

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

## Chapitre : 3

### Cancer du côlon

Date de cette version :

**20/07/2011**

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



## 3. Cancer du côlon

Responsable du chapitre : Pr Thomas APARICIO Service de Gastroentérologie, Hôpital Avicenne, 125 rue de Stalingrad - 93000 Bobigny.

Groupe de travail (auteurs et relecteurs) : Voir le chapitre Cancer du côlon dans la liste complète des auteurs du Thésaurus National de Cancérologie Digestive.

### 3.1. Généralités

#### 3.1.1. Définition

Le côlon est en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, située à plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie et au-dessus du corps de la 3ème vertèbre sacrée (de profil au-dessus du promontoire).

#### 3.1.2. Méthodologie

Ce travail repose sur les recommandations (publications internes) de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), et du GERCOR et sur leur actualisation par une recherche bibliographique.

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

#### 3.1.3. Classification

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

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC. Quel que soit le stade pronostic est d'autant meilleur que le nombre de ganglions prélevés et analysés est grand [2].

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

Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse,

T1 : sous-muqueuse  
T2 : musculuse  
T3 : sous-séreuse  
T4a : pénétration du péritoine viscéral  
T4b : envahissement d'un organe de voisinage\*.

N0 : pas de métastase ganglionnaire

N1a : 1 ganglion envahi

N1b : 2-3 ganglions envahis

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non

péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques\*\*

N2a : 4-6 ganglions envahis

N2b : > 7 ganglions envahis.

M0 : pas de métastase

M1a : métastases à distance confinées à un organe

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

\* T4b Une tumeur adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée CT4b. Cependant, si aucune tumeur n'est présente microscopiquement au niveau de l'adhésion, la classification histopathologique sera pT1 à pT3 selon la profondeur de l'infiltration.

\*\* Les dépôts tumoraux « satellites » correspondent à des nodules macro ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, à distance du front d'invasion tumoral, sans argument histologique de structure ganglionnaire résiduelle, mais dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive. Ces dépôts peuvent correspondre à une extension discontinue de la tumeur, à une extension extravasculaire d'une invasion veineuse ou à un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable. Si ces lésions sont observées avec des tumeurs qui seraient classées T1 ou T2, la classification T reste inchangée et les dépôts, ou nodules, sont classés N1c (il s'agit au total d'une population T1, T2, sans ganglion lymphatique positif, mais avec des dépôts tumoraux classés N1c). Au cas où un nodule est considéré comme un ganglion lymphatique totalement remanié par le pathologiste (avec généralement un contour régulier), il est classé comme un ganglion lymphatique envahi et non pas comme un nodule satellite. Il doit de ce fait être compté séparément avec la terminologie pN. Ces dernières considérations, qui intègrent par conséquent la catégorie N1c correspondant aux dépôts tumoraux, dans les stades III, font actuellement l'objet de larges débats et certains auteurs refusent d'appliquer cette nouvelle

version TNM [7]. Ces réticences à appliquer à la classification TNM 2009 (7<sup>ème</sup> édition) sont liées : 1) à l'absence de données montrant un bénéfice du traitement adjuvant lorsque ces dépôts tumoraux sont identifiés, 2) à l'absence d'étude de reproductibilité pour les identifier, 3) à l'hétérogénéité de ces lésions intégrant potentiellement une extension discontinue de la tumeur, une extension extravasculaire d'une invasion veineuse ou lymphatique, un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable, ou une infiltration périneurale, tous associés cependant à un risque élevé de récurrence (HR : 1,96).

### Classification par stade :

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1cM0, pT2 T3N2aM0, pT1 T2N2bM0
Stade IIIC	p T4a N2a M0; p T3,T4a N2b M0; pT4b N1-N2M0
Stade IVA	tout T, Tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b

Bien que complexe la nouvelle classification UICC doit être adoptée notamment pour la recherche clinique. La classification précédente (UICC 2002) est disponible en annexe 3.

## 3.2. Explorations pré-thérapeutiques

### 3.2.1. Bilan d'extension

- Examen clinique
- Echographie + radiographie de thorax (référence) ou scanner thoraco-abdomino-pelvien avec contraste (accord d'expert)
- Coloscopie (si incomplète en pré-opératoire, il faut la prévoir dans les 6 mois post-opératoires)
- Opacification radiologique seulement si occlusion aiguë, coloscopie incomplète ou problème de repérage (lavement aux hydrosolubles, lavement baryté ou coloscanner selon les cas et la disponibilité)
- Dosage de l'ACE (accord d'experts, non recommandé par la conférence de consensus de 1998).

### 3.3. Dépistage des formes familiales

Interrogatoire :

- Recherche de cancers épidémiologiquement liés : endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales,
- Recherche d'antécédents familiaux de cancers.

#### 3.3.1. Syndrome de Lynch (HNPCC) : présence de tous les critères d'Amsterdam II

- Au moins 3 sujets atteints de cancers du spectre HNPCC (côlon-rectum, endomètre, ovaire, grêle, uretère ou cavités excrétrices rénales) dont 1 uni aux 2 autres au premier degré,
- Au moins 2 générations successives concernées,
- Au moins 1 cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans ; tumeurs vérifiées par examen ana-path.

Les formes incomplètes sont fréquentes et certains critères doivent faire entreprendre une enquête à la recherche d'un syndrome de Lynch. En particulier la conférence d'expertise collective française a retenu des critères cliniques élargis nécessitant la prescription d'une consultation d'oncogénétique d'emblée.

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

- Personnes ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans
- Malades ayant un antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC
- Malades de moins de 40 ans
- Présence d'une instabilité microsatellitaire chez un patient de moins de 60 ans ou quelque soit l'âge en cas d'antécédent au 1er degré d'un cancer du spectre HNPCC.

