كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE
جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Cancer du colon stade II :

Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, facteurs pronostiques et résultats thérapeutiques avec comparaison de la survie en fonction des facteurs de mauvais pronostiques.

Expérience du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès

MEMOIRE PRESENTE PAR:

DOCTEUR EL ANSSARI SOUKAINA
Née le 26/03/1994

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION: Oncologie Médicale

SOUS LA DIRECTION DE : Professeur BENBRAHIM ZINEB

Professeur MELLAS NAWFEL

Session : Juin 2024

Remerciements

A notre maître Monsieur le Professeur NAWFEL MELLAS

Nous avons eu l'honneur d'évoluer sous votre responsabilité. Nous avons trouvé en vous des qualités humaines extraordinaires. Votre accueil, votre rigueur scientifique, votre abnégation pour la diffusion du savoir médicale, nous a fait apprendre et grandir en toute sérénité. Veuillez trouver en ces lignes l'expression de notre immense respect et notre reconnaissance éternelle.

A notre maître le professeur SAMIA ARIFI

Votre compétence, votre rigueur et vos qualités humaines exemplaires ont toujours suscité notre admiration. Nous vous exprimons notre reconnaissance pour le meilleur accueil que vous nous avez réservé. Veuillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.

A notre maître, le Professeur ZINEB BENBRAHIM

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail. Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et avons trouvé auprès de vous un conseiller et un guide d'une rigueur indéniables. Votre compétence, votre dynamique, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Nous voudrons être dignes de la confiance que vous nous avez accordé et vous prions, cher Maître, de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A notre maître le Professeur KARIMA OUALLA

Veuillez accepter, Cher Maître, l'assurance de notre estime et profond respect. Votre simplicité exemplaire et votre culture scientifique sont pour nous une source d'admiration et de profond respect. Veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et de notre reconnaissance.

A notre Maitre le Professeur LAMIAE AMAADOUR

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils. Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être. Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude. Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

PLAN

PLAN **1**
LISTE DES FIGURES 5
LISTE DES TABLEAUX 7
INTRODUCTION 10
MATERIELS ET METHODES 14
I. Matériel d'étude 15
1. Type d'étude 15
2. Population d'étude 15
2.1. Les critères d'inclusion 15
2.2. Les critères d'exclusion 15
II. Méthodes d'études 16
1. Recueil des données 16
2. Fiche d'exploitation 16
3. Analyse statistique 17
RESULTATS 18
I. Données épidémiologiques 19
1. Incidence 19
2. Age 20
3. Sexe 21
4. Antécédents personnels 22
5. Antécédents familiaux 23
II. Données cliniques 24
1. Délai de consultation 24
2. Motif de consultation 25
3. Statut de performance (OMS) 26
4. Localisation de la tumeur 27
III. Données histologiques 28
1. Type histologique 28

2. Répartition du cancer du colon selon les formes macroscopiques 29
IV. Facteurs pronostiques 30
1. Critères paracliniques (occlusion et perforation tumorale) 30
2. Critères anatomopathologiques 31
a. Statut MSI 31
b. Taille tumorale histologique 32
c. Différenciation tumorale 33
d. Nombre de ganglions examinés. 34
e. Emboles vasculaires, engrainementpéri nerveux et pN0 CTI 35
f. Répartition entre les différents facteurs de mauvais pronostiques dans notre étude 36
g. Comparaison des facteurs de pronostiques au fils des années 37
V. Données thérapeutiques 39
1. Chimiothérapie adjuvante vs surveillance 39
2. Monochimiothérapie vs bichimiothérapie 40
3. Type de chimiothérapie 41
4. Principaux effets secondaires observés sous chimiothérapie 42
VI. Survie 43
1. La survie globale dans l'ensemble de la population 43
2. Survie globale en fonction des facteurs de mauvais pronostiques 45
3. Survie sans rechute dans l'ensemble de la population 48
4. Survie sans rechute en fonction des facteurs de mauvais pronostiques 49
5. Survie sans rechute en fonction du traitement adjuvant 52
DISCUSSION 54
I. Données épidémiologiques 55
1. Incidence 55
2. Age 58
4. Antécédents personnels et familiaux 60

II. Données cliniques 65
1. Délai de consultation 65
2. Motif de consultation 66
3. Statut de performance (OMS) 66
III. Données histologiques 68
1. Type histologique et classification TNM 68
IV. Facteurs pronostiques 71
1. Occlusion et perforation tumorale 71
2. Statut MSI 72
3. Taille tumorale, différenciation tumorale, nombre de ganglions examinés, EPN , EV et pN0CTI 74
4. Classification du cancer colique stade II en fonction des facteurs de mauvais pronostiques 76
V. Données thérapeutiques 78
1. Drogues de chimiothérapies et mécanisme d'action 78
2. Chimiothérapie adjuvante 82
3. Prise en compte de l'âge dans l'indication d'une chimiothérapie adjuvante 90
4. Mesures adjuvantes 91
a. Optimisation de la chimiothérapie 91
b. Chimio prévention par l'aspirine 92
c. Activité physique 93
5. Impact des facteurs pronostiques sur la survie 93
6. Effets secondaires de la chimiothérapie 95
6.1. ACIDE FOLINIQUE +5FU 95
6.2. CAPÉCITABINE (XELODA) 98
6.3. OXALIPLATINE 101
VI. Guidelines des sociétés savantes 103
VII. Surveillance 105

CONCLUSION 110

RESUME 112

BIBLIOGRAPHIE 115

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Répartition des patients ayant un cancer du colon stade II selon les années 19
Figure 2. Répartition des patients ayant un cancer du colon stade II selon la tranche d'âge..... 20
Figure 3. Répartition des patients selon le sexe 21
Figure 4. Répartition des antécédents personnels dans notre étude 22
Figure 5. Répartition des antécédents familiaux dans notre étude 23
Figure 6. Répartition des patients selon le motif de consultation 25
Figure 7. Répartition des patients selon le statut de performance..... 26
Figure 8. Répartition des patients selon la localisation tumorale..... 27
Figure 9. Répartition des patients selon le type histologique 28
Figure 10. Le pourcentage de l'occlusion et la perforation tumorale dans la population 30
Figure 11. Le statut MSI des patients 31
Figure 12. la taille tumorale histologique des patients 32
Figure 13. La différenciation tumorale des patients..... 33
Figure 14. Répartition des différents facteurs de mauvais pronostiques dans l'ensemble de la population étudiée..... 36
Figure 15. Répartition des patients selon la prise en charge thérapeutique : chimiothérapie adjuvante vs surveillance 39
Figure 16. Répartition des patients selon le mono ou bi chimiothérapie 40
Figure 17. Courbe de survie globale dans l'ensemble de la population..... 44
Figure 18. Courbe de survie globale en fonction des facteurs de mauvais pronostiques 47
Figure 19. Courbe de survie sans rechute dans l'ensemble de la population 49
Figure 20. Courbe de survie sans rechute en fonction des facteurs de mauvais pronostiques..... 51
Figure 21. Courbe de survie sans rechute en fonction du traitement adjuvant 53

Figure 22. Taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal en France selon l'année (1990-2018)..... 56
Figure 23. Répartition des cas du cancer colorectal, selon le stade au moment du diagnostic, pour la période 2013-2017.RCGC..... 57
Figure 24. Répartition des cas incidents du cancer colorectal selon l'âge pour la période 2013-2017. RCGC..... 58
Figure 25. Répartition des cas de cancer du côlon selon le sexe, registre des cancers du grand Casablanca sur la période 2008 - 2012..... 59
Figure 26. Facteurs de risque du cancer colorectal : sujets à risque élevé, très élevé et moyen..... 63
Figure 27. GUIDELINES TNCD..... 103
Figure 28. GUIDELINES ESMO..... 104

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. La moyenne de délai de consultation au fils des années 24
Tableau 2. Répartition des patients selon les formes macroscopiques du cancer du colon 29
Tableau 3. Le nombre de ganglions examinés dans notre population 34
Tableau 4. Répartition des emboles vasculaires, engrainement péri nerveux et cellules tumorales isolées dans notre étude 35
Tableau 5. Comparaison des facteurs de mauvais pronostiques au fils des années 37
Tableau 6. Répartition des patients selon le nombre de facteurs pronostiques 38
Tableau 7. Répartition des patients selon le type de chimiothérapie 41
Tableau 8. Effets indésirables observés sous chimiothérapie 44
Tableau 9. Moyennes et médiane de la survie dans l'ensemble de la population 44
Tableau 10. Moyennes et médianes de la survie en fonction des facteurs de mauvais pronostiques 48
Tableau 11. Moyennes et médiane de la survie sans rechute dans l'ensemble de la population 48
Tableau 12. Moyennes et médianes de la survie sans rechute en fonction des facteurs de mauvais pronostiques 50
Tableau 13: Moyenne et médiane de survie sans rechute en fonction du traitement adjuvant
Tableau 14. Incidences du cancer du colon par sexe pour la période 2013-2017. RCGC 56
Tableau 15. Classification TNM (8ème édition, 2017) 65
Tableau 16. Classification TNM par stade 70
Tableau 17. Les trois niveaux de risque populationnel du dépistage du cancer colorectal 71

LISTE DES ABREVIATIONS

CCR : cancer colorectale

CC : cancer colique

ADK : adénocarcinome

CHU : centre hospitalier universitaire

HNPCC : cancers colorectaux héréditaires sans polypose

PAF : Polypose adénomateuse familiale

AEG : altération de l 'état général

ANTCD : antcédédant

TNM : Tumor, node, metastasis

OMS : Organisation mondiale de la santé

PS : performance status

MSI : instabilité des microsatellites

dMMR : déficit en mismatchrepair

MSS : microsatellites stables

ND : non disponible

pT : taille histologique

gg : ganglions

Nbre : nombre

CTI : cellules tumorales isolées

EV : emboles vasculaires

EPN : engainements péri nerveux

PAC :port-à-cath

SG : survie globale

SSR : survie sans récidive

DPD : dihydropyrimidine déshydrogénase

5FU : 5 fluoro –uracile

FA : acide folinique

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est un problème de santé publique majeur au Maroc et dans le monde. Au Maroc, il se positionne chez l'homme au 3ème rang de l'incidence des tumeurs après les cancers du poumon et de la prostate, et au 4ème rang chez les femmes après les cancers du sein, du col et de la thyroïde [1,2], avec une incidence de 8.8% et 7.5% respectivement [3], en plus, c'est le 2ème cancer digestif en termes de fréquence après celui de l'estomac [3].

Malgré les progrès tangibles réalisés ces dernières décennies dans le domaine des explorations diagnostiques, sa fréquence reste sous estimée et la mortalité élevée. Son incidence varie d'un pays à l'autre du fait des différences dans le mode de vie des populations, le type d'alimentation et la prédisposition héréditaire. Cependant, un constat est commun c'est que l'on commence à remarquer un rajeunissement de la population atteinte de ce type de cancer[3]. L'adénocarcinome représente le type histologique le plus fréquent[4].Environ 40 % des cancers colorectaux touchent le rectum et 60 % le côlon, principalement dans sa partie sigmoïde. La proportion de cancers proximaux augmente avec l'âge des patients et est plus importante chez la femme.

Les cancers colorectaux se développent le plus souvent sur des adénomes préexistants, après une période de latence de plusieurs années, ce qui les rend accessibles au dépistage et la prévention secondaire. L'alimentation est le facteur exogène de loin le plus important identifié dans l'étiologie du cancer colorectal. Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer, ouvrant

de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces [5]. La majorité (>90%) des cancers colorectaux surviennent de façon sporadique, c'est à dire en dehors de toute prédisposition génétique ou maladie inflammatoire intestinale prédisposant au cancer. Environ 25% des patients atteints de CCR auraient des antécédents familiaux de CCR, mais seulement 5 à 6% de l'ensemble des cas ont des mutations génétiques héréditaires avérées [6].

Le CCR est stadifié en fonction de l'étendue de l'atteinte des organes primaires et de la propagation métastatique aux ganglions lymphatiques ou aux organes distants [7,8]. Les patients atteints d'un cancer de stade II (absence de ganglions lymphatiques ou de métastases à distance) ont une survie à 5 ans de 75 % à 80 % lorsqu'ils sont traités chirurgicalement. Bien que la résection chirurgicale soit très efficace pour la maladie localisée, une proportion importante de patients de stade II (20 à 25 %) développe une récidive de la maladie. Le CCR peut être distingué en deux sous-groupes principaux : les cancers microsatellites stables (MSS) et les cancers microsatellites instables (MSI), respectivement. Histologiquement, les deux sous-groupes moléculaires sont similaires, mais, cliniquement, ils se comportent différemment. Les cancers MSI ont un meilleur pronostic, cependant ils répondent moins bien à la chimiothérapie [9,10].

Le traitement adjuvant du cancer du côlon de stade II reste controversé mais peut être envisagé pour les patients présentant des caractéristiques à haut risque.

L'objectif de notre étude est de rapporter les caractéristiques cliniques, les différents facteurs de mauvais pronostic et de comparer la survie globale (SG) et la survie sans récidive (RFS) en fonction du nombre de facteurs de mauvais pronostiques.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériel d'étude :

1. Type d'étude :

C'est une étude rétrospective, portant sur 191 patients atteint d'un cancer du colon stade II, colligés au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hasan II de Fès, durant une période de 13 ans s'étalant de Juin 2010 jusqu'à Juin 2023.

2. Population d'étude :

2.1. Les critères d'inclusion :

Les cas inclus dans notre étude étaient les patients :

- Agés de plus de 18 ans
- Tout sexe confondu.
- Preuve histologique d'adénocarcinome du colon
- Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.
- Et classés stade II selon la classification TNM

2.2. Les critères d'exclusion :

Les cancers du colon non adénocarcinome

- Le cancer du rectum
- Les cancers du colon stade III et IV

II. Méthodes d'études :

1. Recueil des données :

Pour la réalisation de ce travail, nous avons recruté les dossiers des patients retrospectivement.

Les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été colligées des dossiers médicaux sous leur forme informatisée (disponible dans le logiciel hosix)

2. Fiche d'exploitation :

Les paramètres recueillis à partir des dossiers médicaux ont été notés sur une fiche d'exploitation dans Microsoft Excel. Ils sont les suivants :

- Age au moment du diagnostic.
- Sexe.
- Antécédents personnel et familiaux de cancer.
- Stade OMS au moment du diagnostic.
- Date de diagnostic.
- Localisation tumorale.
- Classification TNM.
- Sous type histologique.
- Facteurs de mauvais pronostiques.
- Date et type de chirurgie.
- Date de début du traitement.
- Type de traitement systémique : chimiothérapie, immunothérapie.

- Date de rechute.
- Date de fin de traitement.
- Nombre de cycles reçus.
- Taux des marqueurs tumoraux.
- Statut mutationnel (MSI, RAS , BRAF).
- Localisation des metastases.
- Survie sans maladie.
- Survie globale.
- Date de décès.

3. Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide de Microsoft Office Excel et du logiciel SPSS version 23. Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage et les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne. L'analyse Kaplan –Meier a été utilisée pour déterminer les taux de survie globale et sans récidive. Les comparaisons des paramètres des résultats ont été calculées à l'aide de l'analyse de modélisation des risques proportionnels de Cox. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0.05$ pour tous les tests statistiques.

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique, et par le centre national de protection des données.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Incidence :

Du 1er Juin 2010 au 1er Juin 2023, 191 malades atteints d'un cancer du colon stade II selon la classification TNM ont été admis au service d'oncologie médicale de Fès. 54 malades ont été diagnostiqués entre l'année 2010-2014 versus 65 patients entre 2015-2018 et 72 nouveaux malades entre 2019-2023 (Figure1).

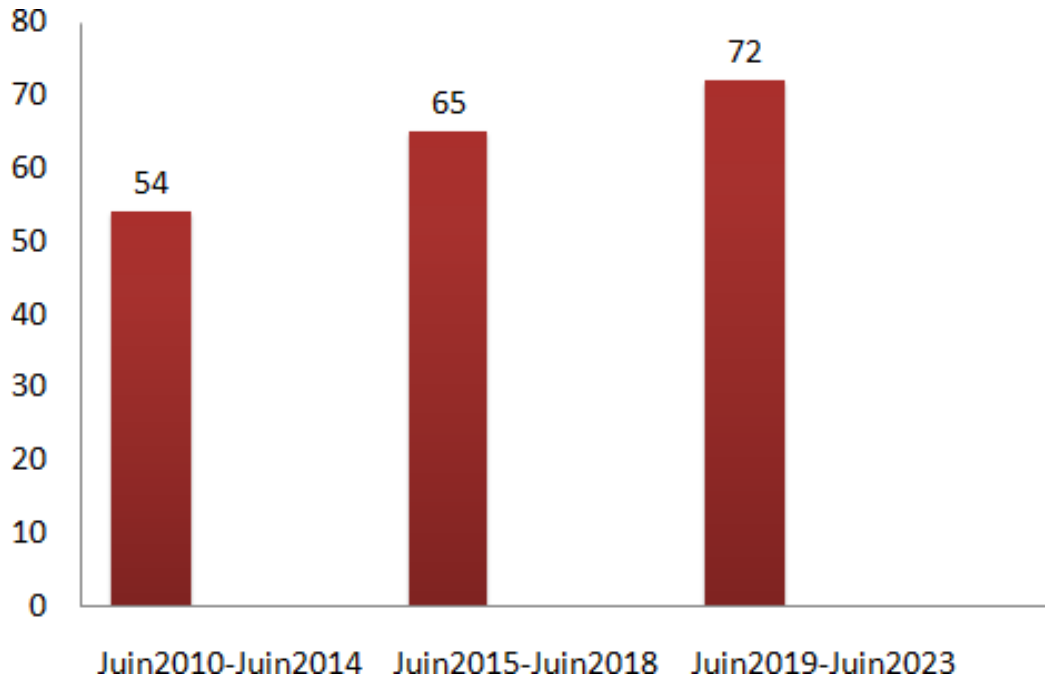

Figure 1. Répartition des patients ayant un cancer du colon stade II selon les années

2. Age :

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 58 ans avec des extrêmes allant de 20 ans à 103 ans.

La tranche d'âge majoritaire était les patients supérieurs à 60 ans avec un pourcentage de 46.5% de l'ensemble de cas recensés (Figure 2).

