



Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans : incidence, prise en charge thérapeutique et survie.

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

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR YOUSSEF ELHAITMY

Né le 22/11/1993

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : Oncologie Médicale

SOUS LA DIRECTION DE : PROFESSEUR ZINEB BENBRAHIM

PROFESSEUR NAWFEL MELLAS

Session Juin 2024

Signature of Prof. Zineb Benbrahim
Date: 2024/06/02

Signature of Prof. Nawfel Mellas
Date: 2024/06/02

REMERCIEMENTS

À Allah Le tout puissant, clément et miséricordieux qui a illuminé ma voie, qui m'a inspiré et guidé dans le bon chemin, qui a facilité mes épreuves, qui a apaisé mon âme aux moments les plus difficiles, qui m'a permis de voir ce jour tant attendu, je te dois ce que je suis devenue. Je te remercie et je te prie de m'aider à accomplir mon métier de médecin avec conscience et dignité

أحمدك ربي حتى الرضا ،أحمدك ربي بعد الرضا ،أحمدك ربي دائماً وأبدا .
الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات.

A mon Maitre

Monsieur le Professeur NAWFEL MELLAS

*J'ai eu le grand plaisir et le privilège de travailler sous votre direction
durant toutes ces années.*

*J'ai toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que
votre compétence et votre disponibilité à chaque fois que vous étiez sollicité.*

*Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré malgré tous vos
engagements. Veuillez accepter, chère Maître,*

L'expression de mon estime et de mon profond respect.

A mon rapporteur Le Professeur SAMIA ARIFI

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compréhension nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

J'ai trouvé auprès de vous une conseillère et un guide. Vous m'avez reçu en toute circonstance avec sympathie et bienveillance, je vous remercie pour tout l'effort et le temps que vous m'avez consacré à chaque fois.

A Madame Le Professeur ZINEB BENBRAHIM

Chère maître,

Vous nous avez inspiré le sujet de ce travail et fait profité de votre riche expérience personnelle dans son élaboration.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compréhension à l'égard des oncologues en formation nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

A Madame Le Professeur KARIMA OUALLA

Votre gentillesse, vos compétences professionnelles n'ont fait défaut pour personne. J'ai été particulièrement impressionnée par toutes vos qualités et les efforts que vous déployez à nous former durant toutes ces années. Votre sympathie et la modestie qui émanent de votre personne vous rend un maître admiré par tous, je suis fière de l'expérience que j'ai acquis durant tout mon parcours au sein du service et avec vous
Veillez trouver ici, l'expression de ma grande estime

A Madame Le Professeur LAMIAE AMAADOUR

Les mots ne suffisent certainement pas pour exprimer le grand honneur et l'immense plaisir que j'ai eu à travailler sous votre direction. J'ai toujours admiré votre dynamisme et votre disponibilité, sans oublier vos qualités humaines ainsi que votre compréhension qui nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Je suis fière de l'expérience que j'ai acquis durant tout mon parcours au sein du service et avec vous.

Veuillez trouver ici, l'expression de ma grande estime

PLAN

PLAN	9
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTES DES FIGURES	17
LISTES DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	21
MATERIELS ET METHODES	24
I. Matériel d'étude	25
1. Type d'étude.....	25
2. population d'étude	25
2.1. Les critères d'inclusion	25
2.2. Les critères d'exclusion	25
II. Méthodes d'études	26
1. Recueil des données.....	26
2. Fiche d'exploitation.....	26
3. Analyse statistique	27
RESULTATS	28
I. Données épidémiologiques	29
1. Incidence	29
2. Age.....	30
3. Sexe	31
4. Antécédents personnels et familiaux	32
4.1. Antécédents personnels.....	32
4.2. Antécédents familiaux	33
II. Données cliniques:.....	33
1. Délai de consultation:.....	33
2. Motif de consultation:	34
3. Statut de performance OMS	35
4. Type histologique et stades TNM.....	36
5. Sites métastatiques	37

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

III.	Examens complémentaires	38
1.	Examens biologiques	38
2.	Examens endoscopiques	39
3.	Examens radiologiques	41
3.1.	Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne:	41
3.2.	Imagerie par résonance magnétique abdominale	43
3.2.1.	la taille des métastases hépatiques	44
3.2.2.	Siège des métastases hépatiques	45
3.2.3.	métastases pulmonaires dans notre étude.....	46
4.	Statut moléculaire	46
IV.	Données Thérapeutiques	47
1.	Caractéristiques de la population ayant un stade III dans notre étude	47
1.1.	Durée de traitement de cancer du stade III	47
2.	Pourcentage des patients ayant reçu la biothérapie	48
3.	Modalités de traitement du Cancer du colon droit stade IV en fonction du RAS entre 02 périodes	49
4.	Modalités de traitement du Cancer du colon gauche stade IV en fonction du RAS entre 02 périodes	50
5.	répartition des patients selon le type de biothérapie utilisé entre les 02 périodes étudiées.....	51
V.	Survie	52
1.	Période entre 2014–2016	52
1.1.	Survie globale dans l'ensemble de la population entre 2014–2016	52
1.2.	Survie globale en fonction de traitement reçu (chimiothérapie vs chimiothérapie + biothérapie) chez les patients ayant un stade IV	53
1.3.	La survie sans progression dans l'ensemble de la population	54
1.4.	La survie sans progression en fonction de traitement reçu (chimiothérapie vs chimiothérapie + biothérapie) chez les patients ayant un stade IV.....	54

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

2. Période entre 2021–2023	56
2.1. Survie globale dans l'ensemble de la population entre 2021–2023	56
2.2. Survie globale en fonction de traitement reçu (chimiothérapie vs chimiothérapie + biothérapie) chez les patients ayant un stade IV	57
2.3. La survie sans progression dans l'ensemble de la population	58
2.4. La survie sans progression en fonction de traitement reçu (chimiothérapie vs chimiothérapie + biothérapie) chez les patients ayant un stade IV.....	59
3. comparaison de la médiane de survie globale et de la survie sans progression entre les 02 périodes (2014–2016/2021–2023).....	60
DISCUSSION	61
I. Données épidémiologiques	62
1. Incidence;	62
2. AGE:	64
3. Sexe	66
4. Antécédents personnels et familiaux	67
5. Dépistage du cancer colorectal	67
5.1. Syndrome de lynch	68
5.2. Polypose adénomateuse familiale.....	70
II. Données cliniques	71
1. Le délai de consultation.....	71
2. Motif de consultation	72
3. Statut de performance OMS	72
4. Type histologique et stades TNM	73
5. Sites métastatiques	74
III. Examens complémentaires	75
1. Examens biologiques	75
1.1. Marqueurs tumoraux	75
1.1.1. .Antigène carcino-embryonnaire	75

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

1.1.2. Antigène carbohydate 19–9:	75
2. Examens endoscopiques	78
3. Examens radiologiques	78
3.1. Tomodensitométrie thoraco–abdomino–pelvienne	78
3.2. Imagerie par résonance magnétique abdominale	79
3.3. Nombre de métastases hépatiques.....	79
IV. Données thérapeutiques.....	81
1. Classification des patients	82
2. Médicaments utilisés en chimiothérapie et thérapies ciblées	83
2.1. Fluorouracile	83
2.2. Oxaliplatine.....	84
2.3. Irinotécan:.....	84
2.4. Acide folinique	84
2.5. Capécitabine	85
2.6. Bévacicumab (Avastin®)	85
2.7. Cétuximab (Erbix®) et Panitimumab (Vectibix®).....	86
3. Indications de la chimiothérapie en situation métastatiques	87
3.1. Métastases hépatiques résécables d'emblée (classe I):	87
3.2. Métastases hépatiques potentiellement résécables (classe II)	88
3.3. Métastases hépatiques définitivement non résécables (classe III).....	91
3.3.1. Indications de la chimiothérapie de 1ère ligne [70]	92
a. Choix de la chimiothérapie de 1ère ligne	92
b. Impact du statut BRAF et MSI/dMMR	94
c. Impact de la latéralité sur le choix d'un anti-VEGF ou d'un anti-EGFR.....	95
4. Reference pour la stratégie et le traitement de 1ère ligne chez les patients « jamais résécables »	96
V. Survie	99
VI. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE	101

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

1. REFERENCES	101
2. OPTIONS	101
CONCLUSION.....	102
RESUME	104
BIBLIOGRAPHIE.....	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Les principaux signes cliniques chez les malades.	34
Tableau 2. Caractéristiques anatomopathologiques de la population d'étude.	36
Tableau 3. Résultats des marqueurs tumoraux	38
Tableau 4. Données du bilan hépatique.....	38
Tableau 5. Comparaison des caractéristiques des deux groupes de patients.....	
Tableau 6. Résultats des explorations endoscopiques	40
Tableau 7. Répartition des cancers colorectaux selon les formes macroscopiques	41
Tableau 8. Aspects tomodensitométriques des métastases hépatiques .Erreur ! Signet non défini.	
Tableau 9. Aspects en résonance magnétique des métastases hépatiques	43
Tableau 10. Caractéristiques des métastases pulmonaires dans notre série ..	46
Tableau 11. Comparaison entre les différents types de chimiothérapie du cancer du colon droit durant les 02 périodes de notre étude	49
Tableau 12. comparaison entre les différents types de chimiothérapie du cancer du colon gauche durant les 02 périodes de notre étude 5. répartition des patients selon le type de biothérapie utilisé entre les 02 périodes étudiées.....	50
Tableau 13. répartition des patients selon le type de biothérapie utilisé entre les 02 périodes étudiées.....	51
Tableau 14. Comparaison de la médiane de survie globale et de la survie sans progression entre les 02 périodes (2014–2016/2021–2023)...	60
Tableau 15. Incidence de cancer colorectale par sexe pour la période 2013– 2017, RCGC	63
Tableau 16. Répartition de la moyenne d'âge de survenue de cancer colorectale dans différentes séries	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 17. Répartition selon le sexe du cancer colorectale dans les différentes séries	66

Tableau 18. Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal (CCR)..	67
Tableau 19. Critères d'Amsterdam II définissant le syndrome de lynch ..	Erreur !
Signet non défini.	
Tableau 20. Risque cancéreux en fonction des mutations	69
Tableau 21. Classification TNM (8ème édition, 2017)	73
Tableau 22. Classification par stade dans la 8 ème édition TNM	73
Tableau 23. Fréquence des métastases hépatiques d'origine colorectale synchrones et métachrones dans les différentes séries	77
Tableau 24. Taux de survie des cancers colorectaux métastatiques dans les différentes séries	100

LISTES DES FIGURES

Figure 1. Répartition des patients selon les années.....	29
Figure 2. Répartition des cancers colorectaux par tranche d'âge	30
Figure 3. Répartition des cancers colorectaux selon le sexe	31
Figure 4. Répartition des antécédents personnels dans notre étude	32
Figure 5. Répartition des patients selon le délai de consultation entre 2014– 2016.....	33
Figure 6. Répartition des patients selon le délai de consultation entre 2021– 2023.....	34
Figure 7. Répartition des patients selon le statut de performance	35
Figure 8. Comparaison entre la répartition des patients en fonction des stades entre les 2014–2016 et 2021–2023.....	37
Figure 9. Différents sites métastatiques	37
Figure 10. Comparaison entre le recours aux examens radiologique entre 02 périodes dans notre série	44
Figure 11. Répartition des métastases hépatiques en fonction de la taille	44
Figure 12. Sièges des métastases hépatiques.....	45
Figure 13. le statut moléculaire de notre série.....	46
Figure 14. Caractéristiques de la population ayant un CCR stade III dans notre série	47
Figure 15. comparaison de la durée de traitement par chimiothérapie chez les patients ayant un CCR stade III dans notre série.....	47
Figure 16. Comparaison de la prescription de la biothérapie en association avec la chimiothérapie chez les patients ayant un CCR stade IV dans notre série entre 02 périodes.....	48
Figure 17. Courbe de la survie globale dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2014–2016	52
Figure 18. courbe de survie globale en fonction du traitement reçu (chimio avec ou sans biothérapie) chez les patients ayant un stade IV	53
Figure 19. courbe de survie sans progression dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2014–2016	54

Figure 20. Courbe de survie sans progression en fonction du traitement reçu (chimio avec ou sans biothérapie) chez les patients ayant un stade IV.....	55
Figure 21. Courbe de la survie globale dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2021–2023	56
Figure 22. Courbe de survie globale en fonction du traitement reçu (chimio avec ou sans biothérapie) chez les patients ayant un stade IV	57
Figure 23. Courbe de survie sans progression dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2021–2023	58
Figure 24. courbe de survie sans progression en fonction du traitement reçu (chimio avec ou sans biothérapie) chez les patients ayant un stade IV.....	59
Figure 25. Incidence et mortalité des principaux cancers dans le monde	62
Figure 26. Répartition des cas incidents du cancer colorectal selon l'âge pour la période 2013–2017. RCGC.....	64
Figure 27. Choix du traitement en fonction de la latéralité.....	96

LISTES DES ABREVIATIONS

ADK	: adénocarcinome
AEG	: altération de l'état général
ANTCD	: antécédant
CCR	: cancer colorectal
CC	: cancer colique
CHU	: centre hospitalier universitaire
CT	: chimiothérapie
DPD	: dihydropyrimidine déshydrogénase
dMMR	: déficit en mismatch repair
5FU	: 5 fluoro -uracile
FA	: acide folinique
gg	: ganglions
HNPCC	: cancers colorectaux héréditaires sans polypose
MH	: métastases hépatiques
mPFS	: médiane de survie sans progression
mSG	: médiane de survie globale
MSI	: instabilité des microsatellites
MSS	: microsatellites stables
Nbre	: nombre
ND	: non disponible
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PAF	: Polypose adénomateuse familiale
PS	: performance status

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

pT	: taille histologique
SG	: survie globale
SSP	: survie sans progression
TNM	: Tumor, node, metastasis
TRT	: traitement

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est un véritable enjeu de santé publique et occupe le second rang des affections malignes en termes de mortalité et d'incidences dans les pays occidentaux. Au Maroc il représente le deuxième cancer digestifs en terme de fréquence après celui de l'estomac.

La variabilité d'incidence du CCR dans le temps et l'espace suggère une importante influence de facteurs environnementaux (1–9).

Son incidence est sensiblement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Après le dépistage des cancers du sein et du col de l'utérus, le dépistage du cancer colorectal a été mis au point, et un nombre croissant de pays ont organisé un dépistage systématique ciblant la population entre 50 et 70 ans. En raison notamment d'incertitudes quant au rapport coût – efficacité de ces procédures, les pays ont recours à des méthodes différentes. Dans la plupart de ceux qui pratiquent le test de recherche de sang occulte dans les selles, le dépistage est proposé tous les deux ans.

Tous stades confondus, la survie à 5 ans du cancer du côlon est d'environ 60% (10,11). 40 à 60% des patients deviendront métastatiques, dont une grande majorité au niveau hépatique (12), avec une survie à 5 ans d'environ 11%. Il reste donc un véritable enjeu de santé publique et la recherche de moyens diagnostiques à des stades précoces est donc fortement justifiée afin d'en améliorer la prise en charge.

L'objectif de notre étude est de comparer et analyser la survie globale et la survie sans progression sur une période de dix ans et de montrer que les progrès en matière de traitement du cancer colorectal, notamment la chimiothérapie combinée, thérapie ciblée, immunothérapie et l'accès plus

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

large et plus rapide à ces dernières ont contribué à la hausse des taux de survie au cours de la dernière décennie.

MATERIELS ET METHODES

I. Matériel d'étude

1. Type d'étude :

C'est une étude rétrospective portant sur 571 patients atteints d'un cancer du colorectale tout stade confondu, colligés au service d'oncologie médicale du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès durant une période de 10 ans s'étalant du juin 2013 jusqu'à juin 2023.

2. Population d'étude :

2.1. Les critères d'inclusion :

Les cas inclus dans notre étude étaient les patients :

- ⤴ Ages de plus de 15 ans
- ⤴ Tout sexe confondu
- ⤴ Tous stades confondus
- ⤴ Ayant un diagnostic histologique d'adénocarcinome colorectale.
- ⤴ Tous les patients sont pris en charge au service d'oncologie médicale de Fès.

2.2. Les critères d'exclusion :

- ⤴ Treize cas atteints de cancer colorectale dont les dossiers médicaux n'étaient pas disponibles.
- ⤴ Les cancers du colon non adénocarcinome
- ⤴ Les patients atteints d'un cancer anale.

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 choix)

2. Fiche d'exploitation :

Les paramètres recueillis a 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.
- ♣ Date et type de chirurgie.
- ♣ Date de début du traitement.
- ♣ Type de traitement systémique : chimiothérapie, immunothérapie , thérapie ciblée anti EGFR / anti VEGF.
- ♣ Date de progression.
- ♣ Date de fin de traitement.

- ⤴ Nombre de cycles reçus.
- ⤴ Taux des marqueurs tumoraux.
- ⤴ Statut mutationnel (MSI , RAS , BRAF).
- ⤴ Localisation des métastases.
- ⤴ Survie sans progression.
- ⤴ 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 exprimée en moyenne .l'analyse Kaplan –Meier a été utilisée pour déterminer les taux de survie globale et sans progression .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 statistiques a été fixée à p inf. a 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 1^{er} juin 2014 au 30 juin 2023, 564 malades atteints de cancer colorectal ont été repérés dans le registre des malades du service d'oncologie médicale au Centre Hospitalier Hassan II de Fès. Avec un nombre de patients plus élevée au cours des deux dernières années : 146 cas .

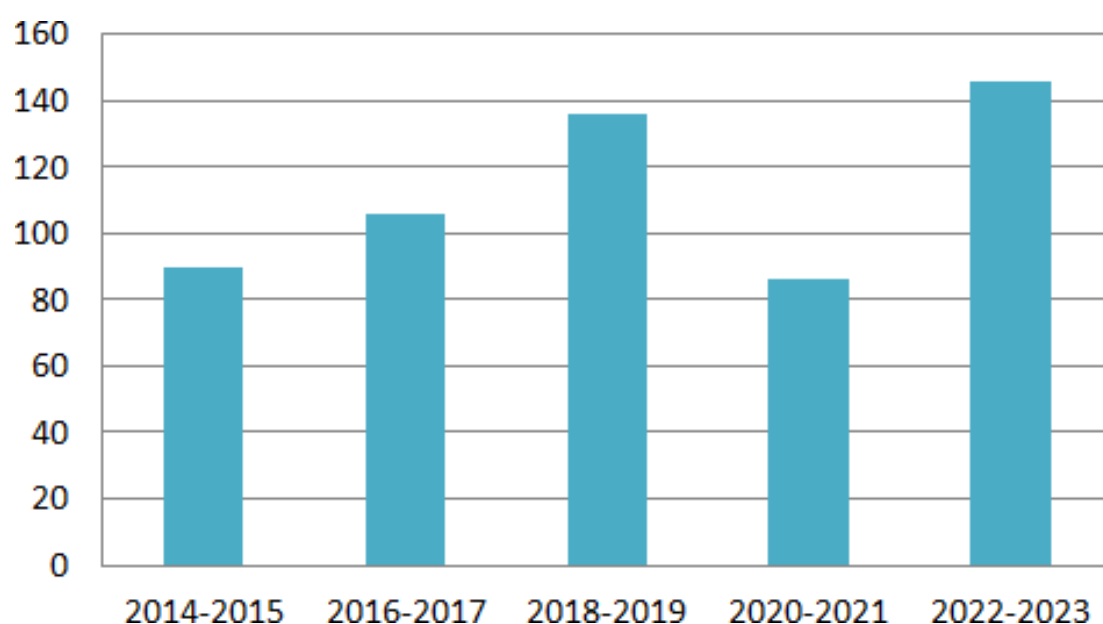


Figure 1. Répartition des patients selon les années

2. Age:

L'âge moyen dans notre étude au moment du diagnostic était de 59 ans avec des extrêmes allant de 16 à 103 ans.