La recherche du phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI+) présent dans les cellules tumorales à l'aide des techniques de biologie moléculaire permet une reconnaissance de formes potentiellement prédisposées. Au moins 3 des 5 marqueurs microsatellites testés devront être positifs pour retenir le phénotype d'instabilité microsatellitaire. En complément, l'immunohistochimie à la recherche d'une extinction de l'une ou l'autre des protéines de la réparation (MMR) MSH2, MLH1, MSH6 permettra alors d'orienter la recherche de l'altération génétique causale vers l'un ou l'autre gène. En cas d'extinction de MLH1, la recherche de la mutation BRAF V600E est recommandée. Si celle-ci est présente, il n'est pas nécessaire de réaliser un séquençage des gènes MMR. En l'absence de la mutation BRAF V600E ou d'emblée en cas d'extinction de MSH2 ou MSH6 un séquençage des gènes MMR peut être proposé. Cette altération sera recherchée par une prise de sang.

Indications de recherche d'un phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI+) (accord d'experts) :

- Patient de moins de 60 ans atteint par un cancer du spectre HNPCC
- Patient quel que soit son âge, ayant un antécédent familial au premier degré de cancer du spectre HNPCC.

### **3.3.2. Polypose adénomateuse**

Une polypose est suspectée si plus de 15 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones sont mis en évidence. L'identification de polypes adénomateux du tractus digestif supérieur est un argument supplémentaire en faveur de l'analyse génétique. Sur le plan génétique, les altérations de deux gènes ont été reconnues comme responsables du phénotype : le gène APC, qui est responsable d'une transmission autosomique dominante de la maladie et le gène MYH, 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 et tumeur duodénale).

Indication d'une analyse génétique chez le cas index (accord d'experts) :

- > 15 polypes adénomateux colorectaux synchrones ou métachrones
- En cas de polypose floride (>100 polypes) ou d'atteinte d'individus de génération successive ou de tumeur desmoïde, l'analyse débutera par la recherche d'une mutation APC
- En cas de phénotype atténué en l'absence d'agrégation transgénérationnelle, l'analyse débutera par la recherche d'une mutation MYH.

## **3.4. Traitement**

### **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) conditionne la résécabilité :
  - si M0 : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type
  - R0 du cancer et des organes et structures envahies ; un traitement pré-opératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résécable cette lésion (*niveau de la recommandation : grade C*)

- si M1 non résecable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si tumeur hémorragique, syndrome occlusif ou perforation. Une chimiothérapie première est alors discutée (cf. colon métastatique) (*niveau de la recommandation : grade C*)
- si M1 résecable, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec chimiothérapie d'intervalle de type FOLFOX4 [43] entre les deux temps selon extension (conférence d'experts sur métastases hépatiques ; janvier 2003), [6] (*niveau de la recommandation : grade B*).

### 3.4.2. Traitement chirurgical

Principe : 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 mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur). La technique « no-touch » et la ligature première des vaisseaux sont optionnelles (*niveau de la recommandation : grade C*). La résection per coelioscopique est recommandée (*niveau de la recommandation : grade A*).

En cas de suspicion de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. Un traitement néoadjuvant par chimiothérapie peut se discuter (*avis d'expert*).

En cas de découverte peropératoire d'une tumeur de la charnière rectosigmoïdienne T4 avec atteinte vésicale ou utérine, il est possible de réaliser une stomie d'amont avant de débiter une radiochimiothérapie puis une réintervention à visée d'exérèse (*avis d'expert*). Cette option thérapeutique devrait être discutée en RCP en pré-opératoire en cas de suspicion de tumeur T4 au cours du bilan pré-opératoire.

En cas de doute sur l'existence de métastases hépatiques, une échographie per opératoire est recommandée.

#### Types de résections :

- côlon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse
- sigmoïde et côlon gauche : colectomie segmentaire ou hémi-colectomie gauche et anastomose colorectale
- jonction recto-sigmoïdienne : résection recto-sigmoïdienne avec anastomose colorectale
- pour les syndromes HNPCC et les polyposes, se référer aux recommandations INCa (annexe 4 et 5).

### 3.4.3. Traitement endoscopique

La résection endoscopique d'un cancer in situ ou intra muqueux peut être un traitement suffisant.

Pour les lésions avec foyers de carcinomes sous muqueux, la résection endoscopique est considérée comme suffisante uniquement en cas d'envahissement sous muqueux superficiel (<1000 µm si sessile et 1/3 supérieur du pied si pédiculé) et si la pièce de polypectomie présente l'ensemble des critères de sécurité :

- limite de résection saine
- absence de foyer de carcinome indifférencié
- absence d'embolies vasculaire ou lymphatique
- Marge de sécurité > 1mm (*accord d'experts*) (Recommandations SFED 2007 annexe 6).

### **3.4.4. Traitement adjuvant**

#### **3.4.4.1. Généralités**

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

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

Les études de biologie moléculaire sont à encourager. Afin de les rendre possibles, un prélèvement pour congélation est souhaitable, ainsi que l'utilisation du formol comme fixateur [1].

#### **3.4.4.2. Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte**

##### **3.4.4.2.1. Référence**

Chirurgie seule.

#### **3.4.4.3. Stade II= T3-T4-N0 = sous-séreuse(T3) ou dépassée (T4)**

##### **Etudes cliniques :**

Il existe pour les stades II une hétérogénéité importante. Les tests d'interaction sur les essais NSABP C01-4 ont montré qu'avec la chimiothérapie les stades II bénéficiaient d'une diminution relative de mortalité identique à celle des stades III (test d'interaction négatif) [9].