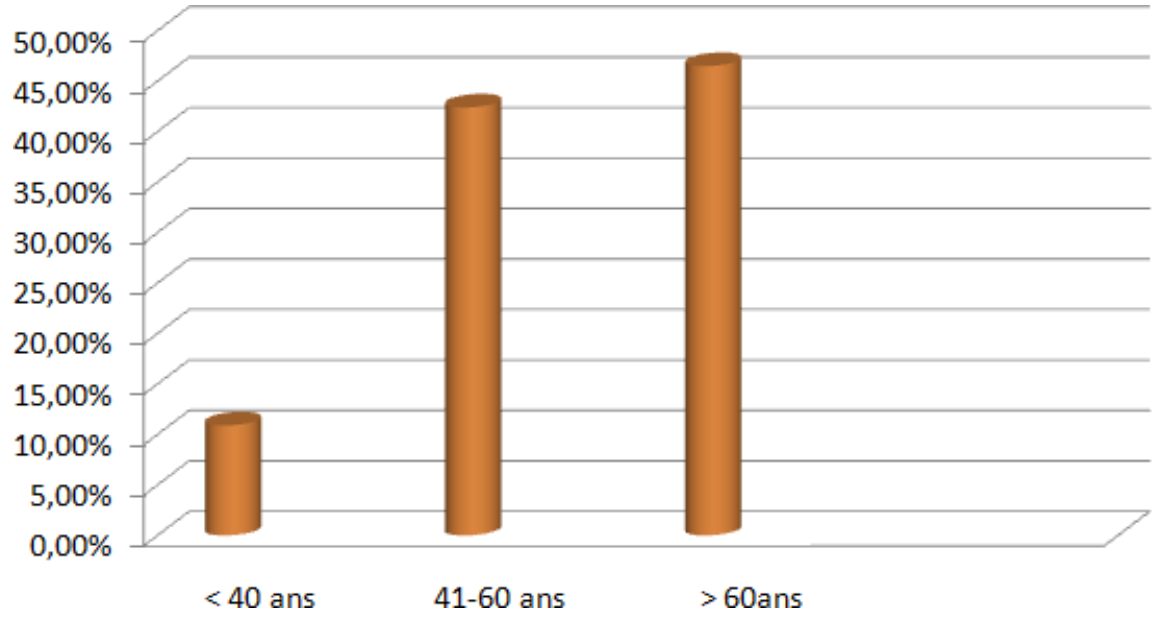

Figure 2. Répartition des patients ayant un cancer du colon stade II selon la tranche d'âge

3. Sexe :

Dans notre série, on a noté une légère prédominance masculine avec un sexe ratio (H/F) de 1.2 (Figure3).

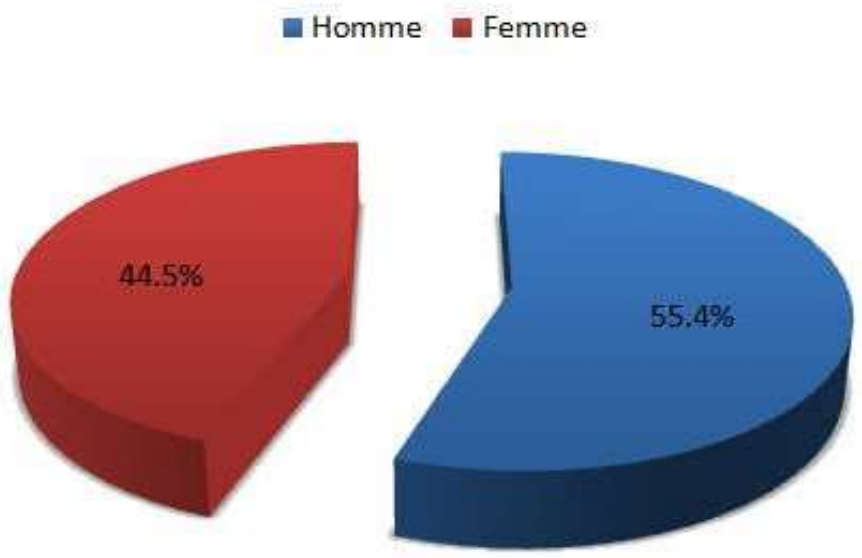

Figure 3. Répartition des patients selon le sexe

4. Antécédents personnels :

Les principaux antécédents personnels observés dans notre étude sont le tabac et la consommation excessive de la viande retrouvée chez 20 et 25 patients respectivement.

La consommation d'alcool, l'antécédent d'adénome, la maladie de crohn et l'obésité ont été objectivés chez 11, 10,5 et 6 patients respectivement.

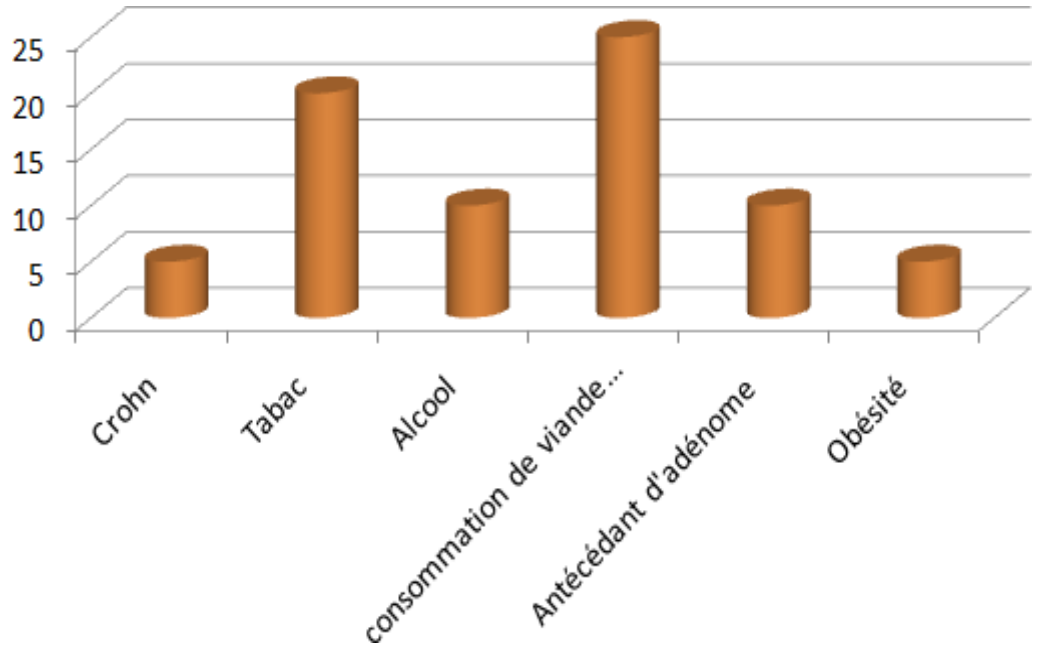

Figure 4. Répartition des antécédents personnels dans notre étude

5. Antécédents familiaux

Dans notre étude, on n'a pas observés plusieurs antécédents familiaux de cancers chez nos patients. Aucun syndrome d'HNPCC (cancers colorectaux héréditaires sans polypose) ou de polypose adénomateuse familiale n'a été détecté.

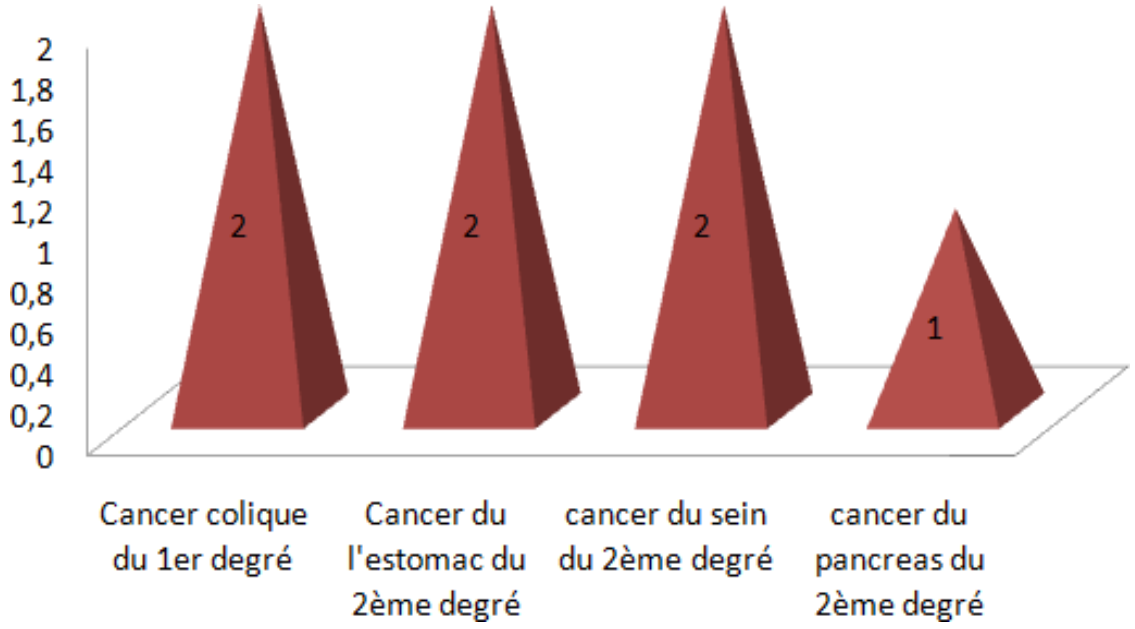

Figure 5. Répartition des antécédents familiaux dans notre étude

II. Données cliniques

1. Délai de consultation

Dans notre étude, on note un raccourcissement du délai de consultation au fils des années. Entre 2021-2023, la moyenne du délai de consultation était de 02 mois.

Années	Moyenne du délai de consultation
2010-2015	06 mois
2016-2020	04 mois
2021-2023	02 mois

Tableau 1. La moyenne de délai de consultation au fils des années

2. Motif de consultation

La symptomatologie clinique était dominée par l'arrêt des matières et des gaz, la douleur abdominale et les troubles de transit objectivés chez dans 33%, 28% et 26% des patients respectivement.

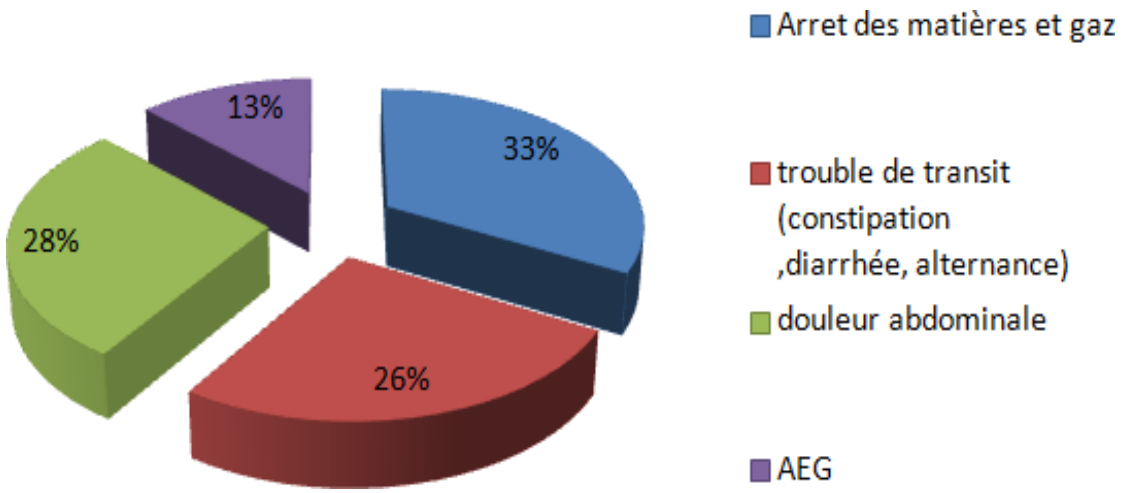

Figure 6. Répartition des patients selon le motif de consultation

3. Statut de performance (OMS)

On a observé une prédominance du statut OMS 1 dans notre population. Par contre le statut de performance 2 était objectivé surtout chez les patients âgés

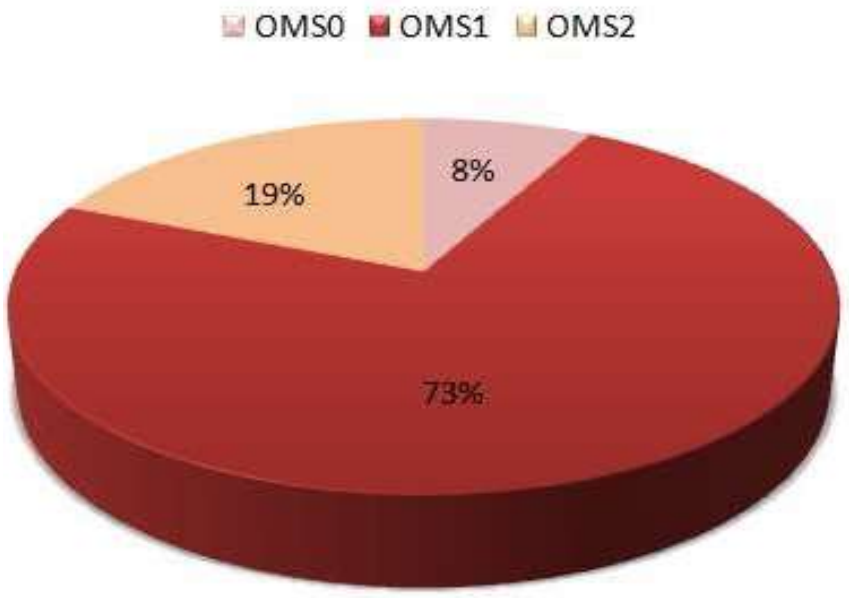

Figure 7. Répartition des patients selon le statut de performance

4. Localisation de la tumeur

La localisation tumorale la plus prédominante dans notre étude est le colon gauche.

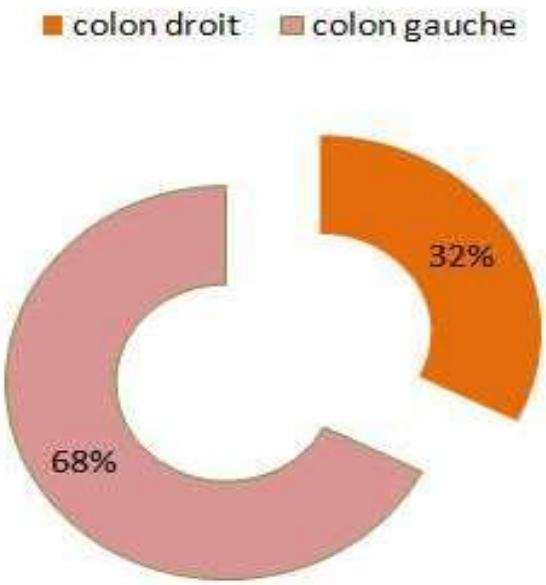

Figure 8. Répartition des patients selon la localisation tumorale

III. Données histologiques

1. Type histologique

On note une prédominance de l'adénocarcinome lieberkuhnien qui représente 87 % de la population, par rapport à l'adénocarcinome mucineux.

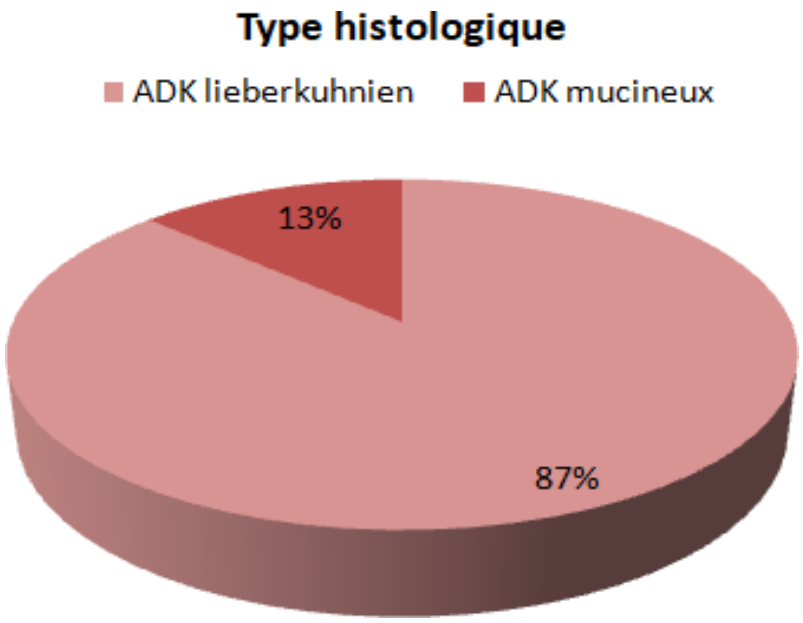

Figure 9. Répartition des patients selon le type histologique

2. Répartition du cancer du colon selon les formes macroscopiques

On note une prédominance de la forme ulcéro -bourgeonnate de 42.1% dans notre série.

Répartition du cancer colique selon les formes macroscopiques.		
Formes	Effectif(N=191)	Fréquence (p=100%)
Ulcéro-bourgeonnante	80	42,1
Sténosantes	53	28,1
végétantes	24	12,3
Ulcérées	17	8,8
Infiltrantes	10	5,2
Ulcéro-infiltrantes	7	3,5

Tableau 2. Répartition des patients selon les formes macroscopiques du cancer du colon

IV. Facteurs pronostiques

1. Critères paracliniques (occlusion et perforation tumorale)

Parmi les facteurs de mauvais pronostiques observés, on note le mode de révélation par occlusion tumorale dans 33% des patients et de perforation tumorale dans 23% des cas.

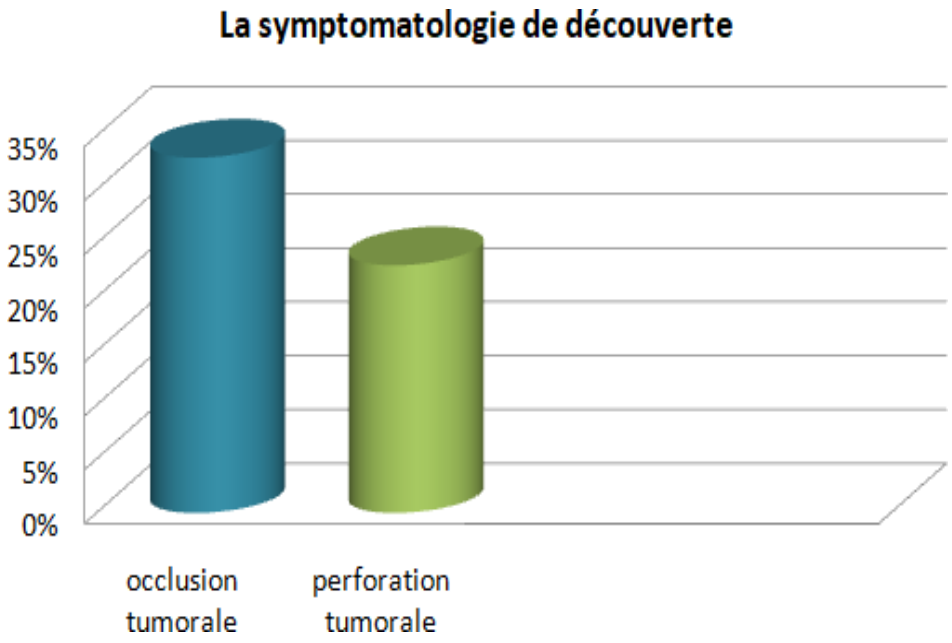

Figure 10. Le pourcentage de l'occlusion et la perforation tumorale dans la population

2. Critères anatomopathologiques

a. Statut MSI

Dans notre étude, 122 patients soit (64%) avaient un statut MSI non disponible, 53 patients (28%) avaient un statut microsatellite stable, tandis que 16 patients uniquement (8%) étaient MSI.