La tranche d'âge majoritaire était de 61 à 70 ans.

Parmi les 564 patients, 291 sujets sont âgés de moins de 60 ans ; soit 51,59 % des cas

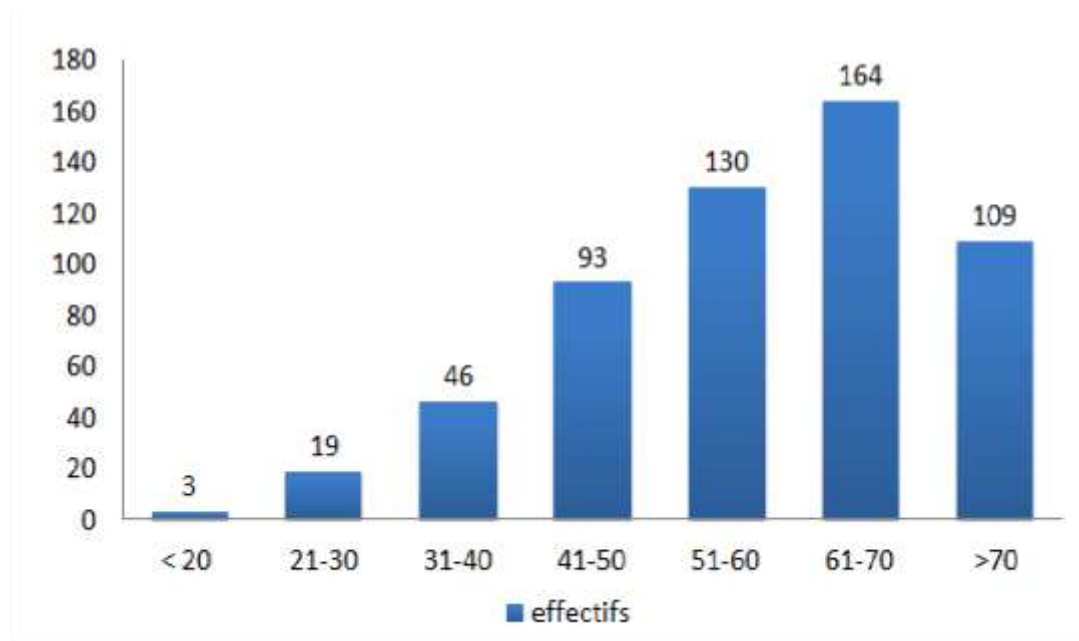


Figure 2. Répartition des cancers colorectaux par tranche d'âge

3. Sexe :

Selon nos résultats, il existe une légère prédominance masculine avec 293 hommes et 271 femmes et un sex-ratio de 1.08 dans l'ensemble de la population (Fig. 1).

Pour les cancers coliques, les hommes atteints sont au nombre de 207 (soit 57% des cas) et les femmes au nombre de 157 (43%) avec un sex-ratio de 1,31. Par contre, pour les cancers rectaux, 104 (52 %) femmes ont été diagnostiqués durant cette période versus 96 hommes (48 %) avec un sex-ratio de 0,92.

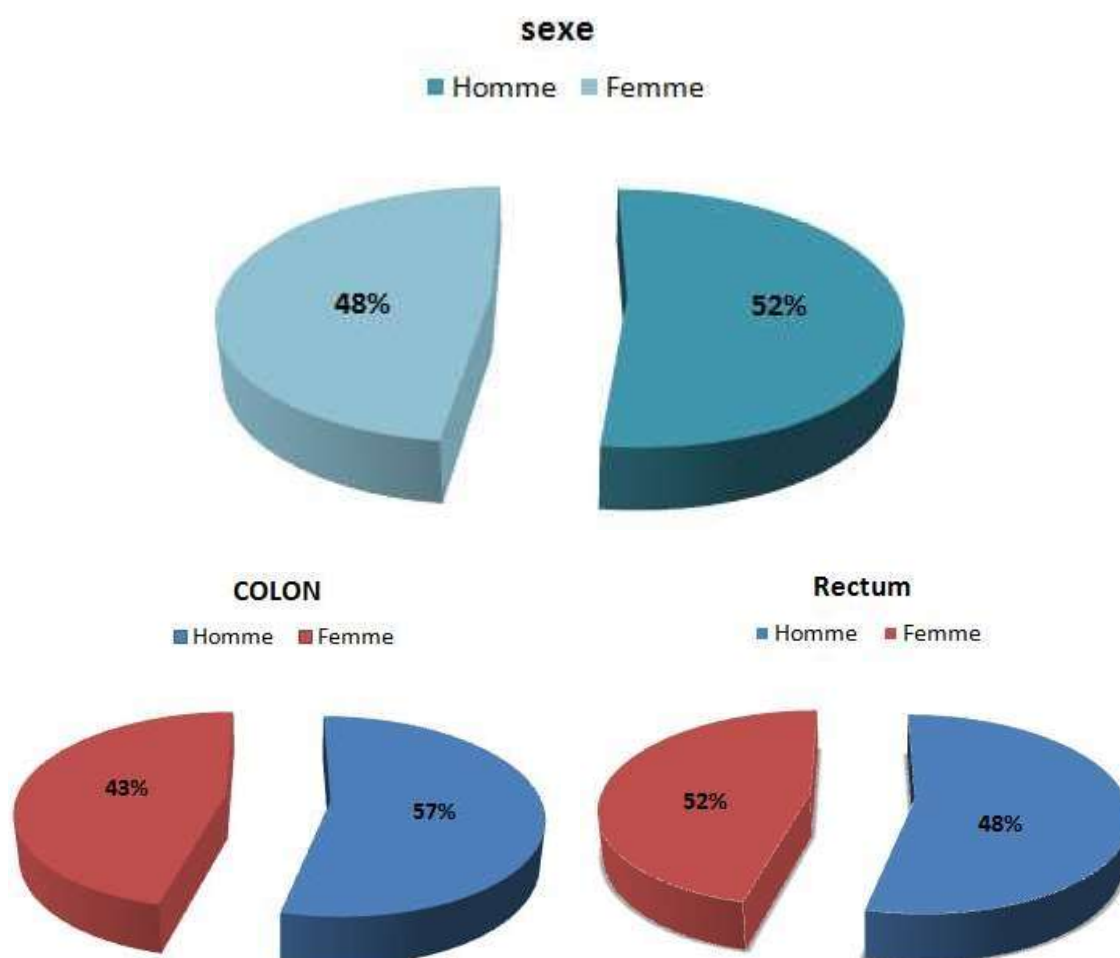


Figure 3. Répartition des cancers colorectaux selon le sexe

4. Antécédents personnels et familiaux :

4.1. Antécédents personnels :

Les principaux antécédents personnels observés dans notre étude sont le tabac et la consommation excessive de la viande retrouvés chez 150 et 138 patients respectivement.

La consommation d'alcool ,l'antécédent d'adénome , la maladie de crohn et l'obésité ont été objectivés chez 36,28,15 et 70 patients respectivement.

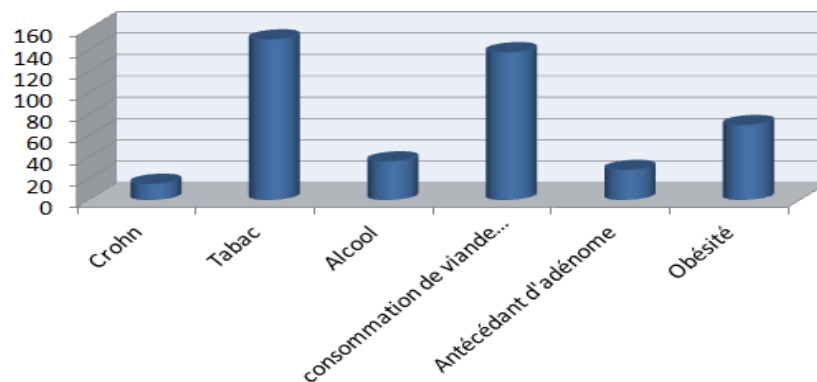


Figure 4. Répartition des antécédents personnels dans notre étude

Antécédents personnels chirurgicaux :

- ✦ Cholécystectomie : douze cas ;
- ✦ Hernie inguinale : quatre cas ;
- ✦ Appendicectomie : trois cas ;
- ✦ Hémorroïdes : deux cas ;
- ✦ Thyroïdectomie : deux cas ;
- ✦ Ulcère perforé : un cas ;
- ✦ Hystérectomie : un cas ;
- ✦ Ovariectomie : un cas ;
- ✦ Myxome de l'oreillette gauche : un cas.

4.2. Antécédents familiaux:

L'interrogatoire des patients de notre série avait permis de déceler 124 cas (22%) d'ATCDS familiaux de CCR

II. Données cliniques:

1. Délai de consultation:

Le délai entre le début des symptômes et la consultation était majoritairement plus de 06 mois entre les deux premières années de l'étude. En revanche on a noté un net raccourcissement du délai de consultation ces deux dernières années.

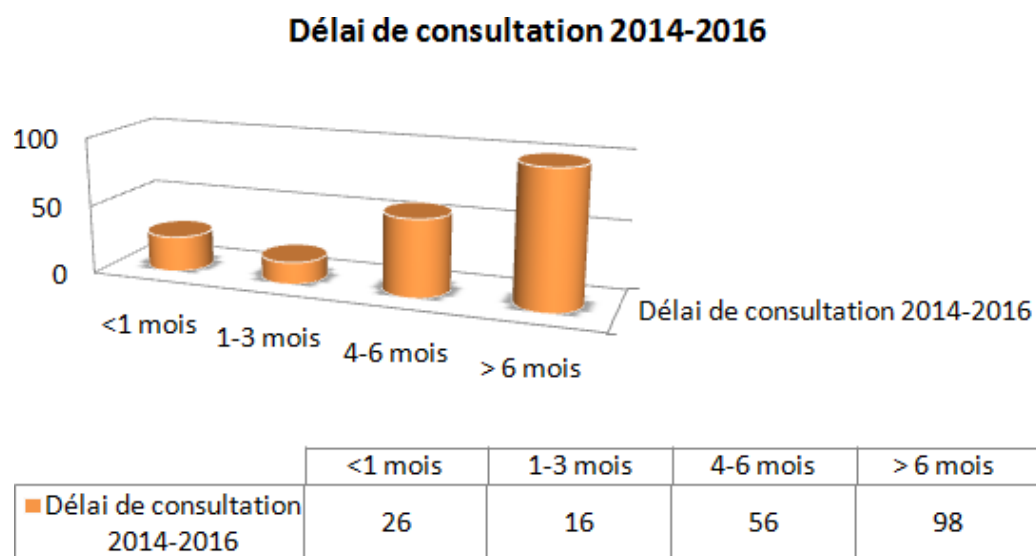


Figure 5. Répartition des patients selon le délai de consultation entre 2014–2016

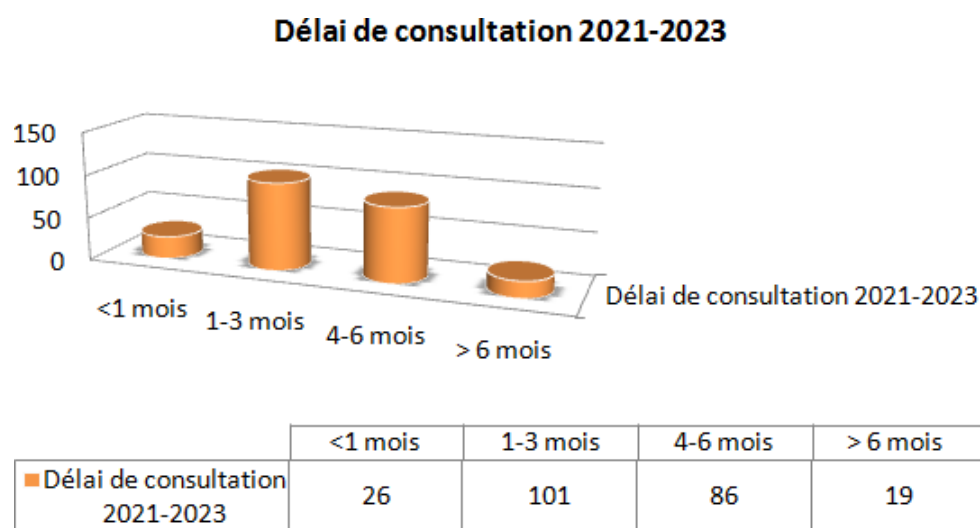


Figure 6. Répartition des patients selon le délai de consultation entre 2021–2023

2. Motif de consultation:

Les facteurs ayant motivé la consultation étaient le plus souvent l'association de plusieurs signes cliniques.

La symptomatologie clinique a été dominée par les troubles de transit, rectorragie et amaigrissement.

Tableau 1. Les principaux signes cliniques chez les malades.

Les principaux signes cliniques chez les malades.		
Signes cliniques	Nombre	%
Troubles de transit (Diarrhée, Constipation ou alternance Diarrhée/ Constipation)	287	51,51
Rectorragies	276	49,24
Amaigrissement	270	48,48
Occlusion	208	37

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

Douleurs abdominale	118	21
Syndrome rectal (épreintes, ténésmes, faux besoins et évacuations incomplètes	101	18,18
Vomissements	29	5,30
Gêne en position assise	21	3,79

3. Statut de performance OMS :

Dans notre série , 120 patient (21 %) étaient en bon état général (OMS 1) , 360 patients (64 %) étaient OMS 2 et 54 et 28 patients étaient OMS 3 et 4 respectivement.

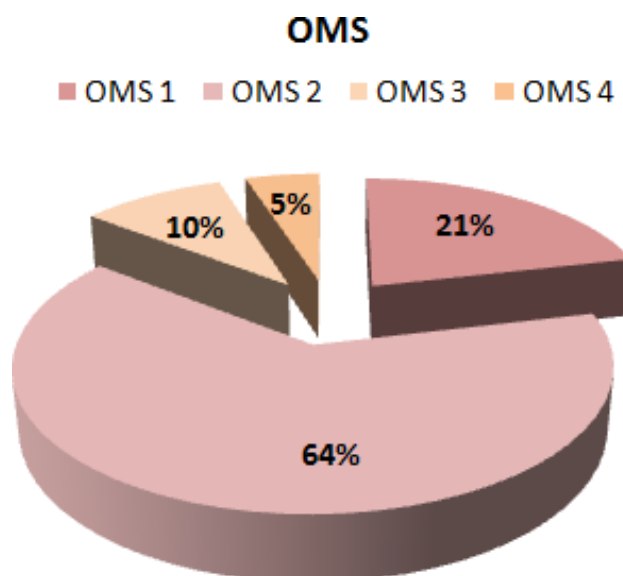


Figure 7. Répartition des patients selon le statut de performance

4. Type histologique et stades TNM :

D'après les résultats anatomopathologiques présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau2), on note une prédominance de l'adénocarcinome lieberkuhnien (88%) par rapport aux autres types de cancer (carcinomes mucineux), dont 12% sont de type bien différencié et infiltrant avec une prédominance des stades IV dans l'ensemble de la population.

Tableau 2. Caractéristiques anatomopathologiques de la population d'étude.

Caractéristiques anatomopathologiques de la population d'étude.		
	Effectif	%
Type histologique		
Adénocarcinome lieberkūnien	496	88
Adénocarcinome mucineux	67	12
Stade		
stade II	191	33.8
stade III	113	20.1
stade IV	260	46.1

On note une élévation importante du nombre de patients atteints de cancer du colon de stades II au cours des deux dernières années (2021–2023) en comparaison avec 2014–2016.

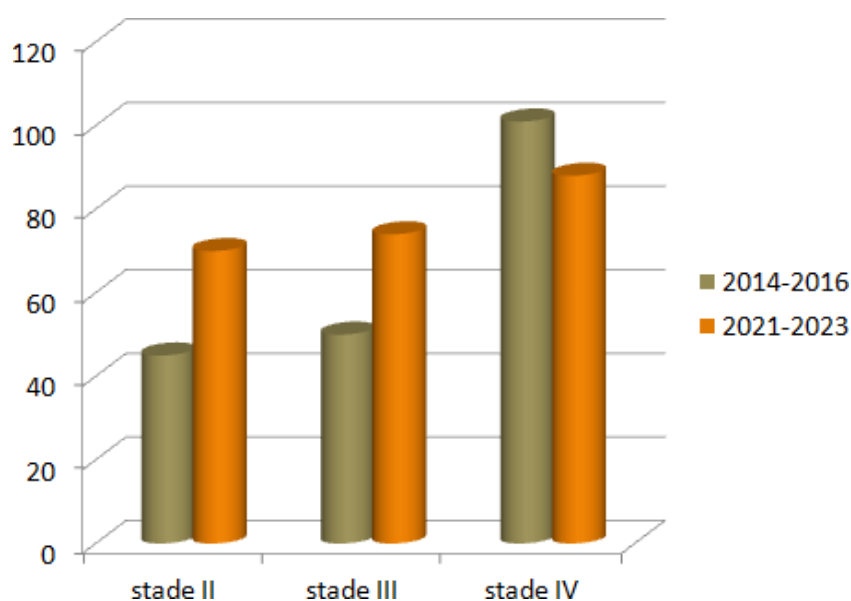


Figure 8. Comparaison entre la répartition des patients en fonction des stades entre les 2014-2016 et 2021-2023

5. Sites métastatiques :

Le site électif des métastases était par ordre décroissant : le foie, poumon, péritoine, os et la surrénale.

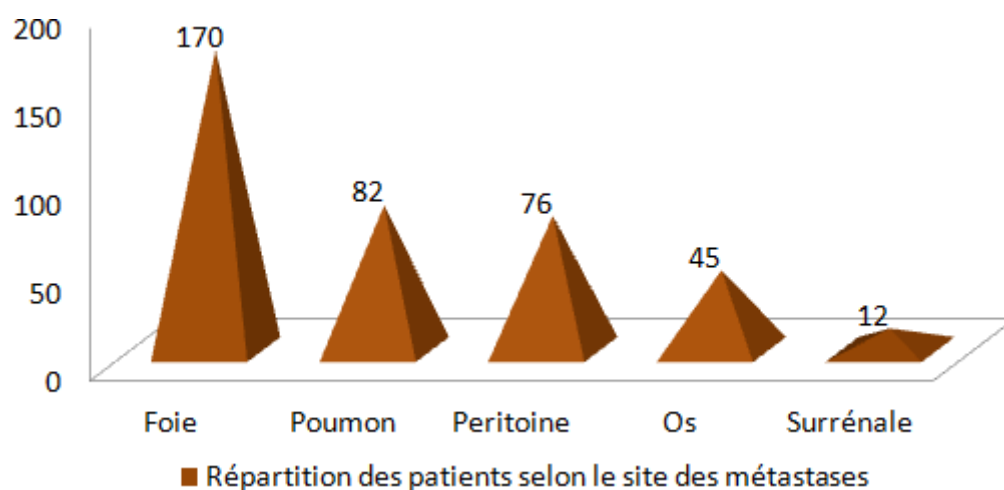


Figure 9. Différents sites métastatiques

III. Examens complémentaires :

1. Examens biologiques :

Le dosage des marqueurs tumoraux a été effectué dans 476 cas (84.3%). Les résultats des marqueurs tumoraux des cas de notre série sont résumés dans le tableau3.

Tableau 3. Résultats des marqueurs tumoraux

	Taux normal	Taux élevé	Non fait
ACE	N = 86	N = 390 ($\geq 5\text{ng/mL}$)	N = 88
CA19-9	N = 190	N = 252 ($\geq 37\text{UI/mL}$)	N = 122

ACE : antigène carcino-embryonnaire ; CA19-9 : antigène carbohydrate 19-9 ; N : nombre de cas.

