'avenir [Delattre *et al.* 2020].

Les nodules tumoraux « satellites » ne sont pas à confondre avec le « tumor budding » [Lugli *et al.*, 2021]. Ce dernier est défini comme la présence, au niveau du front d'invasion de la tumeur, de cellules isolées ou groupées en petits amas de 5 cellules tumorales au maximum se détachant du reste de la tumeur. Il est établi que le « tumor budding » est un facteur pronostique péjoratif dans le cancer colorectal car il est associé à un risque de métastases ganglionnaires chez les patients présentant un cancer colorectal superficiel et à un risque plus élevé de récurrence chez ceux pris en charge pour un cancer colorectal de stade II [Bosch *et al.*, 2013; Cappellesso *et al.*, 2017; Ueno *et al.*, 2019].

Tableau 3
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 pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0 pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IIIB	
Stade IIIC	
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. Dans le but de faciliter le repérage de la ou des lésions (en particulier quand elles sont de petite taille) dont l'exérèse est indiquée chirurgicalement, leur tatouage en endoscopie est recommandé. 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.

- La recherche d'extinction des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 en immunohistochimie et/ou la recherche d'une instabilité des microsatellites (dénommé phénotype moléculaire *MSI* pour *MicroSatellite Instability* ou *dMMR* pour *deficient Mismatch Repair*) en biologie moléculaire à partir du tissu de la pièce opératoire ou des biopsies doit être proposée à tous les patients (cf. futures recommandations INCa en cours de publication).
- **En cas de suspicion de cancer avancé (localement avancé non résécable 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/dMMR doit être proposée pour discuter d'un traitement par immunothérapie (anti-PD1 - pembrolizumab) [André *et al.* 2020].

- 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 du score G8 - Un score \leq à 14 révèle une fragilité gériatrique devant faire discuter une consultation d'onco-gériatrie) [Soubeyran *et al.* 2014].

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 [Balthazar *et al.* 1988].
- **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 et pour la recherche de ganglion(s) dans le méso-rectum.
- **Coloscopie** (si incomplète en pré-opératoire, il faut la prévoir dans les 6 mois post-opératoires) et avant un éventuel rétablissement de continuité.

OPTIONS

- **Colo-scanner** avec distension à l'eau en cas de coloscopie incomplète ou en cas de problème de repérage anatomique sur le cadre colique 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) [Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. 1998]. Il peut avoir un intérêt pronostique.
- **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, tumeurs sébacées, 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 [Olschwang *et al.* 2004 ; Vasen *et al.* 2013]. Il s'agit de critères cliniques de Bethesda élargis et/ou d'un critère moléculaire tumoral (phénotype moléculaire *MSI* ou *dMMR*) 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* [Xicola *et al.* 2007 ; Goel *et al.* 2010]. En complément, l'immunohistochimie à la recherche d'une extinction d'une ou plusieurs des protéines de la réparation (*MMR*) *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* et *PMS2* orientera la recherche de l'altération génétique causale.

- 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 hyper-méthylation du promoteur du gène *MLH1* est recommandée [Vasen *et al.* 2013].
 - En cas de mutation de *BRAF V600E* 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* et/ou d'hyperméthylation du promoteur de *MLH1* ou d'emblée en cas d'extinction de *MSH2* ou *MSH6* ou de perte isolée de *PMS1*, 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 colorectal.
- Patient, pris en charge pour un cancer colorectal, 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'un phénotype *MSI* ou *dMMR* - test effectué dans le cadre de la recherche d'un syndrome de Lynch (En cas de perte d'expression de *hMLH1* et de *PMS2* associée à une hyperméthylation du gène *hMLH1* et/ou à la mutation *BRAF V600E* et en l'absence d'antécédent familial de cancer du spectre du syndrome de Lynch, il n'est pas nécessaire d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique, sauf contexte clinique très évocateur).

3.3.2. Polypose adénomateuse

La polypose familiale est à suspecter si plus de 10 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones sont mis en évidence (à discuter en fonction de l'âge et de l'histoire familiale). 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 principaux 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). D'autres gènes plus rares et d'identification plus récente sont associés à des formes de polyposes colorectales héréditaires. C'est le cas par exemple de mutations des gènes *POLE* et *POLD1* associées à une polypose colorectale de transmission autosomique dominante [Mur *et al.*, 2020].

REFERENCES (figure 1)

Indication d'une consultation d'oncogénétique en vue d'une analyse génétique des gènes *APC*, *MUTYH*, *POLE* et *POLD1*, le plus souvent par séquençage haut débit, chez le cas index (accord d'experts) [Monahan *et al.* 2020] :

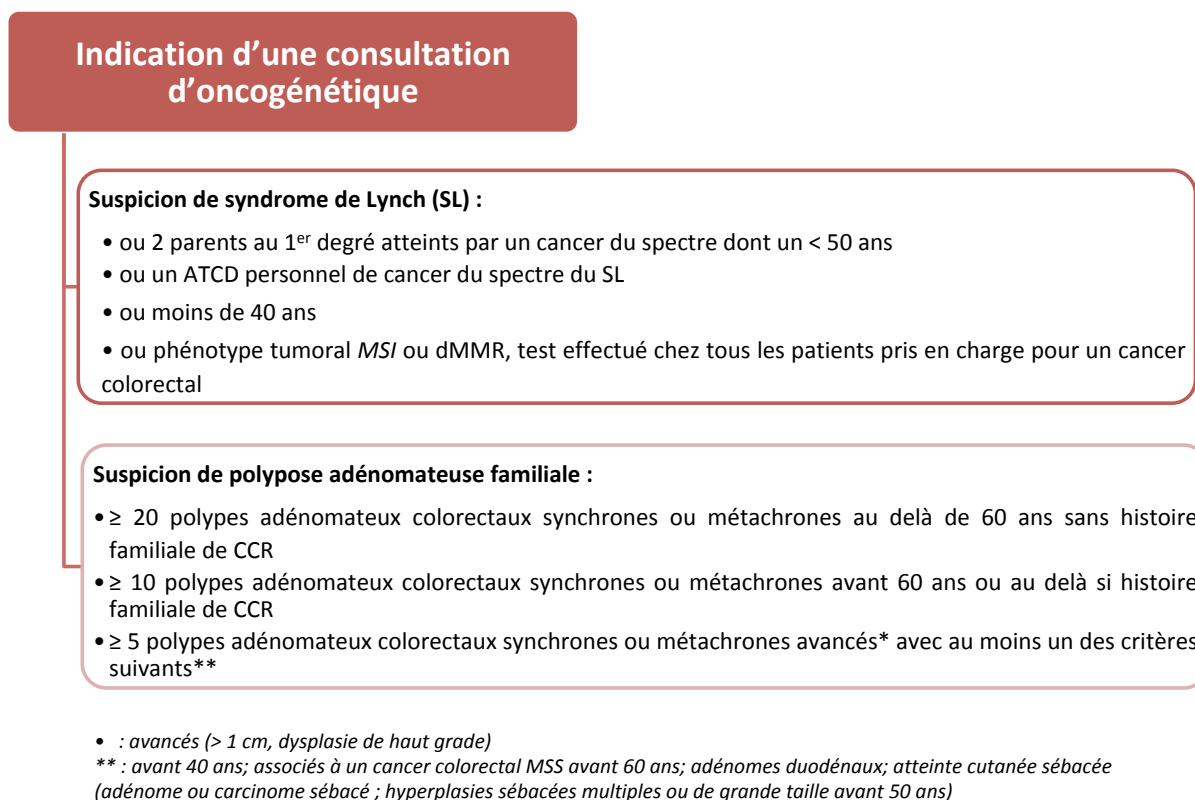
- ≥ 20 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones (compter les polypes sur les coloscopies successives) au delà de 60 ans.
- ≥ 10 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones (compter les polypes sur les coloscopies successives) associé à un histoire familiale de cancer colorectal au delà de 60 ans.
- ≥ 10 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones (compter les polypes sur les coloscopies successives) avant 60 ans.
- ≥ 5 polypes adénomateux colorectaux avancés (> 1 cm, dysplasie de haut grade) 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* (*MSS* pour *MicroSatellite Stability*) avant 60 ans ; 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, une mutation du gène *APC* sera le plus souvent observée.

En cas de phénotype atténué en l'absence d'agrégation transgénérationnelle, le gène *MUTYH* sera le plus souvent impliqué.

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 hamartomateuses (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.

Figure 1
Arbre décisionnel : Oncogénétique et cancer du côlon



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) est à proposer pour tenter de 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 [Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. 2003 ; Nordlinger *et al.* 2008] (**niveau de la recommandation : grade B**) (cf. Chap. TNCD « côlon métastatique »).

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 attendant 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 cœlioscopique** est recommandée pour les tumeurs T1 à T3 (**niveau de la recommandation : grade A**) (cela reste discuté pour les T4).
- **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 subtotale pour beaucoup d'équipe du fait d'un curage plus étendu et d'un risque probablement plus faible de fistule anastomotique.