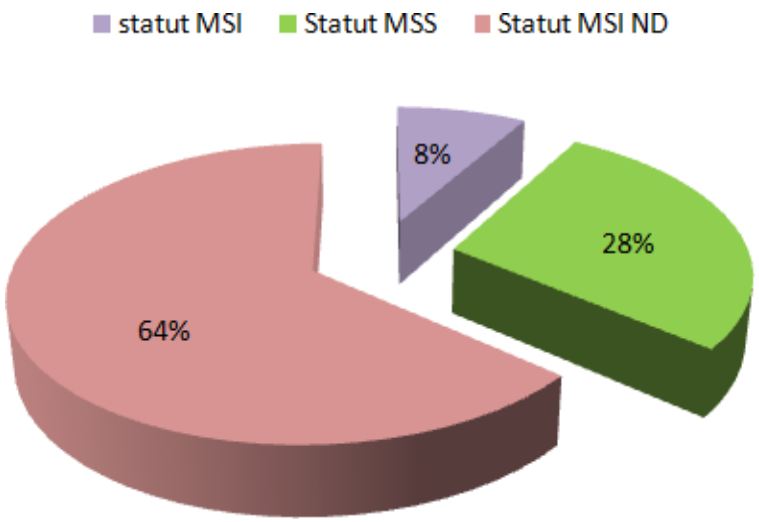

Figure 11. Le statut MSI des patients

b. Taille tumorale histologique

136 patients avaient une taille pT3 aux résultats anatomopathologiques, versus 36 patients avaient une taille pT4a, tandis que la taille pT4b a été retrouvées chez 19 patients uniquement.

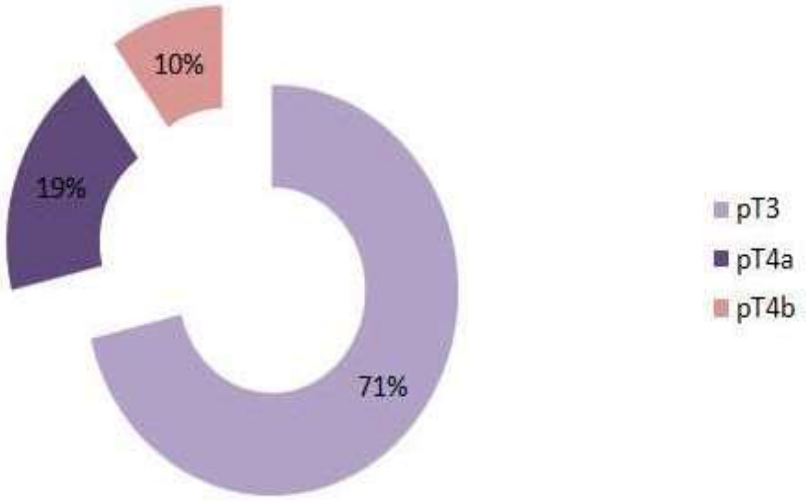

Figure 12. la taille tumorale histologique des patients

c. Différenciation tumorale

On rapporte une prédominance du caractère moyennement différencié du cancer colique retrouvée chez 60.2% des patients (N=115), vs 24.3% (N=47) patients ont une tumeur bien différencié , et 15.5% (N=29) patients ont une tumeur peu différencié.

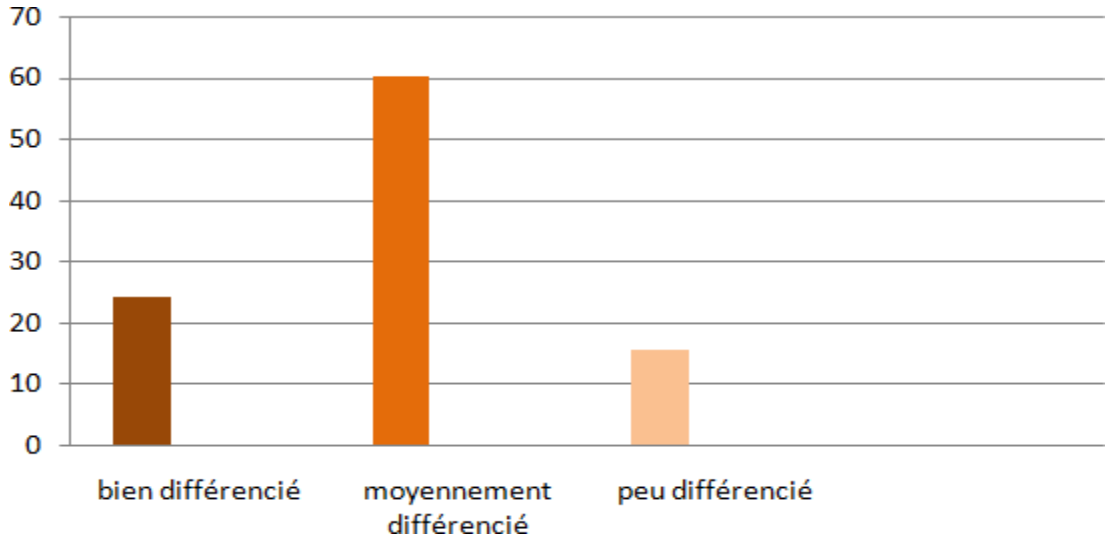

Figure 13. La différenciation tumorale des patients

d. Nombre de ganglions examinés.

Parmi les facteurs de mauvais pronostic du cancer du colon stade II, le nombre de curage ganglionnaire insuffisant. Dans notre étude, seulement 13.1% patients avaient un curage ganglionnaire < à12. On a constaté que la majorité de ces patients étaient opérés à titre externe.

Nbre de ganglions éxaminés.		
	Effectif (N=191)	**Fréquence** (p=100%)
< 12 gg	25	13.1%
>12 gg	166	86.9%

Tableau 3. Le nombre de ganglions examinés dans notre population

e. Emboles vasculaires, engrainementpéri nerveux et pN0 CTI

	Effectif	Fréquence (p=100%)
Emboles vasculaires	45	23.5%
Engainements périnerveux	31	16.2%
pN0 CTI	3	1.5%

Tableau 4. Répartition des emboles vasculaires, engrainement péri nerveux et cellules tumorales isolées dans notre étude

f. Répartition entre les différents facteurs de mauvais pronostiques dans notre étude

Les facteurs de mauvais pronostiques les plus fréquents sont l'occlusion, le statut pT4, les emboles vasculaires et la perforation retrouvés dans 33%,29%, 23.5% et 23% respectivement.

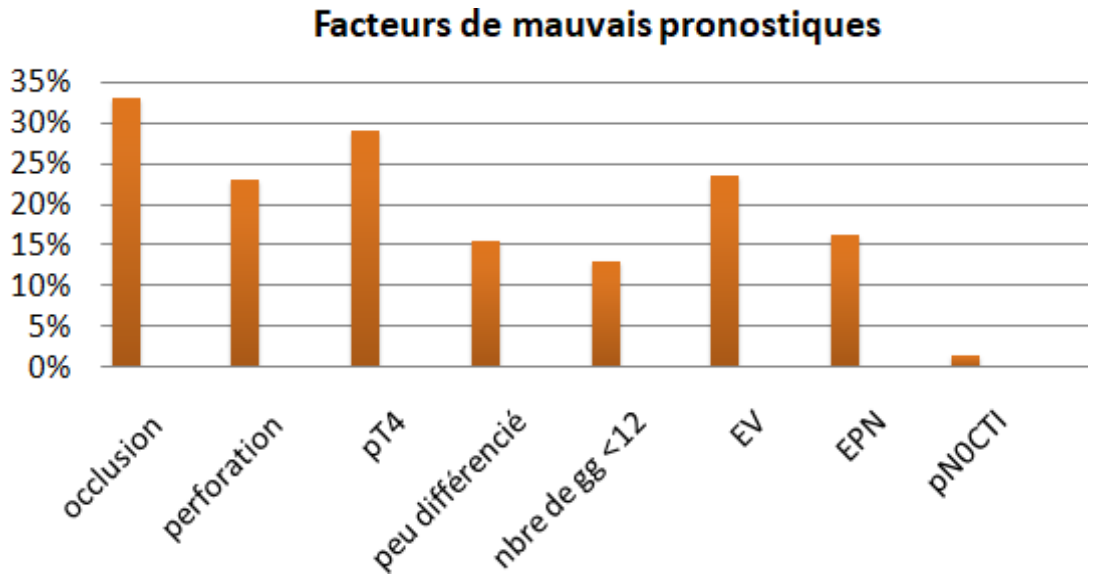

Figure 14. Répartition des différents facteurs de mauvais pronostiques dans l'ensemble de la population étudiée

g. Comparaison des facteurs de pronostiques au fils des années

On a observé une diminution du mode de révélation du cancer colique par occlusion ou perforation probablement secondaire à la rapidité de la consultation des patients. Le statut MSI est plus fréquemment recherché durant les dernières années dues à sa disponibilité au niveau du CHU. On retrouve aussi une augmentation du caractère peu différencié des tumeurs coliques au cours des dernières années.

	Groupe1(2010-2014) 54 patients	Groupe2(2021-2023) 72patients
Occlusion	28%	19%
Perforation	21%	19%
MSI	2%	7%
pT4	19%	23%
Peu différencié	5%	13.2%
Nbre de gg<12	7%	5.4%
EV	12.3%	13.3%
EPN	13.1%	14.3%
pN0CTI	———	1.4%

Tableau 5. Comparaison des facteurs de mauvais pronostiques au fils des années

h. Répartition des patients selon le nombre de facteurs de mauvais pronostiques

22 patients (11.6%) ne présentaient aucun facteur de mauvais pronostique vs 41 patients (22.6%) présentaient un seul facteur de mauvais pronostique vs 59 patients (31.1%) avaient 2 facteurs pronostiques. La présence de 3 facteurs ou plus a été rapportée chez 68 patients (35.8%).

Tableau 6. Répartition des patients selon le nombre de facteurs pronostiques

nombre de facteur de mauvais pronostiques

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	0	22	11,6	11,6	11,6
	1	41	21,6	21,6	33,2
	2	59	31,1	31,1	64,2
	3	43	22,6	22,6	86,8
	4	25	13,2	13,2	100,0
	Total	190	100,0	100,0	

Codage : 0 : aucun facteurs de mauvais pronostique /1 seul facteur de mauvais pronostique/2 : deux facteurs de mauvais pronostiques/3 : trois facteurs pronostiques/4 : plus de trois facteurs pronostiques

V. Données thérapeutiques

1. Chimiothérapie adjuvante vs surveillance

On a observé que 48% patients (N=92) ont été mis sous surveillance uniquement et 52 % patients (N=99) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante

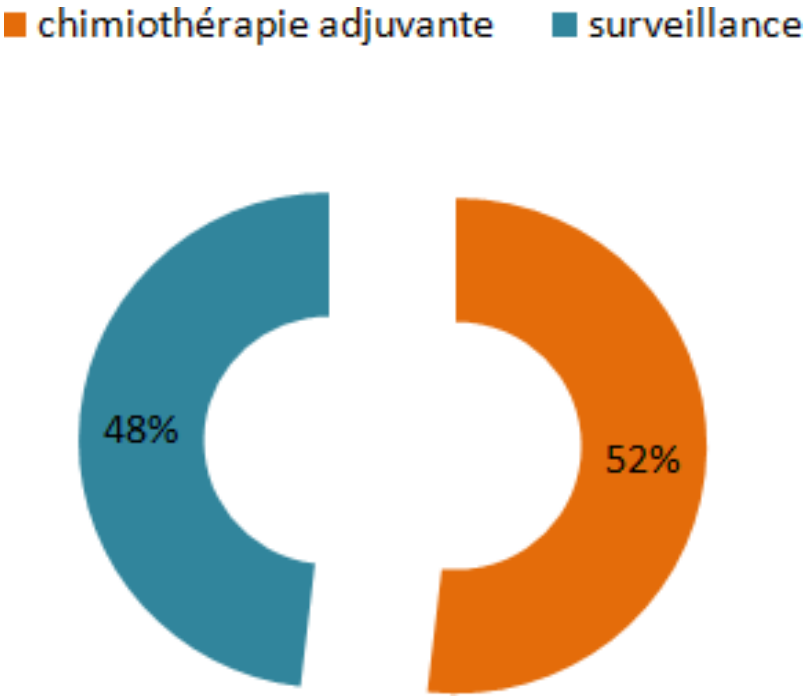

Figure 15. Répartition des patients selon la prise en charge thérapeutique : chimiothérapie adjuvante vs surveillance

2. Monochimiothérapie vs bichimiothérapie

Parmi les 99 patients qui ont reçu la chimiothérapie adjuvante, 65 cas ont reçu une bi chimiothérapie à base de FOLFOX ou XELOX, et 34 patients ont reçu une mono chimiothérapie par LV5FU seul ou XELODA. Le recours à la mono chimiothérapie était associé à l'âge, l'OMS et la présence de comorbidités.

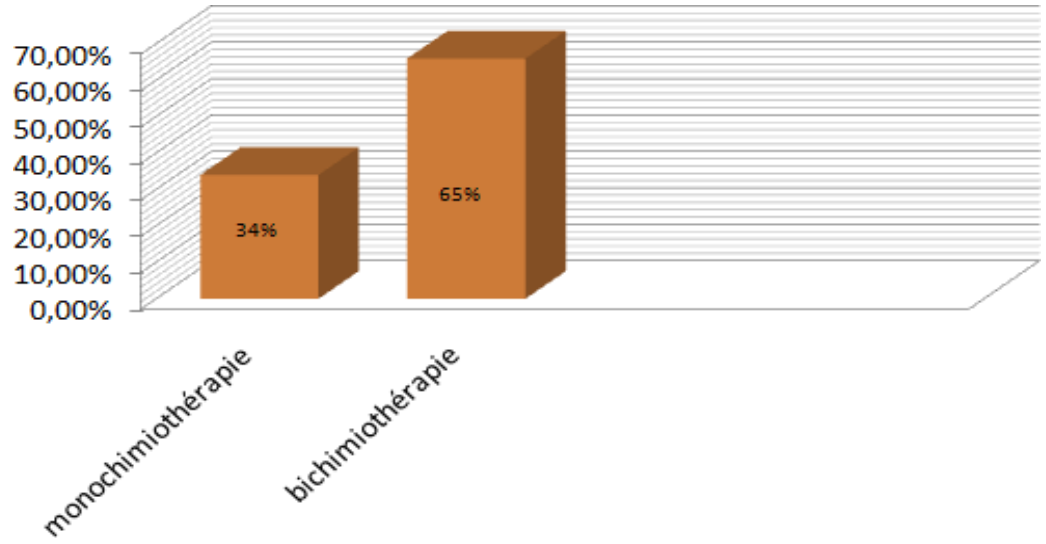

Figure 16. Répartition des patients selon le mono ou bi chimiothérapie

3. Type de chimiothérapie

Dans la population étudié, on a tendance a préféré le FOLFOX quand la bi chimiothérapie est indiquée, avec une préférence du XELODA en case de mono chimiothérapieprobablement pour éviter la mise en place de la chambre implantable (PAC).

Répartitiondespatients selon le type de chimiothérapie		
	Effectif(N=99)	Fréquence (p=100%)
FOLFOX	45	45.4%
XELOX	20	20.2%
LV5FU	10	10.1%
XELODA	24	24.2%

Tableau 7. Répartition des patients selon le type de chimiothérapie

4. Principaux effets secondaires observés sous chimiothérapie

Les principaux effets indésirables observés sous chimiothérapie étaient : la toxicité hématologique, digestive, l'asthénieet la neuropathie périphérique. Peu d'effets secondaires de grade 3 ou 4 ont été décelés.

Effets indésirables	Tous grades	Grade3/4
Atteinte hématologique		
Anémie	**72**	19
Neutropénie	**74**	16
Thrombopénie	**68**	14
Atteinte digestive		
Nausées	**65**	10
Vomissements	**45**	3
Diarrhées	**34**	5
Atteinte des cheveux		
Alopécie	**28**	___
Neuropathie périphérique	**72**	21
Asthénie	**78**	18
Stomatite	44	12
Syndrome main pied	**47**	9

Tableau8 : Effets indésirables observés sous chimiothérapie

VI. Survie

1. La survie globale dans l'ensemble de la population

Après une suivi médian 32 mois, la médiane de survie globale dans l'ensemble de la population était de 88.1 moisavec une moyenne de survie globale à 98.4mois.

La survie à 1 an = 99,4%

La survie à 3 ans = 88,6%

La survie à 5 ans = 66%

La survie à 6 ans = 61,35%

La survie à 8 ans = 47%

La survie à 10 ans = 38%

La survie à 14 ans = 17,5%

La moyenne de la survie globale est de 98,46 +/- 5,77, IC= (87,14 ; 109,8)

Tableau 8. Moyennes et médiane de la survie dans l'ensemble de la population

Moyennes et médianes pour la durée de survie

Moyenne				Médiane	
		Intervalle de confiance à 95 %			
Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure	Estimation	Erreur standard
98,460	5,777	87,137	109,782	88,567	8,870

Moyennes et médianes pour la durée de survie

Médiane	
Intervalle de confiance à 95 %	
Borne inférieure	Borne supérieure
71,181	105,952

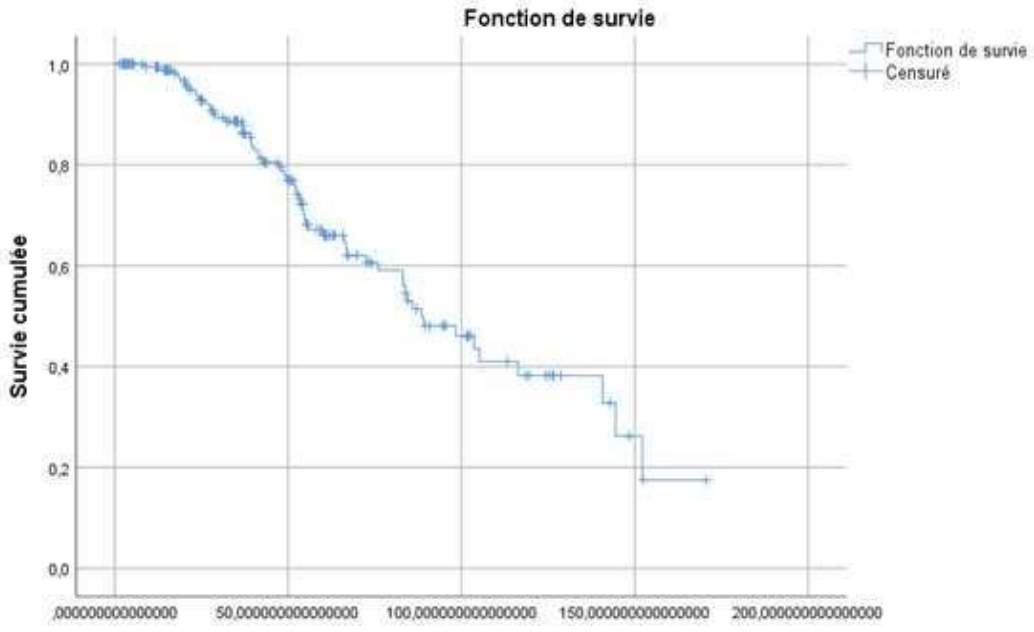

Figure 17. Courbe de survie globale dans l'ensemble de la population

2. Survie globale en fonction des facteurs de mauvais pronostiques

La comparaison de la survie globale en fonctions de facteurs de mauvais pronostiques a objectivé une diminution de la survie globale associée avec l'augmentation du nombre de facteurs de mauvais pronostiques à partir de la présence de deux facteurs pronostiques ou plusavec un p <0,001 très significatif. Aucune différence n'est objectivée dans la SG chez les patients sans ou avec un seul facteur pronostique