Chez 146 patients (26%), le bilan hépatique était perturbé. Les résultats du bilan hépatique sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4. Données du bilan hépatique

Paramètres biologiques	N (%)
ASAT/ALAT > 2N	90 (16%)
PAL > 2N	124 (22%)
GGT > 2N	124 (22%)
Bilirubine totale > 1N	45 (8%)

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; GGT : gamma glutamyl transférase ; N : nombre de cas ; PAL : phosphatase alcaline leucocytaire.

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques des deux groupes de patients.

	Groupe 1 (2014– 2016) 196 patients	Groupe 2 (2021–2023) 232 patients
Âge moyen (ans)	59,7	51,6
État général (OMS)		
1	61	106
2	50	87
3–4	85	39
Mode de métastases (%)		
Métachrone	45,3	60,3
Synchrone	57,7	39,7
Siège des métastases (%)		
Hépatiques	44,1	52
Pulmonaires	3,4	4,6
Péritonéales	23,7	15,3
Osseux	1,7	1,5
Bilan hépatique (%)		
Normal	70,2	81,3
Pathologique	25,5	16,4
Antigène carcinoembryonnaire (ACE) (%)		
Normal	60	59,1
Pathologique	40	39,9

2. Examens endoscopiques :

La recto-coloscopie a permis d'objectiver le siège, l'aspect et l'étendue de la tumeur primitive.

Les résultats des explorations endoscopiques de notre série sont résumés dans les tableaux 6 et 7 .

Tableau 6. Résultats des explorations endoscopiques

	Colon	N (%)	Rectum	N (%)
Siège	Cæcum	36(10)	Bas rectum	56(28)
	Colon ascendant	54(15)	Moyen rectum	72(36)
	Angle colique gauche	30 (8)	Haut rectum	72(36)
	Colon transverse	18 (5)		
	Colon descendant	30 (8)		
	Colon sigmoïde	178(49)		
	Charnière recto-sigmoïdienne	18 (5)		
Etendue	Circonférentielle	120(33)	Circonférentielle	18 (9)
	Hémi-circonférentielle	11 (3)	Hémicirconférentielle	110(55)
	NP	233(64)	NP	72 (36)

N : nombre de cas ; NP : non précisé.

On note une prédominance des formes végétantes avec un effectifs de 237 patients soit 42.1 %

Tableau 7. Répartition des cancers colorectaux selon les formes macroscopiques

Répartition des cancers colorectaux selon les formes macroscopiques.		
Formes	Effectif (N=564)	Fréquence (p=100%)
Ulcéro bourgeonnantes	237	42,1
Sténosantes	158	28,1
Végétantes	69	12,3
Ulcérées	50	8,8
Infiltrantes	30	5,2
Ulcéro-infiltrantes	20	3,5

3. Examens radiologiques

3.1. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne:

La tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne a été pratiquée chez tous les malades de notre série dans le cadre du bilan d'extension locorégionale et à distance.

Elle a objectivé des MH chez 170 patients (65.3%). Ces lésions étaient uniques dans 40 cas (24%), doubles dans 51 cas (30%), triples dans 24 cas (14%) et dépassant trois lésions chez 55 patients (32%).

Les aspects tomodensitométriques des MH de notre série sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8. Aspects tomodensitométriques des métastases hépatiques

Aspects radiologiques	N (%)
Densité de la lésion avant l'injection du produit de contraste (PDC)	
Hypodense	108(64)
Isodense	28 (16)
NP	34 (20)
Homogénéité de la lésion	
Homogène	4 (2)
Hétérogène	64 (38)
NP	102 (60)
Rehaussement de la lésion après l'injection du PDC	
Absent	10 (6)
Présent	68 (40)
NP	92 (54)

N : nombre des cas ; NP : non précisé.

Par ailleurs, la TDM a permis de détecter des localisations secondaires extra hépatiques durant le suivi. Ces métastases étaient de localisation pulmonaire, péritonéale, osseuse et surrénalienne chez 82, 76, 45 et 12 patients respectivement.

3.2. Imagerie par résonance magnétique abdominale :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominale a été réalisée chez les patients présentant des métastases hépatiques dans 36 cas (21%). Les différents aspects en IRM des MH de notre série sont résumés dans le tableau 9.

Tableau 9. Aspects en résonance magnétique des métastases hépatiques

Aspects radiologiques	N (%)
Densité de la lésion avant l'injection de Gadolinium	
Hyposignal T1 + Hypersignal T2	17 (48)
Hypersignal T1	1 (2)
Signal intermédiaire T2	1 (2)
NP	17 (48)
Rehaussement de la lésion après l'injection de Gadolinium	
Absent	0
Présent	11 (32)
NP	25 (68)

N : nombre de cas ; NP : non précisé.

Dans 12 cas (32%), le rehaussement de la lésion après injection de Gadolinium était périphérique réalisant une image en cible.

On note une élévation dans la réalisation de l'IRM abdominale entre la période 2021 –2023 (32 cas) par rapport à 2014–2016 (04 cas). En revanche tous les malades de notre série ont bénéficié d'une TDM thoraco–abdomino–pelvienne.

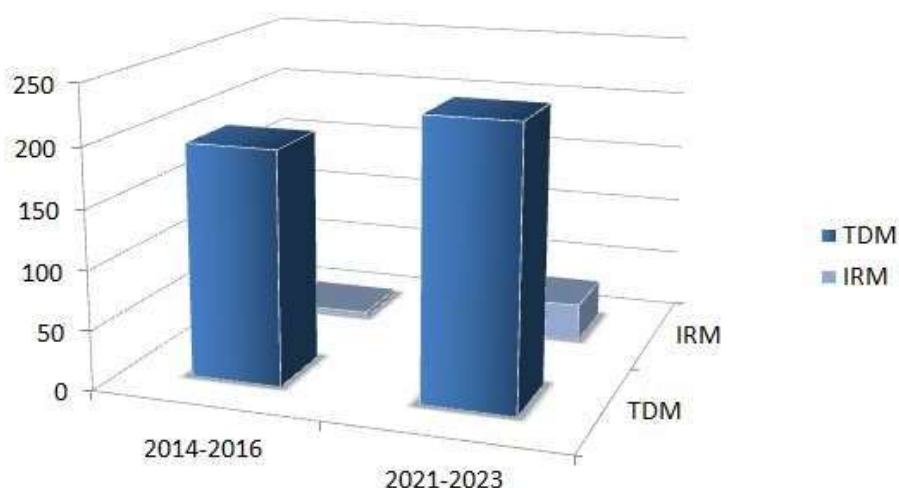


Figure 10. Comparaison entre le recours aux examens radiologique entre 02 périodes dans notre série

3.2.1. la taille des métastases hépatiques :

La taille moyenne des MH était de 2,5 cm avec des extrêmes allant de 2 mm à 25 cm.

La répartition des MH de notre série en fonction de la taille est illustrée par la figure n°4

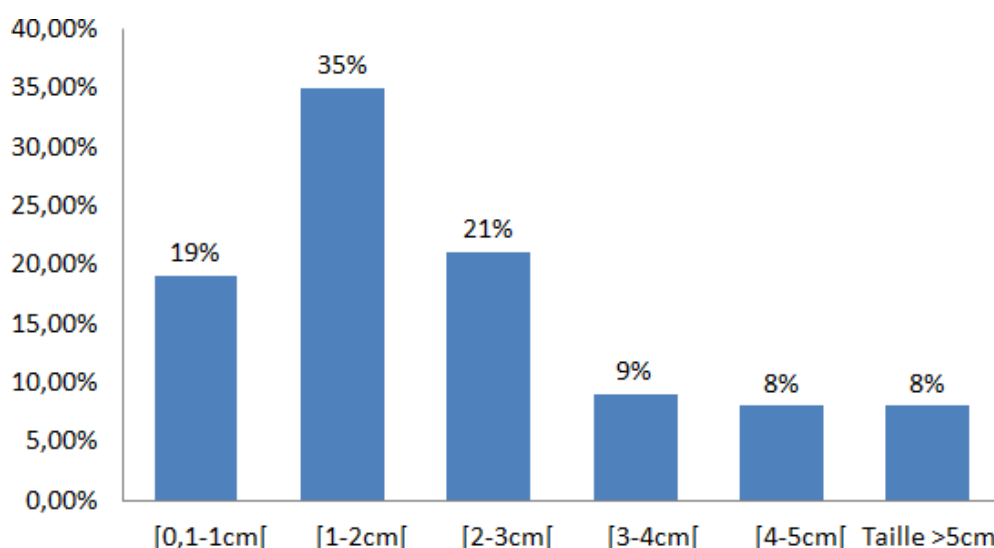


Figure 11. Répartition des métastases hépatiques en fonction de la taille

3.2.2. Siège des métastases hépatiques :

La répartition des MH de notre série en fonction du siège dans les différents segments hépatiques est illustrée dans la figure 12.

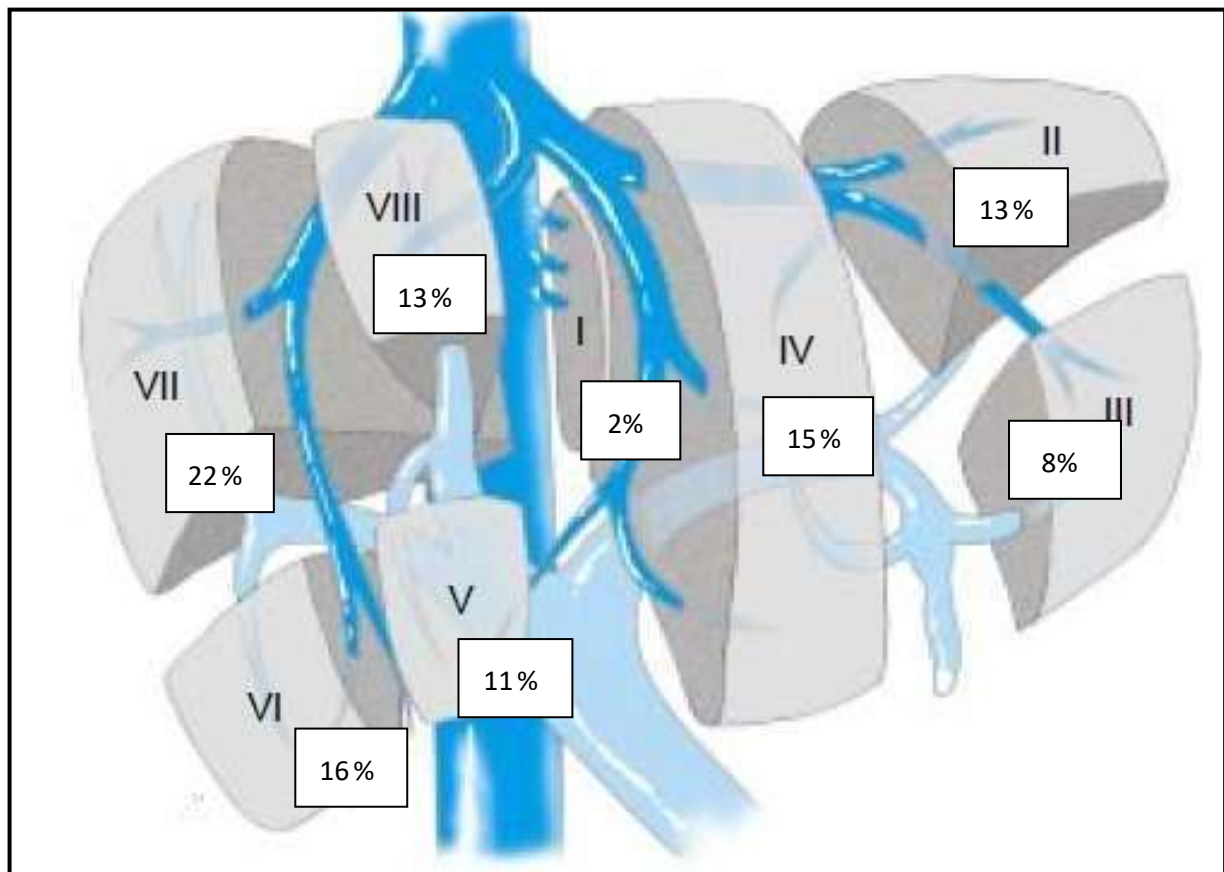


Figure 12. Siège des métastases hépatiques

3.2.3. Métastases pulmonaires dans notre étude

Tableau 10. Caractéristiques des métastases pulmonaires dans notre série

MP : Métastases pulmonaires		Valeurs	
		Effectif	%
Disposition des MP	unilatérales	67	82,50
	Bilatérales	15	17,50
Diamètre des MP	<20mm	50	62,08
	[20-30]mm	21	25,86
	>30mm	11	12,06
Siège des MP	Lobe supérieur droit	24	29,31
	Lobe moyen	07	08,63
	Lobe inférieur droit	18	22,41
	Lobe supérieur gauche	14	17,24
	Lobe inférieur gauche	19	22,41

4. Statut moléculaire :

On note une nette élévation de la recherche moléculaire en 2021-2023 par rapport a 2014-2016 (MSI, RAS et BRAF)

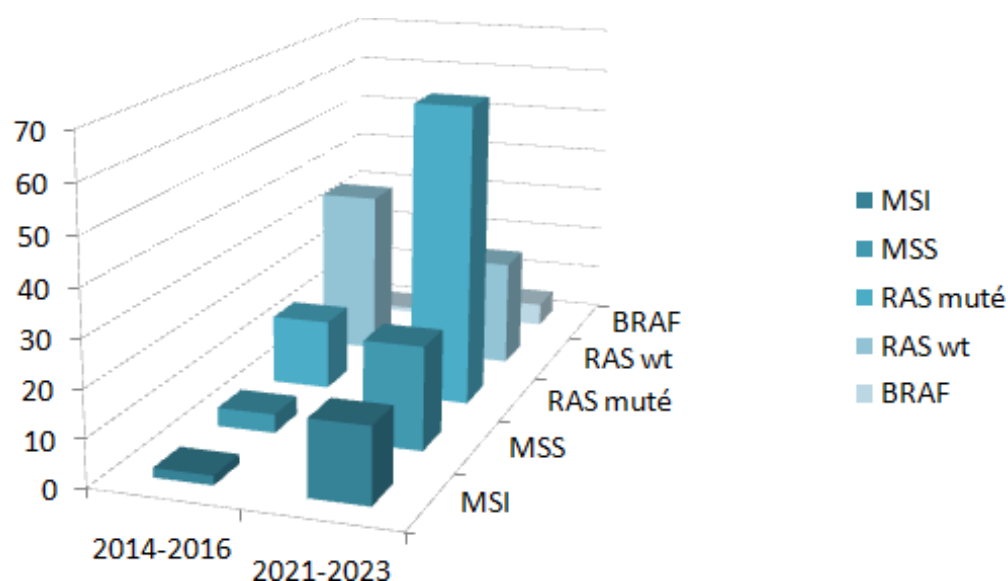


Figure 13. le statut moléculaire de notre série

IV. Données Thérapeutiques

1. Caractéristiques de la population ayant un stade III dans notre étude

On note une augmentation du pourcentage des patients ayant un stade III a haut risque 44 patients soit un pourcentage de 59.45 % durant la période 2021–2023 contre 14 patients soit 28 % entre 2014–2016.

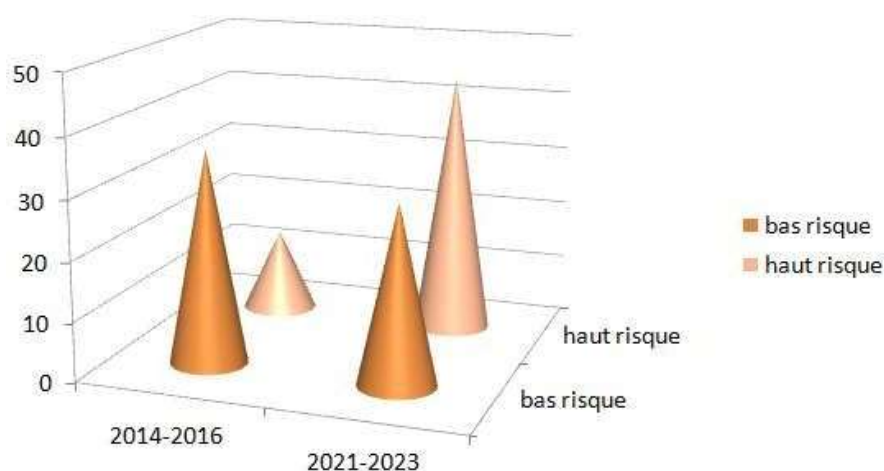
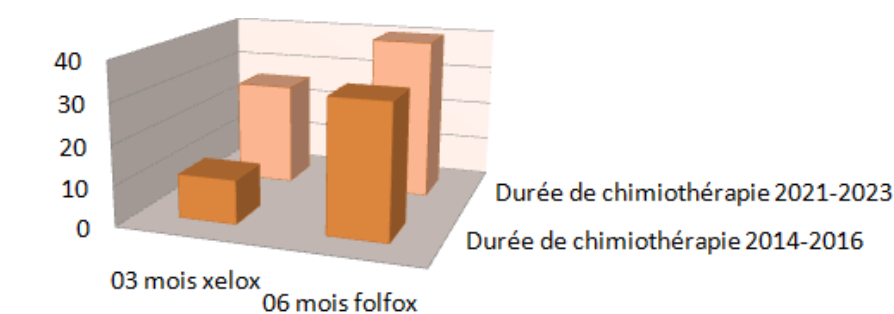


Figure 14. Caractéristiques de la population ayant un CCR stade III dans notre série

1.1. Durée de traitement de cancer du stade III



	03 mois xelox	06 mois folfox
Durée de chimiothérapie 2014-2016	11	33
Durée de chimiothérapie 2021-2023	26	40

Figure 15. comparaison de la durée de traitement par chimiothérapie chez les patients ayant un CCR stade III dans notre série

2. Pourcentage des patients ayant reçu la biothérapie :

Il y a eu une élévation importante de la prescription de biothérapie au cours des deux dernières années de l'étude .

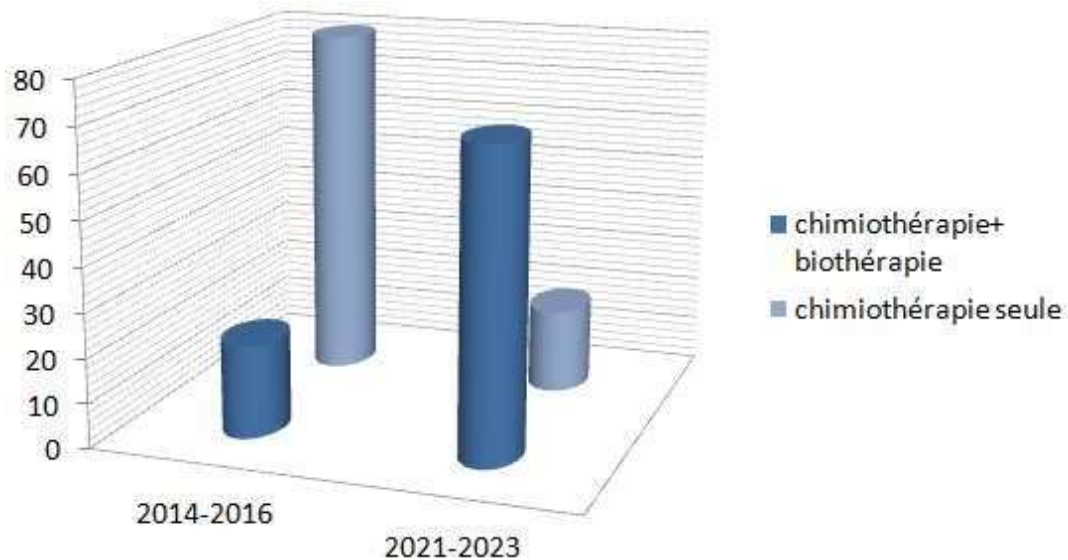


Figure 16. Comparaison de la prescription de la biothérapie en association avec la chimiothérapie chez les patients ayant un CCR stade IV dans notre série entre 02 périodes

3. Modalités de traitement du Cancer du colon droit stade IV en fonction du RAS entre 02 périodes

Tableau 11. Comparaison entre les différents types de chimiothérapie du
cancer du colon droit durant les 02 périodes de notre étude

Groupe1 (2014–2016) N= 36	Groupe2 (2021–2023) N= 54	
Mutation RAS		
OUI	6	30
NON	4	16
NP	20	8
Protocole de chimiothérapie		
FOLFOX		
FOLFIRI	18	37
XELOX	6	2
FOLFORINOX	8	10
	4	5
Nombre de cycles		
<6	28	10
≥6	8	44
Thérapie ciblée associée		
Oui	7	40
Non	29	14
Traitement de maintenance		28
OUI	6	26
NON	30	

N : nombre de cas.

