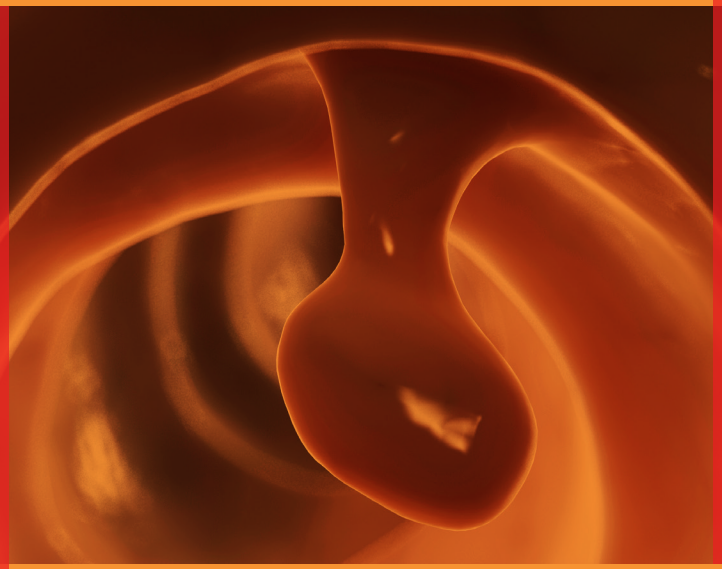


**UN PARTENARIAT DE :**

Groupe d'étude en oncologie du québec (GEOQ)

Direction générale de cancérologie (DGC) du Ministère de la Santé et des Services sociaux

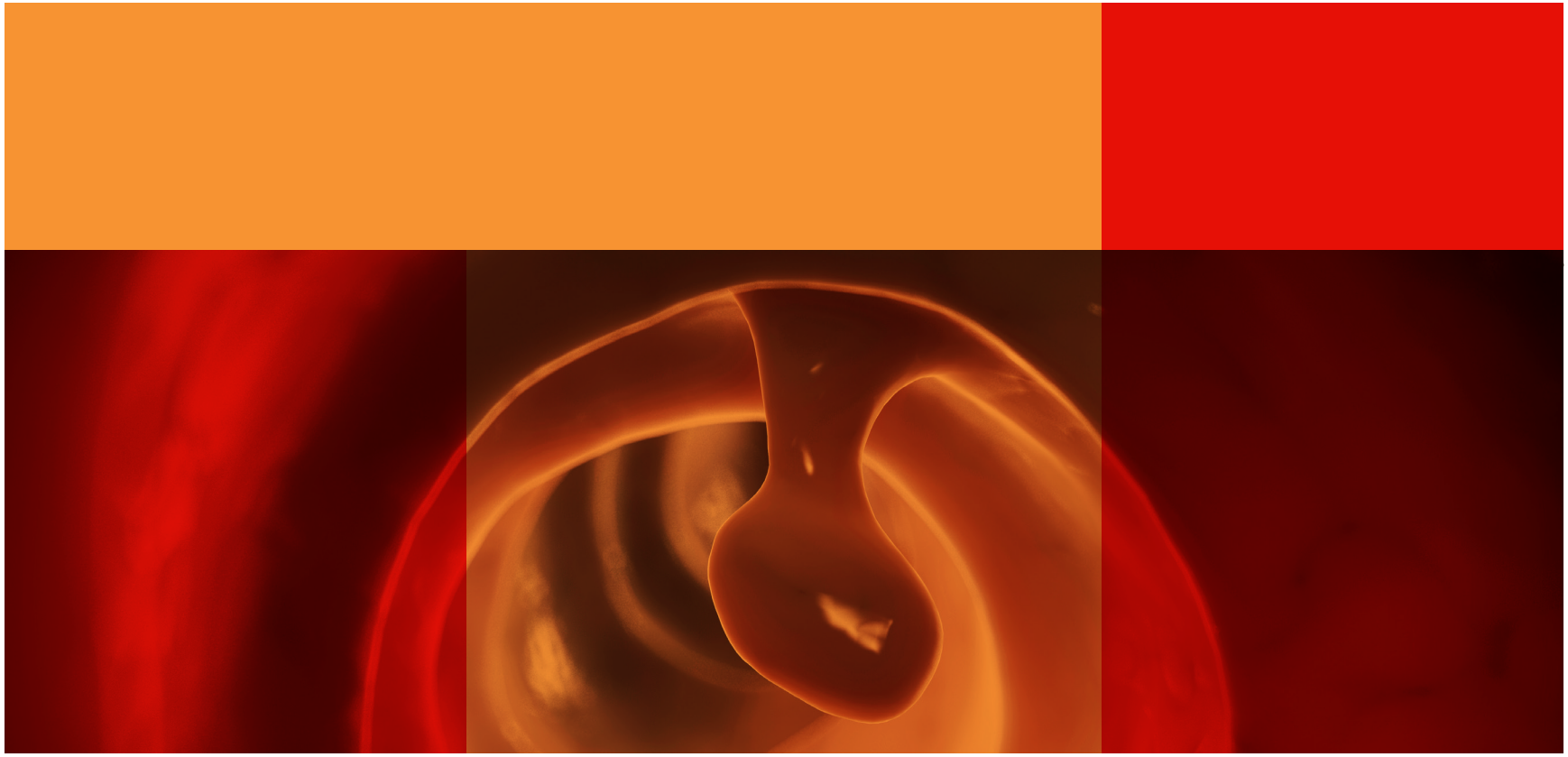
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)

ALGORITHMES D'INVESTIGATION, DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

# CANCER DU CÔLON

Mai 2016

Québec



ALGORITHMES D'INVESTIGATION,
DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

# CANCER DU CÔLON

Mai 2016

**MISE À JOUR (MARS 2016)**
**Révision interne et adoption**
**Comité de l'évolution des pratiques en oncologie**

**Rédaction et coordination**

M. Jim Boulanger, Ph.D., coordonnateur - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M. Gino Boily, Ph.D., professionnel scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

M. Hugo Garneau, PhD., professionnel scientifique - Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

**Rédaction et coordination (2013)**

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste du CEPO, INESSS

M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste du CEPO, INESSS

M^me^ Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste du CEPO, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

M^me^ Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste du CEPO, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

**DÉPÔT LÉGAL**

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016
Bibliothèque et Archives Canada, 2016
ISBN : 978-2-550-75701-6 (PDF)

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

© Gouvernement du Québec, 2016

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ). *Algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi Cancer du côlon (mise à jour).*

Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet, Mélanie Morneau et Hugo Garneau. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2016 229 p.

L'INESSS et le GEOQ remercient les membres de leur personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

**DIRECTION**

Dr Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Dr Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

M. Jim Boulanger, Ph. D., coordonnateur, UEC (INESSS)

**MEMBRES**

Mme Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

Dr Jean-Sébastien Aucoin, hématologue et oncologue médical, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

M. Gino Boily, Ph. D., professionnel scientifique, UEC (INESSS)

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Mme Vanessa Dufour, Ph. D., professionnelle scientifique, UEC (INESSS)

M. Hugo Garneau, Ph. D., professionnel scientifique, UEC (INESSS)

Dr Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

Mme Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, médecin-conseil de l'UEC (INESSS)

Mme Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

Dr Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria

Dr Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Mme Marie-Christine Paquin, professionnelle scientifique, UEC (INESSS)

Dr Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

Dr Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles-Le Moyne (CSSS Champlain – Charles-Le Moyne)

Dr François Vincent, radio-oncologue, Centre hospitalier affilié universitaire régional (CSSS de Trois-Rivières)

Design graphique : Anne Delson, Kanaal Design Communication Inc.
Infographie : Amanda Jekums
Révision linguistique : Révision Littera Plus
Soutien documentaire : Micheline Paquin, tech. doc.

**ALGORITHMES D'INVESTIGATION, DE TRAITEMENT ET DE SUIVI**
**CANCER DU CÔLON V.2016**
Modifications depuis septembre 2013.

**ALGORITHME**

- Algorithmes/trajectoires d'investigation, de traitement et de suivi cancer du côlon (traectoire générale)
- Maladie métastatique ou avancée, inopérable
- Maladie métastatique ou avancée, inopérable RAS WT (1/2)
- Maladie métastatique ou avancée, inopérable RAS WT (2/2)

**DÉPISTAGE (**Recommandations pour la pratique clinique**)**

- Dépistage (Donnés probantes et discussion)

**PATHOLOGIE (**Recommandations pour la pratique clinique**)**

- Rapport de pathologie sur la pièce chirurgicale
- Nombre minimum de ganglions lymphatiques à identifier
- Envahissement lymphovasculaire
- Tests de biologie moléculaire: Détermination du statut du gène RAS (Recommandations pour la pratique clinique, Donnés probantes et discussion)

**CHIRURGIE DU CÔLON PRIMAIRE**

- Chirurgie par laparoscopie et par voie ouverte pour un cancer du côlon

**CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE, STADE II (**Recommandations de la pratique clinique**)**

- Options de chimiothérapie adjuvante
- Instabilité des microsatellites
- Facteurs de mauvais pronostic
- Oncotype DX

**TRAITEMENT DES MÉTASTASES HÉPATIQUES (**Recommandations pour la pratique clinique**)**

- Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)

**CHIMIOTHÉRAPIE PALLIATIVE (**Recommandations pour la pratique clinique**)**

- Médicaments remboursés
  1. Liste des médicaments, RAMQ
  2. Liste des médicaments fournis en établissement

- Utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement des métastases
- Approche « STOP and GO »
- Traitement systémique de deuxième intention : ajout d'un agent biologique à la chimiothérapie
- Traitements systémiques de troisième intention (KRAS de type sauvage)
- Régorafénib

**SUIVI DES CANCERS COLORECTAUX (**Recommandations pour la pratique clinique**)**

- Suivi des cancers colorectaux
- Régimes de surveillances (intensité)

**PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE**

- Protocoles les plus fréquemment utilisés

## TABLE DES MATIÈRES


**Introduction** **1**

**Algorithmes** **5**

1.1 Algorithmes/trajectoires d'investigation, de traitement et de suivi Cancer du côlon 6

1.2 Algorithme général 7

1.3 Maladie localisée, opérable 8

1.4 Métastases synchrones, résécables 9

1.5 Métastases synchrones, potentiellement résécables 10

1.6 Métastases métachrones, résécables 11

1.7 Maladie métastatique ou avancée, inopérable 12

1.8 Maladie métastatique ou avancée, inopérable, RAS WT (1/2) 13

1.9 Maladie métastatique ou avancée, inopérable, RAS WT (2/2) 14

1.10 Maladie métastatique ou avancée, inopérable, RAS muté 15

**Recommandations pour la pratique clinique** **16**

2.1 Dépistage 17

2.2 Pathologie 18

2.3 Imagerie 20

2.4 Chirurgie du cancer du côlon primaire 21

2.5 Chimiothérapie adjuvante: Stade II 22

2.6 Chimiothérapie adjuvante: Stade III 23

2.7 Métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables 24

2.8 Traitements systémiques à visée palliative 38

2.9 Suivi et imagerie 31

**Données probantes et discussion** **34**

3.1 Dépistage 35

3.2 Pathologie 48

3.3 Imagerie 72

3.4 Chirurgie du cancer du côlon primaire 73

3.5 Chimiothérapie adjuvante 86

3.6 Chimiothérapie adjuvante: Stade II 87

3.7 Chimiothérapie adjuvante: Stade III 97

3.8 Métastases hépatiques 101

3.9 Traitements systémiques à visée palliative 138

3.10 Suivis et imagerie 172

**Protocoles de traitements systémiques** **184**

**Annexe** **186**

**Références** **191**

# INTRODUCTION

## Utilisation du document

Le document est divisé en trois parties principales. D'abord, des algorithmes décisionnels sont présentés. Ensuite, les principales recommandations sont rapportées par thématique. Enfin, le lecteur trouvera dans la troisième et dernière section un résumé plus détaillé des principales données probantes (disponibles en date de mars 2016) et des éléments de discussion qui ont mené au consensus soutenant les algorithmes et les recommandations formulées. Cette section permettra au lecteur d'évaluer la qualité et la force des données probantes appuyant les recommandations. Des liens cliquables sont présents dans l'ensemble du document et ils permettent de faire le pont entre chacune des sections. Ainsi, à partir d'une thématique dans un algorithme, il est possible de naviguer rapidement vers les recommandations et les données probantes sous-jacentes.

**Les recommandations proposées dans ce document sont modulées par les meilleures données probantes disponibles et elles ne prennent pas en considération les aspects se rapportant aux retombées sur le système de santé (économiques et organisationnelles).**

## Code de couleur

- Pathologie
- Évaluation par techniques d'imagerie et autres modalités cliniques (examen physique, symptômes, laboratoire d'hématologie) de la stadification initiale, du suivi et de l'évaluation des réponses aux traitements ou de la progression post-traitement.
- Surveillance
- Chirurgie et autres interventions de nature chirurgicale
- Traitement systémique : chimiothérapie adjuvante, hormonothérapie, thérapie ciblée etc., tant adjuvante que palliative
- Radiothérapie
- Soins de soutien
- Autres types d'intervention ne correspondant pas aux domaines précédents
- Interventions multimodales

## Objectifs du projet

Confermément à sa mission de promotion de la communication et de la coopération entre les différents professionnels exerçant en oncologie sur le territoire québécois, le Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) a entrepris au printemps 2012 des travaux concernant l'élaboration d'algorithmes d'investigation, de traitement et de suivi pour le cancer colorectal, qui devaient refléter à la fois la pratique du Québec et les meilleures données probantes disponibles. Le GEOQ s'est étroitement associé au Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour l'élaboration de ce guide. Les travaux ont été réalisés avec le soutien de la Direction générale de cancérologie (DGC) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS).

## Méthodologie

Un comité organisateur a été mis sur pied par le GEOQ. Ce comité a rédigé près de 145 questions avec choix de réponses. Ces questions touchent différents aspects jugés importants tant sur le plan de l'investigation et du traitement que sur celui du suivi du cancer colorectal. Elles ont été divisées selon les thématiques suivantes : pathologie, imagerie, chirurgie de la tumeur primaire, chimiothérapie adjuvante, radiothérapie, chimiothérapie palliative, métastases hépatiques et divers.

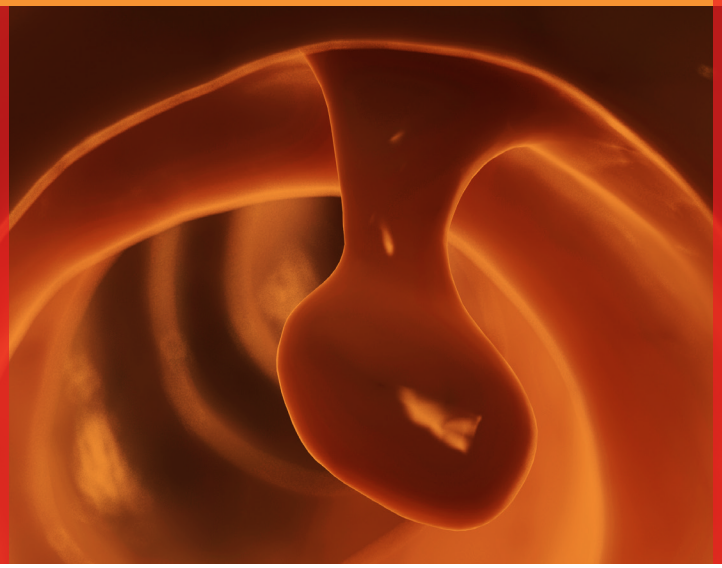
Afin de dégager des recommandations pour la pratique clinique, qui sont basées notamment sur des accords ou des consensus d'experts, près d'une quarantaine d'experts oncologues québécois spécialisés dans l'investigation et le traitement du cancer colorectal étaient réunis à Montréal le 3 novembre 2012. Ces experts ont été choisis parmi les membres des diverses équipes interdisciplinaires régionales et suprarégionales de lutte contre le cancer. En préparation à cette rencontre, ils ont préalablement reçu les questions et les choix de réponses.

À cette occasion, l'animation a été réalisée par les membres du comité organisateur. Au fil de la journée, toutes les questions ont été posées aux experts et ceux-ci ont répondu en fonction des choix de réponses proposés. Les résultats et les discussions ont été enregistrés pour faciliter l'analyse et le repérage des approches faisant consensus, mais aussi les moins concordantes ou celles qui apparaissent comme des options équivalentes valables.

Une revue de la documentation scientifique relative à chacune des questions ciblées a ensuite été réalisée par les professionnels scientifiques de l'Unité d'évaluation en cancérologie (UEC). Selon le thème abordé, la recherche a pu être limitée aux essais cliniques *randomisés*, aux essais cliniques non *randomisés*, aux méta-analyses ou aux lignes directrices et consensus internationaux. Les professionnels scientifiques ont ensuite rédigé deux documents (*Cancer du côlon et Cancer du rectum*) en rapportant à la fois le consensus obtenu et la littérature scientifique pertinente disponible sur le sujet. Un processus de validation a été appliqué par le CEPO, puis les experts présents à la rencontre consensuelle ont effectué la révision externe. Finalement, le CEPO a révisé et adopté l'analyse et les recommandations pour les deux documents.

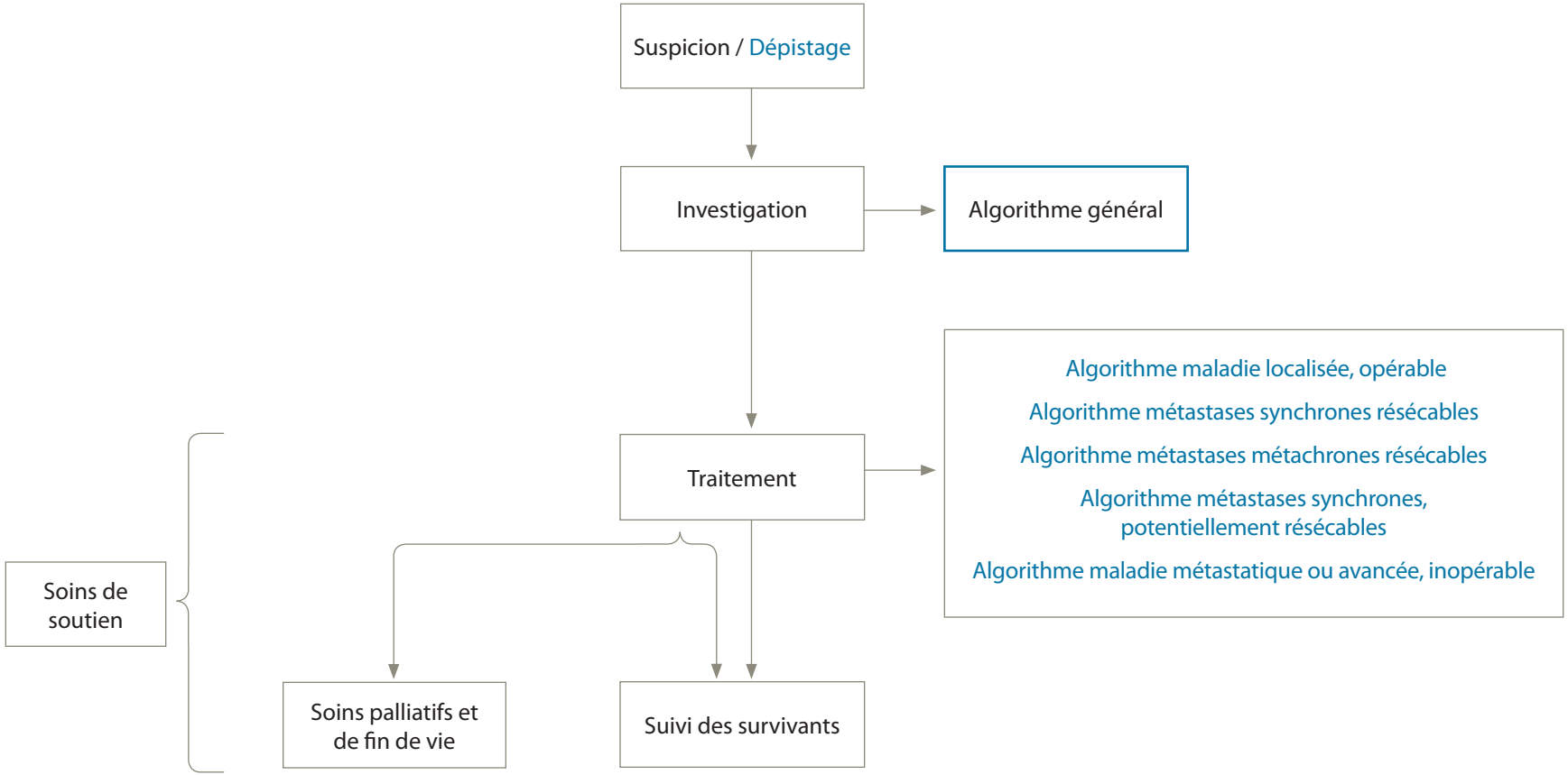
Au cours de l'année 2015, un processus de révision de l'algorithme a débuté. Une consultation auprès d'experts dans le traitement du cancer colorectal a permis de déterminer les ajouts qu'il était pertinent d'intégrer au document. Une revue de la documentation scientifique a été effectuée dans l'outil de recherche PubMed de manière à trouver les meilleures preuves scientifiques disponibles. La recherche s'est étendue de l'année 2013 jusqu'au mois de mars 2016 inclusivement. Les abrégés des communications présentées lors des congrès internationaux ainsi que les guides de pratique associés aux divers sujets traités ont été consultés. Le CEPO a finalement révisé et adopté l'ensemble des deux documents.

1



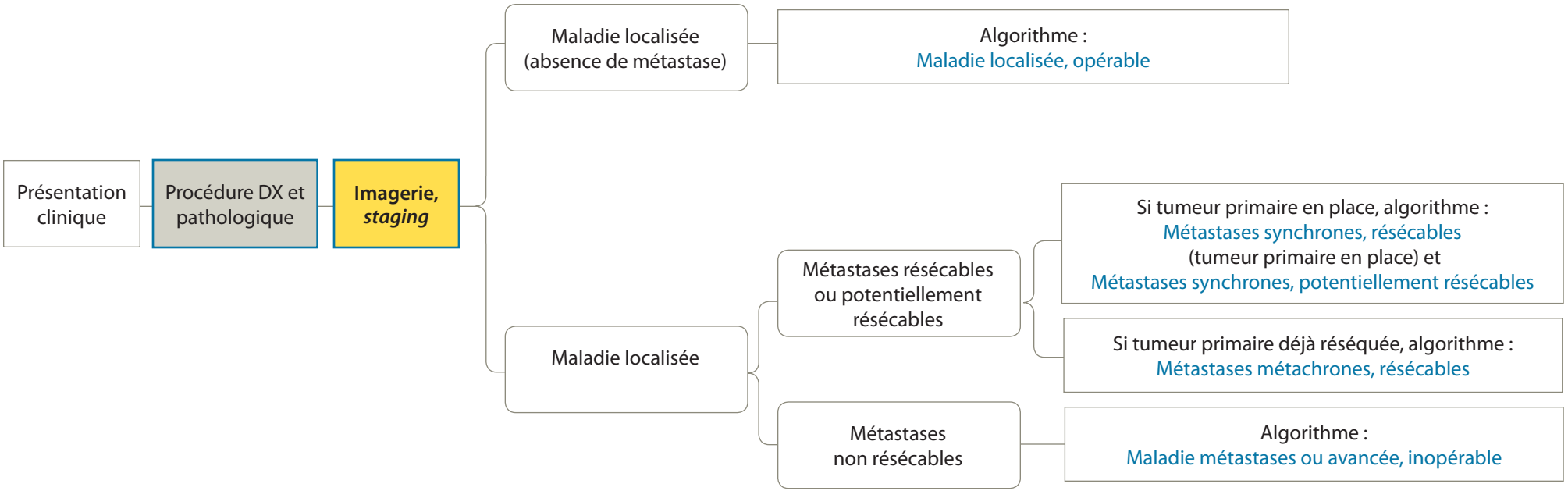
# ALGORITHMES

# 1.1 ALGORITHMES/TRAJECTOIRES D'INVESTIGATION, DE TRAITEMENT ET DE SUIVI CANCER DU CÔLON

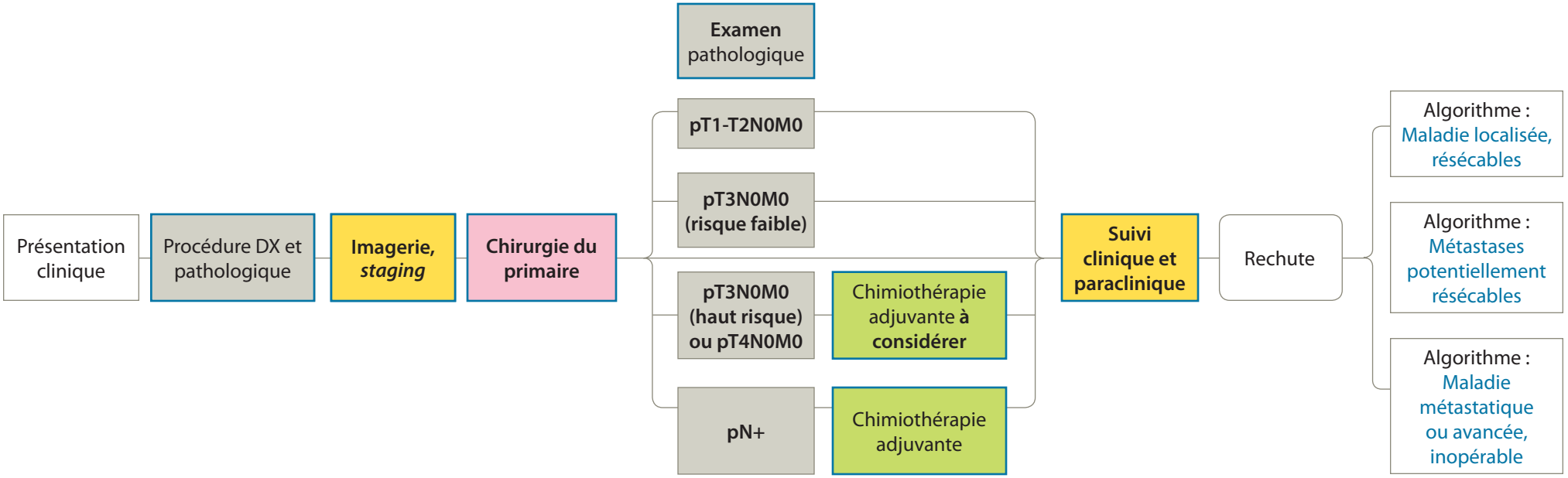



***Soins palliatifs** : soins destinés aux patients (et à leur famille) qui font face à une maladie mortelle.*
***Soins de soutien** : soins destinés aux patients (et à leur famille) en réponse au traitement suivi ou à la maladie (traitement curatif ou palliatif).*

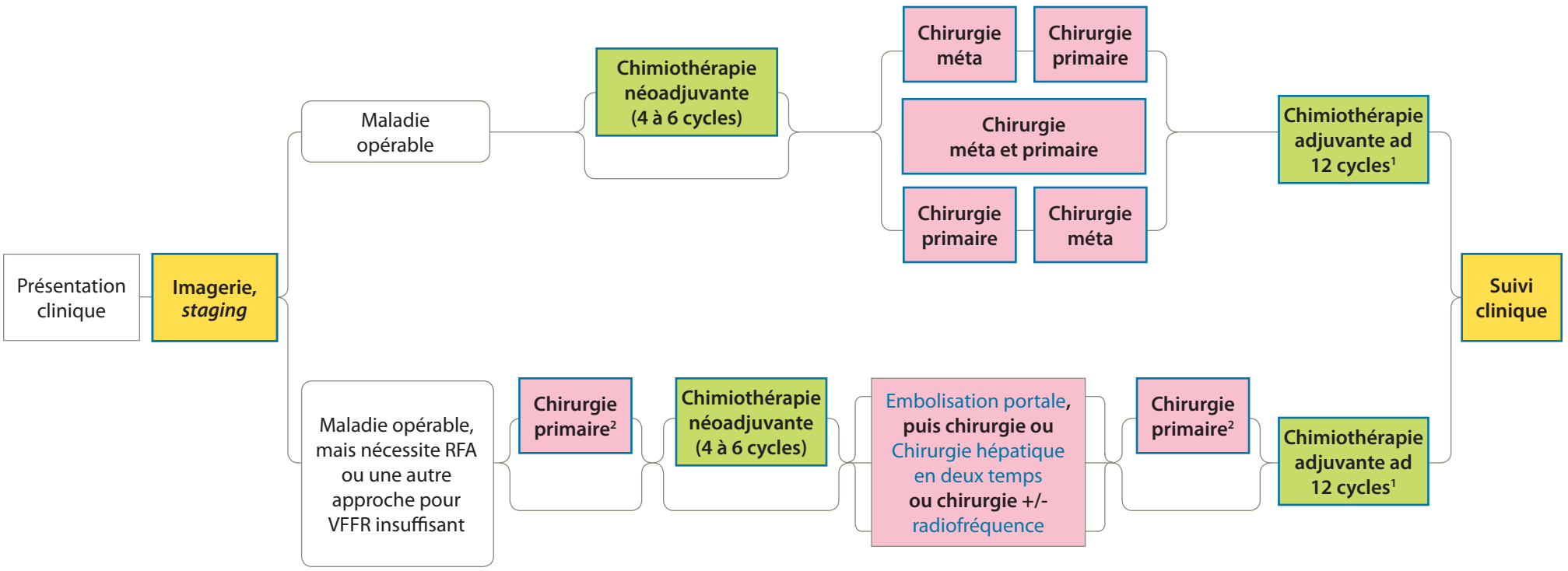
# 1.2 ALGORITHME GÉNÉRAL



# 1.3 MALADIE LOCALISÉE, OPÉRABLE

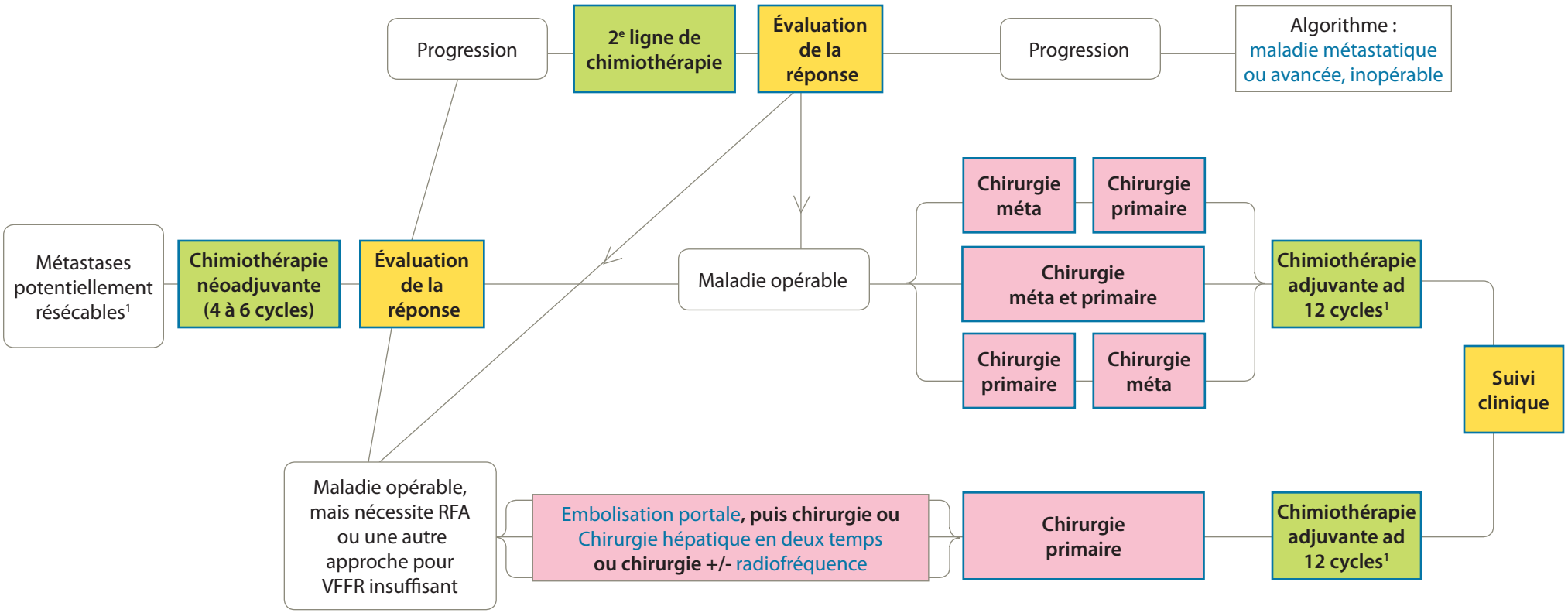


# 1.4 MÉTASTASES SYNCHRONES, RÉSÉCABLES



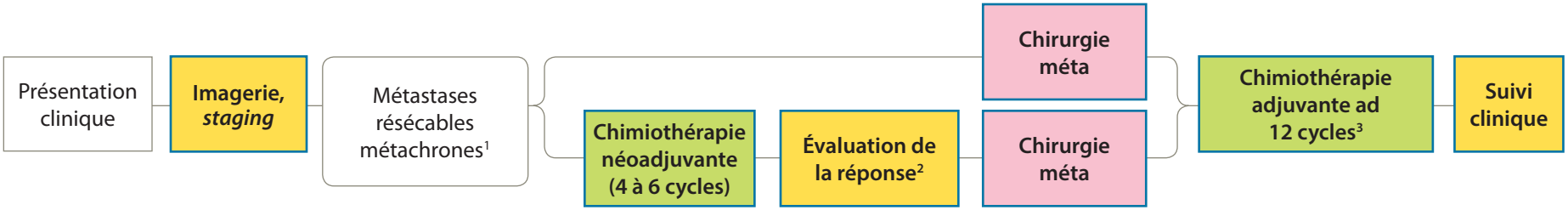

1 *Prendre en considération le nombre de cycle de chimiothérapie néoadjuvante déjà administré.*
2 *La chirurgie du primaire pourra être faite avant la chimiothérapie néoadjuvante ou après le bloc embolisation portale/chirurgie hépatique en deux temps/ chirurgie +/- radiofréquence en fonction des symptômes présents.*

# 1.5 MÉTASTASES SYNCHRONES, POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES



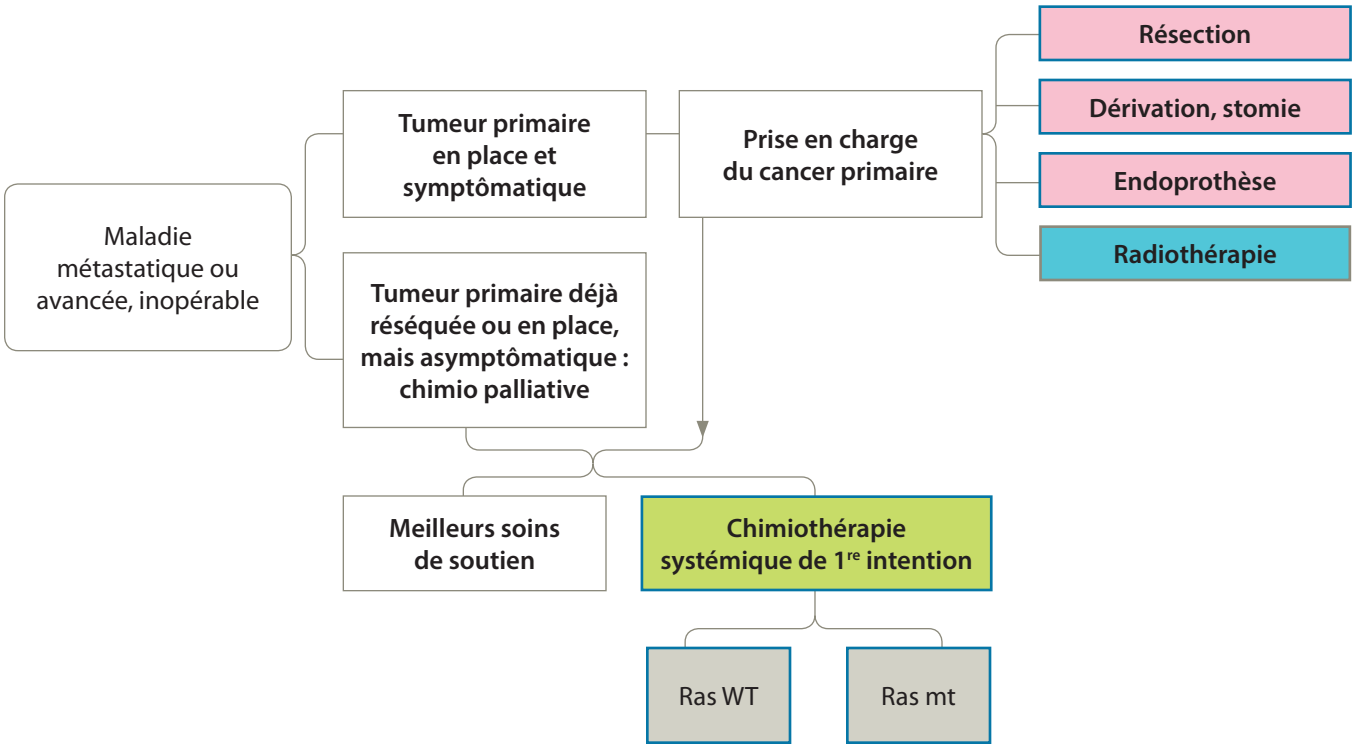

1 *Le cancer primaire doit être aymptomatique.*

# 1.6 MÉTASTASES MÉTACHRONES, RÉSÉCABLES

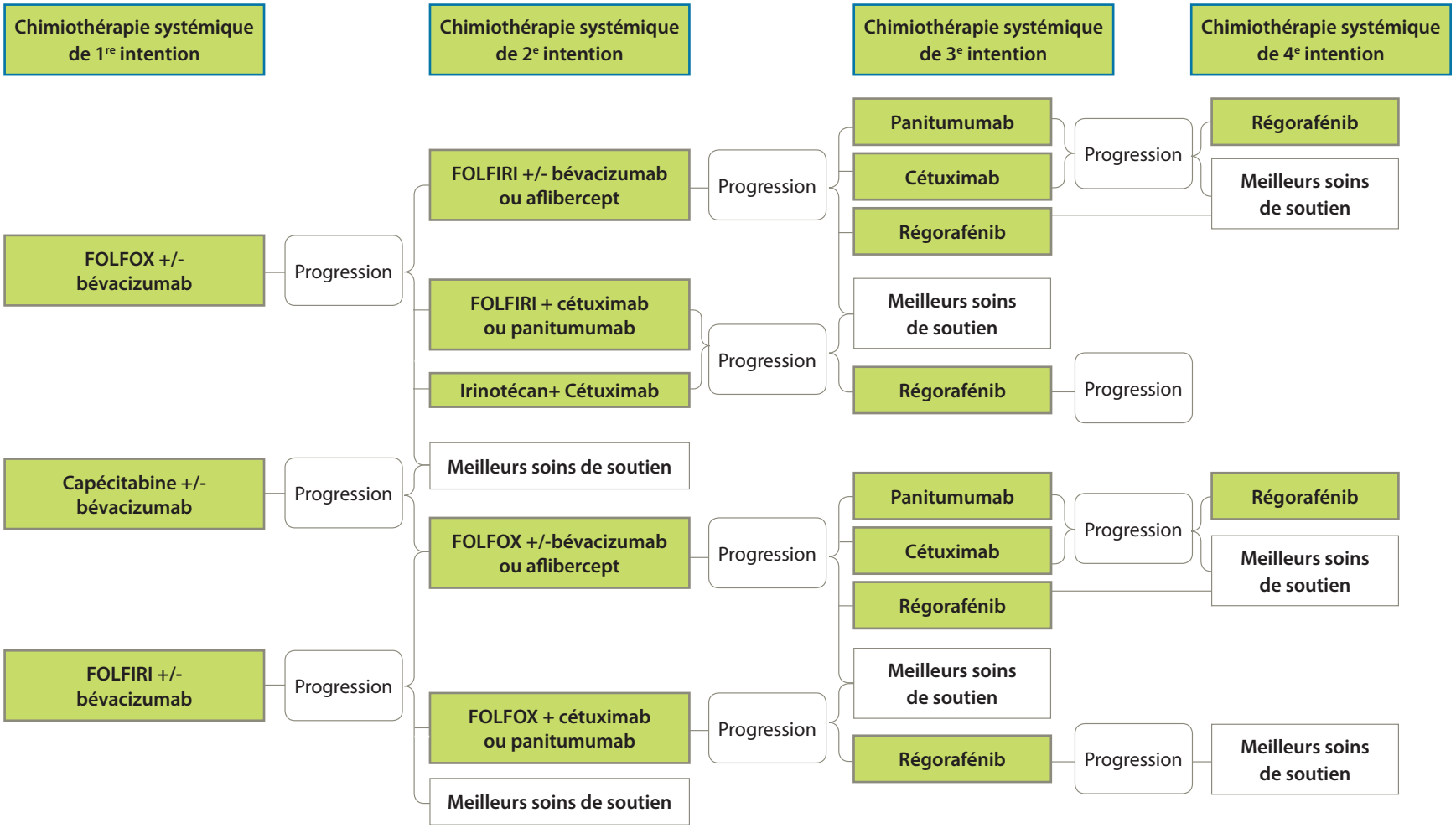



1 *En fonction du nombre de facteurs de mauvais prognostic présents (p. ex.: CEA élevé, taille, nombre, etc.).*
2 *Toujours considérer l'imagerie initiale dans la planification chirurgicale.*
3 *Si une chimiothréapie adjuvante n'a pas été administrée dans la dernière année.*

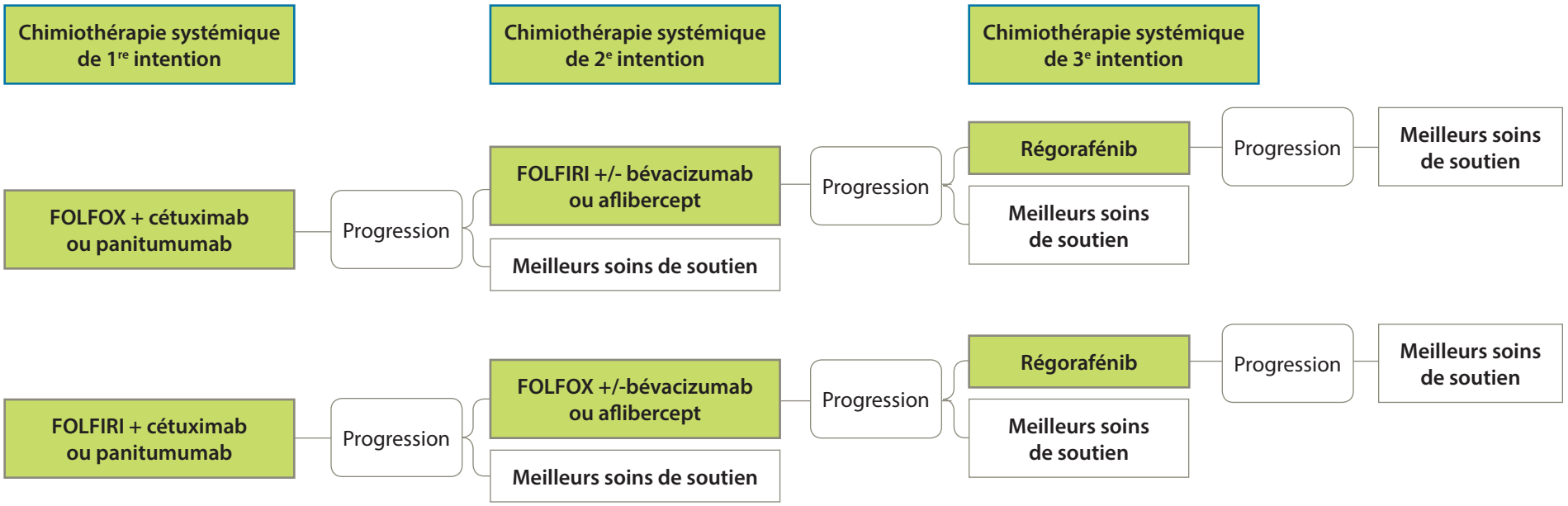
# 1.7 MALADIE MÉTASTATIQUE OU AVANCÉE, INOPÉRABLE



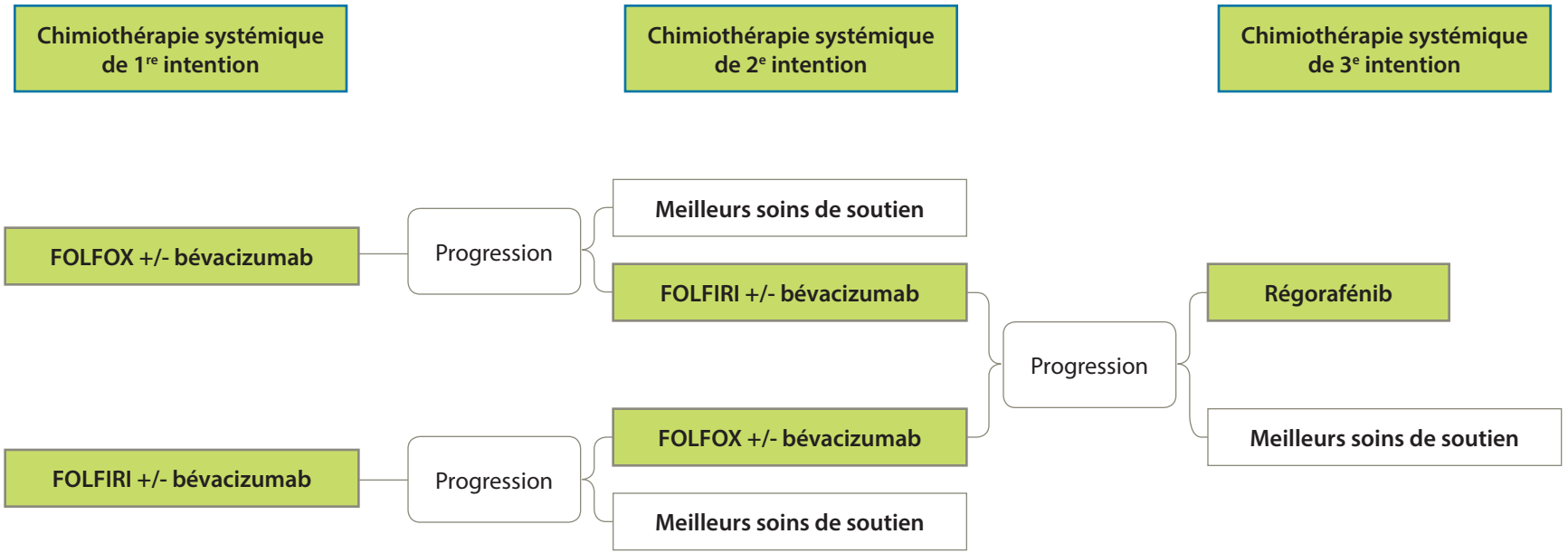
# 1.8 MALADIE MÉTASTATIQUE OU AVANCÉE, INOPÉRABLE, RAS WT (1/2)



# 1.9 MALADIE MÉTASTATIQUE OU AVANCÉE, INOPÉRABLE, RAS WT (2/2)

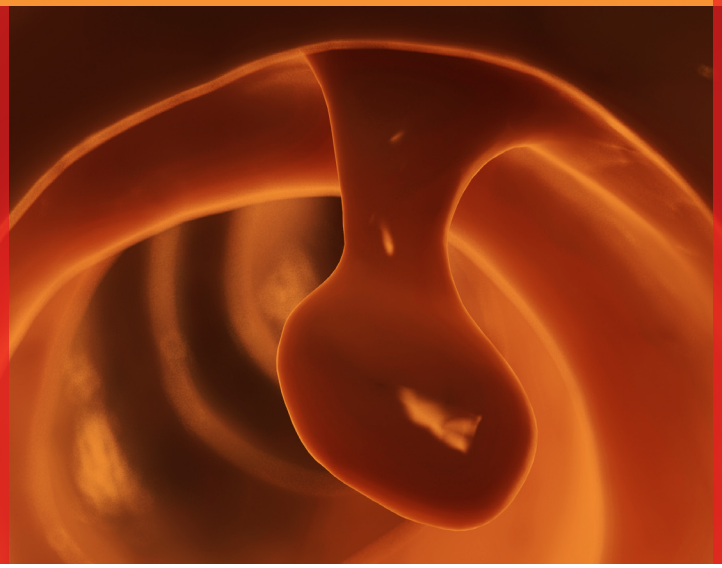


# 1.10 MALADIE MÉTASTATIQUE OU AVANCÉE, INOPÉRABLE, RAS MUTÉ




*Numéro 2, Recommandations pour la pratique clinique*

2



# RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

# 2.1 DÉPISTAGE

**DÉPISTAGE** (détails)

- Les programmes de dépistage du cancer colorectal ont été mis en place pour réduire la mortalité dans la population québécoise. Ils font en sorte que :
  - les techniques de dépistage les plus efficaces soient utilisées de façon optimale;
  - les gens soient informés des avantages et des inconvénients associés aux méthodes de dépistage;
  - les conséquences en cas de résultats positifs soient clairement expliquées.

# 2.2 PATHOLOGIE

## PATHOLOGIE (détails)

### Rapport de pathologie sur la pièce chirurgicale (détails)

- Il est recommandé d'utiliser le rapport synoptique de pathologie du cancer du rectum comme proposé par le College of American Pathologist (CAP).
- Les points essentiels à inscrire dans le rapport de pathologie du cancer du rectum sont : le T et le N selon la classification TNM, la profondeur d'envahissement, la perforation, l'envahissement lymphovasculaire, le grade et l'infiltration lymphocytaire, la présence d'implants tumoraux, l'évaluation de l'intégrité du mésorectum, la mesure de la marge radiaire ainsi que la distance des marges proximale et distale et la présence de tumeur résiduelle.
- Il est recommandé de décrire le grade histologique, l'envahissement lymphovasculaire et les marges lors de la description d'un polype réséqué par endoscopie.
- Les cellules tumorales isolées (0,2 mm et moins), tout comme les micrométastases (0,2 à 2 mm), doivent être rapportées.
- Les implants tumoraux doivent être rapportés dans la catégorie N1c (stade 3). Ils seront considérés comme des ganglions en fonction de leur composition.
- La présence de tumeur résiduelle à la suite d'un traitement néoadjuvant (réponse pathologique post-traitement) doit être rapportée dans le rapport de pathologie du cancer du rectum.
- Le prélèvement de la zone de rétraction séreuse macroscopique doit être fait pour une évaluation histologique afin de préciser le stade T.

### Caractérisation du stade T (détails)

- Une distinction doit être faite entre les stades T4a et T4b dans le rapport de pathologie du cancer du côlon.
- La réaction mésothéliale doit être prise en considération pour établir un stade T4a en l'absence de cellules néoplasiques à la surface de la séreuse.
- Le prélèvement de la zone de rétraction séreuse macroscopique doit être fait pour caractériser l'évaluation histologique afin de préciser le stade T.

### Technique de pathologie, marge mésentérique (détails)

- La marge mésentérique doit être soumise dans une cassette séparée.

### Pronostic d'un cancer à cellules en bague (détails)

- Un cancer à cellules en bague (*signet-ring cell) est un facteur de mauvais pronostic.*

## 2.2 PATHOLOGIE

**Tests de biologie moléculaire** (détails)

- Le statut MMR et l'instabilité des microsatellites doivent être évalués en cas de suspicion du syndrome de Lynch pour les stades II (et idéalement pour les stades III) ainsi que chez les patients présentant un cancer du côlon ayant les caractéristiques pathologiques suggérant la présence d'une déficience en réparation de l'ADN, et ce, au moment du diagnostic primaire. En plus de la confirmation diagnostique de la présence du syndrome de Lynch, le statut d'instabilité des microsatellites peut être utilisé pour caractériser le grade de certains types histologiques. L'immunohistochimie peut être utilisée pour évaluer la stabilité dans un premier temps. Les techniques de biologie moléculaire peuvent être employées dans le cas de résultats ambivalents obtenus par immunohistochimie.
- La recherche de mutations pour le gène RAS (KRAS et NRAS) doit être faite chez tous les patients ayant un cancer colorectal chez qui un traitement avec un anti-EGFR est considéré. Une analyse du statut de RAS devrait minimalement inclure les codons 12, 13, 61, 117 et 146 du gène KRAS et les codons 12, 13, 59 et 61 de NRAS.
- L'analyse de la mutation du gène BRAF, en conjonction avec l'analyse de l'instabilité des microsatellites ou non, apporte une information additionnelle sur le pronostic, mais elle n'ajoute pour l'instant aucun élément supplémentaire à propos du choix d'un traitement pour le patient.

# 2.3 IMAGERIE

**IMAGERIE** (détails)

- Les critères pour évaluer si un ganglion est positif ou non sont la taille et la forme du ganglion.
- La tomographie à émission de positrons ne devrait être utilisée qu'en présence de suspicion de métastases et pour la détection de la récidive tumorale.

# 2.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

## CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE (détails)

- Dans les cas de chirurgie du cancer du côlon, l'approche par laparoscopie est équivalente à l'approche ouverte. Selon les études cliniques répertoriées, les contre-indications potentielles à la laparoscopie incluent les conditions suivantes : maladie localement avancée (stade T4), métastases, obésité, multiples opérations antérieures, maladie intestinale inflammatoire et localisation au côlon transverse.
- Pour la chirurgie du côlon, la préparation intestinale par voie orale n'est pas nécessaire.
- Un tatouage devrait être effectué lors de la coloscopie si une résection colique laparoscopique est prévue (fortement suggéré pour les petites tumeurs).
- En contexte palliatif, l'utilisation d'une endoprothèse pour le traitement de l'obstruction colorectale est une option de rechange valable par rapport à la chirurgie. L'installation de l'endoprothèse doit être faite par une équipe possédant l'expertise clinique. Toutefois, lorsqu'un traitement à visée curative est envisagé, le risque de perforation de 5 % devrait généralement être considéré comme prohibitif en raison du risque de dissémination tumorale, et donc d'aggravation considérable du pronostic.

# 2.5 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

## CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II (détails)

- L'observation à la suite de la chirurgie est recommandée chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II (T3N0, T4N0) avec instabilité des microsatellites.
- Une chimiothérapie adjuvante devrait être considérée chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II à haut risque (T3-T4, résection < 12 ganglions, occlusion complète nécessitant une chirurgie d'urgence, envahissement lymphovasculaire, grade histologique ou un score de récidive élevé basé sur une analyse génomique).
- Le choix de la chimiothérapie adjuvante doit être accompagné d'un consentement éclairé découlant d'une discussion avec le patient sur les avantages et la toxicité de la chimiothérapie.
- La participation à des protocoles de recherche clinique est encouragée.

### Options de traitement (détails)

- Lorsqu'une chimiothérapie adjuvante est considérée chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II, l'utilisation d'une fluoropyrimidine orale ou intraveineuse (p. ex. protocole 5-FU infusionnel [protocole de de Gramont]) est l'option de traitement la plus appuyée par les données probantes.
- Le mFOLFOX6 (ou FOLFOX4) constitue une option de traitement, l'avantage de l'ajout de l'oxaliplatine étant toutefois incertain chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II, et la considération avantage/toxicité ne favorise pas cette option de traitement.

### Facteurs de mauvais pronostic (détails)

- Facteurs de mauvais pronostic importants : T4, résection de moins de 12 ganglions, perforation, occlusion complète nécessitant une chirurgie d'urgence.
- Facteurs de mauvais pronostic plus faibles : grade histologique, envahissement lymphovasculaire.

### Oncotype DX (détails)

- Le test Oncotype DX a une valeur pronostique dans les cas de cancer du côlon de stade II. L'utilisation de ce test n'est présentement pas remboursée au Québec.

### Instabilité des microsatellites (détails)

- L'instabilité des microsatellites a été démontrée dans des études rétrospectives comme facteur de bon pronostic chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II.
- L'immunohistochimie MMR devrait être appliquée à tous les patients atteints d'un cancer du côlon T3N0M0.

# 2.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE III

## CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE III (détails)

### Chimiothérapie adjuvante est recommandée chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III (détails)

- Le choix de la chimiothérapie adjuvante doit être accompagné d'un consentement éclairé découlant d'une discussion avec le patient sur les avantages et la toxicité de la chimiothérapie.
- La participation à des protocoles de recherche clinique est encouragée.

### Patients en bonne condition générale admissibles à une polychimiothérapie (détails)

- La chimiothérapie adjuvante de premier choix est le mFOLFOX6 (ou FOLFOX4).
- La fluoropyrimidine infusionnelle (p. ex. protocole 5-FU infusionnel [protocole de de Gramont]) et la capécitabine sont des options de rechange considérant la toxicité importante de l'oxaliplatine.
- Une approche préventive avec le calcium et le magnésium n'apporte aucun effet protecteur contre la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine.

### Patients frêles (détails)

- Les options de chimiothérapie adjuvante incluent la fluoropyrimidine infusionnelle (p. ex. protocole 5-FU infusionnel [protocole de de Gramont]), la capécitabine et l'observation.
- Bien que l'âge ≥ 70 ans ait été associé à un avantage incertain de l'oxaliplatine d'après des analyses de sous-groupes issues d'études *randomisées*, il ne constitue pas à lui seul une contre-indication absolue à une polychimiothérapie, notamment chez les patients autrement en bonne condition physique.
- Une évaluation en oncogériatrie est suggérée pour les patients âgés de plus de 70 ans ou pour ceux qui sont frêles.
- L'utilisation de la capécitabine doit être accompagnée d'une évaluation initiale de la fonction rénale pour déterminer la clairance de la créatinine, spécialement chez les patients âgés.

# 2.7 MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

## MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES (détails)

### Sélection des patients

- Le choix des patients admissibles à une résection des métastases hépatiques doit être évalué et discuté par un comité du diagnostic et du traitement du cancer (CDTC).

### Imagerie préopératoire (détails)

- L'imagerie par résonance magnétique et la tomodensitométrie (3 phases), ou une combinaison de ces deux modalités, peuvent être utilisées pour évaluer l'opérabilité des métastases hépatiques.
- Les critères morphologiques de Chun et coll., critères radiologiques prédictifs de la réponse pathologique, doivent être précisés dans les rapports de TDM pour caractériser les métastases hépatiques.
- L'imagerie de diffusion en résonance magnétique peut être utilisée pour le diagnostic de métastases hépatiques.

### Volume du foie résiduel (détails)

- Le volume du foie résiduel normal acceptable après résection se situe entre 20 % et 30 %.
- Le calcul du volume du futur foie résiduel (VFFR) peut être obtenu avec la formule suivante : % VFFR = (volume foie total – volume foie réséqué) / (volume foie total – volume de la [des] tumeur [s]) x 100.

### Embolisation portale préopératoire (détails)

- L'embolisation portale est indiquée en fonction de l'étendue de la résection et du volume de foie résiduel prévus.
- La chimiothérapie ne devrait pas être arrêtée avant ou après l'embolisation portale, mais l'embolisation portale devrait être planifiée après au moins une semaine suivant le dernier cycle de chimiothérapie.

### Chimiothérapie néoadjuvante (détails)

- Les objectifs d'une chimiothérapie néoadjuvante dans le contexte d'une résection de métastases peuvent être :
  - d'obtenir un taux de réponse maximal afin de convertir des métastases initialement non résécables en métastases résécables;
  - de sélectionner les patients ayant un mauvais pronostic sur la base d'une progression de la maladie sous chimiothérapie néoadjuvante.

### Chimiothérapie néoadjuvante, métastases d'emblée résécables (détails)

- Un traitement néoadjuvant de chimiothérapie est recommandé chez les patients ayant une tumeur primaire asymptomatique dans le cas de métastases synchrones.
- Un traitement néoadjuvant de chimiothérapie est recommandé lorsqu'il y a présence de plusieurs facteurs de mauvais pronostic.