Les différentes méta-analyses ne sont pas concluantes en raison de leurs résultats contradictoires [9,10,11,12,13]. Deux sont en faveur d'un bénéfice thérapeutique d'une chimiothérapie adjuvante dans les stades II [8,9]. Une rapporte une différence minimale (+2 % en survie globale à 5 ans ; p=0,06) avec l'emploi d'une association 5FU-Ac folinique mensuelle avec une puissance modeste, la dernière est négative avec une méthodologie critiquable [12].

L'étude QUASAR 2 [14] (n = 3239), a comparé une chimiothérapie adjuvante par 5-FU + Ac 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 % (HR : 0,71 (IC 95 % 0,54-0,92, p=0,01) avec une tendance non significative à l'amélioration de la survie globale (HR : 0,83 (IC 95 % 0,65-1,07). De plus, dans cette étude les patients de plus de 70 ans ne tiraient aucun bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante, RR de décès : 1,02 (IC 95 % 0,70-1,48).

Une analyse de sous-groupes concernant les facteurs pronostiques à été présentée à l'ASCO en 2009. Les facteurs pronostiques qui ressortaient en analyse multivariée étaient le statut MSI (HR 0,34), le stade (HR de 1,84 pour T4), le nombre de ganglions analysés (1,47 si moins de 12) et un score de récurrence par analyse génomique [28].

L'étude MOSAIC a comparé une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 au LV5FU2. Dans le sous-groupe représentant l'ensemble des patients de stade II, il n'y a aucun bénéfice de survie à 6 ans à traiter par FOLFOX 4 (86,9 vs 86,8 %, RR 1,00 ; (IC 95 % 0,70-1,41). Pour le sous-groupe des stades II à haut risque (T4 ou nombre de ganglions examinés < 12), le traitement par FOLFOX4 permet une amélioration statistiquement non significative de la survie sans maladie à 5 ans, comparé au LV5FU2 (RR : 0,72 ; (IC 95 % 0,50 – 1,02), NS) et de la de survie globale à 6 ans (RR : 0,81 ; IC 95 % 0,52-1,26, NS) [31].

Quant aux chimiothérapies orales, l'équivalence démontrée entre le schéma de la Mayo Clinic et la capecitabine [17] pour les stades III, et celle rapportée avec l'UFT comparé au schéma hebdomadaire de 5FU-Ac folinique du Roswell Park, pour les stades II et III [18], associées aux données de la méta-analyse japonaise (Meta-Analysis Group of the Japanese Society) sont des arguments en faveur de l'utilisation d'une fluoropyrimidine orale en remplacement d'une chimiothérapie par association 5FU-Ac folinique lorsque celle-ci est choisie (*avis d'expert*).

La détermination du statut microsatellite stable (MSS) ou instable (MSI) de la tumeur est devenue indispensable pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer de stade II avec facteurs de mauvais pronostic. Les patients avec une tumeur de stade II MSI ont un excellent pronostic. Ce phénotype peut être déterminé soit par une technique de biologie moléculaire après extraction d'ADN à partir de matériel tumoral soit par étude immuno-histochimique de l'expression des protéines MLH1 et MSH2 (et si possible également MSH6). L'absence d'expression de l'une de ces protéines au niveau tumoral étant fortement suggestive d'un statut MSI) [36 à 40].

En effet, la chimiothérapie adjuvante à base de 5FU semble même avoir un effet délétère sur la survie en cas de tumeur MSI de stade II (RR : 2,95 IC 95 % 1,02-8,54, p=0,04) [37].

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 en connaissant le statut MSI ou MSS de la tumeur. Un gain potentiel est à pondérer en fonction de l'exposition aux toxicités de la chimiothérapie et du coût social. Le bénéfice en survie étant modéré (entre 2 à 5 % en valeur absolue selon le risque de récurrence avec fluoropyrimidines seules), il doit inciter les praticiens à séparer les stades II selon leur risque de récurrence :

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

Les recommandations de la société américaine de cancérologie (ASCO) constituent une aide utile à la discussion avec le patient [16].

Nouveaux facteurs pronostiques ou prédictifs biologiques :

- L'absence de délétion de certains chromosomes (LOH 18q) ainsi que la présence d'un infiltrat par des lymphocytes mémoires sont des facteurs pronostiques validés maintenant par des études rétrospectives [39,41],
- Des signatures génétiques tumorales pronostiques seront probablement utilisables à l'avenir [40]. Une hiérarchisation et une validation de leur utilité pour la décision thérapeutique de l'ensemble de ces facteurs pronostiques par des essais thérapeutiques seront nécessaires. Un groupe contrôle chirurgie seule pour les formes de risque faible ou modéré reste licite.

#### **3.4.4.3.1. Référence**

- En cas de statut MSI ou en l'absence de facteurs de mauvais pronostic reconnus : pas de chimiothérapie,
- En cas de facteurs de mauvais pronostic pour les tumeurs MSS : pas de références.

#### **3.4.4.3.2. Options**

- En cas de facteurs de mauvais pronostic reconnus (T4, nombre de ganglions examinés < 12, tumeur peu différenciée, invasion veineuse lymphatique ou périnerveuse, perforation et pour certains occlusion) : une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de

comorbidité, en bon état général avec une tumeur MSS. En l'absence de preuve de niveau A d'efficacité et de consensus dans cette situation, la prudence est souhaitable ainsi que l'explication aux patients de la balance bénéfique/risque dans leur cas (décision médicale partagée). Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique : fluoropyrimidines orales, LV5FU2 simplifié. Le schéma FOLFOX4 peut se discuter principalement chez des patients de moins de 70 ans avec tumeur T4 et/ou moins de 12 ganglions analysés. En cas d'utilisation du protocole FOLFOX4, l'oxaliplatine devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 (cf. infra) (*accord d'experts*)

- En cas d'instabilité microsatellite tumorale, une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée (*niveau de la recommandation : grade B*).