NP : non précisé

4. Modalités de traitement du Cancer du colon gauche stade IV en fonction du RAS entre 02 périodes

Tableau 12. comparaison entre les différents types de chimiothérapie du
cancer du colon gauche durant les 02 périodes de notre étude 5. répartition
des patients selon le type de biothérapie utilisé entre les 02 périodes
étudiées

	Groupe1 (2014–2016) N= 65	Groupe2 (2021–2023) N= 34
Mutation RAS		
OUI	7	18
NON	10	12
NP	48	4
Protocole de chimiothérapie		
FOLFOX	38	24
FOLFIRI	6	1
XELOX	9	3
FOLFORINOX	12	6
Nombre de cycles		
<6	56	10
≥6	9	24
Thérapie ciblée associée		
Oui	16	27
Non	49	7
Traitement de maintenance		
OUI	8	19
NON	57	15

N : nombre de cas.

NP : non précisé

5. Répartition des patients selon le type de biothérapie utilisé entre les 02 périodes étudiées

Tableau 13. répartition des patients selon le type de biothérapie utilisé entre les 02 périodes étudiées

Type de Biothérapie	Colon Droit RAS muté N=36		Colon Droit RAS Wt N=20		Colon gauche RAS muté N=25		Colon gauche RAS Wt N=22	
	2014- 2016 N=6	2021- 2023 N=30	2014- 2016 N=4	2021- 2023 N=16	2014- 2016 N=7	2021- 2023 N=18	2014- 2016 N=10	2021- 2023 N=12
Anti EGFR :								
- Cetuximab	0	0	2	10	2	3	8	9
- panitumumab	0	0	1	4	0	1	2	3
Anti VEGF :								
Bevacizumab	4	28	1	1	5	12	0	0

V. Survie

1. Période entre 2014–2016

1.1. Survie globale dans l'ensemble de la population entre 2014–2016

Après un suivi médian de 30 mois la médiane de survie globale de tous stades confondus était de 22.3 mois $\pm$ 0,6 IC (21 – 23,6)

La survie globale à 1 an : 63,6 %

La survie globale à 2 ans : 51,7 %

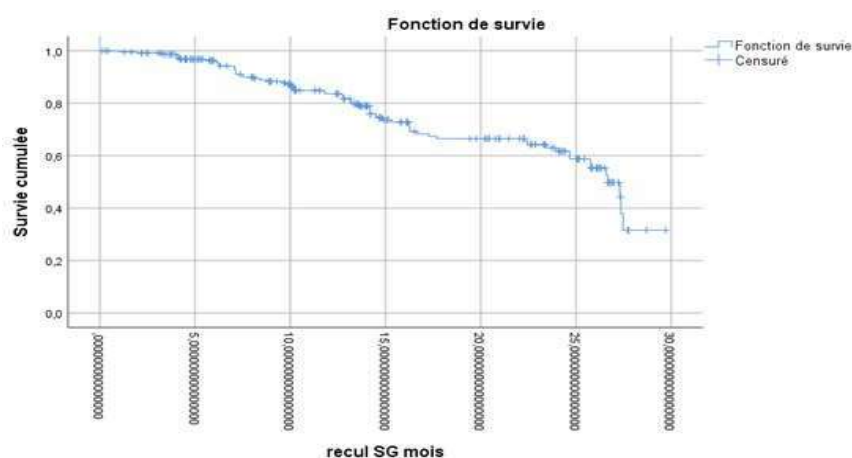


Figure 17. Courbe de la survie globale dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2014–2016

1.2. Survie globale en fonction de traitement reçu (chimiothérapie vs chimiothérapie + biothérapie) chez les patients ayant un stade IV

La comparaison de la survie globale en fonction de l'utilisation de la thérapie ciblée a montré une augmentation de la médiane de la survie globale chez les patients qui ont reçu la biothérapie avec un p significatif a 0.03.

La médiane de survie globale chez les patients ayant un stade IV qui ont reçu la biothérapie est estimée a 21.7 mois versus 15.1 mois chez les patients qui ont reçu la chimiothérapie seule

Comparaisons globales

	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	41,425	1	,003

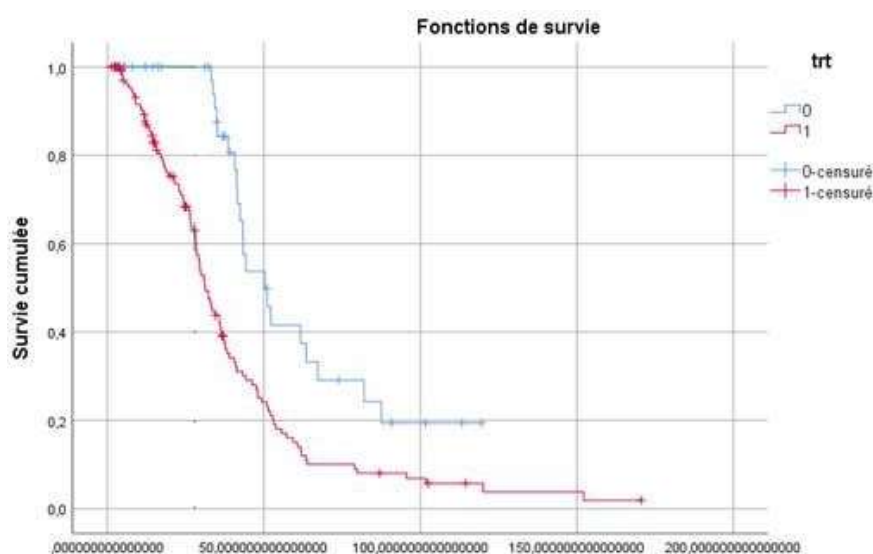


Figure 18. courbe de survie globale en fonction du traitement reçu (chimio avec ou sans biothérapie) chez les patients ayant un stade IV

Codage : 0 : chimiothérapie+ biothérapie/1 : chimiothérapie seule

1.3. La survie sans progression dans l'ensemble de la population

La médiane de survie sans progression (SSP) dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2014–2016 était estimée à 16,4 mois $\pm$ 0,4 IC (16 – 20).

La survie sans progression à 1 an : 50.2 %

La survie sans progression à 2 ans : 38,3 %

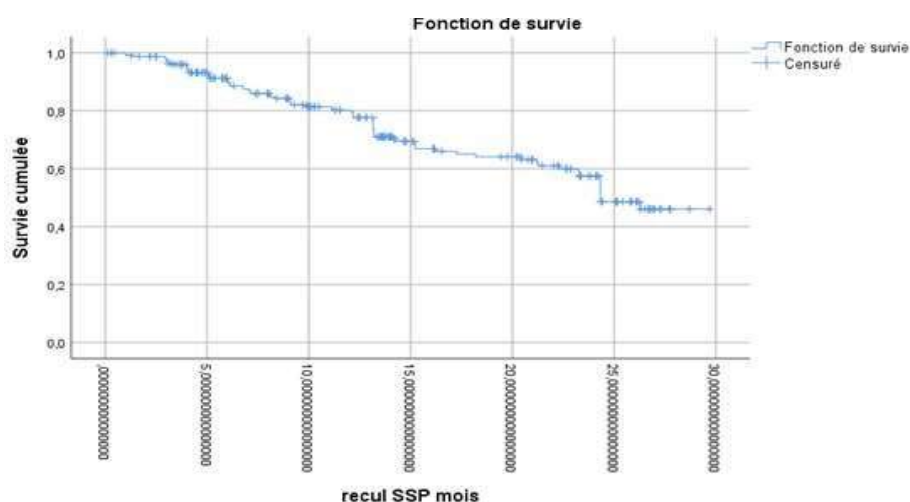


Figure 19. courbe de survie sans progression dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2014–2016

1.4. La survie sans progression en fonction de traitement reçu (chimiothérapie vs chimiothérapie + biothérapie) chez les patients ayant un stade IV.

La stratification des patients selon le traitement reçu a objectivé une tendance à l'amélioration de la SSP chez les patients qui ont reçu la chimiothérapie+ biothérapie versus chimiothérapie seule avec un p non significative à 0.17 .

La mPFS était estimé à 11.8 mois dans le bras chimiothérapie + biothérapie versus 8.1 mois dans le bras chimiothérapie seule.

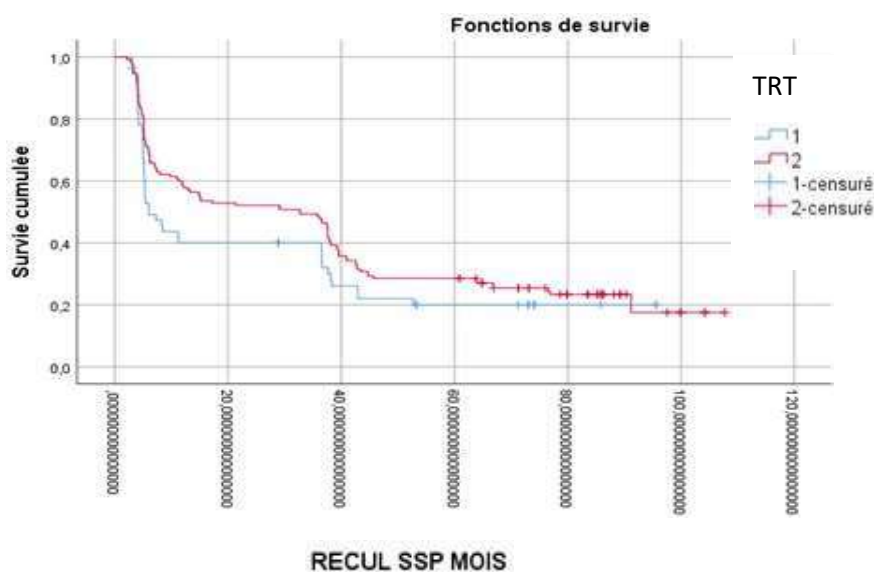


Figure 20. Courbe de survie sans progression en fonction du traitement reçu (chimio avec ou sans biothérapie) chez les patients ayant un stade IV

Codage : 1 : chimiothérapie seule 2 : chimiothérapie + biothérapie

2. Période entre 2021–2023

2.1. Survie globale dans l'ensemble de la population entre 2021–2023

Après un suivi médian de 30 mois la médiane de survie globale de tous stades confondus était de 28.3 mois $\pm$ 0,6 IC (24 – 29,6)

La survie globale à 1 an : 71,8 %

La survie globale à 2 ans : 56,4%

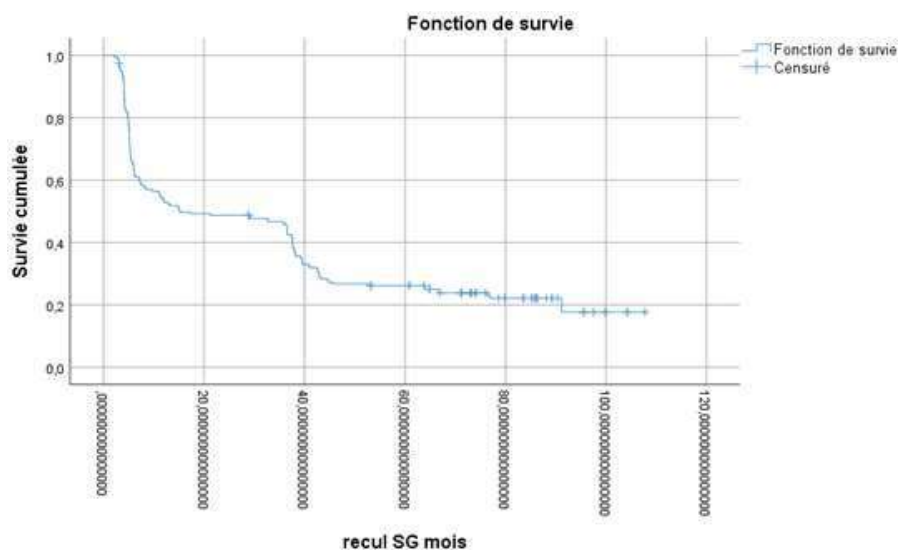


Figure 21. Courbe de la survie globale dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2021–2023

2.2. Survie globale en fonction de traitement reçu (chimiothérapie vs chimiothérapie + biothérapie) chez les patients ayant un stade IV

On a observé une nette amélioration de la survie globale chez les patients qui ont reçu ces dernières années une association chimio+ biothérapie avec un p tres significatif inf a 0.001

La médiane de survie globale chez les patients ayant un stade IV qui ont reçu la biothérapie est estimée a 27.7 mois versus 17.5 mois chez les patients qui ont reçu la chimiothérapie seule

Comparaisons globales

	Khi-carré	ddl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	224,491	1	,001

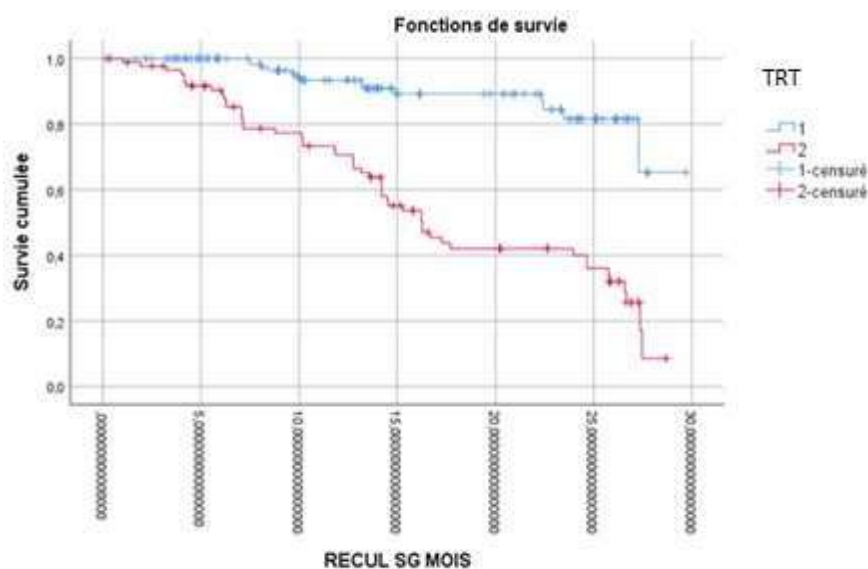


Figure 22. Courbe de survie globale en fonction du traitement reçu (chimio avec ou sans biothérapie) chez les patients ayant un stade IV

Codage : 1 : chimiothérapie+ biothérapie/2 : chimiothérapie seule

2.3. La survie sans progression dans l'ensemble de la population

La médiane de survie sans progression (SSP) dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2021–2023 était estimée à 19,2 mois $\pm$ 0,6 IC (19– 21).

La survie sans progression à 1 an : 58.3 %

La survie sans progression à 2 ans : 44,3 %

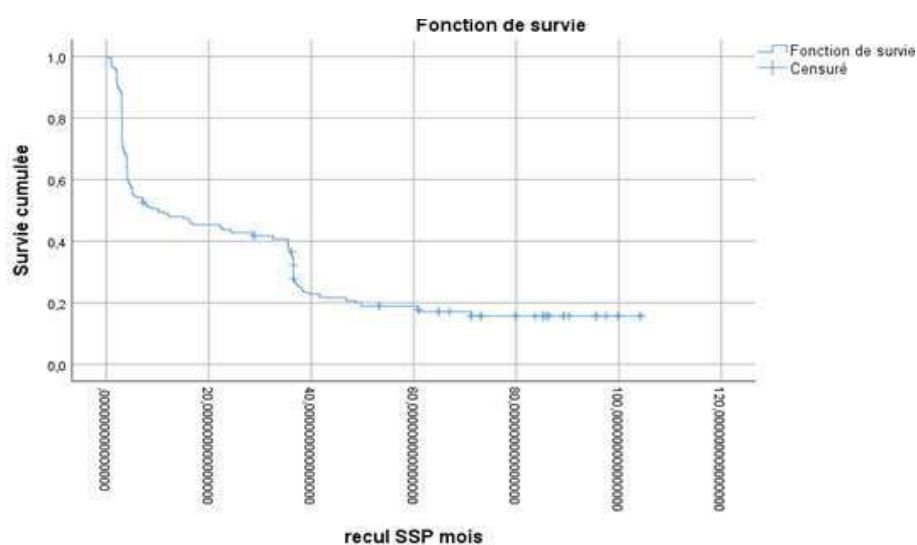


Figure 23. Courbe de survie sans progression dans l'ensemble de la population de tous stades confondus entre la période 2021–2023

2.4. La survie sans progression en fonction de traitement reçu (chimiothérapie vs chimiothérapie + biothérapie) chez les patients ayant un stade IV.

La stratification des patients selon le traitement reçu a objectivé une amélioration de la SSP chez les patients qui ont reçu la chimiothérapie+ biothérapie versus chimiothérapie seule avec un p significative à 0.02.

La mPFS était estimé a 17.8 mois dans le bras chimiothérapie + biothérapie versus 12.3 mois dans le bras chimiothérapie seule.

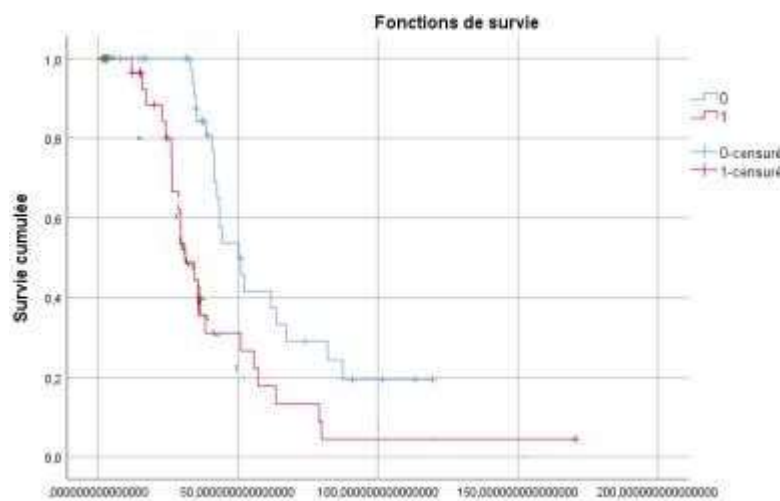


Figure 24. courbe de survie sans progression en fonction du traitement reçu (chimio avec ou sans biothérapie) chez les patients ayant un stade IV

Codage : 0 : chimiothérapie + biothérapie, 1 chimiothérapie seule

3. Comparaison de la médiane de survie globale et de la survie sans progression entre les 02 périodes (2014-2016/2021-2023)

La comparaison de la médiane de survie globale et de la survie sans progression entre les deux premières et deux dernières années de l'étude a objectivé une augmentation significative dans la survie ceci est du au recours a l'utilisation importante de la biothérapie et sa disponibilité .