# 2.7 MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

- Une chirurgie d'emblée pourrait être considérée dans certains cas (tumeur primaire symptomatique, petites métastases).
- La chimiothérapie néoadjuvante peut être le FOLFOX, le XÉLOX ou le FOLFOXIRI pour 4 à 6 cycles.
- La réponse doit être évaluée par imagerie (thoracique, abdominale, pelvienne) une semaine après le dernier cycle de traitement.
- Les petites tumeurs (hépatiques et du côlon) doivent être marquées avant de commencer la chimiothérapie néoadjuvante.

**Chimiothérapie néoadjuvante, métastases potentiellement résécables** (détails)

- Un traitement néoadjuvant d'induction est recommandé.
- La chimiothérapie peut être le FOLFOX, le XÉLOX ou le FOLFOXIRI, et elle peut être combinée avec le bévacizumab. La combinaison cétuximab et chimiothérapie n'est toutefois pas recommandée lorsque la résection des métastases hépatiques est envisagée.
- Le traitement néoadjuvant est d'une durée de 4 à 6 cycles. L'administration de plus de 6 cycles de chimiothérapie néoadjuvante augmente le risque de morbidité posthépatectomie.
- La réponse doit être évaluée par imagerie (thoracique, abdominale, pelvienne) une semaine après le dernier cycle de traitement.

**Approche chirurgicale (générale)** (détails)

- L'opinion du chirurgien hépatique est nécessaire pour juger s'il peut y avoir ou non résection des métastases hépatiques.
- La résection hépatique en deux temps peut être réalisée chez les patients ayant des métastases bilatérales.
- La résection des tumeurs pulmonaires limitées en présence de tumeurs hépatiques résécables doit être sérieusement considérée.
- Une seconde résection hépatique est indiquée en cas de récidive. Elle est possible et doit être sérieusement considérée. Elle offre le même taux de survie qu'une première résection hépatique.

**Approche chirurgicale en présence de métastases synchrones** (détails)

- En présence de métastases hépatiques synchrones, trois approches chirurgicales sont possibles :
  - résection de la tumeur primaire suivie d'une résection différée des métastases hépatiques;
  - résection des métastases hépatiques suivie d'une résection différée de la tumeur primaire;
  - résection simultanée de la tumeur primaire et des métastases hépatiques.
- L'approche chirurgicale doit être discutée en équipe pluridisciplinaire.

# 2.7 MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

- L'approche chirurgicale doit être décidée au cas par cas en fonction du patient et elle dépend de plusieurs facteurs comprenant :
  - le nombre, la taille et la localisation des métastases;
  - la localisation de la tumeur primaire;
  - l'état symptomatique ou non de la tumeur primaire;
  - la comorbidité et l'état général du patient.
- Lorsque la tumeur est située au côlon droit, la résection simultanée devrait être favorisée dès que possible étant donné que la chirurgie du cancer primaire suivant une hépatectomie est plus complexe.

**Pathologie** (détails)
- Les éléments suivants doivent être inclus dans le rapport de pathologie :
  - les marges de résection;
  - le grade de régression tumorale (classification de Rubbia-Brandt et coll.);
  - le pourcentage de cellules tumorales résiduelles;
  - l'épaisseur de la tumeur résiduelle à l'interface de la tumeur et du tissu normal.

**Chimiothérapie adjuvante** (détails)
- Un traitement adjuvant de chimiothérapie à base de FOLFOX est recommandé à la suite d'une résection des métastases.
- La durée totale du traitement périopératoire (néoadjuvant [+/- avastin] + adjuvant) est de 12 cycles.

**Ablation par radiofréquence** (détails)
- L'ablation par radiofréquence des métastases hépatiques peut être utilisée comme un complément de la résection ou lorsque la résection ne peut être effectuée.

**Chimioembolisation et radioembolisation** (détails)
- La chimioembolisation intra-artérielle avec des microbilles d'irinotécan demeure, pour l'instant, un traitement expérimental des métastases hépatiques.
- La radioembolisation avec des microsphères d'Yttrium-90 demeure, pour l'instant, un traitement expérimental des métastases hépatiques.

**Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)** (détails)
- L'utilisation de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques est encore au stade expérimental. La participation à des essais cliniques est recommandée.

# 2.7 MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

**Suivi posthépatectomie** (détails)

- L'examen physique, la mesure du niveau de CEA et une tomodensitométrie thoraco-abdominale peuvent être effectués comme suivi posthépatectomie.

# 2.8 TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES À VISÉE PALLIATIVE

## TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES À VISÉE PALLIATIVE (détails)

Une liste à jour des médicaments remboursées pour le traitement du cancer colorectal est disponible ici:

1. Liste des médicaments, RAMQ
2. Liste des médicaments fournis en établissement

Une liste des principaux protocoles de chimiothérapie utilisés se retrouve sur le site du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).

## TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE PREMIÈRE INTENTION (détails)

### Patients en bonne condition générale admissibles à une polychimiothérapie (détails)

- Les options de traitement sont le FOLFOX ou le FOLFIRI en combinaison avec le bévacizumab.
- L'approche de monothérapie séquentielle peut également être envisagée chez les patients qui souhaitent un traitement ayant moins de toxicité.
- Lorsque le FOLFOX est sélectionné, l'approche « STOP and GO » (arrêt de l'oxaliplatine après un nombre spécifié de cycles et maintien avec le 5-FU/Leucovorin, puis reprise du FOLFOX à la progression) peut être utilisée de façon sécuritaire.
- Un traitement intermittent peut être utilisé sans réduction significative de la survie globale en comparaison avec un traitement continu. Cette modalité de traitement devrait être discutée avec les patients lors de la prise de décision.
- L'arrêt complet du traitement après un nombre défini de cycles ne devrait être envisagé que dans les cas où une réponse majeure a été obtenue.
- Une approche préventive avec le calcium et le magnésium n'apporte aucun effet protecteur contre la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine. Voir : Prise en charge de la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine.
- La participation à des protocoles de recherche clinique est encouragée.

### Patients frêles (détails)

- Les options de traitement sont la fluoropyrimidine infusionnelle (p. ex. protocole de de Gramont) et la capécitabine.
- Le bévacizumab peut également être utilisé en combinaison avec ces traitements.
- L'utilisation de la capécitabine doit être accompagnée d'une évaluation initiale de la fonction rénale pour déterminer la clairance de la créatinine, spécialement chez les patients âgés.

### Anti-EGFR (détails)

- Plusieurs études *randomisées* ont montré une efficacité des anti-EGFR en première intention de traitement lorsque associés à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan.

# 2.8 TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES À VISÉE PALLIATIVE

- L'utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement n'est actuellement pas remboursée au Québec (liste de juillet 2015) (Consulter la *Liste des médicaments couverts par la RAMQ* et la *Liste des médicaments - Établissements* pour une mise à jour des médicaments remboursés).
- Les anti-EGFR ne doivent pas être utilisés de façon concomitante avec le bévacizumab.

  Voir : Prise en charge des toxicités cutanées associées aux anti-EGFR.

**TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE DEUXIÈME INTENTION** (détails)

- La réutilisation du bévacizumab, après une progression de la maladie avec le bévacizumab en première intention, permet d'améliorer la survie, mais cette indication n'est actuellement pas remboursée au Québec (liste de juillet 2015) (Consulter la *Liste des médicaments couverts par la RAMQ* et la *Liste des médicaments - Établissements* pour une mise à jour des médicaments remboursés).
- L'arrêt complet du traitement, après un nombre défini de cycles, ne devrait être envisagé que dans les cas où une réponse majeure a été obtenue.
- Une approche préventive avec le calcium et le magnésium n'apporte aucun effet protecteur contre la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine. Voir : Prise en charge de la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine.
- La participation à des protocoles de recherche clinique est encouragée.

**Anti-EGFR** (détails)

- Une étude *randomisée* a démontré que l'utilisation des anti-EGFR en deuxième intention de traitement permet d'obtenir une augmentation des taux de réponse et de la survie sans progression des patients chez qui le gène KRAS a connu une mutation de type sauvage et qui n'ont pas été préalablement exposés aux anti-EGFR. Par contre, aucune différence n'a été observée concernant la survie globale.
- L'utilisation des anti-EGFR en deuxième intention de traitement n'est actuellement pas remboursée au Québec (liste de juillet 2015) (Consulter la *Liste des médicaments couverts par la RAMQ* et la *Liste des médicaments - Établissements* pour une mise à jour des médicaments remboursés). Voir : Prise en charge des toxicités cutanées associées aux anti-EGFR.

**TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE TROISIÈME INTENTION** (détails)

**Statut KRAS de type sauvage** (détails)

- Les options de traitement sont le cétuximab en monothérapie, le panitumumab en monothérapie et le cétuximab en combinaison avec l'irinotécan.
- Une approche prophylactique avec des antibiotiques et une crème contenant de la cortisone peut être utilisée pour réduire la toxicité cutanée associée aux anti-EGFR. Voir : Prise en charge de la toxicité cutanée associée aux anti-EGFR

# 2.8 TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES À VISÉE PALLIATIVE

**Statut KRAS muté**

- Les patients avec une mutation de RAS (KRAS exon 2, 3, 4 et NRAS exon 2, 3, 4) ne doivent pas recevoir un traitement avec un anti-EGFR.
- Il n'y a pas d'option de troisième intention actuellement disponible au Québec pour ces patients.
- Le régorafénib a été associé à un avantage de survie globale de 1,4 mois dans une étude de phase III (CORRECT).
- La participation à des protocoles de recherche clinique est encouragée.

**TRAITEMENT SYSTÉMIQUE DE QUATRIÈME INTENTION** (détails)

- Le régorafénib a été associé à un avantage de survie globale de 1,4 mois dans une étude de phase III (CORRECT).

**SUIVIS ET IMAGERIE** (détails)

- Les tests recommandés pour la surveillance des cancers colorectaux à la suite d'une résection chirurgicale sont l'examen médical, la mesure des niveaux de CEA, l'utilisation du tomodensitomètre (TDM) ainsi que la coloscopie. La fréquence d'utilisation recommandée est détaillée dans le tableau suivant.

# 2.9 SUIVI ET IMAGERIE

**SUIVI ET IMAGERIE (détails)**

- Les tests recommandés pour la surveillance des cancers colorectaux à la suite d'une résection chirurgicale sont l'examen médical, la mesure des niveaux de CEA, l'utilisation du tomodensitomètre (TDM) ainsi que la coloscopie. La fréquence d'utilisation recommandée est détaillée dans le tableau suivant

# 2.9 SUIVI ET IMAGERIE

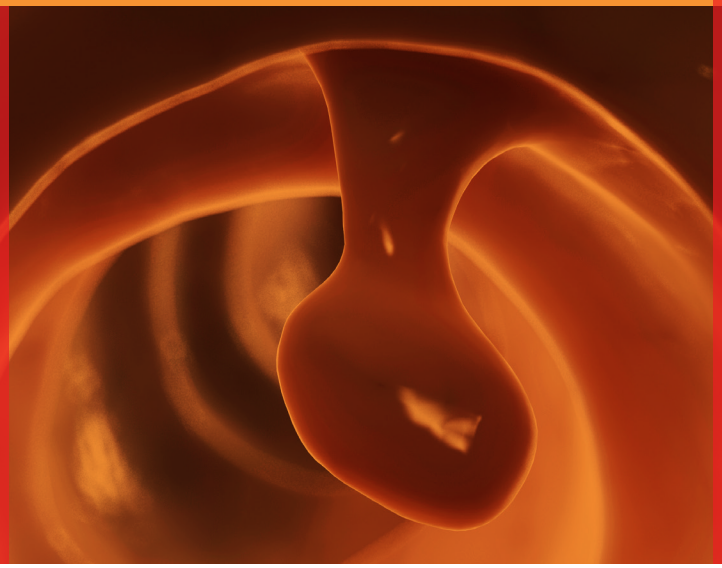
**Fréquence recommandée d'utilisation des tests pour la surveillance à haute intensité des cancers colorectaux à la suite d'une résection chirurgicale**

| Test diagnostique | Organismes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ASCO 2013 [1] | ASCRS/SPTF 2004 [2] | CCO 2012 [3] | ESMO 2013 [4] | NICE 2014 [5] | NCCN 2014 [6] | GEOQ 2014 |
| Historique/examen physique | Aux 3 à 6 mois pendant 5 ans | 3 fois par année pendant 2 ans | Années 1-3 : aux 6-12 mois<br>Années 4 et 5 : annuellement | Années 1-3 : aux 3-6 mois<br>Années 4 et 5 : aux 6-12 mois | Commencer 4-6 semaines après la chirurgie et aux 6 mois pendant 3 ans | Années 1 et 2 : aux 3-6 mois<br>Années 3-5 : aux 6 mois | Années 1-3 : aux 3-6 mois<br>Années 4 et 5 : annuellement |
| CEA | Aux 3 à 6 mois pendant 5 ans | 3 fois par année pendant 2 ans | Années 1-3 : aux 6-12 mois<br>Années 4 et 5 : annuellement | Années 1-3 : aux 3-6 mois<br>Années 4 et 5 : aux 6-12 mois | Aux 6 mois pendant 3 ans | Années 1 et 2 : aux 3-6 mois<br>Années 3-5 : aux 6 mois | Années 1-3 : aux 3-6 mois<br>Années 4 et 5 : annuellement |
| Imagerie thoracique | TDM annuelle pendant 3 ans | nd | TDM annuelle pendant 3 ans | TDM aux 6-12 mois pendant 3 ans | Minimum de 2 TDM sur une période de 3 ans | TDM annuelle pendant 5 ans | TDM annuelle pendant 3 ans |
| Imagerie abdominale | TDM annuelle pendant 3 ans | nd | TDM annuelle pendant 3 ans ou échographie ; années 1-3 : aux 6 mois pendant 3 ans<br>Années 4 et 5 : annuellement | TDM ou CEUS aux 6-12 mois pendant 3 ans | Minimum de 2 TDM sur une période de 3 ans | TDM annuelle pendant 5 ans | TDM annuelle pendant 3 ans ou échographie; années 1-3 : aux 6 mois pendant 3 ans<br>Années 4 et 5 : annuellement |
| Coloscopie | 1 an après la chirurgie; si normal, on refait dans 5 ans | 3 ans après la chirurgie et ensuite tous les 3 ans | 1 an après la chirurgie. Tous les ans si polypes; si absence de polypes, refaire tous les 3-5 ans | 1 an après la chirurgie et ensuite tous les 3 à 5 ans | 1 an après la chirurgie; si normal, on refait dans 5 ans | 1 an après la chirurgie; répéter après 3 ans et tous les 5 ans si normal | 1 an après la chirurgie; tous les ans si polypes; si absence de polypes, refaire tous les 3-5 ans |

# 2.9 SUIVI ET IMAGERIE

- CEA : antigène carcino-embryonnaire; TDM : tomodensitométrie
- Les experts recommandent l'utilisation du régime de surveillance à haute intensité chez les patients atteints d'un cancer colorectal des stades II et III et chez les patients admissibles à une chirurgie de résection des métastases hépatiques (rencontre consensus de 2012).
- L'examen physique, la mesure du niveau de CEA et une tomographie thoraco-abdominale doivent être effectués comme suivi posthépatectomie

3



# DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

# 3.1 DÉPISTAGE

**Le dépistage permet de découvrir les cancers colorectaux alors qu'ils sont à un stade de développement peu avancé et que leur élimination nécessite des traitements moins énergiques. Les programmes de dépistage réduisent l'incidence et la mortalité spécifique au cancer colorectal.**

En 2012, le ministère de la Santé et des Services sociaux a lancé le Programme québécois de dépistage du cancer colorectal (PQDCCR). L'objectif de ce programme provincial est d'accroître l'accès aux tests de dépistage et de réduire la mortalité associée à cette maladie. Plusieurs tests de dépistage sont à la disposition des cliniciens comme la recherche de sang occulte dans les selles (RSOS), la coloscopie, la sigmoïdoscopie flexible, le lavement baryté à double contraste et la colonographie par tomodensitométrie. Au Québec, le programme de dépistage cible la population âgées de 50 à 74 ans à risque moyen de développer un cancer colorectal [7]. Aucun dépistage de routine n'est recommandé chez les patients âgés de plus de 75 ans [8]. **Les liens suivants mènent aux sections indiquées :**

Tests biologiques

Tests biologiques fécaux

Techniques endoscopiques

Dépistage par examen radiologique

### Tests biologiques

Le cancer colorectal se développe suivant une accumulation graduelle de changements génétiques et épigénétiques qui mènent à la transformation de la muqueuse colonique normale en un cancer invasif. La plupart des cancers colorectaux se développent à partir d'un adénome et la transformation néoplasique se produit sur une période qui varie entre 10 et 15 ans [9]. Cette période, nécessaire à la transformation en un cancer colorectal, est ciblée par les méthodes de dépistage.

Les méthodes associées au dépistage du cancer colorectal peuvent être divisées en trois catégories :

- les tests biologiques fécaux (la recherche de sang occulte dans les selles [RSOS] par test au gaïac [RSOSg] ou par test immunochimique [RSOSi] et la détection de l'ADN tumoral dans les selles);
- les techniques endoscopiques (la coloscopie, la sigmoïdoscopie flexible et l'endoscopie du côlon par vidéocapsule);
- les techniques radiologiques (la coloscopie par tomodensitométrie [coloscopie virtuelle] et le lavement baryté à double contraste);

Les tests basés sur l'examen des selles sont axés sur la découverte des adénomes avancés et des lésions cancéreuses qui peuvent saigner faiblement ou de façon intermittente [10, 11]. Les tests endoscopiques et radiologiques permettent de visualiser la muqueuse colonique tout en ayant le potentiel de prévenir le cancer colorectal en permettant la détection des polypes et la résection de ceux-ci [12]. Il n'est pas nécessaire de se soumettre systématiquement à l'ensemble des tests diagnostiques pour bénéficier des avantages du dépistage du cancer colorectal [13].

**Recommandations de différents organismes concernant le dépistage du cancer colorectal chez les personnes à risque moyen (50 ans et plus, sans historique familial de cancer colorectal)**

| Test diagnostique | Organismes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **CCO 2008 [14]** | **CAG 2010 [15]** | **ESMO 2013 [4]** | **ACS 2014 [12]** | **NCCN 2014 [16]** | **USPSTF 2014 [17]** | **PQDCCR 2014 [8]** |
| Population cible | 50-74 ans | 50-75 ans | 50-74 ans | Dès l'âge de 50 ans | Dès l'âge de 50 ans | 50-75 ans | 50-74 ans |
| RSOS | RSOSg aux 2 ans RSOSi en évaluation | RSOSi annuelle ou aux 2 ans | RSOSg annuelle ou aux 2 ans ou bien RSOSi annuelle ou aux 3 ans | RSOSg haute sensibilité ou RSOSi annuelle | RSOSg haute sensibilité ou RSOSi annuelle | RSOSg haute sensibilité ou RSOSi annuelle | RSOSi aux 2 ans |
| Détection de l'ADN tumoral dans les selles | Non évaluée | Non recommandée | En évaluation | Aux 3 ans[1,2] | Non recommandée | En évaluation | nd |
| Coloscopie par tomo-densitométrie | En évaluation, mais peut être utilisée en cas de coloscopie incomplète | Non recommandée, à moins d'être incapable de faire une coloscopie complète | En évaluation | Aux 5 ans | Aux 5 ans; si positive, confirmer par coloscopie | En évaluation | Aux 5 ans ou si impossibilité de faire une coloscopie normale |
| Lavement baryté à double contraste | Offert si impossible de faire une coloscopie | Non recommandé | nd | Aux 5 ans[1] | Non recommandé | Non recommandé | Aux 5 ans |
| Sigmoïdoscopie flexible | Aux 5 ans et peut-être combinée à une RSOSg | Aux 10 ans | Aux 10 ans; l'âge optimal est entre 55 et 64 ans | Aux 5 ans +/- RSOSg haute sensibilité ou RSOSi annuelle[1] | Aux 5 ans | 5 ans avec RSOS haute sensibilité aux 3 ans | Aux 5 ans |
| Coloscopie | Aux 10 ans ou si RSOS positive | Aux 10 ans ou si RSOS positive | Aux 10 ans ou si RSOS positive | Aux 10 ans ou si RSOS positive | Aux 10 ans ou si RSOS positive | Aux 10 ans ou si RSOS positive | Aux 10 ans ou si RSOS positive |

*ACS : American Cancer Society; CCO : Cancer Care Ontario; CAG : Canadian Association of Gastroenterology; ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; nd : non disponible; PQDCCR : Programme québécois de dépistage du cancer colorectal; USPSTF : US Preventive Services Task Forces American Cancer Society.*

*1. Indique que le choix est laissé à la convenance du patient pour subir soit un test de sigmoïdoscopie flexible, soit un lavement baryté à double contraste ou un test d'ADN fécal.*

*2. Le test Cologuard® accepté comme moyen de dépistage en 2008 n'est plus disponible commercialement. De nouveaux tests d'ADN fécal plus performants seront commercialisés sous peu [18].*

# 3.1 DÉPISTAGE

**Tests biologiques fécaux**

Le dépistage de sang occulte dans les selles peut être fait de deux manières différentes non effractives, à faible coût et qui ont l'avantage de pouvoir être utilisées à la maison [19]. La première méthode est biochimique alors que la seconde nécessite l'utilisation d'anticorps spécifiques.

- La RSOS au gaïac (RSOSg)

La RSOSg repose sur la détection de l'activité peroxydase de l'hème contenu dans les selles [20]. Selon l'intervalle de dépistage privilégié (annuel ou aux deux ans), il a été démontré que le recours à la RSOSg réduit la mortalité spécifique au cancer colorectal de 15 à 33 % chez les patients par rapport à ceux qui ne subissent pas de tests de dépistage et que ce test parvient à réduire l'incidence du cancer colorectal [21, 22]. Le tableau suivant présente les résultats des principales études *randomisées* qui ont comparé l'application d'un programme de dépistage par RSOS (annuel ou aux deux ans) à l'absence de plan de dépistage. Pour toutes ces études, un examen endoscopique était proposé lorsque le test de RSOSg était positif. Ces programmes de dépistage combinant la RSOSg en première ligne et les examens endoscopiques en soutien ont mené à une réduction de la mortalité spécifique au cancer colorectal [22-25].

Une limite de cette méthode de dépistage réside dans le fait que la réaction biochimique d'oxydation du gaïac n'est pas spécifique à l'hémoglobine humaine [20]. La consommation de viande rouge et de certains fruits et légumes riches en peroxydase peuvent engendrer des faux positifs [9]. Les suppléments de vitamine C peuvent inhiber la réaction chimique et donner de faux négatifs [12]. Cependant, Konrad et coll. ainsi que certaines trousses de détection de RSOSg (Hemoccult II® et Hemoccult SENSA®) ne recommandent plus de restreindre la consommation de fruits et légumes riches en peroxydase, comme le melon d'eau et le navet, mais ils suggèrent quand même de restreindre la consommation de viande rouge pendant au moins trois jours avant de procéder au test [26]. Le patient doit être dirigé vers un examen de coloscopie pour procéder à des vérifications approfondies en présence de tout résultat positif [4, 8, 14, 16].

**Principales études cliniques *randomisées* évaluant l'efficacité d'un programme de dépistage par RSOSg dans les selles sur la mortalité spécifique au cancer colorectal**

| Études | n | Temps de suivi | Mortalité spécifique au cancer (RR) | Conclusions |
|---|---|---|---|---|
| Shaukat et coll., 2013 [22] | Annuel : 15 570<br>Bisannuel : 15 587<br>Contrôle : 15 394<br>Total : 46 551 | 30 ans | **Annuel : 0,68 (IC 95 % : 0,56-0,82)**<br>**Bisannuel : 0,78 (IC 95 % : 0,65-0,93)** | La réduction de la mortalité attribuable au cancer colorectal consécutive au dépistage par RSOS et la polypectomie systématique des polypes détectés par coloscopie se maintiennent même après 30 ans. |
| Scholefield et coll., 2012 [23] | Bisannuel : 76 056<br>Contrôle : 75 919<br>Total : 151 975 | 19 ½ ans | **0,91 (IC 95 % : 0,84-0,98), p = 0,013** | La réduction de la mortalité attribuable au cancer colorectal se maintient dans le temps, mais elle ne devient pas plus forte avec les années. |
| Lindholm et coll., 2008 [24] | Bisannuel : 34 144<br>Contrôle : 34 164<br>Total : 68 308 | 15 ans | **0,84 (IC 95 % : 0,71-0,99)** | Le dépistage du cancer colorectal par RSOS entraîne une réduction significative de la mortalité associée au cancer colorectal. |
| Kronborg et coll., 1996 [25] | Bisannuel : 30 967<br>Contrôle : 30 966<br>Total : 61 933 | 10 ans | **0,82 (IC 95 % : 0,68-0,99), p = 0,03** | Première publication montrant que le dépistage par RSOS aux deux ans permet de réduire la mortalité associée au cancer colorectal |

*nd : non disponible; RR : rapport de risque*
*Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.*

# 3.1 DÉPISTAGE

### La RSOS immunochimique (RSOSi)

La RSOSi détecte la portion globine de l'hémoglobine que l'on peut trouver dans les selles à l'aide d'anticorps spécifiques [20]. Cette technique peut être complètement automatisée, rendant ainsi possible une standardisation de la méthode et offrant la possibilité de fixer une valeur seuil de concentration de globine dans les selles à partir de laquelle une investigation colonoscopique sera exigée. Le seuil de détection auquel un test devient positif est très important, car il entraîne des variations considérables en termes de sensibilité et de spécificité [27]. Dans une étude menée en Hollande, la RSOSi a permis de détecter trois fois plus de polypes et de lésions cancéreuses colorectales comparativement à la RSOSg (703 lésions par RSOSi contre 231 lésions par RSOSg) [28]. Van Rossum et coll. ont montré que le taux de détection combiné des adénomes avancés et des cancers colorectaux a été de 1,2 % (IC 95 % : 0,9-1,5, $p < 0,05$) pour le test RSOSg alors qu'il est de 2,4 % (IC 95 % : 2,0-2,7, $p < 0,05$) avec le test de RSOSi [28].

Cette étude a aussi montré que le taux de participation des patients à qui la méthode RSOSi a été appliquée est statistiquement supérieur en comparaison avec la méthode RSOSg. Des 10 000 personnes sollicitées pour chaque groupe de RSOSi et de RSOSg, 4 836 participants du groupe RSOSg ont retourné leurs échantillons comparativement à 6 157 participants du groupe RSOSi ($p < 0,01$) [28]. Les auteurs expliquent cette différence par le fait que la RSOSi est moins contraignante que la RSOSg (absence de restrictions alimentaires et un seul échantillon est nécessaire au lieu de six). Un des inconvénients de ce test est que les échantillons doivent être conservés au réfrigérateur, car les variations de température peuvent affecter le nombre de faux négatifs générés par le test [9]. Quintero et coll. ont montré que les gens ont été plus enclins à participer à un programme simple de dépistage comme la RSOSi plutôt que de s'investir dans une modalité de dépistage plus effractive comme la coloscopie [29]. Dans cette étude clinique *randomisée* portant sur des gens âgés de 50 à 69 ans, le taux de participation des patients inscrits à un programme de dépistage par RSOSi est plus élevé que celui des patients invités à subir la coloscopie (34,2 % comparativement à 24,6 %, $p < 0,001$) [29]. Cependant, les probabilités de détecter une lésion prémaligne sont plus élevées lorsque le moyen de dépistage est la coloscopie [29].

Le MSSS estime que, sur 1 000 personnes qui passent le test de RSOSi dans les conditions actuelles, 36 recevront un résultat de test positif et auront une coloscopie de confirmation. Sur ces 36 personnes, 4 auront un cancer colorectal, 17 se feront enlever un ou plusieurs polypes et 15 n'auront ni cancer ni polypes [30]. Le tableau suivant présente les résultats des méta-analyses évaluant l'efficacité d'un programme de dépistage par recherche de sang occulte dans les selles sur la mortalité spécifique au cancer colorectal. Les résultats de l'analyse démontrent que le dépistage du cancer colorectal par RSOSi ou par RSOSg réduit de façon significative la probabilité de décéder d'un cancer colorectal.

**Méta-analyses évaluant l'efficacité d'un programme de dépistage par recherche de sang occulte dans les selles sur la mortalité spécifique au cancer colorectal**

| Étude | Études incluses | Résultats | Mortalité spécifique au cancer (RR) | Conclusion |
|---|---|---|---|---|
| Lee et coll., 2014 [31] | 19 études | RSOSi global<br>RSOSi 1 échantillon<br>RSOSi 2 échantillons<br>RSOSi 3 échantillons | **0,79 (IC 95 % : 0,69-0,86)**<br>**0,78 IC 95 % : (0,65-0,87)**<br>**0,77 (IC 95 % : (0,59-0,89)**<br>**0,80 (IC 95 % : (0,66-0,89)** | Un test de RSOSi avec un seul échantillon présente une sensibilité et une spécificité similaires à celles d'un test de RSOSi à plusieurs échantillons. Valeur de p non disponible. |
| Holme et coll., 2012 [32] | 4 études<br>4 études | RSOSg annuelle<br>RSOSg aux 2 ans | **0,87 (IC 95 % : 0,82-0,92), p < 0,000001**<br>**0,87 (IC 95 % : 0,81-0,93), p < 0,00015** | Le dépistage par RSOS réduit la mortalité attribuable au cancer colorectal. |
| Hewitson et coll., 2008 [33] | 4 études | RSOSg annuelle ou aux 2 ans | **0,84 (IC 95 % : 0,78-0,90), p < 0,00001** | Le dépistage par RSOS réduit l'incidence des cancers colorectaux et permet de découvrir les lésions cancéreuses à un stade plus précoce que chez les populations qui ne subissent pas de dépistage. |

*RR : rapport de risque; RSOSg : recherche de sang occulte dans les selles au gaïac; RSOSi : recherche de sang occulte dans les selles immunochimique*
*Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.*

Au Québec, le dépistage du cancer colorectal chez les personnes à risque moyen est fait à l'aide du test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles (RSOSi). Lorsque le résultat est positif, le patient doit se soumettre à une coloscopie [7]. L'INESSS a produit un rapport en 2012, qui a analysé la littérature scientifique disponible afin de déterminer un seuil de positivité optimal du test pour une utilisation optimale des ressources en coloscopie au Québec, sans compromettre la sécurité des participants et les bienfaits du dépistage du cancer colorectal (Test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles) [34]. Le seuil choisi pour qu'un résultat de RSOSi soit qualifié de positif est de 175 ng/ml [34].

### Test de détection de l'ADN tumoral dans les selles

Des cellules contenant des mutations de l'ADN sont continuellement libérées dans la lumière intestinale lorsque des lésions précancéreuses et un cancer colorectal sont présents. Ces cellules exfoliées peuvent présenter des mutations (KRAS) ou des changements épigénétiques (méthylation

aberrante du promoteur de BMP3 et de NDRG4) détectables dans l'ADN isolé des selles [35]. Imperiale et coll. ont montré qu'un test de détection de l'ADN tumoral présent dans les selles est plus sensible pour détecter les cancers colorectaux de stades I à III comparativement à un test de RSOSi commercial (92,3 % contre 73,8 %, p = 0,002) [35]. L'inconvénient majeur de cette méthode de dépistage est qu'elle est associée à un taux élevé de faux positifs et que ce taux augmente avec l'âge du patient [35]. Une coloscopie est fortement recommandée si le test de détection de l'ADN tumoral est positif [12]. Cette méthode de dépistage est préconisée seulement par l'American Cancer Society [12]. L'ESMO ainsi que l'USPTF l'évaluent présentement [4, 17]. Certaines incertitudes demeurent à propos de la conduite à adopter, notamment dans le cas où le test de détection de l'ADN tumoral est positif et que la coloscopie est négative [15].

### Techniques endoscopiques

#### Coloscopie

La coloscopie est considérée comme l'examen de référence par excellence pour confirmer les résultats obtenus par les autres méthodes de dépistage [36]. Aux États-Unis, la coloscopie est le principal test diagnostique utilisé en première ligne comme moyen de dépistage [16, 37]. Son avantage principal réside dans le fait qu'on observe directement la muqueuse du côlon. Des études réalisées sur la coloscopie de dépistage ont rapporté que la prévalence des polypes augmente avec l'âge [38]. Ceux-ci sont susceptibles de se transformer en adénomes avancés qui sont cliniquement significatifs et qui représentent des lésions ayant le potentiel d'évoluer en cancer colorectal [16]. Cette méthode de dépistage est efficace pour découvrir les polypes, les adénomes avancés et les cancers colorectaux [12, 16, 39]. Lieberman et coll. ont montré que le risque de développer un cancer colorectal 5 ans après un résultat négatif de coloscopie est faible (1,4-2,4 %) [40]. Brenner et coll. ont montré une réduction de 90 % des risques de développer un cancer colorectal 10 ans après avoir subi une coloscopie [41].

Il est recommandé par plusieurs organismes de procéder à une coloscopie aux 10 ans [8, 12, 14, 16]. Pour les patients à risque élevé (individus avec un historique de présence de polypes adénomateux, avec un historique familial de cancer colorectal, aux prises avec une maladie inflammatoire du côlon ou qui sont atteints de certaines maladies génétiques héréditaires), les intervalles de surveillance sont plus rapprochés et ces cas impliquent aussi de commencer les tests de dépistage plus tôt dans la vie du patient [12, 18]. Il a été rapporté que l'utilisation de la coloscopie entraîne une réduction de 67 % de l'incidence de cancers colorectaux et réduit le taux de mortalité de 65 % [42]. Pour chaque augmentation de 1 % dans le taux de participation à un programme de dépistage par coloscopie, le taux de mortalité du cancer colorectal diminue de 3 % [43].

Il est recommandé de cesser le dépistage par coloscopie après 75 ans, car les risques associés à la méthode surpassent les bienfaits [15]. Des risques non négligeables y sont associés comme la perforation intestinale et les

# 3.1 DÉPISTAGE

hémorragies post-polypectomie [9]. La réduction de l'incidence et de la mortalité spécifique aux cancers colorectaux est plus marquée dans les cas de lésions cancéreuses trouvées dans la partie distale du côlon. Il est également rapporté que la coloscopie serait un peu moins efficace pour détecter les cancers colorectaux localisés dans la partie proximale du côlon [44]. La nature des cancers colorectaux trouvés dans la partie proximale comprend plus souvent des cancers issus d'adénomes festonnés (*serrated adenomas) et ceux-ci sont difficiles à détecter, car ils sont fréquemment plats et recouvert de mucus* [39].

La qualité de l'examen colonoscopique dépend de plusieurs paramètres tels que la préparation du côlon avant la procédure, l'atteinte du caecum par l'endoscope, la distension optimale du côlon et le temps de retrait de l'endoscope (au moins 10 minutes) ainsi que l'expérience du médecin endoscopiste [16]. Conformément au Programme québécois de dépistage du cancer colorectal (PQDCCR) du MSSS, la Direction québécoise de cancérologie a publié en 2012 des normes de pratique clinique relatives à la coloscopie. Ces normes visent à assurer la qualité des actes accomplis en fonction des meilleures données scientifiques disponibles.

### Sigmoïdoscopie flexible

Plus de 60 % des cancers colorectaux se développent dans le côlon descendant [17]. La sigmoïdoscopie flexible est un examen endoscopique du côlon distal sur une distance de 50 à 60 cm, fait en complément de l'examen des selles et de la coloscopie. Elle ne nécessite pas de sédation ni de préparation des intestins comme l'exige la coloscopie [40]. L'Association canadienne des gastroentérologues a recommandé que les programmes provinciaux de dépistage incluent un examen de sigmoïdoscopie, car la réduction de la mortalité observée avec ce test est aussi importante que celle observée avec le RSOS [15, 33]. Les deux tableaux suivants présentent les résultats des principales études et méta-analyses comparant l'efficacité de programmes de dépistage avec ou sans examen de sigmoïdoscopie flexible. Le premier tableau présente les résultats d'une méta-analyse qui conclut que la sigmoïdoscopie flexible, tout comme la coloscopie, est plus efficace pour détecter les lésions cancéreuses lorsqu'elles sont présentes dans la partie distale du côlon [44].

La limite majeure de la technique de sigmoïdoscopie est sa capacité de détection des adénomes avancés et des lésions cancéreuses, qui est limitée à une zone allant du côlon descendant jusqu'à l'angle splénique [45]. Des études observationnelles suggèrent que la moitié de tous les adénomes avancés et des cancers colorectaux localisés dans la région proximale ne seront pas repérés par sigmoïdoscopie flexible [46]. Seulement 20 à 30 % des cancers colorectaux dans la région proximale sont associés à un adénome dans la région distale qui a été détecté par sigmoïdoscopie flexible [46].

**Résultat de la méta-analyse de Brenner et coll. comparant l'incidence et la mortalité spécifique à un cancer colorectal à la suite d'une coloscopie et/ou d'une sigmoïdoscopie flexible selon la localisation du cancer colorectal**

| | Incidence | | | Mortalité | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Test biologique** | **Tous les sites (RR)** | **Proximale (RR)** | **Distale (RR)** | **Tous les sites (RR)** | **Proximale (RR)** | **Distale (RR)** |
| Nombre d'études | 5 | 3 | 3 | 3 | 1 | 1 |
| Coloscopie | **0,31 (IC 95 % : 0,12-0,77), p < 0,001** | **0,44 (IC 95 % : 0,15-1,31), p < 0,001** | **0,21 (IC 95 % : 0,03-1,53), p < 0,001** | 0,32 (IC 95 % : 0,23-0,43), p = 0,69 | **0,47 (IC 95 % : 0,29-0,76)** | **0,18 (IC 95 % : 0,10-0,31)** |
| Nombre d'études | 3 | 5 | 5 | 3 | 4 | 4 |
| Sigmoïdoscopie flexible | 0,51 (IC 95 % : 0,39-0,65), p = 0,98 | 0,76 (IC 95 % : 0,65-0,90), p = 0,42 | **0,36 (IC 95 % : 0,26-0,50), p = 0,02** | **0,53 (IC 95 % : 0,30-0,97), p = 0,04** | 0,96 (IC 95 % : 0,74-1,23), p = 0,42 | 0,34 (IC 95 % : 0,19-0,62), p = 0,09 |

*RR : risque relatif*
*Adapté de Brenner et coll., 2014 [44]*
*Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.*

**Résultats d'études *randomisées* comparant l'impact sur l'incidence et le taux de mortalité du cancer colorectal des programmes de dépistage dans lesquels les patients sont invités ou non à passer un examen de sigmoïdoscopie flexible**

| Études | n | | Âge | Suivi (médiane) | Mortalité par cancer colorectal | Incidence du cancer colorectal | Conclusions |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Contrôle | Dépistage | | | | | |
| Atkins et coll., 2010, [47] | 112 939 | 57 099 | 55-64 ans | 11,2 ans | **HR : 0,69 (IC 95 % : 0,59-0,82), p < 0,0001** | **HR : 0,77 (IC 95 % : 0,70-0,84), p < 0,0001** | La SF réduit l'incidence et la mortalité attribuable au cancer colorectal chez des gens qui ont été invités à participer à un programme de dépistage comparativement à ceux qui n'ont pas reçu d'invitation à participer. |
| Segnan et coll., 2011, SCORE trial [48] | 17 144 | 17 148 | 55-64 ans | 10,5 ans | RR : 0,78 (IC 95 % : 0,56-1,08), p = nd | RR : 0,82 (IC 95 % 0,69-0,96), p = nd | L'effet du dépistage par SF se maintient 10 ans après le test lorsque la comparaison est faite entre des gens qui ont été invités à un programme de dépistage et ceux qui ne l'ont pas été. |
| Schoen et coll., 2012 PLCO [49] | 77 455 | 77 445 | 55-74 ans | 11,9 ans | **RR : 0,74 (IC 95 % : 0,63-0,87) p < 0,001** | **RR : 0,79 (IC 95 % : 0,72-0,85), p < 0,001** | LA SF diminue l'incidence de cancer colorectal et la mortalité, mais surtout pour les cancers localisés dans la partie distale, chez des gens qui ont été invités à subir deux FS à 3 et 5 ans après leur recrutement comparativement à des gens auquel ce test n'a pas été offert. |

*HR : hazard ratio; nd : non disponible; RR : risque relatif; PLCO : Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian cancer screening trial; SCORE : Screening for Colon Rectum; SF : sigmoïdoscopie flexible*
*Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.*

### Endoscopie du côlon par vidéocapsule

Dans le cas où une coloscopie complète est impossible, une observation du tractus gastro-intestinal par vidéocapsule endoscopique peut-être une option. Une capsule ingérable munie d'un endoscope avec une caméra à chaque extrémité transmet les images obtenues à un ordinateur. Cette méthode de visualisation de la muqueuse permet d'observer des portions du côlon proximal qui n'ont pas été observées par coloscopie dans 90 % des cas [50]. Par contre, une faible motilité intestinale peut entraîner une progression trop lente de la capsule et l'épuisement de la batterie avant que l'examen ne soit complété (10 % des cas) [40]. La sensibilité de la méthode pour la détection de polypes ≥ 6 mm est de 84 % et elle atteint 88 % pour des polypes ≥ 10 mm avec une spécificité respective de 64 % et 95 % [51]. Des études comportant un plus grand nombre de patients seront nécessaires pour confirmer l'utilisation de cette technique comme moyen de dépistage.

## Dépistage par examen radiologique

### Lavement baryté à double contraste (LBDC)

Le lavement baryté à double contraste associé à une coloscopie est un examen d'imagerie qui emploie un produit de contraste, le sulfate de baryum, et les rayons X pour produire des images du côlon. L'intestin est gonflé avec de l'air ou du gaz carbonique afin d'améliorer le contraste. Pour des lésions de 10 mm et plus, la sensibilité de cette méthode est significativement plus faible que celle d'une coloscopie (LBDC : 48 % [IC 95 % : 35-61], coloscopie : 98 % [IC 95 % : 35-61], $p < 0.0001$) [52].

Dans plusieurs endroits, la LBDC n'est plus utilisée en raison de l'émergence de la coloscopie virtuelle [15]. De moins en moins de radiologistes sont formés pour interpréter ce type d'examen [15]. Cependant, dans le cas où il est impossible de réaliser une coloscopie, la LBDC est un moyen simple associé à un faible taux de complications. Par contre, la réalisation de ce test dépend de la préparation du côlon et de l'expérience du radiologiste [10]. En raison de la faible sensibilité de la technique, la LBDC n'est plus recommandée comme modalité de dépistage [15, 17].

### Coloscopie virtuelle (CTC)

La CTC, option de dépistage chez les individus asymptomatiques, est recommandée par certains organismes [16, 18]. Cette technique a la capacité de détecter 90 % des adénomes ou des cancers mesurant 10 mm et plus [53]. Si des polypes ou des lésions cancéreuses sont détectés, un examen de coloscopie est suggéré pour confirmation [54]. Les avantages de la méthode sont la simplicité de l'examen, l'absence de sédation, une haute acceptabilité sociale et une bonne performance pour la détection des lésions dont la taille excède 10 mm [55]. Par contre, la CTC est moins sensible et spécifique pour les polypes dont la taille est inférieure à 10 mm [53]. Les personnes âgées sont plus susceptibles que les personnes jeunes de devoir se soumettre à une coloscopie supplémentaire en raison d'anomalies détectées par la CTC (15,3 %, $p < 0,001$) [55, 56].

Le tableau suivant présente des résultats de deux méta-analyses qui ont évalué la capacité de la CTC à détecter des polypes colorectaux en fonction

de leur taille. Les polypes de taille supérieure à 5-6 mm sont généralement considérés comme cliniquement significatifs [11]. Pour détecter ces polypes, la coloscopie est plus efficace que la CTC [57-59]. La sensibilité de la CTC pour détecter les polypes plats festonnés (*serrated polyps*) reste à valider [60]. Ce type de polype génère des cancers agressifs (KRAS muté et instabilité des microsatellites) qu'on trouve fréquemment dans le côlon proximal et qui sont associés à près de 15 à 20 % des cancers colorectaux [9, 39]. Finalement, la CTC permet de détecter des anomalies extracôloniques (5 %-15 %) qui demandent des tests additionnels, ce qui génère un stress additionnel chez les patients [61].

**Résultats de méta-analyses évaluant la sensibilité de la coloscopie virtuelle pour la détection des polypes colorectaux selon leur taille**

| | | | Sensibilité en fonction de la taille du polype | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Étude** | **Nombre d'études incluses** | **n** | **≥ 10 mm** | **6-10 mm** | **< 5 mm** | **Conclusion** |
| Rosman et coll., 2007 [62] | 30 études | 6 570 | **0,82 (IC 95 % : 0,76-0,88)** | **0,63 (IC 95 % : 0,52-0,75)** | **0,56 (IC 95 % : 0,42-0,70)** | La CTC n'est pas la meilleure option lorsque des polypes sont de petite taille. La coloscopie est plus sensible pour détecter les petits polypes de moins de 10 mm. |
| Sosna et coll., 2003 [58] | 14 études | 1 324 | **0,88 (IC 95 % : 0,84-0,93)** | **0,84 (IC 95 % : 0,80-0,89)** | **0,65 (IC 95 % : 0,57-0,73)** | La sensibilité de détection des polypes colorectaux augmente avec la taille des polypes. |

*Valeur p non disponible pour l'ensemble des résultats*
*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

# 3.1 DÉPISTAGE

L'INESS a préparé en 2008 un document sur l'utilisation de la coloscopie virtuelle dans un programme organisé de dépistage du cancer colorectal. La recommandation de l'INESSS a été de proposer la CTC seulement pour les patients qui présentent des contre-indications ou qui n'ont pu avoir une coloscopie conventionnelle [54]. Quelques organismes recommandent la CTC comme moyen de dépistage [8, 12, 16]. Cette méthode de dépistage est en constante évolution technologique et elle pourrait être appelée à jouer un rôle plus important dans les programmes de dépistage.

# 3.2 PATHOLOGIE

Le rôle du pathologiste est essentiel à plusieurs étapes tout au long du traitement : établissement du diagnostic, analyse de l'effet des traitements, stadification adéquate du risque en prévision d'une stratégie de traitement et détermination des indications pour le traitement systémique. L'addition de l'analyse moléculaire permettra de prendre une décision adéquate pour le traitement du patient.

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Rapport de pathologie sur la pièce chirurgicale

Technique de pathologie, marge mésentérique

Pronostic d'un cancer à cellules en bague

Tests de biologie moléculaire (statut MMR, instabilité des microsatellites, statuts KRAS et BRAF)

Rapport de pathologie pour les métastases hépatiques

### Rapport de pathologie sur la pièce chirurgicale

Les rapports écrits traditionnels peuvent présenter un degré élevé de variabilité, et parfois même ne pas contenir certains renseignements essentiels. Des associations (College of American Pathologists [CAP], Professional Association of German Pathologists) ont élaboré des protocoles et des listes de contrôle contenant l'information spécifique pour certaines tumeurs, à remplir par les pathologistes. En général, ces données sont pertinentes et essentielles pour la prise d'une décision thérapeutique et l'évaluation du pronostic.

À cet égard, plusieurs auteurs ont démontré que l'utilisation des listes du CAP pour les rapports de pathologie en cas de cancer réduit significativement l'omission d'information et améliore la cohérence des données [63-65]. L'utilisation du rapport synoptique permet d'uniformiser le contenu et la terminologie utilisée, selon les meilleures preuves disponibles, de manière à s'assurer que toute l'information à colliger s'y trouve. En 2013, une étude ontarienne a rapporté une corrélation fortement positive entre la satisfaction des cliniciens et l'obtention de l'ensemble de l'information colligée avec l'utilisation des rapports de pathologie synoptiques comme outil d'aide à la décision clinique pour établir le diagnostic, formuler le pronostic et décider du traitement des patients atteints de cancer [66].

L'introduction d'un format synoptique dans les rapports de pathologie du cancer colorectal permet d'obtenir des rapports plus complets en comparaison avec le format narratif [67-71]. L'utilisation de ce type de rapport permet aux pathologistes qui ne sont pas spécialistes du cancer colorectal d'avoir une vision plus complète de l'état du patient.

Le *Protocole pour l'examen des spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome primaire du côlon et du rectum* a fait l'objet d'une validation, le 8 septembre 2011, par des cliniciens québécois experts dans le domaine. Les modifications apportées ont par la suite été entérinées par le Comité consultatif en anatomopathologie de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux à l'occasion d'une rencontre tenue le 5 octobre 2011. Ce protocole est une adaptation de la version publiée en Mars 2011 par le College of American Pathologists (CAP).

# 3.2 PATHOLOGIE

Une mise à jour du protocole du CAP a été faite au mois d'octobre 2013 [72]. La traduction du protocole du CAP par la DGC, soutenue par le comité ministériel d'anatomopathologie, est attendue en 2016.

**Éléments à inclure dans le rapport de pathologie pour un cancer colorectal**

| | Cancer colorectal | | | | | | Cancer du côlon |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Recommandations** | **Profondeur de l'envahissement** | **Présence de perforation** | **Envahissement lymphovasculaire** | **Infiltration lymphocytaire intratumorale** | **Grade histologique** | **Présence implants tumoraux** | **Distinction T4a et T4b** |
| Rapport de pathologie | | | | | | | |
| CAP [72] | X | X | X | X | X | X | X |
| *Royal College of Pathologists* [73] | X | X | X | X | X | | |
| Guides de pratiques et consensus clinique | | | | | | | |
| NCCN [74] | X | X | X | | X | X | X |
| ESMO [75] | X | X | X | X | X | X | |

Cette section traite également des autres points suivants :

Nombre minimum de ganglions lymphatiques à identifier

Description des polypes

Cellules tumorales isolées (0,2 mm et moins)

Micrométastases (entre 0,2 et 2 mm)

# 3.2 PATHOLOGIE

### Profondeur de l'envahissement

Shepherd et coll. ont montré que la présence de tumeurs à la surface de la séreuse avec réaction inflammatoire, hyperplasie mésothéliale ou érosion/ulcération, ou l'absence de cellules tumorales à la surface de la séreuse (dans le péritoine) avec ulcération sous-jacente du péritoine viscéral a été associée à une survie plus courte par rapport aux tumeurs bien définies à la surface de la séreuse [76].

### Perforation tumorale

La perforation tumorale préopératoire est associée à une évolution défavorable; elle se traduit par des taux élevés de mortalité et de morbidité en milieu hospitalier [77]. Quelques études ont montré que la présence d'une perforation tumorale diminue la survie à 5 ans et qu'elle augmente la possibilité de récidive locale [78-80].

### Envahissement lymphovasculaire

Les progrès de l'instrumentation et des techniques de coloscopie ont permis la résection de tumeurs colorectales par voie endoscopique, y compris celles de la muqueuse et les cancers invasifs de la sous-muqueuse. Des métastases aux ganglions lymphatiques sont signalées chez 3,6 % à 16,2 % des patients lorsque le cancer envahit la sous-muqueuse, ce qui impose une chirurgie et une lymphadénectomie supplémentaire [81-84].

L'envahissement lymphovasculaire a été ciblé comme facteur pouvant faire augmenter le risque de métastases à distance et de métastases dans les ganglions lymphatiques [85-92]. L'envahissement lymphovasculaire a été significativement associé à une réduction de la survie sans maladie et de la survie globale dans des analyses univariées et multivariées [87, 90, 93-103]. Il n'est pas nécessaire de traiter l'envahissement lymphatique et l'envahissement vasculaire séparément.

Une méta-analyse faite par Choi et coll. publiée en 2015 a évalué certains facteurs pronostics sur le développement de métastases des ganglions lymphatiques dans les cas de cancer colorectal pT1 [104]. Une revue systématique a permis de repérer 21 études correspondant aux critères d'inclusion (n = 7 376). Un total de 7 066 patients ont eu une chirurgie seulement (13 études) tandis que 310 patients ont eu une chirurgie additionnelle après une résection endoscopique (8 études). La présence de métastases dans les ganglions lymphatiques a été observée chez 6,6 % et 32,4 % des patients dans le groupe ayant eu une seule chirurgie et chez 6,3 % et 40,0 % des patients chez ceux ayant eu une chirurgie additionnelle. Les facteurs analysés ont été le sexe des patients, la localisation de la tumeur, l'envahissement lymphatique et vasculaire, le type de cancer, la profondeur de l'envahissement de la sous-muqueuse, la présence de bourgeonnement tumoral et le degré de la différenciation de la tumeur. Ces facteurs devaient avoir été évalués dans au moins trois études différentes. Les tableaux suivants résument les principaux résultats.

**Facteurs pronostiques pour le développement de métastases dans les ganglions lymphatiques**

| Études | n | Métastases dans les ganglions lymphatiques (%) | OR (IC 95 %), valeur p, (I2) | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Envahissement lymphatique | Envahissement vasculaire |
| Suh et coll., 2012 [105] | 435 | 13,0 | 10,91 [4,16 - 28,59] | |
| Akishima et coll., 2011 [106] | 111 | 32,4 | 11,50 [3,99 – 33,18] | 2,22 [0,99 – 4,99] |
| Tateishi et coll., 2010 [107] | 322 | 14,3 | 5,25 [2,73 - 10,11] | 3,00 [1,43 – 6,30] |
| Kitajima et coll., 2008 [108] | 865 | 10,1 | 6,96 [4,24 – 11,43] | 2,77 [1,75 – 4,39] |
| Son et coll., 2008 [109] | 3 557 | 17,0 | 9,87 [3,48 - 27,95] | n.d. |
| Sohn et coll., 2006 [110] | 48 | 14,6 | 12,92 [1,41 - 118,61] | n.d. |
| Tominaga et coll., 2005 [111] | 155 | 12,3 | 6,92 [2,49 - 19,25] | 2,00 [0,59 – 6,77] |
| Okabe et coll., 2004 [112] | 428 | 10,0 | 4,85 [2,49 – 9,44] | n.d. |
| Shimomura et coll. 2004 [113] | 171 | 10,5 | 9,45 [3,14 – 28,43] | n.d. |
| Nascimbeni et coll., 2001 [114] | 353 | 13,0 | 3,67 [1,55 – 8,72] | n.d. |
| Sakuragi et coll., 2001 [115] | 278 | 7,6 | 29,08 [5,28 – 160,05] | 3,91 [1,29 – 11,85] |
| Tanaka et coll., 1995 [84] | 177 | 12,0 | 5,63 [2,06 - 15,38] | n.d |
| Méta-analyse<br>Choi et coll., 2015 [104] | | | 6,91 [5,40 - 8,85],<br>$p < 0,00001$<br>($I^2 = 0$ %) | 2,70 [1,95 – 3.74]<br>$p < 0,00001$<br>($I^2 = 0$ %) |

# 3.2 PATHOLOGIE

La présence d'envahissement lymphatique et vasculaire augmente significativement les risques de développer des métastases aux ganglions lymphatiques.

Il n'est pas nécessaire de traiter l'envahissement lymphatique et l'envahissement vasculaire séparément.

### Infiltration lymphocytaire

Les lymphocytes infiltrant une tumeur sont étroitement associés à l'instabilité des microsatellites et à une architecture médullaire, et ils doivent être distingués des lymphocytes péritumoraux semblables à ceux qui sont observés dans les cas de maladie de Crohn (les amas lymphoïdes ou follicules sont trouvés sur les bords de la tumeur et ne devraient pas être interprétés comme étant un ganglion préexistant) [116]. Il a été montré que l'infiltration lymphocytaire est associée a un pronostic favorable [117, 118]. En particulier, la présence de lymphocytes T $CD8^+$ dans le microenvironnement de la tumeur représente un bon facteur pronostique chez les patients atteints d'un cancer colorectal (augmentation de la survie sans progression et de la survie globale [119].

Le rapport synoptique du CAP, comme celui du Comité consultatif en anatomopathologie, recommande l'évaluation de la réponse lymphocytaire intramurale (de légère/modérée [1 à 2 par champ à fort grossissement; 400X]) à marquée [3 ou plus par champ à fort grossissement]) et périmurale (de légère/modérée à marquée) [72, 120]. Par contre, la réponse à ces items est optionnelle.

### Grade histologique

Malgré un important degré de variabilité interobservateurs [121], des analyses multifactorielles ont maintes fois démontré que le grade histologique est un facteur pronostique indépendant du stade [122]. Plus précisément, il a été démontré qu'un haut degré de malignité est un facteur pronostique défavorable.

Malgré le grand nombre de systèmes de classification du cancer colorectal, il n'existe pas encore de norme unique de classification qui soit largement acceptée et employée de manière uniforme. La plupart des systèmes divisent les tumeurs en trois ou quatre grades :

- grade 1 : tumeur bien différenciée;
- grade 2 : tumeur moyennement différenciée;
- grade 3 : tumeur peu différenciée;
- grade 4 : tumeur indifférenciée.

Il est à noter que, dans la plupart des études documentant la puissance pronostique du grade de la tumeur, le nombre de grades se réduit à une stratification à deux niveaux pour l'analyse des données :

- bas grade : tumeur bien différenciée à moyennement différenciée;
- haut grade : tumeur peu différenciée à indifférenciée.

La plus grande variation dans la classification a trait à la stratification des tumeurs de bas grade dans la catégorie « tumeur bien différenciée à

# 3.2 PATHOLOGIE

moyennement différenciée », alors que la variabilité interobservateurs dans le diagnostic d'un carcinome de haut grade est relativement faible. Par conséquent, à la lumière de la valeur pronostique prouvée d'un système à deux niveaux, de sa relative simplicité et de sa reproductibilité, l'utilisation d'un système de classification à deux niveaux est recommandée pour un carcinome colorectal (c.-à-d. bas grade et haut grade). L'utilisation des critères de classification suivants, fondés sur la seule formation de glandes, est conseillée [122] :

- bas grade : 50 % ou plus de formation de glandes;
- haut grade : moins de 50 % de formation de glandes.

Le CAP propose un système de classification à deux catégories [72]. Par contre, le *Protocole pour l'examen des spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome primaire du côlon et du rectum* du Comité consultatif en anatomopathologie conseille de faire la distinction entre le bas grade (tumeur bien différenciée et moyennement différenciée) et le haut grade (tumeur peu différenciée et indifférenciée) [120].

### Implants tumoraux

Selon la 7e édition de la classification TNM de l'AJCC, reprise dans les rapports synoptiques du CAP et du Comité consultatif en anatomopathologie, les dépôts tumoraux irréguliers discrets dans les tissus adipeux péricoliques ou périrectaux situés à l'extérieur des contours de la tumeur et ne présentant aucun signe de tissu de ganglion lymphatique résiduel, mais à l'intérieur du drainage lymphatique du carcinome primaire, sont considérés comme des dépôts péritumoraux ou des nodules satellites et ils ne sont pas considérés comme des ganglions lymphatiques remplacés par une tumeur [72, 120, 123]. La plupart des cas sont attribuables à un envahissement lymphovasculaire ou, plus rarement, périnerveux. Étant donné que ces dépôts tumoraux sont associés à une diminution de la rémission et de la survie en général, on doit consigner leur nombre au rapport de pathologie chirurgicale [124, 125]. Lorsque des dépôts tumoraux sont observés à distance de la lésion, la classification de la tumeur primaire reste la même, mais on consigne le nodule dans une catégorie N distincte (N1c).

Un nodule tumoral dans le gras péricolique/périrectal, sans signe histologique de tissu ganglionnaire résiduel, se classe comme dépôt tumoral (dépôt péritumoral ou nodule satellite) et n'est pas considéré comme un ganglion lymphatique positif [126]. De tels dépôts tumoraux peuvent représenter une dissémination discontinue, un envahissement vasculaire lymphatique avec extension extravasculaire ou le remplacement complet d'un ganglion lymphatique. En l'absence de métastases ganglionnaires franches, les dépôts tumoraux sont consignés dans la catégorie N1c [126].