L'hémi-colectomie 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, aux fiches GENMAD et aux dernières recommandations internationales [Syngal *et al.* 2015; Stoffel *et al.* 2015; Monahan *et al.* 2020]
 - Fiche GENMAD - 2017 : Conseils de prise en charge de la maladie de Lynch : <https://www.snfge.org/recommandations>

- Fiche GENMAD - 2021 : Conseils de prise en charge de la Maladie de la polypose familiale liée au gène APC : <https://www.snfge.org/recommandations>
 - Fiche GENMAD - 2009 : Conseils de prise en charge de la polypose familiale liée au gène MYH : <https://www.snfge.org/recommandations>
 - Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique – INCa Août 2009 ; <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Chirurgie-prophylactique-des-cancers-avec-predisposition-genetique>
 - La polypose associée aux mutations bi-alléliques du gène MUTYH – INCa Avril 2011 ; <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-polypose-associee-aux-mutations-bi-alleliques-du-gene-MUTYH>
- **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 plusieurs études de phase II randomisée avec des résultats intéressants en termes de *downstaging* [Fox Trot Collaborative Group. 2012 ; Karoui *et al.* 2020]. Un traitement néo-adjuvant systémique doit 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 localisé révélé par une occlusion : la prothèse colique est une option** [Place des prothèses coliques dans la stratégie thérapeutique du cancer colorectal. 2014 ; van Hooft *et al.* 2014 ; van Hooft *et al.* 2020]

Le faible niveau de preuve concernant la place de la prothèse colique comme un « pont » vers la chirurgie en situation curative ne permet pas de la recommander en 1^{ère} intention. Le traitement chirurgical de l'occlusion (colostomie de proche amont si la lésion est située à gauche) est à privilégier.

A noter que dans cette indication, les recommandations européennes de l'ESGE actualisées en 2020 accordent une plus grande place de la prothèse colique sous réserve qu'elle soit mise en place dans des centres experts et que l'indication fasse l'objet d'une discussion médico-chirurgicale [van Hooft *et al.* 2020].

- **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 résecabilité 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 éventuellement associée à un prélèvement et/ou à une résection per-opératoire, est recommandée.
- Compte tenu des résultats négatifs mais controversés de l'étude PROPHYLOCHIP – PRODIGE 15 (*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*) et de ceux également négatifs de l'étude hollandaise COLPEC, une **CHIP n'est pas recommandée** en cas de risque de carcinose péritonéale (*niveau de la recommandation : grade B*) [Klaver *et al.* 2019 ; Goéré *et al.* 2020].

OPTIONS

- Technique « *no-touch* » et ligature première des vaisseaux (*niveau de la recommandation : grade C*).
- En cas de **risque élevé de récurrence péritonéale** chez un patient jeune (< 65 ans) et sans comorbidité majeure, la discussion d'une **laparotomie exploratrice en vue d'une éventuelle exérèse de carcinose sans CHIP** dans un centre expert peut être proposée au cas par cas (*niveau de la recommandation : avis d'expert*) [Pinto *et al.* 2017].

3.4.3. Traitement endoscopique

[Fiche Pratique : Conduite à tenir après polypectomie ou mucosectomie rectocolique selon le résultat de l'analyse d'anatomie pathologique. 2011 ; Kamiński *et al.* 2014 ; Ferlitsch *et al.* 2017 ; Pimentel-Nunes *et al.* 2015 ; Hassan *et al.* 2019]

L'exérèse endoscopique est le traitement standard des cancers superficiels du colon (pTis et pT1) et elle doit être discutée devant toute lésion suspecte de cancer superficiel du côlon. Au préalable, toute lésion superficielle suspecte doit être évaluée selon les standards actuels de caractérisation et d'exérèse endoscopique des lésions superficielles cancéreuses du côlon. Si besoin, le recours à un centre expert doit être proposé.

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

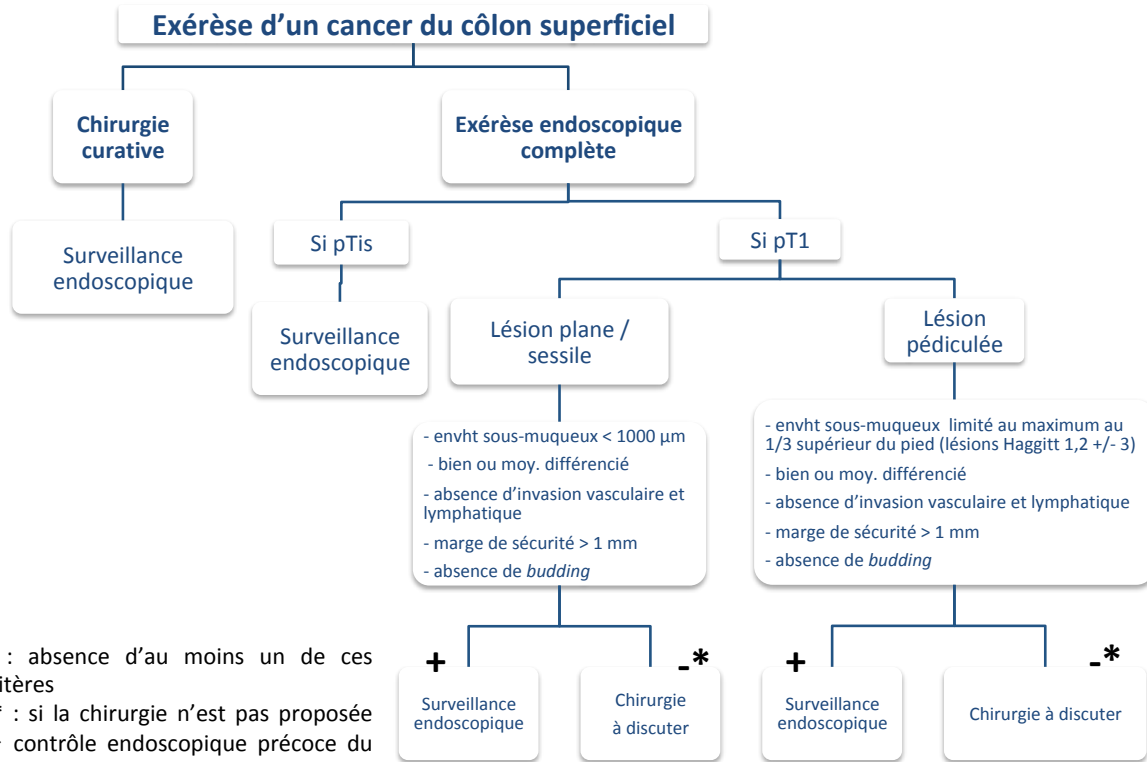
- l'aspect macroscopique de la lésion selon la classification de Paris (sessile, pédiculée, plane).
- le type et la qualité de l'exérèse (polypectomie à l'anse ; mucosectomie ; dissection sous-muqueuse ; exérèse monobloc ou *piecemeal* de la lésion ; caractère macroscopiquement complet ou non de l'exérèse).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

REFERENCES (figure 2)

- **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 la lésion est sessile ou plane ou limitée au maximum au 1/3 supérieur du pied si la lésion est 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* (cellules isolées ou petits amas constitués au maximum de 5 cellules tumorales) (*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) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fiche_de_synthese_endoscopie_digestive_2004.pdf]. Une stratégie de surveillance par imagerie sera à discuter au cas par cas en fonction du terrain.

Figure 2
Arbre décisionnel : 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

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 et l'INCa. 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, ainsi que d'autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs) [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; Amin et al. 2017].

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

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

La classification TNM-UICC 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 [Le Voyer, *et al.* 2003].

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 *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*) [Boland *et al.* 2010]. 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) [Aparicio *et al.* 2013].

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 fixé et inclus en paraffine. 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* [Ward *et al.* 2005]. 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*) permet d'orienter le diagnostic génétique vers le gène altéré. L'extinction de *MSH2*, *MSH6* et *PMS2* oriente le plus souvent vers un syndrome de Lynch alors que l'extinction de *MLH1* peut se rencontrer dans un cadre héréditaire ou sporadique. Dans ce cadre, en cas de tumeur *BRAF* mutée ou en cas d'hyperméthylation du promoteur de *MLH1*, 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 [Aparicio *et al.* 2013].

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 et permettent d'orienter le patient vers une stratégie thérapeutique avec possibilité de ciblage thérapeutique, ou encore de sélectionner le patient pour des essais dédiés à ces formes rares [Kopetz *et al.* 2019 ; Kopetz *et al.* 2020 ; André *et al.* 2020].

Compte-tenu de l'ensemble de ces données et des résultats récents concernant l'impact positif de l'immunothérapie en première ligne métastatique des cancers colorectaux, la détermination systématique du statut tumoral *MSI* dans tous les cancers colorectaux est recommandée.