Comparaisons globales

	Khi-carré	Ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	67,595	4	,000

Moyennes et médianes pour la durée de survie

nombre de facteur de mauvais pronostiques	Moyenne			
			Intervalle de confiance à 95 %	
	Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure
0	125,846	11,210	103,874	147,818
1	154,505	10,395	134,131	174,880
2	97,434	8,162	81,435	113,432
3	73,438	9,242	55,325	91,552
4	44,387	7,243	30,190	58,583
Global	98,460	5,777	87,137	109,782

Moyennes et médianes pour la durée de survie

nombre de facteur de mauvais pronostiques	Médiane			
			Intervalle de confiance à 95 %	
	Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure
0	.	.	.	.
1	.	.	.	.
2	88,567	13,125	62,843	114,291
3	54,433	12,042	30,831	78,035
4	28,800	8,055	13,012	44,588
Global	88,567	8,870	71,181	105,952

Tableau 9. Moyennes et médianes de la survie en fonction des facteurs de mauvais pronostiques

Codage : 0 : aucun facteur de mauvais pronostique/1 : un seul facteur de mauvais pronostique/ 2 :deux facteurs pronostiques/3 :trois facteurs pronostiques/4 :plus de trois facteurs pronostiques

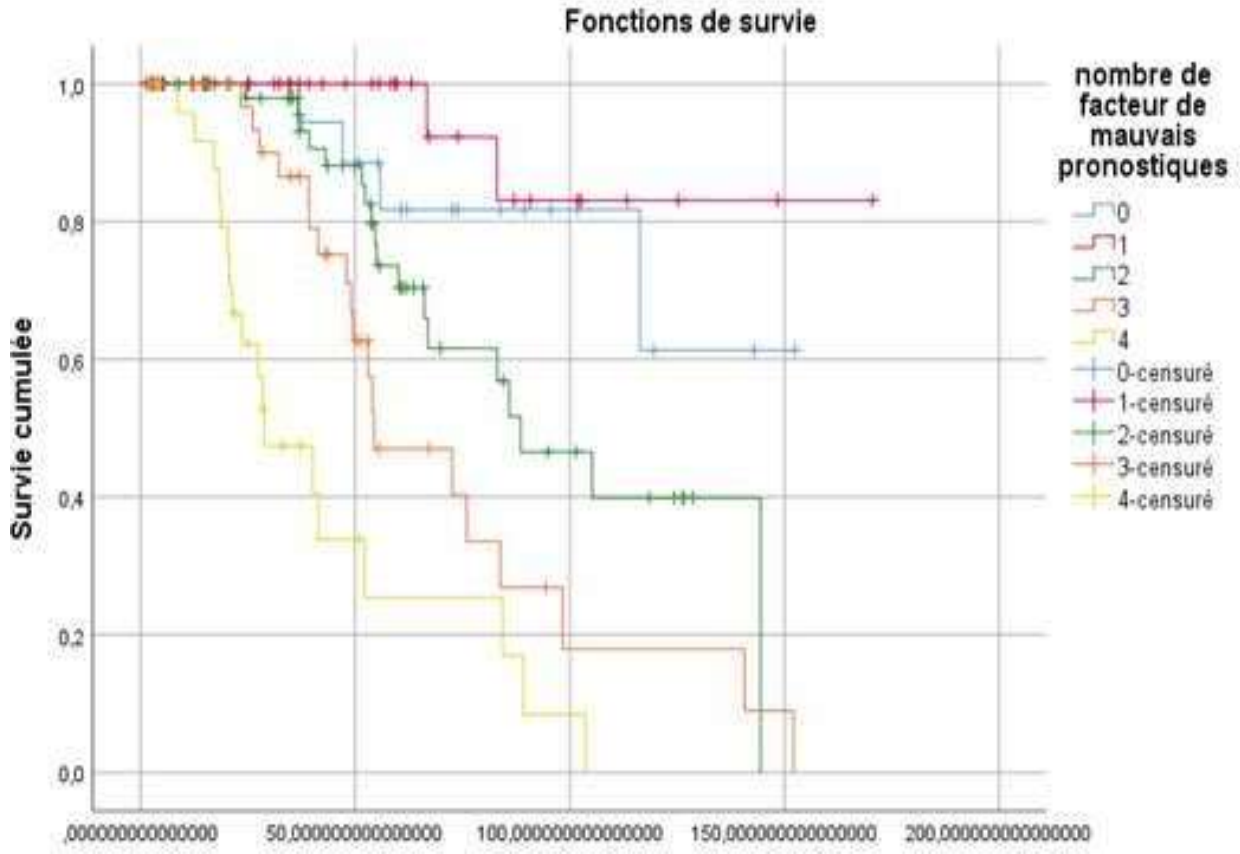

Figure 18. Courbe de survie globale en fonction des facteurs de mauvais pronostiques

3. Survie sans rechute dans l'ensemble de la population

Après un suivi médian 32 mois, la moyenne et la médiane de survie sans rechute étaient 46.5mois et 36.3mois respectivement.

La survie sans rechute à 1 an = 91,5%

La survie sans rechute à 3 ans = 51%

La survie sans rechute à 5 ans = 20,4%

La survie sans rechute à 6 ans = 14%

La survie sans rechute à 8 ans = 9,5%

La survie sans rechute à 10 ans = 5,5%

La survie sans rechute à 14 ans = 2,8%

La moyenne de la survie sans rechute est de 46,54 +/- 3,3, IC= (40 ; 53)

Tableau 10. Moyennes et médiane de la survie sans rechute dans l'ensemble de la population

Moyennes et médianes pour la durée de survie

Moyenne				Médiane	
		Intervalle de confiance à 95 %			
Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure	Estimation	Erreur standard
46,540	3,302	40,069	53,012	36,300	1,804

Moyennes et médianes pour la durée de survie

Médiane	
Intervalle de confiance à 95 %	
Borne inférieure	Borne supérieure
32,764	39,836

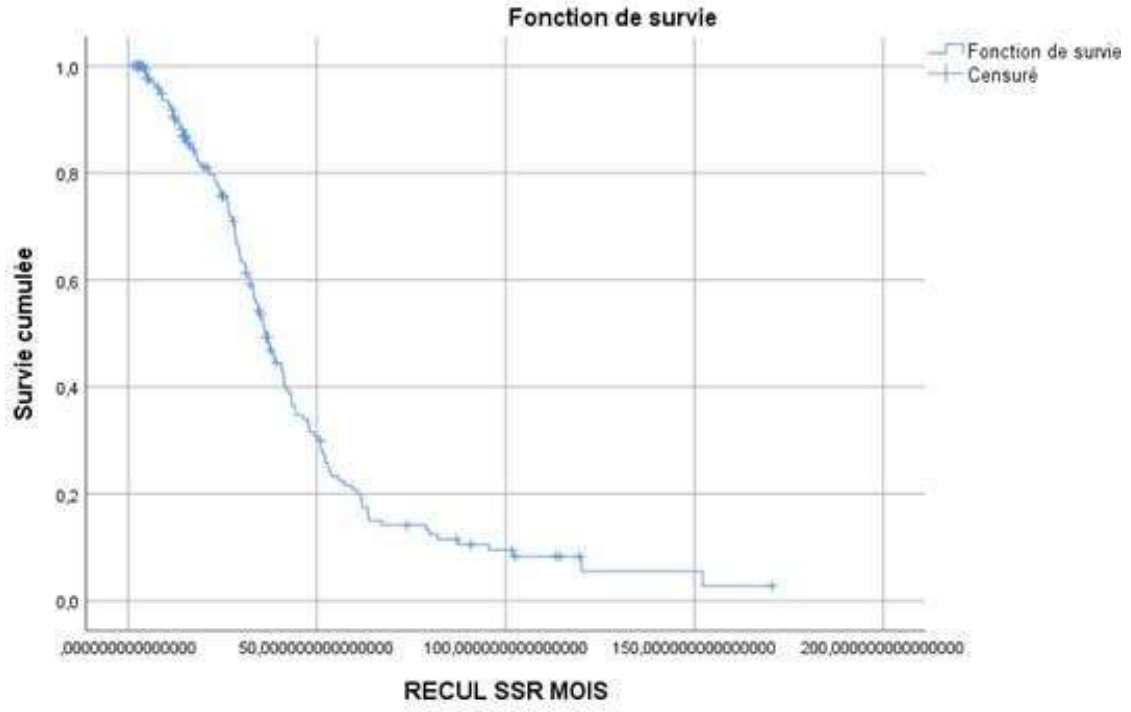

Figure 19. Courbe de survie sans rechute dans l'ensemble de la population

4. Survie sans rechute en fonction des facteurs de mauvais pronostiques

La stratification de la survie sans rechute en fonctions de facteurs de mauvais pronostiques a objectivé une diminution de la survie sans rechute associée avec l'augmentation du nombre de facteurs de mauvais pronostique à partir de la présence de deux facteurs pronostiques ou plus avec un p <0,001 très significatif. Aucune différence n'est objectivée dans la SSR chez les patients sans ou avec un seul facteur pronostique.

Moyennes et médianes pour la durée de survie

nombre de facteur de mauvais pronostiques	Moyenne			
			Intervalle de confiance à 95 %	
	Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure
0	66,064	7,225	51,902	80,225
1	87,602	11,819	64,437	110,767
2	42,562	2,719	37,233	47,891
3	31,362	4,756	22,041	40,684
4	13,965	1,663	10,706	17,224
Global	46,540	3,302	40,069	53,012

Moyennes et médianes pour la durée de survie

nombre de facteur de mauvais pronostiques	Médiane			
			Intervalle de confiance à 95 %	
	Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure
0	63,500	11,708	40,553	86,447
1	59,400	6,176	47,295	71,505
2	38,967	2,833	33,414	44,519
3	26,133	2,380	21,469	30,797
4	11,067	1,837	7,466	14,667
Global	36,300	1,804	32,764	39,836

Tableau 11. Moyennes et médianes de la survie sans rechute en fonction des facteurs de mauvais pronostiques

Codage : 0 : aucun facteur de mauvais pronostique/1 : un seul facteur de mauvais pronostique/ 2 :deux facteurs pronostiques/3 :trois facteurs pronostiques/4 :plus de trois facteurs pronostiques

Comparaisons globales

	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	183,713	4	,000

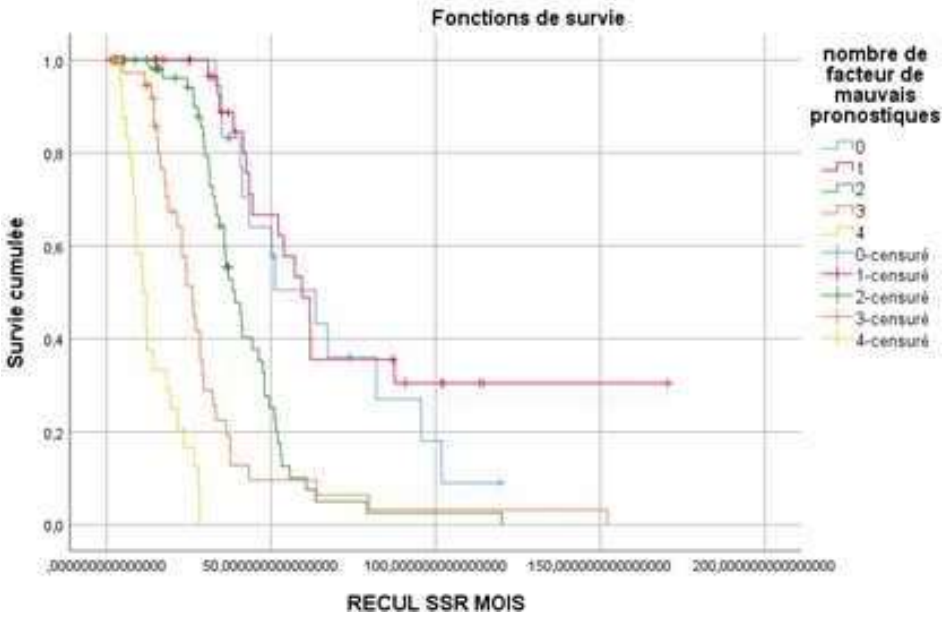

Figure 20. Courbe de survie sans rechute en fonction des facteurs de mauvais pronostiques

5. Survie sans rechute en fonction du traitement adjuvant

La médiane de survie sans rechute chez la patients mis surveillance était plus élevée que les patients ayant reçus un traitement adjuvant indépendamment de la mono ou bi chimiothérapie (50 .3 mois vs 31.mois vs 31.2 mois respectivement) avec un p significatifà 0.003 . Aucune différence en SSR n'a été objective entre la mono ou bi chimiothérapie.

Comparaisons globales

	Khi-carré	Ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	11,865	2	,003

Moyennes et médianes pour la durée de survie

	Moyenne				Médiane	
			Intervalle de confiance à 95 %			
type de chimio	Estimation	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure	Estimation	
0	63,842	6,081	51,924	75,761	50,267	
1	43,681	6,867	30,221	57,141	31,067	
2	38,723	3,438	31,984	45,463	31,200	
Global	46,540	3,302	40,069	53,012	36,300	

Moyennes et médianes pour la durée de survie

	Médiane		
		Intervalle de confiance à 95 %	
type de chimio	Erreur standard	Borne inférieure	Borne supérieure
0	5,333	39,813	60,720
1	3,936	23,353	38,781
2	2,199	26,890	35,510
Global	1,804	32,764	39,836

Tableau 13 : Moyenne et médiane de survie sans rechute en fonction du traitement adjuvant

Codage : 0 : surveillance /1:mono chimiothérapie/2:bi chimiothérapie

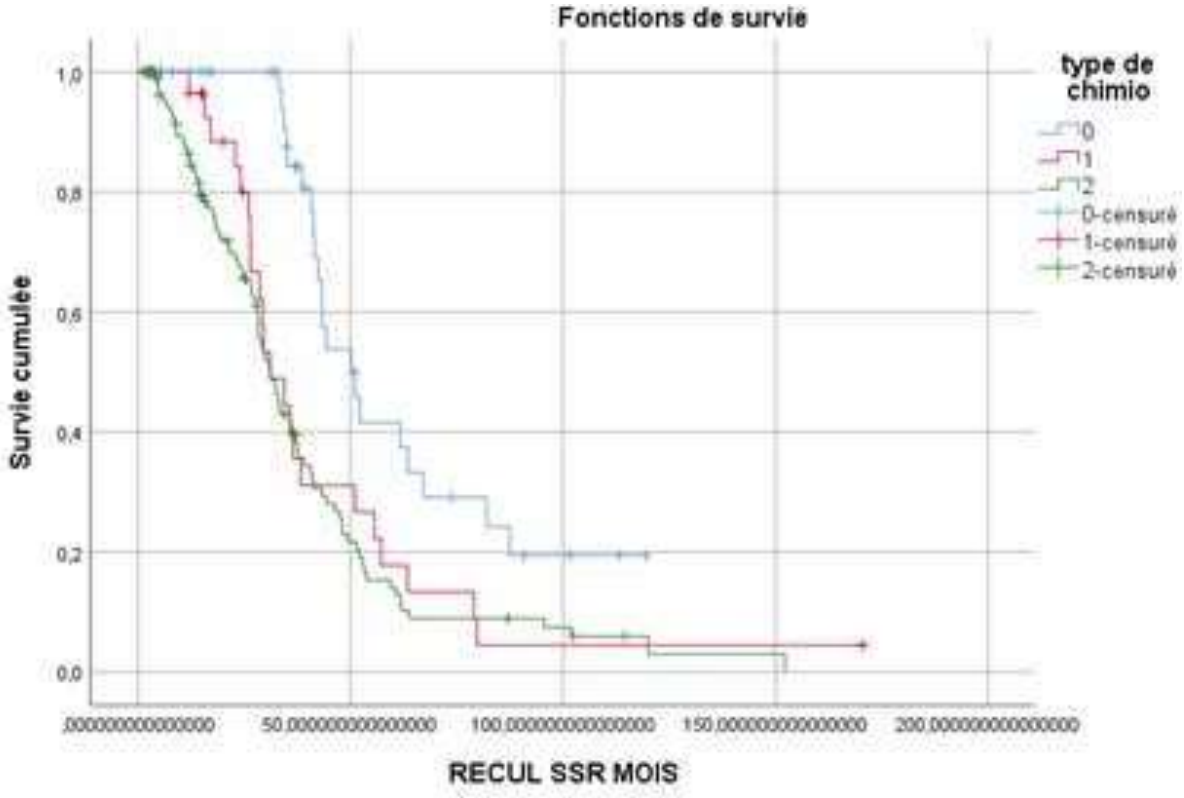

Figure 21. Courbe de survie sans rechute en fonction du traitement adjuvant

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques

1. Incidence

Le cancer colorectal est classé parmi les cancers les plus fréquents au monde (3ème rang après le cancer du sein et celui de la prostate), deuxième cancer digestif au Maroc après celui de l'estomac. Cependant son incidence dans notre pays reste moins élevée que celle des pays occidentaux (2.5 à 3.3/100 000 ha) mais rejoint celle des pays du Maghreb dont ce cancer touche les sujets jeunes dans 27% des cas [11].

En France, le cancer colorectal se situe au 3ème rang (20 % de tous les cancers) après le cancer de la prostate et celui du sein. Le nombre de nouveaux cas estimés en 2018 était de 43 000 cancers colorectaux avec 65 % de localisation colique. L'incidence de la maladie, qui avait augmenté jusqu'en 2000, s'est stabilisée à partir de 2005. Depuis, elle tend à diminuer d'environ 3 % par an. Le taux d'incidence standardisé pour 100 000 personnes-années avait augmenté annuellement, chez les hommes, de 0,3 % entre 1980 et 2015 (34,7 cas en 1980 contre 37 cas en 2015 et, chez les femmes, de 0,1 % par an (23,0 en 1980 contre 23,6 en 2015). Entre 2005 et 2012, ce taux, pour les deux sexes, a diminué annuellement de -0,3 %.Il représentait la 2ème cause de mortalité par cancer avec 17 000 décès en 2018. [12]

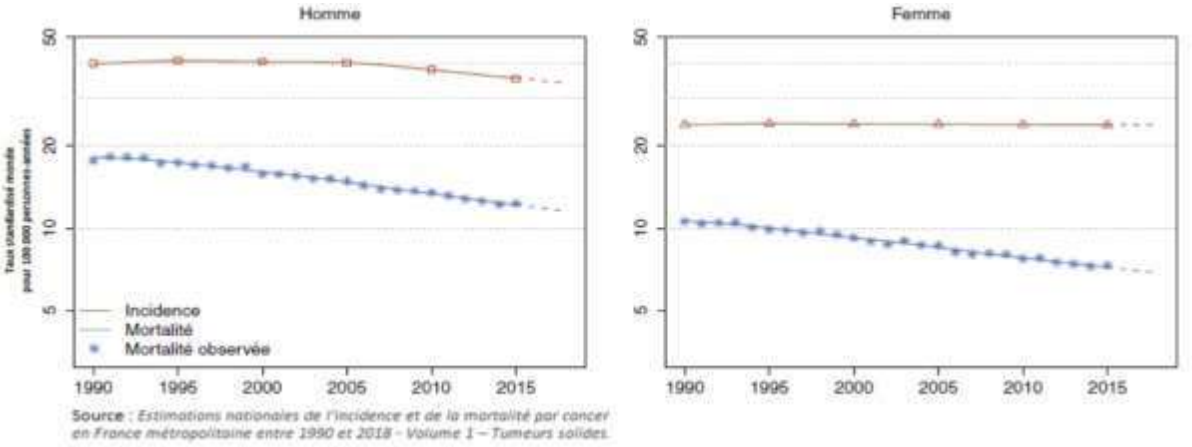

Figure 22. Taux d'incidence et de mortalité par cancer colorectal en France selon l'année (1990-2018)

Selon le registre des cancers de la région de Casablanca, le cancer du colon représente56,4 % des cancers colorectaux avec un total denouveaux cas pour la période étudiée [2013-2017] de 1069 et 4,4 % du total des cancers enregistrés touteslocalisations confondues. Son taux d'incidence brute était de 5 pour 100000 habitants, il étaitlégèrement plus élevé chez les femmes avec 5,4 versus 4,7 pour 100000 chez les hommes. L'incidence cumulée avant 75 ans était de0,6 %[1].