Dans le cas où un nodule est considéré comme un ganglion lymphatique totalement remanié par le pathologiste (généralement avec un contour régulier), il est classé comme un ganglion lymphatique envahi et non comme un nodule satellite. De ce fait, il doit être compté séparément avec la terminologie pN. Ces dernières considérations, qui intègrent par

conséquent la catégorie N1c correspondant aux dépôts tumoraux dans les stades III, font actuellement l'objet de débats. Ces réticences à appliquer à la classification de la 7e édition TNM sont liées à :

- l'absence de données montrant un avantage du traitement adjuvant lorsque ces dépôts tumoraux sont observés;
- l'absence d'étude de reproductibilité pour les reconnaître;
- l'hétérogénéité de ces lésions intégrant potentiellement une extension discontinue de la tumeur, une extension extravasculaire d'un envahissement veineux ou lymphatique, un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable ou une infiltration périneurale, tous associés cependant à un risque élevé de récidive (HR = 1,96) [127].

### Nombre minimal de ganglions lymphatiques à repérer

La résection d'un nombre élevé de ganglions lymphatiques est associée à une probabilité accrue de découvrir des métastases ganglionnaires [128-130]. Le nombre de ganglions examinés est significativement associé au pronostic [128, 131]. Un nombre minimal de 12 ganglions est recommandé dans de nombreuses publications [132-136]. L'importance de cette mesure a été soulignée par le National Cancer Institute et par le National Quality Forum [137, 138].

Quelques études ont indiqué que 12 ganglions lymphatiques pourraient ne pas être suffisants [129, 139-141]. Selon Turner et coll., la possibilité d'obtenir un ganglion positif augmente lorsque plus de 40 ganglions lymphatiques sont examinés [141].

Plusieurs études ont rapporté que l'utilisation de méthodes de dégraissage avait permis la détection de ganglions lymphatiques et de métastases supplémentaires qui n'auraient pas été repérés par l'utilisation des méthodes conventionnelles de préparation [142-147]. Une fixation prolongée dans le formol ou l'utilisation d'une solution de formaldéhyde (*glacial acid acetic, ethanol, water, formaldehyde*, GEWF) facilite la détection d'un plus grand nombre de ganglions, spécialement les ganglions plus petits [148].

### Description des polypes

On doit soumettre les polypes malins retirés par polypectomie endoscopique à une évaluation des facteurs histologiques liés au risque de résultats défavorables (c.-à-d. métastases ganglionnaires ou récidives locales de tumeurs malignes résiduelles) à la suite de la polypectomie [149, 150]. Les facteurs ayant démontré une signification pronostique indépendante et un rôle important dans la détermination des besoins en matière de traitements chirurgicaux à venir incluent les éléments suivants :

- le grade histologique;
- l'état de la marge de résection;
- l'envahissement vasculaire lymphatique/veineux.

# 3.2 PATHOLOGIE

On a observé un risque accru de résultat défavorable associé à :

- un carcinome de haut grade;
- une tumeur à 1 mm ou moins de la marge de résection;
- un envahissement vasculaire lymphatique/veineux [151].

L'inscription de ces éléments est obligatoire dans les rapports synoptiques du CAP et du Comité consultatif en anatomopathologie [72, 120, 152].

### Cellules tumorales isolées (0,2 mm et moins)

Les cellules tumorales isolées sont définies comme des cellules tumorales uniques ou des petits amas de cellules mesurant 0,2 mm ou moins. La 7e édition de la classification TNM ne considère pas les cellules tumorales isolées comme des métastases ganglionnaires, mais plutôt comme un pN0 et une absence de carcinome métastatique [123]. Par contre, il est rapporté qu'il faut indiquer la présence de ces cellules tumorales isolées.

L'utilisation de l'immunohistochimie et du RT-PCR a permis de détecter la présence de cellules tumorales isolées chez 25 % à 50 % des patients ayant des ganglions lymphatiques négatifs à la détection histopathologique de routine [153-155]. La méta-analyse de Rahbari et coll. a montré que la détection de cellules tumorales isolées dans les ganglions lymphatiques régionaux est associée à une diminution de la survie globale (HR = 2,20 [IC 95 % : 1,43-3,40]), de la survie spécifique à la maladie (HR = 3,37 [IC 95 % : 2,31-4,93]) et de la survie sans progression (HR = 2,24 [IC 95 % : 1,57-3,20]) [156]. Les analyses de sous-groupes ont montré que l'importance de la valeur pronostique est indépendante de la méthode de détection, de la cible moléculaire et du nombre de ganglions lymphatiques isolés.

### Micrométastases (entre 0,2 et 2 mm)

Les micrométastases sont classées sous N1 (mic) ou M1 (mic) selon qu'elles se situent respectivement dans les ganglions lymphatiques ou dans des sites à distance [123, 135, 157, 158]. Cette nomenclature est recommandée dans les rapports synoptiques du CAP et du Comité consultatif en anatomopathologie[72, 120].

### Caractérisation du stade T

### Distinction entre les stades T4a et T4b

Des analyses multifactorielles ont démontré que l'envahissement de la séreuse par des cellules tumorales (pT4a) avait une incidence négative sur le pronostic [76]. Il en est également ainsi pour l'envahissement direct d'organes adjacents (pT4b). Les données probantes indiquent que la profondeur d'envahissement du péritoine viscéral offre de meilleures chances de survie (de 10 % à 20 % sur 5 ans) que les carcinomes qui envahissent localement pour chaque catégorie de N [159].

### Réaction mésothéliale et stade T4a

Des analyses multifactorielles ont démontré que l'envahissement de la séreuse par des cellules tumorales (pT4a) avait une incidence négative

sur le pronostic [76]. Des cellules malignes ont été reconnues dans des prélèvements séreux par grattage dans des proportions allant jusqu'à 26 % des pièces de prélèvement classées dans la catégorie pT3 à l'examen histologique. Bien que l'absence de lignes directrices normalisées pour l'évaluation de l'envahissement péritonéal puisse contribuer à un sous-diagnostic, les constatations suivantes sont considérées comme représentatives d'un envahissement tumoral de la séreuse :

- tumeur présente à la surface séreuse accompagnée d'une réaction inflammatoire, d'une hyperplasie mésothéliale et/ou d'une érosion/ulcération;
- cellules tumorales libres sur la surface séreuse (dans le péritoine) accompagnées d'une ulcération sous-jacente du péritoine viscéral.

Les deux types d'envahissement péritonéal énumérés précédemment ont été associés à une diminution de la survie.

Sheperd et coll. ont proposé une classification de l'atteinte de la surface péritonéale en quatre groupes [76, 160, 161]. Les études subséquentes ont aussi utilisé une classification en omettant le premier groupe [72, 122, 162-165]. Selon les études rapportées, ces différentes catégories sont considérées comme un stade T4a.

**Classification de l'envahissement de la surface péritonéale**

| Groupe | Caractéristiques | [72, 164] | [166, 167] |
|---|---|---|---|
| 1 | Aucun contact avec la surface péritonéale | | |
| 2 | Réaction inflammatoire/hyperplasique mésothéliale près de la tumeur, mais absente de la surface péritonéale | | |
| 3 | Tumeur présente à la surface péritonéale avec réaction inflammatoire/hyperplasie mésothéliale/ulcération | X | |
| 4 | Cellules tumorales libres dans le péritoine et preuve d'ulcération adjacente | X | X |

### Zone de rétraction séreuse macroscopique et stade T

Il peut s'avérer utile de marquer à l'encre les marges les plus proches de la tumeur à la suite de l'examen de la surface séreuse afin d'y repérer la formation de plis et d'autres signes d'envahissement de la tumeur. Il faut signaler la présence de marges marquées à l'encre dans la description macroscopique du rapport de pathologie chirurgicale [72, 120].

La propagation de la tumeur à la surface de la séreuse a été reconnue comme facteur prédictif indépendant de la diminution de la survie dans le

# 3.2 PATHOLOGIE

cancer colorectal [168-172]. Keshava et coll. ont montré que l'étendue de la tumeur à la séreuse prédit la récidive pelvienne (HR = 2,7 [IC 95 % : 1,3-5,5]) et qu'elle diminue la survie (HR = 1,6 [IC 95 % : 1,1-2,4]) après résection pour les stades clinicopathologiques B et C (stades II-III) dans les cas de cancer du rectum [173].

### Technique de pathologie, marge mésentérique

La marge de résection mésentérique est la seule marge circonférentielle pertinente dans les segments complètement enchâssés dans le péritoine (p. ex. côlon transverse) [72, 120, 135]. Il faut noter au rapport l'envahissement de cette marge, et ce, même si la tumeur ne pénètre pas la surface séreuse. La marge mésentérique doit être soumise dans une cassette séparée.

### Pronostic d'un cancer à cellules en bague

Les carcinomes à cellules en bague ont un pronostic défavorable, sans égard au stade, en comparaison avec les adénocarcinomes [122, 163, 174-181]. Ils se présentent généralement à un stade plus avancé (stades III et IV) avec un haut grade en comparaison avec les adénocarcinomes (stade avancé : 80,9 % contre 49,5 % et haut grade : 73,5 % contre 17,5 %). La survie à 5 ans est moins élevée pour les carcinomes à cellules en bague que pour les adénocarcinomes (26,8 % contre 62,9 %; $p < 0,0001$). Cette relation est présente pour la majorité des stades, particulièrement pour les stades IIb, IIIb, IIIc et IV.

### Tests de biologie moléculaire (statut MMR, instabilité des microsatellites, statuts KRAS et BRAF)

#### Statut MMR et l'instabilité des microsatellites

L'instabilité des microsatellites (*microsatellite instability*, MSI) est observée chez 15 à 20 % des patients avec un cancer colorectal [182].

Le statut MMR est évalué dans les situations suivantes [158] :

- en présence d'un cancer colorectal diagnostiqué chez un patient âgé de moins de 50 ans;
- en présence d'une tumeur colorectale synchrone, métachrone ou reliée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge;
- en présence d'un cancer colorectal avec l'histologie MSI-H, diagnostiqué chez un patient âgé de moins de 60 ans;
- à la suite d'un diagnostic de cancer colorectal chez un ou plusieurs parents au premier degré atteints d'une tumeur liée au syndrome de Lynch, dont l'un des cancers a été diagnostiqué avant 50 ans;
- à la suite d'un diagnostic de cancer colorectal chez deux ou plusieurs parents du premier ou du deuxième degré atteints d'une tumeur liée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge.

Ces critères d'évaluation sont repris par le Thésaurus national de cancérologie digestive [127].

## 3.2 PATHOLOGIE

Funkhouser et coll. proposent un algorithme d'évaluation de l'instabilité des microsatellites associé au statut de BRAF en cas de suspicion du syndrome de Lynch [183].

Le NCCN indique, pour le cancer du côlon, que l'évaluation des MMR est fortement recommandée chez tous les patients atteints d'un cancer du côlon et âgés de moins de 50 ans compte tenu de la probabilité d'être atteint d'un syndrome de Lynch dans cette population [74].

De plus, plusieurs études ont évalué l'impact de l'analyse du statut MMR comme facteur prédictif dans le traitement du cancer du côlon de stade II. Bien que certaines études *randomisées* aient montré l'absence d'effet, voire l'impact négatif d'une instabilité des microsatellites lors d'un traitement au 5-FU chez les patients dont la tumeur a eu une mutation, l'ensemble des conclusions tirées ne fait pas consensus [184-191].

Une méta-analyse a montré l'absence d'avantages chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II avec instabilité des microsatellites, puis traités avec le 5-FU, en comparaison avec les patients sans instabilité des microsatellites [192]. Le NCCN positionne l'évaluation du statut MMR chez les patients atteints du cancer du côlon de stade II en s'appuyant sur les résultats de la méta-analyse (marqueur pour l'absence d'avantages lors d'un traitement adjuvant avec le 5-FU) [74].

Au contraire, d'autres études ont montré un avantage à la suite du traitement de patients atteints d'un cancer du côlon de stade III traités avec une thérapie à base de 5-FU [184, 187, 191].

Plusieurs adénocarcinomes mucineux ont un degré élevé d'instabilité des microsatellites (MSI-H) et sont considérés, par conséquent, comme des lésions à meilleur pronostic. Par contre, les adénocarcinomes mucineux à faible degré d'instabilité des microsatellites (MSI-L) ou sans instabilité des microsatellites (MSS) se comportent comme des lésions de haut grade [193]. Les carcinomes à cellules en bague à chaton à faible degré d'instabilité des microsatellites (MSI-L) ou sans instabilité des microsatellites (MSS) se comportent toutefois comme des lésions dont le pronostic est mauvais [193].

La biologie moléculaire, tout comme l'immunohistochimie, permet d'évaluer de manière adéquate la stabilité des microsatellites (voir le tableau). La performance de ces deux méthodes est semblable lors de la détection du syndrome de Lynch. Lindor et coll. ont obtenu une efficacité de 92,3 % pour la détection des gènes MLH1 et MSH2 par immunohistochimie [194]. Il a aussi été montré que l'utilisation de deux anticorps (PMS2 et MSH6) était aussi efficace que celle de quatre anticorps [195, 196]. L'évaluation de la biologie moléculaire en utilisant MSH6 comme cible a montré une efficacité de presque 100 % [197-201]. Chaque technique possède ses limites. En présence d'un résultat ambivalent, ce dernier devrait être confirmé par une autre méthode.

**Détection de l'instabilité des microsatellites**

| Méthodes d'évaluation | Exemples de cibles | Références |
|---|---|---|
| Moléculaire (PCR) | BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250 | [202, 203] |
| Immunohistochimie | MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 | [194, 204, 205] |

Évaluation du statut du gène KRAS

Le cétuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR. Par contre, la détermination du statut d'EGFR par immunohistochimie n'est pas suffisante pour prédire une réponse au traitement [206, 207]. Le cétuximab et le panitumumab sont efficace chez 10 à 20 % des patients ayant un cancer colorectal [206-208]. Le gène RAS est souvent muté chez les patients atteint d'un cancer colorectal métastatique. La mutation la plus fréquente est présente sur l'oncogène viral Kirsten sarcome de rat (KRAS). La présence de mutations somatiques ponctuelles de nucléotides simples sur les codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène KRAS entraîne une activation constitutive de la voie MAPK [209, 210]. Environ 40 % des cancers colorectaux sont caractérisés par la présence de mutations dans les codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène KRAS [211, 212]. Il est bien établi, à partir d'essais contrôlés *randomisés, que la présence de ces mutations est prédictive de la résistance au traitement avec un anti-EGFR pour traiter le cancer colorectal métastatique* [213-215]. Pour cette raison, seuls les patients n'ayant pas de mutation à l'exon 2 de KRAS ont été initialement admis au traitement avec cette classe d'agents [216]. **Des données rétrospectives montrent qu'une thérapie avec un anti-EGFR est inefficace chez les patients avec une tumeur ayant une mutation de RAS. Une analyse du statut de RAS devrait minimalement inclure les codons 12, 13, 61, 117 et 146 de KRAS et les codons 12, 13, 59 et 61 de NRAS chez les patients pour qui un traitement avec un anti-EGFR est envisagé [217].**

La méta-analyse de Sorich et coll. publiée en 2015 a analysé l'impact de toutes les mutations de RAS sur l'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR [218]. Un total de neufs études *randomisées* ont été retenues (n = 5 948). Sept études ont évalué l'ajout d'un anti-EGFR à une chimiothérapie à base de FOLFOX, de FOLFIRI, d'irinotécan, d'oxaliplatine ou de fluoropyrimidine ou des meilleurs soins de soutien et deux études ont évalué l'ajout d'un anti-EGFR ou du bévacizumab à une chimiothérapie cytotoxique (FOLFOX ou FOLFIRI). Cinq études ont utilisé le panitumumab et trois le cétuximab. Les principales mutations évaluées ont été KRAS exon 2, codons 12 et 13, exon 3 codons 59 et 61 et exon 4 codons 117 et 146 ainsi que NRAS exon 2 codons 12 et 13, exon 3 codons 59 et 61 et exon 4 codons 117 et 146. Le tableau suivant présente les principales caractéristiques des études retenues dans la méta-analyse.

**Principales caractériques des études retenues dans la méta-analyse de Sorich et coll.**

| Anti-EGFR vs comparateur | Études | Intention de traitement/ traitement de base | n (ITT) | Exons évalués | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | KRAS | | | NRAS | | |
| | | | | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 |
| Cétuximab vs placebo | OPUS [219] | 1re intention FOLFOX | 337 | X | X | X | X | X | X |
| | COIN [220] | 1re intention Oxaliplatine et fluoropyrimidine | 1 630 | X | | | | | |
| | CRYSTAL [221] | 1re intention FOLFIRI | 1 198 | X | X | X | X | X | X |
| Panitumumab vs placebo | PRIME [222] | 1re intention FOLFOX-4 | 1 183 | X | | X | X | | X |
| | 20050181 [223, 224] | 2e intention FOLFIRI | 1 186 | X | X | X | X | X | X |
| | PICCOLO [225] | ≥ 2e intention Irinotécan | 615 | X | | | X | | |
| | 20020408 [226] | ≥ 3e intention FOLFIRI | 463 | X | | X | X | | X |
| Cétuximab vs bévacizumab | FIRE-3 [227] | 1re intention FOLFIRI | 735 | X | | | X | X | X |
| Panitumumab vs bévacizumab | PEAK [228, 229] | 1re intention FOLFOX | 285 | X | X | X | X | X | X |

*ITT : intention-to-treat; vs : versus*

La prévalence d'une mutation de RAS en l'absence de mutation dans l'exon 2 de KRAS a été évaluée à 19,9 % (IC 95 % [16,7 – 23,4], p = 0,006, $I^2$ = 67 %). Les patients avec une mutation connue pour les gènes KRAS ou NRAS ne devraient pas être traités avec le cétuximab ou le panitumumab seul ou en combinaison avec un autre agent. L'efficacité d'un traitement avec un anticorps a été jugée nettement supérieure en l'absence de mutation de RAS par rapport à toutes mutations de RAS en ce qui concerne à la fois la survie sans progression (test d'interaction p < 0,001) et la survie globale (test d'interaction p = 0,008) (tableau suivant). Aucune différence significative n'a été notée concernant l'efficacité de traitement entre une mutation sur l'exon 2 et toutes autres mutations de RAS (survie sans progression : test d'interaction p = 0,88; survie globale : test d'interaction p = 0,35). De plus, les taux de réponse observés ont été significativement plus grands en présence des tumeurs causées par une mutation de type sauvage de RAS en comparaison avec toutes mutations de RAS (test d'interaction p = 0,001). Aucune différence significative du taux de réponse n'a été observée entre une mutation de l'exon 2 de KRAS et toutes autres mutations de RAS (test d'interaction p = 0,32).Le tableau suivant présente les principaux résultats de la méta-analyse.

**Évaluation de l'efficacité d'un traitement avec l'anti-EGFR selon la présence de mutations du gène RAS**

| Traitement | Nbre d'études | Survie sans progression HR (IC 95 %) | Survie globale HR (IC 95 %) |
|---|---|---|---|
| Anti-EGFR | | | |
| Cétuximab | 3 | 0,52 (0,34- 0.82) | 0,61 (0,40-0.93) |
| Panitumumab | 5 | 0,63 (0,48-0.83) | 0,80 (0,55-1,16) |
| Ligne de traitement | | | |
| Première | 5 | 0,54 (0,40-0,72) | 0,66 (0,48-0,91) |
| Seconde | 2 | 0,81 (0,52-1,25) | 0,78 (0,45-1,35) |
| Troisième | 1 | 0,51 (0,20-1,26) | 1,07 (0,38-2,97) |
| Chimiothérapie | | | |
| Irinotécan +/- 5FU | 4 | 0,65 (0,47-0,90) | 0,69 (0,51-0,95) |
| Oxaliplatine + 5FU | 3 | 0,56 (0,39-0,81) | 0,82 [0,44-1.56) |

*Un HR < 1 signifie que l'efficacité du traitement avec un anti-EGFR est plus grande en l'absence de mutation de RAS.*

L'ESMO recommande que des analyses complètes de RAS comprenant les exons 2 à 4 de KRAS et les exons 2 à 4 de NRAS soient faites pour prédire avec plus de précision l'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR [230].

Le moment idéal pour évaluer le statut de KRAS demeure controversé entre faire l'évaluation dès la réception du spécimen ou seulement sur demande en fonction de la séquence de traitement envisagée. La détermination du statut de KRAS dès la réception chez les patients dont la tumeur est métastatique permet d'avoir le résultat du test avant que ce ne soit nécessaire (temps indépendant) et de déterminer le continuum de traitement de ces patients [231, 232]. L'ASCO, le NCCN et le Thésaurus national de cancérologie digestive recommandent que le statut de RAS soit évalué au moment du diagnostic chez tous les patients avec un cancer colorectal métastatique [74, 127, 233].

### Évaluation du statut du gène BRAF

Environ 6 à 8 % des tumeurs colorectales sont mutantes pour ce qui concerne le gène BRAF [230]. La mutation la plus souvent observée est une substitution de la valine 600 par le glutamate au niveau du codon 600 (V600E) du chromosome 7 dans le segment de l'activation du gène BRAF. Cette mutation se produit dans plus de 80 % des cas et entraîne une activation constitutive de la kinase de BRAF [234-236]. Une mutation de BRAF est un biomarqueur de mauvais pronostic [237]. La mutation est fréquemment associée à l'emplacement proximal de la tumeur primaire, à des tumeurs T4 et à une faible différenciation [238]. Les tumeurs colorectales avec BRAF mutant montrent habituellement un modèle particulier de dissémination métastatique. Ces tumeurs sont associées de façon significative à un taux plus élevé de métastases péritonéales, éloignées des métastases ganglionnaires, et à un taux plus faible de métastases pulmonaires [239].

**Les mutations de BRAF et de KRAS sont mutuellement exclusives [240]. L'évaluation de BRAF devrait être considérée en présence d'un KRAS de type sauvage [241, 242]. La présence d'une mutation de BRAF provoque une diminution de l'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR.**

### L'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR

Bien que le statut de RAS oriente l'utilisation d'un anti-EGFR, l'absence de mutation de RAS n'est pas garante de l'efficacité du traitement. Le traitement n'est pas efficace chez 40 à 60 % des patients n'ayant pas de mutation au niveau de l'exon 2 de KRAS [210]. Cela a mené à l'analyse des exons de KRAS et de NRAS, mais aussi à l'analyse des autres effecteurs de la voie EGFR (RAS-RAF-MAPK et PI3K-AKT-mTOR). Les données relatives à la valeur prédictive du statut de BRAF pour l'utilisation des anti-EGFR demeurent controversées. La protéine de BRAF est l'un des principaux effecteurs de KRAS, immédiatement en aval du gène KRAS, et elle doit être phosphorylée par ce dernier pour être activée. Une mutation V600E conduit à l'activation constitutive de la voie RAF/MEK/ERK, semblable à une mutation du gène KRAS [243].

La méta-analyse de Rowland et coll. publiée en 2015 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR chez des patients avec une tumeur associée à la mutation du gène BRAF V600E [244]. Sept études ont été retenues. Sur un total de 3 168 patients atteints d'une tumeur avec KRAS de type sauvage, 2 817 n'avaient pas de mutation de BRAF et 351 avaient une mutation (11 %). Toutes les études ont évalué l'efficacité de l'ajout d'un anti-EGFR (cétuximab, 4 études et panitumumab, 4 études) à une chimiothérapie de base. Le risque de biais est similaire entre les études incluses dans la méta-analyse.

Dans l'étude CRYSTAL, 9 % (59 patients sur 625) avaient des mutations de BRAF [245]. Une diminution de la survie globale a été observée avec un traitement FOLFIRI et FOLFIRI/cétuximab chez les patients avec une tumeur de BRAF mutante comparativement aux patients avec une tumeur de KRAS de type sauvage/ BRAF de type sauvage (BRAF mutant : FOLFIRI = 10,3 mois, FOLFIRI/cétuximab = 14,1 mois contre BRAF de type sauvage : FOLFIRI = 21,6 mois, FOLFIRI/cétuximab = 25,1 mois). Les auteurs concluent que l'efficacité du cétuximab est indépendante de la présence d'une mutation de BRAF, mais que la mutation est un indicateur de mauvais pronostic, peu importe le traitement.

Dans l'analyse combinée des études CRYSTAL et OPUS, la présence d'une mutation de BRAF a été jugée comme un marqueur pronostique négatif [219]. La survie globale et la survie sans progression médiane ont été moins élevées dans la population chez qui le BRAF avait muté, indépendamment du traitement reçu. De même, dans une analyse rétrospective néerlandaise du gène BRAF menée chez des patients traités avec la capécitabine/ oxaliplatine/bévacizumab avec ou sans cétuximab pour CCRm, 8,7 % des échantillons testés (45 sur 519) avaient une mutation de BRAF V600E [246, 247]. Les patients dont le cancer présentait des mutations de BRAF ont eu une plus courte survie sans progression médiane, indépendamment du traitement reçu.

Le tableau suivant présente les principales caractéristiques de ces études.

**Principales caractéristiques des études retenues dans la méta-analyse de Rowland et coll.**

| Anti-EGFR vs comparateur | Études | Intention de traitement/ traitement de base | n (ITT) | RAS de type sauvage (%) | Statut de BRAF connu de RAS sauvage | BRAF mutant de RAS sauvage |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cétuximab vs placebo | CO.17 [248] | ≥ 2e ligne MSS | 572 | 208 (36) | 208 (100) | 10 (5) |
| | CRYSTAL et OPUS [219] | 1re ligne FOLFIRI (CRYSTAL) ou FOLFOX4 (OPUS) | 1 535 | 845 (55) | 800 (95) | 70 (8) |
| | COIN [249] | 1re ligne Oxaliplatine et fluoropyrimidine | 2 445 | 729 (30) | 671 (92) | 90 (12) |
| Panitumumab vs placebo | PRIME [222] | 1re intention FOLFOX-4 | 1 183 | 512 (43) | 499 (97) | 53 (10) |
| | 20050181 [223, 224] | 2e intention FOLFIRI | 1 186 | 421 (35) | 421 (100) | 45 (11) |
| | PICCOLO [225] | ≥ 2e intention Irinotécan | 615 | 460 (66) | 439 (95) | 68 (15) |
| | 20020408 [226] | ≥ 3e intention MSS | 463 | 153 (33) | 130 (85) | 15 (10) |

*ITT : intention-to-treat; MSS : meilleurs soins de soutien.*

Selon les sept études retenues, la survie globale a été plus longue chez les patients avec une tumeur sans mutation de BRAF comparativement à ceux qui avaient des tumeurs avec une mutation de BRAF (BRAF sauvage : OR = 0,81 [IC 95 % 0,70 – 0,95], p = 0,02, $I^2$ = 64 %; BRAF avec mutation : OR = 0,97 [IC 95 % 0,67 – 1,41], p = 0,06, $I^2$ = 53 %). Par contre, la différence entre les deux n'a pas été statistiquement significative (p = 0,43). La survie sans progression a aussi été plus longue chez les patients avec une tumeur n'ayant pas de mutation de BRAF comparativement à ceux chez qui il y avait présence d'une mutation (BRAF sauvage : OR = 0,62 [IC 95 % 0,50 – 0,77], p < 0,001, $I^2$ = 82 %; BRAF avec mutation : OR = 0,86 [IC 95 % 0,61 – 1,21], p = 0,13, $I^2$ = 39 %). La différence entre les patients avec une tumeur associée à la mutation du gène BRAF et ceux chez qui ce n'était pas le cas n'a pas été statistiquement significative (p = 0,07). Aucune différence n'a été notée en fonction de l'intention de traitement pour la survie globale et la survie sans progression (première intention ou intentions subséquentes). Les auteurs concluent qu'il n'y a pas assez de preuves pour statuer sur l'importance du statut de BRAF par rapport au traitement avec un anti-EGFR. Les données sont insuffisantes pour justifier de ne pas administrer un traitement avec anti-EGFR aux patients avec une tumeur mutante de BRAF.

Dans une étude rétrospective de la mise en commun Consortium européen, qui comprenait 761 patients traités ou non avec le cétuximab en combinaison avec une chimiothérapie, De Roock et coll. ont rapporté un taux de mutation de BRAF de 4,7 % (35 patients présentant des mutations V600E et 1 patiente avec mutation D548Gn) [240]. Le taux de réponse, la survie sans progression et la survie globale obtenus chez les patients ayant une mutation de BRAF étaient statistiquement inférieurs par rapport aux patients ayant une tumeur sans mutation de BRAF (taux de réponse : 8,3 % contre 38 %, OR = 0,15, p = 0,0012; survie sans progression médiane : 8 semaines contre 26 semaines : HR = 3,74, p < 0,0001; survie globale médiane : 26 semaines contre 54 semaines, RR = 3,03, p < 0,0001).

En conclusion, la présence d'une mutation de BRAF semble être un facteur pronostic négatif plutôt qu'un marqueur prédictif négatif de l'efficacité de l'anti-EGFR. Les patients chez qui le gène BRAF a muté ont une survie plus courte que les patients sans mutation de ce gène, indépendamment du traitement reçu. Ils pourraient tout de même bénéficier d'un traitement avec un anti-EGFR. Des données supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la portée du statut du gène BRAF sur un traitement avec un anti-EGFR.

Le NCCN recommande l'analyse de la mutation de BRAF chez les patients atteints d'un cancer de stade IV et chez qui la mutation du gène KRAS est de type sauvage [74].

### L'instabilité des MMR

La présence de mutations de BRAF est plus fréquente dans le cas des tumeurs avec une forte instabilité des microsatellites (microsatellite instability high, MSI-H) avec une incidence entre 13 et 78 % pour les tumeurs colorectales MSI-H. Au contraire, moins de 10 % des tumeurs avec des microsatellites ont une mutation du gène BRAF [250-255].

# 3.2 PATHOLOGIE

Le Thésaurus national de cancérologie digestive recommande la recherche de la mutation de BRAF V600E en cas d'absence d'expression de MLH1. Si celle-ci est présente, il n'est pas nécessaire de réaliser un séquençage des gènes MMR. En l'absence de mutation de BRAF V600E, ou d'emblée en cas d'extinction de MSH2 ou de MSH6, le séquençage des gènes MMR peut être proposé [127]. La présence de la mutation de BRAF est observée presque exclusivement dans les cas de tumeurs avec instabilité des microsatellites se développant selon la Serrated Tumorogenic Pathway, voie qui n'a jamais été rapportée dans le syndrome de Lynch [256]. La caractérisation du statut du gène BRAF dans les cas de tumeurs avec instabilité des microsatellites peut aider à clarifier la nature de la tumeur [257]. L'impact d'une mutation de BRAF sur le pronostic dépend de l'instabilité des microsatellites. Ainsi, un gène BRAF de type sauvage dans une tumeur avec un degré élevé d'instabilité des microsatellites présente un meilleur pronostic qu'une tumeur avec une mutation de BRAF et des microsatellites stables. L'évaluation de BRAF et de l'instabilité des microsatellites offre de l'information supplémentaire pour le pronostic.

**Rapport de pathologie pour les métastases hépatiques**

Les liens suivants mènent aux sous-sections suivantes :

Grade de régression tumorale à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante

Cellules tumorales résiduelles à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante

Marges de résection des métastases hépatiques

Épaisseur de la tumeur résiduelle à l'interface métastase/foie

### Grade de régression tumorale à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante

La réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante est associée à la survie sans progression et à la survie globale. Les experts sont d'avis que le grade de la régression tumorale doit être rapporté (classification de Rubbia-Brandt et coll.) afin de mieux préciser la réponse tumorale (rencontre consensus de 2012).

Rubbia-Brandt et coll. ont publié, en 2007, une étude visant à répertorier des critères histologiques en réponse à la chimiothérapie néoadjuvante pour établir un système de classification de la régression tumorale [258]. Le système proposé classe la réponse en cinq groupes selon la présence de tumeurs résiduelles et le degré de fibrose observé.

| Catégorie | Caractéristiques |
|---|---|
| 1 | Absence de cancer résiduel, fibrose étendue |
| 2 | Rares cellules tumorales résiduelles dispersées dans la fibrose |
| 3 | Cellules tumorales résiduelles en plus grande quantité, fibrose domine |
| 4 | Cellules tumorales résiduelles en plus grande quantité que la fibrose |
| 5 | Presque exclusivement des cellules tumorales sans fibrose |

La survie sans progression à 1, 3 et 5 ans a été plus élevée chez les patients ayant une régression tumorale majeure (catégories 1 et 2) comparativement à ceux ayant une régression partielle (catégorie 3) ou aucune régression (catégories 4 et 5) (p = 0,008). Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

| Catégorie | Survie sans progression | | |
|---|---|---|---|
| | À 1 an | À 3 ans | À 5 ans |
| 1-2 | 78 % | 49 % | 38 % |
| 3 | 58 % | 37 % | 37 % |
| 4-5 | 53 % | 18 % | 15 % |

Une analyse univariée a montré que la survie sans progression à 3 et 5 ans est plus élevée en cas d'obtention d'une réponse majeure comparativement à une réponse partielle (p = 0,0014) ou à l›absence de réponse (p = 0,008). La survie globale à 5 ans a été de 41 % chez les patients ayant obtenu une réponse majeure, de 38 % chez ceux ayant obtenu une réponse partielle et de 9 % chez ceux n'ayant obtenu aucune réponse. Une analyse univariée a montré que la survie globale à 5 ans a été plus élevée dans les cas d'obtention d'une réponse majeure comparativement à une réponse partielle (p = 0,0003) ou à l›absence de réponse (p = 0,0019). Une analyse multivariée a démontré que le degré de régression tumorale à la suite de la chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique indépendant de la survie sans progression à 5 ans (HR = 0,713 [IC 95 % : 0,517-0,982]; p = 0,001) et de la survie globale à 5 ans (HR = 0,550 [IC 95 % : 0,366-0,829]; p = 0,004).

Cellules tumorales résiduelles à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante

La réponse pathologique à la chimiothérapie néoadjuvante est un facteur pronostique lors du traitement des métastases hépatiques. Les experts sont d'avis que le pourcentage de cellules tumorales résiduelles doit être rapporté (classification de Blazer et coll.) afin de mieux préciser la réponse tumorale (rencontre consensus de 2012).

Blazer III et coll. ont publié, en 2008, un système de classification de la réponse pathologique [259]. Ce système classe la réponse en trois groupes : réponse complète (aucune cellule tumorale résiduelle), réponse majeure (1 % à 49 % de cellules tumorales résiduelles) et réponse mineure (≥ 50 % de cellules tumorales résiduelles). Les principaux résultats de cette étude sont détaillés dans le tableau suivant.

| Réponse pathologique | n | Survie globale à 5 ans | Survie globale médiane (mois) | Analyse univariée HR (IC 95 %) | Analyse multivariée HR (IC 95 %) |
|---|---|---|---|---|---|
| Mineure | 149 | 32,8 % | 42 | **6,91 (1,69-28,2); p = 0,007** | **6,93 (1,68-28,57); p = 0,007** |
| Majeure | 97 | 55,6 % | 75,7 | 4,09 (0,96-17,35); p = 0,056 | 4,80 (1,12-20,51); p = 0,034 |
| Complète | 25 | 75 % | ---- | ---- | ---- |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Marges de résection des métastases hépatiques

**Le statut des marges de résection est un des facteurs pronostiques de récidive et de survie. Les experts sont d'avis que les marges de résection doivent être indiquées dans le rapport synoptique de pathologie des métastases hépatiques (rencontre consensus de 2012).**

Plusieurs études ont évalué l'impact de l'obtention de marges positives (R1) sur la survie globale [260-266]. À l'exception de l'une d'entre elles, toutes ont démontré une corrélation entre la présence d'une marge de résection R1 et une survie globale réduite. La survie globale à 5 ans a varié de 37 % à 64 % chez les patients ayant eu une résection R0 et de 0 % à 57 % chez ceux ayant eu une résection R1. Les principaux résultats sont présentés ci-dessous.

| Étude | n | Survie globale à 5 ans | | Survie globale médiane (mois) | | Valeur p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | R0 | R1 | R0 | R1 | |
| Cady et coll. 1998 [260] | 244 | ---- | | **18*** | **9*** | < 0,05 |
| Choti et coll. 2002 [261] | 226 | ---- | | **46** | **24** | 0,04 |
| de Haas et coll. 2008 [262] | 436 | 61 % | 57 % | 77 | 84 | 0,27 |
| Fong et coll. 1999 [263] | 1001 | 37 % | 20 % | **45** | **23** | 0,0001 |
| Nuzzo et coll. 2008 [264] | 185 | 39 % | 0 % | **48** | **22** | 0,01 |
| Pawlik et coll. 2005 [265] | 557 | 64 % | 17 % | ---- | ---- | 0,01 |
| Steele et coll. 1991 [266] | 87 | ---- | | **37** | **21** | < 0,01 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*
**survie sans maladie*

# 3.2 PATHOLOGIE

Plusieurs études ont rapporté que l'obtention d'une marge de résection R1 est associée à une augmentation du risque de récidive [260, 264, 265, 267-269]. Le taux de récidive locale a varié de 3 % à 8 % chez les patients ayant une marge R0 et de 9 % à 55 % à la suite d'une résection avec marge R1. De même, le taux de récidive hépatique a été plus élevé suivant une résection avec marge R1 (22 % à 78 % contre 14 % à 38 %). Les principaux résultats sont détaillés dans le tableau suivant.

| Étude | n | Taux de récidive locale | | Valeur p | Taux de récidive hépatique | | Valeur p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | R0 | R1 | | R0 | R1 | |
| Cady et coll. 1998 [260] | 244 | ---- | | ---- | **23 %** | **43 %** | **0,03** |
| de Haas et coll. 2008 [262] | 436 | 8 % | 9 % | **0,72** | **17 %** | **28 %** | **0,004** |
| Nuzzo et coll. 2008 [264] | 185 | **4 %** | **55 %** | **< 0,01** | **27 %** | **78 %** | **< 0,01** |
| Pawlik et coll. 2005 [265] | 557 | **3 %** | **11 %** | **0,003** | 14 % | 22 % | ---- |
| Hughes et coll. 1986 [267] | 607 | ---- | | ---- | **28 %** | **31 %** | **< 0,05** |
| Kukodo et coll. 2002 [268] | 183 | 6 % | 20 % | ---- | ---- | ---- | ---- |
| Wakai et coll. 2008 [269] | 90 | **3 %** | **30 %** | **0,001** | ---- | ---- | ---- |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Cardona et coll. ont publié, en 2013, une analyse univariée indiquant la qualité des marges de résection comme étant un facteur pronostique de la survie globale [270]. En effet, l'obtention d'une marge de résection R1 est associée à une diminution de la survie globale (R0 contre R1; RR = 1,5 [IC 95 % : 1,15-1,92]; p < 0,005).

Dans le rapport synoptique du CAP, la détermination des marges de résection est reconnue comme un élément essentiel lors de la résection de métastases hépatiques [72].

### Épaisseur de la tumeur résiduelle à l'interface métastase/foie

**L'épaisseur des cellules à l'interface de la tumeur et du tissu normal a une valeur pronostique. Les experts sont d'avis que l'épaisseur de cette interface devrait être rapportée dans le rapport de pathologie (rencontre consensus de 2012).**

Les cellules résiduelles après une chimiothérapie donnée avant la résection hépatique ont été observées à l'interface tumeur/tissu hépatique normal [271]. En 2010, Maru et coll. ont formulé l'hypothèse que l'épaisseur des cellules à cette jonction est un facteur pronostique de la survie sans récidive [272]. Les résultats ont démontré une probabilité de récidive à 4 ans plus basse pour les cellules de < 0,5 mm que pour celles de ≥ 5 mm (survie sans récidive : ≤ 0,5 mm : 70 %, 0,5-5 mm : 51 % et ≥ 5 mm : 35 %; p = 0,047). De plus, une limite à 3 mm d'épaisseur a été observée entre une réponse tumorale mineure ou une réponse tumorale majeure/complète. Une analyse univariée a montré que l'épaisseur des cellules à l'interface tumeur/tissu normal est un facteur pronostique cliniquement et pathologiquement significatif de la survie sans récidive (OR = 1,13 [IC 95 % : 1,02-1,26]; p = 0,025).

En 2012, Abengozar et coll. ont démontré que l'épaisseur des cellules à l'interface tumeur/tissu hépatique normal est un facteur pronostique chez les patients ayant eu une chimiothérapie (p = 0,025) [273]. La limite de 1,34 mm a été observée pour distinguer les patients ayant un bon pronostic de ceux avec un mauvais pronostic.

# 3.3 IMAGERIE

**Repérage des ganglions positifs**

**La taille et la forme doivent être utilisées pour déterminer par imagerie si un ganglion est négatif ou positif. L'utilisation de la taille seule se traduit par un faible taux d'efficacité [274]. Les ganglions lymphatiques de** ≥ 10 mm sont malins. Entre 15 % et 42 % des patients ont de petits ganglions lymphatiques tumoraux (< 5 mm) [275, 276]. En comparaison avec l'histopathologie standard, l'IRM peut détecter avec une efficacité allant jusqu'à 85 % la présence de ganglions métastatiques en combinant le signal intranodulaire, l'irrégularité des bordures et la taille des ganglions [277].

**Utilisation de la tomographie à émission de positrons (TEP)**

**La TEP ne devrait être utilisée qu'en cas de suspicion de métastases et pour la détection de la récidive tumorale [278].**

Chan et coll. ont publié, en 2012, les recommandations d'utilisation de la TEP pour détecter le cancer colorectal, découlant d'un consensus établi par le Groupe provincial des maladies gastro-intestinales de l'Ontario et d'une rencontre spéciale d'experts cliniques [279]. Les recommandations sont les suivantes :

- l'utilisation systématique de la TEP n'est pas recommandée pour le diagnostic du cancer colorectal de stade clinique I à III;
- l'utilisation de la TEP est recommandée pour déterminer la direction et le pronostic en présence d'une maladie métastatique si l'imagerie conventionnelle est équivoque;
- l'utilisation systématique de la TEP n'est pas recommandée pour mesurer la réponse à la chimiothérapie préopératoire en présence d'un cancer du rectum localement avancé;
- l'utilisation de la TEP n'est également pas recommandée pour la surveillance de routine des patients atteints d'un cancer colorectal à haut risque de récidive traité par chirurgie curative;
- l'utilisation de la TEP est recommandée pour déterminer le site de récidive en cas d'augmentation du CEA lorsque les méthodes conventionnelles ne parviennent pas à confirmer sans équivoque la maladie métastatique;

L'utilisation de la TEP est recommandée dans l'évaluation préopératoire des métastases hépatiques avant résection chirurgicale.

# 3.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Chirurgie par laparoscopie et par voie ouverte pour un cancer du côlon

Contre-indications de la chirurgie par laparoscopie pour un cancer du côlon

Préparation intestinale pour une chirurgie du cancer du côlon

Utilisation d'une endoprothèse

### Chirurgie par laparoscopie et par voie ouverte pour un cancer du côlon

**Les experts sont d'avis que, pour les chirurgies du cancer du côlon, la chirurgie par laparoscopie est équivalente à la chirurgie ouverte (rencontre consensus 2012).**

En Mars 2010, le CEPO a publié un guide de pratique sur la comparaison de la chirurgie par laparoscopie à la chirurgie ouverte pour le traitement du cancer du côlon au regard de l'efficacité oncologique, des avantages à court terme et des complications associées à l'utilisation de ces techniques [280]. La période couverte s'est étendue de janvier 1995 à septembre 2009, inclusivement. Six essais cliniques *randomisés* de phase III présentés dans douze publications et deux méta-analyses ont été retenus. L'analyse de la documentation scientifique a permis de confirmer que la laparoscopie constitue une option de rechange sécuritaire par rapport à la chirurgie ouverte pour la résection curative du cancer du côlon. En effet, la laparoscopie est non inférieure à la chirurgie ouverte au regard de la survie globale, de la survie sans maladie et de la récidive. Ces conclusions sont appuyées par tous les guides de pratique et par les consensus d'experts répertoriés. De plus, la laparoscopie offre certains avantages à court terme par rapport à la chirurgie ouverte, notamment un séjour hospitalier plus court, une prise d'analgésiques moindre, une reprise plus rapide des fonctions intestinales et un retour accéléré aux activités régulières. Ces avantages sont contrebalancés par un temps opératoire plus long.

La résection du cancer du côlon par laparoscopie ne devrait être entreprise que par une équipe chirurgicale expérimentée. Ce niveau d'expérience de même que l'admissibilité de la tumeur à la laparoscopie, la présence de contre-indications relatives (tumeur T4, obésité, multiples opérations antérieures, localisation au côlon transverse) et les risques et avantages des deux types de chirurgie par rapport aux préférences du patient doivent être considérés dans la décision d'effectuer la résection du cancer du côlon par chirurgie ouverte ou par laparoscopie.

Considérant les données probantes disponibles, le CEPO a formulé les recommandations suivantes :

- que la résection par laparoscopie soit considérée comme une option de rechange par rapport à la chirurgie ouverte pour le traitement à visée curative du cancer du côlon (grade de recommandation A[1]);

1. *Recommandation de grade A : basée sur des preuves de type I ou des observations concordantes provenant de multiples essais de type II, III ou IV.*

# 3.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

- que la décision concernant le choix de l'approche chirurgicale (chirurgie par laparoscopie ou ouverte) pour le traitement à visée curative du cancer du côlon tienne compte des éléments suivants (grade de recommandation D[2]) :
  a. l'expérience du chirurgien,
  b. le stade de la tumeur,
  c. les contre-indications potentielles,
  d. les attentes du patient.

### Mise à jour de la littérature scientifique après la publication du guide du CEPO

Jayne et coll. ont publié, en 2010, la mise à jour des résultats de l'étude CLASSIC originale [281, 282] après un suivi de 5 ans [283]. Pour les cas de cancer du côlon, aucune différence significative n'a été observée entre la laparoscopie et la chirurgie ouverte en ce qui concerne la survie globale (55,7 % contre 62,7 %; p = 0,253) et la survie sans maladie (57,6 % contre 64 %; p = 0,399). De même, les taux de récidive locale (10,8 % contre 8,7 %; p = 0,594) et à distance (21 % contre 20,6 %; p = 0,820) ont été similaires dans les deux groupes, et ce, pour toute la cohorte de patients atteints d'un cancer colorectal.

Bai et coll. ont publié, en 2010, une méta-analyse rapportant des résultats à long terme à la suite d'une résection par laparoscopie ou par voie ouverte pour le traitement du cancer du côlon (3 études, n = 2 147; suivi de 5 ans, 95 mois et 53 mois) [284]. Le taux de mortalité globale a été similaire dans les deux groupes (24,9 % contre 26,4 %; *odd ratio, OR = 0,92 [IC 95 % : 0,76-1,12]; p = 0,41). De même, aucune différence n'a été rapportée en matière de taux de récidive locale (4 % contre 4,4 %; OR = 0,91 [IC 95 % : 0,59-1,39]; p = 0,66) et à distance (12,8 % contre 14 %; OR = 0,90 [IC 95 % : 0,70-1,16]; p = 0,41).*

Ma et coll. ont publié, en 2011, une méta-analyse comparant les résultats à long terme de mortalité, de récidive et de complications suivant la chirurgie par laparoscopie et par voie ouverte pour le traitement du cancer colorectal [285]. Globalement, pour le traitement du cancer colorectal (15 études, n = 4 207), les résultats n'ont démontré aucune différence entre les deux approches chirurgicales en matière de taux de récidive locale (OR = 0,81 [IC 95 % : 0,59-1,12]; p = 0,20), de taux de récidive à distance (OR = 1,01 [IC 95 % : 0,78-1,30]; p = 0,95), de taux de mortalité spécifique au cancer (OR = 0,82 [IC 95 % : 0,66-1,02]; p = 0,07) et de taux de mortalité globale (OR = 0,87 [IC 95 % : 0,73-1,73]; p = 0,11). Une diminution statistiquement significative du taux de complications a été démontrée en faveur de la laparoscopie (OR = 0,71 [IC 95 % : 0,58-0,87]; p = 0,001). Les données de six études spécifiques sur le cancer du côlon (n = 1 800) ont démontré un taux de mortalité liée au cancer similaire dans les deux groupes au suivi maximal (17,7 % contre 19,7%; OR = 0,85 [IC 95 % : 0,66-1,09]; p = 0,20).

2. *Recommandation de grade D : basée sur peu, sinon aucune preuve empirique systématique.*

# 3.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

Wu et coll. ont publié, en 2012, une méta-analyse comparant le nombre de ganglions réséqués avec une chirurgie par laparoscopie et par voie ouverte pour le traitement du cancer colorectal (24 études, n = 6 264) [286]. Globalement, aucune différence n'a été démontrée entre les deux approches (différence moyenne pondérée = -0,25 [IC 95 % : -0,57-0,08]; $I^2$ = 0 %; p = 0,542). De même, lorsque stratifié pour les cas de cancer du côlon (12 études), le nombre de ganglions réséqués a été similaire dans les deux groupes (différence moyenne pondérée = -0,18 [IC 95 % : -0,63-0,28]; $I^2$ = 0 %; p = 0,819).

Martel et coll. ont publié, en avril 2012, une méta-analyse évaluant l'efficacité et l'innocuité de la chirurgie par laparoscopie dans le traitement du cancer colorectal [287]. Globalement, il a été démontré que l'approche laparoscopique était non inférieure à la chirurgie par voie ouverte en matière de survie globale (HR = 0,94 [IC 95 % : 0,80-1,09]; n = 7 études; sans hétérogénéité significative : $I^2$ = 22 %; p = 0,255).

Zhou et coll. ont publié en 2015 une méta-analyse comparant l'efficacité et l'innocuité de la laparoscopie à celles de la chirurgie ouverte chez des patients atteints d'un cancer colorectal de stade IV [288]. Un total de six études ont été retenues (n = 1 802). Les éléments analysés sont le taux de complications, le volume des pertes sanguines, le temps opératoire et le temps d'hospitalisation. Les principaux résultats sont résumés dans le tableau suivant. Les auteurs concluent qu'ils n'y a pas de différence significative concernant les taux de complications entre les deux interventions. La laparoscopie semble être associée à moins de perte sanguine et à un temps opératoire plus long et une durée d'hospitalisation plus courte.

**Résultats de la méta-analyse de Zhou et coll. comparant l'efficacité de la laparoscopie à la chirurgie ouverte**

| | n (laparoscopie vs chir. ouverte) | Résultats | I2 |
|---|---|---|---|
| Complications | 559 / 1 243 | OR = O,53 (IC 95 % 0,37 – 0,78) | 41 % |
| Symptomatique et asymptomatique | 386 / 1 098 | OR = 0,46 (IC 95 % 0,32 – 0,67) | 29 % |
| Symptomatique | 173 / 145 | OR = 0,88 (IC 95 % 0,50 – 1,52) | 0 % |
| Perte sanguine | 559 / 1 243 | Différence moyenne : -65,40 ml (IC 95 % -102,37, -28,42) | 83 % |
| Symptomatique et asymptomatique | 386 / 1 098 | Différence moyenne : -86,58 ml (IC 95 % -131,75, -41,42) | 86 % |
| Symptomatique | 173 / 145 | Différence moyenne : -23,81 ml (IC 95 % -61,09, -13,46) | 8 % |
| Temps opératoire | 559 / 1 243 | Différence moyenne : 44,20 min (IC 95 % 17,31 – 71,09) | 96 % |
| Symptomatique et asymptomatique | 386 / 1 098 | Différence moyenne : 50,11 min (IC 95 % 35,22 – 64,99) | 67 % |
| Symptomatique | 173 / 145 | Différence moyenne : 38,90 min (IC 95 % -33,08 – 110,87) | 79 % |
| Temps d'hospitalisation | 559 / 1 243 | Différence moyenne : -1,68 jours (IC 95 % -1,83, -1,53) | 92 % |
| Symptomatique et asymptomatique | 386 / 1 098 | Différence moyenne : -1,67 jours (IC 95 % -1,83, -1,52) | 95 % |
| Symptomatique | 173 / 145 | Différence moyenne : -3,00 jours (IC 95 % -4,78, -1,22) | 0 % |

*chir. : chirurgie; ml : millilitre.*

### Les recommandations pour la pratique clinique et les consensus d'experts

Les principaux guides de pratique et les consensus consultés indiquent que l'approche par laparoscopie est une option de rechange par rapport à la chirurgie ouverte pour le traitement du cancer du côlon lorsqu'elle est réalisée dans un centre spécialisé, mais qu'elle ne devrait pas être considérée comme le standard.

### Chirurgie du cancer du côlon par laparoscopie vs par voie ouverte

| Guides de pratique et consensus d'experts | Recommandations |
|---|---|
| NCCN V2. 2015 [289] | La chirurgie du cancer colorectal par laparoscopie est considérée comme une option seulement lorsqu'elle est réalisée par des chirurgiens qui ont l'expérience de cette technique. Une exploration abdominale approfondie est requise. Les contre-indications à la laparoscopie incluent : maladie du rectum, maladie localement avancée (T4), obstruction ou perforation intestinale, patient à haut risque d'adhérences abdominales. Il est indiqué de considérer un marquage préopératoire des petites lésions (recommandation de grade 2A[1]). |
| SAGES 2013 [290] | Le groupe recommande que la résection par laparoscopie réponde aux standards oncologiques : ligature proximale des vaisseaux irriguant le segment intestinal où est située la tumeur, marges distales et proximales appropriées et lymphadénectomie adéquate (données probantes de niveau élevé, recommandation forte[2]). |
| ESMO 2012 [291] | La laparoscopie est une solution de rechange par rapport à la chirurgie ouverte (données probantes de niveau II, recommandation de grade B[3]). L'approche par laparoscopie peut être considérée particulièrement pour une tumeur du côlon gauche et elle devrait être réalisée seulement par des chirurgiens expérimentés. Les contre-indications incluent : maladie localement avancée, obstruction et perforation intestinale, adhérences abdominales (chirurgie abdominale antérieure majeure). Aucune mention dans la version de 2013 [292] |
| Haute Autorité de Santé - Institut national du cancer 2012 [293] | Les approches par laparoscopie ou par chirurgie ouverte peuvent être considérées. La décision tient compte de l'expérience du chirurgien, du stade de la tumeur, des contre-indications potentielles et des attentes du patient. |
| NICE 2014 [5] | La résection par laparoscopie (y inclus la chirurgie qui est assistée par laparoscopie) est recommandée comme solution de remplacement par rapport à la résection par voie ouverte pour les patients atteints d'un cancer colorectal chez qui les deux procédures sont considérées comme appropriées. La chirurgie par laparoscopie doit être réalisée seulement par des chirurgiens ayant reçu une formation appropriée et qui en effectuent un volume suffisant pour maintenir leur compétence. |

**Chirurgie du cancer du côlon par laparoscopie vs par voie ouverte (suite)**

| Guides de pratique et consensus d'experts | Recommandations |
|---|---|
| SIGN 2011 [294] | Les approches par laparoscopie et par voie ouverte peuvent être considérées pour une chirurgie du cancer colorectal (données probantes de niveau 1+ et 1++, recommandation de grade A[4]). |

*ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence; SAGES : Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons; SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network.*

*1. Recommandation de grade 2A : basée sur des preuves de faible niveau, mais avec consensus des experts du NCCN.*

*2. Selon le système GRADE. Données probantes de niveau élevé : il est très peu plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet; recommandation forte : il est très certain que les avantages surpassent les risques de l'option considérée.*

*3. Données probantes de niveau II : preuve obtenue au moyen d'un essai randomisé de faible puissance ou d'un essai randomisé avec suspicion de biais (qualité méthodologique plus faible), ou par méta-analyse de tels essais ou d'études avec une hétérogénéité démontrée; recommandation de grade B : basée sur des données probantes fortes ou modérées d'efficacité, mais avec un avantage clinique limité, généralement recommandé.*

*4. Données probantes de niveau 1++ : preuve obtenue au moyen d'une méta-analyse, d'une revue systématique ou d'un essai randomisé de bonne qualité avec un très faible risque de biais; données probantes de niveau 1+ : preuve obtenue au moyen d'une méta-analyse, d'une revue systématique ou d'un essai randomisé bien construit avec un faible risque de biais; recommandation de grade A : basée sur au moins une preuve de niveau 1++ ou sur un groupe de preuves de niveau 1+, directement applicable à la population ciblée et démontrant une cohérence des résultats.*

**Contre-indications de la chirurgie par laparoscopie pour un cancer du côlon**

Les études sur le sujet excluaient les patients ayant une carcinomatose et une obésité importante. Toutefois, les experts ont mentionné que, depuis ces études, les chirurgiens sont devenus de plus en plus à l'aise pour faire l'intervention et qu'il y a un certain élargissement des indications pour l'approche laparoscopique dans les cas de cancer du côlon. Les experts ont réitéré l'importance d'obtenir la même qualité de résection avec l'approche laparoscopique qu'avec l'approche par voie ouverte (rencontre consensus 2012).

Les indications et contre-indications à la laparoscopie pour le traitement du cancer du côlon ont été évaluées dans le guide du CEPO publié en 2010 [280]. Il y est mentionné que les études qui ont démontré la non-infériorité de la laparoscopie par rapport à la chirurgie ouverte ont principalement inclus des résections du côlon gauche, droit ou sigmoïde, chez des patients d'âge adulte atteints d'un cancer du côlon de stade I, II ou III. À moins d'avis contraire, pour les patients qui remplissent l'ensemble de ces conditions, la laparoscopie semble indiquée. Au contraire, les patients qui présentaient une ou plusieurs des conditions suivantes ont généralement été d'emblée exclus des essais cliniques *randomisés* : obésité (IMC ≥ 30 kg/m$^2$ ou ≥ 35 kg/m$^2$), maladie localement avancée (stade T4), métastases, traitement pour un cancer au cours des cinq dernières années et maladie intestinale inflammatoire. Ces éléments constituent des contre-indications potentielles à la laparoscopie et ils sont variables selon l'expérience acquise par le chirurgien. Par ailleurs, bien que les patients présentant une atteinte métastatique aient généralement été exclus des études afin de ne pas biaiser les analyses de survie, l'expérience clinique indique que la chirurgie par laparoscopie peut être envisagée chez cette sous-population. Enfin, lorsque la chirurgie devait être effectuée d'urgence, la laparoscopie était contre-indiquée.

Aucun des essais cliniques *randomisés* présentés dans ce guide n'a inclus les cancers du côlon transverse. En effet, l'incidence du cancer du côlon transverse est relativement faible et la résection de cette partie du côlon comporte certains défis compte tenu, notamment, de la difficulté à disséquer les vaisseaux coliques moyens par laparoscopie et à mobiliser les deux segments coliques pour réaliser l'anastomose. Schlachta et coll. ont comparé la résection par laparoscopie du côlon transverse à celle d'autres sections du côlon [295]. Les principaux résultats mesurés n'ont pas été différents entre les groupes, mais une tendance vers davantage de complications peropératoires et un taux de conversion plus élevé ont été observés chez les patients atteints d'un cancer du côlon transverse. De plus, le temps opératoire a été plus long pour la résection du côlon transverse. Les résultats de cette étude suggèrent que la résection du côlon transverse comporte certains défis et ne doit être entreprise que par une équipe chirurgicale qui possède une expérience étendue de la chirurgie du côlon par laparoscopie.

# 3.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

**Préparation intestinale pour une chirurgie du cancer du côlon**

Les experts sont d'avis qu'une préparation intestinale par voie orale n'est pas nécessaire pour une chirurgie du cancer colorectal (rencontre consensus 2012).

Güenaga et coll., de la Cochrane Collaboration [296], et Cao et coll. [297] ont publié, en 2011 et 2012, deux méta-analyses évaluant l'efficacité de la préparation intestinale par rapport à la mortalité et à la morbidité associées à la chirurgie élective du cancer colorectal. Les auteurs concluent qu'il n'y a aucune preuve statistiquement significative que les patients atteints d'un cancer colorectal bénéficient d'une préparation intestinale avant une chirurgie élective (voir le tableau).