Les études de biologie moléculaire sont à encourager. Afin de les rendre possibles, **un prélèvement pour congélation** à visée sanitaire est souhaitable. Cependant, **l'utilisation du formol comme fixateur** et des blocs en paraffine qui permet la réalisation de ces tests dans la très grande majorité des cas est à privilégier [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].

3.4.5. Traitement adjuvant : synthèse de la littérature

3.4.5.1. Stade 0 = pTis N0 M0

- Exérèse endoscopique seule

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

- Chirurgie seule
- Exérèse endoscopique seule pour certains pT1 (cf. chapitre précédent)

3.4.5.3. Stade II = T3-T4-N0 = sous-séreuse atteinte (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 [Gunderson *et al.* 2010]. Ainsi certains stades II à risque « relatif » élevé de récurrence ont de moins bon pronostic de certains stade III à faible risque [Li *et al.* 2020 ; Sobrero *et al.* 2020].

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) [Mamounas *et al.* 1999].

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 [Erllichman *et al.* 1999]. Les résultats des différentes méta-analyses publiées ne sont donc pas concluants en raison de leurs résultats contradictoires [Mamounas *et al.* 1999; Erllichman *et al.* 1999; Meta-analysis Groupe, 2004 ; Gill *et al.* 2004 ; Figuerado *et al.* 2004].

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 [Quasar Collaborative Group, 2007].

Cette étude (n = 3239 patients atteints d'un cancer colique ou rectal) a comparé une chimiothérapie adjuvante par 5-fluorouracile (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).

La détermination du statut *MSI* ou dMMR 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* et/ou immunohistochimique dMMR (généralement d'évaluation plus rapide qu'en biologique moléculaire) 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).

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 [Kerr *et al.* 2009].

L'étude MOSAIC qui a inclus des patients de stade II et III a comparé une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 au LV5FU2 [André *et al.* 2004 ; André *et al.* 2009 ; Teixeira *et al.* 2010 ; André *et al.* 2015]. 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 survie globale à 10 ans (RR : 0,89 ; IC 95 % : 0,60 - 1,32 ; NS) [André *et al.* 2009].

Au sein de la collaboration internationale IDEA (*International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy*) dont l'objectif était d'évaluer la non-infériorité entre 3 mois *versus* 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou CAPOX selon le choix de l'investigateur), les 4 études SCOT, TOSCA, ACHIEVE2 et HORG ont inclus 3 273 patients (23 % de l'ensemble des patients d'IDEA) atteints d'un cancer du côlon de stade II à risque « relatif » élevé de récurrence [Iveson *et al.* 2019 ; Petrelli *et al.* 2020 ; Yamazaki *et al.* 2021]. Les cancers de stades II à risque « relatif » élevé de récurrence inclus étaient définis par au moins un des critères suivants : T4, peu différencié, nombre de ganglions examinés < à 12 ou 10 selon les pays, occlusion, perforation, embolies vasculaires ou engainements péri-nerveux. Les patients ont été traités majoritairement par CAPOX (62 %). La tolérance neurologique était très significativement en faveur d'un traitement de 3 mois. Les résultats de survie sans récurrence à 3 ans sont concordants avec ceux obtenus pour les cancers de stade III avec une non-infériorité non confirmée pour un traitement de 3 mois pour l'ensemble de la population quel que soit le traitement (survie sans récurrence à 3 ans de 80,3 % chez les patients traités 3 mois *versus* 83,9 % chez les patients traités 6 mois ; HR : 1,17 ; IC 95 % 1,05 - 1,31 ; $p = 0,38$) sans que les facteurs histo-pronostiques associés qui étaient très variables d'une étude à l'autre n'influencent ces résultats. Comme pour les stades III le type de chimiothérapie apparaît déterminant car les résultats suggèrent une équivalence entre 3 et 6 mois de traitement par CAPOX (survie sans récurrence à 3 ans de 81,7 % chez les patients traités 3 mois *versus* 82 % chez les patients traités 6 mois) avec un profil de tolérance très en faveur du choix de 3 mois, et inversement une survie sans récurrence supérieure avec 6 mois de FOLFOX *versus* 3 mois (survie sans récurrence à 3 ans de 79,2 % chez les patients traités 3 mois *versus* 86,5 % chez les patients traités 6 mois) au prix d'une moins bonne tolérance en particulier neurologique. Par conséquent, si une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est discutée pour un cancer du côlon de stade II à risque « relatif » élevé de récurrence, 3 mois de CAPOX est une alternative à 6 mois de FOLFOX.

Il est bon de rappeler que certains stades II à risque « relatif » élevé (essentiellement les T4b et les tumeurs *MSS* avec plusieurs des facteurs de mauvais pronostic) de récurrence sont de moins bon pronostic que certains stades III à faible risque de récurrence et que l'oxaliplatine n'a pas montré dans l'étude MOSAIC d'amélioration statistiquement significative de la survie sans rechute et de la survie globale en ITT pour la totalité des stades II ce qui peut faire préférer chez ces patients une chimiothérapie par fluoropyrimidine seule [Tournigand *et al.* 2012].

Les données de la littérature sont unanimes vis à vis du bon pronostic des cancers du côlon de stade II de phénotype moléculaire *MSI* [Ribic *et al.* 2003 ; Parc *et al.* 2004 ; Kim *et al.* 2007 ; Sargent *et al.* 2010 ; Klingbiel *et al.* 2015 ; Bertagnolli *et al.* 2011 ; Roth *et al.* 2012]. 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 généralement discutée [Sargent *et al.* 2010].

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 « relatif » de récurrence :

- risque « relatif » faible ou modéré de récurrence :
 - tumeur *MSS* avec les facteurs de bon pronostic suivants : T3, analyse de plus de 12 ganglions, absence d'embolies veineuses, péri-nerveuses et/ou lymphatiques, tumeur bien ou moyennement différenciée, et absence de perforation tumorale
 - tumeur *MSI*
- risque « relatif » élevé de récurrence (tumeurs *MSS* avec un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants) : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolies veineuses, péri-nerveuses et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation tumorale et pour certains occlusion révélatrice et présence de cellules néoplasiques isolées dans un ganglion N0 (CTI).

Pour certains experts, la présence d'embolies veineuses, péri-nerveuses 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 (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(CTI) - est une situation rare qui est considérée par certains comme un facteur de risque élevé [Mescoli *et al.* 2012].

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.

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 ils n'apportent aucune valeur ajoutée à nos patients actuellement par rapport aux autres critères histo-pronostiques cités ci-dessus [Zhou *et al.* 2002 ; Wang *et al.* 2004 ; Pagès *et al.* 2009 ; Gray *et al.* 2011 ; Yothers *et al.* 2013 ; Roth *et al.* 2012 ; Venook *et al.* 2013].

La valeur pronostique de CDX2 a été rapportée avec des résultats qui ont été confirmés [Dalerba *et al.* 2016 ; den Uil *et al.* 2020].

L'importance pronostique des mutations *RAS* et *BRAF V600E*, établie pour les stades III doit être validée pour les stades II [Sinicrope *et al.* 2015 ; Taïeb *et al.* 2016].

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 [Pagès F *et al.* 2018]. La reproductibilité du score standardisé a été validée dans une série de 2681 patients atteints d'un cancer du côlon de stade I, II ou III et sa valeur pronostique dans les cancers du côlon localisé a été confirmée. Plus récemment, la valeur pronostic de cet immunoscore a été rapportée dans une large cohorte de patients pris en charge pour un cancer du côlon de stade III [Mlecnik *et al.* 2020]. D'autres scores histopronostiques ont également été évalués avec des résultats également intéressants [Reichling *et al.* 2020 ; Alexander *et al.* 2020].

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) [Guinney *et al.* 2015 ; Dientsmann *et al.* 2017].

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 risque relatif élevé de récurrence au moyen de ces paramètres.

Il est probable que dans un futur proche, une classification moléculaire plus précise des cancers du côlon permettra de stratifier la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'un cancer du côlon localisé avec peut être des traitements différents pour les tumeurs *BRAF* mutées, *MSI*, *HER2* amplifiées... [Bruzzi *et al.* 2019].

Une autre approche est le monitoring de la maladie résiduelle au moyen de l'ADN circulant d'origine tumoral (ADNct) sanguin. La détection d'ADNct sanguin en postopératoire chez des patients traités pour un cancer localisé du côlon semble très prometteuse comme biomarqueur associé à la survie sans récurrence et à la survie globale et pour monitorer une chimiothérapie adjuvante [Lecomte *et al.* 2002 ; Fan *et al.* 2017 ; Tarazona *et al.* 2019 ; Tie *et al.* 2019 ; Reinert *et al.* 2019 ; Taïeb *et al.* 2019 ; Fleming *et al.* 2020 ; Tie *et al.* 2021]. Il sera probablement un futur facteur important dans la stratégie du traitement adjuvant du cancer du côlon localisé et des études prospectives sont actuellement en cours pour le valider telle que l'étude CIRCULATE-PRODIGE 70 dans les stade II [Taïeb *et al.* 2020].