Tableau 12. Incidences du cancer du colon par sexe pour la période 2013-2017. RCGC

	Hommes	Femmes	Deux sexes
Cas incidents	499	570	1069
Fréquence[a] (%)	4,8	4,0	4,4
Incidence brute /100000	4,7	5,4	5,1
Incidence standardisée sur la population Marocaine /100000	4,0	4,6	4,3
Incidence standardisée sur la population Mondiale /100000	4,9	5,2	5,0
Incidence cumulée 0-64 ans (%)	0,3	0,3	0,3
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	0,6	0,6	0,6
Risque cumulé 0-64 ans (%)	0,3	0,3	0,3
Risque cumulé 0-74 ans (%)	0,6	0,6	0,6

a : proportion calculée par rapport au total des cas enregistrés en fonction du sexe

Le stade au moment du diagnostic était renseigné pour 53% des cas. Parmi les cas ou le stade a été renseigné, les stades III et IV étaient les plus fréquents. Le stade II représentait 24% de tous les stades [1] .

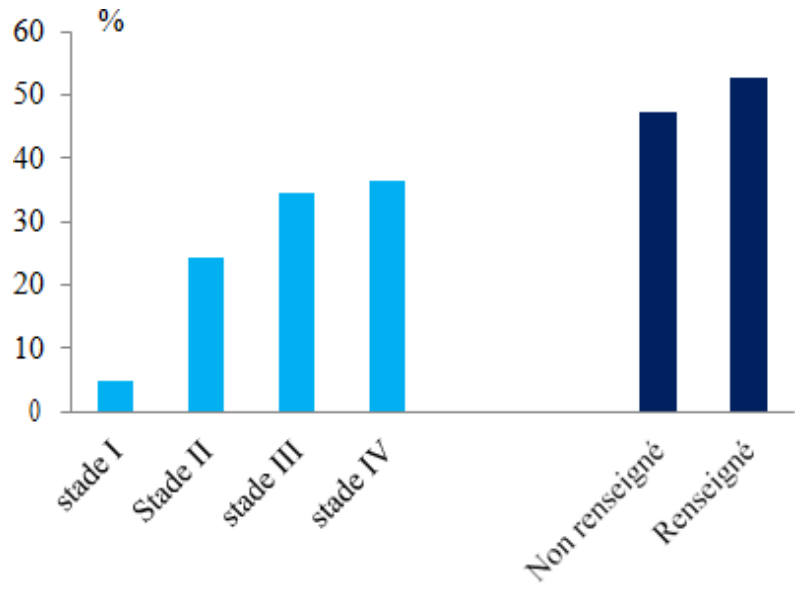

Figure 23. Répartition des cas du cancer colorectal, selon le stade au moment du diagnostic, pour la période 2013-2017.RCGC

Selon le registre de Rabat le cancer du colon stade II représentait 22.7%[13] ce qui rejoint approximativement le registre de CASABLANCA.

2. Age

Selon le registre des cancers de la région de Casablanca, en termes du nombre de cas incidents, les sujets de plus 60 ans représentaient un peu plus que la moitié des cas enregistrés (52 %) avec un pic pour la classe d'âge de 65-69 ans chez l'homme; pour lesfemmes le pic était dans la tranche d'âge 50-54ans.

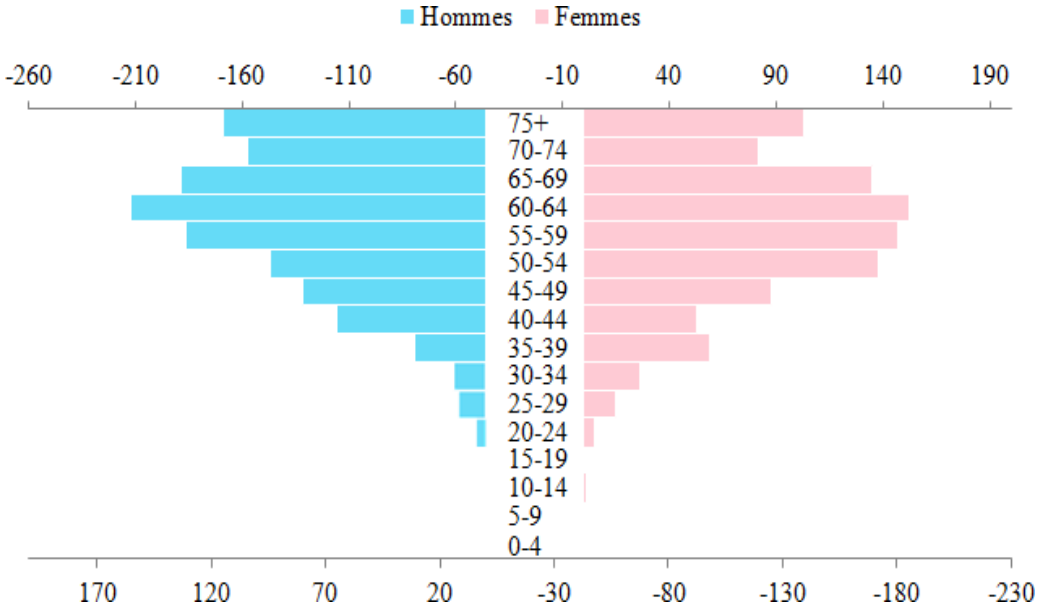

Figure 24. Répartition des cas incidents du cancer colorectal selon l'âge pour la période 2013-2017. RCGC

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 58 ans avec des extrêmes allant de 20 ans à 103 ans. La tranche d'âge majoritaire était les patients supérieur à 60 ans ce qui rejoint le registre de Casablanca. Tandis que la moyenne d'âge au diagnostic en France est plus élevée représentant 71 ans chez l'homme et 72 ans chez la femme (6).

3. Sexe :

En France, Le cancer colo- rectal est caractérisé par une prédominance masculine, avec un sexe-ratio de 1,5.

Au Maroc, selon le registre de Casablanca, la proportion de femmes était de 49,4% contre 50,6% d'hommes.[2]

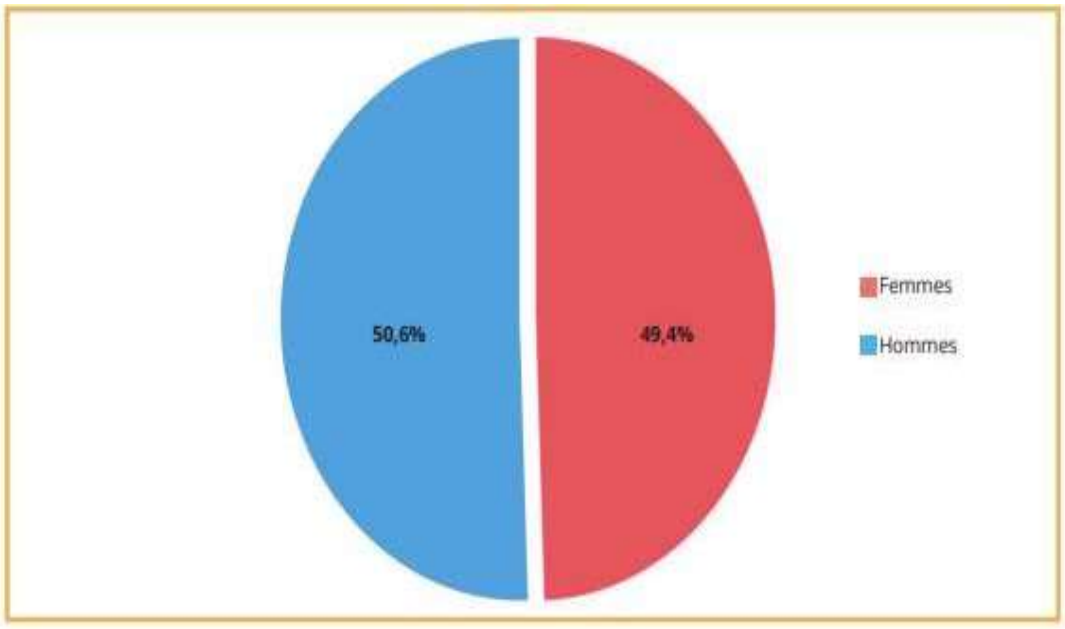

Figure 25. Répartition des cas de cancer du côlon selon le sexe, registre des cancers du grand Casablanca sur la période 2008 – 2012.

Dans une étude menée à l'hôpital militaire Moulay Ismail à Meknès sur une période de 5 ans allant du mois de janvier 2012 au mois de Décembre 2016, le sexe ratio était de 1,5[11].Par contre, on a noté une légère prédominance féminine dans une étude menée au CHU AVICENNE de RABAT avec un sexe ratio à 0.7 (14).

Dans notre série, on a noté aussi une légère prédominance masculine avec un sexe ratio (H/F) de 1.2 ce qui rejoint le registre de Casablanca et la France.

4. Antécédents personnels et familiaux :

Plusieurs facteurs de risque du cancer colorectal sont incriminés [14,15] :

- L'âge supérieur à 50 ans ;
- Les habitudes de vie : l'alimentation joue un rôle important (les fruits et légumes ont un effet protecteur contrairement à un ratio énergétique élevé et à la consommation de viande et de charcuterie en grande quantité) ; le surpoids, l'obésité et la sédentarité sont des facteurs favorisants ; le tabac et l'alcool aussi (la consommation de plus de vingt paquets-années augmente de deux à trois fois le risque d'apparition de gros adénomes) ;
- La présence de polypes ;
- Les antécédents personnels et familiaux (facteurs génétiques) ;
- Les maladies inflammatoires (maladie de crohn, rectocolite hémorragique)
- Les syndromes de prédisposition génétique, comme le syndrome de lynch et la polypose adénomateuse familiale ;

❖ Syndrome de Lynch

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 1er 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[16]. Il s'agit de critères cliniques de Bethesda élargis et/ou d'un critère moléculaire tumoral (statut MSI et/ou dMMR) nécessitant la prescription d'une consultation d'oncogénétique.

La recherche du phénotype d'instabilité microsatellitaire 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 [17]. 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 [18].

En cas de mutation de BRAF V600E ou en cas d'hyperméthylation du promoteur de MLH1, il n'est pas nécessaire d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique sauf histoire familiale évocatrice de syndrome

de Lynch (de rares hyperméthylations constitutionnelles de MLH1 existent[19].

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 PMS2, 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 , on distingue deux formes variantes du syndrome de Lynch :

- Le syndrome de Muirr 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, épendymone)

❖ Polypose adénomateuse familiale

Une 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 familliale). 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 constitutionnelle.

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[20].

Pour réaliser un dépistage organisé, l'Organisation mondiale de la santé a stratifié les patients en fonction du niveau de risque[14,21].

Les personnes à risque élevé et très élevé représentent 25 % des sujets à risque, les 75 % restants sont à risque moyen. Cette distinction est très importante pour le dépistage.[22]

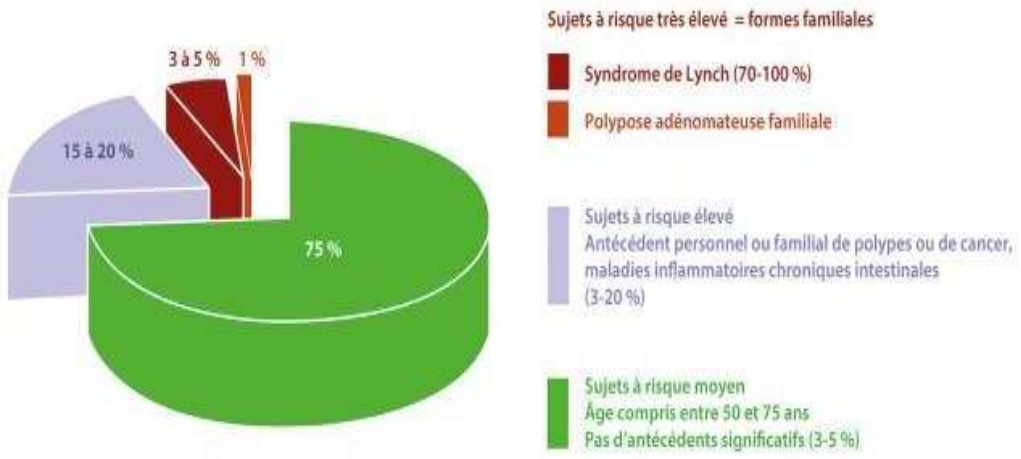

Figure 26. Facteurs de risque du cancer colorectal : sujets à risque élevé, très élevé et moyen

Niveau de risque	Moyen	Élevé	Très élevé
Personnes concernées	Population générale : 50-74 ans ; sans symptômes	Antécédent d'adénome "avancé" ou de cancer colorectal : personnel ; un parent au premier degré < 65 ans ou deux parents au premier degré (quel que soit l'âge) Antécédent personnel de maladie inflammatoire chronique intestinale : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique	Prédisposition héréditaire : polypose adénomateuse familiale, cancer colorectal héréditaire non polyposique (syndrome de Lynch)
Risque de cancer colorectal vie entière	3 à 4 %	4 à 10 %	40 à 100 %
Pourcentage des cancers colorectaux diagnostiqués	Environ 80 %	15 à 20 %	1 à 3 %

Tableau 15. Les trois niveaux de risque populationnel du dépistage du cancer colorectal

II. Données cliniques

1. Délai de consultation

La mesure des délais apparaît comme un élément de la qualité des soins, et constitue un impact direct sur le pronostic de la maladie et la prise en charge précoce. Dans une étude menée sur les délais de prise en charge des cancers du côlon dans plusieurs régions de France en 2012 a montré que délai e délai global entre la coloscopie et la première séance de chimiothérapie était en moyenne, tous cas confondus, de 10 semaines, soit 2 mois et demi [23]. Plusieurs délais influençaient ce délai de prise en charge :

- Le délai d'accès à la proposition thérapeutique postopératoire augmentait avec l'âge,
- Le mode de découverte du cancer avait une influence sur le délai entre la coloscopie et la chirurgie, celui-ci étant plus long si le cancer est découvert dans le cadre du dépistage organisé par rapport à ceux découverts sur signes d'appel
- La taille de la tumeur affectait le délai entre la coloscopie et la chirurgie et celui d'accès à la proposition thérapeutique postopératoire
- Les caractéristiques de l'établissement de première prise en charge thérapeutique avaient une influence sur les délais.
- Le sexe n'avait pas d'effet sur les délais de prise en charge.

Dans notre série, le délai moyen de consultation entre 2021-2023 consultations était de 02 mois ce qui rejoint le délai retrouvé dans la littérature internationale.

2. Motif de consultation

Les principaux signes cliniques révélateurs du cancer colique sont les troubles de transit (Diarrhée, Constipation ou alternance Diarrhée/ Constipation), amaigrissement, douleurs abdominales, vomissements et arrêt des matières et gaz. Dans notre série, la symptomatologie clinique était dominée par l'arrêt des matières et des gaz, la douleur abdominale et les troubles de transit.

Dans une étude rétrospective a porté sur 132 cas de cancers colorectaux colligés au service de chirurgie générale du CHU Avicenne de Rabat, le motif de consultation était dominée par des troubles de transit et l'amaigrissement [24].

3. Statut de performance (OMS) :

Dans notre série, la majorité des patients était OMS 1(73%), et l'OMS 2 a été observé chez seulement 19% des patients principalement des sujets âgés. Dans une étude JAPONAISE[25], qui a évalué le statut de performance en tant que facteur pronostique de la chirurgie du cancer colorectal de stade I à III chez les patients âgés, a montré que chez les patients de stade I et II, mais pas de stade III, la SG était significativement inférieure chez ceux avec ECOG-PS $\geq$ 2 que chez ceux avec ECOG-PS $\leq$ 1 et donc l'OMS préopératoire était un facteur pronostique significatif pour les patients âgés atteints de

CCR après chirurgie curative. De même dans notre étude, l'OMS a conditionné la prescription d'une mono chimiothérapie en adjuvant.

III. Données histologiques

1. Type histologique et classification TNM

Sur le plan microscopique, l'adénocarcinome lieberkuhnien représente 95% des cas dans la littérature et la forme bien différenciée est la plus fréquente dans la plupart des séries (26-28).

Les résultats trouvés dans notre série se rapprochent de ceux rapportés dans la littérature: l'adénocarcinome bien différencié représente 87 % des patients. Sur le plan macroscopique, la forme ulcéro-bourgeonnante est la plus fréquente. Elle représente 42.1% des cas, alors que la forme végétante représente 12.3% des cas.

La classification à utiliser est celle proposée par l'AJCC et l'UICC et la dernière édition (TNM 8ème édition) est applicable depuis 2017 [26]. Il est recommandé que les pathologistes précisent la classification et son année d'édition qu'ils utilisent dans leur compte-rendu (recommandation Assurance Qualité en Anatomie Pathologique)

Tx	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis[1]	Carcinome *in situ* : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculeuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures [2],[3]

Nx	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a : métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux.

M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance
	M1a : métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional(aux))
	M1b : métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine
	M1c : métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'un autre organe

Tableau 13. Classification TNM (8ème édition, 2017)

STADE	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1, T2	N0	M0
Stade II	T3, T4	N0	M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Quel que soit T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	
Stade IIIB	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	
	T1, T2	N2b	
Stade IIIC	T4a	N2a	M0
	T3, T4a	N2b	
	T4b	N1, N2	
Stade IVA	Quel que soit T	Quel que soit N	M1a
Stade IVB	Quel que soit T	Quel que soit N	M1b

Tableau 14. Classification par stade

IV. Facteurs pronostiques

1. Occlusion et perforation tumorale

La perforation tumorale et pour certains l'occlusion révélatrice sont considérées comme des facteurs de risque élevé de récidive du cancer du colon stade II.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) [27].L'obstruction était un facteur de risque indépendant de récidive locale avec un taux cumulé sur 5 ans de métastases à distance qui était plus élevé dans les cancer du colon obstructifs que dans les cancers coliques non obstructifs.