# 3.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

**Comparaison : préparation intestinale (A) ou non (B) avant une chirurgie colorectale élective**

| Critères d'évaluation | Güenaga et coll. 2011 [296]<br>15 études (n = 4 595)<br>Groupes A : n = 2 305 et B : n = 2 290 | Cao et coll. 2012 [297]<br>14 études (n = 5 373)<br>Groupes A : n = 2 682 et B : n = 2 691 |
|---|---|---|
| Fuites anastomotiques | 4,4 % vs 4,5 %<br>OR = 0,99 (IC 95 % : 0,74-1,31)* | 4,1 % vs 3,8 %<br>OR = 1,08 (IC 95 % : 0,82-1,43); p = 0,56 |
| Péritonite | 2,2 % vs 3 %<br>OR = 0,74 (IC 95 % : 0,50-1,08) | --- |
| Infection de plaies | 9,6 % vs 8,5 %<br>OR = 1,16 (IC 95 % : 0,95-1,42) | 9,8 % vs 8,2 %<br>OR = 1,21 (IC 95 % : 1,00-1,46); p = 0,05 |
| Complication infectieuse abdominale | --- | 15,8 % vs 15,3 %<br>OR = 1,26 (IC 95 % : 0,94-1,68); p = 0,12 |
| Complication infectieuse extra-abdominale | 11,4 % vs 11,1 %<br>OR = 1,05 (IC 95 % : 0,85-1,30) | 11,2 % vs 11,5 %<br>OR = 0,98 (IC 95 % : 0,81-1,18); p = 0,81 |
| Complication non infectieuse extra-abdominale | 6,4 % vs 6,6 %<br>OR = 0,98 (IC 95% : 0,71-1,36) | --- |
| Réopération (ou 2e intervention) | 6,1 % vs 5,8 %<br>OR = 1,06 (IC 95 % : 0,83-1,37) | 6,6 % vs 6 %<br>OR = 1,11 (IC 95 % : 0,86-1,45); p = 0,42 |
| Mortalité | 1,6 % vs 1,8 %<br>OR = 0,93 (IC 95 % : 0,58-1,47) | 1,9 % vs 1,9 %<br>OR = 0,97 (IC 95 % : 0,63-1,48); p = 0,88 |

**Des analyses stratifiées ont démontré un taux de fuites anastomotiques similaire à la suite d'une résection antérieure basse (8,8 % vs 10,3 %; OR = 0,88 [IC 95 % : 0,55-1,40]) et d'une chirurgie du côlon (3 % vs 3,5 %; OR = 0,85 [IC 95 % : 0,58-1,26]).*

# 3.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

Sasaki et coll. ont publié, en décembre 2012, une étude *randomisée* évaluant l'efficacité de la préparation intestinale sur la motilité gastro-intestinale après une résection élective du cancer du côlon [298]. Entre janvier et décembre 2009, 79 patients, dans un centre japonais, ont été aléatoirement désignés pour recevoir, ou non, une préparation intestinale avant leur chirurgie. Tous les patients ont ingéré un marqueur radio-opaque avant la chirurgie afin d'évaluer la motilité gastro-intestinale. Par la suite, les patients ont subi une résection du côlon par voie ouverte ou par laparoscopie. Dans le sous-groupe traité par laparoscopie, aucune différence n'a été démontrée en matière de localisation et de transit du marqueur entre les patients qui n'avaient pas reçu ou qui avaient reçu une préparation intestinale (p. ex. taux d'excrétion du marqueur au jour 7 : 70,6 % contre 60,6 %; p = 0,365). Dans le sous-groupe ayant subi une chirurgie par voie ouverte, une différence statistiquement significative en matière de ratio de marqueur résiduel dans l'intestin grêle aux jours 3 (35,3 % contre 69,2 %; p = 0,041) et 7 (3,1 % contre 28,8 %; p = 0,028) et de taux d'excrétion du marqueur aux jours 5 (49,7 % contre 8,8 %; p = 0,005) et 7 (74,1 % contre 33,8 %; p = 0,007) a été démontrée en faveur des patients qui n'avaient pas reçu de préparation intestinale. Une analyse multivariée a démontré que l'absence de préparation intestinale est un facteur indépendant et significatif d'une meilleure motilité gastro-intestinale postopératoire (OR = 52,52 [IC 95 % : 2,55-1 082,82]; p = 0,010). Les auteurs concluent que cette étude présente des données additionnelles pour appuyer l'abandon de la préparation intestinale avant les chirurgies électives par voie ouverte du cancer du côlon.

# 3.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

**Recommandations pour la pratique clinique et consensus d'experts**

| Guides de pratique et consensus d'experts | Recommandations |
|---|---|
| SAGES 2013 [290] | Le consensus suggère que la préparation intestinale soit utilisée pour faciliter la manipulation des intestins lors de l'approche laparoscopique et pour faciliter la coloscopie peropératoire, si nécessaire (données probantes de niveau faible, recommandation faible1). |
| ERAS 2013 [299]2 | Le consensus recommande que la préparation intestinale ne soit pas utilisée de routine pour les chirurgies électives du côlon (données probantes de niveau élevé, recommandation forte3). |
| CSCRS 2010 [300] | Le consensus canadien4 : 1) recommande l'abandon de la préparation intestinale avant une chirurgie élective par voie ouverte du côlon droit ou gauche (données probantes de niveau I, recommandation de grade A); 2) stipule que les preuves sont insuffisantes pour appuyer ou réfuter l'abandon de la préparation intestinale avant une résection antérieure basse élective avec ou sans iléostomie de dérivation (recommandation de grade I); 3) stipule que les preuves sont insuffisantes pour appuyer ou réfuter l'abandon de la préparation intestinale avant une chirurgie par voie laparoscopique (recommandation de grade I). |

*ERAS : Enhanced Recovery After Surgery Society; SAGES : Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons; CSCRS : Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons.*

1. *Selon le système GRADE. Données probantes de niveau faible : il est très plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet et changent cette estimation; recommandation faible : avec un ratio avantage vs risque bien équilibré, les patients et les cliniciens prendraient différentes décisions selon la situation clinique ou, même si les avantages sont démontrés, le groupe demeure incertain de l'option considérée.*
2. *Consensus sur les soins périopératoires pour les chirurgies électives du cancer du côlon d'ERAS en collaboration avec l'International Association for Surgical Metabolism and Nutrition et l'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism.*
3. *Selon le système GRADE. Données probantes de niveau élevé : il est très peu plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet; recommandation forte : le panel d'experts est persuadé que les avantages de l'application de la recommandation surpassent les risques.*
4. *Selon le système de la U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF). Recommandation de grade A : recommande fortement que les cliniciens pratiquent de routine [le service] aux patients admissibles (un bon niveau de preuve a démontré que [le service] améliore d'importants critères d'évaluation et que les avantages surpassent substantiellement les risques). Recommandation de grade I : les preuves sont insuffisantes pour recommander, ou non, la pratique de routine [du service] (les preuves que [le service] est efficace sont manquantes, de pauvre qualité ou incohérentes et le ratio avantages vs risques ne peut être déterminé).*

# 3.4 CHIRURGIE DU CANCER DU CÔLON PRIMAIRE

**Utilisation d'une endoprothèse**

**Les données sur l'utilisation de l'endoprothèse pour le traitement de l'obstruction colorectale d'origine tumorale sont contradictoires; les études rétrospectives suggèrent que cette pratique est sécuritaire et efficace alors que les études *randomisées* montrent des résultats plus mitigés. De plus, les résultats oncologiques liés à cette pratique n'ont pas été évalués et le taux de perforation associé se situe globalement autour de 5 %. En contexte palliatif, l'utilisation d'une endoprothèse est une solution de remplacement valable par rapport** à la chirurgie. Toutefois, lorsqu'un traitement à visée curative est envisagé**, le risque de perforation de 5 % devrait généralement être considéré comme prohibitif en raison du risque de dissémination tumoral, et donc d'aggravation considérable du pronostic.**

La chirurgie d'urgence pour le traitement de l'obstruction colorectale est associée à des taux de mortalité de 15 % à 20 % et de morbidité de 40 % à 50 %. Ces résultats sont nettement moins bons que ceux de la chirurgie élective (taux de mortalité de 1 % à 6 %), d'où l'intérêt présumé d'utiliser une endoprothèse en attente d'une chirurgie élective [301]. À cet égard, des études rétrospectives ont montré que l'utilisation d'une endoprothèse est sécuritaire et efficace et elles ont encouragé son utilisation dans la pratique. Des revues systématiques réalisées à partir d'études rétrospectives ont globalement montré que l'installation d'une endoprothèse est réalisée avec un taux de succès technique de 91,9 %, un taux d'anastomose primaire de 71,7 % et un taux de décompression à 96 heures de 85 % [302, 303]. Cependant, les résultats oncologiques de cette pratique n'ont pas été évalués dans ces études.

Les études *randomisées* sur le sujet sont, par contre, plus mitigées et elles n'ont pas évalué également les résultats oncologiques de cette approche. Pirlet et coll. ont mené une étude multicentrique dans laquelle 60 patients ayant besoin d'une intervention d'urgence ont été sélectionnés aléatoirement pour le placement d'une endoprothèse en attente d'une chirurgie élective ou de la chirurgie d'urgence [304]. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un taux élevé d'échecs techniques (54 %) et d'un taux élevé de perforations (7 %). Aucune différence n'a été observée quant au recours à la stomie par rapport au groupe chirurgie d'urgence (43 % contre 57 %; p = 0,3).

Dans une autre étude multicentrique, Van Hooft et coll. ont sélectionnés aléatoirement 98 patients ayant besoin d'une intervention d'urgence pour le placement d'une endoprothèse en attente d'une chirurgie élective ou de la chirurgie d'urgence [305]. Cette étude a aussi été arrêtée prématurément, car deux analyses intermédiaires successives ont montré une augmentation substantielle de la morbidité à 30 jours dans le groupe ayant reçu l'endoprothèse. Les effets indésirables sérieux les plus communs pour les groupes endoprothèse et chirurgie ont été l'abcès (3 contre 4 patients), la perforation (6 [12,8 %] contre 0 patients) et la fuite anastomotique (5 contre 1 patient). Le statut global de santé et les taux de mortalité n'ont pas été différents entre les groupes. Les auteurs ont conclu que l'utilisation

d'une endoprothèse ne présente pas d'avantages décisifs par rapport à la chirurgie d'urgence, que le type de patients pouvant en bénéficier reste à définir et que l'utilisation doit être faite avec précaution en raison du risque de dissémination tumorale causée par la perforation.

Cheung et coll. ont réparti aléatoirement 48 patients dans les groupes laparoscopie après installation d'une endoprothèse et chirurgie ouverte d'urgence [306]. Les patients du groupe laparoscopie ont eu moins de complications postchirurgicales (8 % contre 50 %) et ont davantage bénéficié d'une anastomose primaire (67 % contre 38 % patients; p = 0,04). Aucun patient n'a eu de colostomie permanente dans le groupe laparoscopie comparativement à 6 patients dans le groupe chirurgie d'urgence (p = 0,03).

Dans un contexte palliatif, Van Hooft et coll. ont réparti aléatoirement 21 patients pour le placement d'une endoprothèse ou pour la chirurgie [307]. L'étude a été arrêtée en raison de l'obtention d'un nombre élevé d'événements indésirables dans le groupe endoprothèse comparativement au groupe chirurgie (11 contre 1; p < 0,001). Parmi ces événements, 6 perforations sont survenues (> 50 % des patients). Le cas de perforation le plus précoce est survenu à 12 jours, écartant vraisemblablement les problèmes techniques comme cause de ces événements. Le temps médian de survie en bonne santé hors de l'hôpital a été similaire dans les groupes endoprothèse et chirurgie (38 contre 56 jours; p = 0,68).

Fiori et coll. ont réparti aléatoirement 22 patients ayant une obstruction du rectosigmoïde pour le placement d'une endoprothèse ou pour la colostomie [308]. Aucune différence entre les groupes n'a été observée en matière de morbidité et de mortalité.

Des études *randomisées* supplémentaires seront nécessaires pour conclure à propos de l'avantage réel de l'utilisation de l'endoprothèse pour le traitement de l'obstruction colorectale.

L'événement indésirable le plus préoccupant associé à l'utilisation de l'endoprothèse est la perforation. Datye et coll. ont examiné les événements de perforation rapportés dans 82 études (n = 2287) ayant étudié l'utilisation de l'endoprothèse pour des cas d'obstruction colorectale [309]. Le taux global de perforation a été de 4,9 %. Considérant les études ayant spécifié le délai jusqu'à la perforation, la perforation est survenue à l'installation ou durant la première journée suivant l'installation dans plus de 50 % des cas et dans les 30 jours suivant l'installation pour 80 % d'entre eux. Les causes ont pu être attribuées à l'endoprothèse elle-même dans 37,8 % des cas, à d'autres causes que l'endoprothèse dans 31,5 % des cas (causes les plus fréquentes : dilatation et fil-guide/cathéter) et à une cause inconnue dans 30,6 % des cas. Bien que le taux de mortalité par perforation soit de 0,8 % chez les patients traités avec une endoprothèse, il est de 16 % chez ceux subissant une perforation.

# 3.5 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

Liens vers :

**Stade II**

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Options de chimiothérapie adjuvante

Instabilité des microsatellites

Facteurs de mauvais pronostic

Oncotype DX

**Stade III**

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Options de chimiothérapie adjuvante

Patients frêles atteints d'un cancer du côlon de stade III

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

**Options de chimiothérapie adjuvante**

Le traitement curatif pour le cancer du côlon de stade II est la résection chirurgicale. Entre 75 % et 80 % des patients pourront être guéris avec la chirurgie seule, sans autre récidive [310].

**Une chimiothérapie adjuvante peut** être considérée chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II et présentant des facteurs de mauvais pronostic (T4, résection < 12 ganglions, occlusion complète nécessitant une chirurgie d'urgence et 1 : envahissement lymphovasculaire, grade histologique ou **2 : score de récidive élevé basé sur une analyse génomique [Oncotype DX]). L'option de traitement qui est actuellement la plus appuyée par les données probantes chez cette sous-population est le 5-FU-leucovorin infusionnel. La chimiothérapie adjuvante ne devrait pas être administrée aux patients qui présentent un risque très faible reconnu par la présence d'une déficience en réparation de l'ADN (IMS, DRM).**

Les avantages de la chimiothérapie adjuvante ont été démontrés au stade III de la maladie avec une réduction du risque de récidive d'environ 30 % et de mortalité de 22 à 32 % (voir Stade III, Options de chimiothérapie adjuvante). Les preuves concernant les avantages de la chimiothérapie adjuvante pour les patients avec une maladie de stade II demeurent controversées. De façon générale, les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II dont la tumeur a été réséquée sont considérés comme étant à plus faible risque de rechute que les patients avec une tumeur de stade III. En effet, la survie à 5 ans pour l'ensemble des stades II est de 67 % ou plus sans traitement adjuvant alors qu'elle n'est que de 43 % ou plus pour un stade III sans traitement adjuvant [311].

Le tableau suivant résume les principales preuves obtenues concernant l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante pour le traitement de patients atteints d'un cancer du côlon de stade II.

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

| Études | Devis | n | Traitements après chirurgie | Résultats |
|---|---|---|---|---|
| QUASAR, 2007 [312] | Phase III *randomisé* | 3 328 | 5-FU + leucovorin avec ou sans lévimasole ou observation | Stade II :<br>Survie globale à 5 ans : 83,9 % contre 81,5 %, HR = 0,86 (IC 95 % 0,54-1,19) |
| IMPACT B2, 1995 [313] | Méta-analyses (5 études) | 1 016 (T3N0) | 5-FU + leucovorin ou observation | Aucune différence statistique favorisant la chimiothérapie :<br>Survie globale à 5 ans : 82 % contre 80 %<br>Survie sans événement : 76 % contre 73 % |
| Gill et coll., 2004 [314] | Méta-analyses (7 études) | 3 302 | 5-FU + leucovorin avec ou sans lévimasole ou observation | Stade II :<br>Survie sans maladie à 5 ans : 76 % contre 72 %<br>Survie globale à 5 ans sans différence significative : 81 % contre 76% |
| Cancer Care Ontario, 2004 [315] | Revue systématique (37 études, 11 méta-analyses) | 4 187 | À base de 5-FU | La survie sans maladie est augmentée de 5 à 10 % en faveur de la chimiothérapie.<br>La survie globale n'est pas significativement différente entre les deux groupes : RR = 0,87 (IC 95 % 0,75 – 1,10), p = 0,07 |

Böckelman et coll. ont fait une méta-analyse ayant pour but d'évaluer le risque de récidive chez les patients de stades II et III ayant eu une chirurgie, avec ou sans traitement adjuvant. Un total de 25 études publiées majoritairement entre 2009 et 2012 ont été retenues (n de stade II = 15 559 et de stade III = 18 425). Le taux de survie sans progression à cinq ans est similaire avec ou sans traitement adjuvant (sans traitement : 81,4 % contre avec traitement 79,3 %, valeur p non disponible). Pour les patients de stade III, le taux de survie sans progression est plus élevé chez les patients ayant eu un traitement adjuvant (49 % contre 63,6 %, valeur p non disponible).

L'avantage du traitement adjuvant à base de fluoropyrimidine a été clairement démontré chez les patients de stade III. Trois études *randomisées* ont évalué l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidine chez les patients avec une maladie de stade II [312, 316, 317].

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

L'évaluation des avantages d'un traitement adjuvant pour une tumeur de stade II proviennent d'analyses rétrospectives basées sur des facteurs de mauvais pronostic et de méta-analyses (ACCENT) ainsi que d'une étude de phase III prospective ciblant spécifiquement les patients de stade II (Quasar), et d'études prospectives de phase III plus contemporaines utilisant une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ayant inclus une proportion importante de patients avec tumeurs de stade II (Mosaic , NSABP CO-7).

Les résultats issus de la base de données ACCENT, publiés sous la forme d'une méta-analyse regroupant 18 études de phase III réalisées chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stades II et III, démontrent un avantage de survie globale à 8 ans pour les stade II et III combinés ayant reçu une chimiothérapie adjuvante comparativement à l'observation (62 % contre 54 %; p < 0,001) et, plus spécifiquement mais dans une moindre mesure, chez ceux qui étaient atteints d'un cancer de stade II (72 % contre 67 %; p = 0,03) [311]. La majorité des études répertoriées dans cette analyse ont étudié un traitement au 5-FU combiné au leucovorin ou au lévamisole.

L'étude QUASAR a démontré chez des patients atteints d'un cancer du côlon ou du rectum, majoritairement de stade II (92 %), une meilleure survie globale (RR = 0,82 [IC 95 % : 0,70-0,95]; p = 0,008), survie spécifique au cancer (RR = 0,81 [IC 95 % : 0,68-0,96]; p = 0,01) et survie sans progression (RR = 0,78 [IC 95 % : 0,67-0,91]; p = 0,001) à la suite d'une chimiothérapie adjuvante à base de fluorouracile et de leucovorin comparativement à l'observation [312]. Une autre étude de phase III ayant évalué ce traitement chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II n'a pas démontré d'avantages de survie globale (HR = 0,88 [IC 95 % : 0,61-1,27]; p = 0,49) ou de survie sans progression (HR = 0,95 [IC 95 % : 0,69-1,31]; p = 0,77) avec la chimiothérapie adjuvante; la majorité des patients présentaient une tumeur T3 (86 %) ou de grade 1 ou 2 (82 %) [317].

**Deux grandes études de phase III utilisant une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ont été réalisées chez des patients avec une tumeur de stades II et III** [318] [319]**. Comparativement aux patients atteints d'un cancer du côlon de stade III, l'ajout de l'oxaliplatine est associé à un avantage plus modeste et non statistiquement significatif chez les patients atteints d'un cancer de stade II.**

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

Les principaux résultats de l'étude MOSAIC sont présentés dans le tableau suivant [318].

| Population | n | Survie globale à 6 ans (FOLFOX vs FU-LV) | Survie sans rechute à 5 ans (FOLFOX vs FU-LV) | Délai avant récidive à 5 ans (FOLFOX vs FU-LV) |
|---|---|---|---|---|
| Population globale | 2 246 | 79 % vs 76 %<br>HR = 0,84 (IC 95 % : 0,71-1,00); p = 0,05 | **73 % vs 67 %**<br>**HR = 0,78 (IC 95 % : 0,65-0,93); p = 0,005** | ---- |
| Stade II | 899 | 87 % vs 87 %<br>HR = 1,00 (IC 95 % : 0,70-1,41); p = 0,99 | 84 % vs 80 %<br>HR = 0,84 (IC 95 % : 0,62-1,14); p = 0,26 | HR = 0,70 (IC 95 % : 0,49-0,99); p = 0,05 |
| Stade II à haut risque | 569 | 85 % vs 83 %<br>HR = 0,91 (IC 95% : 0,61-1,36); p = 0,65 | 82 % vs 75 %<br>HR = 0,72 (IC 95 % : 0,50-1,02); p = 0,06 | **87 % vs 79 %**<br>**HR = 0,62 (IC 95 % : 0,41-0,93); p = 0,02** |
| Stade III | 1 347 | **73 % vs 68 %**<br>**HR = 0,80 (IC 95 % : 0,65-0,97); p = 0,02** | **66 % vs 59 %**<br>**HR = 0,78 (IC 95 % : 0,65-0,93); p = 0,005** | ---- |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

L'étude NSABP C-07 a, quant à elle, démontré avec l'addition de l'oxaliplatine un avantage de survie sans progression à 5 ans (69 % contre 64 %; HR = 0,82 [IC 95 % : 0,72-0,93]; p = 0,002), mais pas concernant la survie globale (80 % contre 78 %; HR = 0,88 [IC 95 % : 0,75-1,02]; p = 0,08) [319]. Lorsque seuls les patients de stade II ont été considérés, les deux traitements ont présenté une survie globale (90 % contre 90 %; HR = 1,04 [IC 95 % : 0,72-1,50]; p = 0,84) et une survie sans progression (82 % contre 80 %; HR = 0,94 [IC 95 % : 0,70-1,26]; p = 0,67) similaires. Dans ces deux études, l'utilisation de l'oxaliplatine a été associée à davantage de toxicité, majoritairement d'ordre neurosensitif.

**La capécitabine pourrait également constituer une option de rechange comme traitement par rapport au protocole 5-FU infusionnel (protocole de de Gramont) par analogie avec les résultats obtenus chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III.** En effet, il a été démontré dans l'étude X-ACT que la capécitabine était non inférieure à la combinaison 5-FU-leucovorin chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III [320]. **Toutefois, l'utilisation de la capécitabine en traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II n'est pas remboursée actuellement au Québec (liste de juillet 2015) (Consulter la Liste des médicaments couverts par la RAMQ et la Liste des médicaments - Établissements pour une mise à jour des médicaments remboursés).**

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

**Instabilité des microsatellites**

D'après trois études rétrospectives [188, 192, 321] et une étude prospective [322] portant sur des patients présentant une instabilité des microsatellites, aucun avantage significatif de la chimiothérapie adjuvante n'a été observé. Les résultats d'efficacité de la chimiothérapie adjuvante sont présentés dans le tableau suivant.

| Étude | n (IMS) | Stade | Survie globale (chimiothérapie vs observation) | Survie sans progression (chimiothérapie vs observation) | Risque de progression (chimiothérapie vs observation) |
|---|---|---|---|---|---|
| Hutchins et coll. 2011 [321] | 218 | Tous | ---- | ---- | 6,1 % vs 7,7 %<br>HR = 0,81 (IC 95 % : 0,29-2,22) |
| | 167 | II, côlon droit | ---- | ---- | 8,4 % vs 8,9 %<br>HR = 0,45 (IC 95 % : 0,09-2,23) |
| Sargent et coll. 2010 [192] | 165 | Tous | 73 % vs 85 %<br>HR = 1,56 (IC 95 % : 0,77-3,16);<br>p = 0,21 | 70 % vs 80 %<br>HR = 1,53 (IC 95 % : 0,78-3,04);<br>p = 0,22 | ---- |
| | 102 | II | ---- | HR = 2,30 (IC 95 % : 0,84-6,24);<br>p = 0,09 | ---- |
| Ribic et coll. 2003 [188] | 95 | II-III<br>II (61 %) | 70,7 % vs 88 %; p = 0,07 | 69,3 % vs 82,9 %; p = 0,11 | ---- |
| Jover et coll. 2009 [322] | 60 | I-IV<br>II (50 %) | 69,2 % vs 73,5 %; p = 0,8 | 57,7 % vs 67,6 %; p = 0,6 | ---- |

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

**L'observation à la suite de la chirurgie doit être considérée chez les patients atteints d'un cancer du côlon T3N0M0 et présentant une instabilité des microsatellites. À cet égard, les experts sont d'avis que l'immunohistochimie MMR devrait être appliquée de façon systématique à tous les patients de stade T3N0M0 chez qui un traitement de chimiothérapie adjuvante est envisagé (rencontre consensus 2012). La faisabilité de cette approche devrait être évaluée dans le contexte québécois.**

Le NCCN mentionne que le test MMR devrait être considéré chez tous les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II étant donné que les patients de stade II avec un MSI-H ont un bon pronostic et ne bénéficient pas d'une thérapie adjuvante à base de 5-FU [74]. L'ESMO mentionne que l'information sur le statut de l'instabilité des microsatellites, au-delà de sa valeur pronostique, n'est pas utile pour guider le choix du traitement [75].

### Facteurs de mauvais pronostic

**Un consensus élevé a été obtenu entre les experts pour la reconnaissance de la valeur pronostique du stade T4, de la perforation au site de la tumeur et du nombre de ganglions prélevés inférieur à 12 (rencontre consensus 2012).** Un consensus plus faible a été obtenu concernant le grade élevé, la perforation en amont de la tumeur et l'occlusion. L'appréciation de ces facteurs de mauvais pronostic devrait donc être pondérée en conséquence afin de guider le choix d'offrir, ou non, une chimiothérapie adjuvante. De l'avis de la majorité des experts, la présence d'une tumeur T4 ou d'une résection ganglionnaire sous-optimale justifierait, à elle seule, d'offrir une chimiothérapie adjuvante alors que, dans le cas des autres critères, une combinaison de ceux-ci pourrait être requise pour justifier l'administration d'un traitement adjuvant (rencontre consensus 2012). **Il est toutefois important de rappeler que tous ces critères ont été validés seulement rétrospectivement pour leur valeur pronostique.**

La notion de facteurs de mauvais pronostic pour le cancer du côlon a été initialement publiée par Moertel et coll. qui se sont appuyés sur une analyse rétrospective d'un nombre limité de cas [316]. Néanmoins, ces facteurs ont été intégrés dans la pratique clinique pour aider à reconnaître, au sein du groupe de patients présentant une tumeur de stade II, lesquels auraient un risque de récidive plus élevé, et donc pour qui il serait souhaitable de recevoir la chimiothérapie adjuvante. Il est important de noter qu'aucun de ces facteurs n'a été validé prospectivement.

Le tableau suivant présente les critères de sélection pris en considération par les principales organisations concernant l'administration de chimiothérapie adjuvante chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II.

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

| Critères de sélection | Organismes | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | ASCO | NCCN | ASCRS | NCI | ESMO |
| Nombre de ganglions lymphatiques inadéquats | X | X | | X | X |
| Ganglions lymphatiques inadéquats < 12 | | X | | | X |
| Tumeur T4 | X | | X | X | X |
| Perforation tumorale | X | X | X | | X |
| Obstruction intestinale | | X | | | X |
| Histologie peu différenciée | X | X | X | X | X |
| Invasion lymphatique | | X | X | | X |
| Invasion vasculaire | | X | X | | X |
| Invasion périneurale | | X | X | | |
| Marge positives, indéterminées ou trop rapprochées | | X | | | |
| Non-diploïdie par cytométrie de flux | | | X | | |
| **Autres considérations** | | | | | |
| Évaluation des comorbidités | | X | | | |
| Évaluation de l'espérance de vie | | X | | | |
| Évaluation de la réparation des appariements (*mismatch repair*) | | X | | | |
| Traitement seulement lors d'études cliniques | | | X | | |

*ASCO : American Society of Clinical Oncology (en collaboration avec le Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative); ASCRS : American Society of Colon and Rectal Surgeons; ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NCI : National Cancer Institute.*
*Tiré de [323]*

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

Une méta-analyse publiée en 2004 a combiné les données de 3 302 patients atteints d'un cancer du côlon de stades II et III provenant de 7 études *randomisées* ayant comparé le 5-FU associé au leucovorin ou au lévamisole à la chirurgie seule [314]. Les résultats d'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans divers sous-groupes de patients sont présentés dans le tableau suivant.

| Sous-groupe | n | Survie globale à 5 ans (chimiothérapie vs observation) | Survie sans rechute à 5 ans (chimiothérapie vs observation) |
|---|---|---|---|
| N0 | 1 440 | 81 % vs 80 %; p = 0,11 | **76 % vs 72 %; p = 0,049** |
| N+ (1-4) | 1 399 | **71 % vs 58 %; p < 0,0001** | **65 % vs 48 %; p < 0,0001** |
| N+ (≥ 5) | 463 | **44 % vs 29 %; p = 0,003** | **40 % vs 23 %; p = 0,0002** |
| T3 | 2 657 | **71 % vs 65 %; p < 0,0001** | **66 % vs 56 %; p < 0,0001** |
| T4 | 201 | **64 % vs 50 %; p = 0,03** | 57 % vs 42 %; p = 0,08 |
| Bas grade | 2 662 | **75 % vs 66 %; p < 0,0001** | **70 % vs 57 %; p < 0,0001** |
| Haut grade | 563 | 55 % vs 54 %; p = 0,89 | 49 % vs 47 %; p = 0,81 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Ces résultats démontrent que les patients avec un cancer du côlon de stade II (N0) recevant de la chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU n'ont pas eu d'avantage de survie globale, mais seulement un avantage de survie sans rechute. De plus, la valeur de mauvais pronostic associé aux tumeurs T4 ainsi qu'aux tumeurs de grade élevé est réaffirmée.

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

**Oncotype DX**

**Le score de récidive** (recurrence score) **Oncotype DX est significativement associé au risque de récidive chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stades II et III (valeur pronostique).**

**Chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II, la chimiothérapie adjuvante est actuellement offerte aux patients considérés comme étant à** haut risque (T3 avec facteurs de mauvais pronostic ou T4) sur la base de facteurs clinicopathologiques.

La validité clinique de l'utilisation d'Oncotype Dx a été évaluée dans trois études indépendantes (QUASAR [cancer du côlon de stade II, n = 1 436], CALGB 9581 [cancer du côlon de stade II, n = 690] et NSABP C-07 [cancer du côlon de stade II/III, n = 892]) [324-326].

L'étude QUASAR était un essai *randomisé (n = 3 239) mené entre 1994 et 2003 pour déterminer l'avantage de survie suivant l'ajout d'une chimiothérapie adjuvante avec 5-FU et LV à une chirurgie en comparaison avec une chirurgie seule pour le traitement du cancer du côlon et du rectum* [312]. Un total de 1 436 blocs de paraffine provenant de patients de stade II traités par chirurgie seulement (n = 711) ou par chirurgie suivie d'une chimiothérapie (n = 725) ont été retenus pour la validation du test. L'étude a démontré une association significative entre le risque de récidive et le score de récidive chez les patients atteints du cancer du côlon de stade II traités par chirurgie seulement (p = 0,004). Le score de récidive a aussi été significativement associé à la survie sans progression et à la survie globale.

L'étude *ramdomisée CALGB 9581 a comparé un traitement adjuvant avec l'edrecolomab à l'observation après une chirurgie chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II* [327]. En comparaison avec l'étude QUASAR, une plus grande proportion de patients de plus de 70 ans étaient présents (36 %) et peu de patients avaient un risque de récidive à 5 ans (15 %). Tout comme avec l'étude QUASAR, une association significative entre le risque de récidive et le score de récidive a été notée chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II (p = 0,013). Une analyse mutivariée préplanifiée a montré que le score de récidive permettait de prédire le risque de récidive de manière indépendante (p = 0,004).

L'étude de phase III *randomisée NSABP C-07 a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ajout de l'oxaliplatine à un traitement au 5-FU/leucovorin suivant une chirurgie chez les patients atteints d'un cancer colorectal de stades II et III* [328]. Les échantillons de 892 patients ont été évalués de manière prospective (stade II : n = 264 [29,6%], stade III A/B : n = 409 [45,9 %] et stade IIIc : n = 219 [24,6 %]). Le score de récidive a été significativement associé au risque de récidive (p = 0,001). Les avantages de l'utilisation de l'oxaliplatine ont été plus élevés en présence d'un score de récidive élevé. L'augmentation de l'avantage a été plus prononcée chez les patients de stades II et III A/B.

Le score de récidive dans la pratique clinique pourrait permettre de faire une distinction entre les patients à haut risque et ceux à faible risque de manière que les patients à haut risque puissent recevoir des traitements qui offrent un plus grand avantage potentiel, tandis que les patients à

# 3.6 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE II

faible risque ne recevraient pas un traitement inutile pour un minimum d'avantages. L'impact des résultats obtenus par l'utilisation de ce test a été évalué après deux ans d'utilisation dans l'étude de Cartwright et coll. [329]. Un sondage a été distribué à 346 oncologues américains entre décembre 2010 et décembre 2011 pour évaluer l'impact des résultats du test sur leurs recommandations de traitement. Un total de 92 cliniciens y ont indiqué leur recommandation de traitement avant et après les résultats du test. Ving-sept pour cent (27 %) d'entre eux ont modifié leur recommandation à la suite des résultats du test (diminution de l'intensité du traitement chez les deux tiers d'entre eux et augmentation de l'intensité d'après le tiers de ces oncologues). Les changements ont été faits en tenant compte de l'intensité du traitement qui diminue en présence d'un faible score de récidive ($p = 0{,}0035$). Ces résultats suggèrent que l'utilisation de l'essai peut être associée à des changements significatifs dans le traitement des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II. Une réduction de l'intensité du traitement pourrait épargner aux patients les effets toxiques de la chimiothérapie.

# 3.7 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE III

**Options de chimiothérapie adjuvante**

**Une chimiothérapie adjuvante est recommandée chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III.**

Cette conclusion est principalement basée sur les résultats issus de la base de données ACCENT regroupant 18 études de phase III qui démontrent un avantage de survie globale à 8 ans avec la chimiothérapie adjuvante comparativement à l'observation (62 % contre 54 %; p < 0,001), et plus spécifiquement chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III (53 % contre 43 %; p < 0,0001) [311].

**Lorsqu'un traitement adjuvant est envisagé chez des patients admissibles à une polychimiothérapie, le traitement de premier choix est le FOLFOX6 modifié (ou FOLFOX4).** La supériorité du FOLFOX par rapport à la combinaison 5-FU-leucovorin a été démontrée dans deux études *randomisées*. Les principaux résultats de l'étude MOSAIC sont présentés dans le tableau suivant [318].

| Population | n | Survie globale à 6 ans (FOLFOX vs FU-LV) | Survie sans progression à 5 ans (FOLFOX vs FU-LV) |
|---|---|---|---|
| Population globale | 2 246 | 79 % vs 76 %<br>HR = 0,84 (IC 95 % : 0,71-1,00); p = 0,05 | 73% vs 67%<br>HR = 0,78 (IC 95% : 0,65-0,93); p = 0,005 |
| Stade III | 1 347 | 73 % vs 68 %<br>HR = 0,80 (IC 95 % : 0,65-0,97); p = 0,02 | 66 % vs 59 %<br>HR = 0,78 (IC 95 % : 0,65-0,93); p = 0,005 |

# 3.7 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE III

L'étude NSABP C-07 a, quant à elle, démontré avec l'addition de l'oxaliplatine un avantage de survie sans progression à 5 ans (69 % contre 64 %; HR = 0,82 [IC 95 % : 0,72-0,93]; p = 0,002), mais pas de la survie globale (80 % contre 78 %; HR = 0,88 [IC 95 % : 0,75-1,02]; p = 0,08) [319]. Lorsque seuls les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III ont été considérés, le FOLFOX a été associé à une meilleure survie sans progression (64 % contre 58 %; HR = 0,78 [IC 95 % : 0,68-0,90]; p < 0,001) alors que la différence de survie globale n'a pas été statistiquement significative (77 % contre 74 %; HR = 0,85 [IC 95 % : 0,72-1,00]; p = 0,05). Dans ces deux études, l'oxaliplatine a été associée à davantage de cas de toxicité, majoritairement d'ordre neurosensitif.

**Certains experts sont d'avis que le protocole 5-FU infusionnel (protocole de de Gramont) et la capécitabine sont également des options de traitement raisonnables chez les patients admissibles à une polychimiothérapie lorsque le profil de toxicité défavorable de l'oxaliplatine constitue un enjeu important au regard des préférences du patient (rencontre consensus 2012).** À cet égard, la non-infériorité de la capécitabine a été démontrée par rapport à la combinaison 5-FU-leucovorin chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III, d'après l'étude X-ACT [320].

L'ESMO recommande qu'une chimiothérapie adjuvante à base de fluorouracile et d'oxaliplatine soit offerte à tous les patients atteints d'un cancer du côlon de stade III [230]. Le NCCN recommande que les patients de stade III soient considérés pour une chimiothérapie adjuvante. Les options disponibles sont le FOLFOX6, le 5-FU-leucovorin-oxaliplatine (FLOX), la capécitabine-oxaliplatine (Xélox), la capécitabine seule ou le 5-FU-leucovorin (contre-indication à l'oxaliplatine) [330].

**Patients frêles atteints d'un cancer du côlon de stade III**

**Les patients frêles présentant de multiples comorbidités ou âgés (plus de 70 ans) sont généralement considérés comme non admissibles à une chimiothérapie plus agressive. Toutefois, les experts sont d'avis que l'âge ne constitue pas à lui seul une contre-indication absolue à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine, notamment chez les patients autrement en bonne condition physique (rencontre consensus 2012). La règle d'or est de faire preuve de prudence chez ces patients. De plus, une consultation en oncogériatrie est suggérée.**

**La combinaison 5-FU-leucovorin semble maintenir son efficacité chez les patients âgés de 70 ans et plus, tout en étant associée à une toxicité modérée.** En effet, une analyse combinée de sept études *randomisées* (n = 3 351) a évalué l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante (5-FU-leucovorin ou 5-FU-lévamisole) chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III en fonction de l'âge [331]. L'avantage de survie globale et de survie sans récidive après la chimiothérapie a été similaire chez les patients âgés de 70 ans et moins et chez ceux âgés de plus de 70 ans. L'âge avancé a été associé à une fréquence plus élevée de leucopénie avec le 5-FU-leucovorin (p = 0,05), mais pas aux autres manifestations de toxicité de grade 3.

# 3.7 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE III

**La capécitabine constitue une option de rechange sécuritaire par rapport** à la combinaison 5-FU**-leucovorin.** En effet, il a été démontré dans l'étude X-ACT que la capécitabine était au moins non inférieure à la combinaison 5-FU-leucovorin chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III au regard de la survie sans progression à 5 ans (61 % contre 57 %; HR = 0,88 [IC 95 % : 0,77-1,01]) et de la survie globale à 5 ans (71 % contre 68 %; HR = 0,86 [IC 95 % : 0,74-1,01]) [320]. Cette tendance a également été retrouvée chez le sous-groupe de patients âgés de 70 ans et plus (survie sans progression à 5 ans : 58 % contre 56 %; HR = 0,97 [IC 95 % : 0,72-1,31] et survie globale à 5 ans : 69 % contre 65 %; HR = 0,91 [IC 95 % : 0,65-1,26]). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la toxicité de grade 3 ou 4 a été généralement plus fréquente avec le FU-LV comparativement à la capécitabine (stomatite : 18 % contre 3 % et neutropénie : 27 % contre 3 %); seul le syndrome main-pied a été plus fréquent avec la capécitabine (20 % contre < 1 %). Les patients âgés de plus de 65 ans recevant le FU-LV ont présenté davantage de toxicité précoce sévère comparativement aux patients plus jeunes (20 % contre 15 %), alors que dans le groupe recevant la capécitabine, l'incidence de toxicité précoce sévère a été similaire dans les deux groupes (4,9 % contre 6,3 %) [332]. **Les experts mettent toutefois en garde contre la toxicité potentielle de la capécitabine chez les patients ayant une fonction rénale limitée et ils recommandent d'effectuer un suivi de la clairance de la créatinine sur 24 heures, selon les recommandations de la Société internationale d'oncogériatrie (rencontre consensus 2012) [333].**

**L'avantage de l'ajout de l'oxaliplatine est incertain chez les patients âgés.** Deux études de phase III ayant comparé le FOLFOX et le 5-FU-leucovorin ont présenté des analyses de sous-groupes spécifiquement chez les patients âgés. Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau suivant.

| Étude | Population | n | Traitement | Survie globale à 5 ans | Survie sans progression à 5 ans | Délai avant récidive à 5 ans |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MOSAIC [334] | Stades II-III 70-75 ans | 315 | FOLFOX4 vs FU-LV | 76 % vs 76 % HR = 1,10 (IC 95% : 0,73-1,65); p = 0,66 | 69 % vs 66 % HR = 0,93 (IC 95% : 0,64-1,35); p = 0,71 | 79 % vs 70 % HR = 0,68 (IC 95% : 0,43-1,06); p = 0,09 |
| NSABP-C07 [319] | Stades II-III ≥ 70 ans | 396 | FOLFOX vs FU-LV | 71 % vs 76 % HR = 1,18 (IC 95% : 0,86-1,62); p = 0,3 | 63 % vs 62 % HR = 1,03 (IC 95% : 0,77-1,36); p = 0,87 | ---- |

# 3.7 CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE: STADE III

Selon l'étude NSABP-C07, davantage de cas de toxicité de grade 4 ont été observés avec le FOLFOX comparativement au FU-LV chez les patients de 70 ans et plus (20 % contre 13 %; OR = 1,59 [IC 95 % : 0,93-2,73]) [319]. Les taux correspondants ont été plus faibles chez les patients de moins de 70 ans (9 % contre 10 %). D'après l'étude MOSAIC, la survie globale suivant une progression a été significativement plus courte chez les patients âgés ayant reçu le FOLFOX comparativement à ceux qui ont été traités avec le 5-FU-leucovorin (3,6 contre 13,7 mois; HR = 1,52 [IC 95 % : 1,04-2,49]; p = 0,03) [334].

L'ESMO mentionne que, si la capécitabine est utilisée chez les patients âgés (≥ 70 ans), une réduction de dose à 80 % au départ est recommandée [75]. L'utilisation d'une combinaison à base d'oxaliplatine devrait être considérée avec précaution, même si ce traitement peut être offert aux patients ayant un bon état de santé général. Le 5-FU seul est le traitement de choix.

Le NCCN mentionne que, globalement, les avantages et la toxicité de la combinaison 5-FU-leucovorin semblent être similaires chez les patients plus jeunes et les plus âgés [330]. Toutefois, une mise en garde est soulevée selon laquelle l'avantage de l'ajout d'oxaliplatine à la combinaison 5-FU-leucovorin n'a pas été prouvé chez les patients de 70 ans et plus atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III.

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Imagerie préopératoire

Volume du foie résiduel (volume acceptable et calcul)

Embolisation portale préopératoire

Chimiothérapie néoadjuvante pour métastases hépatiques

Approches chirurgicales

Ablation par radiofréquence

Chimioembolisation (irinotecan)

Radioembolisation (Yttrium-90)

Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)

Chimiothérapie adjuvante suivant une résection des métastases

Suivi posthépatectomie

Voir aussi : Rapport de pathologie pour les métastases hépatiques

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

**Imagerie préopératoire**

**L'imagerie préopératoire doit permettre de repérer facilement les lésions et de fournir une vision claire de l'artère hépatique, de la veine porte et des veines hépatiques pour éviter une laparotomie inutile et un arrêt de la résection. Les experts du Québec utilisent majoritairement l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM) (rencontre consensus de 2012).**

La TDM avec multidétecteurs est régulièrement utilisée pour le suivi des patients en oncologie et elle fournit une image rapide du thorax, de l'abdomen et de la région pelvienne pour la détection des métastases hépatiques et extra-hépatiques. L'ajout de produits de contraste intraveineux iodés est courant pour améliorer la détection des métastases. Une limitation importante de la TDM est dans la détection et la caractérisation des lésions hépatiques de moins de 10 mm [335]. En outre, le développement de la stéatose hépatique peut limiter la détection des métastases. Néanmoins, la résolution spatiale de la TDM avec multidétecteurs est particulièrement utile pour la planification préopératoire et le repérage des variations anatomiques (stéatose, dépôts de fer, obstruction biliaire ou présence de fibrose) [336, 337].

L'IRM a l'avantage de permettre l'obtention d'images à haute résolution du foie sans l'utilisation d'agents de contraste néphrotoxiques ou de radiations ionisantes. Cependant, l'IRM a une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité par rapport à la TDM [338]. La sensibilité augmente avec l'utilisation du Primovist et de l'imagerie de diffusion [339, 340]. Dans une étude portant sur 130 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire de petite taille (≤ 2 cm) et de 130 patients atteints de cirrhose sans carcinome hépatocellulaire, la sensibilité de l'approche combinée a été de 91 % à 93 % comparativement à 81 % à 82 % pour le Primovist et à 78 % à 80 % pour l'imagerie de diffusion seule [340, 341]. La spécificité a été similaire entre les groupes. Par contre, l'IRM peut ne pas être l'examen de choix pour tous les patients. Chez les patients ayant des contre-indications ou souffrant de claustrophobie sévère, la TDM est conseillée. De plus, des artéfacts de mouvement peuvent grandement diminuer la qualité diagnostique de l'IRM chez les patients qui sont incapables de retenir leur souffle pendant plus de 20 secondes.

La tomographie par émission de positrons (TEP) peut être réalisée en combinaison avec la TDM, avec ou sans produits de contraste par voie intraveineuse; elle permet la détection des métastases hépatiques, colorectales et extra-hépatiques [342].

Une méta-analyse a comparé la sensibilité et la spécificité de la TDM à celles de l'IRM dans les études prospectives publiées entre 1990 et janvier 2010 [343]. Les principaux résultats sont les suivants :

- sensibilité par lésion : TDM : 69 % - 79 % et IRM : 75 % - 85 %
- spécificité par lésion : TDM : 93 % - 96 % et IRM : 90 % - 95 %.

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Les auteurs concluent que la TDM est généralement moins sensible, particulièrement pour les lésions de moins de 10 mm. L'amélioration de la sensibilité de l'IRM en fait une recommandation d'utilisation en première ligne pour caractériser les lésions hépatiques en combinaison avec la TEP pour la détection de métastases extra-hépatiques.

### Imagerie de diffusion

**L'imagerie de diffusion peut être utilisée pour le diagnostic de pathologies du foie telles les tumeurs malignes. Les experts du Québec reconnaissent la place de l'imagerie de diffusion dans le milieu hospitalier (rencontre consensus de 2012).**

L'imagerie de diffusion est de plus en plus utilisée en raison du développement de la performance de la technologie [343-345]. L'imagerie de diffusion peut être plus appropriée que le Primovist dans certaines conditions précises comme la détection de petites métastases ou de métastases hépatiques localisées près de petits vaisseaux minces ou entre des kystes hépatiques multiples en raison d'une plus grande intensité du signal des métastases hépatiques [346-352].

Les études de Koh et coll. et de Kim et coll. ont montré que la combinaison de l'imagerie de diffusion à l'IRM avec agent de contraste tel Primovist augmente la détection des métastases hépatiques en comparaison avec l'utilisation d'une seule de ces deux méthodes (augmentation de l'exactitude du diagnostic, meilleure sensibilité) [353, 354].

### TDM et prédiction de la réponse pathologique : critères morphologiques de Chun

**Les experts utilisent les critères morphologiques de Chun dans les rapports de TDM pour prédire la réponse pathologique (rencontre consensus de 2012).**

La chimiothérapie à base de bévacizumab induit des changements morphologiques indépendants de la taille de la tumeur. Les critères standards utilisés pour l'évaluation de la réponse tumorale ont été élaborés pour évaluer le rétrécissement de la tumeur après une chimiothérapie cytotoxique (critères RECIST). La réponse au bévacizumab peut être mal évaluée par les critères traditionnels fondés sur la taille radiologique conçus pour l'évaluation de la réduction du volume tumoral à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique [355-357].

Une étude de phase III a montré que l'ajout de bévacizumab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine pour le traitement du cancer colorectal métastatique a amélioré la survie sans progression sans affecter la réponse définie par les critères RECIST [358]. De plus, il a été démontré que la réponse pathologique est en corrélation avec l'augmentation de la survie et, par conséquent, elle a été proposée comme un critère d'évaluation [258, 259, 359].

En 2009, Chun et coll. ont proposé des critères morphologiques visualisés par TDM démontrant une association avec la réponse pathologique (critères morphologiques) et la survie globale [271]. Les critères des trois groupes morphologiques sont définis dans le tableau suivant.

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

| Groupe morphologique | Atténuation globale | Interface tumeur/foie | Augmentation de la périphérie |
|---|---|---|---|
| 3 | Hétérogène | Mal définie | Peut être présente |
| 2 | Mixte | Variable | Si initialement présente, partiellement effacée |
| 1 | Homogène et atténué | Définie | Si initialement présente, complètement disparue |

*1. Métastases caractérisées par une atténuation homogène avec une interface tumeur-foie mince, nettement définie.*
*2. Métastases dont les caractéristiques se situent entre 2 et 3.*
*3. Métastases caractérisées par une atténuation hétérogène avec une interface tumeur-foie dense, mal définie.*

**Volume du foie résiduel (volume acceptable et calcul)**

Le volume du foie résiduel dans une résection hépatique majeure est un facteur critique pour la prédiction des complications postopératoires. Le volume du foie normal acceptable rapporté dans la littérature se situe entre 20 % et 30 % [360-365]. Kishi et coll. ont évalué, en 2009, le volume du foie résiduel nécessaire pour ne pas entraîner l'insuffisance hépatique ou la mort à la suite de l'insuffisance hépatique chez une cohorte de 301 patients ayant eu une hépatectomie droite avec un volume hépatique final de ≤ 20 %, entre 20,1 % et 30 % et > 30 %. [362]. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'insuffisance hépatique (34 % contre 10 %; p = 0,001) ou de mort à la suite de l'insuffisance hépatique (11 % contre 3 %; p = 0,038) a été observée chez les patients ayant un volume résiduel ≤ 20 % comparativement à ceux avec un volume résiduel entre 20,1 % et 30 %.

Il n'y a pas de consensus concernant la limite minimale acceptable après résection chez les patients ayant une stéatose ou après une chimiothérapie. Le risque de complications après résection est plus élevé chez des patients atteints de stéatose comparativement à ceux n'ayant pas de stéatose (49 % contre 2 %) [366]. Une méta-analyse a démontré une association entre le degré de stéatose et l'augmentation du risque de complications et de mortalité [367]. Une limite de 30 % à 35 % devrait être respectée dans le cas d'une stéatose moyenne et une limite de 40 % dans le cas d'une stéatose sévère [368].

Le calcul du volume du futur foie résiduel (VFFR) peut être obtenu avec la formule suivante : % VFFR = (volume foie total – volume foie réséqué) / (volume foie total – volume de la [des] tumeur[s]) x 100.

**L'évaluation préopératoire de la tumeur est essentielle pour la sélection optimale des patients candidats à une chirurgie hépatique. Différentes techniques ont été mises au point pour estimer le volume du foie résiduel comme le calcul du volume en 3D par tomodensitométrie.**

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Cette technique permet de déterminer précisément le volume de la ou des métastases et le volume du foie total [369]. Ce type de calcul effectué chez les patients ayant de multiples tumeurs peut entraîner l'accumulation de variabilités introduites par chacune des mesures et fausser l'estimation [364]. Le volume hépatique est déterminé à l'aide de la formule qui rapporte le volume du foie total à la surface corporelle de la personne.

### Embolisation portale préopératoire

#### Indication pour l'embolisation portale préopératoire

**L'indication d'effectuer une embolisation portale dépend du volume du foie résiduel. Les experts du Québec recommandent d'effectuer l'embolisation portale préopératoire en fonction de l'étendue de la résection hépatique (rencontre consensus de 2012).**

La mortalité et le risque de complications après une résection hépatique sont inversement proportionnels au volume du foie résiduel [370, 371]. La sélection des patients dépend du volume du foie résiduel, de la fonctionnalité du foie et de la complexité de la résection [372]. Une revue systématique a montré qu'une embolisation portale pourrait être effectuée en présence d'une résection de plus de 70 % à 75 % du volume total dans le cas d'un foie normal et de plus de 60 % à 65 % en présence de fibrose ou de cirrhose [373]. D'autres auteurs ont avancé qu'une embolisation portale devrait être considérée quand le volume du foie résiduel est de moins de 30 % du volume du foie normal et lorsqu'au moins deux segments contigus sont exempts de métastases [374].

La Société nationale française de gastroentérologie recommande de faire une embolisation portale lorsque le volume du foie résiduel varie entre 25 % et 40 % et elle souligne que l'intervention est à discuter au cas par cas [375].

#### Chimiothérapie, thérapie ciblée et embolisation portale

**Les experts sont d'avis que la chimiothérapie ne devrait pas être arrêtée avant ou après l'embolisation portale (rencontre consensus de 2012). Par contre, des résultats supplémentaires sont nécessaires pour statuer sur l'effet du bévacizumab sur la régénération hépatique.**

**Quatre études rétrospectives ont évalué l'impact de la chimiothérapie systémique (FOLFOX, FOLFIRI) sur la régénération hépatique** [376-379]. L'administration de chimiothérapie avant et après l'embolisation portale n'a pas altéré la régénération hépatique ni le processus d'hypertrophie. Les principaux résultats des quatre études sont détaillés dans le tableau suivant.

| Étude | n | Chimiothérapie | Temps du traitement | Degré d'hypertrophie (chimio vs pas de chimiothérapie) |
|---|---|---|---|---|
| Goere et coll. 2006 [380] | 20 | FOLFOX/FOLFIRI | Pré et postembolisation | 33 ± 26 % vs 25 ± 7 %; p = 0,18 |
| Beal et coll. 2006 [381] | 15 | FOLFOX/FOLFIRI | Postembolisation | **89 (7-49) vs 135 ml (110-254); p = 0,0016** |
| Ribero et coll. 2007 [382] | 105 | FOLFOX/FOLFIRI | Préembolisation | 9 % (2,6-18,3 %) vs 8,5 % (2,7-24,6 %); p = 0,212 |
| Nafidi et coll. 2009 [383] | 20 | FOLFIRI | Préembolisation | 54,1 % vs 43,7 %; p = 0,3 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Beal et coll. ont été le seul groupe à observer une différence statistiquement significative du degré d'hypertrophie entre les patients ayant eu ou non une chimiothérapie à la suite de l'embolisation portale [381]. Par contre, la population analysée n'était pas nombreuse (n = 15) et les deux groupes n'étaient pas comparables en ce qui a trait au type d'oblitération portale utilisé (embolisation portale ou ligature) ainsi qu'au matériel d'embolisation employé.

L'utilisation d'une thérapie ciblée pourrait avoir un impact sur la régénération hépatique. Le bévacizumab pourrait réduire la régénération à cause de son effet sur l'angiogenèse [384]. Deux études n'ont démontré aucun effet du bévacizumab à cet égard (n = 65 et n = 67) [385, 386]. Au contraire, une autre étude a montré que la régénération a été possiblement inhibée par le traitement (n = 27) [387].

## Chimiothérapie néoadjuvante pour métastases hépatiques

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

Chimiothérapie néoadjuvante, métastases d'emblée résécables

Chimiothérapie néoadjuvante pour des métastases potentiellement résécables

Chirurgie d'emblée pour les métastases hépatiques résécables

### Chimiothérapie néoadjuvante pour les métastases hépatiques d'emblée résécables

**Les experts sont d'avis qu'une chimiothérapie néoadjuvante à base de FOLFOX est recommandée pour la majorité des patients présentant une tumeur asymptomatique et des métastases synchrones résécables de même que pour ceux ayant des métastases métachrones en présence de plusieurs facteurs de mauvais pronostic (rencontre consensus de 2012).**

| Facteur de mauvais pronostic | Valeur p |
|---|---|
| Marge positive | 0,004 |
| Maladie extra-hépatique | 0,003 |
| Ganglions positifs | 0,02 |
| Intervalle sans maladie entre le primaire et les métastases < 12 mois | 0,03 |
| Nombre de métastases positives > 1 | 0,0004 |
| Tumeur hépatique > 5 cm | 0,01 |
| Niveau de CAE > 200 mg/ml | 0,01 |

*Adapté de Fong et coll. 1999 [263].*

Ces conclusions sont basées principalement sur les résultats de l'étude *randomisée* EORTC 40983 qui a comparé un traitement périopératoire avec le FOLFOX4 à la chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques d'emblée résécables (n = 364) [388]. Les patients devaient présenter entre 1 et 4 métastases hépatiques, aucune tumeur extra-hépatique, une tumeur primaire réséquée ou

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

résécable et ne pas avoir reçu de traitement antérieur avec l'oxaliplatine. Six cycles de FOLFOX4 ont été administrés avant la chirurgie et 6 cycles supplémentaires ont été administrés après, pour un total de 12 cycles. La réponse tumorale a été évaluée après 3 et 6 cycles de chimiothérapie, par tomodensitométrie abdominopelvienne ou par IRM. Une proportion similaire de résections potentiellement curatives a été réalisée dans les groupes FOLFOX4 et chirurgie seule (83 % contre 84 %). Le FOLFOX4 a été associé à une meilleure survie sans progression (médiane : 18,7 contre 11,7 mois; HR = 0,79 [IC 95 % : 0,62-1,02]; p = 0,06), correspondant à une survie sans progression à 3 ans de 35,4 % comparativement à 28,1 %.