#### 3.4.4.3.3. Essais

**PRODIGE 13 – FFCD 0902** : Surveillance post opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou III. Etude prospective de phase III, multicentrique (coordinateur : C Lepage).

**PRODIGE 22 - FFCD 1003 (ECKINOXE)** : Etude randomisée de phase II de chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX-4 (et, si K-RAS non muté, avec ou sans cetuximab) vs. chirurgie d'emblée dans le cancer colique résecable localement avancé non métastatique (coordinateur : M Karoui).

**IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy)** : essai intergroupe (GERCOR-PRODIGE) de phase III comparant une chimiothérapie par FOLFOX4 simplifié ou XELOX, 3 mois vs 6 mois après résection d'un cancer du côlon de stade III et II à haut risque (coordinateurs en France : T André et J Taieb).

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

Les chimiothérapies adjuvantes par FUFOL pendant 6 mois : le FUFOL fort (essai FFCD 8802-IMPACT [19,20,21]) ou le FUFOL faible [22,24,25]) diminuent d'environ 12 à 16 % le risque absolu de décès à 5 ans [20,23]. Le protocole LV5FU2, est aussi efficace et mieux toléré que l'association FUFOL forte dose. Le 5FU en perfusion continue selon l'un des 3 schémas européen (LV5FU2, TTD, AIO) est aussi efficace et mieux toléré que l'association FUFOL faible dose (Mayo clinic) [26,27,42].

Un traitement adjuvant par capécitabine est aussi efficace que l'association FUFOL pour la survie sans récurrence à 3 ans [17] et pour la survie globale à 5 ans [29] avec moins d'effets secondaires. Un traitement adjuvant par UFT est également aussi efficace que le schéma hebdomadaire du Roswell Park avec une toxicité similaire [18].

Le protocole FOLFOX 4 pendant 6 mois améliore significativement la survie à 6 ans après résection d'une tumeur de stade III comparé au LV5FU2 (72,9 % vs 68,7 % RR 0,80 (IC 95 % 0,65-0,97 ; p=0,023)) [44].

L'étude C07 du NSAPBP 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 [30].

Récemment, la supériorité du XELOX sur une association de 5-FU bolus /AF (étude NO16968) a été montrée pour la survie sans maladie, en cas de tumeur stade III, (DFS à 3 ans de 71,0 % vs. 67,0 % respectivement (HR 0,80, p=0,0045) [45].

Les combinaisons associant irinotécan et 5FU n'ont pas démontré d'efficacité [32,33,34]. Plusieurs études de phase III évaluant les thérapies ciblées (bevacizumab et cétuximab) en association à la chimiothérapie (fluoropyrimidine + oxaliplatine) sont négatives [46,47,48]. Les résultats de l'étude PETACC 8 sont en attente, cependant à l'heure actuelle, un traitement par bevacizumab ou cétuximab n'est pas indiqué dans le traitement adjuvant d'un cancer du côlon de stade III.

Dans une étude, la chimiothérapie adjuvante à base de 5FU pour des patients sélectionnés de plus de 70 ans produit le même bénéfice que pour les patients de moins de 70 ans sans augmentation significative de la toxicité [35]. Il n'existe pas de données bien documentées au-delà de 80 ans. Il est cependant nécessaire de prendre en compte, dans tous les cas, les co-morbidités et l'espérance de vie présumée avant d'instituer le traitement, si possible au moyen d'une évaluation oncogériatrique.

Une question non résolue est de savoir si l'oxaliplatine en association avec une fluoropyrimidine améliore la survie sans récurrence ou la survie globale chez les patients de plus de 70 ans. A l'ASCO 2009 une analyse couplée des données de MOSAIC et de l'étude NSABP C-07 a été présentée par le groupe ACCENT. Elle a montré que les patients âgés de plus de 70 ans ne semblaient pas bénéficier de l'association oxaliplatine – 5FU comparé au 5FU aussi bien pour la survie sans maladie (HR : 1,04 (IC 95 % 0,81-1,35, NS)) que pour la survie globale (HR : 1,18 (IC 95 % 0,90-1,57, NS)) [15]. En revanche, prise chacune isolément, l'étude MOSAIC [49] et l'étude XELOXA [50] mettent en évidence des HR pour la survie sans maladie en faveur de l'oxaliplatine pour les patients de plus de 70 ans, 0,91 et 0,87 respectivement. En ce qui concerne la survie globale, les HR sont contradictoires : 1,10 pour l'étude MOSAIC et 0,94 pour l'étude XELOXA. Néanmoins aucun de ces résultats n'est statistiquement significatif.

Une méta-analyse récente de plusieurs essais prospectifs retrouve une augmentation du risque relatif de décès lorsque la chimiothérapie adjuvante est débutée plus de 8 semaines après la résection tumorale (RR : 1,20 (IC 95 % 1,15-1,26, p=0,001) [5].

#### **3.4.4.4.1. Stade III : références**

Chimiothérapie post-opératoire par FOLFOX 4 ou XELOX administrée pendant 6 mois et commencée si possible avant le 42e jour post-opératoire (*niveau de la recommandation : grade A*) ou par FOLFOX 4 simplifié (accord d'experts).

L'arrêt de l'administration de l'oxaliplatine est recommandé dès l'apparition d'une neuropathie de grade II persistante (paresthésies douloureuses persistantes entre deux cycles) et obligatoire en cas d'apparition d'une gêne fonctionnelle (grade III) ou d'une réaction allergique ou de toute autre toxicité de grade égal ou supérieur à II (respiratoire notamment).