Le pronostic des CC opérés au stade de complications est plus péjoratif que les cancers opérés de façon élective [28,29], en effet, la survie à cinq ans est quatre à sept fois inférieure à celle des cancers de même stade opérés à froid. Toutefois, les données de la littérature varient qu'il s'agit d'une perforation ou d'une occlusion[30-34]. L'occlusion est un facteur de mauvais pronostique dans plusieurs cinq études multi variées [31,34-36]. Ce mauvais pronostic est expliqué essentiellement par la fréquence élevée des métastases viscérales ou péritonéales qui accompagnent les formes occlusives. Certains auteurs suggèrent que l'occlusion favoriserait l'extension tumorale lymphatique et veineuse [31,35]. Si le pronostic des CC perforés reste péjoratif dans l`immédiat du fait du sepsis, les données de la

littérature concernant le pronostic à long terme des formes opérées au stade de perforation ne sont pas parfaitement claires, seulement une étude parmi cinq études a montré un effet négatif de la perforation sur la survie [36]. La perforation tumorale reste une cause théorique de dissémination des cellules néoplasiques. Dans l`étude de Steinberg, la perforation tumorale était un facteur favorisant les récidives locorégionales sans modification de la survie [34]

2. Statut MSI

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 pronostiques. Le bon pronostic des patients opérés d'un cancer du côlon de stade II avec un phénotype moléculaire MSI et/ou immunohistochimique dMMR est un argument pour ne pas proposer une chimiothérapie adjuvante. Cet élément ne peut intervenir dans la discussion que si le statut MMR/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). Le test recommandé dans le cadre de la prise en charge des cancers du côlon est la recherche d'un statut dMMR en raison de sa valeur pronostique, théranostique 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 dMMR/MSI) [37]. 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) [38].

Parmi ces cancers de phénotype dMMR/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 en faveur d'un phénotype dMMR [39]. En cas de tumeur MSI en biologie moléculaire et dans le cadre d'une suspicion de syndrome de Lynch, une analyse immunohistochimique 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 dMMR/MSI sporadiques.

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[40,41].

Les données de la littérature sont unanimes vis à vis du bon pronostic des cancers du côlon de stade II de phénotype moléculaire dMMR/MSI [42-48]. 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. Le bon pronostic des cancers du côlon de stade II dMMR/MSI est un argument pour ne pas proposer une chimiothérapie adjuvante aux stades II pour lesquels l'indication d'une chimiothérapie est généralement discutée [46] .

3. Taille tumorale, différenciation tumorale, nombre de ganglions examinés, EPN , EV et pN0CTI

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 histo-pronostique, extension tumorale permettant de déterminer le pT/pN, ainsi que d'autres facteurs pronostiques et/ou prédictifs). Pour les tumeurs localement avancées envahissant les organes de voisinage, le caractère mono-bloc ou non de la résection doit être précisé sur les comptes-rendus opératoires et anatomopathologiques 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. L'examen d'un minimum de 12 ganglions est recommandé. 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.

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 tumorbudding), l'existence d'une perforation, les statuts RAS, MSI et BRAF. Pour certains experts, la présence d'emboles veineux, péri-nerveux et/ou lymphatiques ne peut être considérée quand il s'agit d'un seul facteur de risque comme un risque élevé.

Le caractère peu différencié de la tumeur est associé à un risque élevé uniquement en cas de tumeur MSS (les tumeurs MSI sont très souvent peu différenciées et sont de bon pronostic). La présence de cellules néoplasiques isolées dans un ganglion- T3N0(CTI) - est une situation rare qui est considérée par certains comme un facteur de risque élevé [49].

A noter que les données de la littérature sur ces facteurs de risque anatomopathologique de récidive 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.

4. Classification du cancer colique stade II en fonction des facteurs de mauvais pronostiques

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 récidive avec les fluoropyrimidines seules), il doit inciter les praticiens à séparer les tumeurs de stade II selon leur risque « relatif » de récidive :

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

Dans notre étude, les facteurs de mauvais pronostic les plus fréquents sont l'occlusion, le statut pT4, les embolies vasculaires et la perforation retrouvées respectivement dans 33 %, 29 %, 23,5 % et 23 %.

V. Données thérapeutiques

1. Drogues de chimiothérapies et mécanisme d'action

5FU :

Mécanisme d'action

- Le chef de file des anti pyrimidines est le 5-fluorouracile, c'est un analogue de l'Uracile et de la thymine
- Le 5-FU pénètre dans la cellule où il sera métabolisé en plusieurs métabolites actifs :
  - Fluorodésoxyuridine monophosphate (FdUMP).
  - Fluorodésoxyuridine triphosphate (FdUTP).
  - Fluorouridine triphosphate (FUTP) .

✶ Ces métabolites actifs perturbent la synthèse de l'ARN et l'action de la TS.

- Le métabolite FUTP du 5-FU est largement incorporé dans l'ARN, ce qui perturbe la synthèse et le fonctionnement normal de l'ARN.
- La Thymidylate synthase : enzyme clé, essentielle à la synthèse de l'ADN. Responsable de la transformation de la dUMP, en dTMP (thymidine monophosphate) qui est ensuite phosphorylé en thymidine triphosphate TTP puis incorporée dans l'ADN.

Rôle de la leucovorine :

La Leucovorine permet de potentialiser l'activité cytotoxique du 5-FU.

- Des niveaux intracellulaires élevés de folate réduit (CH2THF) sont nécessaires pour une liaison optimale de FdUMP à la TS.

- La leucovorine permet non seulement d'augmenter la concentration intracellulaire de CH2THF mais aussi de renforcer la stabilisation de son complexe ternaire avec TS et FdUMP ⇒ entraînant une inhibition prononcée et prolongée de la synthèse de l'ADN ⇒augmentation de l'effet cytotoxique.

Déficit en DPD :

Une partie des toxicités sévères des fluoropyrimidines (20% des patients), voire de décès est liée à un déficit d'activité de la principale enzyme permettant l'élimination de ces drogues, la dihydropyrimidine déshydrogénase ou DPD, entraînant chez ces patients un surdosage en 5-fluorouracile pour une dose standard.

-Les déficit complets en DPD sont rares (entre 0,01 % et 0,5 % des patients) mais un déficit partiel peut exister chez 3 à 15 % des patients. Pour éviter ces toxicités, les recommandations sont en faveur de la recherche systématique.

-Le déficit en DPD peut être diagnostiqué par:

- Génotypage.
- Mesure de l'uracilémie (concentration plasmatique de l'uracile).

===>Le risque de toxicité sévère augmentant lorsque l'uracilémie augmente.

Posologie :

- LV5FU:

  AF. 400 mg/m2 puis 400 mg/m2 de 5FU bolus en 10 min puis 2400 mg/m2 de 5FU en perfusion continue de 44h dans une pompe portable. (Tous les 15j).

- En association à d'autres cytotoxiques :

  FOLFOX: LV5FU + oxaliplatine 85 mg/m2.

XELODA

Prodrogues du 5-FU qui est bio-transformées en 5-FU par différentes voies métaboliques

Mécanisme d'action :

- La capécitabine traverse la barrière intestinale sans y subir de dégradation puis est métabolisée au niveau hépatique en 5'déoxy-5-fluorocytidine (5'-DFCR) par la carboxylesterase, puis en 5'déoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) par la cytidine désaminase dans le foie et les tissus tumoraux. L'étape finale qui aboutit à la formation du 5-FU se fait préférentiellement au niveau tumoral car elle est médiée par la thymidine phosphorylase qui est surexprimée dans les cellules tumorales.
- La capécitabine et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine (95 % de la dose administrée).

Posologie : par voie orale.

- Présentation : CP. de 150 et 500 mg.

- Le schéma d'administration retenu dans le cancer colorectal est de 2000 mg/m2/j en 2 prises (30 min après le repas) pendant deux semaines, suivies d'une semaine de repos.

Adapatation de dose :

- La toxicité due à l'administration de Xeloda peut être contrôlée par un traitement symptomatique et / ou par une modification de la posologie (interruption du traitement ou réduction de la dose). Une fois la dose réduite, celle-ci ne devra pas être augmentée ultérieurement.
- La capécitabine est CI en cas d'insuffisance hépatique sévère.
- En cas d'insuffisance rénale:
  - CI si clc inf à 30 ml/min
  - Si clc entre 30 et 50 ml/min: réduction de la posologie à 75%.

Interactions :

- IPP : CI car ils ↙ l'absorption de la capécitabine.
- Anticoagulants: ↗ l'effet AC des coumariniques, lié à l'inhibition de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450 par la capécitabine: surveillance de l'INR.
- Leucovorine: Pas d'effet sur la pharmacocinétique de la capécitabine et de ses métabolites, mais la toxicité de la capécitabine peut être intensifiée par la leucovorine.

OXALIPLATINE :

Mécanisme d'action :

- L'oxaliplatine est un complexe de platine avec un ligand diaminocyclohexane (DACH) et un ligand oxalate liés au platine. L'oxaliplatine, hydrolysé au niveau des groupements oxalates, forme un métabolite actif différent en raison de la présence d'un cycle DACH, le distinguant ainsi du cisplatine et du carboplatine. L'oxaliplatine est classé comme un DACH platine
- L'oxaliplatine frome à proximité de l'ADN, des liaisons covalentes avec différentes bases, tout particulièrement avec l'azote 7 de la guanine, formant des adduit platine guanine. Les adduits constitués de DACH platine, correspondant à l'oxaliplatine, ont une structure différente de ceux correspondant au cisplatine et au carboplatine et provoquent une courbure supérieure. De façon générale, ces adduits vont perturber les phénomènes de réplication et transcription de l'ADN.

Posologie : dose unique/ 2semaines (85 mg/m^2) ou /3semaines (130 mg/m^2), seul ou en association

2. Chimiothérapie adjuvante :

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[50]. Ainsi certains stades II à risque «

relatif » élevé de récidive sont de moins bon pronostic de certains stade III à faible risque [51,52].

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) [53].

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 [54]. Les résultats des différentes méta-analyses publiées ne sont donc pas concluants en raison de leurs résultats contradictoires [53-57]. Globalement, il existe une tendance en faveur d'un bénéfice en survie sans récidive 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 [58] .

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 récidive 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 une 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 est un argument pour ne pas proposer une chimiothérapie adjuvante. Cet élément ne peut intervenir dans la discussion que si le statut MMR/MSI est disponible dans un délai compatible avec la mise en place d'une chimiothérapie adjuvante.

Les facteurs pronostiques associés au risque de récidive qui ressortaient de façon significative en analyse multivariée étaient le statut pMMR/MSS versus dMMR/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 [59].

L'étude MOSAIC qui a inclus des patients de stade II et III a comparé une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX4 au LV5FU2 [60-63]. 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 entrainait 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) [62].

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 récidive[64-66]. Les cancers de stades II à risque « relatif » élevé de récidive 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, emboles vasculaires ou engainements péri-nerveux. Les patients ont été traités majoritairement par CAPOX (62 %). La tolérance neurologique était significativement en faveur d'un traitement de 3 mois. Les résultats de survie sans récidive 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 récidive 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 récidive 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 récidive supérieure avec 6 mois de FOLFOX versus 3 mois (survie sans récidive 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'oxalipatine est discutée pour un cancer du côlon de stade II à risque « relatif » élevé de récidive, 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 pMMR/MSS avec plusieurs des facteurs de mauvais pronostic) de récidive sont de moins bon pronostic que certains stades III à faible risque de récidive 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[67].

La détermination du statut MMR/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 dMMR/MSI est un argument pour ne pas proposer une chimiothérapie adjuvante aux stades II pour lesquels l'indication d'une chimiothérapie est généralement discutée [46].

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 MMR/MSI du cancer.

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[68-74].

La valeur pronostique de CDX2 a été rapportée avec des résultats qui doivent être confirmés [75,76] en particulier pour les stades II [77].

L'importance pronostique des mutations RAS et BRAF V600E, établie pour les stades III doit être validée pour les stades II [78,79].

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 [80]. 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 [81]. D'autres scores histopronostiques ont également été évalués avec des résultats également intéressants [77,82,83].

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 (ConcensusMolecularSubtype - 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) [84,85].

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 récidive au

moyen de ces paramètres. Par conséquent leur utilisation en pratique courante ne peut pas être recommandée.

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 muté, dMMR/MSI, HER2 amplifiées, KRAS G12C muté… [86].

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 récidive et à la survie globale et pour monitorer une chimiothérapie adjuvante [87-94]. 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 stades II [95].

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. 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 gain de 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, avec néanmoins très peu de patients de plus de 80 ans dans ces études [96,97]. 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[58].

Chez les patients de plus de 70 ans, le bénéfice de l'ajout de l'oxaliplatine au 5-FU n'est pas établi [67,98,99]. 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.

4. Mesures adjuvantes

a. 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 [100]. 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 [101,102]. 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[103-106].

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 [107] :

- 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. L'association raltitrexed et oxaliplatine est une option après évaluation du rapport bénéfice/risque.
- 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 de pharmacologie 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.

b. Chimio prévention par l'aspirine

Deux études basées sur l'analyse rétrospective de patients inclus dans des études prospectives ainsi qu'une méta-analyse montrent que le traitement par aspirine des patients opérés d'un cancer colorectal de stade II-III avec une mutation tumorale activatrice du gène PI3KCA (qui code la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphonate 3-kinase impliquée dans la voie de

signalisation PI3kinase) augmente significativement la survie sans récidive et la survie globale [108-111]. 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 [108]. Le niveau de preuve est encore insuffisant pour affirmer l'intérêt de l'aspirine à faible dose en adjuvant. Des études prospectives sont actuellement en cours pour le valider telle que l'étude ASPIK French-PRODIGE 50 dans les stade II ou III [112].

c. 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[113-116], association confirmée dans l'essai de phase III CALGB/SWOG 80702 au sein duquel était nichée une étude de cohorte prospective [117]. Des recommandations françaises sont publiées sur l'activité physique et la nutrition chez les patients pris en charge pour un cancer digestif [118].

5. Impact des facteurs pronostiques sur la survie

Une étude faite aux Pays-Bas qui a évalué la survie des patients ayant un cancer du colon stade II avec des facteurs de mauvais pronostiques et qui

ont reçu une chimiothérapie adjuvante, a montré que le stade pathologique T4 était le seul facteur de risque connu pour lequel l'administration d'une chimiothérapie adjuvante était associée à une survie globale et relative plus élevée [119].

Ce résultat est contraire aux résultats d'une étude précédente avec la base de données SEER Medicare dans laquelle aucun bénéfice de survie à 5 ans chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II traités par chimiothérapie adjuvante n'a été démontré [120]. Plus récemment, Kumar et al. xa analysé la survie globale et la survie sans récidive (RFS) de 1 697 patients atteints d'un cancer du côlon de stade II, en comparant les patients à risque élevé (76 %) et à risque faible (24 %). Parmi les 373 patients à haut risque recevant une chimiothérapie adjuvante, seuls les patients présentant une tumeur pT4 ont présenté une amélioration constante et significative de la survie globale et survie sans récidive [121]. Cependant, dans une étude rétrospective de Hatano et al englobant les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II, dont les deux tiers étaient traités par chimiothérapie adjuvante, l'obstruction, la perforation et la tumeur pT4 ont été identifiées comme facteurs de risque indépendants de survie sans maladie. Le taux de survie sans maladie n'était pas associé à la chimiothérapie adjuvante dans le sous-groupe présentant des facteurs de risque élevés [122].

Aucune donnée dans la littérature n'a montré l'impact du nombre de facteurs de mauvais pronostiques sur la survie globale et survie sans récidive. Dans notre étude, La comparaison de la survie globale et survie sans rechute en fonctions de facteurs de mauvais pronostiques a objectivé une

diminution de la SG et SSR associée avec l'augmentation du nombre de facteurs de mauvais pronostique à partir de la présence de deux facteurs pronostiques ou plus avec un p <0,001 très significatif. Aucune différence n'est objectivée dans la SG et SSR chez les patients sans ou avec un seul facteur pronostique.

6. Effets secondaires de la chimiothérapie

Les effets secondaires de la chimiothérapie dépendent surtout du type de médicament, de la dose administrée, des effets des autres traitements et des comorbidités.

6.1. ACIDE FOLINIQUE +5FU

Les effets secondaires les plus fréquents sont : diarrhées, stomatite, mucite, myélosuppression modérée, érythrodysesthésie palmoplantaire.

Le FLUORO-URACILE :

- Toxicité dose-dépendante et variable en fonction du schéma d'administration. Elle touche essentiellement les épithéliums à renouvellement rapide (épithélium digestif et tissu hématopoïétique). Elle se traduit par une diarrhée, une stomatite et une myélosuppression modérée dont le nadir se situe aux alentours de 10 jours après l'injection. Certains malades atteints d'un déficit congénital partiel en DPD peuvent développer des toxicités sévères hématologiques et des muqueuses. A l'exception des cas rares de déficit en DPD, le 5-FU est une drogue extrêmement bien tolérée, notamment avec le schéma LV5FU2, avec des taux de toxicités sévères (neutropénie, mucite, diarrhée) inférieurs à 5 %[123].

- Affections hématologiques et du système lymphatique : Toxicité hématologique modérée : leucopénie et thrombopénie et rares anémies.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Sécheresse de la peau, coloration brunâtre des trajets veineux, syndrome main-pied (surtout en cas de perfusion lente), photosensibilisation
- Affections oculaires: Conjonctivite, larmoiement, voir ulcération cornéenne.
- Troubles gastro-intestinaux: Diarrhées, stomatite et mucite parfois nausées, vomissements.
- Troubles neurologiques : ataxies cérébelleuses.
- Toxicité cardiaque : quelques précordialgies, modifications transitoires de l'ECG et exceptionnellement un infarctus du myocarde, le plus souvent lors de la première cure et plus précocement vers le deuxième ou troisième jour. Chez les patients présentant des antécédents cardiaques, alcooliques et/ou tabagiques, il conviendra de pratiquer une surveillance cardiaque au cours des 3 premières cures de 5 FU, lors d'une perfusion continue.

Le LEVOFOLINATE de calcium.

- Troubles généraux et réactions au site d'injection Peu fréquent (0,1-1%): de la fièvre a été observée après l'administration d'une solution injectable de folinate de calcium
- Troubles psychiatriques : Rare (0,01-0,1%) : insomnies, agitation et dépression après de fortes doses.
- Troubles gastro-intestinaux Rare (0,01-0,1%) : troubles gastro-intestinaux après de fortes doses.
- Troubles neurologiques Rare (0,01-0,1%) : augmentation de la fréquence des crises chez les épileptiques.[124]

ACIDE FOLINIQUE ET 5 FU

L'administration de lévofolinate de calcium doit être faite avant celle du 5-fluorouracile et par voie veineuse exclusivement

Avec une surveillance de la calcémie : supplémentation en cas d'hypocalcémie.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Toxicités sévères non hématologiques, notamment le syndrome mains-pieds, plus fréquentes chez les malades âgés de plus de 70 ans (1). A l'exception des leucopénies, les effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées, stomatite) ne sont pas plus fréquents chez les malades âgés. Le lévofolinate de calcium peut potentialiser les risques toxiques du 5-fluorouracile, en particulier chez les personnes âgées et les patients affaiblis. Les manifestations les plus fréquentes sont des leucopénies, des mucites,

des stomatites et/ou des diarrhées, qui peuvent être dose-limitantes.[125,126]

Interactions médicamenteuses

Interféron alpha : entraine l'augmentation de la toxicité gastro-intestinale du fluoro-uracile.

Anticoagulants :augmenter la fréquence de surveillance INR

La cimétidine : peut augmenter la concentration sanguine du Fluoro-Uracile[127].

6.2. CAPÉCITABINE (XELODA)

Les effets secondaires les plus fréquents sont : l'anorexie, asthénie, neutropénie, anémie, diarrhées, stomatite, mucite et le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire[128].