Bathe et coll. ont publié, en 2009, une étude de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'irinotécan, de 5-FU et de leucovorin pour 12 semaines chez 35 patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques résécables [389]. Le taux de réponse a été de 40 %, y inclus 1 réponse complète et 13 réponses partielles. Le taux de progression de la maladie a été de 18 %. Au total, 63 % des patients ont reçu une chimiothérapie postopératoire; ceux-ci avaient présenté une réponse ou une stabilisation de leur maladie. Après un suivi médian de 38,8 mois, la survie médiane sans progression chez les patients qui ont eu une résection a été de 23 mois. Chez ces patients, la survie sans maladie et la survie globale à 2 ans ont été respectivement de 47 % et de 93 %. Dans l'ensemble de la population, la survie globale médiane a été de 51,6 mois et la survie globale à 2 ans de 86 %. La relation entre la survie globale et la réponse à la chimiothérapie a été statistiquement significative (p = 0,003). Un taux élevé de thrombose veineuse profonde (34 %) a été observé et a conduit à l'arrêt de l'étude. De plus, une stéatose hépatique a été observée dans 67 % des spécimens chirurgicaux. **À cet égard, les experts consultés mettent en garde contre l'hépatotoxicité occasionnée par le FOLFIRI dans le contexte d'une résection de métastases hépatiques (rencontre consensus de 2012).**

Gruenberger et coll. ont publié, en 2008, une autre étude de phase II évaluant un traitement de Xélox combiné au bévacizumab chez 56 patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques résécables et présentant au moins un des facteurs de risque suivants : métastases synchrones, maladie métastatique apparue moins d'un an suivant la résection de la tumeur primaire, ganglions positifs, plus d'une métastase hépatique, taille des métastases hépatiques > 5 cm et niveau de CEA positif [390]. Le taux de réponse objective a été de 73,3 % (réponses complètes : 8,9 % et réponses partielles : 64,3 %). Au total, 5,4 % des patients ont présenté une progression de la maladie pendant le traitement néoadjuvant. Une résection R0 a été obtenue chez 93 % des patients. Aucune donnée de survie n'est présentée. Toutefois, une récente étude de phase III ayant évalué l'ajout du bévacizumab à un traitement adjuvant de FOLFOX4 chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III a démontré que le bévacizumab ne permet pas de prolonger la survie sans progression (à 3 ans : 73 % contre 76 %; HR = 1,17 [IC 95 % : 0,98-1,39; p = 0,07) [391]. Les données de cette étude suggèrent également un effet délétère potentiel du bévacizumab sur la survie globale (à 5 ans : 81 % contre 85 %; HR = 1,27 [IC 95 % : 1,03-

1,57]; p = 0,02). **Sur la base de ces résultats indirects et étant donné que l'objectif de la chimiothérapie néoadjuvante dans un contexte de métastases hépatiques d'emblée résécables est l'amélioration de la survie et la sélection des candidats et non l'obtention d'une réponse maximale, l'ajout du bévacizumab en combinaison avec le FOLFOX n'est généralement pas requis dans ce contexte.**

Au congrès de l'ASCO 2013, Primrose et coll. ont présenté les résultats de l'étude New EPOC visant à évaluer les avantages du cétuximab en ajout à la chimiothérapie standard administrée aux patients présentant des métastases hépatiques opérables avec un gène KRAS de type sauvage [392]. Un total de 272 patients ont été aléatoirement désignés pour recevoir une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine avec ou sans cétuximab pendant 12 semaines avant et 12 semaines après la chirurgie. Les patients ayant reçu antérieurement un traitement adjuvant à l'oxaliplatine pouvaient recevoir de l'irinotécan et du 5-FU. L'étude a été arrêtée après avoir atteint les critères de futilité prédéfinis. Après 45,3 % des événements attendus (96/212), la survie sans progression a été significativement plus courte chez les patients traités avec le cétuximab (médiane : 14,8 contre 24,2 mois, HR = 1,5 [IC 95 % : 1,00-2,25]; p < 0,048). Les résultats excluant les 23 patients traités avec de l'irinotécan ont été similaires (médiane : 15,2 contre 24,2 mois, HR = 1,57 [IC 95 % : 1,01-2,41]; p < 0,043). **Cette étude suggère donc que l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie serait délétère pour les patients chez qui une résection des métastases hépatiques est envisagée.**

L'altération du métabolisme des médicaments en présence d'une maladie hépatique peut causer l'obtention de niveaux plus élevés ou une présence plus persistante des médicaments dans l'organisme, provoquant ainsi une augmentation de la toxicité systémique (notamment myélosuppression) ou une diminution de la fonction hépatique en raison de l'hépatotoxicité induite par la chimiothérapie [393]. Le syndrome d'obstruction sinusoïdale hépatique est un modèle de lésion du foie causé par la congestion et la nécrose potentiellement mortelle des hépatocytes centrolobulaires et il peut être induit par certaines chimiothérapies. Des lésions vasculaires hépatiques similaires à celles observées dans le syndrome d'obstruction sinusoïdale ont été notées chez les patients recevant une combinaison de 5-FU et leucovorin avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan comme traitement néoadjuvant pour la résection de métastases hépatiques du cancer colorectal. Les effets indésirables observés au moment de la résection incluent la stéatose, les lésions vasculaires hépatiques et l'hyperplasie nodulaire régénérative. Il est généralement recommandé de limiter le nombre de cycles pour préserver la possibilité de résection. La présence de stéatose/stéatohépatite, de lésions vasculaires et d'hyperplasie nodulaire régénérative notée à la suite d'une chimiothérapie systémique préopératoire à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine avant la résection hépatique est directement associée au nombre de cycles donnés [385, 394-404]. Il est généralement recommandé de limiter le nombre de cycles (≤ 4-6) pour limiter l'hépatotoxicité associée à la chimiothérapie.

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

### Chimiothérapie néoadjuvante pour les métastases hépatiques potentiellement résécables

**Les experts sont d'avis qu'une chimiothérapie néoadjuvante d'induction est recommandée pour les patients présentant des métastases potentiellement résécables dans l'objectif de convertir celles-ci en métastases résécables (rencontre consensus de 2012). Le traitement de premier choix est le FOLFOX, qui peut être combiné avec le bévacizumab. La combinaison cétuximab et chimiothérapie n'est toutefois pas recommandée lorsque la résection des métastases hépatiques est envisagée.**

### 5-FU en combinaison avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan

Delaunoit et coll. ont publié, en 2005, une analyse rétrospective de l'étude de phase III N9741 ayant comparé l'efficacité et l'innocuité des combinaisons de chimiothérapie IFL, FOLFOX4 et IROX chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique initialement inopérable [405]. Les résultats ont démontré que 3,3 % des patients ont pu bénéficier d'une résection des métastases à la suite de la chimiothérapie. De ce nombre, 92 % avaient reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou IROX). Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse a été rapportée avec le traitement au 5-FU-oxaliplatine (54 %) comparativement au traitement avec 5-FU-irinotécan (37 %; $p = 0,02$) ou oxaliplatine-irinotécan (39 %; $p = 0,01$). La survie globale médiane et le délai médian jusqu'à la progression ont été respectivement de 42,4 mois et de 18,4 mois chez les patients qui avaient subi une résection.

La proportion de patients qui ont pu bénéficier d'une résection des métastases à la suite d'un traitement de première intention dans des études de phase III ayant comparé diverses combinaisons de chimiothérapie est présentée dans le tableau suivant.

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

| Étude | n | Population | Traitement | Taux de réponse | % résection des métastases |
|---|---|---|---|---|---|
| Giacchetti et coll. 2000 [406] | 200 | lésions métastatiques mesurables<br>diamètre ≥ 20 mm<br>pas de métastases cérébrales | 5FU-LV-oxaliplatine vs 5FU-LV | **53 % vs 16 %; p < 0,0001** | 32 % vs 21 %<br>macroscopique complète : 21 % vs 17 % |
| Kohne et coll. 2005 [407] | 430 | pas de métastases cérébrales | 5FU-LV-irinotécan vs 5FU-LV | **62 % vs 34 %; p < 0,001** | 3 % vs 7 % |
| Colucci et coll. 2005 [408] | 360 | lésions métastatiques mesurables<br>pas de métastases cérébrales | FOLFOX4 vs FOLFIRI | 34 % vs 31 %; p = 0,64 | 4,4 % vs 5,1 % |
| Tournigand et coll. 2004 [409] | 226 | métastases non résécables<br>au moins une lésion ≥ 2 cm<br>pas de métastases cérébrales | FOLFOX6 vs FOLFIRI | 54 % vs 56 %; p = NS | **22 % vs 9 % (p = 0,02)**<br>R0 : 13 % vs 7 %; p = 0,26 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

### Cétuximab

**Bien que certaines études aient montré que la combinaison cétuximab et chimiothérapie peut augmenter le taux de réponse et parfois même le taux de résécabilité, l'étude New EPOC a récemment démontré que cette pratique n'apporte pas d'avantages et serait même délétère pour les patients chez qui une résection des métastases hépatiques est envisagée.**

Petrelli et coll. ont publié, en 2011, une méta-analyse comprenant 6 études *randomisées* (n = 3 254) ayant évalué l'efficacité du cétuximab ou du panitumumab comparativement au traitement standard (FOLFOX, FOLFIRI ou meilleurs soins de soutien) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut KRAS de type sauvage [410]. Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse avec les anti-EGFR a été démontrée dans la population globale (RR = 1,69 [IC 95 % : 1,20-2,38]; p = 0,003), en première intention de traitement (RR = 1,24 [IC 95 % : 1,04-1,48]; p = 0,02) et en deuxième intention et plus (RR = 10,94 [IC 95 % : 1,55-77,11]; p = 0,02). Une deuxième méta-analyse comprenant 6 études *randomisées* (n = 2 996) a corroboré ces résultats chez les patients ayant un statut KRAS de type sauvage (taux de réponse objective : 53 % contre 40 %; OR = 1,77 [IC 95 % : 1,52-2,06]; p < 0,00001), mais pas chez ceux ayant un statut KRAS muté (OR = 1,19 [IC 95 % : 0,99-1,43]; p = 0,06) [411].

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

La proportion de patients qui ont pu bénéficier d'une résection des métastases à la suite d'un traitement de première intention avec le cétuximab dans des études de phase III est présentée dans le tableau suivant.

| Étude | n | Traitement | Taux de réponse | % résection des métastases |
|---|---|---|---|---|
| NORDIC-VII [412] | 566 | FLOX + cétuximab vs FLOX | 49 % vs 41 %<br>OR = 1,35 (IC 95% : 0,90-2,02); p = 0,15 | 11 % vs 8 %<br>OR = 1,56 (IC 95 % : 0,77-3,16); p = 0,21 |
| | KRAS WT : 303 | | 46 % vs 47 %<br>OR = 0,96 (IC 95 % : 0,55-1,69); p = 0,89 | |
| MRC COIN [220] | KRAS WT : 729 | Oxaliplatine + (5FU-LV ou capécitabine) + cétuximab vs oxaliplatine + (5FU-LV ou capécitabine) | 64 % vs 57 %<br>OR = 1,35 (IC 95 % : 1,00-1,82); p = 0,049 | métastases hépatiques seulement :<br>15 % (13/87) vs 13 % (12/91); p = 0,74 |
| CRYSTAL [245, 413] | 1 198 | FOLFIRI + cétuximab vs FOLFIRI | **46,9 % vs 38,7 %**<br>**OR = 1,40 (IC 95 % : 1,12-1,77); p = 0,004** | **7 % vs 3,7 %**<br>**R0 : 4,8 % vs 1,7 %**<br>**OR = 3,02 (IC 95 % : 1,45-6,27); p = 0,002** |
| | KRAS WT : 666 | | **57,3 % vs 39,7 %**<br>**OR = 2,07 (IC 95% : 1,52-2,83); p < 0,001** | **7,9 % vs 4,6 %**<br>**R0 :5,1 % vs 2 %**<br>**OR = 2,65 (IC 95 % : 1,08-6,49); p = 0,03** |
| OPUS [414] | 337 | FOLFOX4 + cétuximab vs FOLFOX4 | 46 % vs 36 %<br>OR = 1,52 (IC 95% :0,98-2,36); p = 0,06 | R0 : 4,7 % vs 2,4 % |
| | KRAS WT : 134 | | **61 % vs 37 %**<br>**OR = 2,54 (IC 95 % : 1,24-5,23); p = 0,01** | R0 : 9,8 % vs 4,1 % |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Folprecht et coll. ont publié, en 2010, l'étude de phase II *randomisée* CELIM, dont l'objectif était de comparer un traitement néoadjuvant à base de cétuximab combiné au FOLFOX6 ou au FOLFIRI chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques non résécables (techniquement non résécables ou ≥ 5 métastases) (n = 114) [415]. Les patients présentant des métastases synchrones étaient admissibles si la tumeur primaire avait été réséquée avant la chimiothérapie. Un taux de réponse objective de 62 % a été observé pour toute la population. Ce taux a été de 68 % pour la combinaison FOLFOX6-cétuximab et de 57 % pour le FOLFIRI-cétuximab (OR = 1,62 [IC 95 % : 0,74-3,59]; p = 0,23). Chez les patients présentant une tumeur avec un statut KRAS de type sauvage (n = 67), le taux de réponse objective a été de 70 %. Le taux de résection R0 a été de 34 % dans la population globale, de 38 % avec le traitement FOLFOX6-cétuximab et de 30 % avec le traitement FOLFIRI-cétuximab. Un nombre médian de 8 cycles (variant de 4 à 27) de chimiothérapie ont été administrés avant la chirurgie. Selon une révision post-traitement, chez 60 % des patients, on a jugé que la tumeur était résécable à la suite de la chimiothérapie comparativement à 32 % des patients lors de l'entrée dans l'étude (p < 0,0001). L'obtention d'une réponse à la chimiothérapie a été significativement associée à la conversion vers la résécabilité, mais pas au nombre de métastases, à une résection hépatique antérieure, au groupe de traitement ou à la non-résécabilité technique.

L'étude New EPOC présentée au congrès de l'ASCO 2013 a montré que l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie n'apporte pas d'avantages lorsqu'une résection des métastases est envisagée [392]. Un total de 272 patients présentant des métastases hépatiques opérables avec un gène KRAS de type sauvage ont été aléatoirement désignés pour recevoir une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine avec ou sans cétuximab pendant 12 semaines avant et 12 semaines après la chirurgie. Les patients ayant reçu antérieurement un traitement adjuvant avec de l'oxaliplatine pouvaient recevoir de l'irinotécan et du 5-FU. L'étude a été arrêtée après avoir atteint les critères de futilité prédéfinis. Après 45,3 % des événements attendus (96/212), la survie sans progression a été significativement plus courte chez les patients traités avec le cétuximab (médiane : 14,8 contre 24,2 mois, HR = 1,5 [IC 95 % : 1,00-2,25]; p < 0,048). Les résultats excluant les 23 patients traités avec de l'irinotécan ont été similaires (médiane : 15,2 contre 24,2 mois, HR = 1,57 [IC 95 % : 1,01-2,41]; p < 0,043). **Cette étude suggère donc que l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie serait délétère pour les patients chez qui une résection des métastases hépatiques est envisagée.**

### Bévacizumab

**Le bévacizumab peut être combiné à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines dans l'objectif d'augmenter la réponse. L'avantage de cette approche aux fins d'augmenter les probabilités de résécabilité n'est toutefois pas démontré.**

Les résultats issus d'études *randomisées* ayant évalué le bévacizumab en première intention de traitement sont discordants concernant le taux de réponse à la chimiothérapie. Les principaux résultats de ces études sont détaillés dans le tableau suivant.

| Étude | n | Traitement | Taux de réponse | % résection des métastases |
|---|---|---|---|---|
| Hurwitz et coll. 2004 [416] | 813 | IFL + bévacizumab vs IFL | **45 % vs 35 %; p = 0,004** | ---- |
| Kabbinavar et coll. 2005 [417] | 209 | FU-LV + bévacizumab vs FU-LV | 26 % vs 15 %; p = 0,06 | ---- |
| Saltz et coll. 2008 [358] | 1 401 | (XÉLOX ou FOLFOX4) + bévacizumab vs (XÉLOX ou FOLFOX4) seul | 47 % vs 49 %<br>OR = 0,90 (IC 95 % : 0,71-1,14); p = 0,31 | **8,4 % vs 6,1 %** |
| Stathopoulos et coll. 2010 [418] | 333 | 5FU-LV-irinotécan + bévacizumab vs 5FU-LV-irinotécan | 37 % vs 35 % | ---- |
| Giantonio et coll. 2007 [419] | 829 | FOLFOX4 + bévacizumab vs FOLFOX4 | **23 % vs 9 %; p < 0,0001** | ---- |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Macedo et coll. ont publié, en 2012, une méta-analyse comprenant 6 études *randomisées* ayant toutefois démontré que l'ajout du bévacizumab ne permettait pas d'augmenter de façon significative le taux de réponse globale (OR = 1,12; [IC 95 % : 0,94-1,33]; p = 0,21) [420].

FOLFOXIRI

**Le FOLFOXIRI avec ou sans bévacizumab est également une option de traitement pour les patients en bonne condition.**

La proportion de patients qui ont pu bénéficier d'une résection des métastases à la suite d'un traitement de première intention avec le FOLFOXIRI d'après des études de phase III est présentée dans le tableau suivant.

| Étude | n | Traitement | Taux de réponse | % résection des métastases |
|---|---|---|---|---|
| Falcone et coll. 2007 [421] | 244 | FOLFOXIRI vs FOLFIRI | **60 % vs 34 %; p < 0,0001**<br>**HR = 2,8 (IC 95 % : 1,7-4-8); p < 0,001** | **R0 : 15 % vs 6 %; p = 0,03**<br>**HR = 0,31 (IC 95 % : 1,2-7,9); p = 0,02**<br>**métastases hépatiques seulement : R0 :36 % vs 12 %; p = 0,02** |
| Souglakos et coll. 2006 [422] | 283 | FOLFOXIRI vs FOLFIRI | 4 3% vs 33,6 %; p = 0,17 | 10 % vs 4 %; p = 0,08 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Au congrès de l'ASCO de 2013 portant sur les cancers gastro-intestinaux, Loupakis et coll. ont présenté les résultats d'une étude de phase III ayant comparé le FOLFOXIRI + bévacizumab au FOLFIRI + bévacizumab comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (n = 508) [423]. Le traitement FOLFOXIRI + bévacizumab a été associé à une augmentation du taux de réponse (64 % contre 53 %; p = 0,02) de même qu'à une amélioration de la survie sans progression (médiane : 11,9 contre 9,5 mois; HR = 0,72 [IC 95 % : 0,59-0,87]; p = 0,001) comparativement à la combinaison FOLFIRI + bévacizumab. Le traitement comprenant le FOLFOXIRI a été associé à davantage de neutropénie (49 % contre 20 %), de diarrhée (18 % contre 10 %), de stomatite (8 % contre 4 %) et de neurotoxicité périphérique (5 % contre 0 %), toutes de grades 3 et 4.

L'ESMO recommande que, lorsque l'objectif du traitement est la conversion à la résécabilité, le régime de chimiothérapie d'induction le plus actif, qui

permet la plus grande régression tumorale chez le plus grand nombre de patients, devrait être sélectionné dès le départ [75]. Le 5-FU-leucovorin en combinaison avec l'irinotécan ou l'oxaliplatine a été reconnu pour faciliter la résection des métastases hépatiques chez pas moins de 40 % des patients initialement non candidats à la résection, et ce, en fonction des critères d'inclusion des études. Toutefois, entre 75 % et 80 % de ces patients ont présenté une récidive à l'intérieur de deux ans. Les données émergentes suggèrent que l'addition d'un agent biologique à un doublet ou un triplet de chimiothérapie pourrait augmenter l'efficacité du traitement dans le cas de métastases limitées au foie. Le FOLFOXIRI a, quant à lui, été associé à un taux de résection R0 de 36 % chez des patients ayant une maladie limitée au foie. Aucune donnée issue d'études *randomisées* ne permet de comparer directement un doublet de chimiothérapie combiné au bévacizumab ou à un anti-EGFR, quoique les anti-EGFR semblent plus efficaces en ce qui a trait à la régression tumorale et à la résécabilité secondaire que le bévacizumab chez les patients ayant un statut KRAS de type sauvage. Le FOLFOXIRI pourrait être une solution de rechange par rapport à la combinaison FOLFOX/FOLFIRI-anti-EGFR et il est l'option préférée si les anti-EGFR ne sont pas disponibles ou dans les cas de tumeurs présentant la mutation du gène KRAS (données probantes de niveau II, recommandation de grade B). Un triplet de chimiothérapie ou la combinaison FOLFIRI/FOLFOX-cétuximab/panitumumab pourraient être les options préférées pour les tumeurs ayant un statut KRAS de type sauvage (données probantes de niveau II, recommandation de grade B). La combinaison FOLFOXIRI-bévacizumab semble être généralement encore plus active.

Le NCCN mentionne que, en contexte métastatique, n'importe quel protocole de chimiothérapie actif peut être utilisé afin de convertir une tumeur non résécable en tumeur résécable, puisque l'objectif n'est pas spécifiquement l'éradication de la maladie micrométastatique, mais plutôt l'obtention de la régression optimale des métastases visibles [74]. Un point qu'il est important de considérer est que les protocoles à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan peuvent causer des dommages hépatiques sinusoïdaux et une stéatohépatite, respectivement. Pour limiter le développement d'hépatotoxicité, il est recommandé d'effectuer la chirurgie le plus tôt possible après que la tumeur sera devenue résécable. Lorsqu'une chimiothérapie pour une tumeur initialement non résécable est planifiée, le NCCN recommande une réévaluation chirurgicale deux mois après le début de la chimiothérapie. Les patients qui continuent à recevoir une chimiothérapie devraient être réévalués tous les deux mois par la suite.

### Chirurgie d'emblée pour les métastases hépatiques résécables

**Les experts sont d'avis que, dans certains cas où les métastases hépatiques sont petites et limitées, la chirurgie d'emblée est une solution de rechange par rapport à la chimiothérapie néoadjuvante (rencontre consensus de 2012). Dans ce cas, un traitement adjuvant devrait toutefois être administré après la résection des métastases.**

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Lehmann et coll. recommandent, sur la base d'une revue systématique publiée en 2012, de privilégier la chimiothérapie adjuvante à la chimiothérapie néoadjuvante pour le traitement des métastases limitées au foie clairement résécables compte tenu de l'absence d'un avantage de survie démontré avec le traitement néoadjuvant [424]. En effet, bien que l'étude EORTC 40983 ait démontré un avantage de survie sans progression avec une chimiothérapie néoadjuvante, celle-ci a été comparée à la chirurgie seule plutôt qu'à une chimiothérapie adjuvante. Les études rétrospectives répertoriées dans le cadre de cette revue systématique ont démontré l'absence d'avantage de survie globale avec la chimiothérapie néoadjuvante chez cette population. Une survie favorable était toutefois observée avec la chimiothérapie néoadjuvante lorsque les patients qui présentaient une progression de la maladie en traitement étaient exclus des analyses. Les auteurs concluent que l'avantage le plus important de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients ayant des métastases hépatiques d'emblée résécables est probablement d'identifier et de sélectionner les patients ayant une biologie tumorale favorable.

L'ESMO mentionne que, comme traitement standard, les patients admissibles à une résection des métastases devraient recevoir un traitement périopératoire (3 mois - résection - 3 mois) [75]. Cette approche est démontrée pour le FOLFOX et chez la population incluse dans l'étude EORTC 40983 (jusqu'à 4 métastases hépatiques, pas de maladie extra-hépatique, pas de traitement antérieur avec l'oxaliplatine) (données probantes de niveau II, recommandation de grade B). Les patients ayant eu un échec à l'intérieur de 12 mois suivant une chimiothérapie adjuvante comprenant de l'oxaliplatine ne devraient pas recevoir de FOLFOX, mais plutôt un autre traitement actif (p. ex. FOLFIRI) selon le même mode périopératoire ou bénéficier d'une chirurgie immédiate, si cela est possible (données probantes de niveau IV, recommandation de grade C). Chez les patients présentant un bon pronostic et une seule métastase hépatique de petite taille (< 2 cm), une chirurgie d'emblée pourrait être considérée étant donné que la lésion pourrait ne plus être visible à la chirurgie si elle répond bien à la chimiothérapie. Dans ces cas, une chimiothérapie postopératoire avec le FOLFOX pour 6 mois est recommandée (données probantes de niveau III, recommandation de grade B).

Le NCCN recommande de considérer l'administration d'une combinaison active de chimiothérapie systémique pour une durée de traitement périopératoire totale de 6 mois chez la plupart des patients ayant des métastases résécables au foie ou au poumon afin d'augmenter la probabilité que la maladie résiduelle microscopique soit éradiquée [232]. Le choix de la chimiothérapie en préopératoire et en postopératoire dépend d'un certain nombre de facteurs comprenant les chimiothérapies antérieures reçues de même que les taux de réponse et la toxicité propre à chaque traitement. Les traitements recommandés sont les mêmes qu'en situation de maladie avancée ou métastatique : FOLFOX, FOLFIRI, Xélox, 5-FU-leucovorin, capécitabine ou FOLFOXIRI. La séquence optimale de chimiothérapie n'est toutefois pas clairement définie. Les patients ayant une tumeur résécable peuvent bénéficier d'une résection des métastases hépatiques

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

d'emblée suivie d'une chimiothérapie postopératoire ou, alternativement, une chimiothérapie périopératoire (néoadjuvante et postopératoire) peut être utilisée. Les avantages potentiels du traitement néoadjuvant incluent un traitement précoce des micrométastases, l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie et l'épargne d'un traitement local chez les patients chez qui la maladie progresse rapidement, alors que les inconvénients potentiels incluent la perte de la fenêtre d'opportunité pour la résection à cause de la progression de la maladie ou de l'obtention d'une réponse complète qui rendent difficile de repérer la région où doit être faite la résection. Afin d'éviter le développement d'hépatotoxicité, la période néoadjuvante est habituellement limitée à 2 ou 3 mois et les patients devraient être surveillés étroitement par une équipe multidisciplinaire.

**Approches chirurgicales**

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

Séquence de la chirurgie de la tumeur primaire en présence de métastases hépatiques synchrones

Résection des métastases hépatiques suivie d'une résection différée de la tumeur primaire (stratégie inversée)

Résection simultanée de la tumeur primaire et des métastases hépatiques

Résection hépatique en deux temps

Résection des métastases pulmonaires et hépatiques

Résection extra-hépatique

Résection R1

Récidive et seconde résection

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

### Séquence de la chirurgie de la tumeur primaire en présence de métastases hépatiques synchrones

**Les experts sont d'avis que le choix de la stratégie chirurgicale dépend de plusieurs facteurs et qu'il doit être effectué au cas par cas en équipe multidisciplinaire (rencontre consensus de 2012).**

Le NICE recommande de préconiser un traitement pour contrôler les symptômes si le patient présente une tumeur primaire symptomatique [425]. Si à la fois la tumeur primaire et les métastases sont considérées comme résécables, la décision d'effectuer les chirurgies simultanément ou de façon séquentielle devrait être prise en équipe multidisciplinaire et en consultant le patient.

Le NCCN mentionne que les patients présentant des métastases hépatiques résécables en présence de la tumeur primaire devraient avoir une résection à visée curative des deux sites [74]. La tumeur primaire et les métastases peuvent être réséquées en une seule opération ou de façon séquentielle selon la complexité de l'hépatectomie ou de la colectomie, des comorbidités, de la *surgical exposure* et d'après l'expertise du chirurgien.

### Résection des métastases hépatiques suivie d'une résection différée de la tumeur primaire (stratégie inversée)

Mentha et coll. ont publié, en 2006, les résultats d'une étude portant sur une cohorte de 20 patients atteints d'un cancer du côlon (n = 9) ou du rectum (n = 11) avec des métastases hépatiques synchrones, qui avaient eu une chimiothérapie néoadjuvante (2 à 6 cycles de 5-FU/capécitabine, d'oxaliplatine et d'irinotécan) suivie de la résection des métastases hépatiques, puis de la résection de la tumeur primaire entre 3 et 8 semaines après la chirurgie hépatique (stratégie inversée) [426]. Les patients devaient être âgés de moins de 70 ans, avoir un statut de performance inférieur à 2, une tumeur primaire non occlusive, au moins 2 métastases hépatiques, au moins 2 segments hépatiques sans tumeur, pas plus de 3 métastases pulmonaires résécables et aucun autre site métastatique (y inclus les ganglions du pédicule hépatique et de la région cœliaque). Les taux de survie globale à 1, 2, 3 et 4 ans après le début du traitement ont été respectivement de 85 %, 79 %, 71 % et 56 %. La survie globale médiane a été de 46 mois. Seize patients ont complété le traitement (suppression des métastases hépatiques et des tumeurs colorectales) et le taux de résécabilité a été de 80 %. Les auteurs concluent que cette stratégie a permis d'obtenir des taux de survie supérieurs à ceux observés dans les données publiées pour les patients atteints d'une maladie similaire.

Mentha et coll. ont publié, en 2008, les résultats d'une étude portant sur une cohorte de 35 patients atteints d'un cancer avancé du côlon (n = 22) ou du rectum (n = 13) avec des métastases hépatiques synchrones et qui avaient eu une chimiothérapie néoadjuvante (3 à 6 cycles d'oxaliplatine, d'irinotécan, de 5-FU/leucovorin) suivie de la résection des métastases hépatiques, puis de la résection de la tumeur primaire 4 à 6 semaines après la chirurgie hépatique (stratégie inversée) [427]. Deux à trois cycles de chimiothérapie supplémentaires ont été administrés à la suite de

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

l'opération. Les patients devaient être âgés de moins de 70 ans, avoir un statut de performance inférieur à 2, une tumeur primaire non occlusive et au moins 2 segments hépatiques sans tumeur. L'absence de métastases extra-hépatiques ou la présence de métastases extra-hépatiques pouvant être réséquées étaient permises (poumon, ganglions lymphatiques). Cinq patients n'ont pas complété le programme (un décès, trois progressions, une disparition des métastases hépatiques). Trente patients ont complété le traitement (résection hépatique R0) sans complication majeure. Les taux de survie globale à 1, 2, 3, 4 et 5 ans après le début du traitement ont été respectivement de 100 %, 89 %, 60 %, 44 % et 31 %. La survie globale médiane a été de 44 mois.

### Résection simultanée de la tumeur primaire et des métastases hépatiques

**Une majorité d'experts ont affirmé préconiser la résection simultanée de la tumeur primaire et des métastases hépatiques lorsque la tumeur est localisée au côlon droit (rencontre consensus 2012). En effet, la résection d'une tumeur au côlon droit est plus complexe lorsqu'une hépatectomie a été pratiquée au préalable.**

Chen et coll. ont publié, en 2011, une méta-analyse visant à comparer l'efficacité et l'innocuité d'une chirurgie simultanée par rapport à la chirurgie séquentielle pour la résection des métastases hépatiques synchrones [428]. Quatorze études rétrospectives comparatives (n = 2 204) ont été incluses. Comparativement à la chirurgie séquentielle, la chirurgie combinée a été associée à une durée opératoire (p = 0,16) et des pertes sanguines intra-opératoires (p = 0,10) similaires, mais à un séjour hospitalier plus court (différence de moyenne pondérée : -4,77 [IC 95 % : -7,26 à -2,28]; p < 0,01) et à un taux de morbidité plus faible (OR = 0,71 [IC 95 % : 0,57-0,88]; p = 0,002). Le taux de survie globale n'a pas été différent entre les deux groupes à 1 an (OR = 0,77 [IC 95 % : 0,51-1,16]; p = 0,21), à 3 ans (OR = 1,12 [IC 95 % : 0,85-1,47]; p = 0,43) et à 5 ans (OR = 1,14 [IC 95 % : 0,86-1,50]; p = 0,37).

Hillings et Wille Jorgensen ont publié, en 2009, une revue systématique qui a répertorié seize études rétrospectives comparant la chirurgie simultanée à la chirurgie séquentielle pour la résection des métastases hépatiques synchrones [429]. La chirurgie séquentielle a été généralement préférée à la chirurgie combinée dans les cas de tumeurs primaires localisées au côlon gauche ou de présence de métastases plus larges, plus nombreuses ou bilobaires.

Martin et coll. ont publié, en 2009, une étude rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité d'une chirurgie simultanée (n = 70) ou séquentielle (n = 160) pour la résection de métastases hépatiques synchrones [430]. Le taux de complications a été similaire dans les deux groupes (56 % contre 55 % ; p = 0,24). Les auteurs concluent qu'une résection simultanée réduit globalement le séjour à l'hôpital sans différence de morbidité, de mortalité ou de gravité des complications par rapport à la résection séquentielle. Une résection simultanée est une option acceptable chez les patients ayant des métastases synchrones colorectales pouvant être réséquées.

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Reddy et coll. ont publié, en 2007, une étude rétrospective comparant l'efficacité et l'innocuité d'une chirurgie simultanée (n = 135) ou séquentielle (n = 475) pour la résection de métastases hépatiques synchrones [431]. Les taux de mortalité (1 % contre 0,5 %) et de morbidité sévère (14,1 % contre 12,5 %) ont été similaires après une résection colorectale et une hépatectomie mineure simultanée par rapport à une hépatectomie mineure isolée (p > 0,05). Une augmentation de la mortalité (8,3 % contre 1,4 % ; p < 0,05) et de la morbidité sévère (36,1 % contre 15,1 % ; p < 0,05) a été observée en cas d'hépatectomie majeure. La présence de morbidité grave observée après la résection simultanée a été supérieure lors d'hépatectomies majeures (36,1 % contre 17,6 % ; p = 0,05); aucune différence n'a été observée lors d'hépatectomies mineures (14,1 % contre 10,5 % ; p > 0,05). Une hépatectomie majeure a été un facteur de morbidité sévère pour les résections simultanées (HR = 3,4; p = 0,008). Les auteurs concluent qu'une résection simultanée dans le cas de métastases hépatiques colorectales mineures est sécuritaire et qu'elle devrait être réalisée chez la plupart des patients atteints de métastases hépatiques synchrones. En raison d'un risque accru de morbidité sévère, la prudence est de mise avant d'effectuer une résection simultanée dans le cas de métastases hépatiques majeures.

Martin et coll. ont publié, en 2003, une étude rétrospective comparant l'efficacité d'une chirurgie simultanée (n = 134) ou séquentielle (n = 106) pour la résection de métastases hépatiques synchrones [432]. Les complications ont été moins fréquentes lors de la résection simultanée (49 % contre 67 % ; p < 0,003). La mortalité périopératoire a été similaire dans les deux groupes (n = 3). Les auteurs concluent que la résection des métastases du côlon et du foie est sûre et efficace chez les patients ayant des métastases synchrones colorectales pouvant être réséquées.

### Résection hépatique en deux temps

**Les experts du Québec sont en majorité d'avis que la résection hépatique en deux temps peut être effectuée en présence de métastases bilatérales et, dans une moindre mesure, en fonction de la localisation des métastases hépatiques (rencontre consensus de 2012).**

La résection hépatique en deux temps peut être utilisée chez les patients ayant des métastases hépatiques bilatérales, qui ne peuvent subir une résection tumorale complète ni une résection de la tumeur combinée à une procédure d'ablation locale (chirurgie et thermofréquence) en raison du risque d'insuffisance hépatique postopératoire [433]. La résection en deux temps est une intervention potentiellement curative [434].

Les résultats des principales études sur le sujet sont présentés dans le tableau suivant [435].

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

| Étude | n | Survie globale médiane (mois) | Survie globale à 3 ans | Survie globale à 5 ans | Survie médiane sans progression (mois) | Échec du traitement (mois) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Narita et coll. 2011 [434] | 79 | 40 | 59 % | 32 % | 9 | 19 |
| Tsim et coll. 2011 [436] | 38 | 35 | 50 % | ---- | 18 | 29 |
| Muratore et coll. 2012 [437] | 47 | 38 | 65 % | ---- | 8 | 12 |
| Brouquet et coll. 2011 [438] | 65 | ---- | 84 % | 64 % | ---- | 25 |
| Tsai et coll. 2010 [439] | 65 | 36 | 58 % | ---- | ---- | 10 |
| Karoui et coll. 2010 [440] | 33 | ---- | 80 % | 48 % | 8 | 25 |
| Pamecha et coll. 2008 [441] | 14 | 33 | 70 % | 70 % | 12 | 10 |
| Wicherts et coll. 2008 [442] | 59 | 42 | 60 % | 42 % | 18 | 11 |
| Togo et coll. 2005 [443] | 11 | 18 | 45 % | ---- | ---- | ---- |
| Lygidakis et coll. 2004 [444] | 62 | 66 | ---- | ---- | ---- | ---- |
| Médiane | 42 | 37 | 60 % | 48 % | 11 | 16 |

La décision d'opérer en une ou deux étapes dépend de la quantité et de la qualité de tissu hépatique normal [374].

Résection des métastases pulmonaires et hépatiques

**La résection de métastases pulmonaires et hépatiques peut prolonger la survie de certains patients (facteurs pronostiques : niveau de CEA normal, métastases pulmonaires et hépatiques limitées, âge du patient). Les experts du Québec sont d'avis qu'une résection des métastases pulmonaires est possible en présence de métastases hépatiques résécables (rencontre consensus de 2012). En raison de leur complexité, ces cas devraient être discutés dans les comités de thérapie du cancer.**

Jusqu'à tout récemment, la mise en cause de plus d'un organe dans un cas de cancer colorectal reflétait une dissémination tumorale systémique et était considérée comme une contre-indication à la chirurgie. Plusieurs rapports ont observé une amélioration de la survie globale après la résection des métastases pulmonaires et hépatiques. Neuf études non *randomisées* portant sur plus de 30 patients ont analysé la résection des métastases hépatiques et pulmonaires dans la dernière décennie. Cette

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

approche chirurgicale a permis d'obtenir un taux de survie à 5 ans entre 11 % et 61 %. Les principaux résultats des études répertoriées sont présentés dans le tableau suivant.

| Étude | n | Âge moyen (ans) | Métastases | | Survie globale à 5 ans | Survie globale médiane (mois) | Facteur pronostique |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Hépatiques | Pulmonaires | | | |
| Regnard et coll. 1998 [445] | 43 | 54 | 25 uniques<br>18 multiples | 13 uniques<br>28 multiples | 11 % | 19 | Niveau de CEA normal |
| Kobayashi et coll. 2007 [446] | 47 | 59 | 30 uniques<br>17 multiples | 21 uniques<br>26 multiples | 31 % | 28 | Métastase pulmonaire unique |
| Headrick et coll. 2001 [447] | 58 | 59 | 33 uniques<br>26 multiples | 31 uniques<br>27 multiples | 30 % | 36 | Niveau de CEA normal |
| Shah et coll. 2006 [448] | 39 | 54 | 31 uniques<br>8 multiples | 24 uniques<br>15 multiples | ---- | 42 | Aucun |
| Miller et coll. 2007 [449] | 131 | 60 | 65 uniques<br>66 multiples | 68 uniques<br>63 multiples | 32 % | 40 | Métastase hépatique unique, âge < 55 ans |
| Lee et coll. 2008 [450] | 32 | 61 | 22 uniques<br>10 multiples | 21 uniques<br>11 multiples | 61 % | ---- | Aucun |
| Neeff et coll. 2009 [451] | 44 | 58 | ---- | ---- | 27 % | ---- | Première métastase détectée au foie |
| Brouquet et coll. 2011 [452] | 112 | 55 | ---- | 57 uniques<br>55 multiples | 50 % | 58 | Niveau de CEA normal |
| Nojiri et coll. 2011 [453] | 31 | 63 | ---- | ---- | 44 % | ---- | Nombre de métastases hépatiques < 3 |

*CEA : carcinoembrionic antigen.*

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

### Résection extra-hépatique

**La résection extra-hépatique a traditionnellement été considérée comme une contre-indication à la résection hépatique [267, 454-456]. Les experts du Québec sont divisés sur la question (rencontre consensus de 2012). Une résection de métastases hépatiques concomitante à une chirurgie des métastases extra-hépatiques peut être effectuée chez des patients sélectionnés et elle peut permettre d'obtenir des résultats oncologiques supérieurs à ceux de l'absence de traitement chirurgical.**

**Une revue systématique publiée en 2012 a évalué l'efficacité clinique et l'innocuité d'une hépatectomie combinée à une résection dans le cas d'une maladie extra-hépatique** [457]. Le taux de mortalité médiane a été évalué à 0,75 % [448, 458-466]. Le taux de complications postopératoires observé a été de 28 % [458, 460-462, 464, 466, 467]. Un total de 6 études ont rapporté une survie médiane sans progression de 12 mois [458, 461, 464, 465, 467, 468]. La survie globale médiane a été évaluée à 30 mois [341, 458, 460-465, 467-477]. La survie globale médiane à 5 ans a été évaluée à 19 % [458, 460, 461, 463-465, 467-469, 471, 472, 476-478]. Quatre études ont rapporté une survie à 5 ans de 25 % chez des patients ayant eu une hépatectomie R0 avec une résection extra-hépatique [458, 461, 464, 478].

La survie a aussi été examinée en fonction du site des métastases extra-hépatiques. Les patients atteints d'un cancer colorectal chez qui on a réséqué des métastases hépatiques et pulmonaires ont eu une survie globale médiane de 41 mois, un taux de survie à 3 ans de 60 % et à 5 ans de 27 % [458, 460, 461, 463, 465, 467, 469, 476, 477]. Une survie globale médiane de 25 mois et un taux de survie à 3 ans de 33 % et à 5 ans de 17 % ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer colorectal ayant subi une hépatectomie en raison de métastases hépatiques et dans les ganglions lymphatiques porto-caves [341, 458, 459, 461, 462, 464, 465, 467, 469, 472, 475]. Finalement, une survie globale médiane de 25 mois et un taux de survie de 28 % à 3 ans et de 8 % à 5 ans ont été rapportés chez des patients ayant subi une hépatectomie en raison de métastases hépatiques et de la présence de métastases péritonéales [458, 459, 461, 465, 467, 469].

Une hépatectomie avec la résection de métastases sur plus d'un site extra-hépatique est rarement effectuée. À cet égard, 6 publications ont rapporté une survie globale médiane de 17 mois, un taux de survie globale médiane à 3 ans de 25 % et de 7 % à 5 ans [458, 459, 461, 464, 465, 469].

Une résection des métastases hépatiques concomitante avec une résection des métastases extra-hépatiques peut être tentée chez des patients sélectionnés à qui une hépatectomie R0 et une résection complète des métastases extra-hépatiques peuvent s'appliquer [457].

### Résection R1

**Le statut des marges chirurgicales est un facteur pronostique pour la survie à long terme. L'obtention d'une marge de résection sans tumeur (1 cm) pour une résection hépatique à visée curative est importante pour optimiser les chances de survie à long terme.** Une telle marge est généralement obtenue chez seulement 34 % à 47 % des patients [260, 265, 268].

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Plusieurs études ont évalué l'impact de l'obtention de marges positives (R1) sur la survie globale [260-266]. À l'exception de l'une d'entre elles, elles ont toutes démontré une corrélation entre la présence d'une marge de résection R1 et une survie globale réduite. En effet, la survie globale à 5 ans a varié de 37 % à 64 % chez les patients ayant eu une résection R0 et de 0 % à 57 % chez ceux ayant eu une résection R1. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

| Étude | n | Survie globale à 5 ans | | Survie globale médiane (mois) | | Valeur p |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | R0 | R1 | R0 | R1 | |
| Cady et coll. 1998 [260] | 244 | ---- | | 18* | 9* | < 0,05 |
| Choti et coll. 2002 [261] | 226 | ---- | | 46 | 24 | 0,04 |
| de Haas et coll. 2008 [262] | 436 | 61 % | 57 % | 77 | 84 | 0,27 |
| Fong et coll. 1999 [263] | 1001 | 37 % | 20 % | 45 | 23 | 0,0001 |
| Nuzzo et coll. 2008 [264] | 185 | 39 % | 0 % | 48 | 22 | 0,01 |
| Pawlik et coll. 2005 [265] | 557 | 64 % | 17 % | ---- | ---- | 0,01 |
| Steele et coll. 1991 [266] | 87 | ---- | | 37 | 21 | < 0,01 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*
**survie sans maladie*

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

Plusieurs études ont rapporté que l'obtention d'une marge de résection R1 est associée à une augmentation du risque de récidive [260, 264, 265, 267-269]. Globalement, le taux de récidive locale a varié de 3 % à 8 % chez les patients ayant une marge R0 et de 9 % à 55 % à la suite d'une résection avec une marge R1. De même, le taux de récidive hépatique a été plus élevé suivant une résection R1 (22 % à 78 % contre 14 % à 38 %). Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

| Étude | n | Taux de récidive locale | | Valeur p | Taux de récidive hépatique | | Valeur p |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | R0 | R1 | | R0 | R1 | |
| Cady et coll. 1998 [260] | 244 | ---- | | ---- | 23 % | 43 % | 0,03 |
| de Haas et coll. 2008 [262] | 436 | 8 % | 9 % | 0,72 | 17 % | 28 % | 0,004 |
| Nuzzo et coll. 2008 [264] | 185 | 4 % | 55 % | < 0,01 | 27 % | 78 % | < 0,01 |
| Pawlik et coll. 2005 [265] | 557 | 3 % | 11 % | 0,003 | 14 % | 22 % | ---- |
| Hughes et coll. 1986 [267] | 607 | ---- | | ---- | 28 % | 31 % | < 0,05 |
| Kukodo et coll. 2002 [268] | 183 | 6 % | 20 % | ---- | ---- | ---- | ---- |
| Wakai et coll. 2008 [269] | 90 | 3 % | 30 % | 0,001 | ---- | ---- | ---- |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Cardona et coll. ont publié, en 2013, une analyse univariée indiquant la qualité des marges de résection comme facteur pronostique de survie globale [270]. En effet, l'obtention d'une marge de résection R1 est associée à une diminution de la survie globale (R0 contre R1; RR = 1,5 [IC 95 % : 1,15-1,92]; p < 0,005).

Certains résultats obtenus ont montré que l'obtention d'une marge positive n'avait pas d'effet sur la survie, même si les patients ayant une marge microscopique positive (R1) avaient un moins bon pronostic que les patients ayant une marge négative (R0) [479]. Adam et coll. ont rapporté un taux de survie à 5 ans de 57 % chez les patients ayant eu une résection R1

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

en comparaison à 61 % chez ceux ayant eu une résection R0 (p = 0,27) [262, 480]. Un tel résultat favorable associé à la résection R1 peut refléter divers progrès, en particulier l'utilisation de chimiothérapies plus efficaces.

Aucun impact du statut des marges sur la survie n'a été observé chez les patients ayant eu une résection R1 et répondant bien à la chimiothérapie en comparaison avec ceux qui n'y répondaient pas [262]. Une résection hépatique ne devrait pas être tentée si une résection R0 (marge négative) n'est pas jugée possible.

### Récidive et seconde résection

**La présence d'une mutation de KRAS a une valeur pronostique sur la survie globale et la survie sans récidive post-hépatectomie.**

La présence de mutations de KRAS est généralement associée à un cancer plus agressif à partir des adénomes de la tumeur primaire. Les patients présentant des mutations de KRAS ont en général un mauvais pronostic relativement à la survie globale et la survie sans récidive. Plusieurs études ont examiné la concordance pour la présence de la mutation de RAS entre la tumeur primaire et les sites métastatiques [341, 481-487]. Les taux de discordance de la mutation observés varient entre 0 et 25 % en fonction du nombre de patients, des sites métastatiques échantillonnés et de l'évolution de la maladie [13].

Récemment, il a été suggéré que la mutation de KRAS pourrait être un marqueur moléculaire pronostique potentiel de survie après une résection de métastases hépatiques en présence d'un cancer colorectal [488]. Certaines études ont démontré un rôle pronostique du statut du gène KRAS dans la prédiction de la survie sans récidive et de la survie globale [489-491].

La méta-analyse de Brudvik et coll. a analysé l'impact d'une mutation de KRAS comme valeur pronostique sur la survie globale et la survie sans récidive à la suite d'une hépatectomie [492]. Un total de 14 articles ont été retenus (n = 1 725) (tableau suivant). La mutation de KRAS a été détectée en moyenne chez 30,6 % des patients. Par ailleurs, 8 études sur 14 ont rapporté des valeurs de survie globale (n = 1 181, mutation KRAS : 27,6 %). La présence d'une mutation du gène KRAS a été associée à une survie globale plus courte en comparaison avec un KRAS sauvage (HR = 2,24 [IC 95 % 1,76 – 2,85]. Dans cette méta-analyse, 7 études sur 14 ont inclus des résultats concernant la survie sans récidive (n = 906, mutation KRAS : 28,0 %). La présence d'une mutation de KRAS a aussi été associée à une survie sans récidive plus courte en comparaison avec un KRAS sauvage (HR = 1,89 [IC 95 % 1,54 – 2,32]). Les auteurs concluent que la présence seule d'une mutation de KRAS ne devrait pas être utilisée pour exclure la possibilité d'offrir une chirurgie à des patients. Par contre, l'absence d'une mutation de KRAS pourrait encourager l'utilisation d'un traitement plus énergique chez les patients pour lesquels on hésite à faire une chirurgie (*borderline*).

### Évaluation de la valeur pronostique du KRAS dans la survie globale et la survie sans récidive post-hépatectomie

| Études | n | Mutation KRAS (%) | Thérapie préopératoire | Thérapie adjuvante | Traitement | Conclusion |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Kastrinakis et coll. (1995) [493] | 19 | 37,0 | 0 | 0 | - | Survie à court et long terme = entre KRAS sauvage et KRAS muté |
| Russo et coll. (1998) [494] | 35 | 43,0 | 0 | 0 | 5-FU | Mutation KRAS (codon 13) ↓SG<br>Aucun impact pour mutation codon 12 et codon 12 et 13 |
| Petrowsky et coll. (2001) [495] | 41 | 15,0 | n.d. | n.d. | 5-FU | Aucun effet de mutation de KRAS sur la survie globale |
| Cejas et coll. (2009) [481] | 110 | 32,0 | 0 | 110 | 5-FU +/- oxa/iri | Mutation KRAS ↓ survie sans récidive<br>Aucun impact sur la SG |
| Nash et coll. (2010) [488] | 188 | 27,0 | 16 | n.d. | 5-FU | Mutation KRAS ↓SG |
| Teng et coll. (2012)[a] [496] | 292 | 38,0 | 44 | 145 | n.d. | Aucun effet de mutation KRAS sur la survie globale |
| Stremitzer et coll. (2012) [490] | 60 | 25,0 | 60 | 60 | 5-FU + oxa + bev | Mutation KRAS ↓ survie sans récidive et ↓SG |
| Huang et coll. (2013)[a] [497] | 228 | 36,7 | 52 | 193 | n.d. | Mutation KRAS et BRAF ↓SG |
| Umeda et coll. (2013) [498] | 100 | 27,0 | 33 | 85 | 5-FU +/- oxa/iri +/- bev | Mutation KRAS ↓SG |
| Isella et coll. (2013) [499] | 64 | 33,0 | 36 | 43 | 5-FU +/- oxa/iri +/- bev | Mutation KRAS ↓ survie sans récidive |
| Vauthey et coll. (2013[b]) [491] | 193 | 17,6 | 193 | 193 | 5-FU + oxa + bev | Mutation RAS ↓SG et ↓ survie sans récidive (poumon)<br>Aucun impact sur la survie sans récidive métastase hépatique |
| Karagkounis et coll. (2013) [489] | 202 | 29,0 | 162 | 130 | n.d. | Mutation KRAS ↓ survie sans récidive et ↓SG |
| Shoji et coll. (2014) [500] | 108 | 36,1 | n.d. | n.d. | n.d. | Mutation KRAS ↓ survie sans récidive |
| Kemeny et coll. (2014) [501] | 169 | 30,2 | n.d. | 169 | 5-FU +/- oxa/iri + IAH | Mutation KRAS ↓ survie sans récidive<br>Aucun impact sur la SG |
| **Brudvik et coll. 2015 (méta-analyse) [492]** | **Survie globale: n = 1 181, HR = 2,24 (1,76 – 2,85)<br>Survie sans récidive: n = 906, 1,89 (1,54 – 2,32)** | | | | | |

*bev : bévacizumab; 5-FU : 5-fluorouracil; IAH : infusion artériel hépatique; iri : irinotecan; oxa : oxaliplatine; SG : survie globale.*
*a : Étude basée sur la même cohorte de patients.*
*b : Analyse de métastases hépatiques et pulmonaires.*

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

**Ablation par radiofréquence**

**Au moment du diagnostic initial, seulement une minorité de patients remplissent tous les critères pour une chirurgie radicale en matière de résécabilité, de fonctions hépatiques préservées et de statut de performance adéquat. Les experts sont d'avis que l'ablation par radiofréquence peut être un complément à la résection hépatique et qu'elle peut être une option de rechange quand la chirurgie n'est pas possible (rencontre consensus de 2012).**

Le CEPO a publié au mois de mars 2008 un guide sur l'utilisation de la thermodestruction par radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale [502]. La période couverte s'est étendue de janvier 1995 à novembre 2007, inclusivement. Trente-quatre (34) études ont été retenues : 23 études portant sur l'efficacité (14 études prospectives et 9 études rétrospectives) et 11 études, dont 2 revues systématiques, portant sur l'innocuité. Parmi les études portant sur l'efficacité, cinq étaient des études comparatives.

Considérant les données probantes disponibles, le Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) a recommandé :

1) que la radiofréquence soit considérée comme une option thérapeutique à visée curative en présence de métastases hépatiques isolées (c'est-à-dire sans maladie extra-hépatique) d'origine colorectale non résécables (grade de recommandation B);
2) que la radiofréquence puisse être utilisée seule ou en combinaison avec une résection hépatique pour le traitement à visée curative de métastases hépatiques isolées (c.-à-d. sans maladie extra-hépatique) d'origine colorectale non résécables (grade de recommandation B);
3) qu'en présence de métastases hépatiques d'origine colorectale résécables, l'approche thérapeutique de choix demeure la résection. Dans ce contexte, la radiofréquence seule ne devrait être envisagée que dans le cadre d'essais cliniques (grade de recommandation C);
4) qu'un traitement par radiofréquence ne soit appliqué qu'après évaluation par une équipe interdisciplinaire spécialisée en oncologie digestive (dans laquelle se trouvent notamment un chirurgien hépatique, un oncologue médical et un radiologiste d'intervention) (grade de recommandation D);
5) que cette technique ne soit appliquée que dans les centres spécialisés ayant l'expertise et les ressources techniques appropriées (grade de recommandation D).

Bien que les données pertinentes ne soient pas disponibles, le CEPO suggère tout de même, dans le cas où un traitement par radiofréquence seule est envisagé, que la voie percutanée soit privilégiée par rapport aux autres voies d'approche, à moins qu'une raison justifie l'utilisation d'une laparoscopie ou d'une laparotomie. Par ailleurs, les résultats semblent meilleurs lorsque les lésions hépatiques sont petites et peu nombreuses. Lors de la sélection des patients, le médecin traitant devrait donc tenir

compte du nombre et de la taille des lésions hépatiques présentes ainsi que de l'atteinte extra-hépatique. Finalement, le CEPO est d'avis que l'anesthésie générale ou la sédation profonde devraient être préférées à la sédation légère ou à l'anesthésie locale lors de la procédure de radiofréquence afin de limiter les complications inhérentes à la procédure et de permettre d'optimiser la qualité technique de celle-ci. Ces recommandations sont issues d'un consensus d'experts (recommandation de grade D).

En 2011, l'ablation par radiofréquence des métastases hépatiques a été rapportée comme étant une option sécuritaire potentielle en fonction de la taille, du nombre et de la localisation des lésions [503]. Des guides de pratique clinique reconnaissent que [504, 505] :

- le nombre de lésions ne doit pas être considéré comme une contre-indication à la radiofréquence, même si plusieurs centres traitent préférablement les patients ayant 5 lésions et moins;
- le meilleur taux de complétion de l'ablation a été obtenu pour les lésions d'un diamètre maximal ≤ 3 cm;
- la localisation de la tumeur peut être un problème lorsqu'elle est à la surface (blessure thermique des organes adjacents) ou lorsqu'elle est adjacente au hile hépatique ou à de gros vaisseaux sanguins.

Stang et coll. ont publié, en 2009, une revue systématique ayant démontré que la radiofréquence est associée à un taux de récidive locale variant de 5 % à 42 % avec une augmentation possible du nombre de rechutes lorsque la taille des lésions traitées était supérieure à 3 cm [506]. Les facteurs pronostiques reconnus pour une meilleure survie globale sont la présence de ≤ 3 lésions, la taille des lésions ≤ 3 cm et un niveau de CEA ≤ 200 mg/ml [506]. La radiofréquence a été utilisée en combinaison avec la résection hépatique chez un sous-groupe de patients dont les métastases étaient non résécables [507, 508]. Les principaux résultats sont détaillés dans le tableau suivant.

| Étude | n | Survie globale médiane (mois) | Survie globale à 3 ans |
|---|---|---|---|
| Kornprat et coll. 2007 [507] | 665 | 45 | 50 % |
| Pawlik et coll. 2003 [508] | 124 | 37 | 30 % |

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

**Chimioembolisation (irinotecan)**

**Les experts reconnaissent que la place de la chimioembolisation intra-artérielle avec des microbilles d'irinotécan (DEBIRI,** drug-eluting bead irinotecan**) pour le traitement des métastases non résécables est encore un traitement expérimental (rencontre consensus de 2012).**

Des études ont montré des résultats prometteurs concernant l'utilisation de DEBIRI dans le traitement des métastases hépatiques comme traitement de troisième intention ou plus chez des patients réfractaires à la chimiothérapie [509-512]. En 2011, Martin et coll. ont publié une étude multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité de 99 séances de traitement avec DEBIRI chez 55 patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques préalablement traitées avec une chimiothérapie [511]. Des événements indésirables ont été observés chez 28 % des patients. Les taux de réponse à 6 et 12 mois ont été respectivement de 66 % et de 75 %. La survie globale a été de 19 mois et la survie sans progression de 11 mois. Les auteurs ont conclu que l'utilisation du DEBIRI était sûre et efficace pour le traitement du cancer colorectal métastatique réfractaire à plusieurs traitements de chimiothérapie systémique.

En 2010, Bower et coll. ont publié une autre étude évaluant l'utilisation de DEBIRI comme traitement néoadjuvant dans le but de diminuer le stade de la tumeur chez 55 patients (90 séances) atteints d'un cancer colorectal métastatique [513]. Une réponse significative (diminution des métastases ou maladie stable) a été obtenue chez 11 patients (20 %). Une morbidité à la suite de l'opération a été observée chez 18 %; aucune n'a été associée aux métastases hépatiques.

En 2012, Fiorentini et coll. ont publié une étude de phase III qui a démontré chez des patients traités avec DEBIRI (n = 36) en comparaison avec un traitement systémique (FOLFIRI, n = 38) une augmentation statistiquement significative de la survie globale (22 contre 15 mois; p = 0,31), de la survie sans progression (7 contre 4 mois; p = 0,006) et de la qualité de la vie (8 contre 3 mois; p = 0,00002) en faveur de DEBIRI [514].

**Radioembolisation (Yttrium-90)**

**Les experts reconnaissent que la place de la radioembolisation avec des microsphères radioactives d'Yttrium-90 pour le traitement des métastases non résécables est encore un traitement expérimental (rencontre consensus de 2012).**

Des études ont démontré que la radioembolisation utilisant des microsphères d'Yttrium-90 avait le potentiel de fournir d'importants avantages cliniques avec une amélioration de la survie sans progression, de la survie globale et des taux de réponse [515]. Ces avantages semblent plus importants lorsque cette intervention est utilisée plus tôt dans le continuum de traitement ou en combinaison avec une chimiothérapie appropriée. Par contre, les études réalisées jusqu'à ce jour portaient sur une population de petite taille [516-518]. Globalement, les résultats d'études prospectives et rétrospectives tendent à montrer que les avantages observés concernant

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

la radioembolisation avec des microsphères radioactives d'Yttrium-90 sont cliniquement significatifs.

En 2010, Hendlisz et coll. ont comparé dans une étude multicentrique de phase III l'efficacité et l'innocuité d'un traitement au 5-FU (300 mg/m$^2$; n = 23) à celles d'un traitement au 5-FU (225 mg/m$^2$ le premier cycle puis 300 mg/m$^2$) combiné à la radioembolisation (n = 21) [519]. Le suivi médian a été de 24,8 mois. Le délai médian jusqu'à la progression hépatique a été respectivement de 2,1 et de 5,5 mois. (HR = 0,38 [IC 95 % : 0,20-0,72]; p = 0,003). Une amélioration statistiquement significative du délai jusqu'à la progression tumorale a été démontrée en faveur de la thérapie combinée (médiane : 2,1 contre 4,5 mois; HR = 0,51 [IC 95 % : 0,28-0,94]; p = 0,03). La survie globale médiane a été respectivement de 7,3 et de 10 mois (HR = 0,92 [IC 95% : 0,47-1,78]; p = 0,80). Des cas de toxicité de grade 3 ou de grade 4 ont été rapportés chez 6 patients traités avec le 5-FU seul et chez 1 patient traité avec le 5-FU combiné à la radioembolisation (p = 0,10). Les auteurs concluent que l'ajout de la radioembolisation à la chimiothérapie est bien toléré, qu'il augmente significativement le délai jusqu'à la progression et qu'il représente une option thérapeutique pour les patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques réfractaires à la chimiothérapie.

**Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)**

**L'utilisation de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques est encore au stade expérimental. Son indication serait pertinente en présence de l'une des situations ou caractéristiques suivantes : patient inopérable ou métastases non résécables, nombre de métastases limité (1 à 5), taille des métastases limitée (diamètre maximal de 6 cm) et irradiation du foie sain limitée (700 ml < 15 Gy [520]). Les études disponibles montrent que la SABR est relativement sécuritaire et que ses résultats sur le contrôle local sont prometteurs. La participation à des essais cliniques est recommandée.**

**Au moins une douzaine d'études ont été publiées sur l'utilisation de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques** [521-533]. Cependant, aucun essai comparant la SABR à une autre thérapie n'a été publié à ce jour. Les études répertoriées portent sur de petits échantillons (n = 10-65) et la plupart d'entre elles ont inclus des patients atteints d'un cancer primaire de diverses origines, ce qui a rendu difficile l'évaluation spécifique pour les cas de cancer colorectal [522, 526-532]. Au moins deux études suggèrent que le contrôle local des métastases hépatiques traitées par SABR pourrait être moins bon si le cancer primaire est d'origine colorectale comparativement à une origine autre [525, 534]. Seulement quatre études ont inclus uniquement des patients atteints d'un cancer colorectal [521, 523, 524, 533] et une autre en comptait plus de 70 % [522].

Afin d'évaluer l'efficacité spécifique de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale, seules les cinq études plus spécifiques au cancer colorectal ont été considérées (n = 205) [521-524]. Un sommaire des résultats est présenté au tableau ci-dessous. Les critères de sélection étaient hétérogènes entre les études; les patients étaient

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

généralement inopérables ou leurs métastases étaient non résécables, le nombre de métastases variait entre 1 et 4 et le diamètre tumoral maximal accepté variait de 3 à 6 cm. Les patients étaient exclus en présence de métastases extra-hépatiques [523] ou en présence de métastases extra-hépatiques non traitables radicalement [524] ou symptomatiques [522], sauf dans l'étude de Scorsetti et coll. [533]. Les patients avaient souvent reçu diverses thérapies avant la SABR. Alors qu'une dose considérée comme élevée était utilisée d'après les trois études prospectives [522, 523, 533], la plupart des patients (90 %) de l'étude de van der Pool et coll. ont été traités avec une dose de 37,5 Gy en 3 fractions [524] et au moins la moitié des patients de l'étude de Chang et coll. ont été traités avec une dose totale de 42 Gy ou moins [521]. Le taux de contrôle local a varié à 1 an entre 62 % et 100 % et à 2 ans entre 45 % et 91 %. La survie médiane sans progression a varié de 6,5 à 12 mois, selon les études, et le taux de survie globale a varié entre 67 % et 100 % à 1 an et entre 38 % et 83 % à 2 ans. Dans une analyse selon la lésion, Chang et coll. ont montré que l'utilisation d'une dose de 42 Gy ou plus (dose biologique équivalente ≥ 75 Gy) permettait un meilleur contrôle local à 12, 18 et 24 mois (≥ 42 Gy : 84 %, 84 % et 66 % et < 42 Gy : 48 %, 43 % et 43 %) [521]. De même, une analyse par patient a révélé que la dose totale (≥ 42 contre < 42 Gy) était un facteur pronostique indépendant du contrôle local. À l'aide d'un modèle de probabilité de contrôle tumoral, le groupe a déterminé que la dose biologiquement équivalente pour obtenir un contrôle local de 90 % à 1 an était de 117 Gy10, ce qui représente une radiothérapie de 46 à 52 Gy en 3 fractions. Sur cette base, Chang et coll. ont recommandé l'utilisation d'une radiothérapie ≥ 48 Gy en 3 fractions. Un abrégé présenté en 2014 par Ohri et coll., au 56e congrès annuel de l'American Society for Radiation Oncology, a établi que le contrôle local de métastases hépatiques traitées par SABR était significativement plus élevé lorsqu'une dose biologiquement équivalente > 100 Gy10 était administrée (à 3 ans : 93 % contre 65 %, p < 0,001) [535].

Afin d'évaluer l'innocuité de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques, les études ayant inclus plus spécifiquement des patients atteints d'un cancer colorectal [521-524, 533] ainsi que celles comptant au moins 30 patients atteints d'un cancer primaire de diverses origines [525-529] ont été considérées (n = 463). Parmi toutes ces études, deux décès ont été rapportés, l'un par insuffisance hépatique et l'autre par obstruction intestinale [522, 528]. Des cas de toxicité de grade 4 ont été rapportés spécifiquement chez 4 patients, soit la douleur, la thrombocytopénie, l'obstruction intestinale et le saignement duodénal (n = 1 chacun) [522, 528]. Les manifestations de toxicité de grade 3 et plus d'une incidence supérieure à 5 % ont été la douleur (18 % [522]), l'élévation de la concentration sérique d'enzymes hépatiques (3 % à 10 % [521, 524, 528]) et la sensation de faiblesse (5 % [524]). Parmi les dix études considérées, cinq ont rapporté peu ou pas de toxicité de grade 3 et plus (n = 0-1) [523-525, 527, 529, 533].

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

| Étude[1] | n[2] (lésions) | Dose totale | Contrôle local[3] | Survie sans progression | Survie globale |
|---|---|---|---|---|---|
| Études prospectives | | | | | |
| Scorsetti et coll. 2014 [533] | 42/42 (52 lésions) | Dose moyenne au PTV : 75 Gy/3 fractions | 1 an : 95 %<br>2 ans : 91 %<br>3 ans : 85 % | Médiane : 12 mois<br>À 2 ans : 48 % | À 2 ans : 65 % |
| Stintzing et coll. 2010 [523] | 14/14 (19 lésions) | 24 Gy/1 fraction/iso : 70 % | 1 an : 87 % | Médiane : 9,2 mois | À 16,8 mois de suivi médian : 87 % |
| Hoyer et coll. 2006 [522] | 47/64 (nd) | 45 Gy/3 fractions/iso : 100 % (PTV, iso 67 %) | Population totale<br>2 ans : 64 % | Population totale<br>Médiane : 6,5 mois<br>2 ans : 19 % | Médiane : 1,6 an<br>1 an : 67 %<br>2 ans : 38 %<br>3 ans : 22 %<br>4 ans : 13 %<br>5 ans : 13 % |
| Études rétrospectives | | | | | |
| Chang et coll. 2011 [521] | 65/65 (102 lésions) | Médiane : 42 Gy (22-60 Gy)/1-6 fractions/iso : nd | 12 mois : 62 %<br>18 mois : 55 %<br>24 mois : 45 % | nd | 12 mois : 72 %<br>18 mois : 55 %<br>24 mois : 38 % |
| van der Pool et coll. 2010 [524] | 20/20 (31 lésions) | 37,5-45 Gy/3 fractions/iso : nd (à 95 % PTV) | 1 an : 100 %<br>2 ans : 74 % | Médiane : 11 mois | 1 an : 100 %<br>2 ans : 83 % |

*Gy : Gray; iso : courbe d'isodose; n : nombre de patients; nd : non disponible; PTV : volume cible planifié (planning target volume)*

*1. Les études devaient compter une proportion minimale de 70 % des patients atteints de métastases hépatiques d'origine colorectale.*

*2. Population atteinte de métastases hépatiques d'origine colorectale sur la population totale.*

*3. Pourcentages basés sur le nombre de patients (et non de tumeurs), à moins d'indication contraire.*

# 3.8 MÉTASTASES HÉPATIQUES

**Chimiothérapie adjuvante suivant une résection des métastases**

**Les experts sont d'avis qu'une chimiothérapie adjuvante à base de FOLFOX est recommandée à la suite d'une résection des métastases, et ce, pour une durée totale de traitement périopératoire (néoadjuvant et adjuvant) de 12 cycles (rencontre consensus de 2012).**

Ces conclusions sont basées principalement sur les résultats de l'étude *randomisée* EORTC 40983 qui a comparé un traitement périopératoire avec le FOLFOX4 à la chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques [388]. Dans cette étude, 6 cycles de FOLFOX4 ont été administrés avant la chirurgie et 6 cycles supplémentaires ont été administrés après, pour un total de 12 cycles. Le FOLFOX4 a été associé à une meilleure survie sans progression (médiane : 18,7 contre 11,7 mois; HR = 0,79 [IC 95 % : 0,62-1,02]; p = 0,06) qui correspond à une survie sans progression à 3 ans de 35,4 % et de 28,1 %.

Portier et coll. ont publié, en 2006, les résultats d'une étude *randomisée* ayant comparé une chimiothérapie adjuvante (5-FU et leucovorin pour 6 cycles) à la chirurgie seule après résection R0 des métastases du cancer colorectal (n = 171) [536]. Après un suivi médian de 87 mois, la survie sans maladie à 5 ans a été évaluée à 33,5 % avec la chimiothérapie et à 26,7 % avec la chirurgie seule (OR = 0,66 [IC 95 % : 0,46-0,96]; p = 0,03). La différence de survie globale n'a pas été statistiquement significative (à 5 ans : 51,1 % contre 41,1 %; OR = 0,73 [IC 95 % : 0,48-1,10]; p = 0,13). Une analyse combinée de deux études *randomisées* avec devis similaires (n = 278), comprenant l'étude de Portier, a été publiée en 2008 [537]. La survie médiane sans maladie a été de 27,9 mois avec la chimiothérapie et de 18,8 mois avec la chirurgie seule (HR = 1,32 [IC 95 % : 1,00-1,76]; p = 0,06). La survie sans maladie à 2 ans a été de 55,3 % et de 40,2 % et à 5 ans de 36,6 % et de 27,7 %. La survie globale médiane a été de 62,2 mois avec la chimiothérapie et de 47,3 mois avec la chirurgie seule (HR = 0,32 [IC 95 % : 0,95-1,32]; p = 0,095). Le taux de survie globale à 3 ans a été de 69,4 % et de 71 % et, à 5 ans, de 52,8 % et de 39,6 %.

Ychou et coll. ont comparé un traitement adjuvant à base de 5-FU et de leucovorin au FOLFIRI chez des patients atteints d'un cancer colorectal à la suite d'une résection R0 des métastases hépatiques (n = 306) [538]. Après un suivi médian d'environ 42 mois, aucune différence n'a été observée entre les traitements au 5-FU-leucovorin et au FOLFIRI au regard de la survie sans maladie (médiane : 21,6 contre 24,7 mois; HR = 0,89 [IC 95 % : 0,66-1,19]; p = 0,44) et de la survie globale à 3 ans (71,6 % contre 72,7 %; HR = 1,09 [IC 95 % : 0,72-1,64]; p = 0,69). Les cas de toxicité de grades 3 et 4 ont été plus fréquents avec le FOLFIRI (47 % contre 30 %), la plus commune étant la neutropénie (23 % contre 7 %).

Ciliberto et coll. ont publié, en 2012, une méta-analyse visant à déterminer le rôle d'une chimiothérapie systémique pour le traitement des métastases hépatiques résécables ou réséquées [539]. Trois études totalisant 666 patients ont comparé une chimiothérapie à la chirurgie seule, dont deux ont évalué un traitement adjuvant et une a évalué un

traitement périopératoire (étude ENG [EORTC, NCIC CTG, GIVIO], FFCD 9002 et EORTC 40983). La méta-analyse a démontré un avantage en faveur de la chimiothérapie au regard de la survie sans progression (HR = 0,75 [IC 95 % : 0,62-0,91]; p = 0,003) et de la survie sans maladie chez les patients ayant subi une résection (HR = 0,71 [IC 95 % : 0,58-0,88]; p = 0,001). Toutefois, la différence de survie globale avec le traitement adjuvant n'a pas été statistiquement significative (HR = 0,74 [IC 95 % : 0,53-1,05]; p = 0,09).

L'ESMO mentionne que, comme traitement standard, les patients admissibles à une résection des métastases devraient recevoir un traitement périopératoire (3 mois - résection - 3 mois) [75]. Cette approche est démontrée pour le FOLFOX et chez la population incluse dans l'étude EORTC 40983 (jusqu'à quatre métastases hépatiques, pas de maladie extra-hépatique, pas de traitement antérieur avec l'oxaliplatine) (données probantes de niveau II, recommandation de grade B). Les patients ayant eu un échec à l'intérieur de 12 mois suivant un traitement adjuvant comprenant de l'oxaliplatine ne devraient pas recevoir de FOLFOX, mais plutôt un autre traitement actif (p. ex. FOLFIRI) (données probantes de niveau IV, recommandation de grade C). Dans les cas où une chirurgie est effectuée d'emblée, une chimiothérapie postopératoire avec le FOLFOX pour 6 mois est recommandée (données probantes de niveau III, recommandation de grade B).

Le NCCN recommande de considérer l'administration d'une combinaison active de chimiothérapie systémique pour une durée de traitement périopératoire totale de 6 mois chez la plupart des patients avec des métastases résécables au foie ou au poumon afin d'augmenter la probabilité que la maladie résiduelle microscopique soit éradiquée [74, 232]. Le choix de la chimiothérapie en préopératoire et en postopératoire dépend d'un certain nombre de facteurs, y compris les chimiothérapies antérieures reçues de même que les taux de réponse et la toxicité propre à chaque traitement. Les traitements recommandés sont les mêmes qu'en situation de maladie avancée ou métastatique : FOLFOX, FOLFIRI, Xélox, 5-FU-leucovorin, capécitabine, ou FOLFOXIRI.

**Suivi posthépatectomie**

Une revue systématique de 35 études a évalué les données disponibles concernant l'efficacité du suivi à la suite d'une résection hépatique [540]. L'évaluation du niveau de CEA a été la mesure la plus souvent utilisée (31 de 35 études) avec une fréquence d'évaluation variable de mensuelle à tous les 6 mois. Le niveau de CEA a été évalué dans une étude seulement chez les patients ayant eu une augmentation du niveau de CEA avant la chirurgie [541]. En tout, 30 études sur 35 ont rapporté l'utilisation de la tomodensitométrie à une fréquence entre 3 et 8 mois. Par ailleurs, 5 études ont rapporté l'emploi de la tomodensitométrie ou de l'ultrasonographie abdominale tous les 3 à 6 mois. Aucune relation n'a été établie entre l'intensité du protocole d'imagerie et la survie à long terme. De plus, 20 études ont rapporté l'emploi d'une imagerie de la cage thoracique. Yan et coll. ont effectué une tomodensitométrie abdominale tous les 3 mois seulement chez les patients ayant un niveau de CEA normal avant la chirurgie [542]. Homayounfar et coll. ont effectué une tomographie tous les 6 mois seulement chez les patients ayant un traitement adjuvant [543]. Une évaluation par coloscopie a été effectuée selon quatre études.

Les experts présents à la rencontre consensuelle (2012) indiquent que le manque de données ne permet pas de conclure qu'un protocole de haute intensité peut favoriser un avantage de survie à long terme. La grande variabilité entre les protocoles ne permet pas de mettre en évidence une conduite à tenir concernant le protocole de surveillance (CEA : intervalle de 1 à 6 mois, CT scan : intervalle de 3 à 8 mois).

# 3.9 TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES À VISÉE PALLIATIVE

À chaque mise à jour de la liste des médicaments assurés par le régime général d'assurance médicaments (RGAM), l'INESSS publie un Avis au ministre qui fait état des recommandations faites au ministre à l'égard des produits évalués par l'INESSS ainsi que des raisons de l'acceptation ou du refus de ces produits, selon les critères prévus à la Loi.

Le ministre approuve ou non les recommandations de l'INESSS concernant la mise à jour des listes de médicaments. La Liste des médicaments couverts par la RAMQ et la Liste des médicaments - Établissements sont publiées en versions papier et numérique par la Régie de l'assurance maladie du Québec.

Une liste à jour des molécules remboursées pour le traitement du cancer colorectal est disponible.

Liste des médicaments, RAMQ

Liste des médicaments fournis en établissement

Une liste des principaux protocoles de traitement systémiques utilisés se retrouve sur le site du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ).

Traitements systémiques de première intention

Traitements systémiques de deuxième intention

Traitements systémiques de troisième intention

## TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE PREMIÈRE INTENTION

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Patients en bonne condition générale admissibles à un traitement systémique de première intention comprenant une polychimiothérapie

Approche de monothérapie séquentielle

Utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement des métastases

Patients frêles non admissibles à un traitement systémique de première intention comprenant une polychimiothérapie

Approche « STOP and GO »

Arrêt complet du traitement

Voir aussi les sections suivantes :

Prise en charge de la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine

Prise en charge de la toxicité cutanée associée aux anti-EGFR

**Patients en bonne condition générale admissibles à un traitement systémique de première intention comprenant une polychimiothérapie**

Les options de premier choix en première intention de traitement des métastases sont le FOLFOX et le FOLFIRI en combinaison avec le bévacizumab. Une méta-analyse publiée en 2007 a recensé 37 études ayant comparé différentes combinaisons de traitements systémiques du cancer colorectal métastatique [544]. Les résultats d'efficacité des modalités thérapeutiques, en comparaison avec le 5-FU-leucovorin, sont présentés dans le tableau suivant.

| Traitement | Survie globale, HR (IC 95 %) | Survie sans progression, HR (IC 95 %) |
|---|---|---|
| 5-FU + leucovorin + irinotécan + bévacizumab | **0,60 (0,44-0,81)** | **0,41 (0,29-0,59)** |
| 5-FU + leucovorin + irinotécan + oxaliplatine | **0,72 (0,54-0,93)** | **0,54 (0,40-0,73)** |
| 5-FU + leucovorin + oxaliplatine + bévacizumab | **0,74 (0,57-0,97)** | **0,56 (0,39-0,80)** |
| 5-FU + leucovorin + bévacizumab | 0,78 (0,61-1,00) | **0,56 (0,42-0,75)** |
| 5-FU + leucovorin + oxaliplatine | **0,84 (0,57-0,97)** | **0,68 (0,59-0,77)** |
| 5-FU + leucovorin + irinotécan | 0,91 (0,83-1,00) | **0,74 (0,66-0,83)** |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Combinaisons à base de fluorouracile

**Le FOLFOX et le FOLFIRI étant considérés comme équivalents, le choix entre ces deux modalités repose essentiellement sur le coût du traitement et sur le profil de toxicité.** Les principales études *randomisées* ayant comparé deux combinaisons à base de fluorouracile pour le traitement de première intention des métastases sont présentées dans les tableaux suivants.

**Études *randomisées* ayant comparé le 5-FU-leucovorin + oxaliplatine au 5-FU-leucovorin**

| Étude | n | Taux de réponse | Survie sans progression | Survie globale | Toxicité |
|---|---|---|---|---|---|
| Ducreux et coll. 2011 [545] | 410 | **58 % vs 24 %; p < 0,0001** | **7,6 vs 5,3 mois; p = 0,0004 HR = 0,70 (IC 95 % : 0,57-0,85)** | 16,2 vs 16,4 mois; p = 0,85 HR = 1,02 (IC 95 % : 0,82-1,27) | Grades 3-4 : 85 % vs 28 % (surtout nausée/ vomissement, neuropathie, neutropénie) |
| Hospers et coll. 2006 [546] | 302 | **34 % vs 19 %; p = 0,004** | **6,7 vs 5,6 mois; p = 0,016** | 13,8 vs 13,3 mois; p = 0,62 | En faveur de l'oxaliplatine (sauf neutropénie, événements immunologiques et neurosensoriels) |
| de Gramont et coll. 2000 [547] | 420 | **50 % vs 22 %; p = 0,0001** | **9 vs 6,2 mois; p = 0,0001** | 16,2 vs 14,7 mois; p = 0,12 | Oxaliplatine : neutropénie, diarrhée, nausée/ vomissement, mucosités, toxicité neurologique |
| Giacchetti et coll. 2000 [406] | 200 | **53 % vs 16 %; p < 0,0001** | **8,7 vs 6,1 mois; p = 0,05** | 19,4 vs 19,9 mois; p = NS | Retrait de l'étude : 13 % vs 1 % (p = 0,01) Oxaliplatine : diarrhée, nausée/ vomissement |
| MRC FOCUS 2007 [548] | 685 | **57 % vs 28 %; p < 0,001** | **8,7 vs 6,3 mois; p < 0,001** | 15,4 vs 15,2 mois HR = 1,04 (IC 95 % : 0,92-1,19) | Relativement bien tolérés |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

**Études *randomisées* ayant comparé le 5-FU-leucovorin + irinotécan au 5-FU-leucovorin**

| Étude | n | Taux de réponse | Survie sans progression | Survie globale | Toxicité |
|---|---|---|---|---|---|
| MRC FOCUS 2007 [548] | 688 | **49 % vs 28 %; p < 0,001** | **8,5 vs 6,3 mois; p < 0,001** | 16,7 vs 15 mois<br>HR = 1,08 (IC 95 % : 0,94-1,24) | Relativement bien tolérés |
| Kohne et coll. 2005 [407] | 430 | **62 % vs 34 %; p < 0,0001** | **8,5 vs 6,4 mois ; p < 0,0001**<br>**HR = 0,65 (IC 95 % : 0,53-0,79)** | 20,1 vs 16,9 mois; p = 0,28<br>HR = 0,88 (IC 95 % : 0,70-1,11) | Réductions de doses : 37 % vs 18 %<br>Toxicité sévère : 18 vs 7 |
| Gennatas et coll. 2006 [549] | 180 | **48 % vs 30 %; p = 0,03** | **7,5 vs 4,5 mois; p = 0,03** | 15 vs 14 mois; p = 0,35 | **Diarrhée : 35 % vs 19 %; p = 0,03**<br>**Mucosités : 14 % vs 2 %; p = 0,02** |
| Saltz et coll. 2000 [550] | 457 | **39 % vs 21 %; p < 0,001** | **7 vs 4,3 mois; p = 0,004** | **14,8 vs 12,6 mois; p = 0,04** | Diarrhée grades 3-4 : 23 % vs 13 %<br>Mucosités : 2 % vs 17 % |
| Douillard et coll. 2000 [551] | 387 | **35 % vs 22 %; p < 0,005** | **6,7 vs 4,4 mois; p < 0,001** | **17,4 vs 14,1 mois; p = 0,03** | Irinotécan : grades 3-4, mais gérables |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

**Études *randomisées* ayant comparé le 5-FU-leucovorin + oxaliplatine au 5-FU-leucovorin + irinotécan**

| Étude | n | Taux de réponse | Survie sans progression | Survie globale | Toxicité |
|---|---|---|---|---|---|
| MRC FOCUS 2007 [548] | 686 | 57 % vs 49 % | 8,7 vs 8,5 mois | HR = 1,12 (IC 95 % : 0,95-1,31) p = 0,18 | Relativement bien tolérés |
| Sanoff et coll. 2008 [552] | 1 119 | ---- | **8,9 vs 6,1 mois; p < 0,001** | **20,2 vs 14,6 mois; p < 0,001** | ---- |
| Colucci et coll. 2005 [408] | 360 | 34 % vs 31 %; p = 0,60 | 7 vs 7 mois; p = 0,64 | 15 vs 14 mois; p = 0,28 | Modérée dans les deux groupes |
| Kalofonos et coll. 2005 [553] | 295 | 32 % vs 33 % | 7,6 vs 8,9 mois; p = NS | 17,4 vs 17,6 mois; p = NS | **Neuropathie périphérique : 5,6 % vs 0 %; p = 0,003** |
| Tournigand et coll. 2004 [409] | 226 | 54 % vs 56 %; p = NS | 8 vs 8,5 mois; p = 0,26 | 20,6 vs 21,5 mois; p = 0,99 | **Grades 3-4 : 74 % vs 53 %; p = 0,001**<br>**Toxicité sévère : 5 % vs 14 %; p = 0,03** |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Une méta-analyse publiée en 2010 a comparé les combinaisons de 5-FU-leucovorin-oxaliplatine et 5-FU-leucovorin-irinotécan [554]. L'analyse combinée de cinq études totalisant 1 588 patients a révélé un avantage de survie en faveur de l'oxaliplatine (HR = 1,28 [IC 95 % : 1,13-1,45]). Dans les études répertoriées, la survie médiane a varié entre 14 et 17,6 mois avec la combinaison à base d'irinotécan et entre 13,7 et 19,5 mois avec la combinaison à base d'oxaliplatine. Davantage de nausées/vomissements (HR = 1,99 [IC 95 % : 1,19-3,31]) et de diarrhée (HR = 1,83 [IC 95 % : 1,38-2,44]) ont été observés avec l'irinotécan, alors que davantage de paresthésies (HR = 0,09 [IC 95 % : 0,03-0,23]), de neuropathies sensorielles (HR = 0,04 [IC 95 % : 0,01-0,13]) et de thrombocytopénies (HR = 0,19 [IC 95 % : 0,05-0,64]) ont été observées avec l'oxaliplatine.

**Études *randomisées* ayant comparé le FOLFOXIRI au FOLFIRI**

| Étude | n | Taux de réponse | Survie sans progression | Survie globale | Toxicité |
|---|---|---|---|---|---|
| Masi et coll. 2010 [555] | 244 | **60 % vs 34 %; p < 0,0001** | **9,8 vs 6,8 mois; p < 0,001 HR = 0,59 (IC 95 % : 0,45-0,76)** | **23,4 vs 16,7 mois; p = 0,026 HR = 0,74 (IC 95 % : 0,56-0,96)** | Neurotoxicité périphérique : 19 % vs 0 %<br>Neutropénie : 50 % vs 28 % |
| Souglakos et coll. 2006 [422] | 283 | 43 % vs 34 %; p = 0,17 | 8,4 vs 6,9 mois; p = 0,17 | 21,5 vs 19,5 mois; p = 0,34 | **FOLFOXIRI : plus d'alopécie, diarrhée, toxicité neurosensorielle (p ≤ 0,001)** |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

L'ESMO recommande l'utilisation d'une combinaison de deux ou trois antinéoplasiques (5-FU, oxaliplatine, irinotécan) lorsque le traitement de première intention est à visée palliative et que l'objectif est une régression rapide des métastases (patient symptomatique, complications liées à la tumeur); toutefois, il n'existe pas de préférence marquée pour l'une ou l'autre de ces combinaisons (données probantes de niveau II, grade de recommandation B) [75].

Le NICE recommande les séquences de chimiothérapie suivantes pour le traitement du cancer colorectal métastatique : FOLFOX (1re intention) - irinotécan (2e intention), OU FOLFOX (1re intention) - FOLFIRI (2e intention) OU XÉLOX (1re intention) - FOLFIRI (2e intention) [556].

Pour la thérapie initiale du cancer colorectal métastatique, le NCCN recommande, chez les patients aptes à recevoir une thérapie intensive (bonne tolérance, pour lesquels un taux de réponse élevé pourrait être potentiellement bénéfique), l'utilisation du FOLFOX, du FOLFIRI, du Xélox, de 5-FU-leucovorin ou de capécitabine ou encore du FOLFOXIRI. Bien que l'utilisation du FOLFOXIRI soit basée sur une recommandation de grade 2B, le NCCN ne juge pas l'utilisation d'une des autres combinaisons préférable aux autres [74].

### Bévacizumab

**L'ajout du bévacizumab à une combinaison à base de fluoropyrimidines permet de prolonger la survie**. Une méta-analyse [420] comprenant six études [358, 416-418, 557, 558] (n = 3 060) a évalué l'efficacité du bévacizumab en première intention de traitement. L'ajout du bévacizumab a été associé à un avantage de survie sans progression (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,66-0,78; p < 0,00001) et de survie globale (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,77-0,91]; p < 0,00001), mais à un taux de réponse objective similaire (OR = 1,12 [IC 95 % : 0,94-1,33]; p = 0,21). Le bévacizumab a été associé à une

augmentation de l'hypertension, de la protéinurie, des saignements et des événements thromboemboliques. Ces résultats ont été corroborés par une deuxième méta-analyse. Dans cette publication, l'ajout du bévacizumab a été associé à une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale de 17 % et de 9 %, respectivement [559].

L'ESMO mentionne que, en première intention de traitement, le bévacizumab peut être associé au 5FU-leucovorin ou à la capécitabine de même qu'à toutes les combinaisons à base de 5-FU, d'oxaliplatine ou d'irinotécan [75].

Le NICE ne recommande pas l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec l'oxaliplatine ou le 5-FU plus l'acide folinique pour le traitement du cancer colorectal métastatique [560]. L'Institut reconnaît un avantage clinique modeste en ce qui a trait à l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec l'oxaliplatine et le 5-FU/LV ou la capécitabine [561]. L'organisme reconnaît également un certain avantage à l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec le 5-FU/LV, avec ou sans irinotécan, statistiquement significatif en ce qui concerne la survie sans progression, mais plus mitigé en ce qui concerne la survie globale et la réponse tumorale. Toutefois, en raison de ratios coût-bénéfice trop élevés, le NICE ne recommande pas son utilisation selon l'une ou l'autre de ces modalités.

**Approche de monothérapie séquentielle**

**Bien que l'efficacité des combinaisons à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan ait été démontrée supérieure à celle du fluorouracile seul en première intention de traitement du cancer du côlon métastatique, l'approche de monothérapie séquentielle a démontré une certaine efficacité dans des études *randomisées* et pourrait être envisagée chez certains patients qui souhaitent un profil de toxicités plus favorable.** L'approche de monothérapie séquentielle a été évaluée dans trois études *randomisées*.

Dans l'étude FOCUS [548], les patients ont été aléatoirement assignés à recevoir soit :

- A : fluorouracile (1re intention) - irinotécan (2e intention);
- B : fluorouracile (1re intention) - combinaison à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan (2e intention);
- C : combinaison à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan dès la première intention.

Bien que l'utilisation du fluorouracile seul en première intention ait été associée à un plus faible taux de réponse (28 % contre 49 % pour la combinaison à base d'irinotécan ou 57 % pour la combinaison à base d'oxaliplatine; $p < 0{,}001$) et une moins bonne survie sans progression (médiane : 6,3 contre 8,5 mois pour la combinaison à base d'irinotécan ou 8,7 mois pour la combinaison à base d'oxaliplatine; $p < 0{,}001$), la survie

globale n'a pas été statistiquement différente entre les groupes B et C (médiane : 15,1 contre 15,9 mois; HR = 1,06 [IC 90 % : 0,97-1,17]), ce qui correspond à une différence maximale de survie médiane de 2,3 mois entre les deux stratégies.

Dans l'étude FFCD 2000-05, la séquence 5-FU-leucovorin (1re intention) - FOLFOX6 (2e intention) - FOLFIRI (3e intention) a été comparée à la séquence FOLFOX6 (1re intention) - FOLFIRI (2e intention) [545]. La survie médiane sans progression a été de 10,5 mois dans le groupe ayant reçu la thérapie séquentielle, comparativement à 10,3 mois dans le groupe ayant reçu d'emblée la thérapie combinée (HR = 0,95 [IC 95 % : 0,77-1,16]; p = 0,61). La survie globale médiane a été respectivement de 16,4 et 16,2 mois (p = 0,85). Une amélioration statistiquement significativement du taux de réponse a été rapportée en faveur de la thérapie combinée (58 % contre 24 %; p < 0,0001). Le traitement séquentiel a été associé à moins de toxicités de grades 3 et 4 (28 % contre 85 %; p < 0,0001), principalement les neuropathies sensorielles, les nausées et vomissements, les neutropénies et les thrombocytopénies.

Dans l'étude CAIRO, la séquence capécitabine (1re intention) - irinotécan (2e intention) - capécitabine-oxaliplatine (Xélox) (3e intention) a été comparée à la séquence capécitabine-irinotécan (1re intention) - capécitabine-oxaliplatine (Xélox) (2e intention) [562]. La survie globale médiane a été de 16,3 mois pour le traitement séquentiel, comparativement à 17,4 mois pour le traitement combiné (HR = 0,92 [IC 95 % : 0,79-1,08]; p = 0,33). La survie médiane sans progression (5,8 contre 7,8 mois; p = 0,0002) et le taux de réponse (20 % contre 41 %; p < 0,0001) ont toutefois été inférieurs avec la thérapie séquentielle.

L'ESMO mentionne que, lorsque la régression maximale des métastases n'est pas l'objectif principal (absence de symptômes, risque limité de détérioration rapide), l'utilisation du 5-FU seul n'a pas d'impact négatif significatif sur le résultat final même si les chercheurs ayant étudié cette modalité ont observé des taux de survie globale inférieurs à ceux observés dans les études plus récentes [75].

**Utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement en contexte métastatique**

**Bien que l'efficacité des combinaisons à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan ait été démontrée comme étant supérieure à celle du fluorouracile seul en première intention de traitement du cancer colorectal métastatique, l'approche de monothérapie séquentielle a démontré une certaine efficacité d'après des études *randomisées* et elle pourrait être envisagée chez certains patients qui souhaitent un profil de toxicité plus favorable.**

L'approche de monothérapie séquentielle a été évaluée dans trois études *randomisées*.

Dans l'étude FOCUS [548], les patients étaient répartis au hasard pour recevoir soit :

- A : fluorouracile (1re intention) - irinotécan (2e intention);
- B : fluorouracile (1re intention) - combinaison à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan (2e intention);
- C : combinaison à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan dès la première intention.

Bien que l'utilisation du fluorouracile seul en première intention ait été associée à un plus faible taux de réponse (28 % contre 49 % pour la combinaison à base d'irinotécan ou 57 % pour la combinaison à base d'oxaliplatine; p < 0,001) et à une moins bonne survie sans progression (médiane : 6,3 contre 8,5 mois pour la combinaison à base d'irinotécan ou 8,7 mois pour la combinaison à base d'oxaliplatine; p < 0,001), la survie globale n'a pas été statistiquement différente entre les stratégies B et C (15,1 contre 15,9 mois; HR = 1,06 [IC 90 % : 0,97-1,17]), correspondant à une différence maximale de survie médiane de 2,3 mois.

Dans l'étude FFCD 2000-05, la séquence 5-FU-leucovorin (1re intention) – FOLFOX6 (2e intention) – FOLFIRI (3e intention) a été comparée à la séquence FOLFOX6 (1re intention) – FOLFIRI (2e intention) [545]. La survie médiane sans progression a été de 10,5 mois dans le groupe ayant reçu la thérapie séquentielle contre 10,3 mois dans le groupe ayant reçu d'emblée la thérapie combinée (HR = 0,95 [IC 95 % : 0,77-1,16]; p = 0,61), et la survie globale médiane a été de 16,4 contre 16,2 mois, respectivement (p = 0,85). La thérapie combinée a toutefois été associée à un plus haut taux de réponse (58 % contre 24 %; p < 0,0001). Le traitement séquentiel a été associé à moins de toxicité de grades 3 et 4 (28 % contre 85 %; p < 0,0001), principalement les neuropathies sensorielles, les nausées et vomissements, les neutropénies et les thrombocytopénies.

Dans l'étude CAIRO, la séquence capécitabine (1re intention) – irinotécan (2e intention) – capécitabine-oxaliplatine (3e intention) a été comparée à la séquence capécitabine-irinotécan (1re intention) – capécitabine-oxaliplatine (2e intention) [562]. La survie globale médiane a été de 16,3 mois pour le traitement séquentiel contre 17,4 mois pour le traitement combiné (HR = 0,92 [IC 95 % : 0,79-1,08]; p = 0,33). La survie médiane sans progression (5,8 contre 7,8 mois; p = 0,0002) et le taux de réponse (20 % contre 41 %; p < 0,0001) ont toutefois été inférieurs avec la thérapie séquentielle.

Lorsque la régression maximale des métastases n'est pas l'objectif principal (absence de symptômes, risque limité de détérioration rapide), l'ESMO mentionne que l'utilisation du 5-FU seul n'a pas d'impact négatif considérable sur l'issue, quoique les études ayant évalué cette modalité ont observé des taux de survie globale inférieurs à ceux observés dans les études plus récentes [75].

**Utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement des métastases**

**Le tiers des experts ont affirmé qu'ils utiliseraient les anti-EGFR en première intention de traitement si ceux-ci étaient disponibles, soit pour tous les patients atteints de cancer colorectal de statut KRAS de type**

sauvage, soit seulement lorsqu'une résection hépatique est envisagée (rencontre consensus de 2012). Plusieurs études *randomisées* ont évalué l'efficacité du cétuximab ou du panitumumab en première intention de traitement; certaines sont positives, d'autres négatives. L'étude New EPOC, qui a été présentée au congrès de l'ASCO 2013, met en garde contre l'utilisation du cétuximab lorsqu'une résection hépatique est envisagée. Les résultats des principales études *randomisées* ayant évalué l'utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement sont résumés dans les tableaux suivants.

**Cétuximab en première intention de traitement (KRAS type sauvage)**

| Étude | n | Traitement | Taux de réponse | Survie sans progression | Survie globale |
|---|---|---|---|---|---|
| FIRE 3[563] | 592 | FOLFIRI + cétuximab vs FOLFIRI + bévacizumab | 62 % vs 58 %<br>OR = 1,18 (IC 95 % : 0,85-1,64)<br>p = 0,18 | 10,0 vs 10,3 mois<br>HR = 1,06 (IC 95 % : 0,88- 1,26)<br>p = 0,55 | 28,7 vs 25,0 mois<br>HR = 0,77 (IC 95 % : 0,62- 0,96)<br>p = 0,017 |
| NORDIC-VII [412] | 303 | FLOX + cétuximab vs FLOX | 46 % vs 47 %<br>OR = 0,96 (IC 95% : 0,55-1,69)<br>p = 0,89 | 7,9 vs 8,7 mois<br>HR = 1,07 (IC 95% : 0,79-1,45)<br>p = 0,66 | 20,1 vs 22 mois<br>HR = 1,14 (IC 95% : 0,80-1,61)<br>p = 0,48 |
| MRC COIN [220] | 729 | Oxaliplatine + (5FU-LV ou capécitabine) + cétuximab vs oxaliplatine + (5FU-LV ou capécitabine) | 64 % vs 57 %<br>OR = 1,35 (IC 95% : 1,00-1,82)<br>p = 0,05 | 8,6 vs 8,6 mois<br>HR = 0,96 (IC 95% : 0,82-1,12)<br>p = 0,60 | 17 vs 17,9 mois<br>HR = 1,04 (IC 95% : 0,87-1,23)<br>p = 0,67 |
| CRYSTAL [413] | 666 | FOLFIRI + cétuximab vs FOLFIRI | **57,3 % vs 39,7 %**<br>**OR = 2,07 (IC 95% : 1,52-2,83)**<br>**p < 0,001** | **9,9 vs 8,4 mois**<br>**HR = 0,70 (IC 95% : 0,56-0,87)**<br>**p = 0,001** | **23,5 vs 20 mois**<br>**HR = 0,80 (IC 95% : 0,67-0,95)**<br>**p = 0,009** |
| OPUS [414] | 134 | FOLFOX4 + cétuximab vs FOLFOX4 | **61 % vs 37 %**<br>**HR = 2,54 (IC 95% : 1,24-5,23)**<br>**p = 0,01** | 7,7 vs 7,2 mois<br>HR = 0,57 (IC 95% : 0,36-0,91)<br>p = 0,16 | ---- |
| CRYSTAL + OPUS [564] | 845 | (FOLFIRI ou FOLFOX4) + cétuximab vs (FOLFIRI ou FOLFOX4) | **57,3 % vs 38,5 %**<br>**OR = 2,16 (IC 95% : 1,64-2,86)**<br>**p < 0,0001** | **9,6 vs 7,6 mois**<br>**HR = 0,66 (IC 95 : 0,55-0,80)**<br>**p < 0,0001** | **23,5 vs 19,5 mois**<br>**HR = 0,81 (IC 95% : 0,69-0,94)**<br>**p = 0,006** |
| CAIRO2 [246] | 314 | capécitabine-oxaliplatine-bévacizumab + cétuximab vs capécitabine-oxaliplatine-bévacizumab | 61,4 % vs 50 %; p = 0,06 | 10,5 vs 10,6 mois; p = 0,30 | 21,8 vs 22,4 mois; p = 0,64 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

**Panitumumab en première intention de traitement**

| Étude | n | Traitement | Taux de réponse | Survie sans progression | Survie globale |
|---|---|---|---|---|---|
| Ibrahim et coll. 2011 [565] (méta-analyse) | 2 115 (4 RCT) | Panitumumab + chimiothérapie vs chimiothérapie | ---- | HR = 1,13 (IC 95% : 0,73-1,74) p = 0,59 | HR = 1,24 (IC 95% : 0,65-2,36) p = 0,51 |
| PRIME [566] | KRAS WT : 656 | FOLFOX4 + panitumumab vs FOLFOX4 | 55 % vs 48 % OR = 1,35; p = 0,07 | **9,6 vs 8 mois HR = 0,80 (IC 95% : 0,66-0,97) p = 0,02** | 23,9 vs 19,7 mois HR = 0,83 (IC 95% : 0,67-1,02) p = 0,07 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Bien que les patients pour la présente indication ne soient pas les mêmes que ceux de l'étude New EPOC, cette dernière, présentée au congrès de l'ASCO 2013, met tout de même en garde contre l'utilisation du cétuximab en traitement palliatif de première intention [392]. Un total de 272 patients présentant des métastases hépatiques opérables avec un gène KRAS de type sauvage ont été choisis au hasard pour recevoir une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine avec ou sans cétuximab pendant 12 semaines avant et 12 semaines après la chirurgie. Les patients ayant reçu antérieurement un traitement adjuvant avec de l'oxaliplatine pouvaient recevoir de l'irinotécan et du 5-FU. L'étude a été arrêtée après avoir atteint les critères de futilité prédéfinis. Après 45,3 % des événements attendus (96/212), la survie sans progression était significativement plus courte chez les patients traités avec le cétuximab (médiane : 14,8 contre 24,2 mois, HR = 1,5 [IC 95 % : 1,00-2,25]; p < 0,048). Les résultats, à l'exclusion des 23 patients traités avec de l'irinotécan, ont été similaires (médiane : 15,2 contre 24,2 mois, HR = 1,57 [IC 95 % : 1,01-2,41]; p < 0,043). **Cette étude suggère donc que l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie serait délétère pour les patients chez qui une résection des métastases hépatiques est envisagée.**

**Bien que la comparaison soit indirecte, l'ampleur de l'avantage obtenu avec l'utilisation des anti-EGFR en première ou deuxième intention semble être inférieure à celle obtenue en troisième intention de traitement.** En effet, le cétuximab a été associé à un gain de survie globale de 4,7 mois en troisième intention chez les patients atteints de cancer colorectal de statut KRAS de type sauvage [215]. Une méta-analyse regroupant 10 études *randomisées* a démontré un plus grand avantage relatif de survie globale et de survie sans progression chez des patients atteints de cancer colorectal de statut KRAS de type sauvage avec

l'utilisation des anti-EGFR en troisième intention (survie globale : HR = 0,76 [IC 95 % : 0,62-0,92]; p = 0,006 et survie sans progression : HR = 0,43 [IC 95 % : 0,35-0,52]; p < 0,00001) par rapport à une utilisation en première ou deuxième intention (survie globale : HR = 0,89 [IC 95 % : 0,82-0,97]; p = 0,01 et survie sans progression : HR = 0,83 [IC 95 % : 0,76-0,90]; p < 0,0001) [411].

Les lignes qui suivent font état des recommandations de certains organismes. Ces recommandations pourraient toutefois changer à la lumière des résultats de l'étude New EPOC (voir ci-dessus).

En première intention de traitement, l'ESMO mentionne que le cétuximab en combinaison avec le FOLFIRI ou le FOLFOX ou encore le panitumumab en combinaison avec le FOLFOX augmentent le taux de réponse (particulièrement dans le cas d'une maladie limitée au foie), la survie sans progression et la survie globale chez les patients ayant une tumeur avec le gène KRAS de type sauvage [75]. Ces traitements présentent donc un avantage si une chimiothérapie de haute intensité et l'induction d'une rémission sont requises de même que pour réduire la taille des métastases au foie non résécables ou pour une induction rapide de la réponse tumorale.

Le NICE recommande l'utilisation du cétuximab en combinaison avec le FOLFOX pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique, seulement lorsque toutes ces conditions sont remplies [567] :

- la tumeur primaire a été réséquée ou est potentiellement résécable;
- la maladie métastatique est confinée au foie et n'est pas opérable;
- le patient est admissible à une résection de la tumeur primaire et à une chirurgie du foie si les métastases deviennent résécables à la suite du traitement.

Pour les patients répondant à l'ensemble de ces critères, mais qui ne tolèrent pas ou qui présentent des contre-indications à l'oxaliplatine, le NICE recommande l'utilisation du cétuximab en combinaison avec le FOLFIRI.

LE NCCN indique comme des options de traitement de première intention, pour les patients ayant une tumeur de statut KRAS de type sauvage, les traitements suivants [74]:

- patients admissibles à une chimiothérapie intensive : FOLFOX ± panitumumab, FOLFIRI ± cétuximab, FOLFIRI ± panitumumab;
- patients non admissibles à une chimiothérapie intensive : cétuximab et panitumumab en monothérapie;
- sur la base des études PACCE et CAIRO2, le NCCN met en garde sérieusement contre l'utilisation concomitante du bévacizumab avec soit le cétuximab ou le panitumumab. De plus, les patients avec toutes mutations KRAS ne doivent pas être traités avec le cétuximab ou le panitumumab.

# 3.9 TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES À VISÉE PALLIATIVE

**Patients frêles non admissibles à un traitement systémique de première intention comprenant une polychimiothérapie**

Les patients frêles présentant de multiples comorbidités ou âgés (> 70 ans) sont généralement considérés comme non admissibles à une polychimiothérapie. Toutefois, les experts sont d'avis que l'âge ne constitue pas à lui seul une contre-indication absolue à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, notamment chez les patients autrement en bonne condition physique (rencontre consensus de 2012). La règle d'or est de faire preuve de prudence avec ces patients. De plus, une consultation en oncogériatrie est suggérée.

Fluoropyrimidines

Chez les patients non admissibles à une polychimiothérapie en première intention de traitement des métastases, les options disponibles incluent les fluoropyrimidines infusionnelles (p. ex. protocole de de Gramont) et la capécitabine.

L'analyse combinée de deux études *randomisées* ayant comparé la capécitabine et le 5-FU-leucovorin en première intention de traitement des métastases a démontré l'équivalence des deux traitements au regard de la survie globale (médiane : 12,9 contre 12,8 mois; HR = 0,95 [IC 95 % : 0,84-1,06]; p = 0,48) et du délai jusqu'à la progression (4,6 contre 4,7 mois; HR = 1,00 [IC 95 % : 0,89-1,12]; p = 0,95) [568]. Toutefois, la capécitabine a été associée à un meilleur taux de réponse (26 % contre 17 %; p < 0,0002), à un profil de toxicité favorable et à une plus grande facilité d'administration.

L'étude FOCUS2 a réparti au hasard des patients âgés ou frêles (âge médian : 74 ans) pour qu'ils reçoivent soit la combinaison fluorouracile-leucovorin, la combinaison fluorouracile-oxaliplatine, la capécitabine ou la combinaison capécitabine-oxaliplatine [569]. L'ajout d'oxaliplatine a été associé à une amélioration non significative de la survie sans progression (médiane : 5,8 contre 4,5 mois; HR = 0,84 [IC 95 % : 0,69-1,01; p = 0,07). Aucune différence de survie globale n'a été observée avec l'ajout de l'oxaliplatine ou entre le fluorouracile et la capécitabine. Moins de patients ont présenté une amélioration de la qualité de vie avec l'ajout d'oxaliplatine (p = 0,04), alors que la proportion de patients ayant montré une amélioration de la qualité de vie a été similaire avec le fluorouracile et la capécitabine (p = 0,94). Comparativement au 5-fluorouracile, la capécitabine a été associée à une augmentation du risque global de toxicité de grade 3 et plus (p = 0,03) et, plus précisément, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie et du syndrome main-pied.

Une étude rétrospective de quatre essais *randomisés* (n = 3 742) a comparé l'utilisation du FOLFOX4 chez des patients de 70 ans ou plus et chez des patients de moins de 70 ans [570]. Les auteurs mentionnent que l'avantage observé avec la chimiothérapie était indépendant de l'âge pour la survie sans progression (p = 0,70; < 70 ans : HR = 0,70 [IC 95 % : 0,63-0,77] et ≥ 70 ans : HR = 0,65 [IC 95 % : 0,52-0,81]) de même que pour la survie globale (p = 0,22; < 70 ans : HR = 0,77 [IC 95 % : 0,67-0,88] et ≥ 70 ans : HR = 0,82 [IC 95 % : 0,63-1,06]). Les cas de toxicité hématologique de grade 3 et plus étaient plus fréquents chez les patients âgés (neutropénie : 49 % contre

43 % et thrombocytopénie : 5 % contre 2 %), mais pas ceux de toxicité de grade 3 et plus totale (67 % contre 63 %; p = 0,15) ni la mortalité à 60 jours (2,3 % contre 1,1 %; p = 0,20).

Une étude rétrospective de quatre essais *randomisés* (n = 2 691) a comparé l'utilisation de la combinaison fluorouracile-leucovorin-irinotécan chez des patients âgés de 70 ans ou plus et chez des patients âgés de moins de 70 ans [571]. L'avantage de la chimiothérapie était similaire dans les deux groupes quant à la survie sans progression (< 70 ans : HR = 0,77 [IC 95 % : 0,70-0,85]; p < 0,0001 et ≥ 70 ans : HR = 0,75 [IC 95 % : 0,61-0,90]; p = 0,003) et au taux de réponse (< 70 ans : 47 % contre 29 %; p < 0,0001 et ≥ 70 ans : 51 % contre 30 %; p < 0,0001). Une tendance similaire a été observée pour la survie globale; l'avantage observé n'était toutefois pas statistiquement significatif dans le groupe âgé de 70 ans et plus (< 70 ans : HR = 0,83 [IC 95 % : 0,75-0,92]; p = 0,0003 et ≥ 70 ans : HR = 0,87 [IC 95 % : 0,72-1,05]; p = 0,15). L'irinotécan a été associé à davantage de cas de toxicité de grade 3 et plus (leucopénie, neutropénie, diarrhée, nausées, vomissements). En général, les patients âgés n'ont pas présenté davantage de toxicité que les patients plus jeunes, à l'exception de la toxicité hépatique (p = 0,02).

L'ESMO mentionne que ni l'âge (< 70 contre > 70 ans) ni le statut de performance (0, 1 contre 2) ne semblent avoir une influence sur l'avantage relatif obtenu avec un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan de même qu'avec le bévacizumab, quoique la survie de ces patients tendrait à être plus courte [75].

### Bévacizumab

**Le bévacizumab semble maintenir son efficacité chez les patients âgés et il est associé à un profil de toxicité similaire à celui observé chez les plus jeunes.**

Au *Gastrointestinal Symposium* de l'ASCO en 2013, Cunningham et coll. ont présenté un abrégé rapportant les résultats de l'étude de phase III AVEX [572]. Cette étude avait comme objectif primaire de comparer l'effet d'un traitement combiné de bévacizumab et de capécitabine à la capécitabine seule sur la survie sans progression chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique âgés de 70 ans ou plus (médiane : 76 ans; n = 280). La survie sans progression a été significativement supérieure pour les patients du groupe bévacizumab (médiane : 9,1 contre 5,1 mois; HR = 0,53 [IC 95 % : 0,41-0,69]; p < 0,001) et le taux de réponse objective a également été significativement plus élevé dans ce groupe (19,3 % contre 10 %; p = 0,042). La survie globale n'a toutefois pas été différente entre les deux groupes (médiane : 20,7 contre 16,8 mois; HR = 0,79 [IC 95 % : 0,57-1,09]; p = 0,182). Les taux de toxicité de grade 3 ou plus pour les groupes bévacizumab et capécitabine seule ont été de 59 % et 44,1 %. Des analyses de sous-groupes de l'étude AVEX, présentées au même symposium [573], ont montré que la survie sans progression était significativement plus longue dans les trois groupes d'âge évalués, soit 70-74 ans (n = 101, HR = 0,52 [IC 95 % : 0,32-0,83]; p < 0,001), 75-79 ans (n = 123, HR = 0,60 [IC 95 % : 0,40-0,89]; p = 0,016) et 80 ans ou plus (n = 56, HR = 0,36 [IC 95 % : 0,19-0,71]; p = 0,003).

Une analyse de sous-groupe de l'étude MAX effectuée chez des patients âgés de 75 ans ou plus (n = 99) a révélé que l'ajout du bévacizumab à la capécitabine conférait un avantage de survie sans progression (médiane : 8,8 contre 5,6 mois; HR = 0,53 [IC 95 % : 0,32-0,86]; p = 0,001). L'ajout du bévacizumab n'a pas été associé à un avantage de survie globale (médiane : 15,7 contre 13,4 mois; HR = 0,80 [IC 95 % : 0,47-1,36]; p = 0,41), quoiqu'une tendance vers une meilleure survie a été observée chez les patients plus âgés comparativement aux plus jeunes. Chez les patients âgés, l'ajout du bévacizumab n'a pas été associé à davantage de toxicité, à l'exception de la diarrhée. De plus, l'incidence de la toxicité observée chez les patients âgés était similaire à celle observée chez les patients plus jeunes [574].

Une étude rétrospective portant sur deux études *randomisées* a évalué l'efficacité de l'ajout du bévacizumab à une chimiothérapie chez une population âgée de 65 ans ou plus (âge médian : 72 ans) [575]. Chez cette population, le bévacizumab a été associé à une meilleure survie globale (médiane : 19,3 contre 14,3 mois; HR = 0,70 [IC 95 % : 0,55-0,90]; p = 0,006), à une meilleure survie sans progression (médiane : 9,2 contre 6,2 mois; HR = 0,52 [IC 95 % : 0,40-0,67]; p < 0,0001), mais pas à un meilleur taux de réponse objective (34 % contre 29 %; p = 0,22). L'incidence des effets indésirables associés au bévacizumab était similaire à celle observée dans les populations globales des deux études.

L'ESMO mentionne que ni l'âge (< 70 contre > 70 ans) ni le statut de performance (0, 1 contre 2) ne semblent avoir une influence sur l'avantage relatif obtenu avec un traitement à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan de même qu'avec le bévacizumab, quoique la survie de ces patients tendrait à être plus courte [75].

**Approche « STOP and GO »**

**Un traitement intermittent permet d'assurer un traitement systémique du cancer colorectal sans réduction significative de la survie globale en comparaison avec un traitement en continu. Cette modalité de traitement devrait être discutée avec les patients lors de la prise de décision.**

Un certain nombre d'essais *randomisés* ont étudié des stratégies pour réduire la toxicité induite par les traitements. Ces stratégies impliquent généralement une période d'induction avec une chimiothérapie (avec ou sans un produit biologique) suivie d'une période au cours de laquelle une ou la totalité de la chimiothérapie est interrompue, suivie par la réintroduction du traitement. L'objectif de ces stratégies « STOP and GO » est de réduire les effets secondaires et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Une méta-analyse publiée par Berry et coll. a comparé l'efficacité d'un traitement intermittent à celle d'un traitement en continu pour des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique [576]. Un total de 11 études ont été retenues (n = 4 854) [412, 577-587].

Les traitements suivants l'induction pour les huit études (n = 4 508) ont été : aucun traitement (cinq études, n = 3 036), fluoropyrimidine (1 étude, n = 620) et l'utilisation d'agents biologiques (2 études, n = 852). Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives quant à la survie observée entre le traitement en continu et le traitement intermittent (HR = 1,03 [IC 95 % 0,96 - 1,10], p = 0,38). Une différence statistiquement significative a été observée lors d'une analyse de sous-groupes évaluant l'efficacité d'un traitement d'induction suivi de l'interruption de traitement jusqu'à la progression vers un traitement en continu (CAIRO3, OPTIMOX2, COIN, n = 2 403) (HR = 1,10 [IC 95 % 1,00 - 1,20], p = 0,049). Les tableaux suivants présentent les traitements et les résultats des études retenues dans la méta-analyse de Berry et coll.

Les cas de toxicité hématologique de grades 3 et 4 ont été similaires en ce qui concerne l'anémie pour les deux stratégies de chimiothérapie d'après toutes les études ayant rapporté ce résultat. Un plus grand nombre de cas de neutropénie a été rapporté avec la chimiothérapie continue selon OPTIMOX1 et OPTIMOX2, d'après Yalcin et coll., bien que cette différence ne soit statistiquement significative que selon OPTIMOX1 (p = 0,002) [584, 586, 587] Parmi les cinq essais ayant rapporté la présence de thrombocytopénie, l'incidence était similaire entre les deux stratégies de chimiothérapie d'après trois études [412, 583, 584] et elle a augmenté de manière non significative avec le traitement en continu selon OPTIMOX2 [579] et non significative avec le traitement intermittent d'après OPTIMOX1 [586]. L'incidence des cas de toxicité non hématologique de grades 3 et 4 a été similaire avec les deux stratégies de chimiothérapie. Un plus grand nombre de patients avec nausées/vomissements, mucite et syndrome main-pied/éruption cutanée ont été rapportés avec l'administration intermittente [412, 586]. Un plus grand nombre de cas de fatigue, de toxicité neurologique et de syndrome main-pied a été rapporté avec le traitement en continu [341, 580].

La qualité de vie a été semblable selon deux études (Maughan et coll. et CAIRO3) ou améliorée dans le groupe traitement intermittent d'après une étude (COIN) [577, 584, 588]. Les auteurs concluent que le traitement intermittent permet d'assurer un traitement systémique du cancer colorectal sans réduction significative de la survie globale par rapport à un traitement en continu. Cette modalité de traitement devrait être discutée avec les patients lors de la prise de décision.