Chez les sujets de plus de 70 ans une monochimiothérapie par fluoropyrimidine seule est recommandée (*niveau de la recommandation : grade B*).

#### 3.4.4.4.2. Options

Chez les patients n'acceptant pas la probabilité d'une toxicité majorée liée à l'oxaliplatine, ou non candidats à cette chimiothérapie, traitement par :

- association 5FU-acide folinique (*niveau de la recommandation : grade A*) selon le schéma LV5FU2 standard ou simplifié (accord d'experts)
- 5FU oral : capécitabine ou UFT (*niveau de la recommandation : grade A*).

Chez certains sujets de plus de 70 ans une chimiothérapie associant fluoropyrimidines et oxaliplatine (FOLFOX4 ou FOLFOX4 simplifiée ou XELOX) peut être une alternative aux fluoropyrimidines seules à discuter au cas par cas (*avis d'experts*).

#### 3.4.4.4.3. Essais

**IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) :** essai inter-groupe (GERCOR-PRODIGE) de phase III comparant une chimiothérapie par FOLFOX4 simplifié ou XELOX, 3 mois vs 6 mois après résection d'un cancer du côlon de stade III et II à haut risque (coordinateurs en France : T André et J Taieb).

**PRODIGE 13 – FFCD 0902 :** Surveillance post opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou III. Etude prospective de phase III, multicentrique (coordinateur : C Lepage).

**PRODIGE 22 – FFCD 1003 (PRODIGE 22 - FFCD 1003 (ECKINOXE)) :** Etude randomisée de phase II de chimiothérapie néoadjuvante par FOLFOX-4 (et, si K-RAS non muté, avec ou sans cetuximab) vs chirurgie d'emblée dans le cancer colique résécable localement avancé non métastatique (coordinateur : M Karoui).

#### 3.4.4.5. Protocoles de chimiothérapie

**LV5FU2** = acide folinique 200 mg/m<sup>2</sup> (ou l-folinique 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2 h dans 250 ml G 5 %, rincer, puis 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min dans 100 ml de G 5 %, puis 5FU 1 200 mg/m<sup>2</sup> en

perfusion continue de 44 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h ), pompe ou pousse-seringue portable ; à J2, clamber infuseur de H24 à H26 pour passer AF en 2H et 5FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours.

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

**FOLFOX 4** = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2. Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minute IV avant et après l'oxaliplatine au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).

**FOLFOX 4 simplifié** (= FOLFOX 6 modifié) = oxaliplatine (Eloxatine®) + LV5FU2 simplifié. Oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minute IV avant et après l'oxaliplatine au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).

**XELOX** = oxaliplatine (Eloxatine®) + capécitabine. Oxaliplatine 130 mg/m<sup>2</sup> en 2 h dans 250 ml de G 5 % avec gluconate de calcium (1g) et sulfate de magnésium (1g) en 30 minute IV avant et après l'oxaliplatine puis Capécitabine (Xéroda®) 2000 mg/m<sup>2</sup>/j (1000 mg/m<sup>2</sup> matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.

**Capécitabine (Xéroda®)**= 2500 mg/m<sup>2</sup>/j (1250 mg/m<sup>2</sup> matin et soir), 2 semaines sur 3 (8 cycles=24 semaines).

**Tégafur-uracile (UFT®)** = 300 mg/m<sup>2</sup> de Tégafur en 3 prises (de 3 à 6 gél/j en fonction de la surface corporelle), associé à 90 mg/j d'acide folinique, en 3 prises (ex : Osfolate® ou Folinoral®, gél. à 25 et 5 mg, Lederfoline cp à 15 mg). Traitement pendant 4 semaines sur 5.

### 3.5. Surveillance après traitement curatif

#### 3.5.1. Chez les patients capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie

##### 3.5.1.1. Références

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Echographie abdominale ou scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans
- Radiographie pulmonaire ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans
- Coloscopie selon les recommandations de pratique clinique (RPC) : en cas d'antécédent personnel de cancer colorectal :

- si incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention à faire dans les 6 mois post-opératoire (accord professionnel), puis à 2-3 ans, puis à 5 ans, si elle est normale
- si complète et de bonne qualité en pré-opératoire, elle sera refaite à 2-3 ans puis à 5 ans si elle est normale (*niveau de la recommandation : grade B*)
- après 3 coloscopies normales, le rythme de surveillance peut être espacé. Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue (accord professionnel), en cas de découverte d'adénome : se reporter aux RPC
- si syndrome de Lynch : contrôle tous les 1 à 2 ans avec chromoscopie par indigo-carmin à partir de l'âge de 20 ans (recommandation GENMAD 2009 annexe 7)
- si PAF contrôle endoscopique avec chromoendoscopie du réservoir après anastomose iléo-anale tous les 2 ans (1 fois par an en cas d'anastomose iléo-rectale) (recommandation GENMAD 2009 annexe 8)
- si polypose MYH contrôle endoscopique avec chromoendoscopie annuel du rectum restant (recommandation GENMAD 2009 annexe 9).

### 3.5.1.2. Options

- L'ACE, d'intérêt non complètement démontré, peut être dosé tous les 3 mois les 3 premières années avec bilan en cas d'élévation (*accord d'experts*),
- TEP scan : la TEP-FDG est indiquée pour la localisation des récurrences en cas d'élévation confirmée de l'ACE chez un patient déjà opéré d'un cancer colorectal sans cible visible sur les examens standards (SOR).

### 3.5.1.3. Essais

**PRODIGE 13 – FFCD 0902** : Surveillance post opératoire des patients opérés à visée curative d'un cancer colorectal stade II ou III. Etude prospective de phase III, multicentrique.