Au final, 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 mais des études sont actuellement en cours pour évaluer leur place comme facteur décisionnel dans des stratégies thérapeutiques de prise en charge des cancers du côlon localisés.

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

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 III est démontrée [Mortel *et al.* 1990 ; IMPACT investigators, 1995; Zaniboni *et al.* 1998].

Les chimiothérapies adjuvantes par FUFOL pendant 6 mois : le FUFOL fort ou le FUFOL faible diminuent de 12 à 16 % le risque absolu de décès à 5 ans [Francini *et al.* 1994 ; IMPACT investigators. 1995 ; O'Connell *et al.* 1997 ; Zaniboni *et al.* 1998 ; QUASAR Collaborative Groupe. 2000; Haller *et al.* 2005]. 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) [André *et al.* 2003 ; André *et al.* 2007 ; Köhne *et al.* 2013]. 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 [André *et al.* 2004 ; André *et al.* 2009 ; André *et al.* 2015]. 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, $p = 0,043$) [André *et al.* 2015]. 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 [Kuebler *et al.* 2007]. Une méta-analyse reprend l'ensemble des essais ayant comparé fluoropyrimidines ± oxaliplatine en situation adjuvante et montre l'intérêt de l'oxaliplatine [Shah *et al.* 2016].

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 [André *et al.* 2015; Shah *et al.* 2016; Tougeron *et al.* 2016; Shaib *et al.* 2020].

Les combinaisons associant irinotécan et 5-FU n'ont pas démontré d'efficacité en situation adjuvante [Saltz *et al.* 2007; Ychou *et al.* 2009; Van Cutsem *et al.* 2009]. Le raltitrexed a été évalué dans une étude de phase 3 de non-infériorité comparé au schéma FUFOL dans les stades III [Popov *et al.* 2008]. Les résultats de cette étude, qui a dû être interrompue prématurément en raison d'une surmortalité par toxicité liée au raltitrexed, n'a pas permis de conclure à une non-infériorité du raltitrexed par rapport à l'association 5-FU/acide folinique en terme de survie sans rechute mais avec une survie globale équivalente (HR : 1,04). Par conséquent, le raltitrexed n'est pas indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du côlon en situation adjuvante. L'association raltitrexed et oxaliplatine évaluée en situation métastatique est une option (avis d'expert) en cas de stade III, surtout à haut risque (T4 ou N2), en cas de toxicité cardiaque aux premiers cycles de fluoropyrimidines, ou de déficit complet en DPD après évaluation du bénéfice risque, en réunion de concertation multidisciplinaire [Gravelos *et al.*, 2012]. La prescription de cette molécule nécessite des précautions tenant compte de la fonction rénale.

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 [Allegra *et al.* 2011 ; de Gramont *et al.* 2012 ; Alberts *et al.* 2012 ; Taïeb *et al.* 2014 ; André *et al.*, 2020]. 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 [Yoon *et al.* 2014 ; Blons *et al.* 2014 Sinicrope *et al.* 2015 ; Taïeb *et al.* 2016]. Les futurs essais adjuvants devront tant que possible être stratifiés sur ces facteurs et l'intérêt de leur utilisation en pratique clinique doit être maintenant étudiée.

Une méta-analyse de plusieurs essais prospectifs montre 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 ; $p = 0,001$) [Des Guetz *et al.* 2010]. 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. Il est néanmoins recommandé de débuter 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 et elle n'est probablement plus indiquée au delà de 5 mois (*accord d'experts*) [Kim *et al.* 2017 ; Turner *et al.* 2018].

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 [Grothey *et al.* 2018 ; André *et al.* 2018 ; Iveson

et al. 2018 ; Sobrero *et al.* 2018 ; Yoshino *et al.* 2019 ; Petrelli *et al.* 2021 ; André *et al.*, 2020]. 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 3 mois *versus* 6 mois 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'IC 95 % est en dessous de 1,12). Le schéma FOLFOX était administré dans 60 % des cas.

La non infériorité de 3 mois de traitement n'a pu être démontrée statistiquement. 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 ; IC 95 % : 1 - 1,15) soit une différence absolue inférieure à 1 %. Les analyses prédéfinies par sous-groupe en fonction des stades T et N définissant des groupes à risque de récurrence différents (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 ; IC 95 % : 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 ; IC 95 % : 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 ; IC 95 % : 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 ; IC 95 % : 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 ; IC 95 % : 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 ; IC 95 % : 1,07 - 1,35). Pour les deux autres groupes : cancers du côlon à haut risque traités par CAPOX et cancers du côlon à bas risque traités par FOLFOX, ni la non-infériorité ni la supériorité d'une durée de traitement n'ont pu être démontrées.

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).

A noter que la valeur pronostique de l'immunoscore a été validée chez les patients de stade III traités par une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine dans le cadre de l'étude IDEA « France » [Pagès *et al.* 2020]. Les patients avec un infiltrat lymphocytaire tumoral élevé avaient la meilleure survie sans récurrence à 3 ans : 77,14 % (IC 95 % : 73,50-80,35) *versus* 66,80 % (IC 95 % : 62,23-70,94).

Les données de survie globale et de DFS à plus long terme de l'étude IDEA ont été récemment publiées [André *et al.* 2020]. Les résultats rapportés à plus long terme confirment ceux précédemment rapportés en termes d'efficacité en ce qui concerne la DFS à 5 ans et de tolérance.

L'analyse des résultats en population globale réalisée après un suivi médian d'environ 5 ans indique qu'une durée de chimiothérapie de 3 mois impacte la survie globale, mais avec une différence très faible de 0,4 % ne permettant cependant pas de conclure à la non infériorité, entre les deux groupes de traitement (3 mois et 6 mois), avec des taux de survie globale à 5 ans de 82,4 % (3 mois) et de 82,8 % (6 mois) (HR : 1,02 ; IC 95 % : 0,95-1,11 ; p = 0,058) et une toxicité en particulier neurologique diminuée d'un facteur 2 à 6 entre 3 et 6 mois de traitement.

Les analyses de la survie globale dans différents sous-groupes apportent des informations complémentaires :

- Il existe un effet du schéma de chimiothérapie FOLFOX6m ou CAPOX (interaction entre durée du traitement et schéma de la chimiothérapie)
- Il n'y a pas de perte d'efficacité chez les patients avec tumeurs à faible risque (T1 à T3, N1) avec 3 mois de CAPOX
- Il y a une minime perte d'efficacité avec 3 mois de CAPOX chez les patients avec tumeur à haut risque (T4 et/ou N2) (1 % sur la survie globale à 5 ans et 2,6 % sur la survie sans rechute à 5 ans) et avec 3 mois de FOLFOX pour les patients avec tumeur à faible risque (0,3 % sur la survie globale à 5 ans et 2,4 % sur la survie sans récurrence à 5 ans)
- Il y a une perte d'efficacité certaine (3 %) avec 3 mois de FOLFOX chez les patients avec tumeur à haut risque.

En tout état de cause raccourcir à 3 mois la durée de traitement permet de diminuer nettement les toxicités, notamment, le risque de toxicité neurologique lié au traitement, d'éviter de poser un site implantable en cas d'utilisation du schéma CAPOX 3 mois, et de simplifier la vie des patients et doit être discuté au cas par cas avec le patient.

3.4.5.5. 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 toujours 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 [Sargent *et al.* 2001; Mayer *et al.* 2015]. 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 II [QUASAR. 2007].

Chez les patients de plus de 70 ans, le bénéfice de l'ajout de l'oxaliplatine au 5-FU n'est pas établi [Yothers *et al.* 2011 ; Tournigand *et al.* 2012 ; Sanoff *et al.* 2012 ; McLeary *et al.* 2013]. Toutefois, l'analyse *poolée* des 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 [Haller *et al.* 2015]. 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

restent pertinentes. C'est l'objet de l'étude ADAGE en cours [Aparicio *et al.* 2016].

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.

3.4.5.6. 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 [Twelves *et al.* 2005 ; Twelves *et al.* 2012].

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 ; $p = 0,0045$) [Haller *et al.* 2014]. Les résultats de survie globale à long terme (sept ans) sont significativement en faveur de l'association CAPOX (HR : 0,83 ; $p = 0,04$) [Schmoll *et al.* 2015]. 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 [Schmoll *et al.* 2014].

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 en restant cependant précautionneux chez les sujets âgés ne tolérant pas toujours bien cette molécule et en l'évitant en cas d'insuffisance rénale même modérée (*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 a l'avantage de pouvoir être administré sans site implantable, ce qui n'est pas le cas du schéma FOLFOX [Lapeyre-Prost *et al.* 2016].

Dans le cadre de l'étude IDEA, les schémas CAPOX et FOLFOX ne peuvent être comparés entre eux. 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 [Chang *et al.* 2012].