**Caractéristiques des études *randomisées* comparant le traitement intermittent (« STOP and GO ») au traitement en continu**

| Études | Devis | Objectif principal | Traitements | n |
|---|---|---|---|---|
| Traitement unique | | | | |
| Maughan et coll. 2003 [584] | Supériorité | Survie globale | Intermittent : 12 sem. de Gramont et coll. [589] ou Lokich et coll. [590] ou *raltitrexed*; intervalle sans chimiothérapie; recommence à la progression | 178 |
| | | | Continu : 12 sem. de Gramont et coll. [589] ou Lokich et coll. [590] ou *raltitrexed* jusqu'à la progression | 176 |
| Traitement systémique intermittent avec entretien avec 5-FU | | | | |
| Tournigant et coll. (OPTIMOX1) 2006 [586] | Supériorité | Durée du contrôle de la maladie | Intermittent : FOLFOX7, 12 sem.; sLV5-FU2, 24 sem.; FOLFOX7, 12 sem. | 309 |
| | | | Continu : FOLFOX4 aux 2 sem. jusqu'à la progression | 311 |
| Grothey et coll. (CONCePT, résumé) 2008 [581] | Supériorité | Temps avant l'échec du traitement | Intermittent : mFOLFOX7 + BEV alterné chaque 16 sem. avec ou sans oxaliplatine ± CaMg | 139 au total |
| | | | Continu : mFOLFOX7 + BEV chaque 2 sem. ± CaMg jusqu'à la progression | |
| Traitement systémique intermittent sans entretien | | | | |
| Alexopoulos et Kotsori (résumé) 2006 [578] | Supériorité | nd | Intermittent : FOLFIRI, 12 sem.; intervalle sans chimiothérapie; recommence FOLFIRI à la progression | 20 |
| | | | Continu : FOLFIRI, 24 sem. | 19 |
| Chibaudel et coll. (OPTIMOX2) 2009 [579] | Supériorité | Durée du contrôle de la maladie | Intermittent : mFOLFOX7, 12 sem.; intervalle sans chimiothérapie; recommence mFOLFOX7 à la progression, 12 sem.) | 104 |
| | | | Continu : mFOLFOX7, 12 sem.; sLV5-FU2; recommence mFOLFOX7 à la progression, 12 sem.) | 98 |

**Caractéristiques des études *randomisées* comparant le traitement intermittent (« STOP and GO ») au traitement en continu (suite)**

| Études | Devis | Objectif principal | Traitements | n |
|---|---|---|---|---|
| Traitement systémique intermittent sans entretien (suite) | | | | |
| Adams et coll. (COIN) 2011 [577] | Non-infériorité | Survie globale | Intermittent : FOLFOX ou Xélox, 12 sem.; intervalle sans chimiothérapie; recommence; même chimiothérapie à la progression | 815 |
| | | | Continu : FOLFOX ou Xélox jusqu'à la progression | 815 |
| Labianca et coll. 2011 [583] | Non-infériorité | Survie globale | Intermittent : FOLFIRI chaque 2 sem. durant 2 mois, arrêt deux mois jusqu'à la progression | 157 |
| | | | Continu : FOLFIRI chaque 2 sem. jusqu'à la progression | 146 |
| Koopman et coll. (CAIRO3, résumé) 2014 [582] | Supériorité | Survie sans progression | Intermittent : BEV + Xélox, 18 sem.; intervalle sans chimiothérapie; recommence BEV + Xélox à la progression | 279 |
| | | | Continu : BEV = Xélox, 18 sem.; BEV + cape; recommence BEV + Xélox à la progression | 278 |
| Traitement systémique intermittent avec entretien avec un agent biologique | | | | |
| Diaz-Rubio et coll. (MACRO) 2012 [580] | Non-infériorité | Survie sans progression | Intermittent : BEV + Xélox, 18 sem.; BEV seulement jusqu'à la progression | 241 |
| | | | Continu : BEV + Xélox jusqu'à la progression | 239 |
| Tveit et coll. (NORDIC VII) [412] | Supériorité | Survie sans progression | Intermittent : Cétuximab + FLOX, 16 sem.; Cétuximab; recommence FLOX à la progression | 187 |
| | | | Continu : FLOX jusqu'à la progression ou l'apparition de toxicité | 185 |
| Traitement systémique intermittent avec entretien avec un fluoropyrimidine et un agent biologique | | | | |
| Yalcin et coll. 2013 [587] | Supériorité | Survie sans progression | Intermittent : BEV + Xélox, 18 sem.; BEV + cape jusqu'à la progression | 61 |
| | | | Continu : BEV + Xélox jusqu'à la progression | 62 |

*BEV : bévacizumab; CaMg : calcium magnésium; cape : capécitabine; Xélox : capécitabine/oxaliplatine; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; FLOX : 5-FU/leucovorin/oxaliplatine; FOLFIRI : leucovorin/5-FU/irinotecan; FOLFOX : leucovorin/5-FU/oxaliplatine; m : modifié; nd : non disponible; sem. : semaine; SP : statut de performance; s : simplifié; 5-FU : 5-fluorouracil.*
*Tiré de [576]*

**Résultats des études *randomisées* comparant le traitement intermittent (« STOP and GO ») au traitement en continu**

| Études | Suivi médian (mois) | Traitement | n | Survie globale | | Survie sans progression | Survie sans échec | Taux de réponse objective (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2 ans (%) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | |
| Traitement unique | | | | | | | | |
| Maughan et coll. 2003 [584] | 16,6 | Intermittent | 178 | 19 | 10,8 | 3,7 | - | 39,0 |
| | | Continu | 176 | 13 | 11,3 | 4,9 | - | 37,5 |
| | | | | | 0,87 (0,69–1,09), p = ns | 1,20 (0.96–1.49), p = ns | | |
| Traitement systémique intermittent avec entretien avec 5-FU | | | | | | | | |
| Tournigant et coll. (OPTIMOX1) 2006 [586] | 31 | Intermittent | 309 | - | 21,2 | 8,7 | DCM 10,6 | 59,2 |
| | | Continu | 311 | - | 19,3 | 9,0 | 9,0 | 58,5 |
| | | | | | 0,93 (0,72–1,11), p = ns | 1,06 (0,89–1,20), p = ns | 0,99 (0,81–1,15), p = ns | |
| Grothey et coll. (CONCePT, résumé) 2008 [581] | - | Intermittent | 139 au total | - | | - | Temps avant l'échec 25 sem. | - |
| | | Continu | | - | | - | 18 sem. | - |
| | | | | - | | - | **0,58 (0,41–0,83), p = 0,0025** | |

**Résultats des études *randomisées* comparant le traitement intermittent (« STOP and GO ») au traitement en continu (suite)**

| Études | Suivi médian (mois) | Traitement | n | Survie globale | | Survie sans progression | Survie sans échec | Taux de réponse objective (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2 ans (%) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | |
| Traitement systémique intermittent sans entretien | | | | | | | | |
| Alexopoulos et Kotsori (résumé) 2006 [578] | 13 | Intermittent | 20 | - | 15 | - | Temps avant l'échec 9 | - |
| | | Continu | 19 | - | 21 | - | 8 | - |
| | | | | p = ns | | - | p = ns | |
| Chibaudel et coll. (OPTIMOX2) 2009 [579] | - | Intermittent | 104 | 39,4 | 19,5 | 6,6 | DCM 9,2 | 59,6 |
| | | Continu | 98 | 50,0 | 23,8 | 8,6 | 13,1 | 59,2 (1re 3 mois) |
| | | | | 1,14[a] (nd), p = ns | | **1,64a (nd), p = 0.0017** | **1,41 (1,01–1,96)a , p = 0,046** | |
| Adams et coll. (COIN) 2011 [577] | - | Intermittent | 815 | 26,5 | 14,4 | - | 7,4 | - |
| | | Continu | 815 | 28,7 | 15,8 | | 8,4 | - |
| | | | | 1,1 (0,970–1,211), p = nd | | - | - | |
| Labianca et coll. 2011 [583] | 41 | Intermittent | 157 | - | - | - | - | - |
| | | Continu | 146 | - | - | - | - | - |
| | | | | 0,91 (0,72–1,15), p = nd | | 0,98 (0,79–1,21), p = nd | - | |
| Koopman et coll. (CAIRO3, résumé) 2014 [582] | 48 | Intermittent | 279 | - | 18,1 | 4,1 | - | - |
| | | Continu | 278 | - | 21,6 | 8,5 | - | - |
| | | | | 1,12 (0,93–1,36), p = ns | | **2,33 (1,92–2,78), p < 0,0001** | - | |

**Résultats des études *randomisées* comparant le traitement intermittent (« STOP and GO ») au traitement en continu (suite)**

| Études | Suivi médian (mois) | Traitement | n | Survie globale | | Survie sans progression | Survie sans échec | Taux de réponse objective (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 2 ans (%) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | Médian (mois) HR (IC 95 %) | |
| Traitement systémique intermittent avec entretien avec un agent biologique | | | | | | | | |
| Diaz-Rubio et coll. (MACRO) 2012 [580] | 29 | Intermittent | 241 | - | 20,0 | - | - | 49 |
| | | Continu | 239 | - | 23,2 | - | - | 47 |
| | | | | | 1,05 (0,85–1,30), p = ns | 1,10 (0,89–1,35), p = ns | - | |
| Tveit et coll. (NORDIC VII) [412] | - | Intermittent | 187 | - | 20,3 | - | - | 47 |
| | | Continu | 185 | - | 20,4 | - | - | 41 |
| | | | | | 1,03 (0,81–1,32), p = ns | - | - | |
| Traitement systémique intermittent avec entretien avec un fluoropyrimidine et un agent biologique | | | | | | | | |
| Yalcin et coll. 2013 [587] | - | Intermittent | 61 | - | 23,8 | - | - | 66,7 |
| | | Continu | 62 | - | 20,2 | - | - | 59,0 |
| | | | | | nd, p = ns | **0,60 (nd), p = 0,002** | | p = ns |

*DCM : durée de contrôle de la maladie, nd : non disponible; ns : non significatif;*
*a : Chibaudel et coll. rapportent les résultats de HR basés sur une comparaison du traitement en continu avec le traitement intermittent. Les autres études rapportent plutôt un traitement intermittent contre le traitement en continu.*
*Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.*

**Lorsqu'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est utilisée en contexte métastatique, l'approche « STOP and GO » est sécuritaire et devrait être privilégiée. En effet, la poursuite du traitement complet jusqu'à la progression ou pour un nombre fixe de cycles (10 à 12) est rarement possible compte tenu de la neurotoxicité importante de l'oxaliplatine.**

**L'approche « STOP and GO » consiste à donner de 6 (100 mg/m2) à 8 cycles (85 mg/m2) du traitement complet (ou tant qu'il y a une réponse tumorale et absence de toxicité majeure), puis de continuer avec un traitement de maintien sans oxaliplatine (5-FU-leucovorin ± bévacizumab). L'oxaliplatine est réintroduite à la progression (progression radiologique significative de l'ordre de 20 % à 30 %).**

Tournigand et coll. ont publié, en 2006, les résultats de l'étude OPTIMOX1 visant à comparer le FOLFOX4 à un protocole « STOP and GO » (FOLFOX7; FOLFOX pour 6 cycles, suivi de 12 cycles de maintien avec le 5-FU-leucovorin, puis réintroduction du FOLFOX pour 6 cycles) [586]. Le traitement avec le FOLFOX4 et celui avec le FOLFOX7 ont conduit à une survie globale (médiane : 19,3 contre 21,2 mois; HR = 0,93 [IC 95 % : 0,72-1,11]; p = 0,49), une survie sans progression (médiane : 9 contre 8,7 mois; HR = 1,06 [IC 95 % : 0,89-1,20]; p = 0,47) et des taux de réponse objective (59 % contre 59 %; valeur p non significative) similaires. Au début du traitement, les cas de toxicité étaient similaires dans les deux groupes; toutefois, le risque de développer de la toxicité de grades 3 et 4 était diminué avec le FOLFOX7 entre les cycles 7 et 18.

Le NCCN recommande que l'arrêt de l'oxaliplatine dans les traitements au FOLFOX ou au Xélox soit considéré après 3 mois de thérapie, ou plus tôt si apparition de neurotoxicité inacceptable, mais que les autres antinéoplasiques de la combinaison soient poursuivis pour 6 mois ou jusqu'à la progression de la maladie [74].

L'ESMO recommande que, pour les patients présentant une maladie métastatique limitée au foie de même qu'une maladie agressive et des facteurs de mauvais pronostic, le maintien du protocole complet de chimiothérapie soit préféré [75]. Chez les autres patients, la chimiothérapie d'induction pourrait être arrêtée après 3 à 4 mois jusqu'à la progression; en cas de progression, le même traitement devrait être administré, si possible (approche « STOP and GO ») (données probantes de niveau I, grade de recommandation B).

### Arrêt complet du traitement

**Lorsqu'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est utilisée en contexte métastatique, l'arrêt complet du traitement après un nombre défini de cycles n'a pas été démontré comme équivalent au maintien du traitement, et il ne devrait pas être envisagé à moins qu'une réponse majeure ait été obtenue ou que ce soit à la demande du patient. Chez ces patients, un suivi rigoureux de la progression devrait être effectué (TDM aux 2 à 3 mois).**

# 3.9 TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES À VISÉE PALLIATIVE

Adams et coll. ont publié, en 2011, les résultats de l'étude de non-infériorité COIN, qui visait à déterminer si un traitement à base de 5FU-leucovorin-oxaliplatine administré en mode intermittent (arrêt du traitement si absence de progression à 12 semaines, puis reprise du même traitement à la progression) était non inférieur au même traitement administré en mode continu (jusqu'à la progression de la maladie) [591]. La borne de non-infériorité avait été prédéfinie à 1,162, ce qui correspond à une différence absolue de survie globale de 4,6 % à 2 ans. Cette étude n'a pas démontré la non-infériorité du mode intermittent au regard de la survie globale dans les analyses en intention de traiter (médiane : 14,4 contre 15,8 mois; HR = 1,08 [IC 95 % : 1,01-1,165] ou *per protocole* (18 contre 19,6 mois; HR = 1,09 [IC 95 % : 0,99-1,20]).

Chibaudel et coll. ont publié, en 2009, les résultats de l'étude OPTIMOX2 visant à comparer un traitement de 6 cycles de mFOLFOX7 suivi d'un traitement de maintien avec le 5FU-leucovorin jusqu'à la progression à un traitement de 6 cycles de mFOLFOX7 suivi de l'arrêt complet du traitement jusqu'à la progression [579]. Le traitement de maintien a été associé à une meilleure survie sans progression (8,6 contre 6,6 mois; HR = 0,61; p = 0,002), mais pas à une meilleure survie globale (23,8 contre 19,5 mois; HR = 0,88; p = 0,42) ni à un meilleur taux de réponse (59 % contre 60 %).

L'ESMO recommande que, si l'arrêt complet de la chimiothérapie d'induction est considéré, la sélection appropriée des patients et la surveillance étroite de la progression soient réalisées (données probantes de niveau II, grade de recommandation A) [75].

## TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE DEUXIÈME INTENTION

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Traitements systémiques de deuxième intention

Ajout d'un agent biologique à la chimiothérapie : (anti-EGFR)

Voir aussi les sections suivantes :

Prise en charge de la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine

Prise en charge de la toxicité cutanées associée aux anti-EGFR

### Traitements systémiques de deuxième intention

Les options de traitement sont le FOLFIRI (FOLFOX reçu en 1re intention) ou le FOLFOX (FOLFIRI reçu en 1re intention).

**Les résultats des principales études *randomisées* comparant diverses combinaisons de traitements systémiques en deuxième intention sont présentés ci-dessous.**

| Étude | n | Traitement | Traitement de 1re ligne reçu | Taux de réponse | Survie sans progression | Survie globale |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Golfinopoulos et coll. 2007 (méta-analyse) [544] | 10 comparaisons | FU-LV-oxaliplatine-bévacizumab vs FU-LV | ---- | ---- | **HR = 0,32 (IC 95% : 0,15-0,65)** | HR = 0,68 (IC 95% : 0,20-1,89) |
| | | FU-LV-oxaliplatine vs FU-LV | ---- | ---- | **HR = 0,52 (IC 95% : 0,33-0,78)** | HR = 0,90 (IC 95% : 044-1,57) |
| | | FU-LV-irinotécan vs FU-LV | ---- | ---- | HR = 0,74 (IC 95%: 0,38-1,43) | HR = 0,86 (IC 95%: 0,37-2,03) |
| Tournigand et coll. 2004 [409] | 226 | FOLFIRI vs FOLFOX6 | FOLFOX6 vs FOLFIRI | **4 % vs 15 % p = 0,05** | **2,5 vs 4,2 mois; p = 0,003** | 20,6 vs 21,5 mois; p = 0,99 |
| N9841 2009 [592] | 491 | FOLFOX4 vs irinotécan | Traitement à base de 5-FU | **28 % vs 16 % p = 0,0009** | **6,2 vs 4,4 mois HR = 0,73 (IC 95% : 0,6-0,9) p = 0,0009** | 13,8 vs 14,3 mois HR = 0,92 (IC 95% : 0,8-1,1) p = 0,38 |
| Rothenberg et coll. 2003 [593] | 463 | FOLFOX4 vs 5FU-LV | IFL | **10 % vs 0 % p < 0,0001** | **4,6 vs 2,7 mois; p < 0,0001** | ---- |
| Ducreux et coll. 2011 [545] | 410 | FOLFIRI vs FOLFOX6 | FOLFOX6 vs FU-LV | **11 % vs 21 % p < 0,02** | 10,3 vs 10,5 mois HR = 0,95 (IC 95% : 0,77-1,16) p = 0,61 | 16,2 vs 16,4 mois; p = 0,85 |
| Seymour et coll. 2007 [548] | 2 135 | Irinotécan | 5FU-LV | 11 % | 4,3 mois | ---- |
| | | Irinotécan + 5FU | 5FU-LV | 16 %; p = 0,07 | 4,4 mois (p = 0,75) | |
| | | Oxaliplatine + 5FU | 5FU-LV | **23 %; p < 0,001** | 4,8 mois (p = 0,74) | |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

L'ESMO mentionne que le choix du traitement de deuxième intention dépend du traitement reçu en première intention [75]. Cependant, plusieurs traitements peuvent et devraient être utilisés en deuxième intention et plus, malgré une résistance démontrée pour la combinaison utilisée en première intention. Cela s'applique au 5-FU et au bévacizumab qui semblent agir en tant que chimiosensibilisateurs. La séquence de traitement est le 5-FU-oxaliplatine suivi du 5-FU-irinotécan ou la séquence inverse, qui ont présenté des résultats de survie globale similaires.

Le NICE recommande les séquences de chimiothérapie suivantes pour le traitement du cancer colorectal métastatique : FOLFOX (1re intention) - irinotécan (2e intention), OU FOLFOX (1re intention) - FOLFIRI (2e intention) OU XÉLOX (1re intention) - FOLFIRI (2e intention) [5].

**Ajout d'un agent biologique à la chimiothérapie**

Segelov et coll. ont fait une méta-analyse dans le but d'évaluer l'efficacité des agents biologiques dans le traitement d'une récidive d'un cancer colorectal métastatique [594]. Un total de 20 études ont été retenues (n = 8 225). Le tableau suivant présente les résultats des principales études concernant l'utilisation d'un agent biologique comme traitement de deuxième intention.

La comparaison de l'ajout d'un inhibiteur d'EGFR (panitumumab) à une chimiothérapie à base d'irinotécan ou une chimiothérapie seule a été évaluée dans deux études (n = 1 057) [225, 595]. L'analyse n'a pas montré de différence significative sur le plan de la survie globale médiane entre les deux groupes (p = 0,027). Par contre, une augmentation significative de la survie sans progression médiane et du taux de réponse objective a été obtenue (p < 0,00001 pour les deux). L'analyse de la présence de toxicité de grade 3 ou 4 a montré qu'elle était plus présente lors de l'utilisation d'un agent biologique ajouté à la chimiothérapie en comparaison avec une chimiothérapie seule (p < 0,00001).

L'ESMO mentionne que, lors des lignes suivant la première ligne de traitement, le cétuximab ± irinotécan ou le panitumumab ± FOLFIRI sont des options possibles pour les patients ayant un statut KRAS de type sauvage et qui n'ont pas été exposés aux anti-EGFR [75].

Le NICE ne recommande pas l'utilisation du cétuximab seul ou en combinaison ou du panitumumab seul pour le traitement des patients dont le cancer a progressé après une chimiothérapie de première intention [596].

Le NCCN recommande l'utilisation du cétuximab ou du panitumumab avec l'irinotécan, du cétuximab ou du panitumumab avec le FOLFIRI, ou du cétuximab ou du panitumumab seuls chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut KRAS de type sauvage qui a progressé à la suite d'une chimiothérapie ne contenant pas d'anti-EGFR [74]. Si les thérapies précédentes comprenaient un anti-EGFR, l'utilisation d'un anti-EGFR n'est pas recommandée dans les lignes de traitement subséquentes. Sur la base des études PACCE et CAIRO2, le NCCN met en

garde sérieusement contre l'utilisation concomitante du bévacizumab et du cétuximab ou du panitumumab.

Un total de quatre études ont comparé l'ajout d'un agent anti-angiogénique (bévacizumab et aflibercept) à une chimiothérapie seule (n = 3 662) [419, 597-599]. L'analyse a monté un avantage à l'ajout d'un agent biologique concernant la survie globale médiane, la survie sans progression médiane et le taux de réponse objective obtenu ($p < 0,00001$).

L'ESMO mentionne que la poursuite du bévacizumab avec une nouvelle combinaison de chimiothérapie en deuxième intention augmente la survie globale après une progression de la maladie suivant une chimiothérapie et le bévacizumab utilisés en première intention [230]. Ainsi, le 5-FU et le bévacizumab pourraient être utilisés à la fois en première et en deuxième intention, et ce, en permutant l'oxaliplatine et l'irinotécan.

Le NICE ne recommande pas l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie sans oxaliplatine en deuxième intention de traitement [596].

Le NCCN mentionne que la poursuite d'un traitement avec un anti-VEGF en deuxième intention est associée à un avantage de survie globale très modeste, mais statistiquement significatif [74]. La continuation du bévacizumab en deuxième intention constitue une option de traitement en combinaison avec n'importe quel traitement systémique qui ne comprend pas un anti-EGFR ou l'aflibercept. Si le bévacizumab n'a pas été utilisé en première intention, il peut aussi être approprié de l'ajouter à la chimiothérapie suivant la progression.

Un total de trois études qui ont effectué cinq comparaisons ont évalué l'ajout d'un agent biologique (axitinib, cediranib et panitumumab) à un autre agent biologique (bévacizumab), tous deux donnés avec la même chimiothérapie (n = 571) [206, 600, 601]. Aucune différence significative n'a été notée concernant la survie globale médiane, la survie sans progression médiane et le taux de réponse objective obtenu ($p = 0,51$, $p = 0,20$, $p = 0,07$, respectivement). Aucune différence n'a été observée concernant les effets secondaires de grades 3 et 4 ($p = 0,19$).

**Résultats de l'efficacité de l'ajout d'un agent biologique au traitement de chimiothérapie en comparaison avec la chimiothérapie seule**

| Étude | n | Traitement | Survie globale médiane HR (IC 95 %) | Survie sans progression médiane HR (IC 95 %) | Taux de réponse objective OR (IC 95 %) | Toxicité grades 3 et 4 HR (IC 95 %) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Inhibiteur d'EGFR | | | | | | |
| Peeters et coll. 2010 [595] (Study 181) | 597 | Panitumumab + FOLFIRI vs FOLFIRI | 0,85 (0,70 - 1,03) | 0,73 (0,59 - 0,90) | 4,92 (3,13 - 7,71) | 2,46 (1,75 - 3,47) |
| Seymoour et coll., 2013 [225] (Piccolo) | 460 | Panitumumab + irinotécan vs Irinotécan | 1,01 (0,83 - 1,23) | 0,78 (0,64 - 0,95) | 3,93 (2,42 - 6,39) | 2,28 (1,56 - 3,35) |
| Méta-analyse Segelov et coll. [594] | 1 057 | | 0,93 (0,81 - 1,06), p = 0,027 | **0,76 (0,65 - 0,87), p = 0,0002** | **4,44 (3,20 - 6,18), p < 0,00001** | **2,38 (1,85 - 3,07), p < 0,00001** |
| Anti-VEGF | | | | | | |
| Giantonio et coll., 2007 [419] (E3200) | 577 | Bévacizumab + FOLFOX vs FOLFOX | 0,75 (0,63 - 0,89) | 0,61 (0,51 - 0,73) | 3,13 (1,91 - 5,13) | 1,94 (1,36 - 2,78) |
| Arnold, 2012 [597] (TML) | 820 | Bévacizumab + FOLFOX/FOLFIRI vs FOLFOX/FOLFIRI | 0,81 (0,69 - 0,94) | 0,68 (0,59 - 0,78) | 1,40 (0,73 - 2,71) | 1,35 (1,02 - 1,79) |
| Van Cutsem et coll., 2012 [598](VELOUR) | 1 226 | Aflibercept + FOLFIRI vs FOLFIRI | 0,82 (0,71 - 0,94) | 0,76 (0,66 - 0,87) | 1,97 (1,39 - 2,78) | 3,03 (2,32 - 3,97) |
| Masi et coll., 2013 [599] (BEBYP) | 184 | Bévacizumab + FOLFOX/FOLFIRI vs FOLFOX/FOLFIRI | 0,76 (0,54 - 1,06) | 0,66 (0,49 - 0,89) | 1,15 [0,55 - 2,38) | 1,05 (0,58 - 1,87) |
| Méta-analyse Segelov et coll. [594] | 2 807 | | **0,79 (0,73 - 0,86), p < 0,00001** | **0,69 (0,63 - 0,75), p < 0,00001** | **2,00 (1,57 - 2,54), p < 0,00001** | **1,94 (1,65 - 2,28), p < 0,00001** |

**Résultats de l'efficacité de l'ajout d'un agent biologique au traitement de chimiothérapie en comparaison avec la chimiothérapie seule (suite)**

| Étude | n | Traitement | Survie globale médiane HR (IC 95 %) | Survie sans progression médiane HR (IC 95 %) | Taux de réponse objective OR (IC 95 %) | Toxicité grades 3 et 4 HR (IC 95 %) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Chimiothérapie + agent biologique contre chimiothérapie + bévacizumab | | | | | | |
| Bendell, [600] 2011 (résumé) | 171 | Axitinib + FOLFOX/FOLFIRI vs Bévacizumab + FOLFOX/FOLFIRI | FOLFOX 0,66 (0,35 - 1,23) FOLFIRI 1,39 (0,84, 2,30) | FOLFOX 1,10 (0,57 – 2,12) FOLFIRI 1,19 (0,72, 1,96) | 1,01 (0.68 - 1.50) | nd |
| Cunningham et coll., 2004 [206] (HORIZONI) | 210 | Cediranib 20 + FOLFOX ou | 1,39 (0,92 - 2,09) | nd | nd | 0,78 (0,25 - 2,41) |
| | | Cediranib 30 + FOLFOX vs Bévacizumab + FOLFOX | 1,00 (0,66 - 1,52) | 1.01 (0.68 - 1.50) p = nd | nd | 1,99 (0,56 - 7,07) |
| Hecht et coll., 2012 [601] (SPIRITT) | 182 | Panitumumab + FOLFIRI vs Bévacizumab + FOLFIRI | 0,94 (0,67 - 1,33) | nd | nd | 0,47 (0,23 - 0,98) |
| Méta-analyse Segelov et coll. [594] | 563 | | 1,07 (0,88 - 1,29), p = 0,51 | 1,14 (0,93 - 1,40), p = 0,20 | 0,69 (0,46 - 1,04), p = 0,07 | 0,70 (0,40 - 1,20), p = 0,19 |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*
*Adapté de [594].*

## TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE TROISIÈME INTENTION

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Traitements systémiques de troisième intention (KRAS de type sauvage)

Régorafénib

Voir aussi : Prise en charge des toxicités cutanées associées aux anti-EGFR

### Traitements systémiques de troisième intention en contexte métastatique (KRAS de type sauvage)

En août 2011, le CEPO a publié un guide de pratique portant sur l'utilisation des anticorps monoclonaux de la classe des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique [602]. Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 2003 à avril 2011 inclusivement a été effectuée et a permis de répertorier 23 publications. Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le CEPO a formulé les recommandations suivantes :

1) que l'utilisation du cétuximab en monothérapie soit considérée comme un standard pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène KRAS (recommandation de grade A);
2) que l'utilisation du panitumumab en monothérapie soit considérée comme un standard pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène KRAS, et ce, sur la base de la très grande similitude entre les deux molécules et sur l'extrapolation d'un gain de survie globale issue des données disponibles pour le cétuximab (recommandation de grade A);
3) que l'utilisation du cétuximab en combinaison avec l'irinotécan soit considérée comme une option pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan chez les patients atteints d'une tumeur sans mutation de l'oncogène KRAS qui ont montré une bonne tolérance à l'irinotécan (recommandation de grade B).

La méta-analyse de Segelov et coll. a évalué l'utilisation des anticorps monoclonaux comme traitement de troisième intention chez les patients ayant un KRAS de type sauvage [594]. Deux études ayant comparé l'utilisation des anticorps monoclonaux en monothérapie avec les meilleurs soins de soutien ont été retenues (n = 473) (Amado et coll. : panitumumab, et Karapetis et coll. : cétuximab) [211, 215]. Une augmentation significative a été notée concernant la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective (survie globale : HR = 0,75 [IC 95 % 0,61 – 0,92],

p = 0,005; de la survie sans progression : HR = 0,42 [IC 95 % 0,35 – 0,52], p < 0,0001; taux de réponse objective : OR = 42,29 [IC 95 % 5,75 – 310,58], p = 0,0002). Par contre, la différence observée à propos de la survie globale devient non significative lorsque l'hétérogénéité attribuée aux traitements croisés selon l'étude d'Amado et coll. est prise en considération (HR = 0,74 [IC 95 % 0,42 – 1,32], p = 0,30).

L'ESMO mentionne que, pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut KRAS de type sauvage qui n'ont pas été traités avec un anti-EGFR, le cétuximab avec ou sans irinotécan de même que le panitumumab avec ou sans FOLFIRI sont des options possibles (combinaison préférée) [75].

Le NCCN recommande l'utilisation du cétuximab ou du panitumumab seuls ou en combinaison avec l'irinotécan ou avec le FOLFIRI chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique sans mutation du gène KRAS dont le cancer a progressé à la suite d'une chimiothérapie ne contenant pas d'anti-EGFR [74, 232]. Si les thérapies précédentes comprenaient un anti-EGFR, l'utilisation d'un anti-EGFR n'est pas recommandée dans les lignes de traitement subséquentes.

**Régorafénib**

En 2013, Grothey et coll. ont publié les résultats de l'étude de phase III CORRECT visant à comparer l'efficacité du régorafénib à celle d'un placebo en dernière intention de traitement [603]. Le régorafénib a été associé à un avantage de survie globale (médiane : 6,4 contre 5 mois; HR = 0,77 [IC 95 % : 0,64-0,94]; p = 0,0052) et de survie sans progression (médiane : 1,9 contre 1,7 mois; HR = 0,49 [IC 95 % : 0,42-0,58]; p unilatéral < 0,0001). Les principales réactions de toxicité de grade 3 et plus ont été le syndrome main-pied (17 %), la fatigue (9 %), l'hypertension (7 %), la diarrhée (7 %) et l'éruption cutanée/desquamation (6 %).

L'étude CONCUR de phase III présentée à l'ESMO en 2014 a évalué l'efficacité et l'innocuité du régorafénib chez une population de patients principalement asiatiques atteints d'un cancer colorectal métastatique [604]. L'objectif principal était l'évaluation de la survie sans progression et les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse, le taux de contrôle de la maladie et l'innocuité.

Un total de 204 patients dont le cancer avait progressé moins de trois mois après une deuxième séquence de chimiothérapie à base d'oxaliplatine et d'irinotécan et qui ont été traités avec le régorafénib (n = 136) ou un placebo (n = 68) ont été retenus. Le régorafénib a été associé à un avantage significatif de survie globale (médiane : 8,8 mois contre 6,3 mois; HR = 0,55 [IC 95 % : 0,395-0,765]; p = 0,0002) et de survie sans progression (médiane : 3,2 mois contre 1,7 mois; HR = 0,31 [IC 95 % : 0,22-0,43]; p (unilatéral) < 0,0001).

L'ESMO recommande, chez les patients présentant une tumeur avec la mutation KRAS, les options de traitement suivantes en troisième intention : régorafénib ou fluorouracile-bévacizumab [75]. Toutefois, le bévacizumab n'est pas recommandé s'il a été utilisé en première et en deuxième intention.

Le NCCN mentionne que le régorafénib a démontré une activité seulement chez les patients chez qui la maladie a progressé avec toutes les thérapies standards [74]. Le NCCN reconnaît le régorafénib comme ligne additionnelle de traitement pour les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à la chimiothérapie. Le régorafénib peut être utilisé en troisième intention chez les patients ayant un statut KRAS muté ou en troisième ou quatrième intention chez les patients ayant un statut KRAS de type sauvage.

### PRISE EN CHARGE DE LA NEUROPATHIE SENSITIVE ASSOCIÉE À L'OXALIPLATINE

#### Calcium et magnésium

**Une étude présentée au congrès de l'ASCO 2013, et d'un niveau de données probantes supérieur à celui de toutes les études parues précédemment, a montré que le calcium et le magnésium n'ont aucun effet protecteur contre la neurotoxicité sensitive induite par l'oxaliplatine.**

Trois méta-analyses évaluant l'effet protecteur du calcium et du magnésium contre la neurotoxicité sensorielle induite par l'oxaliplatine ont été publiées. Les méta-analyses de Wen et coll. [605] et de Wu et coll. [606], ayant chacune inclus quatre études *randomisées* et trois rétrospectives (n = 1 170 et 1 238), ont toutes deux démontré un effet neuroprotecteur du calcium et du magnésium, et ce, sans compromettre l'efficacité oncologique. Cependant, lorsque Wu et coll. ont inclus seulement les études *randomisées* dans leur méta-analyse, la réduction de la neurotoxicité n'était plus significative [606]. Par ailleurs, la méta-analyse d'Ao et coll., comprenant quatre études *randomisées*, a démontré un effet neuroprotecteur significatif du calcium et du magnésium [607]. Ces résultats contradictoires ainsi que la petite taille des échantillons des études *randomisées* incluses (n = 27-102) ont jusqu'à présent rendu incertain l'effet neuroprotecteur du calcium et du magnésium.

Une étude de phase III évaluant l'effet protecteur du calcium et du magnésium sur la neurotoxicité sensorielle a été présentée au congrès de l'ASCO 2013 [608]. Dans cette étude, 353 patients atteints d'un cancer du côlon et ayant reçu du FOLFOX en traitement adjuvant ont été répartis aléatoirement dans trois groupes : 1) CaMg avant et après le traitement avec l'oxaliplatine; 2) CaMg avant et placebo après; et 3) placebo avant et après. Aucune différence de neurotoxicité sensitive n'a pu être détectée entre l'un ou l'autre des groupes traités en comparaison avec le groupe placebo, et ce, selon trois échelles de toxicité différentes. Il semble donc que les meilleures données disponibles démontrent que le calcium et le magnésium n'ont pas d'effet protecteur contre la neurotoxicité induite par l'oxaliplatine.

#### Glutamine

Une étude *randomisée* a comparé l'administration ou non de glutamine pour la prévention de la neuropathie chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont reçu du 5-FU, de l'acide folinique et de l'oxaliplatine (n = 86) [609]. Les principaux résultats relatifs à la neuropathie sont présentés ci-dessous.

| Nombre de cycles reçus | Grade de la neuropathie | Incidence (glutamine vs contrôle) | valeur p |
|---|---|---|---|
| 2 | 1-2<br>3-4 | 17 % vs 39 %<br>0 % vs 2 % | **p = 0,04** |
| 4 | 1-2<br>3-4 | 26 % vs 36 %<br>5 % vs 18 % | p = 0,05 |
| 6 | 1-2<br>3-4 | 41 % vs 41 %<br>12 % vs 32 % | **p = 0,04** |

*Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.*

Aucune différence n'a été observée entre les groupes qui ont reçu ou non de la glutamine concernant le taux de réponse (52 % contre 48 %; p = 0,9), la toxicité non neurologique de grades 3 et 4 (26 % contre 23 %; p = 0,76) ou la survie globale médiane (17,3 contre 18,6 mois; p = 0,79). Les résultats d'une étude québécoise en cours portant sur l'utilisation de la glutamine pour la prévention de la neurotoxicité associée à l'oxaliplatine devraient être disponibles au cours de la prochaine année.

**Prise en charge des toxicités cutanées associées aux anti-EGFR**

**Pour la prise en charge de la toxicité cutanée associée aux anti-EGFR, le tiers des experts consultés ont mentionné utiliser une approche réactive lorsque l'éruption cutanée apparaît, alors que les deux tiers ont affirmé utiliser une approche préventive avec antibiotique et crème contenant de la cortisone (rencontre consensus de 2012).**

L'étude *randomisée* de phase II STEPP a comparé l'efficacité d'un traitement préventif (lotion hydratante, écran solaire, stéroïde topique, doxycycline) à celle d'un traitement réactif pour traiter les réactions cutanées associées aux anti-EGFR (n = 95) [610]. Le traitement préventif a été associé à une plus faible incidence de toxicité cutanée de grade 2 et plus (29 % contre 62 %; OR = 0,3 [IC 95 % : 0,1-0,6]). Le délai médian jusqu'à l'apparition d'une première manifestation de toxicité cutanée de grade 2 et plus n'a pas été atteint avec le traitement préventif et il a été de 2,1 semaines avec le traitement réactif. Le taux de réponse objective (15 % contre 11 %) et la survie médiane sans progression (4,7 contre 4,1 mois) ont été similaires dans les deux groupes. La qualité de vie a été moins affectée avec le traitement préventif comparativement au traitement réactif.

Une deuxième étude *randomisée* a évalué l'efficacité d'un traitement préventif avec la tétracycline comparativement à un placebo (n = 61) [611]. L'incidence d'éruption cutanée a été similaire entre le groupe désigné pour recevoir la tétracycline et celui qui a reçu le placebo (70 % contre 76 %; p = 0,61); toutefois, la sévérité de l'éruption cutanée semblait être diminuée

avec la tétracycline (éruption cutanée de grade 2 : 17 % contre 55 %; p = 0,04). La tétracycline a été bien tolérée. En général, aucune différence sur la qualité de vie n'a été démontrée.

Une autre étude *randomisée* a comparé un traitement préventif avec la minocycline à un placebo pour le traitement des lésions cutanées (n = 48) [612]. Le nombre total de lésions cutanées a été significativement plus faible dans le groupe minocycline au cours des semaines 1 à 4. De plus, une plus petite proportion de patients désignés pour recevoir la minocycline ont rapporté des démangeaisons de modérées à sévères à la semaine 4 (20 % contre 50 %; p = 0,05).

L'ESMO recommande l'utilisation prophylactique de soins de la peau (hydratant, écran solaire) combinée à une thérapie spécifique adaptée au grade de la réaction cutanée (données probantes de niveau II, grade de recommandation B) [75]. Un traitement prophylactique avec antibiotiques systémiques diminue l'incidence de réactions cutanées sévères et pourrait donc être fortement considéré (données probantes de niveau II, grade de recommandation B). Si une prophylaxie n'est pas utilisée, des antibiotiques systémiques sont recommandés à l'apparition de réactions cutanées de grade 2 et plus. L'utilisation d'antibiotiques topiques est bénéfique si ceux-ci sont administrés dès l'apparition des réactions cutanées (données probantes de niveau II, grade de recommandation B). L'utilisation de stéroïdes topiques est controversée (données probantes de niveau III, grade de recommandation C).

Le NCCN mentionne que de brèves interruptions de dose peuvent aider à contrôler la toxicité cutanée de haut grade associée aux anti-EGFR [74, 613]. Cette toxicité peut diminuer à l'intérieur d'une à deux semaines et la réintroduction des anti-EGFR est alors souvent possible. Toutefois, la relation reproductible entre l'éruption cutanée et la survie pour tous les anti-EGFR suggère, mais ne prouve pas, que le maintien d'une dose complète chez les patients présentant une éruption cutanée pourrait être bénéfique. Le maintien de la dose complète semble donc préférable, mais cette décision devrait être guidée par la tolérance du patient à l'éruption cutanée. Les stéroïdes topiques et les antibiotiques peuvent être utiles pour traiter l'éruption cutanée. Certains experts utilisent fréquemment des stéroïdes topiques de faible dose chez les patients symptomatiques (rencontre consensus de 2012). Ces recommandations ne sont toutefois pas basées sur des données issues d'essais *randomisés*. Par ailleurs, l'utilisation prophylactique d'antibiotiques oraux a été étudiée dans des études portant sur un petit nombre de participants; elles indiquent que l'utilisation prophylactique de tétracycline orale pourrait être utile pour diminuer la sévérité de l'éruption cutanée.

# 3.10 SUIVIS ET IMAGERIE

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

Suivi des cancers colorectaux

Régimes de surveillances (intensité)

## Suivi des cancers colorectaux

À la suite d'une résection chirurgicale, un suivi médical approprié doit être fait pour détecter tôt toute réapparition du cancer. Les modalités des régimes de surveillance sont très variables. La plupart des récidives qui seront détectées apparaissent dans un délai de 5 ans à la suite de la résection chirurgicale de la tumeur colorectale [614]. **Les méthodes employées pour faire la surveillance impliquent des examens médicaux, la mesure des niveaux de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA), des examens de tomodensitométrie (TDM) ainsi que des examens visuels du côlon par coloscopie. La surveillance devrait être guidée par le risque de récidive et le statut fonctionnel du patient [1].**

De 30 à 50 % des patients ayant eu une résection chirurgicale curative d'un cancer colorectal subiront une récidive [615-617]. Le but de la surveillance dans le contexte du cancer colorectal est de repérer les lésions cancéreuses à un stade où il est encore possible de les retraiter chirurgicalement. Cela est particulièrement important au cours des trois premières années suivant le traitement chirurgical [615]. Les récidives doivent idéalement être découvertes lorsque le patient est asymptomatique et que le cancer est à un stade où la résection curative est possible pour que la surveillance soit qualifiée d'efficace [616].

Il n'existe pas de consensus entre les différents guides de pratique clinique concernant les outils de diagnostic à privilégier et la fréquence d'utilisation de ceux-ci. Les principales recommandations des guides de pratique clinique disponibles sont présentées dans le tableau suivant. Ces guides ont pris en considération les recommandations d'ouvrages traitant des régimes de surveillance des cancers colorectaux après résection chirurgicale curative ainsi que les résultats de plusieurs essais cliniques *randomisés* [1, 3-6, 618-621]. Les régimes de surveillance à haute intensité exigent que les patients subissent un plus grand nombre d'examens.

# 3.10 SUIVIS ET IMAGERIE

**Fréquence recommandée d'utilisation des tests de surveillance du cancer colorectal à la suite d'une résection chirurgicale**

| Test diagnostique | Organismes | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | ASCO 2013 [1] | ASCRS/SPTF 2004 [2] | CCO 2012 [3] | ESMO 2013 [4] | NICE 2014 [5] | NCCN 2014 [74] | GEOQ 2014 |
| Historique/ examen physique | Aux 3 à 6 mois pendant 5 ans | 3 fois par année pendant 2 ans | Années 1-3 : aux 6-12 mois<br>Années 4 et 5 : annuellement | Années 1-3 : aux 3-6 mois<br>Années 4 et 5 : aux 6-12 mois | Commencer 4-6 semaines après la chirurgie et aux 6 mois pendant 3 ans | Années 1 et 2 : aux 3-6 mois<br>Années 3-5 : aux 6 mois | Années 1-3 : aux 3-6 mois<br>Années 4 et 5 : annuellement |
| CEA | Aux 3 à 6 mois pendant 5 ans | 3 fois par année pendant 2 ans | Années 1-3 : aux 6-12 mois<br>Années 4 et 5 : annuellement | Années 1-3 : aux 3-6 mois<br>Années 4 et 5 : aux 6-12 mois | Aux 6 mois pendant 3 ans | Années 1 et 2 : aux 3-6 mois<br>Années 3-5 : aux 6 mois | Années 1-3 : aux 3-6 mois<br>Années 4 et 5 : annuellement |
| Imagerie thoracique | TDM annuelle pendant 3 ans | nd | TDM annuelle pendant 3 ans0 | TDM aux 6-12 mois pendant 3 ans | Minimum de 2 TDM sur une période de 3 ans | TDM annuelle pendant 5 ans | TDM annuelle pendant 3 ans |
| Imagerie abdominale | TDM annuelle pendant 3 ans | nd | TDM annuelle pendant 3 ans ou échographie ; années 1-3 : aux 6 mois pendant 3 ans<br>Années 4 et 5 : annuellement | TDM ou CEUS aux 6-12 mois pendant 3 ans | Minimum de 2 TDM sur une période de 3 ans | TDM annuelle pendant 5 ans | TDM annuelle pendant 3 ans ou échographie ; années 1-3 : aux 6 mois pendant 3 ans<br>Années 4 et 5 : annuellement |
| Coloscopie | 1 an après la chirurgie; si normal, on refait dans 5 ans | 3 ans après la chirurgie et ensuite tous les 3 ans | 1 an après la chirurgie. Tous les ans si polypes; si absence de polypes, refaire tous les 3-5 ans | 1 an après la chirurgie et ensuite tous les 3 à 5 ans | 1 an après la chirurgie; si normal, on refait dans 5 ans | 1 an après la chirurgie; répéter après 3 ans et tous les 5 ans si normal | 1 an après la chirurgie; tous les ans si polypes; si absence de polypes, refaire tous les 3-5 ans |

*ASCO : American Society of Clinical Oncology; ASCRS : American Society of Colon and Rectal Surgeons; CCO : Cancer Care Ontario; CEA : antigène carcino-embryonnaire; CEUS : Contrast-Enhanced UltraSonography; ESMO : European Society for Medical Oncology; GEOQ : Groupe d'étude en oncologie du Québec; NICE : National Institute for Health and Care Excellence; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; nd : non disponible; SPTF : The Standards Practice Task Force; TDM : tomodensitométrie.*

# 3.10 SUIVIS ET IMAGERIE

Le seul test de laboratoire qui a été recommandé comme test de routine dans tous les guides de pratique clinique est celui de la mesure des niveaux de CEA [1, 3-6, 618, 619]. Des visites médicales aux 6 mois accompagnées d'une évaluation des niveaux de CEA doivent être faites pendant une période de 5 ans [1, 3, 6]. Le dosage du CEA est l'un des tests qui détectent le plus fréquemment les récidives (38-66 % des cas) [615]. Il a été démontré que, chez les patients ayant reçu un diagnostic de cancer colorectal, les niveaux absolus de CEA corrèlent avec l'avancement de la maladie et peuvent servir d'outil pronostique [622]. Par contre, un niveau élevé de CEA peut indiquer une pancréatite, une maladie inflammatoire du tube digestif ou être associé à l'usage du tabac [616].

Il est recommandé de procéder à une TDM abdominale et thoracique annuellement pour une période de 3 ans dans le but de détecter d'éventuelles métastases localisées au foie et aux poumons [1-3]. La sensibilité de l'échographie et de la TDM abdominale est comparable en ce qui a trait à la détection des métastases hépatiques [623]. Les résultats des méta-analyses rapportent que l'utilisation de la TDM abdominale ou de l'échographie dans un régime de surveillance diminue la mortalité de 25 % comparativement à une stratégie de surveillance qui n'utilise aucun de ces tests [621, 624, 625]. Figueredo et coll. ont montré que les régimes de surveillance qui incluent des tests d'échographie ou la TDM pour détecter les métastases éventuelles localisées au foie donnent un avantage de survie globale significatif comparativement aux régimes de surveillance qui n'utilisent pas ces modalités (RR = 0,74 [IC 95 % : 0,63-0,87], p = 0,0004) [621].

Il a été démontré que la TDM thoracique peut être cliniquement utile malgré des preuves indirectes. Dans une étude rétrospective portant sur 540 patients atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III, les deux tiers des tumeurs récidivantes pouvant être réséquées ont été repérées par TDM thoracique [626]. Les différentes méta-analyses qui ont montré une réduction de la mortalité globale (5 - 10 %) avaient inclus des études dont le devis prévoyait l'usage de la TDM et la mesure fréquente des niveaux de CEA dans leur programme de surveillance à haute intensité [621, 625, 627]. La radiographie thoracique peut aussi être utilisée aux mêmes fins. Cette méthode demeure une solution de rechange acceptable en présence de restriction à l'accès à un tomodensitomètre ou selon la préférence du patient [3]. La recommandation est de procéder à une surveillance par radiographie tous les 6 à 12 mois pendant trois ans suivant la chirurgie curative puis chaque année pendant deux ans [3]. La TDM pelvienne concerne surtout les patients atteints d'un cancer du rectum [3, 6]. La tomographie par émission de positrons combinée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) n'est pas recommandée dans les régimes de surveillance en raison des difficultés d'accès à cette technologie [5, 6, 615]. Une étude rétrospective de Votrubova et coll. démontre toutefois que cette technique est sensible à 89 % et spécifique à 92 % pour détecter les récidives et qu'elle a permis de détecter la réapparition de tumeurs colorectales chez 40 patients sur 45 [628]. Malgré l'efficacité de cette technologie, elle n'est pas recommandée pour une utilisation de routine, car la TDM avec contraste augmentée est aussi efficace et elle est à coût moindre [5, 6, 616] L'imagerie

par résonance magnétique (IRM) n'est pas préconisée du fait qu'elle est moins efficace que la TDM pour détecter les métastases pulmonaires [616].

La coloscopie est utilisée pour le suivi des cancers colorectaux et elle représente la modalité par excellence pour confirmer les résultats obtenus par les autres méthodes de surveillance [1-6]. La coloscopie permet la détection et la résection des polypes ainsi que le prélèvement de biopsies dans les lésions cancéreuses [629]. La coloscopie est recommandée un an après la résection chirurgicale et dans un délai de 6 mois si l'examen du côlon n'était pas possible avant la chirurgie [618, 630]. Si aucun polype n'est détecté, la prochaine coloscopie peut être faite dans un délai maximal de 5 ans. Dans le cas où des polypes sont découverts, une nouvelle coloscopie pourra être faite l'année suivante [1, 3-5]. La majorité des organismes recommandent que la fréquence des coloscopies soit dictée par la découverte de polypes [3, 615, 627]. Le tableau suivant présente les modalités des différents régimes de surveillance utilisés.

**Principaux résultats des études ayant comparé un régime de surveillance à haute intensité à un régime de surveillance d'intensité normale**

| Étude | Intensité du régime | Examen médical | CEA | RSOS | Coloscopie | TDM abdominale | Ultrasonographie | Radiographie | Autres |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Primrose et coll. 2014 (FACS) [631] | Normale | - | - | - | Au début et 5 ans après | Entre 12 et 18 mois | - | - | - |
| | Haute A | - | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 5 mois x 3 ans | - | Au début et 5 ans après | Entre 12 et 18 mois | - | - | - |
| | Haute B | - | - | - | Au début, à 2 ans et 5 ans après | Aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 3 ans | - | À 5, 10 et 15 ans | FSC, VSE et TFH avec CEA |
| | Haute C | - | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 5 mois x 3 ans | - | Au début, à 2 ans et 5 ans après | Aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 3 ans | - | Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans | FSC, VSE et TFH avec CEA |
| Wang et coll. 2009 [632] | Normale | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | - | 6, 30 et 60 mois | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | - |
| | Haute | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | - | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans | - |

**Principaux résultats des études ayant comparé un régime de surveillance à haute intensité à un régime de surveillance d'intensité normale (suite)**

| Étude | Intensité du régime | Examen médical | CEA | RSOS | Coloscopie | TDM abdominale | Ultrasonographie | Radiographie | Autres |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Rodriguez-Moranta et coll. 2006 *[633]* | Normale | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | - | 1 et 3 ans après | - | - | - | FSC et TFH avec CEA |
| | Haute | Aux 3 mois x 2 ans puis au 6 mois x 3 ans | Aux 3 mois x 2ans puis au 6 mois x 3 ans | - | Annuelle | - | Aux 6 mois x 2 ans puis 1 x 1 an | Annuelle | FSC et TFH avec CEA |
| Pietra et coll. 1998 [634] | Normale | Aux 6 mois x 1 an puis 1 x 1 an | Aux 6 mois x 1 an puis 1 x 1 an | - | Annuelle | - | Aux 6 mois x 1 an puis 1 x 1 an | Annuelle | nd |
| | Haute | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans puis 1 x 1 an | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans puis 1 x 1 an | - | Annuelle | Annuelle | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans puis 1 x 1 an | Annuelle | nd |
| Kjeldsen et coll. 1997 [635] | Normale | À 5, 10 et 15 ans | - | À 5, 10 et 15 ans | À 5, 10 et 15 ans | - | - | À 5, 10 et 15 ans | FSC, VSE et TFH avec CEA |
| | Haute | Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans | - | Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans | Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans | - | - | Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans | FSC, VSE et TFH avec CEA |

**Principaux résultats des études ayant comparé un régime de surveillance à haute intensité à un régime de surveillance d'intensité normale (suite)**

| Étude | Intensité du régime | Examen médical | CEA | RSOS | Coloscopie | TDM abdominale | Ultrasonographie | Radiographie | Autres |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Makela et coll. 1995 [636] | Normale | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | - | - | - | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | FSC avec CEA Lavement baryté 1 x an |
| | Haute | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | Annuelle | Annuelle | Aux 6 mois | Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans | FSC avec CEA |

*CEA : antigène carcino-embryonnaire; FACS : Follow-up After Colorectal Surgery; FSC : formule sanguine complète; nd : non disponible; RSOS : recherche de sang occulte dans les selles; TDM : tomodensitométrie; TFH : test des fonctions hépatiques; VSE : vitesse de sédimentation des érythrocytes.*

La colonographie virtuelle est une technique d'investigation permettant de détecter les récidives intra-luminales et extra-luminales [615]. Elle n'est pas encore incluse dans les régimes de surveillance. La reconstruction virtuelle du côlon en trois dimensions permet au radiologiste d'avoir une image d'ensemble de tout le côlon en peu de temps. Dans une étude à laquelle ont participé 742 patients, la colonographie virtuelle a détecté 100 % des cancers qui sont apparus après le traitement du cancer colorectal [637]. Cependant, la présence d'inflammation ou d'ulcères dans la paroi intestinale peut engendrer des faux positifs [616]. La recommandation à l'endroit de ce test diagnostique est qu'un résultat positif de coloscopie virtuelle soit confirmé par coloscopie conventionnelle [629]. Des études supplémentaires seront nécessaires pour déterminer si cette méthode peut être assez valable pour être incluse dans un programme de surveillance [616]. Il est mentionné dans certaines études qu'il serait raisonnable d'encourager le patient à essayer d'atteindre un poids santé, de s'engager dans un mode de vie physiquement actif et d'adopter une diète équilibrée [3]. Toutefois, pour le moment, il n'y a pas de preuve clinique qui démontre un lien direct entre ces facteurs et la survie des patients atteints d'un cancer colorectal [638]. Cependant, les experts s'entendent sur le fait que l'application de ces principes ne peut être qu'à l'avantage du patient.

**Régimes de surveillances (intensité)**

Le risque de développer une récidive du cancer colorectal après une chirurgie curative est d'un peu plus de 3 % 6 mois après la procédure [639]. La fréquence des récidives augmente de façon marquée durant les trois premières années, puis diminue après la quatrième année suivant la résection chirurgicale [639]. Après 5 ans, le taux de récidive n'excède pas 1,5 % [639]. Il est estimé que 67 % des récidives se produisent durant la troisième année pour un cancer colorectal de stade II et ce taux augmente à 75 % pour un cancer de stade III [639]. Les principaux organes affectés par les récidives sont le foie (33 %), les poumons (22 %) et les ganglions lymphatiques régionaux (14 %) [640].

Les modalités des régimes de surveillance employés sont variables selon l'étude. En effet, il n'y a pas de consensus établi sur la définition d'un régime de surveillance à haute intensité par rapport à un régime de surveillance d'intensité normale. Le régime de surveillance à haute intensité selon une étude peut-être similaire au régime de surveillance à intensité normale selon une autre [4]. Cette hétérogénéité dans les protocoles de surveillance (différents tests diagnostiques utilisés, intervalles variés entre les visites chez le spécialiste et temps de suivi divers) ne permettent pas de définir un régime de surveillance optimal [4].

Le tableau suivant présente les résultats d'études *randomisées* qui ont évalué l'impact des régimes de surveillance sur des paramètres tels que le taux de mortalité 5 ans après la résection chirurgicale, la probabilité de découvrir une récidive et le taux de réopération. Le suivi médian de la plupart des études a été de plus de 4 ans. Quatre études sur six ont démontré que le taux de détection des récidives chez les individus asymptomatiques était à l'avantage des régimes de surveillance à haute intensité, et de façon significative. Malgré une grande variabilité des résultats entre les études, toutes tendent à démontrer que le taux de réopération est toujours supérieur chez les patients qui participent à des régimes de surveillance à haute intensité. La variabilité observée peut être attribuable à la grande diversité des tests diagnostiques employés ainsi qu'aux intervalles utilisés pour réaliser la surveillance. Cependant, la grande majorité des études *randomisées* n'ont pas démontré une augmentation statistiquement significative du taux de survie globale 5 ans après la chirurgie. Récemment, l'étude FACS (*Follow-up After Colorectal Surgery)* n'a pu démontrer une différence significative quant à la mortalité globale entre trois régimes différents de surveillance à haute intensité (voir tableau précédent) en comparaison avec un régime de surveillance à intensité normale (18,2 % contre 15,9 % [IC 95 % : 2,6 %-7,1 %], p = 0,45) [631]. Cependant, les auteurs mentionnent que cette étude est limitée par sa puissance, puisque le nombre de patients recrutés ne permet pas de détecter un effet significatif sur le taux de survie globale (n = 1 202).

**Résultats d'efficacité des régimes de surveillance à haute intensité en comparaison avec des régimes de surveillance d'intensité normale**

| Étude | Intensité du régime de surveillance | n | Suivi médian (mois) | Taux de récidive | | Taux de réopération | | Taux de survie globale à 5 ans | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Primrose et coll. 2014 (FACS)[1] [631] | Normale | 301 | 44 | **3 %1** | **p < 0,001** | **2 %** | **p = 0,02** | 16 % | p = nd |
| | Haute | 901 | 45 | **13 %1** | | **7 %** | | 18 % | |
| Wang et coll. 2009 [632] | Normale | 161 | 69 | **39 %** | **p = 0,04** | **33 %** | **p = 0,048** | 73 % | p = 0,25 |
| | Haute | 165 | 74 | **77 %** | | **69 %** | | 77 % | |
| Rodriguez-Moranta et coll. 2006[1] [633] | Normale | 132 | 45 | 26 %[1] | p = 0,82 | **29 %** | **p = 0,062** | 70 mois | p = 0,42 |
| | Haute | 127 | 49 | 27 %[1] | | **51 %** | | 74 mois | |
| Pietra et coll. 1998 [634] | Normale | 103 | > 60 | **17 %** | **p < 0,05** | **10 %** | **p < 0,01** | **58 %** | **p < 0,02** |
| | Haute | 104 | > 60 | **58 %** | | **65 %** | | **73 %** | |
| Kjeldsen et coll. 1997 [635] | Normale | 307 | > 60 | **4 %** | **p = 0,02** | 7 % | p = 0,15 | 68 % | p = 0,90 |
| | Haute | 290 | > 60 | **13 %** | | 22 % | | 70 % | |
| Makela et coll.1995 [636] | Normale | 54 | > 60 | 24 % | p = nd | 14 % | p = nd | 54 % | p = 0,5 |
| | Haute | 52 | > 60 | 31 % | | 22 % | | 59 % | |

*nd : non disponible.*

*1. Dans ces études, les taux de récidive ne tiennent pas compte des patients asymptomatiques.*

*2. Statistiquement significatif après ajustement pour des facteurs confondants (OR = 2,85 [IC 95 % : 1,04–7,87], p < 0,04).*

*Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.*

Le tableau suivant présente les résultats des principales méta-analyses retenues ayant comparé des régimes de surveillance à haute intensité à des régimes à intensité normale. Quatre d'entre elles ont évalué l'impact de ces régimes sur l'incidence des récidives [624, 625, 627, 641]. Seulement deux ont démontré une diminution du taux de récidive total entre les régimes de surveillance à haute intensité et les régimes de surveillance à intensité normale [627, 641]. Toutefois, le régime de surveillance à haute intensité a augmenté le taux de détection des récidives chez les individus asymptomatiques et celles-ci ont été découvertes plus rapidement [621, 627]. Pita-Fernandez et coll. ont démontré que les récidives sont détectées en moyenne 5,23 mois plus tôt lorsque les patients sont soumis à un régime de surveillance à haute intensité comparativement au régime à intensité normale ($p < 0,0001$) [641].