## 3.5.2. Dépistage d'autres cancers et dépistage familial

### 3.5.2.1. Chez les apparentés au premier degré d'un malade atteint d'un cancer colorectal avant 50 ans ou de deux personnes atteintes quel que soit leur âge

Coloscopie tous les 5 ans à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index.

### 3.5.2.2. HNPCC (syndrome de Lynch) (annexes 5 et 7)

- Gastroskopie tous les 1 ou 2 ans en cas de cancer gastrique dans les antécédents familiaux (*avis d'experts*),

- Examen gynécologique annuel après l'âge de 30 ans, avec échographie endovaginale et frottis.

**Pour les apparentés chez qui la mutation a été mise en évidence :**

- Coloscopie tous les 1 à 2 ans dès l'âge de 20-25 ans ou 5 ans avant l'âge de diagnostic le plus précoce dans la famille,
- Identification et éradication d'une infection par *Helicobacter Pylori* vers 20 ans par gastroscopie. Gastroscopie tous les 1 ou 2 ans en cas de cancer gastrique dans les antécédents familiaux (*avis d'experts*),
- Examen gynécologique tous les 1 ou 2 ans après l'âge de 25-30 ans, avec échographie endovaginale et prélèvement endométrial et dosage du CA 125.

**3.5.2.3. Polypose adénomateuse familiale avec caractérisation de la mutation du gène APC (annexes 4 et 8)**

- Rectum après colectomie : suivi annuel avec chromoendoscopie, biopsies multiples sur les polypes visibles et destruction des adénomes de petite taille. Chirurgie en cas de croissance incontrôlable,
- Réservoir iléal après coloproctectomie : suivi endoscopique avec chromoendoscopie à 6 mois, 1 an, puis tous les 2 ans en l'absence d'adénome. Biopsies multiples en présence d'adénomes visibles. Indication à un traitement endoscopique : adénomes > 20, taille > 1cm, dysplasie de haut grade,
- Duodéoscopie en vision latérale et axiale avec chromoendoscopie :
  - tous les 2 ans
  - tous les ans si adénome > 1 cm ou dysplasie de haut grade.

**Pour les apparentés chez qui la mutation a été retrouvée ou en cas de phénotype fortement évocateur :**

- Coloscopie avec chromoendoscopie annuelle à partir de la puberté avec 6 biopsies par segment sur les polypes visibles en ciblant les plus gros
- duodéoscopie et vision axiale avec chromoendoscopie :
  - tous les 2 ans
  - tous les ans si adénome > 1 cm ou dysplasie de haut grade.

**3.5.2.4. Polypose MYH (annexes 4 et 9)**

Duodéoscopie latérale et axiale avec chromoendoscopie tous les 2 ans, tous les ans si adénome > 1 cm ou dysplasie de haut grade.

Pour les apparentés chez qui la mutation a été mise en évidence

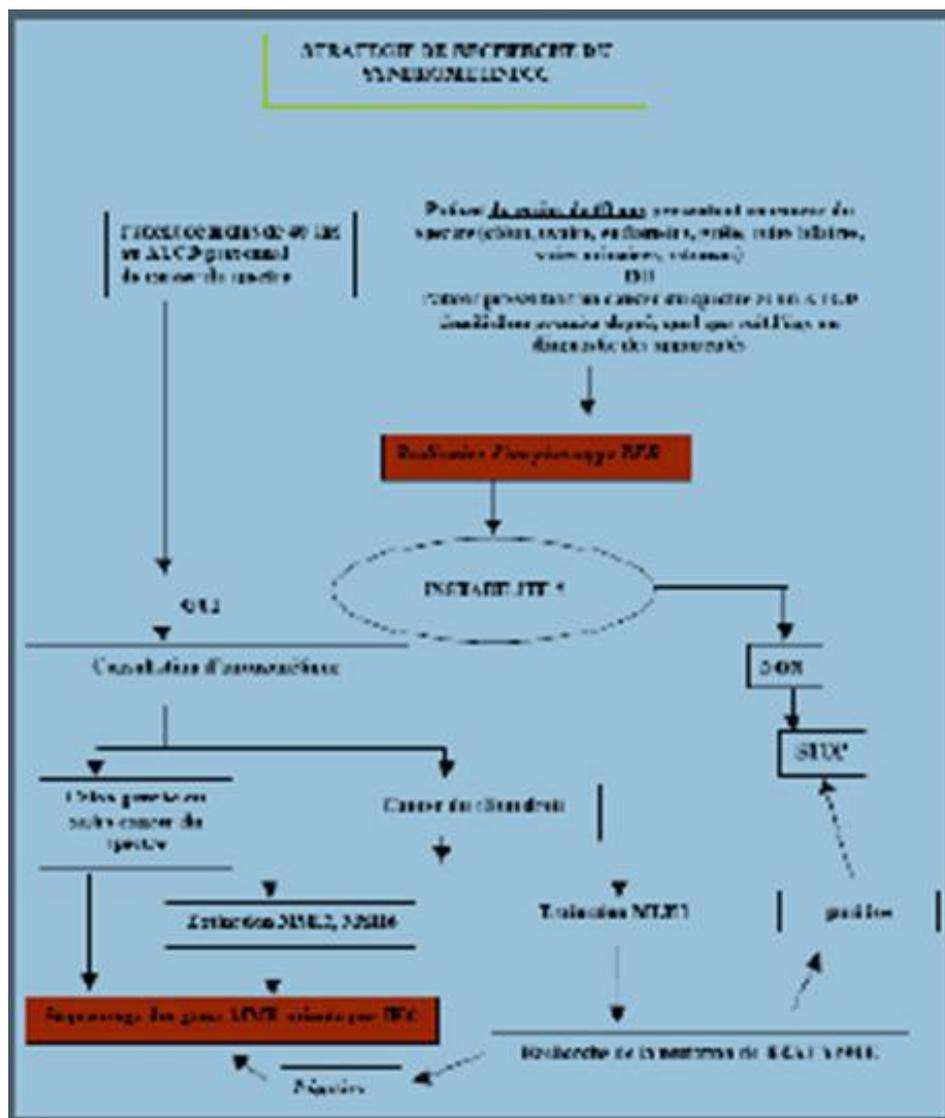
### 3.5.2.4.1. En cas de mutation biallélique