3.4.5.7. Autres mesures « adjuvantes »

3.4.5.7.1 Optimisation de la chimiothérapie

- **Recherche d'un déficit en DPD** avant l'administration d'une chimiothérapie à base d'une fluoropyrimidine (le 5-FU et une prodrogue du 5-FU, la capécitabine) : 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 [Daisio *et al.* 1988]. 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 [Boisdron-Celle *et al.* 2007; Lee

et al. 2014 ; Meulendijks *et al.* 2015]. Plusieurs études montrent l'intérêt potentiel de la recherche d'un déficit en DPD avant la prescription d'une chimiothérapie à base de 5-FU [Boisdron-Celle *et al.* 2013 ; Henricks *et al.* 2018 ; Barin-Le Guellec C *et al.* 2020 ; Pallet *et al.* 2020].

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, le Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique, 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 dorénavant facilement accessible sur l'ensemble du territoire [Loriot *et al.* 2018] :

- **en cas d'uracilémie supérieure ou égale à 150 ng/ml** (évocatrice d'un déficit complet en DPD), le traitement par fluoropyrimidines est contre-indiqué. En cas d'absence d'alternative thérapeutique, le recours aux fluoropyrimidines ne peut être envisagé qu'à dose extrêmement réduite et sous surveillance très étroite. Dans ce cas, un suivi thérapeutique pharmacologique (dosage sanguin du médicament) est fortement recommandé.
- **en cas d'uracilémie comprise entre 16 ng/ml et 150 ng/ml** (évocatrice 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 en tenant compte du niveau d'uracilémie mesuré, 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 [Loprinzi *et al.* 2014].

3.4.5.7.2. Chimioprévention 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 [Liao *et al.* 2012 ; Domingo *et al.* 2013 ; Paleari *et al.* 2015 ; Kothari *et al.* 2015 125-128]. 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 [Kothari *et al.* 2015]. Le niveau de preuve est encore insuffisant pour affirmer l'intérêt de l'aspirine à faible dose en adjuvant.

3.4.5.7.3. 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 [Haydon *et al.* 2006 ; Meyerhardt *et al.* 2006 ; Meyerhardt *et al.* 2006 ; Van Blarigan *et al.* 2015 ; van Blarigan *et al.* 2018 ; Phipps *et al.* 2018 ; van Roekel *et al.* 2020]. Des recommandations françaises viennent d'être publiées sur l'activité physique et la nutrition chez les patients pris en charge pour un cancer digestif [Neuzillet *et al.* 2020].

3.4.5.7.4. Le schéma FOLFOX6modifié (FOLFOX6m) (ou FOLFOX4 simplifié) peut remplacer le schéma FOLFOX4

Le schéma FOLFOX6m (oxaliplatine 85 mg/m² perfusion intraveineuse avec LV 400mg/m² pendant 2 heures, suivie d'une injection en bolus de 5-FU 400 mg/m², puis par une injection intraveineuse de 5-FU 2400 mg/m² 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, qui a évalué le FOLFOX6m avec ou sans bévacicumab 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, la SSM à 3 ans était équivalente à celle observée chez les patients traités soit avec le bras FLOX de l'étude NSABPC-07 soit par FOLFOX4 dans l'étude MOSAIC [André *et al.* 2004 ; André *et al.* 2009 ; André *et al.* 2015 ; Kuebler *et al.* 2007 ; Allegra *et al.* 2011 ; Alberts *et al.* 2012].

3.4.6. Recommandations sur les traitements adjuvants

Stade I :

REFERENCE

- Pas de traitement adjuvant

Stade II : (figure 3 et tableau 4)

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

Une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de co-morbidité, en bon état général et sans déficit en DPD dans les situations suivantes * :

* : *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.*

- En cas de cancer de statut MSS sans facteur de mauvais pronostic ou avec un facteur de mauvais pronostic à l'exclusion du caractère T4 et d'un nombre de ganglions examinés < 12. Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique : capécitabine (évitant la pose d'une voie veineuse centrale) ou LV5FU2 simplifié pendant 6 mois
- En cas de cancer de statut MSS avec un ou des facteurs de mauvais pronostic reconnus (T4, nombre de ganglions examinés < 12, tumeur peu différenciée, perforation tumorale et pour certains occlusion) – Stade II à risque « relatif » élevé de récurrence. Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique :

- Capécitabine, LV5FU2 simplifié pendant 6 mois
- Un schéma à base d'oxaliplatine (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. En cas d'utilisation d'oxaliplatine, celui-ci devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 (*accord d'experts*). En tenant compte des résultats de l'étude IDEA pour les stades II, si une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine est proposée, le schéma FOLFOX6m pendant 6 mois et le schéma CAPOX pendant 3 mois sont les deux alternatives possibles avec arrêt de l'oxaliplatine en cas de neuropathie \geq grade 2.
- **En cas de cancer de stade II MSI/pT4b** : une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine (FOLFOX6m pendant 6 mois ou CAPOX pendant 3 mois) (*accord d'experts*). Une chimiothérapie par fluoropyrimidine seule n'est pas indiquée.
- **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)
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colon/369-prodige-50-asplik>
- **PRODIGE 70 – CIRCULATE** : Décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant. Coordonnateurs : J Taïeb (Paris), C Lepage (Dijon), T André (Paris), L Benhaim (Villejuif)
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colon/477-prodige-70-circulate>

Figure 3
Arbre décisionnel : Cancer du côlon de stade II

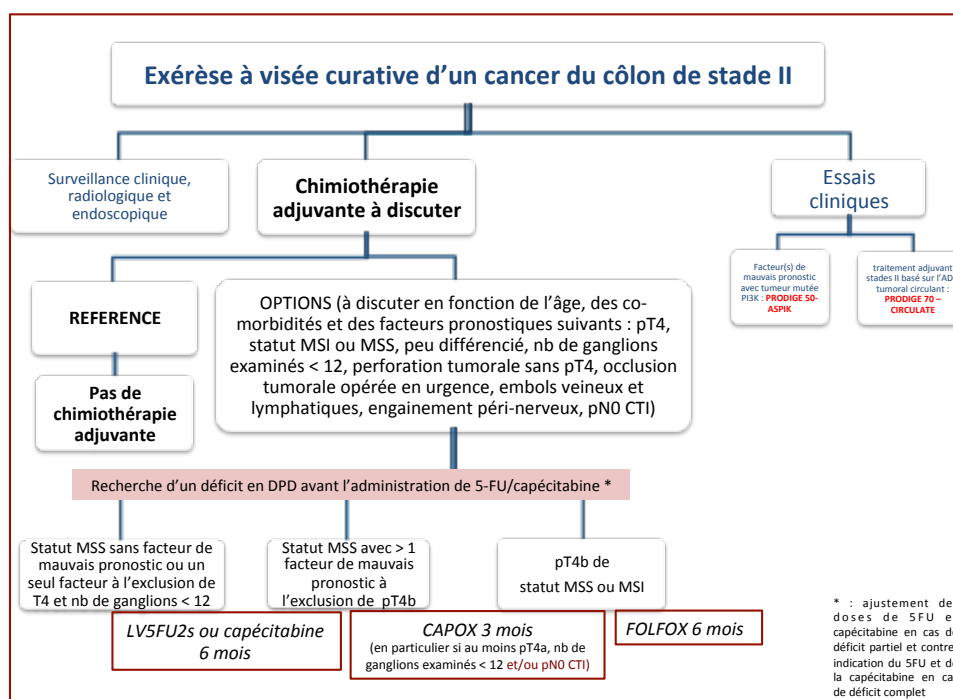


Tableau 4

**Chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine pour les stades II et III :
Schémas et durées d'administration**

STADE	Schéma	
	XELOX	FOLFOX
Stade III Faible risque (T1-3,N1)	3 mois	6 mois (alternative : 3 mois)
Stade III Haut risque (T4 et/ou N2)	6 mois (alternative : 3 mois)	6 mois
Stade II MSS à risque « relatif » élevé de récurrence et stade II MSI pT4b	3 mois	6 mois

Stade III : (figure 4 et tableau 4)

REFERENCES

- **Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX6m** (en remplacement du schéma FOLFOX4 - accord d'expert) 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 4) :**
 - Si stade III à bas risque (T1-3, N1, M0) : CAPOX administré pendant 3 mois est le standard (**niveau de la recommandation : grade A**) L'alternative «non démontrée statistiquement » est FOLFOX6m administré pendant 3 mois.
 - Si stade III à haut risque (T4, N1-2, M0 et T1-3, N2, M0) : FOLFOX6m ou CAPOX administré pendant 6 mois sont les deux standards (**niveau de la recommandation : grade A**). L'alternative « non démontrée statistiquement » est CAPOX administré pendant 3 mois mais pas 3 mois de FOLFOX6m car perte d'efficacité certaine.
- **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 spécifique de l'oxaliplatine (respiratoire notamment)
- **Recherche d'un déficit en DPD** par phénotypage (dosage de l'uracilémie éventuellement complété par le rapport dihydro-uracilémie/uracilémie) avec ajustement des doses de 5FU ou de capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU ou de la capécitabine en cas de déficit complet (**niveau de la recommandation : accord d'experts**)