Tableau 14. Comparaison de la médiane de survie globale et de la survie sans progression entre les 02 périodes (2014-2016/2021-2023)

Périodes Survie	2014-2016	2021-2023
La médiane de survie globale (mSG)	22.3 mois +/- 0,6 IC (21 - 23,6)	28.3 mois +/- 0,6 IC (24 - 29,6)
La médiane de survie sans progression (mSSP)	16,4 mois +/- 0,4 IC (16 - 20)	19,2 mois +/- 0,6 IC (19- 21).

DISCUSSION

I. Données épidémiologiques

1. Incidence:

Dans le monde le CCR est le 3e cancer le plus fréquent avec 1 360 000 et la 3e cause de mortalité par cancer, avec 694 000 décès en 2020 [14].

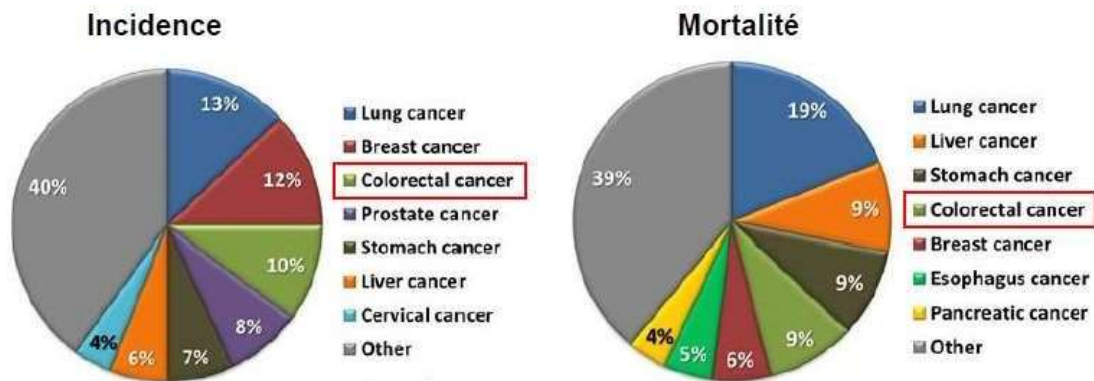


Figure 25. Incidence et mortalité des principaux cancers dans le monde

En Europe le CCR est le 2e cancer le plus fréquent avec 447 000 nouveaux cas en 2018, et la 2e cause de mortalité par cancer, après le cancer du poumon, avec 215 000 décès par an [13].

En France, avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2018, le CCR se situe au 3e rang des cancers les plus fréquents chez l'homme, et au 2e rang chez la femme. L'incidence standardisée du CCR était en 2012 de 38,4 p.100 000 chez l'homme et 23,7 chez la femme. L'incidence du CCR, après avoir augmenté jusqu'en 2000, s'est stabilisée à partir de 2005, puis a diminué entre 2012 et 2018 (-0,3 % par an chez l'homme et chez la femme) [15]. Les projections pour 2018 font état de taux d'incidence standardisée respectivement égaux à 37,0 cas p.100 000 chez l'homme et 23,6 chez la femme [16]. Le CCR est la 2e cause de mortalité par cancer avec 18 000 décès en 2018 ; les taux de mortalité standardisés étaient de 13,3 p.100 000 chez l'homme et de 7,9 chez

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

la femme. La mortalité a diminué régulièrement entre 2012 et 2018 de 1,2 % par an chez l'homme et de 1,4 % par an chez la femme [15].

Au Maroc :

Un total de 1942 nouveau cas a été enregistré durant la période 2013–2017

Représentant 7.7 % de tous les cas enregistrés avec une incidence brute de 9. Pour 100000 habitants et un risque cumulé avant l'âge de 75 ans de 1.1 % [17].

Tableau 15. Incidence de cancer colorectale par sexe pour la période 2013–2017, RCGC

	Hommes	Femmes	Deux sexes
Cas incidents	938	1004	1942
Fréquence (%) ^a	8,9	6,9	7,7
Incidence brute /100000	8,8	9,2	9,0
Incidence standardisée sur la population Marocaine /100000	7,5	7,8	7,6
Incidence standardisée sur la population Mondiale /100000	9,0	8,7	8,8
Incidence cumulée 0-64 ans (%)	0,5	0,6	0,5
Incidence cumulée 0-74 ans (%)	1,1	1,1	1,1
Risque cumulé 0-64 ans (%)	0,5	0,6	0,5
Risque cumulé 0-74 ans (%)	1,1	1,1	1,1

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

Les taux d'incidence spécifique du cancer colorectal étaient similaires en comparant les deux sexes. Ces taux augmentaient avec l'âge. Au-delà de 69 ans, un pic a été enregistré pour les hommes atteignant 65,4 pour 100000 hommes versus 58,9 pour 100000 femmes âgées entre 65 et 69 ans[17].

2. AGE:

Selon le RCGC (registre de cancer de grand Casablanca) [17], la répartition des cas selon l'âge avait montré un pic du nombre de cas incidents enregistré pour la classe d'âge de 59–63 ans représentant respectivement 17 % et 15 % du total des cancers colorectaux chez les hommes et les femmes . la proportion de sujet de plus de 60 ans était respectivement 54.1 % et 47 % chez les hommes et les femmes

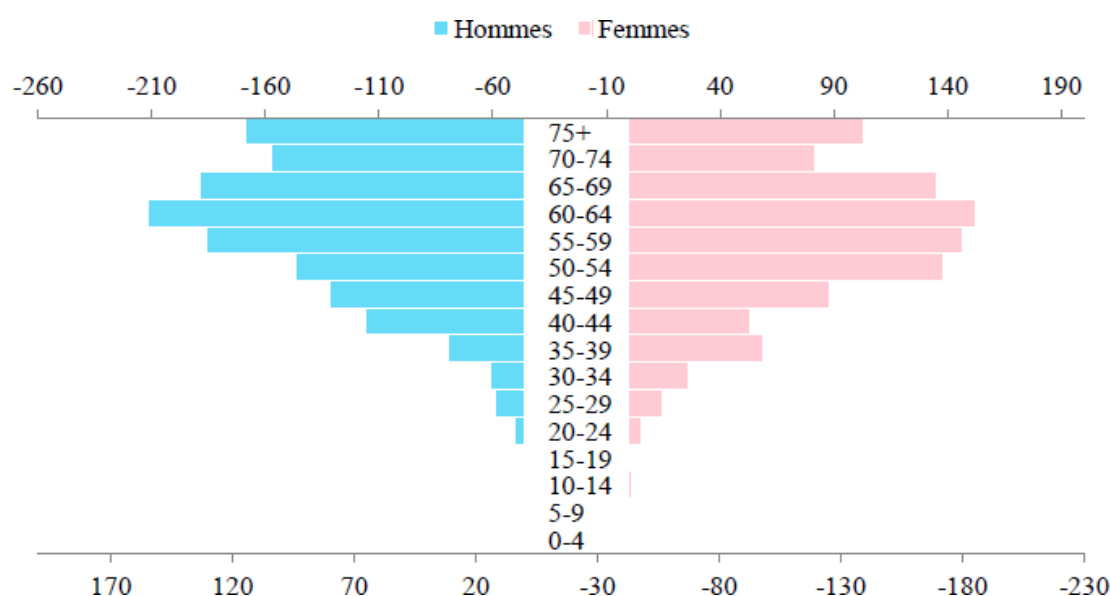


Figure 26. Répartition des cas incidents du cancer colorectal selon l'âge pour la période 2013-2017. RCGC

Dans notre série, l'âge moyen au moment du diagnostic était de 59 ans avec des extrêmes d'âges allant de 16 à 103 ans, tandis que la moyenne d'âge en France est plus élevée 71 ans chez l'homme, 72 ans chez la femme, ceci serait dû au vieillissement de la population.

Tableau 16. Répartition de la moyenne d'âge de survenue de cancer
colorectale dans différentes séries

Auteurs	Période	N	Âge moyen (ans)	extrêmes âges (ans)
Séries occidentales :				
Nguyen E et al. [18]	2003-2007	485	62	36-82
Guren TK et al. [27]	2005-2007	566	62	24-75
Okholm C et al. [20]	2005-2015	1672	74	27-89
Bennouna J et al. [21]	2008-2009	765	64	25-88
Hansen TF et al. [19]	2010-2013	100	65	32-79
Séries maghrébines:				
Gharbi O et al. [22]	1994-2005	200	50	18-75
Khanfir A et al. [23]	2000-2007	130	55	22-74
Mzoughi Z et al. [24]	2001-2010	35	55	28-80
Djebbi A et al. [25]	2005-2015	110	49	32-76
Ben Salah F et al. [26]	2011-2014	30	60	36-74
Notre série	2014-2016	196	62	20-86
	2021-2022	232	57	16-79

N : nombre de cas.

3. Sexe :

Une légère prédominance masculine était notée pour les CCR dans la majorité des séries rapportées dans la littérature. En effet, dans des études occidentales, le sex-ratio (H/F) des colorectale variait de 1,2 à 1,5 [19,21,27,28,30]. Dans les séries maghrébines, le sex-ratio (H/F) variait de 1,1 à 1,5 [23-26,29]. De même dans notre série, nous avons relevé une légère prédominance masculine des CCR avec un sex-ratio H/F de l'ordre de 1,16.

Tableau 17. Répartition selon le sexe du cancer colorectale dans les différentes séries

Auteurs	Période	N	Sex -ratio (H/F)
Séries occidentales :			
Majek O et al. [28]	1997-2006	26718	1,2
Ghiringhelli F et al. [30]	1999-2010	932	1,42
Guren TK et al. [27]	2005-2007	566	1,43
Benouna J et al. [21]	2008-2009	765	1,5
Hansen TF et al. [19]	2010-2013	100	1,5
Séries tunisiennes :			
Arfa N et al. [29]	1990-2002	150	1,4
Khanfir A et al. [23]	2000-2007	130	1,1
Mzoughi Z et al. [24]	2001-2010	35	1,5
Djebbi A et al. [25]	2005-2015	110	1,34
Ben Salah F et al. [26]	2011-2014	30	1,31
Notre série	2014-2016	196	1,16
	2021-2023	232	1,23

N : nombre de cas.

4. Antécédents personnels et familiaux

Les principaux facteurs de risque de cancer colorectal sont l'âge supérieur à 50 ans, les maladies inflammatoires intestinales, un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal, une prédisposition génétique, la consommation excessive de viande rouge ou de boissons alcoolisées, le tabagisme ou encore l'obésité. On estime que les cancers colorectaux sont sporadiques dans 80 % des cas, surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5 % des cas (31).

5. Dépistage du cancer colorectale

Tableau 18. Dépistage selon le niveau de risque de cancer colorectal (CCR)

	Moyen	Élevé	Très élevé
Per- sonnes concer- nées	Population générale • 50 à 74 ans. • asymptomatique.	Antécédents personnels de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) • Maladie de Crohn colique. • Rectocolite hémorragique. Antécédents d'adénome* ou de CCR • Personnel • Familial (1^{er} degré).	Prédisposition héréditaires • Polyposes adénomateuses familiales (PAF). • Cancer colorectal héréditaire non polypoisique (syndrome de Lynch).
Straté- gie de dépis- tage	Dépistage organisé • Test de recherche de sang occulte dans les selles (tous les 2 ans).	Dépistage individuel • Consultation gastro-entérologique/ suivi spécialisé. • Coloscopie*/Chromoendoscopie**.	Dépistage individuel • Consultation oncogénétique (recherche mutation). • Consultation gastro-entérologique. • Chromoendoscopie**.

Trois niveaux de risque de développer un cancer colorectal existent : moyen, élevé ou très élevé. Avant l'âge de 50 ans, le risque étant faible. Passé cet âge, le risque est soit "moyen" soit "élevé".

Sans symptôme ni antécédent personnel ou familial de cancer colorectal ou d'adénome colique avancé (polype > 1 cm) ni de maladie inflammatoire du côlon, le risque est qualifié de « moyen », c'est-à-dire un risque de 4 % de développer ce type de cancer. Globalement, 75–80 % des cancers du côlon surviennent chez ces personnes à risque « moyen ».

Environ 15 à 20 % des cancers colorectaux surviennent chez des personnes à risque « élevé » et 5 % chez celles à risque « très élevé ». Le risque est qualifié d'« élevé » en cas d'antécédents familiaux avant l'âge de 65 ans et/ou personnels de polype ou de cancer colorectal. En cas d'antécédents familiaux de cancer colorectal, le risque individuel augmente avec le nombre de cas et leur proximité (parents au premier degré). Les personnes à « haut risque » ont 8 à 15 % de risque de cancer colorectal.

Certaines personnes sont même classées à « très haut risque » ; elles ont jusqu'à 100 % de risque de cancer colorectal dans la polypose adénomateuse familiale (affection héréditaire causée par une mutation génétique sur les gènes APC et MYH) et 80 % dans le syndrome de Lynch (hereditary non polyposis colorectal cancer ou HNPCC) (32).

5.1. Syndrome de lynch :

Le syndrome de Lynch, ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer), pour cancer colorectal héréditaire sans polypose, concerne environ 2 à 3 % de l'ensemble des cancers colorectaux

Il est défini par l'ensemble des critères d'Amsterdam II:

Tableau 19. Critères d'Amsterdam II définissant le syndrome de lynch

Critères d'Amsterdam modifiés[]
Trois membres de la famille atteints de cancer colorectal héréditaire sans polypose dont un au premier degré par rapport aux autres
Deux générations atteintes
Un des cancers du spectre HNPCC avant l'âge de 50 ans.
Absence de polypose colique dans la famille

Parmi les gènes associés au syndrome de Lynch, les mutations touchent : essentiellement deux gènes : MLH1 et MSH2 ,deux autres gènes sont plus rarement impliqués: MSH6 et PMS2 .

Tableau20. Risque cancéreux en fonction des mutations

Altération génétique constitutionnelle de :	MLH1	MSH2	MSH6
Risque de cancer colorectal à 50 ans	14 %	20 %	3 %
Risque de cancer colorectal à 70 ans	41 %	48 %	12 %
Risque de cancer de l'endomètre à 50 ans	9 %	8 %	3 %
Risque de cancer de l'endomètre à 70 ans	54 %	21 %	16 %
Risque annuel de cancer de l'ovaire à 50 ans	4 %	4 %	0 %
Risque de cancer de l'ovaire à 70 ans:	20 %	24 %	1 %

5.2 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 familiale). En cas de polypose colorectale, une fibroscopie œso-gastroduodénale est indiquée à la recherche d'une polypose adénomateuse duodénale et glandulo-kystique gastrique dont l'identification est un argument supplémentaire en faveur de l'analyse génétique 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 (33).

II. Données cliniques

1. Le délai de consultation :

Il est impératif de définir les délais de prise en charge médicale ainsi que les facteurs qui les influencent car ces derniers ont un impact direct sur le pronostic de la maladie.

Dans notre série, le délai moyen entre les premiers symptômes et l'admission à l'hôpital était majoritairement plus de 06 mois entre les deux premières années de l'étude. En revanche on a noté un net raccourcissement du délai de consultation ces deux dernières années.

Ainsi, les délais que nous observons ont tendance à être plus longs que ceux qui sont décrits dans la littérature qui est entre 22 et 45 jours (34)

Les une analyse multivariée internationale pour analyser les effets des différents facteurs sur les délais de consultation a mis en évidence :

- ⤴ le sexe et l'âge n'avaient pas d'effet sur les délais de prise en charge
- ⤴ 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, ces délais étant en général plus longs lorsque les tumeurs étaient de taille réduite (Tis ou T1, voire T2)
- ⤴ toutes choses égales par ailleurs, les caractéristiques de l'établissement de 1ère prise en charge thérapeutique avaient une

influence sur les délais : le délai entre la coloscopie et la chirurgie était allongé dans les centres hospitaliers, les CHU par rapport aux établissements privés. Par contre, le délai d'accès à la proposition thérapeutique postopératoire était plus long quand l'établissement de 1ère prise en charge était privé par rapport aux CHU.

Rappel des délais utilisés dans la prise en charge du cancer du colon

- **Délai d'accès au diagnostic** : date de la coloscopie – date du compte-rendu anatomopathologie de biopsie,
- **Délai d'accès à la proposition thérapeutique préopératoire** : date du compte-rendu anatomopathologie de biopsie – date de la RCP préopératoire si celle-ci a eu lieu,
- **Délai d'accès à la chirurgie** : date du compte-rendu anatomopathologie – date de l'intervention chirurgicale
- **Délai coloscopie-chirurgie** : date de la coloscopie – date de l'intervention chirurgicale
- **Délai d'accès à la proposition thérapeutique postopératoire** : date de l'intervention chirurgicale – date de la RCP postopératoire
- **Délai d'accès à la chimiothérapie postopératoire** : date de la RCP postopératoire – date début de la chimiothérapie, si celle-ci a lieu
- **Délai global coloscopie – chimiothérapie postopératoire** : date de la coloscopie – date de début de la chimiothérapie, si celle-ci a eu lieu.

2. Motif de consultation

Les signes cliniques sont représentés essentiellement par les hémorragies digestives basses et les troubles de transit dans un contexte d'altération de l'état général. L'occlusion colique néoplasique peut être le premier motif de consultation, sa fréquence varie de 6,3% à 16% dans les pays occidentaux (35–36), mais elle reste beaucoup plus fréquente dans notre contexte vu le retard diagnostique. Sa fréquence était de 37% dans notre série.

3. Statut de performance OMS :

Dans notre série , la majorité des patients était OMS1 (21 %) et OMS 2 (64 %). Selon la littérature, l'indice de performance est un facteur pronostique significatif dans le cancer du colon. Dans plusieurs études, on a constaté une détérioration significative de la survie avec la sévérité de l'OMS.(37)

4. Type histologique et stades TNM :

Le type histologique majoritaire est l'adénocarcinome. Ce résultat est superposable aux données de la littérature et aux trouvailles de plusieurs auteurs tel que Ouédraogo et al qui identifie l'adénocarcinome comme type histologique chez 88.9% des patients (38). Dans notre série, il s'agissait dans 88% des cas d'un adénocarcinome de type lieberkuhnien. Ces trouvailles sont similaires à celles d'Engbang et en 2018 (39). De même, Islam H et al ont décrit l'adénocarcinome de type varié chez 92% des patients (40).

Tableau 21. Classification TNM (8ème édition, 2017)

Tis	Carcinome <i>in situ</i> , tumeur intra-muqueuse envahissant la <i>lamina propria</i> (chorion) sans extension à travers la musculaire muqueuse à la sous-muqueuse
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-coliques et péri-rectaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral T4a : tumeur perforant le péritoine viscéral * T4b : tumeur envahissant directement des autres organes ou structures de voisinage **
Nx	Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux *** N1a : métastase dans 1 ganglion lymphatique régional N1b : métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux N1c : nodule(s) (ou) dépôt(s) tumoral(aux) « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans les tissus péri-coliques ou péri-rectaux non péritonisés, sans ganglion métastatique régional ****
N2	Métastases ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux N2a : métastases dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux N2b : métastases dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux
M0	Pas de métastase(s) à distance
M1	Métastase(s) à distance M1a : métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régionaux) sans métastase péritonéale M1b : métastases atteignant plusieurs organes sans métastase péritonéale M1c : métastase(s) péritonéale(s) avec ou sans métastases d'autres organes

Tableau 22. Classification par stade dans la 8ème édition TNM

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans : incidence, prise en charge thérapeutique et survie

Stade 0	pTis N0 M0
Stade I	pT1-2 N0 M0
Stade IIA	pT3 N0 M0
Stade IIB	pT4a N0 M0
Stade IIC	pT4b N0 M0
Stade IIIA	pT1-T2 N1/N1c M0 et pT1 N2a M0
Stade IIIB	pT3-T4a N1N1c M0, pT2-T3 N2a M0, pT1-T2 N2b M0
Stade IIIC	pT4a N2a M0; p T3-T4a N2b M0; pT4b N1-N2 M0
Stade IVA	tout T, tout N, M1a
Stade IVB	tout T, tout N, M1b
Stade IVC	tout T, tout N, M1c

On note une élévation importante du nombre de patients atteints de cancer du colon de stades II au cours des deux dernières années (2021–2023) en comparaison avec 2014–2016 et le stade majoritairement retrouvé était le stade IV (44.15%). Contrairement aux trouvailles de notre étude, le stade II est le stade le plus représenté dans l'étude menée par Arfa et al avec une proportion de 40.7% suivi du stade III et IV avec une proportion de 34% pour chaque stade (41).