- Coloscopie totale tous les 2 ans avec chromoendoscopie. Suivi annuel si plus de 50 polypes
- Si le nombre de polype est < 30, l'exérèse endoscopique peut être tentée
- La colectomie sub-totale est conseillée si plus de 50 polypes avec conservation du rectum
- Duodénoscopie latérale et axiale avec chromoendoscopie tous les 2 ans, tous les ans si adénome > 1 cm ou dysplasie de haut grade.

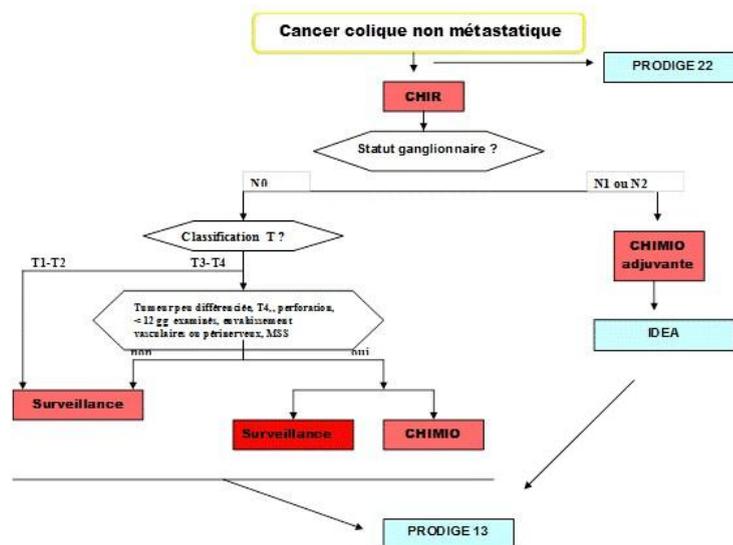
### 3.5.2.4.2. En cas de mutation monoallélique

Surveillance par coloscopie à 25 ans et un examen duodénal puis tous les 5 ans.

## 3.6. Annexe 1 : Algorithme de recherche pour HNPCC



### 3.7. Annexe 2 : Algorithme chimiothérapie



### 3.8. Annexe 3 – Classifications

#### TNM (UICC 2002)

Tis : intra-épithéliale ou intramuqueuse,

T1 : sous-muqueuse,

T2 : musculéuse,

T3 : sous-séreuse,

T4 : tumeur perforant le péritoine viscéral ou infiltrant un organe de voisinage,

N0 : pas de métastase ganglionnaire,

Nx : ganglions non évaluables,

N1 : 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux,

N2 : 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus,

M0 : pas de métastase,

M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires).

### **Stades de la classification UICC 2002 [3]**

Stade I = pT1-T2 N0 M0 = sous-séreuse intacte sans métastase ganglionnaire,

Stade II A = pT3 N0 M0 = sous-séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire,

Stade II B = pT4 N0 M0 = séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase ganglionnaire,

Stade III A = pT1, T2, N1 M0 = envahissement ganglionnaire,

Stade III B = pT3,T4, N1 M0,

Stade III C = tous T, N2 M0,

Stade IV = tous T, tous N, M1= métastases à distance.

### **3.9. Annexes 4 et 5 : Recommandations INCa en cas de prédisposition génétique**

#### **Annexe 4**

Recommandations INCa 2009 : Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique (polypose adénomateuse familiale et polypose liée à MYH).

#### **Annexe 5**

Recommandations INCa 2009 : Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique (syndrome HNPCC/Lynch).

### **3.10. Annexe 6 : Recommandations SFED pour la polypectomie**

Annexe 6 - Recommandations SFED pour la polypectomie lors de l'endoscopie digestive basse.

### **3.11. Annexes 7 à 9 : Fiches GENMAD**

Annexe 7 - Fiche GENMAD : Conseils de prise en charge de la maladie de Lynch

Annexe 8 - Fiche GENMAD : Conseils de prise en charge de la maladie de polypose familiale liée au gène APC

Annexe 9 - Fiche GENMAD : Conseils de prise en charge de la polypose familiale liée au gène MYH

### **3.12. Annexe 10 - Remerciements aux relecteurs**

Pierre Luc Etienne (Clinique Armoricaine de Radiologie, Saint Briec), Jean-Paul Lagasse (CHR de la Source, Orléans), Jean-Louis Legoux (CHR de la Source, Orléans), Yann Parc (CHU Saint Antoine, Paris), Jannick Selves (CHU Purpan, Toulouse).