- **Chez les sujets de plus de 70 ans** une mono-chimiothérapie par fluoropyrimidine pendant 6 mois est recommandée (*niveau de la recommandation : grade B*)
- Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidines et oxaliplatine pour les stades III 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 pendant 6 mois (*accord d'experts*)
 - 5-FU oral : capécitabine pendant 6 mois (*niveau de la recommandation : grade A*).
- **Chez certains sujets de plus de 70 ans** une chimiothérapie associant fluoropyrimidines et oxaliplatine (FOLFOX6m ou CAPOX) peut être une alternative aux fluoropyrimidines seules à discuter au cas par cas (*niveau de la recommandation : avis d'experts*).
- **Génotypage du gène DPYD** si phénotype DPD (uracilémie +/- rapport dihydro-uracilémie/uracilémie) anormal (*niveau de la recommandation : 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*).
- L'association raltitrexed et oxaliplatine en cas de toxicité cardiaque aux premiers cycles de fluoropyrimidines ou de déficit complet en DPD est une option après évaluation du bénéfice risque (stade III, surtout à haut risque - T4 ou N2) (*niveau de la recommandation : accord d'experts*)

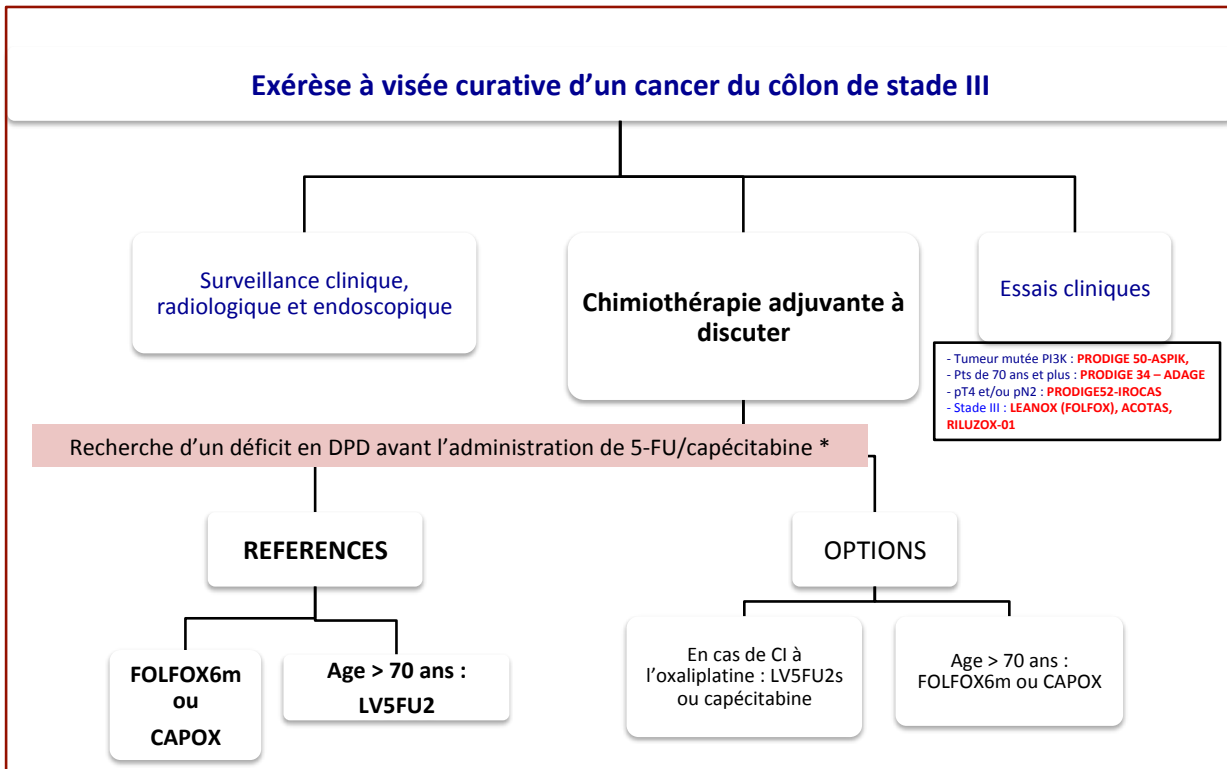
ESSAIS CLINIQUES

- **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).
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colon/303-prodige-34-adage>
- **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).
<http://www.ffcd.fr/index.php/essais-therapeutiques/colon/369-prodige-50-asplik>
- **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 (Nantes, UNICANCER), J Taïeb (Paris, FFCD), T André (Paris, GERCOR).
<http://www.unicancer.fr/rd-dunicancer/les-publications-rd-dunicancer/les-publications/rationale-and-design-irocas-study-multicenter-international-random>
- **PRODIGE 51 - LEANOX** : Essai de Phase II multicentrique évaluant l'impact de la dose d'Oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarcopénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'Oxaliplatine dans le cancer du côlon de stade III. Coordonnateur : E Assenat (Montpellier, UNICANCER), P Senesse (Montpellier, UNICANCER), C Lepage (Dijon, FFCD).
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03255434?term=LEANOX&rank=1>
- **ACOTAS G-098 (GERCOR)** : Etude de phase II visant à évaluer le taux de douleur thoracique liée à l'angine de poitrine après un traitement par trifluridine / tipiracil +/- oxaliplatine chez des patients atteints d'adénocarcinome colorectal / oesogastrique ayant présenté des épisodes antérieurs de douleur liée à l'angine thoracique en cause d'une

chimiothérapie à base de 5- fluorouracil ou de capécitabine. Coordonnateurs : D Lopez-Trabada (Paris), T André (Paris)

- **RILUZOX-01** : « Évaluation de l'efficacité du riluzox dans la prévention des neuropathies périphériques induites par l'oxaliplatine: Essai randomisé de phase II de l'intergroupe UNICANCER-AFSOS Soins de Support » Coordonnateur : D Pezet (Clermont-Ferrand)

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



*: ajustement des doses de 5FU et de capécitabine en cas de déficit partiel et contre-indication du 5FU et de la capécitabine en cas de déficit complet; option : association raltitrexed-oxaliplatine

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.

FOLFOX4 = 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 [Manfredi *et al.* 2006]. Environ 25 % des récurrences sont accessibles à un traitement à visée curative [Guyot *et al.* 2005].

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

L'ACE est le marqueur biologique utilisable mais sa spécificité est mauvaise et l'impact sur la survie de son dosage répété n'est pas démontré [Jeffery *et al.* 2019].

L'échographie abdominale reste l'examen ayant le meilleur rapport coût/bénéfice pour le dépistage de métastases hépatiques. La sensibilité de détection voisine de 85 % peut être diminuée par des difficultés d'ordre technique ou par certaines caractéristiques de la tumeur (caractère iso-échogène, taille < 10 mm, situation périphérique, sous capsulaire ou dans le dôme). La spécificité est voisine de 95 %. Elle peut également montrer des adénopathies ou une carcinose péritonéale.

La radiographie de thorax est un examen peu sensible pour la recherche des métastases pulmonaires.

Le scanner est plus sensible pour détecter les métastases pulmonaires et hépatiques.

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 basée sur la réalisation régulière d'une imagerie hépatique, thoracique et d'un dosage de l'ACE [Chau *et al.* 2004 ; Rodríguez-Moranta *et al.* 2006]. La démonstration d'un bénéfice sur la survie globale d'une stratégie de surveillance n'est pas démontrée. Les résultats des 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 [Primrose *et al.* 2014 ; Verberne *et al.* 2015]. Cependant la dernière étude publiée ne montre pas de bénéfice en survie globale d'une stratégie de surveillance plus intensive basée sur le dosage régulier de l'ACE et la réalisation de scanners [Wille-Jørgensen *et al.* 2018].

Les résultats récents de l'essai de phase III PRODIGE 13 sont similaires et ne sont pas en faveur d'un bénéfice d'une stratégie de surveillance « renforcée » par scanner et par dosage de l'ACE [Lepage *et al.* 2020]. Dans cette étude tous les patients bénéficiaient d'un examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Le *design* de PRODIGE 13 reposait sur une double randomisation : la première évaluait une surveillance par "imagerie intensive" (scanner thoraco-abdominopelvien et échographie abdominale en alternance tous les 3 mois pendant 3 ans

puis tous les 6 mois pendant 2 ans) *versus* surveillance « standard » (échographie abdominale tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans; radiographie thoracique tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuelle pendant 2 ans). La seconde randomisation évaluait l'intérêt du dosage sanguin de l'ACE tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans, puis annuel *versus* pas de dosage. Le critère de jugement principal était la survie globale. Au total, 2009 patients ont été inclus (stade II et III respectivement 48 % et 52 %, cancer du rectum 16 %) et le uivi médian était de 6,5 ans. Il n'y avait pas de différence significative de survie globale et de survie sans récurrence (données préliminaires) entre les 4 groupes. Dans le sous-groupe des patients traités pour un cancer du côlon qui ont présenté une récurrence (n = 356), le taux de recours à une chirurgie curative de la récurrence était significativement plus important dans les 2 groupes de surveillance avec ACE comparé aux 2 autres modalités de surveillance sans ACE, mais, à ce stade du suivi, sans aucun bénéfice de survie globale. Ces résultats confirment ceux obtenus dans l'étude de Northover et al. et ceux de la dernière méta-analyse sur cette question [Northover, *et al.* 1994 ; Jeffery *et al.* 2019].