- Toxicités doses limitantes et réversibles : pour le syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, diarrhées, vomissements, nausées, douleurs abdominales et stomatite.
- Altération de l'état général :anorexie, asthénie, diminution de l'appétit, malaises
- Affections hématologiques :neutropénie, anémie
- Affections gastro-intestinales : diarrhées (sévères possibles), vomissements, nausées, douleurs abdominales, constipation, douleur épigastrique, dyspepsie, flatulence, sécheresse de la bouche, selles impérieuses, hémorragie gastro-intestinale, déshydrations
- Affection des muqueuses : sécheresse buccale, stomatite, mucite

- Affections de la peau et du tissu sous cutané: syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire, alopécie, érythème, sècheresse cutanée, prurit, hyperpigmentation cutanée, éruption maculaire, desquamation cutanée, dermatite, trouble de la pigmentation, atteinte unguéale.
- Affections oculaires : larmoiement, conjonctivite
- Affections vasculaires et cardiaque : peu fréquentes : thrombophlébite, cardiotoxicité (ischémie myocardique, arythmie)
- Infections: herpès simplex, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires basses
- Toxicité rénale : augmentation des troubles rénaux chez les patients dont la fonction rénale est déjà altérée
- Affections du système nerveux : céphalées, vertiges, paresthésie, dysgueusie ,troubles de la mémoire et troubles de l'équilibre
- Affections hépatobiliaires : hyper bilirubinémie.
- Affections des voies respiratoires: dyspnée, épistaxis, toux, rhinorrhée
- Affections musculo-squelettiques et systémiques : douleur des extrémités, douleur dorsale, arthralgies.
- Affections psychiatriques : insomnie, anxiété

Effets secondaires plus spécifiques à la personne âgée

Le risque de développer un syndrome main-pied et des diarrhéesest plus importantschez le sujet âgé avec une diminution du risque de développer une neutropénie.

-En monothérapie avec la capécitabine, aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire. Cependant, les effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été plus fréquemment observés chez les patients âgés de 60 ans ou plus comparés aux patients plus jeunes[126].

-Capécitabine associée à d'autres produit : les patients âgés (≥ 65 ans) ont présenté d'avantage des effets indésirables de grade 3 et 4, y compris ceux pouvant mener à un arrêt du traitement, comparativement aux patients plus jeunes. Une surveillance attentive des patients âgés de 60 ans ou plus est recommandée.

Interactions médicamenteuses

- Substrats du cytochrome P-450 2C9
- Anticoagulants coumariniques (surveillance INR),
- Phenitoine (augmentation de la concentration plasmatique, surveillance des taux plasmatiques de phénytoine)
- IPP (substituer par d'autres antiacides)
- Acide folinique(peut augmenter la toxicité du 5FU)
- Sorivudine et apparentés, allopurinol (diminution possible de l'efficacité du 5FU),
- Interferon alpha
- Vaccins inactivés
- Tisanes ou préparation de phytothérapie

Comparaison CAPECITABINE/5FU

L'essai britannique FOCUS 2 a montré que la tolérance de grades 3 et 4 apparaît meilleure pour le 5-FU [129]. Ceci est notamment lié aux

syndromes main-pieds pour la CAPECITABINE en monothérapie, et aux diarrhées dans le bras CAPOX.

6.3. OXALIPLATINE

Les effets secondaires les plus fréquents sont : réactions allergiques, neuropathie sensorielle périphérique , anémie, neutropénie, thrombopénie , toux , épistaxis, asthénie, anorexie – nausées et vomissements [130].

- Affections hématologiques : très fréquent : anémie, neutropénie, thrombopénie, leucopénie
- Réactions allergiques (très fréquent) pouvant survenir lors de la perfusion : bronchospasme, réaction cutanée, choc anaphylactique.
- Affections neurologiques : neuropathie sensorielle périphérique aiguë et liée au cumul des doses : avec hypersensibilité au froid, paresthésies des extrémités, dysesthésies pharyngolaryngées ; contractures de la mâchoire, spasmes musculaires, ataxies. La toxicité limitant la dose d'oxaliplatine est neurologique. Elle met en jeu une neuropathie périphérique sensorielle caractérisée par une dysesthésie et/ou une paresthésie des extrémités avec ou sans crampes, souvent déclenchée par le froid. Ces symptômes surviennent chez jusqu'à 95% des patients traités. La durée de ces symptômes, qui régressent en général entre les cycles de traitement, augmente avec le nombre de cycles de traitement.
- Affections hépatobiliaires : élévation des transaminases et de la bilirubine

- Egalement très fréquents : infections, anorexie, asthénie, hyperglycémie, hypokaliémie, hyponatrémie, toux épistaxis, asthénie
- Fréquents : dépression et insomnie, conjonctivite

Evènements les plus fréquents en association avec le 5-fluorouracile/l'acide folinique (5-FU/FA) :

- Affections hématologiques : neutropénie, thrombocytopénie
- Affections gastro-intestinales : diarrhées, nausées, vomissements et inflammation de la muqueuse
- Les effets indésirables sont plus fréquents et plus sévères lorsque l'oxaliplatine est associé au 5-FU/FA qu'avec le 5-FU/FA seul.

Effets secondaires plus spécifiques à la personne de plus de 65 ans

En association avec le 5FU, le traitement par FOLFOX entraine la fatigue, déshydratation, diarrhée, leucopénie et syncope plus fréquents chez les patients de plus de 65 ans sans aucune différence statistiquement significative [126].

Interactions médicamenteuses

Pas d'interaction spécifique rapportée dans la littérature.

VI. Guidelines des sociétés savantes

TNCD :

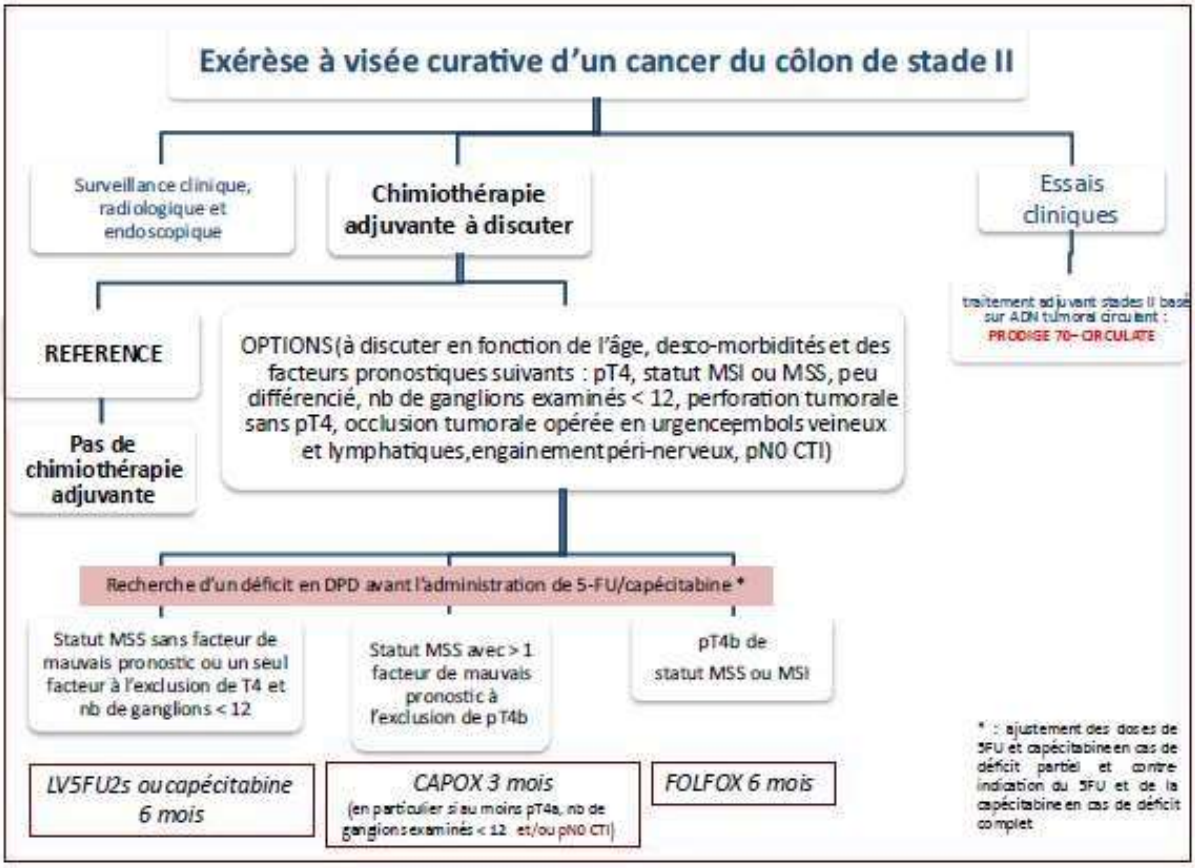

Figure 27. GUIDELINES TNCD

ESMO :

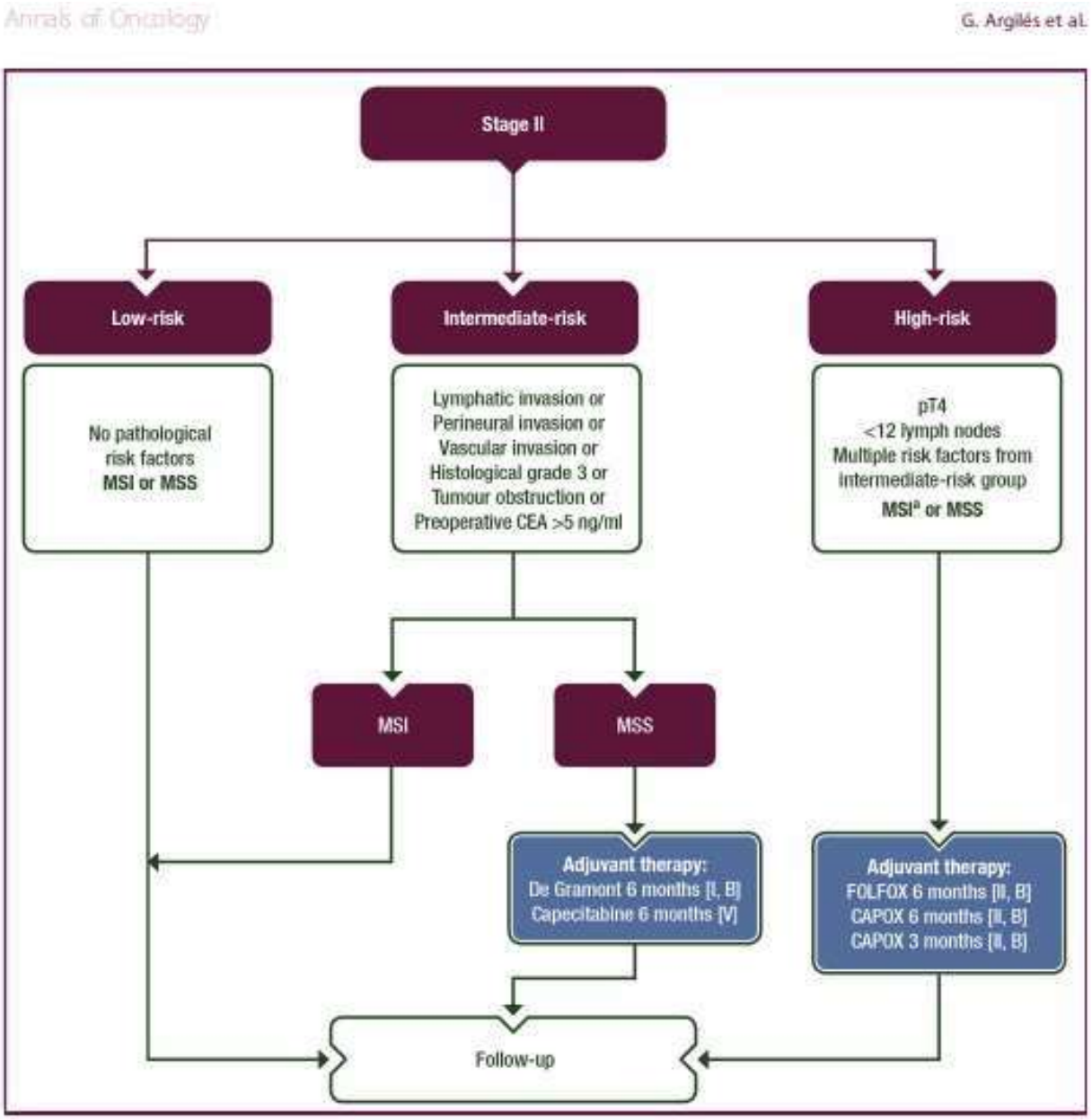

Figure 28. GUIDELINES ESMO

VII. Surveillance

Les récidives du cancer du côlon sont principalement métastatiques et surviennent dans environ 80 % des cas durant les 3 premières années qui suivent le traitement curatif [131]. Environ 25 % des récidives sont accessibles à un traitement à visée curative [132].

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[133].

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. Néanmoins il n'y a aucune évidence que l'avance au diagnostic fournie par le scanner se traduit en termes de bénéfice de survie pour les patients.

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 [134,135]. 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 récidives accessibles à un traitement à visée curative [136,137]. 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 [138].

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/ou dosage de l'ACE [139]. 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 suivi médian était de 7,8 ans. Il n'y avait pas de différence significative de survie globale et de survie sans récidive entre les 4 groupes. Dans le sous-groupe des patients présentant une récidive (21, 6% des cas), le taux de recours à une chirurgie curative était significativement plus important dans les 2 groupes de surveillance intensive, mais sans aucun bénéfice significatif, ni sur le temps jusqu'à récidive, traduisant l'absence d'avance au diagnostic, ni sur la survie globale. Ces résultats confirment ceux obtenus dans l'étude de Northover et al. et ceux de la dernière méta-analyse sur cette question [133,140].

Le TEP-scan au 18-FDG n'a pas montré son intérêt dans la surveillance systématique des patients non métastatiques après chirurgie à visée curatrice pour cancer colorectal [141].

Enfin le taux cumulé de récidive métastatique entre 5 et 10 ans après la chirurgie initiale d'un cancer du côlon est très faible de 2,9 % pour récidive locale et de 4,3 % pour les métastases [142]. Pour les cancers du rectum ces

taux sont respectivement de 3,0 % et 3,4 % [143]. 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 [144]. Il s'agit d'une surveillance jugée intensive. Cependant, les études de pratiques montrent qu'elles sont peu suivies à l'échelle de la population [145].

❖ Rythme de surveillance

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Échographie 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. En cas d'élévation préopératoire, sa normalisation doit être évaluée par un dosage à réaliser dans les 6 à 8 semaines après la chirurgie. Son élévation persistante indique la persistance d'un reliquat tumoral nécessitant à un bilan morphologique.

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 récidive.

- Coloscopie selon les recommandations de l'ESGE 2019 et 2020 et celles de la SFED 2021 [146,147] : 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 puis à 1 an, à 3 ans et à 5 ans, si la coloscopie précédente est normale.
  - Si complète et de bonne qualité en pré-opératoire, elle sera à réaliser à 1 an, puis à 3 ans et à 5 ans, si la coloscopie précédente est normale .
  - Au-delà, en l'absence de syndrome de prédisposition génétique au cancer colorectal, le rythme de surveillance par coloscopie sera fonction :
    - Du résultat de la dernière coloscopie
    - De l'espérance de vie du patient du fait de son âge et/ou de co-morbidité.

CONCLUSION

L'indication d'une chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II doit être discutée sur la base de facteurs de mauvais pronostic et d'une connaissance du statut MMR/MSI. Un impact significatif du nombre de facteurs de mauvais pronostic sur la survie globale et la survie sans récidive a été démontré dans notre étude.

D'autres études sont souhaitables pour confirmer l'association entre la survie et le nombre de facteurs de mauvais pronostiques.

RESUME

Résumé

Le cancer colorectal (CCR) constitue un problème majeur de santé publique au Maroc et se classe au deuxième rang des cancers digestifs après le cancer gastrique. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour le cancer du côlon de stade II reste controversée mais doit être envisagée chez les patients présentant des caractéristiques à haut risque. L'objectif de notre étude est de rapporter les caractéristiques cliniques, les facteurs de mauvais pronostiques et de comparer la survie globale (SG) et la survie sans récidive (RFS) selon le nombre de facteurs de mauvais pronostiques. Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclus 191 patients atteints d'un cancer du côlon traités au service d'oncologie médicale de Fès sur une période allant de juin 2010 à juin 2023. La méthode Kaplan Meier a été utilisée pour évaluer la survie médiane. 54 patients ont été diagnostiqués entre 2010/2014 contre 65 patients entre 2015/2018 et 72 nouveaux patients entre 2019/2023. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 58 ans. Les principaux symptômes cliniques étaient l'occlusion, des douleurs abdominales et des troubles du transit objectivés respectivement chez 33 %, 28 % et 26 % des patients. 53 patients (28 %) avaient un statut microsatellite stable, tandis que seulement 16 patients (8 %) étaient MSI. Les facteurs de mauvais pronostiques les plus fréquents étaient l'occlusion, le statut pT4, les embolies vasculaires et la perforation retrouvés respectivement dans 33 %, 29 %, 23,5 % et 23 %. 41 patients (21,6 %) avaient un seul facteur de mauvais pronostique contre 59 patients (31.1 %) avaient 2 facteurs de mauvais pronostiques. La présence de 3 facteurs de risque ou plus a été rapportée

chez 68 patients (35.8 %). La médiane de survie globale (SG) et survie sans rechute (SSR) était de 88.1 mois et 33.3 mois respectivement. Nous avons trouvé des variations significatives de survie liées aux facteurs de mauvais pronostiques. Notre étude a montré une diminution de la SG et du SSR associée avec l'augmentation du nombre de facteurs de mauvais pronostiques à partir de 2 facteurs de risque ou plus.

BIBLIOGRAPHIE

1. RCRGC.pdf. https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf.
2. RCRC_-_28_mai_2012.pdf. https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRC_-_28_mai_2012.pdf.
3. Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008. Ecancermedicalscience. 2013;7:338.
4. Badic B. Caractérisation multiparamétrique des cancers colorectaux. .
5. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. New England Journal of Medicine. 2013;369(12):1095-1105.
6. Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of colorectal cancer in primary care: the evidence base for guidelines. Fam Pract. 2004;21(1):99-106.
7. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med. 2000;124(7):979-994.
8. Wolters U, Stützer H, Keller HW, Schröder U, Pichlmaier H. Colorectal cancer--a multivariate analysis of prognostic factors. Eur J Surg Oncol. 1996;22(6):592-597.
9. 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(3):247-257.

10. Söreide K, Janssen E a. M, Söiland H, Körner H, Baak JPA. Microsatellite instability in colorectal cancer. Br J Surg. 2006;93(4):395–406.
11. Belhamidi MS, Sinaa M, Kaoukabi A, Krimou H, Menfaa M, Sakit F, et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer colorectal: à propos de 36 caswe. Pan Afr Med J. 2018;30:159.
12. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. .
13. Registre-Cancer-Rabat 2006-2008.pdf. http://biblio.medramo.ac.ma/bib/Registre-Cancer-Rabat%202006-2008.pdf. Accessed 4 August 2023.
14. Heresbach D, Pienkowski P, Chaussade S, Barthet M, Bories E, Canard JM, et al. Prévention du cancer colorectal par coloscopie, en dehors du dépistage en population. Consensus et position de la SFED. Acta Endosc. 2016;46(1–2):68–73.
15. Heresbach D, Pienkowski P. Risque moyen ou élevé de cancer colorectal: comment classer en 2014? Faut-il changer le paradigme? Acta Endoscopica. 2014;5(44):268–278.
16. Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, et al. [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. Bull Cancer. 2004;91(4):303–315.
17. Xicola RM, Llor X, Pons E, Castells A, Alenda C, Piñol V, et al. Performance of different microsatellite marker panels for detection of

mismatch repair-deficient colorectal tumors. J Natl Cancer Inst. 2007;99(3):244-252.