5. Sites métastatiques :

La présence de métastases viscérales fait classer les patients en M1 du TNM et au Stade IV de la classification de l'UICC. L'atteinte des ganglions iliaques externes ou communs est considérée comme M1. Les métastases sont observées dans 40 à 60 % des cas de cancer colorectal (synchrones dans 25 % des cas).

Dans notre série le siège préférentiel des métastases était par ordre décroissant : le foie , poumon , péritoine, os et la surrénale.

III. Examens complémentaires :

1. Examens biologiques :

1.1. Marqueurs tumoraux :

1.1.1. Antigène carcino-embryonnaire:

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) joue un rôle important dans la surveillance des formes métastatiques du CCR. Une élévation persistante du taux de l'ACE est un indice révélateur d'une progression de la maladie tumorale et/ou d'une mauvaise réponse au traitement [42].

Des études ont montré que la concentration de l'ACE augmente avec le stade d'extension tumorale [43]. Cette élévation est sensible surtout pour détecter des métastases de localisation hépatique et rétro-péritonéale [44,45].

Dans notre série, le dosage de l'ACE a été élevé chez 390 cas (69%).

1.1.2. Antigène carbohydrate 19-9:

L'antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9) est un marqueur complémentaire à l'ACE. Il ne présente aucun intérêt diagnostique à cause de sa faible spécificité. Bien que sa sensibilité de soit inférieure à celle de l'ACE, le dosage de ce marqueur s'avère utile dans l'évaluation du pronostic de la maladie. En effet, le taux du CA19-9 est corrélé à la progression métastatique et les patients avec taux élevé du CA 19-9 ont un pronostic réservé [43,46,47].

Dans notre série, le dosage du CA19-9 a été pratiqué chez 442 cas (78%) et était élevé dans 252 cas (44%).

Fréquence des métastases hépatiques selon le délai d'apparition:

Après la survenue d'un CCR, des MH sont observées dans 40 à 60 % des cas [48,49].

La fréquence des MH synchrones dans les séries occidentales variait de 62 à 81% [18,20,21,27,30]. Dans les séries maghrébines, elle variait de 34 à 77 %.

La fréquence des MH métachrones dans les séries occidentales variait de 19 à 38% [18,20,21,27,30]. Dans les séries maghrébines, elle variait de 33 à 66%.

Dans notre série, les résultats trouvés concordent avec ceux trouvés au Maghreb. La fréquence des MH synchrones était de 57.7% en 2014–2016 et 39.7% en 2021–2023 et la fréquence des MH métachrones était de 45.3% en 2014–2016 versus 60.3 % en 2021–23.

La fréquence des MH d'origine colorectale synchrones et métachrones dans différentes séries est résumée dans le tableau 21.

Tableau 23. Fréquence des métastases hépatiques d'origine colorectale
synchrones et métachrones dans les différentes séries

Auteurs	periode	N	Métastase hépatiques Synchrones (%)	Métastases hépatiques métachrones (%)
Séries occidentales :				
Ghiringhelli F et al. [30]	1999 -2010	932	81%	19%
Nguyen E et al. [18]	2003–2007	485	62%	38%
Guren TK et al. [27]	2005–2007	566	71%	29%
Okholm C et al. [20]	2005–2015	1672	69%	31%
Bennouna J et al. [21]	2008–2009	765	62%	38%
Séries maghrébines :				
Gharbi O et al.[22]	1994–2005	200	56%	44%
Khanfir A et [23] al. [24]	2000–2007	130	66%	34%
Mzoughi Z e[25] al. [26]	2001–2010	35	68%	32%
Djebbi A et al.	2005–2015	110	54%	46%
Ben Salah F al.	2011–2014	30	77%	33%
Notre série	2014–2016	196	57.7%	45.3%
	2021–2023	232	39.7%	60.3%
N : nombre de cas.				

2. Examens endoscopiques :

Environ 30% des cancers intéressaient le colon droit, 70% le colon gauche ce résultat est semblable à celui d'Engbang et al dans laquelle le colon gauche était le plus souvent le siège de la tumeur ; cependant, les localisations segmentaires les plus fréquemment porteuses de la lésion dans notre série sont le colon sigmoïde (49%) et le colon ascendant (15%). Ces trouvailles sont similaires de celles décrites par Engbang et al, où la localisation segmentaire la plus fréquente était le colon sigmoïde (50). En tunisie, Haifa dhifallah décrit dans sa série que le cancer du côlon provient le plus souvent du colon gauche avec une proportion de 53.9% (51). De même, El Housse et al dans leur série au Maroc en 2018 décrivent le colon sigmoïde comme le siège le plus fréquent de prolifération maligne (52).

Les tumeurs ulcéro bourgeonnantes et sténosantes étaient les formes les plus représentées dans des proportions respectives de 42.1% et 28.1%. Ceci pourrait s'expliquer par un retard de consultation et de diagnostic.

3. Examens radiologiques :

3.1. Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne :

Les MH sont mieux explorées à la phase portale d'injection PDC iodé. A la TDM, les MH apparaissent sous forme de lésions nodulaires ou polycycliques hypodenses avec une prise de contraste périphérique précoce et transitoire.

La sensibilité de la TDM pour la détection des MH est comprise entre 75% et 85%. Sa spécificité est comprise entre 85% et 97% [53].

Dans notre série, la TDM a été pratiquée chez tous les patients dans le cadre du bilan d'extension. Des MH ont été objectivées dans 170 cas (65.3%).

Dans 108 cas (64%), elles avaient un aspect nodulaire hypodense. Dans 28 cas (16%), elles étaient isodenses. Dans 34 cas (20%), la description radiologique des MH n'était pas disponible.

3.2. Imagerie par résonance magnétique abdominale :

L'IRM abdominale permet la détection et la caractérisation des lésions secondaires infra-centimétriques grâce à l'utilisation de PDC hépatospecifique. En IRM, les MH apparaissent généralement en hyposignal T1 et hypersignal T2 modéré. Après injection de PDC, le rehaussement des MH est similaire à celui observé en TDM [54].

Des auteurs [55] ont étudié l'influence de CT sur la performance de l'imagerie. Dans le cas d'une CT préalable, l'IRM a une sensibilité meilleure que les autres techniques d'imagerie en ce qui concerne la détection des MH.

Dans notre série, l'IRM abdominale a été réalisée dans 36 cas (21%). Dans 17 cas (48%), les MH étaient en hyposignal T1 et hypersignal T2. Dans 02 cas (4%), elles étaient en hypersignal T1 et signal intermédiaire T2. Dans 17 cas (48%), la description des lésions n'a pas été faite et les clichés étaient manquants dans les dossiers médicaux.

3.3. Nombre de métastases hépatiques

Les patients ayant de petites métastases ont un meilleur pronostic que ceux ayant une tumeur plus volumineuse. Néanmoins ces derniers peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse. La valeur seuil traditionnelle était de 5 cm cependant les séries récentes montrent que ce sont surtout les tumeurs de plus de 10 cm qui sont associées à un mauvais pronostic. Mais plus que la taille des tumeurs, c'est le pourcentage de foie envahi par la tumeur qui a une

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

vraie valeur pronostique : le taux de survie à 5 ans s'élève à seulement 15% au-dessus de 50% de foie envahi (56).

Dans notre série la taille moyenne des MH était de 2,5 cm avec des extrêmes allant de 2 mm à 25 cm.

IV. Données thérapeutiques :

Le CCR est une maladie hétérogène d'un point de vue moléculaire, avec trois voies principales de cancérogenèse. La détermination du statut moléculaire tumoral (RAS, BRAF et MSI) est indispensable dès le début de la prise en charge

En effet, les avancées récentes dans la compréhension de la cancérogenèse colorectale ont donné lieu au développement de thérapies « ciblées » qui sont désormais utilisées dans le traitement des CCR métastatiques, en particulier les agents anti-EGFR.

Ces thérapies ciblées, adaptées à chaque patient selon les caractéristiques génétiques de la tumeur, en association avec la chimiothérapie, permettent d'obtenir, dans certains cas, des survies prolongées, ainsi que la résecabilité de métastases hépatiques jugées inextirpables.

Cependant, ces traitements ne sont pas efficaces chez tous les malades. De plus, ils sont coûteux et potentiellement toxiques, ce qui rend nécessaire la détermination de facteurs prédictifs de réponse, afin de sélectionner au mieux les malades pouvant en bénéficier.

C'est ainsi que le rôle du pathologiste dans la prise en charge des CCR a été modifié puisqu'il intervient désormais dans la détermination de ces marqueurs, généralement moléculaires [57]. La recherche d'une instabilité microsatellitaire (MSI) et/ou de déficience du système MMR (IHC des 4 protéines MMR) doit être systématique.

En cas de statut dMMR ou MSI l'autre test doit être réalisé avant tout traitement par immunothérapie. En cas de statut discordant (pMMR/MSI ou dMMR/MSS) les tests doivent être relus et/ou refaits et en cas de persistance d'un statut discordant l'avis d'un centre expert est souhaitable. La présence d'un statut dMMR/MSI (5 % des CCRm et jusqu'à 30 % des tumeurs BRAF mutées) confère une sensibilité particulière à l'immunothérapie et ce quelque-soit la latéralité de la tumeur primitive et le statut BRAF.

La présence d'une mutation BRAF V600E confère un mauvais pronostic.

Dans notre série : il ya eu une élévation importante de la prescription de biothérapie au cours des deux dernières années de l'étude.

1. Classification des patients :

Avant d'entamer la prise en charge thérapeutique, un paramètre important doit être étudié qui est la résécabilité. La résécabilité est basée sur la nécessité de conserver un futur foie restant (FFR) capable d'assurer ses fonctions. Ceci est possible en gardant un volume hépatique résiduel suffisant, une vascularisation afférente et efférente correcte et un drainage biliaire satisfaisant [58].

La résécabilité permet de grouper les patients. Des auteurs [59] ont proposé de classer les MH en trois catégories: (Annexe II) – Classe I : MH résécables d'emblée ; – Classe II : MH potentiellement résécables ; – Classe III : MH définitivement non résécables.

2. Médicaments utilisés en chimiothérapie et thérapies ciblées :

Plusieurs drogues de chimiothérapies sont principalement utilisées en association dans les différents protocoles. Au Maroc, plusieurs molécules de CT sont aujourd'hui disponibles avec une efficacité prouvée et un profil de tolérance satisfaisant. L'introduction thérapeutique de nouveaux agents cytotoxiques ayant une activité anti-tumorale importante a modifié la prise en charge des MH d'origine colorectale [60].

La disponibilité de ces nouveaux médicaments au Maroc passe obligatoirement par l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans notre série, les protocoles de CT instaurés étaient comme suit :

- FOLFOX : 417 cas (74%) ;
- FOLFIRI : 90 cas (16%) ;
- FOLFOX et FOLFIRI (FOLFOX en première ligne et FOLFIRI en deuxième ligne): 33 cas (6%) ;
- XELOX : 39 cas (7%).

2.1. Fluorouracile :

Le 5-FU est un analogue de la pyrimidine qui appartient à la classe des médicaments anti-métabolites. Il est prescrit d'une manière concomitante à l'acide folinique : leucovorine. Il était le seul médicament anti-cancéreux utilisé dans le CCR métastatique jusqu'à la découverte des nouveaux agents cytotoxiques (oxaliplatine et irinotécan). Il est utilisé en association avec l'oxaliplatine dans le protocole FOLFOX et en association avec l'irinotécan dans le protocole FOLFIRI. La toxicité hépatique du 5-FU a été constatée chez les patients qui recevaient le médicament en intraveineux. La stéatose hépatique

était la lésion hépatique la plus fréquente. 5-FU s'associe rarement à une insuffisance hépatocellulaire [58,61,62].

2.2. Oxaliplatine :

L'oxaliplatine est un anti-cancéreux de synthèse du groupe des agents dérivés de platine. Il agit en bloquant la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Il est utilisé en association avec le 5-FU dans le protocole FOLFOX et en association avec la capécitabine dans le protocoleXELOX. Une élévation transitoire du taux sérique des transaminases peut être observée chez une proportion appréciable de patients qui ont reçu de l'oxaliplatine. Mais, le lien de causalité n'a pas été clairement établi. La toxicité vasculaire hépatique de l'oxaliplatine a été largement rapportée dans la littérature [58,61,62].

2.3. Irinotécan:

L'irinotécan est un alcaloïde végétal. Il agit en inhibant la topoisomérase I induisant ainsi des cassures d'ADN. Il est utilisé en association avec le 5-FU dans le protocole FOLFIRI. Une réduction de la dose de l'irinotécan est recommandée en cas de cytolyse hépatique car une élévation du taux des transaminases a été constatée chez les patients recevant ce médicament. Cependant, cette élévation des enzymes hépatiques constitue une cause rare d'arrêt du traitement. L'irinotécan était considéré comme cause de développement de stéatose hépatique et de stéatohépatite. [58,61,62].

2.4. Acide folinique :

L'acide folinique est un dérivé de l'acide L-glutamique. Il est utilisé dans le but de la modulation biochimique du 5-FU et permet d'augmenter son

activité cytotoxique. Il est prescrit de manière concomitante au 5-FU dans le protocole FOLFOX et FOLFIRI . [58,61,62].

2.5. Capécitabine :

La capécitabine appartient à la classe des médicaments anti-métabolites. Il est un précurseur du 5-FU. Ce médicament est administré par voie orale en association à l'oxaliplatine dans le protocoleXELOX. La toxicité hépatique de la capécitabine est similaire à celle induite par le 5-FU . [58,61,62].

Thérapies ciblées :

L'association des thérapies ciblées à la CT permet d'avoir une meilleure réponse globale et permet d'améliorer ainsi la résécabilité [112]. Les molécules utilisées sont des anticorps monoclonaux :

- Anti-vascular endothelial growth factor: le bévacizumab.
- Anti-epidermal growth factor receptor: le cétuximab et le panitumumab.

2.6. Bévacizumab (Avastin®) :

Dans le but d'évaluer l'efficacité du traitement anti-angiogénique, une étude a montré que l'association du bevacizumab avec le protocole à FOLFIRI comparativement au 5-FU seul est à l'origine d'une amélioration significative du taux de réponse qui est respectivement de 45% et de 35% ($p=0,029$) [113]. L'association bévacizumab + FOLFIRI semble donc prometteuse mais aucune donnée ne permet actuellement de l'évaluer par rapport au schéma FOLFIRI seul.

–D'autre part, l'association du bévacizumab avec le protocole FOLFOX améliore considérablement la régression tumorale. Cette amélioration, étant prouvée histologiquement, est traduite sur le plan pronostique par une meilleure évolution [114,115].

Le bévacizumab a aussi un effet protecteur contre les lésions vasculaires chimioinduites, permettant ainsi d'avoir une réponse optimale au traitement en gardant un FFR capable d'assurer ses fonctions [116,117].

Dans notre série, dix patients ont bénéficiés du bévacizumab (Avastin®) en situation métastatique entre 2014–2016 et 41 patients durant la période 2021–2023.

2.7. Cétuximab (Erbix®) et Panitimumab (Vectibix®) :

Le cétuximab est de plus en plus indiqué dans le traitement des MH d'origine colorectale. Des auteurs [118] ont montré un bénéfice en termes de régression tumorale et d'évolution pour les patients traités par une CT associée au cétuximab.

Le panitimumab est un anticorps qui est indiqué dans les formes réfractaires aux traitements standards [119].

L'étude génétique à la recherche d'une mutation du gène KRAS est indispensable avant l'introduction du cétuximab et du panitimumab. En effet, la mutation du gène KRAS confère une résistance à ce type de thérapies ciblées [49,50].

Dans notre série, douze patients ont été traités par cétuximab (Erbix®) en situation métastatique entre 2014–2016 contre 22 patients entre 2021–2023.

Pour le panitumumab 03 patients ont pris le traitement entre 2014–2016 contre 08 patients entre 2021–2023

3. Indications de la chimiothérapie en situation métastatiques

L'étude de la résécabilité des MH permet de diviser les patients en trois catégories.

3.1. Métastases hépatiques résécables d'emblée (classe I):

Une CT peut être envisagée dans le but de :

- ✦ Diminuer la taille des lésions métastatiques et augmenter le volume du FFR;
- ✦ Traiter les lésions métastatiques microscopiques permettant ainsi d'obtenir une résection complète avec des marges saines.
- ✦ Tester la réponse des MH aux drogues utilisées en CT et aider à choisir un protocole de CT adjuvante adéquat après traitement chirurgical [63,64].

Le risque encouru par cette CT est la disparition des MH à l'imagerie. Le traitement chirurgical devient difficile voire impossible. Cependant, ce risque est estimé entre 3% et 7% [65].

FOLFOX 4 simplifié périopératoire : 6 cures préopératoires et 6 cures postopératoires (66–67).) Sauf si le patient a déjà reçu 6 mois de FOLFOX ou 3 mois de CAPOX en adjuvant de la résection de la tumeur primitive terminée depuis moins de 6 mois ou si résections itératives de métastases avec plusieurs séquences de chimiothérapie.

Chirurgie hépatique première : à envisager si nécessité diagnostique ou en cas de lésion(s) de petite taille faisant craindre une disparition sous

chimiothérapie (lésions moins de 2 cm). En cas de métastases pulmonaires résécables associées : Débuter par l'exérèse hépatique puis résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard.

3.2. Métastases hépatiques potentiellement résécables (classe II) :

En cas de MH potentiellement résécables, la CT néoadjuvante est indispensable car elle permet de rendre résécables des lésions métastatiques initialement non résécables. La nature non résécable des MH est souvent due à la taille importante des lésions et / ou à la complexité de la procédure chirurgicale. En effet, la CT constitue initialement la seule option envisageable. C'est le principe de « down staging ». Le protocole FOLFOX a montré plus de succès par rapport aux autres. L'association aux thérapies ciblées permet d'avoir un taux de réponse suffisant [68,69].

Pour les métastases pouvant devenir résécables en cas de réponse majeure, il est recommandé de privilégier, un protocole de CT donnant un taux de réponse élevé (réponses objectives selon les RECIST1.1) dans l'optique d'une résécabilité secondaire : tri-CT ou bi-CT plus biothérapie.(70).

Quatres essais de phase III ayant inclus des patients non sélectionnés sur la résécabilité secondaire ont objectivé des taux de réponse objective RECIST plus élevés avec une bi-CT associée au cétuximab qu'avec une bi-CT associée au bévacizumab, en l'absence de mutation RAS.(71–73)

Des essais de phase II randomisés ont objectivé, chez des patients sélectionnés, potentiellement résécables de métastases limitées au foie, des taux de réponses proches de 80 % et des taux de résection secondaire de 25 % avec une bi-CT associée au cétuximab, jusqu'à 60 % avec une tri-CT

associée au cétuximab ou au panitumumab (RAS non mutés) (70,74–75) et 50 % avec une tri-CT associée au bévacizumab(76) .