Le TEP-scan au 18-FDG n'a pas montré son intérêt dans la surveillance systématique des patients non métastatiques après chirurgie curatrice pour cancer colorectal [Sobhani *et al.* 2018].

Enfin le taux cumulé de récurrence métastatique entre 5 et 10 ans après la chirurgie initiale d'un cancer du côlon est très faible de 2,9 % pour récurrence locale et de 4,3 % pour les métastases [Bouvier *et al.* 2015]. Pour les cancers du rectum ces taux sont respectivement de 3,0 % et 3,4 % [Cottel *et al.*, 2015]. Ces taux ne permettent pas de recommander d'étendre la surveillance au-delà de 5 ans.

Les recommandations proposées sont surtout de l'avis d'experts et restent basées sur celles de la conférence de consensus de 1998 [Conférence de consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. 1998]. Il s'agit d'une surveillance jugée intensive. Cependant, les études de pratiques montrent qu'elles sont peu suivies [Boulin *et al.* 2005].

REFERENCES

- **Examen clinique** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- **Echographie abdomino-pelvienne** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- **Radiographie de thorax** tous les 6 mois pendant 3 ans puis annuel pendant 2 ans
- **Compte tenu des données récentes rapportées, la surveillance de l'ACE, d'intérêt non démontré, n'est plus recommandée (niveau de la recommandation : grade B).** En cas d'élévation préopératoire, sa normalisation doit être évaluée par un dosage à réaliser dans le 6 à 8 semaines après la chirurgie. Son élévation persistante indique la persistance d'un reliquat tumoral nécessitant à un bilan morphologique.

Les éléments de surveillance cités ci-dessus s'appliquent aux cancers coliques de stade II et III (non indiqués pour les cancers coliques de stade I).

Le rythme de la surveillance peut être modulé dans le sens d'un espacement des intervalles de surveillance à tous les 6 mois en cas de stade II à faible risque de récurrence (niveau de la recommandation : avis d'expert).

- **Coloscopie** selon les recommandations de l'ESGE 2019 et 2020 et celles de la SFED 2021 [Hassan *et al.* 2019 ; Hassan *et al.* 2020 ; Recommandations SFED 2021 - sous presse] - En cas d'antécédent personnel de cancer colorectal traité par exérèse endoscopique ou chirurgicale :
 - **si incomplète ou de mauvaise qualité** avant l'intervention, coloscopie à faire dans les 6 mois post-opératoires (**niveau de la recommandation : grade C**) puis à **1 an (niveau de la recommandation : grade B)**, à 3 ans et à 5 ans, si la coloscopie précédente est normale (**niveau de la recommandation : grade C**).

- **si complète et de bonne qualité en pré-opératoire**, elle sera à réaliser à 1 an (**niveau de la recommandation : grade B**), à 3 ans et à 5 ans (**niveau de la recommandation : grade C**), si la coloscopie précédente est normale (**niveau de la recommandation : grade C**).
- **Au-delà, en l'absence de syndrome de prédisposition génétique au cancer colorectal**, le rythme de surveillance par coloscopie sera fonction :
 - o du résultat de la dernière coloscopie
 - o de l'espérance de vie du patient du fait de son âge et/ou de co-morbidité
- **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 2017).
- **si PAF** : contrôle endoscopique avec chromo-endoscopie du réservoir après anastomose iléo-anale tous les 2 ans (1 fois par an en cas d'anastomose iléo-rectale) (recommandation GENMAD 2021).
- **si polypose MYH** : contrôle endoscopique avec chromo-endoscopie annuel du côlon restant (recommandation GENMAD 2009).

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

OPTIONS

Les éléments de surveillance cités ci-dessus s'appliquent aux cancers coliques de stade II et III (non indiqués pour les cancers coliques de stade I).

- **Echographie abdomino-pelvienne et scanner thoraco-abdomino-pelvien en alternance** tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- **Scanner thoraco-abdominopelvien** en remplacement de l'échographie et de la radiographie de thorax en cas de **patient obèse**
- **TEP scan** au 18-FDG : Il est parfois indiqué en cas de suspicion de récurrence au scanner.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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.
2. Alexander PG, Roseweir AK, Pennel KAF, et al. The Glasgow Microenvironment Score associates with prognosis and adjuvant chemotherapy response in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2020 Nov 23. Epub ahead of print.
3. 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.
4. Amin MB, Edge S, Green F, et al. (Eds) *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th Edition). New York : Springer, 2017.
5. 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 Clin Oncol*. 2003;21:2896-903.
6. 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.
7. 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.
 8. 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 Clin Oncol.* 2009;27:3109-16.
 9. 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.
 10. André T, Vernerey D, Mineur L, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1469-77
 11. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383:2207-18.
 12. André T, Vernerey D, Im SA, et al. Bevacizumab as adjuvant treatment of colon cancer: updated results from the S-AVANT phase III study by the GERCOR Group., *Ann Oncol,* 2020;31:246-56.
 13. André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21:1620-9.
 14. 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.
 15. Aparicio T, Francois E, Cristol-Dalstein L, et al. PRODIGE 34-FFCD 1402-ADAGE: Adjuvant chemotherapy in elderly patients with resected stage III colon cancer: A randomized phase 3 trial. *Dig Liver Dis.* 2016;48:206-7.
 16. 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.
 17. Barin-Le Guellec C, Lafay-Chebassier C, Ingrand I, et al. Toxicities associated with chemotherapy regimens containing a fluoropyrimidine: A real-life evaluation in France. *Eur J Cancer.* 2020;124:37-46.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Boisdron-Celle M, Capitain O, Faroux R, et al. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach. *Semin Oncol.* 2017;44:13-23.
 22. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2073-87.
 23. Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy.* 2013;45:827-34.

24. 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.
25. Bouvier AM, Launoy G, Bouvier V, et al. Incidence and patterns of late recurrences in colon cancer patients. *Int J Cancer* 2015;137:2133-8.
26. Bruzzi M, Auclin E, Lo Dico R, et al. Influence of Molecular Status on Recurrence Site in Patients Treated for a Stage III Colon Cancer: a Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:3561-67.
27. Cappellesso R, Luchini C, Veronese N, et al. Tumor budding as a risk factor for nodal metastasis in pT1 colorectal cancers: a meta-analysis. *Hum Pathol*. 2017;65:62-70.
28. 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;23:911–18.
29. 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.
30. 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.
31. Cottet V, Bouvier V, Rollot F, et al. Incidence and patterns of late recurrences in rectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2015;22:520-7.
32. 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.
33. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374:211-22.
34. 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.
35. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs Solides. 372 p. Saint-Maurice : Santé publique France, 2019.
36. Delattre JF, Cohen R, Henriques J, et al. Prognostic Value of Tumor Deposits for Disease-Free Survival in Patients With Stage III Colon Cancer: A Post Hoc Analysis of the IDEA France Phase III Trial (PRODIGE-GERCOR). *J Clin Oncol*. 2020;38:1702-10.
37. 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.
38. den Uil SH, de Wit M, Slebos RJC, et al. Quantitative analysis of CDX2 protein expression improves its clinical utility as a prognostic biomarker in stage II and III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2020;144:91-100.
39. 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.
40. 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 Clin Oncol*. 2013;31:4297-305.
41. 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;17:1356-63.
42. Fan G, Zhang K, Yang X, et al. Prognostic value of circulating tumor DNA in patients with

- colon cancer: Systematic review. PLoS ONE 2017;12:e0171991.
43. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017;49:270-97.
 44. Fiche Pratique : Conduite à tenir après polypectomie ou mucosectomie rectocolique selon le résultat de l'analyse d'anatomie pathologique. *Acta Endosc* 2011;41:185-9.
 45. 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; 22:3395-407.
 46. Fleming CA, O'Leary DP, Wang J, Redmond HP. Association of Observed Perioperative Cell-Free DNA Dynamics With Early Recurrence in Patients With Colon Cancer. *JAMA Surg*. 2020;155:168-70.
 47. 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.
 48. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994;106:899-906.
 49. 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; 22:1797-806.
 50. 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).
 51. 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.
 52. Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21:1147-54.
 53. Gravalos C, Salut A, García-Girón C, et al. A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) versus oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for advanced colorectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:606-12.
 54. 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.
 55. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1177-88.
 56. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med*. 2015;21:1350-6.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.
 60. 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.