## Références bibliographiques

1. 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.
2. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of Intergroup Trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003; 21:2912-2919.
3. TNM classification of malignant tumours. UICC 6 th edition 2002. Sobin LH and Wittekind C ed. New York:Wiley-Liss;2002.
4. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):264-71. Epub 2009 Nov 30.
5. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010 Apr;46 (6):1049-55.
6. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27, HS2 : B14-B15.
7. Quirke P, Cuvelier C, Ensari A, Glimelius B, Laurberg S, Ortiz H, Piard F, Punt CJ, Glenthøj A, Pennickx F, Seymour M, Valentini V, Williams G, Nagtegaal ID Evidence-based medicine: the time has come to set standards for staging. *J Pathol*. 2010 Aug;221(4):357-60.
8. Buyse M, Piedbois P. Should DUKES' B patients receive adjuvant therapy ? A statistical perspective ; *Sem Oncol* 2001 ; 1 , suppl 1 : 20-24.
9. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17:1349-1355.
10. Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004; 22:484-492.
11. Erlichman C, Marsoni S, Seitz JF, Skillings J, Shepard L, Zee B, et al International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1356-1363.
12. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG et al. Pooled analysis of fluorouracil- based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22:1797-1806.
13. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:3395-3407.
14. 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*. the lancet Volume 370, Issue 9604, 15 December 2007 Pages 2020-2029
15. McCleary J, Meyerhardt J., Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, O'Connell M, Twelves C, Saltz L, Sargent D, The ACCENT Collaborative Group. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol* 27[15s]. 2009.
16. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3408-3419.
17. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Husseini F, Jodrell D, Koralewski P, Kroning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schuller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for

- stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2696-2704.
18. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Seay TE, Giguere JK, Marshall ME, Jacobs AD, Colman LK, Soran A, Yothers G, Wolmark N. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059-2064.
  19. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, Torri V, Mosconi P, Grilli R, 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.
  20. IMPACT investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995 ; 345:939-44.
  21. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994 ;106:899-906.
  22. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997 ;15:246-50.
  23. Moertel CG, Fleming TR, Mac Donald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
  24. 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.
  25. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer : final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8671-8
  26. André T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. For the GERCOR Group, Paris France. Bimonthly Regimen of 5-Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2) as Adjuvant Therapy in Stage II and III C olon Cancer: 4-Year Results of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2003, 21:2896-903.
  27. Andr e T, Quinaux E, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Updated results at 6 year of the GERCOR C96.1 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFufol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients (abstr 3576). *J Clin Oncol* 2005; 23 (Sup 16S): 251s
  28. Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multi-gene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in 4 large studies and results of the independent, prospectively-designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S):4000
  29. C. Twelves, W. Scheithauer, J. McKendrick, M. Nowacki, J. Seitz, G. Van Hazel, A. Wong, E. Diaz-Rubio, F. Gilberg, J. Cassidy. Capecitabine versus 5-FU/LV in stage III colon cancer: Updated 5-year efficacy data from X-ACT trial and preliminary analysis of relationship between hand-foot syndrome (HFS) and efficacy. A 274, ASCO GI 2008.
  30. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N. 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 Jun 1;25(16):2198-204. Epub 2007 Apr 30
  31. 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].
  32. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, Fields AL, Mayer RJ. 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

Aug 10;25(23):3456-61

33. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, Viret F, Becouarn Y, Bouché O, Gamelin E, Ducreux M, Conroy T, Seitz JF, Bedenne L, Kramar A. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol*. 2009 Apr;20(4):674-80. Epub 2009 Jan 29
34. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Topham C, Tabernero J, André T, Sobrero AF, Mini E, Greil R, Di Costanzo F, Collette L, Cisar L, Zhang X, Khayat D, Bokemeyer C, Roth AD, Cunningham D. 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 Jul 1;27(19):3117-25. Epub 2009 May 18.
35. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1091-7.
36. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Flejou JF, Tiret, Parc R. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004; 53:371-375.
37. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicropo F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3219-26. Epub 2010 May 24
38. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247-257.
39. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Pignatelli C, Purdie CA, Piris J, Morris R, Harrison DJ, Paty PB, Culliford A, Romans KE, Montgomery EA, Choti MA, Kinzler KW, Vogelstein B. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *Lancet* 2002 ; 359 : 219-225.
40. Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J, McLeod HL, Atkins D. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 1564-1571.
41. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, Lagorce C, Wind P, Marliot F, Bruneval P, Zatloukal K, Trajanoski Z, Berger A, Fridman WH, Galon J. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27(35):5944-51. Epub 2009 Oct 26.
42. A. Carrato, C. Köhne, L. Bedenne, I. Popov, O. Bouche, E. Gaspar, P. Rougier, U. Schubert, F. Biertz, H. Becker, for AIO/CAO, FFCD, TTD, EORTC. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO ; 24 (18S) : 3563
43. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.
44. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. 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 Jul 1;27(19):3109-16. Epub 2009 May 18.
45. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial

- of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study) *European Journal of Cancer Supplements*, Vol. 7, No 3, September 2009.
46. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, Atkins JN, Seay TE, Fehrenbacher L, Goldberg RM, O'Reilly S, Chu L, Azar CA, Lopa S, Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):11-6. Epub 2010 Oct 12.
  47. A. De Gramont, E. Van Cutsem, J. Tabernero, M. J. Moore, D. Cunningham, F. Rivera, S. Im, M. Makrutzki, A. Shang, P. M. Hoff. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 362).
  48. S. R. Alberts, D. J. Sargent, T. C. Smyrk, A. F. Shields, E. Chan, R. M. Goldberg, S. Gill, M. S. Kahlenberg, S. N. Thibodeau, S. Nair; Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 28:18s, 2010 (suppl; abstr CRA3507)
  49. Tournigand C, André T, Bachet JB, et al, for the Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators and GERCOR. FOLFOX4 as adjuvant therapy in elderly patients (pts) with colon cancer (CC): Subgroup analysis of the MOSAIC trial. Abstract 3522; ASCO 2010
  50. Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): Impact of age on disease-free survival (DFS).. *J Clin Oncol* 2010; 28(15S):3521