18. Vasen HFA, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. Gut. 2013;62(6):812-823.
19. Pinto D, Pinto C, Guerra J, Pinheiro M, Santos R, Vedeld HM, et al. Contribution of MLH1 constitutional methylation for Lynch syndrome diagnosis in patients with tumor MLH1 downregulation. Cancer Med. 2018;7(2):433-444.
20. Mur P, García-Mulero S, Del Valle J, Magraner-Pardo L, Vidal A, Pineda M, et al. Role of POLE and POLD1 in familial cancer. Genet Med. 2020;22(12):2089-2100.
21. fiche_memo_ccr.pdf. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir71/fiche_memo_ccr.pdf. Accessed 4 August 2023.
22. Wilson JMG, Jungner G. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE. .
23. Étude-sur-les-délais-de-prise-en-charge-des-cancers-du-côlon-et-de-la-prostate-Juin-2013.pdf. https://www.omeditbretagne.fr/wp-content/uploads/2020/01/%C3%89tude-sur-les-d%C3%A9lais-de-prise-en-charge-des-cancers-du-c%C3%B4lon-et-de-la-prostate-Juin-2013.pdf. Accessed 28 August 2023.

24. el Housse H, Ajbara W, Amsaguine S, Amrani N, Drissi H, Ahallat M, et al. Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer. 2015;7. doi:10.1007/s12558-014-0352-3.
25. Hanaoka M, Hino H, Shiomi A, Kagawa H, Manabe S, Yamaoka Y, et al. The Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status as a prognostic factor of stage I–III colorectal cancer surgery for elderly patients: a multi-institutional retrospective analysis. Surg Today. 2022;52(7):1081–1089.
26. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more 'personalized' approach to cancer staging. CA Cancer J Clin. 2017;67(2):93–99.
27. Cortet M, Grimault A, Cheynel N, Lepage C, Bouvier AM, Faivre J. Patterns of recurrence of obstructing colon cancers after surgery for cure: a population-based study. Colorectal Dis. 2013;15(9):1100–1106.
28. Varty PP, Linehan IP, Boulos PB. Intra-abdominal sepsis and survival after surgery for colorectal cancer. Br J Surg. 1994;81(6):915–918.
29. McDermott FT, Hughes ES, Pihl E, Milne BJ, Price AB. Comparative results of surgical management of single carcinomas of the colon and rectum: a series of 1939 patients managed by one surgeon. Br J Surg. 1981;68(12):850–855.

30. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum. 1991;34(9):798-804.
31. Fielding LP, Phillips RK, Fry JS, Hittinger R. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. Lancet. 1986;2(8512):904-907.
32. Albe X, Vassilakos P, Helfer-Guarnori K, Givel JC, de Quay N, Suardet L, et al. Independent prognostic value of ploidy in colorectal cancer. A prospective study using image cytometry. Cancer. 1990;66(6):1168-1175.
33. García-Peche P, Vázquez-Prado A, Fabra-Ramis R, Trullenque-Peris R. Factors of prognostic value in long-term survival of colorectal cancer patients. Hepatogastroenterology. 1991;38(5):438-443.
34. Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, Bellantone R, Ratto C, Bossola M, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. J Surg Oncol Suppl. 1991;2:76-82.
35. Postoperative survival of patients with potentially curable cancer of the colon - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3996149/. Accessed 30 August 2023.
36. Adloff M, Arnaud JP, Ollier JC, Schloegel M. [Colonic cancers. A retrospective study of 1122 surgically-treated patients]. J Chir (Paris). 1990;127(12):565-571.
37. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. Gastroenterology. 2010;138(6):2073-2087.e3.

38. Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, Soufir N, Angelakov C, Barrat C, et al. Deficient mismatch repair phenotype is a prognostic factor for colorectal cancer in elderly patients. Dig Liver Dis. 2013;45(3):245-250.
39. Ward RL, Turner J, Williams R, Pekarsky B, Packham D, Velickovic M, et al. Routine testing for mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer is justified. J Pathol. 2005;207(4):377-384.
40. Conservation et utilisation des échantillons tumoraux en cancérologie - Ref : RECOCRYOTUM11. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Conservation-et-utilisation-des-echantillons-tumoraux-en-cancerologie. Accessed 1 September 2023.
41. Evaluation du statut MMR tumoral - synthèse - 2021 - Ref : RECOSYNTMMR21. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Evaluation-du-statut-MMR-tumoral-synthese-2021. Accessed 1 September 2023.
42. 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(3):247-257.
43. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Fléjou J-F, Tiret E, et al. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. Gut. 2004;53(3):371-375.

44. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, 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(7):767-772.
45. Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, Bosman FT, Delorenzi M, Tejpar S. 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(1):126-132.
46. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, 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(20):3219-3226.
47. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. J Natl Cancer Inst. 2012;104(21):1635-1646.
48. Bertagnolli MM, Redston M, Compton CC, Niedzwiecki D, Mayer RJ, Goldberg RM, 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(23):3153-3162.
49. Mescoli C, Albertoni L, Pucciarelli S, Giacomelli L, Russo VM, Fassan M, et al. Isolated tumor cells in regional lymph nodes as relapse predictors in stage I and II colorectal cancer. J Clin Oncol. 2012;30(9):965-971.

50. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol. 2010;28(2):264-271.
51. Sobrero AF, Puccini A, Shi Q, Grothey A, Andrè T, Shields AF, et al. A new prognostic and predictive tool for shared decision making in stage III colon cancer. Eur J Cancer. 2020;138:182-188.
52. Li H, Fu G, Wei W, Huang Y, Wang Z, Liang T, et al. Re-Evaluation of the Survival Paradox Between Stage IIB/IIC and Stage IIIA Colon Cancer. Front Oncol. 2020;10:595107.
53. 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(5):1349-1355.
54. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. J Clin Oncol. 1999;17(5):1356-1363.
55. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé 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(10):1797-1806.
56. 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(16):3395-3407.

57. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P, et al. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. J Clin Oncol. 2004;22(3):484-492.
58. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet. 2007;370(9604):2020-2029.
59. D K, R G, P Q, D W, G Y, Ic L, et al. A quantitative multigene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in four large studies and results of the independent, prospectively designed QUASAR validation study. J Clin Oncol. 2009;27:4000.
60. André T, de Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, 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(35):4176-4187.
61. Dotan E, Cohen SJ. Challenges in the management of stage II colon cancer. Semin Oncol. 2011;38(4):511-520.
62. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, 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(19):3109–3116.

63. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2343–2351.
64. Petrelli F, Labianca R, Zaniboni A, Lonardi S, Galli F, Rulli E, 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(4):547–551.
65. Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, Souglakos I, Ou F-S, Meyers JP, et al. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2021;39(6):631–641.
66. Yamazaki K, Yamanaka T, Shiozawa M, Manaka D, Kotaka M, Gamoh 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(1):77–84.
67. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, 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(27):3353–3360.

68. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Pignatelli C, et al. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. Lancet. 2002;359(9302):219-225.
69. Wang Y, Jatkoe T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. J Clin Oncol. 2004;22(9):1564-1571.
70. Pagès F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Asslaber M, Tosolini M, Bindea G, et al. In situ cytotoxic and memory T cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. J Clin Oncol. 2009;27(35):5944-5951.
71. Gray RG, Quirke P, Handley K, Lopatin M, Magill L, Baehner FL, 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(35):4611-4619.
72. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. J Natl Cancer Inst. 2012;104(21):1635-1646.
73. Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, Ye X, Lee M, Friedman PN, 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(14):1775-1781.
74. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, Lopatin M, Clark-Langone KM, Millward C, 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(36):4512-4519.

75. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, Guo X, Yothers G, Song N, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. New England Journal of Medicine. 2016;374(3):211-222.
76. den Uil SH, de Wit M, Slebos RJC, Delis-van Diemen PM, Sanders J, Piersma SR, 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. 2021;144:91-100.
77. Derangère V, Lecuelle J, Lepage C, Aoulad-Ben Salem O, Allatessem BM, Ilie A, et al. Combination of CDX2 H-score quantitative analysis with CD3 AI-guided analysis identifies patients with a good prognosis only in stage III colon cancer. Eur J Cancer. 2022;172:221-230.
78. Sinicrope FA, Shi Q, Smyrk TC, Thibodeau SN, Dienstmann R, Guinney J, et al. Molecular markers identify subtypes of stage III colon cancer associated with patient outcomes. Gastroenterology. 2015;148(1):88-99.
79. Taieb J, Zaanan A, Le Malicot K, Julié C, Blons H, Mineur L, 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;2(5):643-653.
80. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F-S, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the

classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. Lancet. 2018;391(10135):2128–2139.

81. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, Marliot F, Lugli A, Lee JJ, 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(31):3638–3651.
82. Alexander PG, Roseweir AK, Pennel KAF, van Wyk HC, Powell AGMT, McMillan DC, et al. The Glasgow Microenvironment Score associates with prognosis and adjuvant chemotherapy response in colorectal cancer. Br J Cancer. 2021;124(4):786–796.
83. Reichling C, Taieb J, Derangere V, Klopfenstein Q, Le Malicot K, Gornet J-M, et al. Artificial intelligence-guided tissue analysis combined with immune infiltrate assessment predicts stage III colon cancer outcomes in PETACC08 study. Gut. 2020;69(4):681–690.
84. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med. 2015;21(11):1350–1356.
85. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17(2):79–92.
86. Bruzzi M, Auclin E, Lo Dico R, Voron T, Karoui M, Espin E, 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(11):3561-3567.

87. Lecomte T, Berger A, Zinzindohoué F, Micard S, Landi B, Blons H, 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(5):542-548.
88. Fan G, Zhang K, Yang X, Ding J, Wang Z, Li J. Prognostic value of circulating tumor DNA in patients with colon cancer: Systematic review. PLoS One. 2017;12(2):e0171991.
89. Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, Zuñiga S, Rentero-Garrido P, Huerta M, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. Ann Oncol. 2019;30(11):1804-1812.
90. Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. N Engl J Med. 2022;386(24):2261-2272.
91. Tie J, Cohen JD, Lo SN, Wang Y, Li L, Christie M, 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(4):1014-1026.
92. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients With Stages I to III Colorectal Cancer. JAMA Oncol. 2019;5(8):1124-1131.

93. 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(2):168-170.
94. Taieb J, Taly V, Vernerey D, Bourreau C, Bennouna J, Faroux R, 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. Annals of Oncology. 2019;30:v867.
95. Taïeb J, Benhaim L, Laurent Puig P, Le Malicot K, Emile JF, Geillon F, 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(7):730-733.
96. 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(15):1091-1097.
97. Mayer B, Sander S, Paschke S, Henne-Bruns D, Link K-H, Kornmann M, et al. Stratified Survival Analysis After Adjuvant Chemotherapy of Colon Cancer Reveals a Benefit for Older Patients. Anticancer Res. 2015;35(10):5587-5593.
98. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, 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(28):3768-3774.

99. Impact of Age on the Efficacy of Newer Adjuvant Therapies in Patients With Stage II/III Colon Cancer: Findings From the ACCENT Database - PMC. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699725/. Accessed 4 September 2023.

100. Diasio RB, Beavers TL, Carpenter JT. Familial deficiency of dihydropyrimidine dehydrogenase. Biochemical basis for familial pyrimidinemia and severe 5-fluorouracil-induced toxicity. J Clin Invest. 1988;81(1):47-51.

101. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U, 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(16):1639-1650.

102. Boisdron-Celle M, Remaud G, Traore S, Poirier AL, Gamelin L, Morel A, et al. 5-Fluorouracil-related severe toxicity: a comparison of different methods for the pretherapeutic detection of dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Cancer Lett. 2007;249(2):271-282.

103. Prevention of 5-fluorouracil-induced early severe toxicity by pre-therapeutic dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency screening: Assessment of a multiparametric approach - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395758/. Accessed 4 September 2023.

104. Pallet N, Hamdane S, Garinet S, Blons H, Zaanan A, Paillaud E, 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(5):811-818.

105. Barin-Le Guellec C, Lafay-Chebassier C, Ingrand I, Tournamille J-F, Boudet A, Lanoue M-C, et al. Toxicities associated with chemotherapy regimens containing a fluoropyrimidine: A real-life evaluation in France. Eur J Cancer. 2020;124:37-46.

106. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. Lancet Oncol. 2018;19(11):1459-1467.

107. Loriot M-A, Ciccolini J, Thomas F, Barin-Le-Guellec C, Royer B, Milano G, 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 RNPGx. Bulletin du Cancer. 2018;105(4):397-407.

108. Kothari N, Kim R, Jorissen RN, Desai J, Tie J, Wong H-L, 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(4):487-492.

109. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. N Engl J Med. 2012;367(17):1596-1606.

110. Paleari L, Puntoni M, Clavarezza M, DeCensi M, Cuzick J, DeCensi A. PIK3CA Mutation, Aspirin Use after Diagnosis and Survival of Colorectal Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis of Epidemiological Studies. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2016;28(5):317-326.

111. Domingo E, Church DN, Sieber O, Ramamoorthy R, Yanagisawa Y, Johnstone E, 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(34):4297-4305.

112. Michel P, Boige V, Andre T, Aparicio T, Bachet JB, Dahan L, et al. Aspirin versus placebo in stage III or high-risk stage II colon cancer with PIK3CA mutation: A French randomised double-blind phase III trial (PRODIGE 50-ASPIK). Dig Liver Dis. 2018;50(3):305-307.

113. Haydon AMM, MacInnis RJ, English DR, Giles GG. Effect of physical activity and body size on survival after diagnosis with colorectal cancer. Gut. 2006;55(1):62-67.

114. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol. 2006;24(22):3527-3534.

115. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. J Clin Oncol. 2015;33(16):1825-1834.

116. van Roekel EH, Duchâteau J, Bours MJL, van Delden L, Breedveld-Peters JJL, Koole JL, et al. Longitudinal associations of light-intensity physical activity with quality of life, functioning and fatigue after colorectal cancer. Qual Life Res. 2020;29(11):2987-2998.

117. Brown JC, Ma C, Shi Q, Fuchs CS, Meyer J, Niedzwiecki D, et al. Physical Activity in Stage III Colon Cancer: CALGB/SWOG 80702 (Alliance). J Clin Oncol. 2023;41(2):243–254.

118. Neuzillet C, Anota A, Foucaut A-M, Védie A-L, Antoun S, Barnoud D, 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. 2021;11(4):381–395.

119. Verhoeff S r., van Erning F n., Lemmens V e. p. p., de Wilt J h. w., Pruijt J f. m. Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. International Journal of Cancer. 2016;139(1):187–193.

120. Cancer colique de stade II : quel traitement adjuvant pour quels patients ? FMC-HGE. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/cancer-colique-de-stade-ii-quel-traitement-adjuvant-pour-quels-patients/. Accessed 4 September 2023.

121. Kumar A, Kennecke HF, Renouf DJ, Lim HJ, Gill S, Woods R, et al. Adjuvant chemotherapy use and outcomes of patients with high-risk versus low-risk stage II colon cancer. Cancer. 2015;121(4):527–534.

122. Hatano S, Ishida H, Ishibashi K, Kumamoto K, Haga N, Miura I. Identification of Risk Factors for Recurrence in High-Risk Stage II Colon Cancer. Int Surg. 2013;98(2):114–121.

123. Notice patient - FLUOROURACILE ACCORD 50 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments. https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65502207&typedoc=N. Accessed 5 September 2023.

124. ELVORINE 100 mg/10 ml sol inj. VIDAL. https://www.vidal.fr/medicaments/elvorine-100-mg-10-ml-sol-inj-6027.html. Accessed 5 September 2023.

125. A Pooled Analysis of Adjuvant Chemotherapy for Resected Colon Cancer in Elderly Patients | NEJM. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa010957. Accessed 5 September 2023.

126. Guetz GD, Carola E. Cancer colorectal et sujets âgés : y a-t-il une spécificité de prise en charge ? Rev Med Suisse. 2009;204(20):1116-1123.

127. effets-secondaire-K.-DigVDEF.pdf. https://oncopl.fr/wp-content/uploads/2020/09/effets-secondaire-K.-DigVDEF.pdf. Accessed 5 September 2023.

128. XELODA (capécitabine). Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983055/fr/xeloda-capecitabine. Accessed 5 September 2023.

129. Capecitabine (Cap) and oxaliplatin (Ox) in elderly and/or frail patients with metastatic colorectal cancer: The FOCUS2 trial | Journal of Clinical Oncology.

https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.9030. Accessed 5 September 2023.

130. Résumé des caractéristiques du produit - OXALIPLATINE ACCORD 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments. https://base-donnees publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67228961&typedoc=R. Accessed 5 September 2023.

131. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. Br J Surg. 2006;93(9):1115-1122.

132. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, Meny B, Bonithon-Kopp C, Bouvier AM. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. Ann Oncol. 2005;16(5):756-761.

133. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD002200.

134. Rodríguez-Moranta F, Saló J, Arcusa A, Boadas J, Piñol V, Bessa X, 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(3):386-393.

135. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, Norman AR, Brown G, Ford HER, 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(8):1420–1429.

136. Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, Grossmann I, Doornbos PM, Havenga K, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent Carcino-Embryonic Antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: Results of the randomized 'CEAwatch' trial. European Journal of Surgical Oncology. 2015;41(9):1188–1196.

137. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill 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(3):263–270.

138. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, 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(20):2095–2103.

139. Lepage C, Phelip J-M, Cany L, Faroux R, Manfredi S, Ain J-F, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial. Dig Liver Dis. 2015;47(7):529–531.

140. Northover J, Houghton J, Lennon T. CEA to detect recurrence of colon cancer. JAMA. 1994;272(1):31.

141. Sobhani I, Itti E, Luciani A, Baumgaertner I, Layese R, André T, et al. Colorectal cancer (CRC) monitoring by 6-monthly 18FDG-PET/CT: an

open-label multicentre randomised trial. Ann Oncol. 2018;29(4):931-937.

142. Bouvier A-M, Launoy G, Bouvier V, Rollot F, Manfredi S, Faivre J, et al. Incidence and patterns of late recurrences in colon cancer patients. Int J Cancer. 2015;137(9):2133-2138.

143. Cottet V, Bouvier V, Rollot F, Jooste V, Bedenne L, Faivre J, et al. Incidence and patterns of late recurrences in rectal cancer patients. Ann Surg Oncol. 2015;22(2):520-527.

144. Masson E. Conférence de consensus Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. EM-Consulte. https://www.em-consulte.com/article/97929/conference-de-consensus-prevention-depistage-et-pr. Accessed 6 September 2023.

145. Boulin M, Lejeune C, Le Teuff G, Binquet C, Bouvier A-M, Bedenne L, et al. Patterns of surveillance practices after curative surgery for colorectal cancer in a French population. Dis Colon Rectum. 2005;48(10):1890-1899.

146. Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, Seufferlein T, Dinis-Ribeiro M, Brandão C, 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(3):266-277.

147. Hassan C, Antonelli G, Dumonceau J-M, Regula J, Bretthauer M, Chaussade S, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance:

European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. Endoscopy. 2020;52(8):687–700.