En cas de tumeur RAS/BRAF WT colique gauche, un essai de phase III ayant comparé un doublet (FOLFOX) versus un triplet de chimiothérapie (FOLFOXIRI) associé à un antiEGFR (panitumumab) pour des cancers RAS/BRAF WT colique gauches, a objectivé des taux de réponse RECIST1.1 et une résécabilité secondaire et une SSP similaires [77]. Il n'est donc pas nécessaire d'intensifier la chimiothérapie avec un triplet dans cette situation favorable aux antiEGFR.

En cas de mutation BRAF V600E, les antiEGFR ne sont pas l'option à privilégier [78]. Dans cette situation (et en l'absence de statut dMMR/MSI, présent dans 20 à 40 % des cas de tumeur BRAF muté), une chimiothérapie de type doublet ou triplet associée au bevacizumab doit être préférée en 1ère intention [73,78,79]

En cas de tumeur dMMR et MSI (y compris BRAF muté) et compte tenu des résultats très favorables en termes de SSP et de contrôle prolongé de la maladie par le pembrolizumab en monothérapie [80], ce traitement devra être proposé et la résection chirurgicale des métastases ne devra pas être systématique lorsqu'elle devient possible (notamment lorsque le risque opératoire est élevé : patients âgés avec comorbidités). En effet, des réponses complètes (10 %) et des réponses partielles (30 %) prolongées de nombreuses années sont possibles. En cas de contrôle prolongé de la maladie le pembrolizumab doit être arrêté à 35 cycles

En cas de métastases non résécables traitées par CT avec une réponse permettant d'envisager secondairement une résection, la morbidité de

l'hépatectomie est majorée après 6 cycles [81–84]. Un IMC > 27 et un diabète augmentent le risque de stéatohépatite. Il est recommandé :

- D'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois de CT (réponse maximum obtenue entre 2 et 4 mois) [85]. Les bilans d'évaluation sont à faire toutes les 8 semaines et les dossiers doivent être rediscutés systématiquement avec ces bilans morphologiques en RCP.
- De respecter un délai de 4 à 6 semaines après la fin de la CT avant d'opérer [83 ;86]

La chimiothérapie intra-artérielle hépatique (CIAH) a montré dans des essais de phase II des taux de réponses élevés (5FUdr ou oxaliplatine associé à une chimiothérapie IV (LV5FU2 +/- biothérapie) et peut constituer une alternative à la chimiothérapie IV. Néanmoins ces essais sont anciens et la CIAH n'a pas été comparée aux chimiothérapies plus thérapies ciblées modernes dans des essais de phase III. Elle doit être réservée à des centres expérimentés maîtrisant cette technique.

Pour les patients métastatiques opérés :

- une durée de 6 mois de CT au total pré- et post-opératoire est recommandée
- chez les patients devenus résécables après plus de 6 mois de traitement : CT postopératoire de 3 mois maximum selon la toxicité cumulative et les suites postopératoires.

Il n'y a pas d'argument dans la littérature pour recommander la poursuite en postopératoire d'une thérapie ciblée associée en préopératoire à la chimiothérapie qui a permis la résection.

3.3. Métastases hépatiques définitivement non résécables (classe III)

La caractérisation des métastases qui ne seront jamais résécables est parfois difficile. La non résécabilité doit toujours être définie après discussion en RCP avec présence d'au moins un chirurgien hépatique et d'un radiologue interventionnel expérimenté, spécialisé dans l'imagerie hépatique. Il est raisonnable de considérer comme non résécables :

- Les métastases chez des patients incapables, du fait de comorbidités, de supporter l'acte chirurgical (ou les actes successifs) nécessaire(s) à l'éradication de tous les sites métastatiques.
- Les métastases : – Dans des sites non résécables (os, cerveau, ...). Une métastase cérébrale isolée non résécable doit être traitée par irradiation stéréotaxique. Celle-ci peut être indiquée jusqu'à 3 à 5 lésions. Elle évite les troubles cognitifs liés au traitement encéphalique complet.
- Ou trop nombreuses pour la résection ou le traitement local de tous les sites (par exemple, dans tous les segments du foie ou miliaire pulmonaire).
- En cas d'envahissement ganglionnaire massif (adénopathies mésentériques ou médiastinales) ou de lymphangite carcinomateuse pulmonaire. – En cas de maladie métastatique synchrone non résécable, la résection de la tumeur primitive ne devra pas être envisagée si elle est asymptomatique [87].

3.3.1. Indications de la chimiothérapie de 1ère ligne [70]

L'objectif de la CT palliative est de maintenir la qualité de vie et allonger la durée de survie. Les conditions suivantes sont recommandées :

- Sans attendre qu'apparaissent des symptômes ;
- à des doses adaptées à la tolérance ;
- Preuve anatomopathologique formelle au moins sur la tumeur primitive;
- Patient alité moins de 50 % de la période diurne (état général OMS 0, 1 ou 2) ;
- patient informé du traitement avec bénéfices, contraintes et effets secondaires potentiels
- métastases non résécables
- pas de défaillance viscérale grave.

Pour les patients âgés de plus de 75 ans l'indication dépendra du niveau de dépendance et des comorbidités [88] ; chez les patients sans comorbidité et en état général OMS 0 ou 1 (voir OMS 2 si cela est lié à la maladie), les indications sont proches de celles des patients plus jeunes. En revanche en cas de fragilité, une CT n'est envisageable qu'après évaluation oncogériatrique approfondie (EGA). L'indication d'une EGA sera guidée par la mesure du score G8 (si < 15) [89] .

a. Choix de la chimiothérapie de 1ère ligne

★ Mono ou polychimiothérapie d'emblée :

La détermination du statut moléculaire tumoral (RAS, BRAF et MSI) est indispensable dès le début de la prise en charge Le choix entre les différents

schémas de CT par fluoropyrimidines seules, ou associées à l'irinotécan et/ou oxaliplatine plus ou moins bévacicumab, cétuximab (RAS WT) ou panitumumab (RAS WT), est à discuter en fonction des souhaits du patient, des toxicités, des contre-indications, des caractéristiques de la maladie notamment biologique et de la stratégie retenue.

La question de l'utilisation d'emblée d'une polychimiothérapie (bithérapie +/- biothérapie) ou d'une monothérapie (LV5FU2 ou capécitabine +/- biothérapie) avec intensification en cas de progression fait l'objet de nombreuses controverses. Quatre essais de phase III, dont l'essai FFCD 2000-05, ont comparé ces stratégies (sans biothérapie) et ont montré chez ces patients jamais résecables des résultats superposables avec des médianes de survie dans les 2 groupes de l'ordre de 16 mois, liées à l'inclusion de patients souvent âgés, polymétastatiques et à l'état général altéré [90-93]. Une monothérapie ne doit pas être proposée en cas de maladie agressive (métastases symptomatiques, multi-métastatiques, statut BRAF muté...).

En outre, l'essai FFCD 2001-02 chez les patients de plus de 75 ans ne montre pas d'avantage à prescrire une bithérapie (FOLFIRI) en première ligne par rapport à une monothérapie (LV5FU2) [94].

Les données issues de l'essai AIO, concluent dans ce sens en particulier pour les patients RAS WT où la 5FU monothérapie associée au bévacicumab apparaissait plus efficace dans le sous-groupe des patients RAS/BRAF WT [95]. Chez les patients de plus de 70 ans, la capécitabine combinée au bévacicumab est supérieure à la capécitabine seule [93]. Une méta-analyse de Sargent et al suggère que les patients OMS 2 tirent un bénéfice des traitements du même ordre que les patients en bon état général (HR survie globale=0,79 ; p=0,04

et HR réponse=2,85 ; $p=0,003$). Ils ne doivent donc pas recevoir systématiquement un traitement allégé et chaque cas doit être discuté en RCP, pour définir si le mauvais état général est dû à l'agressivité de la tumeur (orientant vers une bi- ou une tri-thérapie) ou à une fragilité ou des comorbidités (orientant vers une monothérapie première) [96].

b. Impact du statut BRAF et MSI/dMMR :

La recherche d'une instabilité microsatellitaire (MSI) et/ou de déficience du système MMR (IHC des 4 protéines MMR) doit être systématique. En cas de statut dMMR ou MSI l'autre test doit être réalisé avant tout traitement par immunothérapie. En cas de statut discordant (pMMR/MSI ou dMMR/MSS) les tests doivent être relus et/ou refaits et en cas de persistance d'un statut discordant l'avis d'un centre expert est souhaitable .

La présence d'un statut dMMR/MSI (5 % des CCRm et jusqu'à 30 % des tumeurs BRAF mutées) confère une sensibilité particulière à l'immunothérapie et ce quelque-soit la latéralité de la tumeur primitive et le statut BRAF. Les résultats de survies prolongées des essais de phases II (pembrolizumab et nivolumab +/- ipilimumab) ont été confirmés en 1ère ligne métastatique par un essai de phase III (KEYNOTE 177) avec le pembrolizumab en monothérapie qui a permis d'obtenir une SSP de 16,5 mois et des taux de réponses objectives de 43,8 % supérieur au traitement de première ligne standard (SSP de 8,2 mois et des taux de réponses de 33,1 %). Les données de SG non significatives du fait d'un cross over dans 60 % des cas sont inédites (médiane non atteinte à 45 mois de suivi). Ainsi, le pembrolizumab est devenu le traitement de référence en 1ère ligne des CCRm dMMR/MSI [80].

La présence d'une mutation BRAF V600E confère un mauvais pronostic. Des données exploratoires sur de petits effectifs suggèrent un bénéfice en termes de survie globale avec une tri-CT + bévacizumab [97 ,98] mais une méta analyse récente n'a pas retrouvé d'efficacité de la tri-CT + bévacizumab comparé à la bi-CT + bévacizumab [99]. L'essai FIRE-4.5 de phase IIR, a comparé la tri-CT + bévacizumab à la tri-CT + cétuximab et les résultats étaient en faveur de la tri-CT bévacizumab en termes de SSP. La bi-CT ou tri-CT + bévacizumab est donc le traitement de référence en cas de tumeur BRAF V600E muté non MSI .On privilégiera la tri-CT en cas d'objectif de réponse tumoral et chez les patients en bon état général et sans comorbidité sévère et quelque soit la latéralité.

c. Impact de la latéralité sur le choix d'un anti-VEGF ou d'un anti-EGFR

Plusieurs études ont montré que la latéralité du cancer était un facteur pronostic indépendant du statut mutationnel dans le cancer du côlon métastatique, avec un pronostic péjoratif pour les cancers du côlon droit [100,101].

Les données actuelles concernant l'Influence de la localisation tumorale (côlon droit/gauche) dans le choix thérapeutique suggèrent un effet prédictif d'efficacité des anti-EGFR (tumeur RAS WT) en termes de réponse, et de SG pour les cancers du côlon gauche (2/3 des CCR) | [102] et à l'inverse une tendance à une meilleure efficacité du bévacizumab en termes de SG pour les cancers du côlon droit (1/3 des CCR) [103 –105].

Par ailleurs un essai de phase III a récemment montré une équivalence d'efficacité en termes de réponse et de SSP entre un doublet et un triplet associé à un antiEGFR pour les cancers du côlon gauche RAS/BRAF WT . Un autre essai de phase III dédié aux CCRm « coliques droit et/ou RAS/BRAF mutés » a suggéré une tendance à l'amélioration du pronostic en faveur d'un triplet + bevacizumab comparé à un doublet + bévacizumab [73]. Dans cette situation, les antiEGFRs peuvent également être envisagés uniquement si une réponse RECIST est recherchée car une métaanalyse a suggéré une efficacité au moins égale à celle d'une chimiothérapie associée au bévacizumab [99]

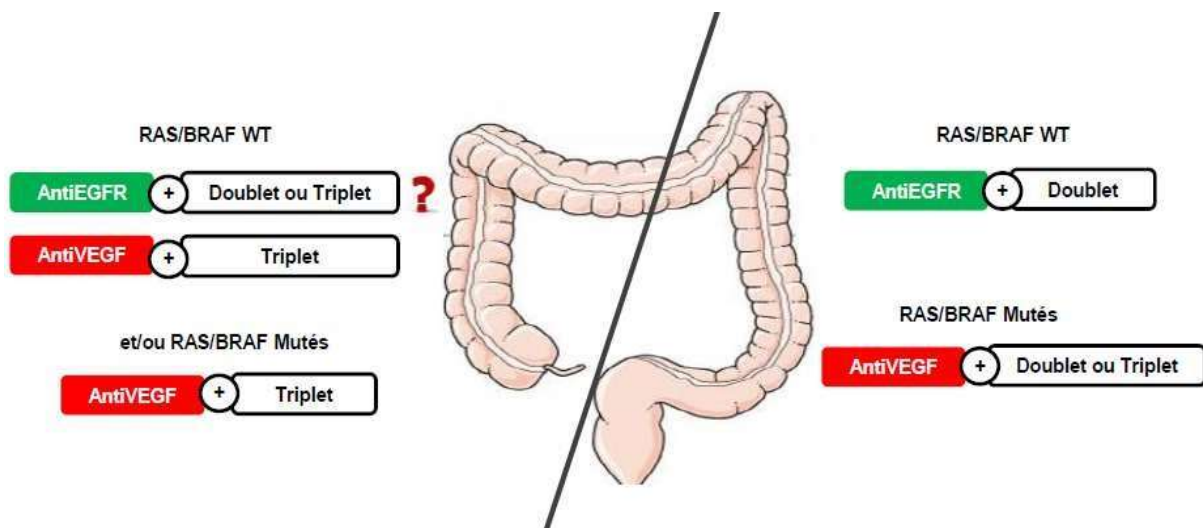


Figure 27. Choix du traitement en fonction de la latéralité

4. Reference pour la stratégie et le traitement de 1ère ligne chez les patients « jamais résécables »

a-Stratégie d'escalade thérapeutique : ne sera envisageable qu'en cas de volume tumoral modéré, de métastases non ou peu symptomatiques, non menaçantes à court terme, ou chez un patient à l'état général altéré du fait de l'âge ou d'une comorbidité (et non du fait d'un syndrome tumoral). On débutera par une monochimiothérapie (5FU/capécitabine) si possible

combinée à une thérapie ciblée selon le statut RAS/BRAF. Dans ce cas la réponse sera évaluée tous les 2 à 3 mois selon le caractère menaçant de la maladie métastatique. En cas de progression, une ou plusieurs lignes supplémentaires de traitement seront proposées .

Si un biomédicament est utilisé avec une monothérapie (5FU/capecitabine), il s'agira de préférence du bévacizumab, qui est la seule thérapie ciblée évaluée en association au LV5FU2 ou à la capécitabine dans un essai de phase III [106–108]. Néanmoins, des essais de phase II [109] et plusieurs séries rétrospectives ont montré l'efficacité et un profil de tolérance acceptable avec l'association de 5FU / capécitabine + antiEGFR (tumeur RAS WT) qui pourra être choisi en option

b- Polychimiothérapie +/- biothérapie d'emblée : pour faciliter une pause thérapeutique ou un allègement sous forme de monochimiothérapie 5FU/ capecitabine +/- bévacizumab (recommandation grade B) ou d'une association 5FU (ou capecitabine) +/- antiEGFR [110 ; 111].

c- En cas de métastases menaçantes, de progression tumorale rapide, d'un syndrome tumoral et/ou d'un état général altéré (OMS 2) du fait de l'importance de la maladie métastatique : on privilégiera une association de bi- ou tri-chimiothérapie + biothérapie capable de donner des taux de réponses élevés, adaptée à l'état général du patient, au profil moléculaire de la tumeur et à la latéralité.

d- Le choix d'une chimiothérapie associée à un biomédicament (antiVEGF ou antiEGFR) devra tenir compte du statut RAS, BRAF, MSI/dMMR et de la latéralité de la tumeur primitive :

★ Les cancers du côlon gauche

- RAS/BRAF WT doivent être traités par un doublet associé à un antiEGFR (panitumumab ou cétuximab) .
- RAS muté on privilégiera un doublet/triplet + bévacizumab
- BRAF muté on privilégiera un doublet/triplet + bévacizumab

★ Les cancers du côlon droit

- et/ou RAS ou BRAF mutés doivent être traités préférentiellement par un doublet/triplet + bévacizumab
- RAS/BRAF WT : privilégier un triplet + bévacizumab mais possibilité d'utiliser un doublet/triplet + antiEGFR si une réponse RECIST est recherchée .

e- Immunothérapie pour les cancers MSI/dMMR (quelque-soit la latéralité) : pembrolizumab à la dose de 200 mg toutes les 3 semaines pour une durée maximale de 35 cycles [80].

V. Survie:

Les taux de survie pour les patients atteints de CCR métastatiques sont variables d'une série à une autre. Cette différence est due à l'influence de plusieurs facteurs qui sont différents dans chaque série.

Dans les pays occidentaux, la médiane de survie globale des MH d'origine colorectale variait de 08 à 30 mois. [120-125].

Selon les séries maghrébines, les taux de survie des CCRm étaient inférieurs à ceux notés dans des séries occidentales. En effet, la médiane de survie globale variait de 06 à 22 mois et la survie globale à cinq ans était comprise entre 5 et 32% [13-17,22]. L'étude de la survie des MH d'origine colorectale dans les différentes séries maghrébines est résumée dans le tableau

**Tableau 24. Taux de survie des cancers colorectaux métastatiques dans les
différentes séries**

Auteurs	Période	N	Survie médiane (mois)	Survie à deux ans (%)	Survie à cinq ans (%)
Séries occidentales					
Nathan H et al. [120]	1992-2008	949	30	65%	45%
Fernandez F et al. [121]	1995-2002	100	-	66%	58%
Hackl C et al. [122]	2002-2007	5772	22	50%	20%
Serayssol C et al. [123]	2006-2013	150	26	57%	36%
Wang K et al. [124]	2006-2016	300	-	58%	45%
Séries maghrébines					
Arfa N et al. [29]	1990-2002	150	20	55%	26%
Gharbi O et al. [22]	1994-2005	200	19	42%	13%
Khanfir A et al. [23]	2000-2007	130	8	43%	5%
Ben Salah F et al. [26]	2011-2014	30	22	80%	-
Djebbi A et al. [25]	2005-2015	110	21	70%	32%
Notre série	2014-2016	196	22.3	51.7%	-
	2021-2023	232	28.3	56.4%	-

VI. SURVEILLANCE POST-THERAPEUTIQUE

Pendant le traitement palliatif .

1. REFERENCES

Avant chaque cure :

- a- Examen clinique (poids, état général, tolérance de la CT avec examen neurologique si oxaliplatine, mesure de la pression artérielle si bévacizumab et examen cutané si cétuximab ou panitumumab)
- b- NFS + plaquettes (plus bilirubinémie si irinotécan ; plus clairance de la créatinine si capécitabine ou oxaliplatine ; plus transaminases si capécitabine ; plus bandelette urinaire si bévacizumab ; plus Mg si anti-EGFR).
- c- Tous les 2 à 3 mois (= 4 à 6 cures si chimiothérapie /14 j ou 3 à 4 cures si chimiothérapie / 21 j) :
- d- Scanner avec injection avec mesure des diamètres des principales métastases mesurables (critères RECIST 1.1) ou IRM abdominale plus TDM tho non injecté si CI à l'injection.

2. OPTIONS

- a- Échographie si scanner / IRM impossible, par le même opérateur (mesure comparative)
- b- ACE en particulier si maladie non mesurable avec dosage à chaque cure pour calcul de la cinétique [126]
- c- CA19-9 si élevé initialement et ACE normal.

CONCLUSION

Conclusion :

Le CCR constitue un problème mondial de santé publique. Cependant, ces décennies ont démontré une amélioration de la prise en charge thérapeutique.