61. 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.
62. Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy.* 2019;51:266-77.
63. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy.* 2020;52:687-700.
64. 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.
65. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19:1459-67.
66. IMPACT investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
67. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, et al. 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;19:562-78.
68. Iveson T, Sobrero AF, Yoshino T, et al: Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients with high-risk stage II colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl.15):Abstract 3501.
69. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9:CD002200.
70. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, et al. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2014;46:435-49.
71. Karoui M, Rullier A, Piessen G, et al. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22). *Ann Surg.* 2020;271:637-45.
72. 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(suppl.15): Abstract 4000.
73. 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.
74. Kim YW, Choi EH, Kim BR et al. The impact of delayed commencement of adjuvant chemotherapy (eight or more weeks) on survival in stage II and III colon cancer: a national population-based cohort study. *Oncotarget.* 2017;8:80061–72.
75. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AGJ, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:761-70.
76. 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.
77. 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.
78. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:1632-43.
 79. Kopetz S, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). *J Clin Oncol*. 2020 ;38 (suppl):4039-4039.
 80. 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.
 81. 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.
 82. 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*. 2016;15:250-6.
 83. 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.
 84. Lecomte T, Berger A, Zinzindohoué F, et al. Detection of free-circulating tumor-associated DNA in plasma of colorectal cancer patients and its association with prognosis. *Int. J. Cancer* 2002, 100, 542–8.
 85. 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.
 86. Lepage C, Phelip JM, Cany L, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer (CRC) - PRODIGE 13 a FFCD phase III trial. *Ann Oncol*. 2020;31(suppl_4):S409-S461.
 87. Li H, Fu G, Wei W, et al. Re-Evaluation of the Survival Paradox Between Stage IIB/IIC and Stage IIIA Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:595107.
 88. 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.
 89. 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.
 90. Lorient MA, Ciccolini J, Thomas F, et al. Dépistage du déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) et sécurisation des chimiothérapies à base de fluoropyrimidines : mise au point et recommandations nationales du GPCO-Unicancer et du RNPx [Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) deficiency screening and securing of fluoropyrimidine-based chemotherapies: Update and recommendations of the French GPCO-Unicancer and RNPx networks]. *Bull Cancer*. 2018;105:397-407.
 91. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, et al. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18:101-115.
 92. 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.
 93. 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;17:1349-55.

94. 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.
95. 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.
96. 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.
97. 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 Clin Oncol.* 2013;31:2600-6.
98. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:965-71.
99. 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;22:484-92.
100. 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.
101. 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 Clin Oncol.* 2006;24:3535-41.
102. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:3527-34.
- ~~103.~~ Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, et al. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38:3638-51.
104. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al. Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/UnitedKingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut.* 2020;69:411-44.
105. 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.
106. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. *Genet Med.* 2020;22:2089-2100.
107. Nagtegaal ID, Knijn N, Huguen 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.
108. Neuzillet C, Anota A, Foucaut AM, et al. Nutrition and physical activity: French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, AFC, SFP-APA, SFNCM, AFSOS). *BMJ Support Palliat Care.* 2020:bmjspcare-2020-002751.
109. 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.
110. Northover J, Houghton J, Lennon T. CEA to Detect Recurrence of Colon-Cancer. *JAMA.* 1994;272:31-31.
111. 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.
112. 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.
 113. 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 Clin Oncol*. 2009;27:5944-51.
 114. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*. 2018;391:2128-39.
 115. Pagès F, André T, Taieb J, et al. Prognostic and predictive value of the Immunoscore in stage III colon cancer patients treated with oxaliplatin in the prospective IDEA France PRODIGE-GERCOR cohort study. *Ann Oncol*. 2020;31:921-9.
 116. 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. *Clin Oncol (R CollRadiol)*. 2015. pii: S0936-6555(15)00443-4.
 117. Pallet N, Hamdane S, Garinet S, et al. A comprehensive population-based study comparing the phenotype and genotype in a pretherapeutic screen of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Br J Cancer*. 2020;123:811-8.
 118. 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; 53:371-75.
 119. Petrelli F, Rulli E, Labianca R, et al. Overall survival with 3 or 6 months of adjuvant chemotherapy in Italian TOSCA phase 3 randomised trial. *Ann Oncol*. 2021;32:66-76.
 120. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, et al. Assessment of Duration and Effects of 3 vs 6 Months of Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colorectal Cancer: A Subgroup Analysis of the TOSCA Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6:547-51.
 121. Phipps AI, Shi Q, Zemla TJ, et al. Physical Activity and Outcomes in Patients with Stage III Colon Cancer: A Correlative Analysis of Phase III Trial NCCTG N0147 (Alliance). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27:696-703.
 122. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:829-54.
 123. Pinto A, Eveno C, Pocard M. Update on clinical trials in colorectal cancer peritoneal metastasis. *Int J Hyperthermia*. 2017;33:543-47.
 124. 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;44:208-18.
 125. Popov I, Carrato A, Sobrero A, et al. Raltitrexed (Tomudex) versus standard leucovorin-modulated bolus 5-fluorouracil: Results from the randomized phase III Pan-European Trial in Adjuvant Colon Cancer 01 (PETACC-1). *Eur J Cancer*. 2008;44:2204-11.
 126. 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.
 127. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27,HS2:B14-B15.
 128. 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.

129. 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.
130. Reichling C, Taieb J, Derangere V, et al. Artificial intelligence-guided tissue analysis combined with immune infiltrate assessment predicts stage III colon cancer outcomes in PETACC08 study. *Gut*. 2020;69:681-90.
131. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5:1124-31.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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 Clin Oncol*. 2012;30:2624-34.
137. 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;345:1091-7.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Shaib WL, Zakka KM, Jiang R, et al. Survival outcome of adjuvant chemotherapy in deficient mismatch repair stage III colon cancer. *Cancer*. 2020;126:4136-47.
143. 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.
144. Sobhani I, Itti E, Luciani A, et al. Colorectal cancer (CRC) monitoring by 6-monthly 18FDG-PET/CT: an open-label multicentre randomised trial. *Ann Oncol*. 2018;29:931-37
145. Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:1478-85.
146. Sobrero AF, Puccini A, Shi Q, et al. A new prognostic and predictive tool for shared decision making in stage III colon cancer. *Eur J Cancer*. 2020;138:182-8.

147. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9:e115060.
148. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol*. 2015;33:209-17.
149. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:223-62.
150. Taïeb 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.
151. Taïeb 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.
152. Taïeb J, Taly V, Vernerey D, et al. LBA30_PR-Analysis of circulating tumour DNA (ctDNA) from patients enrolled in the IDEA-FRANCE phase III trial: Prognostic and predictive value for adjuvant treatment duration. *Ann. Oncol*. 2019, 30, v867.
153. Taïeb J, Benhaim L, Laurent Puig P, et al. "Decision for adjuvant treatment in stage II colon cancer based on circulating tumor DNA: The CIRCULATE-PRODIGE 70 trial". *Dig Liver Dis*. 2020;52:730-3.
154. 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 Clin Oncol*. 2010;28(15S):3524.
155. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol*. 2019;30:1804-12.
156. Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5:1710–7.
157. Tie J, Cohen JD, Lo SN, Wang Y, et al. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: Individual patient pooled analysis of three cohort studies. *Int J Cancer*. 2021;148:1014-26.
158. 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;108(7).
159. 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 Clin Oncol*. 2012;30:3353-60.
160. 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 Clin Oncol*. 2012;30:3353-60.
161. Turner MC, Farrow NE, Rhodin KE, et al. Delay in Adjuvant Chemotherapy and Survival Advantage in Stage III Colon Cancer. *J Am Coll Surg*. 2018; 226: 670–8.
162. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
163. 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.
164. Ueno H, Ishiguro M, Nakatani E, et al. Prospective Multicenter Study on the Prognostic and Predictive Impact of Tumor Budding in Stage II Colon Cancer: Results From the SACURA Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:1886-1894.
 165. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2015;33:1825-34.
 166. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al. Association of Survival With Adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors After Colon Cancer Diagnosis: The CALGB 89803/Alliance Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:783-90.
 167. 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.
 168. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 747–61.
 169. van Hooft JE, Veld JV, Arnold D, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy.* 2020;52:389-407.
 170. van Roekel EH, Duchâteau J, Bours MJL, et al. Longitudinal associations of light-intensity physical activity with quality of life, functioning and fatigue after colorectal cancer. *Qual Life Res.* 2020;29:2987-98.
 171. 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.
 172. 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.
 173. 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 "CEA watch" trial. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:1188-96.
 174. Wang Y, Jatko T, Zhang Y, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1564-71.
 175. 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.
 176. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319:2095-2103.
 177. 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.
 178. 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.
 179. Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, et al. Oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy duration (3 versus 6 months) for high-risk stage II colon cancer: the randomized phase III ACHIEVE-2 trial. *Ann Oncol.* 2021;32:77-84.
 180. 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.

181. 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.
182. Yoshino T, Yamanaka T, Oki E, et al. Efficacy and Long-term Peripheral Sensory Neuropathy of 3 vs 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer: The ACHIEVE Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019;5:1574–81.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, et al. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *Lancet.* 2002;359:219-25.