Le traitement adéquat du CCR est un enjeu majeur, tant au moment du diagnostic initial qu'à chaque récurrence.

Des chimiothérapies (CT) systémiques hautement efficaces éventuellement associées à des thérapies ciblées et l'immunothérapie occupent aujourd'hui une place fondamentale dans le traitement du CCR et jouent un rôle essentiel dans l'augmentation de la survie avec un meilleur contrôle de leur toxicité délétère.

RESUME

Résumé :

Le cancer colorectal (CCR) est classé parmi les cancers les plus répandus au monde, troisième après le cancer du sein et de la prostate et deuxième cancer digestif au Maroc après le cancer gastrique. Son incidence dans notre pays reste cependant inférieure à celle des pays occidentaux (2,5 à 3,3/100 000 ha). La connaissance des caractéristiques épidémiologiques du CCR conditionnera certainement nos attitudes thérapeutiques. L'objectif de notre étude est de comparer les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques sur dix ans et de montrer que les progrès de ces dernières années en termes de traitement ont contribué à l'augmentation des taux de survie. Nous avons inclus 571 patients dans une étude rétrospective avec CCR traités au service d'oncologie médicale de Fès sur une période allant de juin 2014 à juin 2023. La méthode Kaplan Meier a été utilisée pour estimer la médiane de survie. Il existe une légère prédominance masculine. L'âge moyen dans notre étude au moment du diagnostic était de 59 ans. Le délai entre l'apparition des symptômes et la consultation était majoritairement supérieur à 06 mois entre les deux premières années de l'étude et inférieur à 03 mois les deux dernières années. Les symptômes cliniques étaient dominés par les troubles du transit, les saignements rectaux et la perte de poids. La survie globale (SG) médiane était de 22,3 mois $\pm$ 0,6 IC (21 – 23,6) entre 2014–2016 contre 28,3 mois $\pm$ 0,6 IC (24 – 29,6) entre 2021–2023. Nous avons rapporté une amélioration de la survie sans progression (SSP) au cours des deux dernières années (19,2 mois $\pm$ 0,6 IC (19–21) versus 16,4 mois $\pm$ 0,4 IC (16–20)). Notre étude a montré

Comparaison des critères épidémiologiques du cancer colorectal sur 10 ans :
incidence, prise en charge thérapeutique et survie

une augmentation de la survie globale et de la survie sans progression au cours des dix dernières années.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pericleous M, Mandair D, Caplin ME. Diet and supplements and their impact on colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(4):409–23.
2. Hou L, Jiang J, Liu B, Nasca PC, Wu Y, Zou X, et al. Association between smoking and deaths due to colorectal malignant carcinoma: a national population-based case-control study in China. *Br J Cancer*. 2014 Mar 4;110(5):1351–8.
3. Liang PS, Chen T-Y, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009 May 15;124(10):2406–15.
4. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2005 Jun 15;97(12):906–16.
5. Potter, J. D., M. L. Slattery, R. M. Bostick and S. M. Gapstur (1993). “Colon cancer: a review of the epidemiology.” *Epidemiol Rev* 15(2): 499–545.
6. Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A36 Meta-analysis of 31 Studies with 70,000 Events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Dec 1;16(12):2533–47.
7. Trabulo D. Metabolic syndrome and colorectal neoplasms: An ominous association. *World J Gastroenterol*. 2015;21(17):5320.
8. Boutron-Ruault, M. C., P. Senesse, J. Faivre, C. Couillaud and C. Belghiti (1996). “Folate and alcohol intakes: related or independent roles in the adenoma-carcinoma sequence?” *Nutr Cancer* 26(3): 337–346.
9. Mendonca, F. M., F. R. de Sousa, A. L. Barbosa, S. C. Martins, R. L. Araujo, R. Soares and C. Abreu (2015). “Metabolic syndrome and risk of cancer: which link?” *Metabolism* 64(2): 182–189.

10. Roche L, Danieli C, Belot A, Grosclaude P, Bouvier A-M, Velten M, et al. Cancer netsurvival on registry data: Use of the new unbiased Pohar-Perme estimator and magnitude of the bias with the classical methods. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2359-69.
11. T. Lecomte et al. Cancer du côlon non métastatique. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Version 02/11/2016. Disponible sur : <http://www.tncd.org/>.
12. Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJC. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg*. 1997;84(12):1731-6.
13. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2018;136:E359-386.
14. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2016. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-1403.
15. INCa. Le cancer en France. Les Données, INCa, janvier 2018.
16. Leone N, Voirin N, Roche L, Binder-Foucard F, Woronoff AS, Delafosse P, Remontet L, Bossard N, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2015 - novembre 2015.
17. RCRGC.pdf https://www.contrelecancer.ma/site_media/uploaded_files/RCRGC.pdf

18. Ryan P, Nanji S, Pollett A, Moore M, Moulton CA, Gallinger S, et al. Chemotherapy-induced liver injury in metastatic colorectal cancer: semiquantitative histologic analysis of 334 resected liver specimens shows that vascular injury but not steatohepatitis is associated with preoperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(6):784-91.
19. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer*. 2017;116(10):1271-8.
20. Okholm C, Mollerup TK, Schultz NA, Strandby RB, Achiam MP. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer. *Dan Med J*. 2018;65(12):552-4.
21. Bennouna J, Phelip JM, André T, Asselain B, Sébastien K, Ducreux M. Observational cohort study of patients with metastatic colorectal cancer initiating chemotherapy in combination with bevacizumab (CONCERT). *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(2):129-40.
22. Gharbi O, Chabchoub I, Limam S, Hochlef M, Ben Fatma L, Landolsi A, et al. Facteurs pronostiques et survie des cancers colorectaux métastatiques au CHU de Sousse (Tunisie): étude comparative de deux périodes de traitement de 200 patients. *Bull Cancer*. 2010;97(4):445-51.
23. Khanfir A, Zidi Z, Beyrouti MI, Boudawara T, Daoud J, Frikha M. Les cancers colorectaux métastatiques dans le sud tunisien: étude clinique et résultats thérapeutiques. *J Afr Cancer*. 2009;1(2):80-4.
24. Mzoughi Z. La résection chirurgicale des métastases hépatiques des cancers colorectaux [Thèse]. Médecine: Tunis; 2011. 120p.

25. Djebbi A. Résultats du traitement chirurgical des métastases hépatiques des cancers colorectaux [Thèse]. Médecine: Tunis; 2016. 96p.
26. Ben salah F. Cancers colorectaux métastatiques d'emblée : aspects épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostique [Thèse]. Médecine: Monastir; 2016. 90p
27. Hansen TF, Andersen RF, Olsen DA, Sorensen FB, Jakobsen A. Prognostic importance of circulating epidermal growth factor-like domain 7 in patients with metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab. Sci Rep. 2017;7(1):2388.
28. Faivre J, Manfredi S, Bouvier AM. Epidemiology of colorectal cancer liver metastases. Bull Acad Natl Med. 2003;187(5):815–22.
29. Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, Ben Abid S, Ghariani B, Mannai S, et al. Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux: étude analytique uni- et multifactorielle de 150 cas. Ann Chir. 2006;131(2):104–11.
30. Ghiringhelli F, Hennequin A, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: a french population-based study. Dig Liver Dis. 2014;46(9):854–8
31. <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/colorectal/risks#:~:text=La%20pr%C3%A9sence%20d'ant%C3%A9c%C3%A9dents%20personnels,du%20c%C3%B4lon%20ou%20du%20rectum.>
32. <https://www.snfge.org/content/cancer-du-colon-cancer-colorectal>

33. 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.* déc 2020;22(12):2089-100.
34. Étude sur les délais de prise en charge des cancers du côlon et de la prostate. INCa. Juin 2013. 114 p.
35. Rault A, Collet D, Sa Cunha A, Larroude D, Ndobopoy F, Masson B. Prise en charge du cancer colique en occlusion. *Annales de chirurgie* 2005;130:331–35.
36. Charbonnet P, Gervaz P, Andres A, Bucher P, Konrad B, Morel P. Results of emergency Hartmann's operation for obstructive or perforated left-sided colorectal cancer. *World Journal of Surgical Oncology* 2008;6:90.
37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6235491/>
38. Ouedraogo S, Tapsoba TW, Bere B, Ouangre E, Zida M. Épidémiologie, traitement et pronostic du cancer colorectal de l'adulte jeune en milieu sub-saharien. *Bull Cancer (Paris)*. 2019;106(11):969–74
39. Bang GA, Okobalemba EA, Savom EP, Biwole DB, Boukar YME, Zok FDA. Épidémiologie descriptive et prise en charge du cancer colorectal au Cameroun. Série rétrospective de 103 cas à l'Hôpital Général de Yaoundé. *Rev Médecine Pharm.* 2022;11(2):1193–7.
40. colon cancer in egypt: la bibliothèque numérique gratuite ZLibrary [Internet]. [cited 14 April 2022]. Available at: <https://fr.booksc.org/s/colon%20cancer%20in%20egypt>
21. Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, Abid SB, Ghariani B, Mannai S, et al. Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux: étude analytique uni-et

- multifactorielle de 150 cas. In: Annales de chirurgie. Elsevier; 2006. bl 104-11.
41. Arfa N, Hamdani I, Gharbi L, Abid SB, Ghariani B, Mannai S, et al. Survie et facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux: étude analytique uni-et multifactorielle de 150 cas. In: Annales de chirurgie. Elsevier; 2006. bl 104-11
42. Haddad AJ, Bani HM, Pawlik TM, Cunningham SC. Colorectal liver metastases. Int J Surg Oncol. 2011;132(2):105-14.
43. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, et al. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. Bull Cancer. 2001;88(12):1177-206.
44. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. Dis Colon Rectum. 1994;37(3):272-7.
45. Filella X, Molina R, Piqué JM, Grau JJ, Garcia Valdecasas JC, Biete A, et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. Anticancer Res. 1994;14(2):705-8.
46. Filella X, Molina R, Grau JJ, Piqué JM, Garcia Valdecasas JC, Astudillo E, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. Ann Surg. 1992;216(1):55-9.
47. Kim NH, Lee MY, Park JH, Park DI, Sohn CI, Choi K, et al. Serum CEA and CA 199 levels are associated with the presence and severity of colorectal neoplasia. Yonsei Med J. 2017;58(5):918-24.

48. Prot T, Halkic N, Demartines N. Prise en charge chirurgicale des métastases hépatiques de cancer colorectal. *Rev Med Suisse*. 2007;3(117):1638–42.
49. Gelli M, Benkabbou A. Les métastases hépatiques de cancers colorectaux [En ligne]. Centre Hépto–Biliaire Paul Brousse, 2014 [cité le 23/12/2019]. Disponible à l'URL: <https://www.centre-hepto-biliaire.org/maladies-foie/cancersfoie/metastase-cancer-colorectal.html>
50. Bang GA, Okobalemba EA, Savom EP, Biwole DB, Boukar YME, Zok FDA. Épidémiologie descriptive et prise en charge du cancer colorectal au Cameroun. Série rétrospective de 103 cas à l'Hôpital Général de Yaoundé. *Rev Médecine Pharm*. 2022;11(2):1193–7.
51. Dhifallah H, Aissi S, Njima M, Zakhama A, Kenani A. risque du cancer du côlon et polymorphismes d'igF1 en tunisie igF1 polymorphisms and colon cancer risk in tunisian population. *Tunis Med*. 2020;98(01).
52. El Housse H, Ajbara W, Amsaguine S, El Amrani N, Drissi H, Ahallat M, et al. Profils épidémiologique et anatomoclinique d'une population marocaine atteinte de cancer colorectal. *J Afr Cancer African J Cancer*. 2015;7(2):95–9.
53. Gallix B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension préthérapeutique? Critères de qualité et résultats attendus. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27(2):25–40.
54. Legou F, Chiaradia M, Baranes L, Pigneur F, Zegai B, Djabbari M, et al. Bilan d'imagerie initial de métastases hépatiques de cancer colorectal. *J Radiol Diagn Inter*. 2014;95(5):506–13.
55. Van Kessel CS, Buckens CM, Bosch MJ, Leeuwen MS, Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after

- neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2805–13.
56. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg* 2002;137:1187–92.
57. G. De Hertogh et al. Practical and molecular evaluation of colorectal cancer: new roles for the pathologist in the era of targeted therapy *Arch Pathol Lab Med* (2010)
58. Evrard S. Limits of colorectal liver metastases resectability: how and why to overcome them? *Ann Surg Oncol.* 2017;19(9):200–13.
59. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(8):1057–77.
60. Mrad ST, Harrabi I, Belajouza S, Chaouache K, Bouaouina N. Le cancer du rectum au Maroc: à propos de 165 cas. *Cancer Radiother.* 2006;10(6–7):516.
61. Gelli M, Benkabbou A. Les métastases hépatiques de cancers colorectaux [En ligne]. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse, 2014 [cité le 23/12/2019]. Disponible à l'URL: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/cancersfoie/metastase-cancer-colorectal.html>
62. Phelip JM, Tougeron D, Léonard D, Benhaim L, Desolneux G, Dupré A, et al. Metastatic colorectal cancer (mCRC): french intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). *Dig Liver Dis.* 2019;51(10):1357–63.

63. Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):2300–9.
64. Benoist S, Nordlinger B. The role of preoperative chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(9):2385–90.
65. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3939–45.
66. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208–15.
67. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet TNCD* – Chapitre 4 : Cancer colorectal métastatique – 01/09/2023 55
2008;371:1007–16
68. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271–80.
69. Adam R, Delvart V, Pascal G, Vileanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644–57.

70. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27:3677
71. Heinemann V, Dominik Modest DP, Von Weikersthal LF et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3600)
72. Venook AP, Donna Niedzwiecki D, Heinz-Josef Lenz HJ et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC). *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)
73. Punt CJA, Bond MJG, Bolhuis K et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2022;40:LBA3506
74. Ychou M, Rivoire M, Simon Thezenas S et al. Chemotherapy (doublet or triplet) plus targeted therapy by RAS status as conversion therapy in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2022 May;126(9):1264–1270

75. Modest DP, Uwe M. Martens, Jorge Riera-Knorrenschild et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). J Clin Oncol 2019;37:3401– 3411
76. Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I et al. Randomized, phase II study of bévacicumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: resectability and safety in OLIVIA. J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr 3619)
77. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, Boccaccino A, et al. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. J Clin Oncol 2022. 40:2878–2888.
78. Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, et al. Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). J Clin Oncol 2021;39 15_suppl : 3502
79. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of individual patient data (IPD) from five randomized trials. J Clin Oncol 2020 ;38 suppl 15 : 4015
80. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite–Instability–High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020; 383:2207–2218

81. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, Nordlinger B. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009;145:362–71
82. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009;10:278–86
83. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2006;243:1–7
84. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu MP, Dufour P et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008;247:118–24
85. White RR, Schwartz LH, Munoz JA, Raggio G, Jarnagin WR, Fong Y, et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2008;97:601–4
86. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939–45.
87. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:1098–107

88. Aparicio T, Bennouna J, Le Malicot K, Boige V, Taieb J, Bouché O, Phelip JM, François E, Borel C, Faroux R, Dahan L, Bachet JB, Egretteau J, Kaminsky MC, Gornet JM, Cojocarasu O, Gasmi M, Guerin-Meyer V, Lepage C, Ghiringhelli F; for PRODIGE investigators/collaborators. Predictive factors for early progression during induction chemotherapy and chemotherapy-free interval: analysis from PRODIGE 9 trial. *Br J Cancer*. 2020 Mar;122(7):957–962
89. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23:2166–72
90. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:143–52
91. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T et al.. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2011;128:682–90
92. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:135–42.
93. Cunningham et al. Two different first-line 5-fluorouracil regimens with or without oxaliplatin in patients with metastatic colorectal cancer *Ann Oncol* 2009 ;20 :244–5

94. Aparicio T, Lavau-Denes S, Phelip JM et al. Randomized phase III trial in elderly patients comparing LV5FU2 with or without irinotecan for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). *Ann Oncol* 2016;27:121-7
95. Modest D.P, L. Fischer von Weikersthal, T. Decker et al. The AIO KRK-0110 study compares a sequential application of FP+ BEV followed by IRI + FP + BEV at first progression (arm A) vs. initial FP+ IRI+ BEV (arm B) in patients (pts) with untreated mCRC. *ESMO 2017; Abs 486*
96. Sargent D et al. Pooled Safety and Efficacy Analysis Examining the Effect of Performance Status on Outcomes in Nine First-Line Treatment Trials Using Individual Data From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27 :1948-55
97. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S et al. Cétuximab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor RAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29:2011-9.
98. Loupakis F, Cremolini C, Masi G et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1609-1618
99. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus doublets/bev as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC): A meta-analysis of individual patient data (IPD) from five randomized trials. *J Clin Oncol* 2020 ;38 suppl 15 : 4015

100. Fausto Petrelli, Gianluca Tomasello, Karen Borgonovo et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon CancerA Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2017;3(2):211–219
101. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1862–1868
102. Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Apr 18;329(15):1271– 1282.
103. Venook A, Niedzwiecki D, Innocenti F et al. Impact of primary (1°) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3504)
104. Heinemann V, Dominik Modest DP, Von Weikersthal LF et al. Gender and tumor location as predictors for efficacy: Influence on endpoints in first-line treatment with FOLFIRI in combination with cetuximab or bevacizumab in the AIO KRK 0306 (FIRE3) trial. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3600)
105. Holch, J.W., Ricard, I., Stintzing, S., Modest, D.P., Heinemann, V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer. 2017;70:87–98

106. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G et al. Phase II, randomized trial comparing bévacicizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:60–5
107. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht R et al. Addition of bévacicizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697–705.
108. Tebbutt NC, Wilson K, Gebiski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA et al. Capecitabine, bévacicizumab and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3191–8.
109. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *J Clin Oncol* 2020, 38 (suppl; abstr A4002)
110. Simkens LH, van Tinteren H, May A, ten Tije AJ et al. Maintenance treatment with capecitabine and bévacicizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015;385:1843–52
111. Berry SR, Cosby R, Asmis T, et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2015;26:477– 85

112. Adam R, Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17(10):1225–39.
113. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335–42.
114. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, et al. Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2059–65.
115. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O’dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the eastern cooperative oncology group study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539–44.
116. Desjardin M, Bonhomme B, Le Bail B, Evrard S, Brouste V, Desolneux G, et al. Hepatotoxicities induced by neoadjuvant chemotherapy in colorectal cancer liver metastases: distinguishing the true from the false. *Clin Med Insights Oncol*. 2019;13:1179554918825450.
117. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases: colorectal liver metastases and bevacizumab. *Cancer*. 2007;110(12):2761–7.

118. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1931-8.
119. Montemurro M, Achdari L, Röth A, Halkic N, Luthi F, Ozsahin M, et al. Traitements systémiques du cancer colorectal métastatique. *Rev Med Suisse*. 2008;4:1254-7.
120. Nathan H, Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, et al. Conditional survival after surgical resection of colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 949 patients. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):755-64.
121. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-Year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*. 2004;240(3):438-50.
122. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year populationbased analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:810.
123. Serayssol C, Maulat C, Breibach F, Mokrane FZ, Selves J, Guimbaud R, et al. Predictive factors of histological response of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol*. 2019;11(4):295-309.

124. Wang K, Liu W, Yan XL, Li J, Xing BC. Long-term postoperative survival prediction in patients with colorectal liver metastasis. *Oncotarget*. 2017;8(45):79927–34.
125. Abbas S, Lam V, Hollands M. Ten year survival after liver resection for colorectal metastases: systematic review and meta-analysis. *ISRN Oncol*. 2011;2011:763245.
126. wanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I, Astruc E, Stetiu M, Duclos A et al. Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3681–6