**Résultat d'efficacité des régimes de surveillance à haute intensité en comparaison avec des régimes de surveillance à intensité normale (méta-analyses)**

| Étude | Nombre d'études | Régime de surveillance | n | Taux de mortalité à 5 ans | Taux de récidive | Taux de réopération |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Pita-Fernandez et coll. 2014 [641] | 9-10 études | Normale<br>Haute | 2 055<br>2 000 | Normale : 29 %<br>Haute : 26 %<br>HR = 0,75 (IC 95 % : 0,66-0,86), p < 0,05 | RR = 2,59 (IC 95 % : 1,66–4,06), p = 0,0158 | RR = 1,98 (IC 95 % : 1,51–2,60), p < 0,05* |
| Tjandra et coll. 2007 [627] | 6-8 études | Normale<br>Haute | 1 449<br>1 474 | Normale : 26 %<br>Haute : 22 %<br>OR = 0,74 (IC 95 % : 0,59-0,93), p = 0,01 | Normale : 6 %<br>Haute : 19 %<br>OR = 3,42 (IC 95 % : 2,17-5,41), p < 0.00001 | Normale : 10 %<br>Haute : 24 %<br>OR = 2,81 (IC 95 % : 1,65-4,79), p = 0.0001 |
| Jeffery et coll. 2007 [624] | 6-7 études | Normale<br>Haute | 808<br>793 | Normale : 37 %<br>Haute : 30 %<br>OR = 0,73 (IC 95 % : 0,59-0,91), p < 0,05 | Similaire<br>OR : 0,91 (IC 95 % : 0,75-1,10), p = nd | Normale : 12 %<br>Haute : 28 %<br>OR = 2,41 (IC 95 % : 1,64-3,54), p < 0,05 |
| Figueredo et coll. 2003 [621] | 6 études | Normale<br>Haute | 821<br>858 | Normale : 37 %<br>Haute : 30 %<br>RR = 0,80 (IC 95 % : 0,70-0,91), p = 0,0008 | nd | nd |
| Renehan et coll. 2002 [625] | 5 études | Normale<br>Haute | 676<br>666 | Normale : 37 %<br>Haute : 30 %<br>RR = 0,81 (IC 95 % : 0,70-0,94), p = 0,007 | Normale : 33 %<br>Haute : 32 %<br>RR = 0,95 (IC 95 % : 0,82-1,11), p = 0,83) | nd |

*nd : non disponible; HR : hazard ratio; OR : odds ratio; RR : risque relatif.*
*Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.*

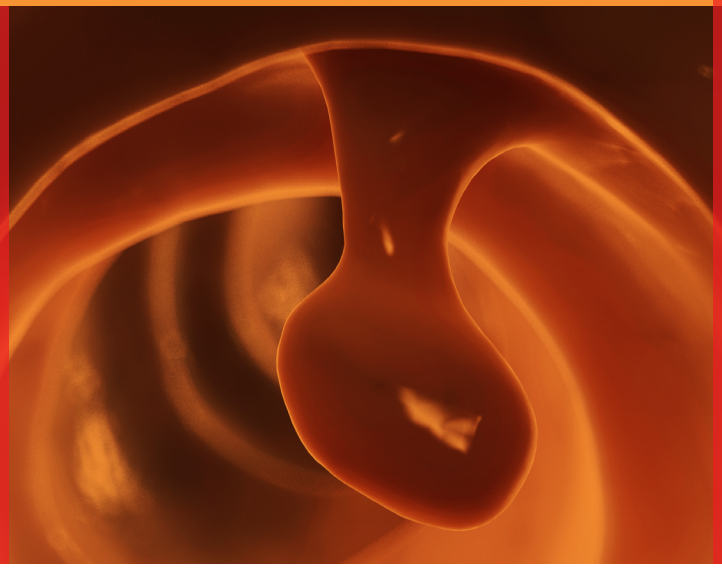
De plus, cette étude montre une amélioration significative de la survie globale après la détection de la récidive quand le régime de surveillance à haute intensité est appliqué (RR = 2,13 [IC 95 % : 1,24–3,67], p < 0,05) [641]. Le but de la surveillance après la résection curative d'un cancer colorectal est de repérer les lésions cancéreuses alors qu'il est encore possible de les traiter de façon chirurgicale. Une méta-analyse qui a compilé les résultats de neuf études a examiné la probabilité de procéder à une nouvelle résection curative lorsque les patients participent à un régime de surveillance à haute intensité ou à intensité normale. Toutes les études examinées confirment qu'un régime de surveillance à haute intensité permet d'augmenter la probabilité de détecter une récidive qui peut être traitée par résection chirurgicale (RR = 2,1 [IC 95 % : 1,4–3,0], p < 0,05) [641].

Plusieurs essais cliniques *randomisés* et méta-analyses ont été réalisés dans le but d'évaluer si un régime de surveillance à haute intensité améliore le taux de survie globale après 5 ans suivant la résection chirurgicale [621, 624, 627, 642]. Les analyses statistiques des méta-analyses rapportent toutes une augmentation du taux de survie globale à 5 ans en faveur des régimes de surveillance à haute intensité [621, 624, 625, 627, 641]. Deux méta-analyses ont également montré qu'un régime de surveillance à haute intensité augmente la survie globale à 5 ans de 5 à 10 % [624, 627]. Tjandra et coll. ont démontré que la mesure des niveaux de CEA (p = 0,0002) et la coloscopie (p = 0,04) ont un impact significatif sur la réduction de la mortalité globale [627].

Les cinq méta-analyses présentées dans le tableau montrent une réduction significative du taux de mortalité globale quand les patients suivent un régime de surveillance à haute intensité. L'intensité du régime de surveillance ne semble pas toucher la mortalité spécifique au cancer colorectal. En effet, cinq études *randomisées* ont analysé cet aspect et la méta-analyse réalisée à partir de celles-ci ne révèle pas de différence statistiquement significative entre les régimes (RR = 0,91 [IC 95 % : 0,74–1,10], p < 0,544) [641]. La détection précoce des récidives, un taux de réopération plus fréquent et un meilleur traitement des comorbidités en raison des visites plus fréquentes chez le médecin pourraient expliquer l'augmentation de la survie globale observée [643]. De plus, un régime de surveillance à haute intensité facilite le retour d'information sur les traitements au patient, il permet de repérer les complications plus rapidement, de donner un soutien psychologique plus fréquent et d'augmenter la qualité de vie des patients [644].

Les guides de pratique clinique recommandent la surveillance à haute intensité même si la modalité du programme contribuant le plus aux avantages procurés n'est pas connue (examen médical, tomodensitométrie, CEA, coloscopie) [3, 615, 616]. Des résultats d'essais cliniques *randomisés* à grande échelle sont attendus prochainement (GILDA [non enregistré sur ClinicalTrials.gov] et COLOFOL [NCT00225641]. Il est important de mentionner que la plupart des analyses faites ont colligé des données à partir de la fin des années 80 ou du début des années 90. Les résultats de plusieurs des études plus anciennes portent sur des méthodes qui ne reflètent que peu ou pas les pratiques actuelles [644].

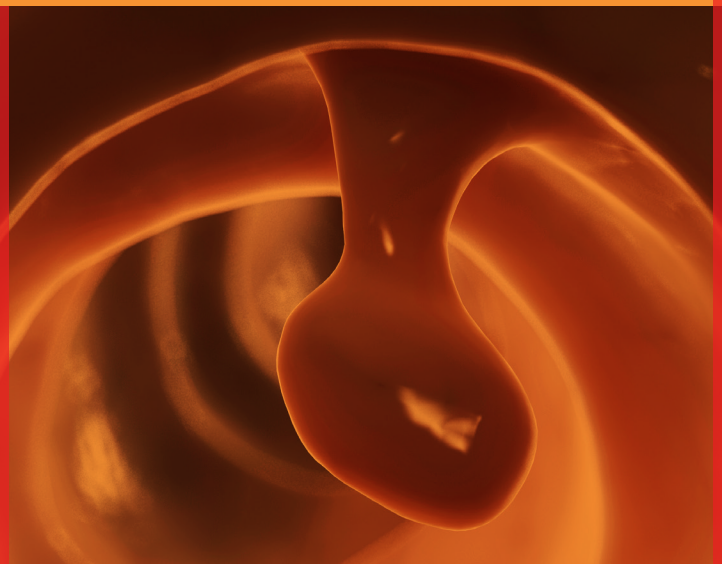
4



# PROTOCOLES DE TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Les protocoles de chimiothérapie préparés par le Comité de l'évolution de la pratique des soins pharmaceutiques à la Direction générale de cancérologie du ministère de la Santé et des Services sociaux puis entérinés par le CEPO se trouvent sur le site du Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) (www.geoq.com). De plus, le site contient les guides d'administration, les fiches de conseils destinés aux patients et un formulaire d'ordonnance préformaté pour certains des traitements présentés.

5



# ANNEXE

## RENCONTRE CONSENSUS (3 NOVEMBRE 2012)

### COMITÉ ORGANISATEUR

Dr Réal Lapointe, chirurgien oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, président du GEOQ, membre du CEPO

Dre Carole Richard, chirurgienne oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

Dr Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyne (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne), membre du CEPO

Dre Geneviève Soucy, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

Dre Te Vuong, radio-oncologue, Hôpital général juif

### RÉDACTION

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste du CEPO, INESSS

M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste du CEPO, INESSS

Mme Stéphanie Goulet, Ph. D., méthodologiste du CEPO, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

Mme Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste du CEPO, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

## PARTICIPANTS À LA RENCONTRE CONSENSUELLE

Dr Jamil Asselah, oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

Dre Francine Aubin, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Dre Nathalie Aucoin, hématologue et oncologue médicale, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

Dre Annie Beaudoin, gastro-entérologue, Hôtel-Dieu (CHUS de Sherbrooke)

Dr Patrice Beauregard, hématologue et oncologue médical, Hôpital Fleurimont (CHUS)

Dr André Bégin, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu (CHUS de Sherbrooke)

Dr Éric Bégin, chirurgien oncologue, Hôpital de Gatineau (CSSS de Gatineau)

Dr André Blais, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Rimouski (CSSS de Rimouski-Neigette)

M. Gino Boily, Ph. D., INESSS

[3]M. Jim Boulanger, Ph. D., INESSS

Dre Sonia Brisson, oncologue médicale, Hôpital de Gatineau (CSSS de Gatineau)

Dr Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dre Marie-Pierre Campeau, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Dr Patrick Charlebois, chirurgien oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

Dr Prosanto Chaudhury, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

[3]Dr Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

[3]Dr Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Dr Julio Faria, chirurgien oncologue, Hôpital général juif

[3]Dr Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

Dre Marie-Hélène Girouard, chirurgienne oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

[3]Mme Stéphanie Goulet, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

Dr Tarek Hijal, radio-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

Dr Phuoc Hai Huynh, chirurgien, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Dr Jacques Jolivet, oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

*3 Membre du CEPO*
*4 Membre du comité organisateur*

[3]M[me] Mélanie Kavanagh, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

D[r] Neil Kopek, radio-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D[r] Réal Lapointe, chirurgien oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D[re] Sophie Lavertu, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D[re] Caroline Lavoie, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D[r] Frédéric Lemay, gastro-entérologue, Hôtel-Dieu (CHUS)

[3,4]D[r] Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, président du GEOQ

D[r] Richard Létourneau, chirurgien oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D[r] Rasmy Loungnarath, chirurgien oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D[r] André-Guy Martin, radio-oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D[re] Nathalie McFadden, Hôtel-Dieu (CHUS de Sherbrooke)

[3]M[me] Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

D[r] Nghia Nguyen, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyne (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne)

[3]D[r] Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D[re] Martine Périgny, anatomopathologiste, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D[r] Éric Poirier, chirurgien oncologue, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)

D[r] Raghu Rajan, oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

[4]D[re] Carole Richard, chirurgienne oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

[3,4]D[r] Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyne (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne)

[4]D[re] Geneviève Soucy, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D[r] Moustapha Tehfé, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D[r] Franck Vandenbroucke-Menu, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D[r] Tsafrir Vanounou, chirurgien oncologue, Hôpital général juif

[4]D[re] Te Vuong, radio-oncologue, Hôpital général juif

*3 Membre du CEPO*
*4 Membre du comité organisateur*

## RÉVISION INTERNE ET ADOPTION

## COMITÉ DE L'ÉVOLUTION DES PRATIQUES EN ONCOLOGIE (CEPO)

### DIRECTION

Dr Félix Couture, président, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Dr Ghislain Cournoyer, vice-président, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

Mme Mélanie Kavanagh, coordonnatrice jusqu'au 6 mai 2013, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

Mme Stéphanie Goulet, membre jusqu'au 6 mai 2013 et coordonnatrice depuis le 7 mai 2013, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

### MEMBRES

Mme Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

M. Gino Boily, Ph. D., méthodologiste, INESSS

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Jim Boulanger, Ph. D., méthodologiste, INESSS

Dr Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

Mme Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

Dre Rahima Jamal, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

Dre Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)

Dr Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ

Mme Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM

Mme Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, méthodologiste, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

Dr Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

Dr Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

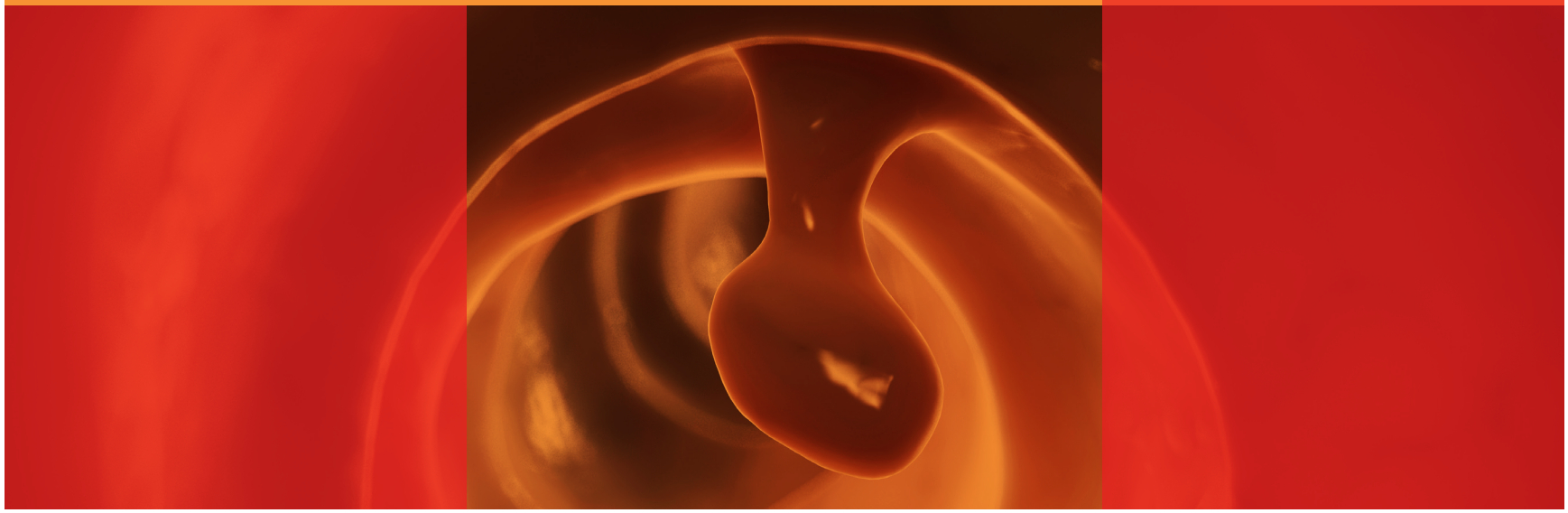
Dr Raghu Rajan, oncologue médical, CUSM

Dre Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

Dr Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyne (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne)

Dr Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Dr François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)



# RÉFÉRENCES

1. *Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Ryan K, Schrag DH, Wong SL, Benson AB, 3rd. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013;31(35):4465-4470.*

2. *Anthony T, Simmang C, Hyman N, Buie D, Kim D, Cataldo P, Orsay C, Church J, Otchy D, Cohen J, Perry WB, Dunn G, Rafferty J, Ellis CN, Rakinic J, Fleshner P, Stahl T, Gregorcyk S, Ternent C, Kilkenny JW, 3rd, Whiteford M. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. Diseases of the colon and rectum 2004;47(6):807-817.*

3. *Earle CRA, J. Sussman, A.E. Haynes, and A. Vafaei. Follow-up Care, Surveillance protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer. Program in Evidence-based Care Practice Guideline 2012;26-2.*

4. *Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, Arnold D. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2013;24 Suppl 6:vi64-72.*

5. *National Institute of Health and Excellence. Colorectal Cancer : the diagnosis and management of colorectal cancer, NICE clinical guideline 131. Consulté en ligne :* http://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf*. 2014.*

6. *National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Colon Cancer. Version 2.2015* http://www.nccn.org/professionnals/physicians_gls/pdf/coloncancer.pdf*, consulté en ligne le 2 décembre 2014. 143 p.*

7. *Santé et Services Sociaux Québec* http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/cancer-colorectal/index.php *cld.*

8. *Collège des médecins du Québec hwcofRmFGE-p, consulté le 28 décembre 2014.*

9. *Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. World journal of gastroenterology : WJG 2014;20(22):6786-6808.*

10. *Geiger TM, Ricciardi R. Screening options and recommendations for colorectal cancer. Clinics in colon and rectal surgery 2009;22(4):209-217.*

11. *Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. Gastroenterology 2008;134(5):1570-1595.*

12. *American Cancer Society Ccpaed,* http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003170-pdf.pdf*, 2014.*

13. *Bresalier RS. Early detection of and screening for colorectal neoplasia. Gut and liver 2009;3(2):69-80.*

14. *ColonCancerCheck CCS, https://*www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=260208*, consulté le 7 janvier 2015.*

15. *Leddin DJ, Enns R, Hilsden R, Plourde V, Rabeneck L, Sadowski DC, Signh H. Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer: 2010. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie 2010;24(12):705-714.*

16. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colorectal Cancer Screening Version1.2014* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf *c.*

17. *Agency for Healthcare Research and Quality TGtCPSRotUPTF.*

18. *Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Cokkinides V, Doroshenk M, Saslow D, Wender RC, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2014: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA: a cancer journal for clinicians 2014;64(1):30-51.*

19. *Ganepola GA, Nizin J, Rutledge JR, Chang DH. Use of blood-based biomarkers for early diagnosis and surveillance of colorectal cancer. World journal of gastrointestinal oncology 2014;6(4):83-97.*

20. *Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. Clinical biochemistry 2014;47(10-11):921-939.*

21. *Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. The New England journal of medicine 2000;343(22):1603-1607.*

22. *Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. The New England journal of medicine 2013;369(12):1106-1114.*

23. *Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. Gut 2012;61(7):1036-1040.*

24. *Lindholm E, Brevinge H, Haglind E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. The British journal of surgery 2008;95(8):1029-1036.*

25. *Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 1996;348(9040):1467-1471.*

26. *Konrad G. Dietary interventions for fecal occult blood test screening: systematic review of the literature. Canadian family physician Medecin de famille canadien 2010;56(3):229-238.*

27. *Lieberman D. Colorectal cancer screening: practice guidelines. Digestive diseases 2012;30 Suppl 2:34-38.*

28. *van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology 2008;135(1):82-90.*

29. *Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas A, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernandez C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernandez V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andres M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomas M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Perez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Diaz-Tasende J, Herreros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, Gonzalez-Navarro A. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. The New England journal of medicine 2012;366(8):697-706.*

30. *Portail Santé mieux-être du gouvernement du Québec Ddcc,* http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/depistage-du-cancer-colorectal/*, consulté le 19 janvier 2015. 2014.*

31. *Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine 2014;160(3):171.*

32. *Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. The Cochrane database of systematic reviews 2013;9:CD009259.*

33. *Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. The American journal of gastroenterology 2008;103(6):1541-1549.*

34. *Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS) TidrdsodlsDdusdppdl. ETMIS 2012;8(13):17.*

35. *Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. The New England journal of medicine 2014;371(2):187-188.*

36. *Leddin D, Hunt R, Champion M, Cockeram A, Flook N, Gould M, Kim YI, Love J, Morgan D, Natsheh S, Sadowski D. Canadian Association of Gastroenterology and the Canadian Digestive Health Foundation: Guidelines on colon cancer screening. Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie 2004;18(2):93-99.*

37. *Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. The American journal of gastroenterology 2009;104(3):739-750.*

38. *Johnson DA, Gurney MS, Volpe RJ, Jones DM, VanNess MM, Chobanian SJ, Avalos JC, Buck JL, Kooyman G, Cattau EL, Jr. A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. The American journal of gastroenterology 1990;85(8):969-974.*

39. *Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2012;143(3):844-857.*

40. *Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. Gastroenterology 2010;138(6):2115-2126.*

41. *Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. Gastroenterology 2014;146(3):709-717.*

42. *Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association 2009;7(7):770-775; quiz 711.*

43. *Burt RW, Cannon JA, David DS, Early DS, Ford JM, Giardiello FM, Halverson AL, Hamilton SR, Hampel H, Ismail MK, Jasperson K, Klapman JB, Lazenby AJ, Lynch PM, Mayer RJ, Ness RM, Provenzale D, Rao MS, Shike M, Steinbach G, Terdiman JP, Weinberg D, Dwyer M, Freedman-Cass D. Colorectal cancer screening. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN 2013;11(12):1538-1575.*

44. *Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. BMJ 2014;348:g2467.*

45. *Weinberg DS, Newschaffer CJ, Topham A. Risk for colorectal cancer after gynecologic cancer. Annals of internal medicine 1999;131(3):189-193.*

46. *Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA 2003;289(10):1288-1296.*

47. *Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010;375(9726):1624-1633.*

48. *Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Casella C, Crosta C, Falcini F, Ferrero F, Giacomin A, Giuliani O, Santarelli A, Visioli CB, Zanetti R, Atkin WS, Senore C. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. Journal of the National Cancer Institute 2011;103(17):1310-1322.*

49. *Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, Bresalier R, Andriole GL, Buys SS, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Johnson CC, Reding DJ, O'Brien B, Carrick DM, Wright P, Riley TL, Purdue MP, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Berg CD. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. The New England journal of medicine 2012;366(25):2345-2357.*

50. *Triantafyllou K, Viazis N, Tsibouris P, Zacharakis G, Kalantzis C, Karamanolis DG, Ladas SD. Colon capsule endoscopy is feasible to perform after incomplete colonoscopy and guides further workup in clinical practice. Gastrointestinal endoscopy 2014;79(2):307-316.*

51. *Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, Coron E, Gay G, Toth E, Riccioni ME, Carretero C, Charton JP, Van Gossum A, Wientjes CA, Sacher-Huvelin S, Delvaux M, Nemeth A, Petruzziello L, de Frias CP, Mayershofer R, Amininejad L, Dekker E, Galmiche JP, Frederic M, Johansson GW, Cesaro P, Costamagna G. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. Gastrointestinal endoscopy 2011;74(3):581-589 e581.*

52. *Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, Yee J, Henderson J, Hatten P, Burdick S, Sanyal A, Rubin DT, Sterling M, Akerkar G, Bhutani MS, Binmoeller K, Garvie J, Bini EJ, McQuaid K, Foster WL, Thompson WM, Dachman A, Halvorsen R. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. Lancet 2005;365(9456):305-311.*

53. *Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, Menias CO, Siewert B, Cheema JI, Obregon RG, Fidler JL, Zimmerman P, Horton KM, Coakley K, Iyer RB, Hara AK, Halvorsen RA, Jr., Casola G, Yee J, Herman BA, Burgart LJ, Limburg PJ. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. The New England journal of medicine 2008;359(12):1207-1217.*

54. *préparée par Cathy Gosselin. AETMIS NI-2008-02:1-46. AdÉdTedMdIeSAPdIcvdupodddccNi.*

55. *Anderson JC, Shaw RD. Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. Current gastroenterology reports 2014;16(9):403.*

56. *Kim DH, Pickhardt PJ, Hanson ME, Hinshaw JL. CT colonography: performance and program outcome measures in an older screening population. Radiology 2010;254(2):493-500.*

57. *de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. European radiology 2011;21(8):1747-1763.*

58. *Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. AJR American journal of roentgenology 2003;181(6):1593-1598.*

59. *Plumb AA, Halligan S, Pendse DA, Taylor SA, Mallett S. Sensitivity and specificity of CT colonography for the detection of colonic neoplasia after positive faecal occult blood testing: systematic review and meta-analysis. European radiology 2014;24(5):1049-1058.*

60. *Park SH, Lee SS, Choi EK, Kim SY, Yang SK, Kim JH, Ha HK. Flat colorectal neoplasms: definition, importance, and visualization on CT colonography. AJR American journal of roentgenology 2007;188(4):953-959.*

61. *Weinberg DS, Schoen RE. Screening for colorectal cancer. Annals of internal medicine 2014;160(9).*

62. *Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. The American journal of medicine 2007;120(3):203-210 e204.*

63. *Kang HP, Devine LJ, Piccoli AL, Seethala RR, Amin W, Parwani AV. Usefulness of a synoptic data tool for reporting of head and neck neoplasms based on the College of American Pathologists cancer checklists. Am J Clin Pathol 2009;132(4):521-530.*

64. *Mohanty SK, Piccoli AL, Devine LJ, Patel AA, William GC, Winters SB, Becich MJ, Parwani AV. Synoptic tool for reporting of hematological and lymphoid neoplasms based on World Health Organization classification and College of American Pathologists checklist. BMC Cancer 2007;7:144.*

65. *Srigley JR, McGowan T, Maclean A, Raby M, Ross J, Kramer S, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population-based approach. J Surg Oncol 2009;99(8):517-524.*

66. *Lankshear S, Srigley J, McGowan T, Yurcan M, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reports - so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. Arch Pathol Lab Med 2013;137(11):1599-1602.*

67. *Beattie GC, McAdam TK, Elliott S, Sloan JM, Irwin ST. Improvement in quality of colorectal cancer pathology reporting with a standardized proforma--a comparative study. Colorectal Dis 2003;5(6):558-562.*

68. *Chan NG, Duggal A, Weir MM, Driman DK. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. Can J Surg 2008;51(4):284-288.*

69. *Cross SS, Feeley KM, Angel CA. The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas. J Clin Pathol 1998;51(6):481-482.*

70. *Zarbo RJ. Interinstitutional assessment of colorectal carcinoma surgical pathology report adequacy. A College of American Pathologists Q-Probes study of practice patterns from 532 laboratories and 15,940 reports. Arch Pathol Lab Med 1992;116(11):1113-1119.*

71. *Rigby K, Brown SR, Lakin G, Balsitis M, Hosie KB. The use of a proforma improves colorectal cancer pathology reporting. Ann R Coll Surg Engl 1999;81(6):401-403.*

72. *College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Octobre 2013. Consulté en ligne* http://www.cap.org/ShowProperty?nodePath=/UCMCon/ContributionFolders/WebContent/pdf/colon-13protocol-3300.pdf. *28 pages.*

73. *Royal College of Pathologists (RCP). Dataset for colorectal cancer (3nd edition), Consulté en ligne :* http://www.rcpath.org/Resources/RCPath/Migrated%20Resources/Documents/G/G049_ColorectalDataset_July14.pdf. *Juillet 2014. 48 pages*

74. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 2.2015 Rectal Cancer. 122 pages. . 2014.*

75. *Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Kohne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012;23(10):2479-2516.*

76. *Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. Gastroenterology 1997;112(4):1096-1102.*

77. *Anwar MA, D'Souza F, Coulter R, Memon B, Khan IM, Memon MA. Outcome of acutely perforated colorectal cancers: experience of a single district general hospital. Surg Oncol 2006;15(2):91-96.*

78. *Badia JM, Sitges-Serra A, Pla J, Rague JM, Roqueta F, Sitges-Creus A. Perforation of colonic neoplasms. A review of 36 cases. Int J Colorectal Dis 1987;2(4):187-189.*

79. *Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. Surgery 2000;127(4):370-376.*

80. *Cheynel N, Cortet M, Lepage C, Ortega-Debalon P, Faivre J, Bouvier AM. Incidence, patterns of failure, and prognosis of perforated colorectal cancers in a well-defined population. Dis Colon Rectum 2009;52(3):406-411.*

81. *Kyzer S, Begin LR, Gordon PH, Mitmaker B. The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma. Endoscopic polypectomy or colectomy? Cancer 1992;70(8):2044-2050.*

82. *Minamoto T, Mai M, Ogino T, Sawaguchi K, Ohta T, Fujimoto T, Takahashi Y. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. Am J Gastroenterol 1993;88(7):1035-1039.*

83. *Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. Gut 1984;25(5):437-444.*

84. *Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR, Tatsuta S, Ohtsu N, Hiraga Y, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. J Gastroenterol 1995;30(6):710-717.*

85. *Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem RR. Venous invasion may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. Eur J Surg Oncol 2002;28(4):413-417.*

86. *Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, Hamamoto N, Akutagawa H, Takeshita A, Noda N, Kurisu Y, Shibayama Y. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. Mod Pathol 2004;17(5):503-511.*

87. *Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 1991;34(9):798-804.*

88. *Inoue T, Mori M, Shimono R, Kuwano H, Sugimachi K. Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. Dis Colon Rectum 1992;35(1):34-39.*

89. *Knudsen JB, Nilsson T, Sprechler M, Johansen A, Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. Dis Colon Rectum 1983;26(9):613-617.*

90. *Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. Cancer 1988;61(5):1018-1023.*

91. *Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, Mikuni J, Tateno H. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. Cancer 1996;78(11):2313-2317.*

92. *Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Lefor AT, Yasuda Y. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. Am J Surg Pathol 2009;33(11):1601-1607.*

93. *Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Hoefler G, Langner C. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. Cancer 2012;118(3):628-638.*

94. *Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. Surg Oncol 2006;15(2):71-78.*

95. *Deans GT, Patterson CC, Parks TG, Spence RA, Heatley M, Moorehead RJ, Rowlands BJ. Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. Ann R Coll Surg Engl 1994;76(1):59-64.*

96. *Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. J Surg Oncol 2003;84(3):127-131.*

97. *Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. Hum Pathol 1995;26(1):31-38.*

98. *Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: the influence of blood vessel invasion. J Clin Oncol 1988;6(1):119-127.*

99. *Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, Akiba S, Aikou T. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. Cancer 1996;78(2):226-231.*

100. *Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. Histopathology 1981;5(2):141-163.*

101. *Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Spread of rectal cancer within veins. Histologic features and clinical significance. Am J Surg 1981;141(1):15-17.*

102. *Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. Br J Surg 1980;67(6):439-442.*

103. *Tsuchiya A, Ando Y, Kikuchi Y, Kanazawa M, Sato H, Abe R. Venous invasion as a prognostic factor in colorectal cancer. Surg Today 1995;25(11):950-953.*

104. *Choi JY, Jung SA, Shim KN, Cho WY, Keum B, Byeon JS, Huh KC, Jang BI, Chang DK, Jung HY, Kong KA. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. J Korean Med Sci 2015;30(4):398-406.*

105. *Suh JH, Han KS, Kim BC, Hong CW, Sohn DK, Chang HJ, Kim MJ, Park SC, Park JW, Choi HS, Oh JH. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. Endoscopy 2012;44(6):590-595.*

106. *Akishima-Fukasawa Y, Ishikawa Y, Akasaka Y, Uzuki M, Inomata N, Yokoo T, Ishii R, Shimokawa R, Mukai K, Kiguchi H, Suzuki K, Fujiwara M, Ogata K, Niino H, Sugiura H, Ichinose A, Kuroda Y, Kuroda D, Ishii T. Histopathological predictors of regional lymph node metastasis at the invasive front in early colorectal cancer. Histopathology 2011;59(3):470-481.*

107. *Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. Mod Pathol 2010;23(8):1068-1072.*

108. *Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. J Gastroenterol 2004;39(6):534-543.*

109. *Son HJ, Song SY, Lee WY, Yang SS, Park SH, Yang MH, Yoon SH, Chun HK. Characteristics of early colorectal carcinoma with lymph node metastatic disease. Hepatogastroenterology 2008;55(85):1293-1297.*

110. *Sohn DK, Chang HJ, Park JW, Choi DH, Han KS, Hong CW, Jung KH, Kim DY, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. J Clin Pathol 2007;60(8):912-915.*

111. *Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 2005;48(1):92-100.*

112. *Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple L, Sugihara K, Paty PB. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. J Gastrointest Surg 2004;8(8):1032-1039; discussion 1039-1040.*

113. *Shimomura T, Ishiguro S, Konishi H, Wakabayashi N, Mitsufuji S, Kasugai T, Manou M, Kodama T. New indication for endoscopic treatment of colorectal carcinoma with submucosal invasion. J Gastroenterol Hepatol 2004;19(1):48-55.*

114. *Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002;45(2):200-206.*

115. *Sakuragi M, Togashi K, Konishi F, Koinuma K, Kawamura Y, Okada M, Nagai H. Predictive factors for lymph node metastasis in T1 stage colorectal carcinomas. Dis Colon Rectum 2003;46(12):1626-1632.*

116. *Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. Am J Pathol 2001;158(2):527-535.*

117. *Baxevanis CN, Papamichail M, Perez SA. Immune classification of colorectal cancer patients: impressive but how complete? Expert Opin Biol Ther 2013;13(4):517-526.*

118. *Rahir G, Moser M. Tumor microenvironment and lymphocyte infiltration. Cancer Immunol Immunother 2012;61(6):751-759.*

119. *Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoue F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pages F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006;313(5795):1960-1964.*

120. *Comité consultatif en anatomopathologie. Protocole pour l'examen des spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome primaire du côlon et du rectum. 2012. 34 pages.*

121. *Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, Todd IP. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. Histopathology 1986;10(5):437-459.*

122. *Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):979-994.*

123. *Edge S. Byrd DR, Carducci, et al. (eds.) AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.*

124. *Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. Cancer 2008;112(1):50-54.*

125. *Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, Menestrina F, Viale G, Pelosi G. Pathological assessment of pericolonic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. Mod Pathol 2007;20(8):843-855.*

126. *Edge SB BD, Carducci MA, Compton CC,. éds. AJCC Cancer Staging Manual. 7 e édition. New York : Springer-Verlag; 2009.*

127. *Thésaurus national de cancérologie digestive. Cancer du colon. 17 juillet 2011.* http://www.tncd.org/ *Consulté en ligne le 18 septembre 2012.*

128. *Lee S, Hofmann LJ, Davis KG, Waddell BE. Lymph node evaluation of colon cancer and its association with improved staging and survival in the Department of Defense Health Care System. Ann Surg Oncol 2009;16(11):3080-3086.*

129. *Tornroos A, Garvin S, Olsson H. The number of identified lymph node metastases increases continuously with increased total lymph node recovery in pT3 colon cancer. Acta Oncol 2009;48(8):1152-1156.*

130. *Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. J Clin Oncol 2003;21(15):2912-2919.*

131. *Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. Ann Surg Oncol 2003;10(1):65-71.*

132. *Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland RC. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). J Gastroenterol Hepatol 1991;6(4):325-344.*

133. *Scott KW, Grace RH. Detection of lymph node metastases in colorectal carcinoma before and after fat clearance. Br J Surg 1989;76(11):1165-1167.*

134. *Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. CA Cancer J Clin 2004;54(6):295-308.*

135. *Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, Frankel W, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Compton CC. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med 2009;133(10):1539-1551.*

136. *Stocchi L, Fazio VW, Lavery I, Hammel J. Individual surgeon, pathologist, and other factors affecting lymph node harvest in stage II colon carcinoma. is a minimum of 12 examined lymph nodes sufficient? Ann Surg Oncol 2011;18(2):405-412.*

137. *National Cancer Database. National Quality Forum endorsed commission on cancer measures for quality of cancer care for breast and colorectal cancers.* http://www.facs.org/cancer/qualitymeasures.html. *Consulté en ligne le 18 septembre 2012.*

138. *Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, Miedema B, Ota D, Sargent D. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. J Natl Cancer Inst 2001;93(8):583-596.*

139. *McDonald JR, Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NY. Lymph node harvest in colon and rectal cancer: Current considerations. World J Gastrointest Surg 2012;4(1):9-19.*

140. *Shia J, Wang H, Nash GM, Klimstra DS. Lymph node staging in colorectal cancer: revisiting the benchmark of at least 12 lymph nodes in R0 resection. J Am Coll Surg 2012;214(3):348-355.*

141. *Turner J, Vollmer RT. Lymph nodes in colorectal carcinoma. The Poisson probability paradigm. Am J Clin Pathol 2006;125(6):866-872.*

142. *Brown HG, Luckasevic TM, Medich DS, Celebrezze JP, Jones SM. Efficacy of manual dissection of lymph nodes in colon cancer resections. Mod Pathol 2004;17(4):402-406.*

143. *Cawthorn SJ, Gibbs NM, Marks CG. Clearance technique for the detection of lymph nodes in colorectal cancer. Br J Surg 1986;73(1):58-60.*

144. *Galandiuk S, Chaturvedi K, Topor B. Rectal cancer: a compartmental disease. the mesorectum and mesorectal lymph nodes. Recent Results Cancer Res 2005;165:21-29.*

145. *Herrera L, Villarreal JR. Incidence of metastases from rectal adenocarcinoma in small lymph nodes detected by a clearing technique. Dis Colon Rectum 1992;35(8):783-788.*

146. *Koren R, Siegal A, Klein B, Halpern M, Kyzer S, Veltman V, Gal R. Lymph node-revealing solution: simple new method for detecting minute lymph nodes in colon carcinoma. Dis Colon Rectum 1997;40(4):407-410.*

147. *Schmitz-Moormann P, Thomas C, Pohl C, Sohl R. Patho-anatomical demonstration of lymph node metastases in a surgical specimen. Pathol Res Pract 1982;174(4):403-411.*

148. *Lindboe CF. Lymph node harvest in colorectal adenocarcinoma specimens: the impact of improved fixation and examination procedures. APMIS 2011;119(6):347-355.*

149. *Cooper HS. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. J Natl Compr Canc Netw 2007;5(9):991-996.*

150. *Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. Cancer 1989;64(9):1937-1947.*

151. *Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR, Silverman JF, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. Gastroenterology 1995;108(6):1657-1665.*

152. *National Colorectal Cancer Screening Network. Classification of benign polyps. Pthology working group report, juin 2011. 2012. 23 p.*

153. *Greenson JK, Isenhart CE, Rice R, Mojzisik C, Houchens D, Martin EW, Jr. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival. Cancer 1994;73(3):563-569.*

154. *Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, Stagg M, O'Donoghue DP, Toner M. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. J Pathol 1994;172(2):183-187.*

155. *Rosenberg R, Hoos A, Mueller J, Baier P, Stricker D, Werner M, Nekarda H, Siewert JR. Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients. J Clin Oncol 2002;20(4):1049-1055.*

156. *Rahbari NN, Bork U, Motschall E, Thorlund K, Buchler MW, Koch M, Weitz J. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30(1):60-70.*

157. *Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. Cancer 1999;86(12):2668-2673.*

158. *Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. J Gastrointest Oncol 2012;3(3):153-173.*

159. *Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. J Clin Oncol 2010;28(2):264-271.*

160. *Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. Gut 2002;51(1):65-69.*

161. *Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. Influence of local peritoneal involvement on pelvic recurrence and prognosis in rectal cancer. J Clin Pathol 1995;48(9):849-855.*

162. *Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. Cancer 2000;88(7):1739-1757.*

163. *Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med 2000;124(7):1016-1025.*

164. *Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol 2003;16(4):376-388.*

165. *Goldstein NS. Recent pathology related advances in colorectal adenocarcinomas. Eur J Surg Oncol 2001;27(5):446-450.*

166. *Douard R, Cugnenc PH, Wind P, Benichou J. Peritoneal involvement and free tumor cells in peritoneal cavity of patients with colon cancer. Am J Clin Pathol 2004;121(1):154-155; author reply 155.*

167. *Lennon AM, Mulcahy HE, Hyland JM, Lowry C, White A, Fennelly D, Murphy JJ, O'Donoghue DP, Sheahan K. Peritoneal involvement in stage II colon cancer. Am J Clin Pathol 2003;119(1):108-113.*

168. *Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. Dis Colon Rectum 2003;46(7):860-866.*

169. *Chapuis PH, Dent OF, Bokey EL, Newland RC, Sinclair G. Adverse histopathological findings as a guide to patient management after curative resection of node-positive colonic cancer. Br J Surg 2004;91(3):349-354.*

170. *Newland RC, Dent OF, Chapuis PH, Bokey L. Survival after curative resection of lymph node negative colorectal carcinoma. A prospective study of 910 patients. Cancer 1995;76(4):564-571.*

171. *Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. Cancer 1994;73(8):2076-2082.*

172. *Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. Ann Surg 2004;240(2):255-259.*

173. *Keshava A, Chapuis PH, Chan C, Lin BP, Bokey EL, Dent OF. The significance of involvement of a free serosal surface for recurrence and survival following resection of clinicopathological stage B and C rectal cancer. Colorectal Dis 2007;9(7):609-618.*

174. *Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2005;48(6):1161-1168.*

175. *Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? Dig Dis 1999;17(2):67-79.*

176. *Jass JR. Primary colorectal signet-ring cell carcinoma. ANZ J Surg 2001;71(12):699.*

177. *Nissan A, Guillem JG, Paty PB, Wong WD, Cohen AM. Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. Dis Colon Rectum 1999;42(9):1176-1180.*

178. *Ooi BS, Ho YH, Eu KW, Seow Choen F. Primary colorectal signet-ring cell carcinoma in Singapore. ANZ J Surg 2001;71(12):703-706.*

179. *Psathakis D, Schiedeck TH, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. Dis Colon Rectum 1999;42(12):1618-1625.*

180. *Secco GB, Fardelli R, Campora E, Lapertosa G, Gentile R, Zoli S, Prior C. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. Oncology 1994;51(1):30-34.*

181. *Chew MH, Yeo SA, Ng ZP, Lim KH, Koh PK, Ng KH, Eu KW. Critical analysis of mucin and signet ring cell as prognostic factors in an Asian population of 2,764 sporadic colorectal cancers. Int J Colorectal Dis 2010;25(10):1221-1229.*

182. *Scartozzi M, Giampieri R, Aprile G, Iacono D, Santini D, dell'Aquila E, Silvestris N, Gnoni A, Bonotto M, Puzzoni M, Demurtas L, Cascinu S. The distinctive molecular, pathological and clinical characteristics of BRAF-mutant colorectal tumors. Expert Rev Mol Diagn 2015;15(8):979-987.*

183. *Funkhouser WK, Jr., Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauer BA, Evans JP, Ogino S, Nowak JA. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. J Mol Diagn 2012;14(2):91-103.*

184. *Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, Jewell SD, Mayer RJ, Goldberg RM, Saltz LB, Warren RS, Redston M. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. J Clin Oncol 2009;27(11):1814-1821.*

185. *French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ, Foster NR, Kabat BF, Goldberg R, Shepherd L, Windschitl HE, Thibodeau SN. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. Clin Cancer Res 2008;14(11):3408-3415.*

186. *Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, Moon-Tasson L, Mahoney MR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Witzig TE, Farr GH, Jr., Goldberg RM, Thibodeau SN. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. J Natl Cancer Inst 1999;91(15):1295-1303.*

187. *Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, Allegra CJ. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. J Clin Oncol 2007;25(7):767-772.*

188. *Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349(3):247-257.*

189. *Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, French AJ, Laurie JA, Goldberg RM, Thibodeau SN, Witzig TE. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. Gastroenterology 2006;131(3):729-737.*

190. *Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2001;344(16):1196-1206.*

191. *Westra JL, Schaapveld M, Hollema H, de Boer JP, Kraak MM, de Jong D, ter Elst A, Mulder NH, Buys CH, Hofstra RM, Plukker JT. Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients. J Clin Oncol 2005;23(24):5635-5643.*

192. *Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28(20):3219-3226.*

193. *You JF, Hsieh LL, Changchien CR, Chen JS, Chen JR, Chiang JM, Yeh CY, Hsieh PS, Fan CW, Liu CT, Tang R. Inverse effects of mucin on survival of matched hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer patients. Clin Cancer Res 2006;12(14 Pt 1):4244-4250.*

194. *Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. J Clin Oncol 2002;20(4):1043-1048.*

195. *Hall G, Clarkson A, Shi A, Langford E, Leung H, Eckstein RP, Gill AJ. Immunohistochemistry for PMS2 and MSH6 alone can replace a four antibody panel for mismatch repair deficiency screening in colorectal adenocarcinoma. Pathology 2010;42(5):409-413.*

196. *Shia J, Tang LH, Vakiani E, Guillem JG, Stadler ZK, Soslow RA, Katabi N, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash GM, Wong WD, Offit K, Klimstra DS. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. Am J Surg Pathol 2009;33(11):1639-1645.*

197. *Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, Campbell H, Dunlop MG. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. N Engl J Med 2006;354(26):2751-2763.*

198. *Southey MC, Jenkins MA, Mead L, Whitty J, Trivett M, Tesoriero AA, Smith LD, Jennings K, Grubb G, Royce SG, Walsh MD, Barker MA, Young JP, Jass JR, St John DJ, Macrae FA, Giles GG, Hopper JL. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. J Clin Oncol 2005;23(27):6524-6532.*

199. *Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, Seruca R, Iacopetta B, Hamelin R. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. Gastroenterology 2002;123(6):1804-1811.*

200. *Zhang L. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part II. The utility of microsatellite instability testing. J Mol Diagn 2008;10(4):301-307.*

201. *Deschoolmeester V, Baay M, Wuyts W, Van Marck E, Van Damme N, Vermeulen P, Lukaszuk K, Lardon F, Vermorken JB. Detection of microsatellite instability in colorectal cancer using an alternative multiplex assay of quasi-monomorphic mononucleotide markers. J Mol Diagn 2008;10(2):154-159.*

202. *Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. Cancer Res 1998;58(22):5248-5257.*

203. *Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. J Natl Cancer Inst 2004;96(4):261-268.*

204. *Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R, Kim H, So K, Millar A, Temple LK, Hsieh E, Hiruki T, Narod S, Bapat BV, Gallinger S, Redston M. Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. Am J Surg Pathol 1999;23(10):1248-1255.*

205. *Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM, Moslein G, Baker SM, Liskay RM, Burgart LJ, Honchel R, Halling KC. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. Cancer Res 1996;56(21):4836-4840.*

206. *Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;351(4):337-345.*

207. *Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004;22(7):1201-1208.*

208. *Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007;25(13):1658-1664.*

209. *Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouche O, Landi B, Louvet C, Andre T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2008;26(3):374-379.*

210. *Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaloupiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou CA, Murray S. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol 2008;9(10):962-972.*

211. *Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(10):1626-1634.*

212. *Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Van Cutsem E, Bosman F. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. J Clin Oncol 2010;28(3):466-474.*

213. *Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. Ann Oncol 2011;22(7):1535-1546.*

214. *Bengala C, Bettelli S, Bertolini F, Salvi S, Chiara S, Sonaglio C, Losi L, Bigiani N, Sartori G, Dealis C, Malavasi N, D'Amico R, Luppi G, Gatteschi B, Maiorana A, Conte PF. Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. Ann Oncol 2009;20(3):469-474.*

215. *Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalcberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008;359(17):1757-1765.*

216. *Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. Ann Intern Med 2011;154(1):37-49.*

217. *Wong NA, Gonzalez D, Salto-Tellez M, Butler R, Diaz-Cano SJ, Ilyas M, Newman W, Shaw E, Taniere P, Walsh SV. RAS testing of colorectal carcinoma-a guidance document from the Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Group. J Clin Pathol 2014;67(9):751-757.*

218. *Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 2015;26(1):13-21.*

219. *Bokemeyer C KC, Ciardiello F et al.,. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. J Clin Oncol 2014; 32: abstr 3505.*

220. *Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet 2011;377(9783):2103-2114.*

221. *Ciardiello F LH, Kohne CH et al.,. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. J Clin Oncol 2014; 32: abstr 3506.*

222. *Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;369(11):1023-1034.*

223. *Peeters M OK, Price TJ et al., . Analysis of KRAS/NRAS mutations in phase 3 study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI versus FOLFIRI for secondline treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2014; 32:abstr LBA387.*

224. *Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, Wiezorek J. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. J Clin Oncol 2013;31(6):759-765.*

225. *Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, Lowe C, Seligmann JF, Wadsley J, Maisey N, Chau I, Hill M, Dawson L, Falk S, O'Callaghan A, Benstead K, Chambers P, Oliver A, Marshall H, Napp V, Quirke P. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. The Lancet Oncology 2013;14(8):749-759.*

226. *Patterson SD PM, Siena S et al.,. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). J Clin Oncol 2013; 31: abstr 3617.*

227. *Stintzing S JA, Rossius L et al.,. Mutations within the EGFR signaling pathway: influence on efficacy in FIRE-3-A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. J Clin Oncol 2014; 32:abstr 445.*

228. *Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2014;32(21):2240-2247.*

229. *Karthaus M SL, Rivera F et al., . Updated overall survival (OS) analysis of novel predictive KRAS/NRAS mutations beyond KRAS exon 2 in PEAK: A 1st-line phase 2 study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). Eur J Cancer 2013; 49: S516.*

230. *Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii1-9.*

231. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 3.2012 Colon Cancer. 17 janvier 2012. 101 pages. .*

232. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 3.2013 Rectal Cancer. 17 janvier 2013. 85 pages. .*

233. *Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. J Clin Oncol 2009;27(12):2091-2096.*

234. *Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417(6892):949-954.*

235. *Erhardt P, Schremser EJ, Cooper GM. B-Raf inhibits programmed cell death downstream of cytochrome c release from mitochondria by activating the MEK/Erk pathway. Mol Cell Biol 1999;19(8):5308-5315.*

236. *Preto A, Figueiredo J, Velho S, Ribeiro AS, Soares P, Oliveira C, Seruca R. BRAF provides proliferation and survival signals in MSI colorectal carcinoma cells displaying BRAF(V600E) but not KRAS mutations. J Pathol 2008;214(3):320-327.*

237. *Van Cutsem E, Bajetta E, Valle J, Kohne CH, Hecht JR, Moore M, Germond C, Berg W, Chen BL, Jalava T, Lebwohl D, Meinhardt G, Laurent D, Lin E. Randomized, placebo-controlled, phase III study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without PTK787/ZK 222584 in patients with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma. J Clin Oncol 2011;29(15):2004-2010.*

238. *Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Colorectal Dis 2013;15(12):e711-718.*

239. *Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, Agarwal A, Maru DM, Sieber O, Desai J. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer 2011;117(20):4623-4632.*

240. *De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. Lancet Oncol 2010;11(8):753-762.*

241. *Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, Furukawa T, Yamashita Y, Ota J, Ohki R, Choi YL, Wada T, Konishi F, Nagai H, Mano H. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. Int J Cancer 2004;108(2):237-242.*

242. *Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. Nature 2002;418(6901):934.*

243. *De Stefano A, Carlomagno C. Beyond KRAS: Predictive factors of the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer. World journal of gastroenterology : WJG 2014;20(29):9732-9743.*

244. *Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, Sorich MJ. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2015;112(12):1888-1894.*

245. *Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pinter T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360(14):1408-1417.*

246. *Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Borger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360(6):563-572.*

247. *Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361(1):98-99.*

248. *Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, Hanson JE, O'Callaghan CJ, Marginean C, Zalcberg JR, Simes J, Moore MJ, Tebbutt NC, Price TJ, Shapiro JD, Pavlakis N, Gibbs P, Van Hazel GA, Lee U, Haq R, Virk S, Tu D, Lorimer IA. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17. Clin Cancer Res 2014;20(3):744-753.*

249. *Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, Harris R, James MD, Meade A, Jasani B, Adams RA, Kenny S, Kaplan R, Lambrechts D, Cheadle JP. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy +/- cetuximab. Clin Cancer Res 2013;19(15):4104-4113.*

250. *Capper D, Preusser M, Habel A, Sahm F, Ackermann U, Schindler G, Pusch S, Mechtersheimer G, Zentgraf H, von Deimling A. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. Acta Neuropathol 2011;122(1):11-19.*

251. *Roskoski R, Jr. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation. Biochem Biophys Res Commun 2010;399(3):313-317.*

252. *Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. Cancer Res 2005;65(14):6063-6069.*

253. *Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, Mavroudis D, Bairaktari E, Arvanity H, Stathopoulos E, Georgoulias V, Souglakos J. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. Br J Cancer 2010;102(12):1762-1768.*

254. *Thiel A, Heinonen M, Kantonen J, Gylling A, Lahtinen L, Korhonen M, Kytola S, Mecklin JP, Orpana A, Peltomaki P, Ristimaki A. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. Virchows Arch 2013;463(5):613-621.*

255. *Toon CW, Walsh MD, Chou A, Capper D, Clarkson A, Sioson L, Clarke S, Mead S, Walters RJ, Clendenning M, Rosty C, Young JP, Win AK, Hopper JL, Crook A, von Deimling A, Jenkins MA, Buchanan DD, Gill AJ. BRAFV600E immunohistochemistry facilitates universal screening of colorectal cancers for Lynch syndrome. Am J Surg Pathol 2013;37(10):1592-1602.*

256. *Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. Nat Genet 2006;38(7):787-793.*

257. *Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Peltomaki P, Kolodner RD, Nilbert M, Lindblom A. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. J Natl Cancer Inst 2007;99(4):291-299.*

258. *Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann Oncol 2007;18(2):299-304.*

259. *Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2008;26(33):5344-5351.*

260. *Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Jr., Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P, Linehan DC. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. Ann Surg 1998;227(4):566-571.*

261. *Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. Ann Surg 2002;235(6):759-766.*

262. *de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008;248(4):626-637.*

263. *Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999;230(3):309-318; discussion 318-321.*

264. *Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. Surgery 2008;143(3):384-393.*

265. *Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005;241(5):715-722, discussion 722-714.*

266. *Steele G, Jr., Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. J Clin Oncol 1991;9(7):1105-1112.*

267. *Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. Surgery 1986;100(2):278-284.*

268. *Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. Arch Surg 2002;137(7):833-840.*

269. *Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, Korita PV, Akazawa K, Ajioka Y, Hatakeyama K. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. Ann Surg Oncol 2008;15(9):2472-2481.*

270. *Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gonen M, Weiser MR, Paty PB, Kingham TP, Allen PJ, De Matteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases. Ann Surg Oncol 2013;20(1):148-154.*

271. *Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. JAMA 2009;302(21):2338-2344.*

272. *Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. Am J Surg Pathol 2010;34(9):1287-1294.*

273. *Abengozar M, Fernandez-Acenero MJ, Chaves S, Celdran A. Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis. Pathol Res Pract 2012;208(4):235-239.*

274. *Beets-Tan RG, Beets GL. Local staging of rectal cancer: a review of imaging. J Magn Reson Imaging 2011;33(5):1012-1019.*

275. *Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y, Cheng Z, Chen D, Liu W. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum. Langenbecks Arch Surg 2005;390(4):312-318.*

276. *Dworak O. Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. Surg Endosc 1989;3(2):96-99.*

277. *Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. Br J Surg 2003;90(3):355-364.*

278. *Weber GF, Rosenberg R, Murphy JE, Meyer zum Buschenfelde C, Friess H. Multimodal treatment strategies for locally advanced rectal cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12(4):481-494.*

279. *Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in colorectal cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2012;24(4):232-249.*

280. *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction de la lutte contre le cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux. Résection du cancer du côlon : comparaison de la chirurgie par laparoscopie à la chirurgie ouverte. Mars 2010. Consulté en ligne* http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?aid=29.

281. *Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, Walker J, Jayne DG, Smith AMH, Heath RM, Brown JM. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. Lancet 2005;365(9472):1718-1726.*

282. *Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AMH, Heath RM, Brown JM. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. J Clin Oncol 2007;25(21):3061-3068.*

283. *Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. Br J Surg 2010;97(11):1638-1645.*

284. *Bai HL, Chen B, Zhou Y, Wu XT. Five-year long-term outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. World J Gastroenterol 2010;16(39):4992-4997.*

285. *Ma Y, Yang Z, Qin H, Wang Y. A meta-analysis of laparoscopy compared with open colorectal resection for colorectal cancer. Med Oncol 2011;28(4):925-933.*

286. *Wu Z, Zhang S, Aung LH, Ouyang J, Wei L. Lymph node harvested in laparoscopic versus open colorectal cancer approaches: a meta-analysis. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 2012;22(1):5-11.*

287. *Martel G, Crawford A, Barkun JS, Boushey RP, Ramsay CR, Fergusson DA. Expert opinion on laparoscopic surgery for colorectal cancer parallels evidence from a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2012;7(4):e35292. Epub 32012 Apr 35220.*

288. *Zhou MW, Gu XD, Xiang JB, Chen ZY. Clinical safety and outcomes of laparoscopic surgery versus open surgery for palliative resection of primary tumors in patients with stage IV colorectal cancer: a meta-analysis. Surg Endosc 2015.*

289. *National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer version 2.2013. Consulté en ligne le 9 novembre 2012,* http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

290. *Zerey M, Hawver LM, Awad Z, Stefanidis D, Richardson W, Fanelli RD, Members of the SAGES Guidelines Committee. SAGES evidence-based guidelines for the laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer. Surg Endosc 2013;27(1):1-10.*

291. *Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 2012;23(10):2479-2516.*

292. *Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013;24 Suppl 6:vi81-88.*

293. *Haute autorité de santé (HAS) et Institut national du cancer (INC). Guide - Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Guide ALD no 30: Cancer colorectal - Adénocarcinome. Janvier 2012. Consulté en ligne* http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30__guide_ccr_web.pdf.

294. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer - A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2011 (SIGN publication no. 126). Décembre 2011. Consulté en ligne* http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf.

295. *Schlachta CM, Mamazza J, Poulin EC. Are transverse colon cancers suitable for laparoscopic resection? Surg Endosc 2007;21(3):396-399.*

296. *Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2011((9):CD001544.*

297. *Cao F, Li J, Li F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2012;27(6):803-810.*

298. *Sasaki J, Matsumoto S, Kan H, Yamada T, Koizumi M, Mizuguchi Y, Uchida E. Objective assessment of postoperative gastrointestinal motility in elective colonic resection using a radiopaque marker provides an evidence for the abandonment of preoperative mechanical bowel preparation. J Nippon Med Sch 2012;79(4):259-266.*

299. *Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, McNaught CE, Macfie J, Liberman AS, Soop M, Hill A, Kennedy RH, Lobo DN, Fearon K, Ljungqvist O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. World J Surg 2012:[Epub ahead of print].*

300. *Eskicioglu C, Forbes SS, Fenech DS, McLeod RS, For the Best Practice in General Surgery Committee. Preoperative bowel preparation for patients undergoing elective colorectal surgery: a clinical practice guideline endorsed by the Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons. Can J Surg 2010;53(6):385-395.*

301. *Al Samaraee A, McCallum IJ, Kenny L, Isreb S, Macdougall L, Hayat M, Kelly S. Colorectal stents: do we have enough evidence? Int J Surg 2011;9(8):595-599.*

302. *Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. Am J Gastroenterol 2004;99(10):2051-2057.*

303. *Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. Br J Surg 2002;89(9):1096-1102.*

304. *Pirlet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. Surg Endosc 2011;25(6):1814-1821.*

305. *van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Holzik MF, Grubben MJ, Sprangers MA, Dijkgraaf MG, Fockens P. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. Lancet Oncol 2011;12(4):344-352.*

306. *Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, Wong JC, Yau KK, Li MK. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. Arch Surg 2009;144(12):1127-1132.*

307. *van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, van Berkel AM, Bossuyt PM, Bemelman WA. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. Endoscopy 2008;40(3):184-191.*

308. *Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A, Cavallaro A, Cangemi V. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. Anticancer Res 2004;24(1):265-268.*

309. *Datye A, Hersh J. Colonic perforation after stent placement for malignant colorectal obstruction--causes and contributing factors. Minim Invasive Ther Allied Technol 2011;20(3):133-140.*

310. *Lavery IC, De Campos-Lobato LF. How to evaluate risk and identify stage II patients requiring referral to a medical oncologist: a surgeon's perspective. Oncology (Williston Park) 2010;24(1 Suppl 1):14-16.*

311. *Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol 2009;27(6):872-877.*

312. *Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet 2007;370(9604):2020-2029.*

313. *Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 1995;345(8955):939-944.*

314. *Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG, Benedetti J, Francini G, Shepherd LE, Francois Seitz J, Labianca R, Chen W, Cha SS, Heldebrant MP, Goldberg RM. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004;22(10):1797-1806.*

315. *Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004;22(16):3395-3407.*

316. *Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, Ungerleider JS, Emerson WA, Tormey DC, Glick JH, et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. J Clin Oncol 1995;13(12):2936-2943.*

317. *Schippinger W, Samonigg H, Schaberl-Moser R, Greil R, Thodtmann R, Tschmelitsch J, Jagoditsch M, Steger GG, Jakesz R, Herbst F, Hofbauer F, Rabl H, Wohlmuth P, Gnant M, Thaler J. A prospective randomised phase III trial of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and leucovorin in patients with stage II colon cancer. Br J Cancer 2007;97(8):1021-1027.*

318. *Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol 2009;27(19):3109-3116.*

319. *Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011;29(28):3768-3774.*

320. *Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A, Diaz-Rubio E, Gilberg F, Cassidy J. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. Ann Oncol 2012;23(5):1190-1197.*

321. *Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. J Clin Oncol 2011;29(10):1261-1270.*

322. *Jover R, Zapater P, Castells A, Llor X, Andreu M, Cubiella J, Balaguer F, Sempere L, Xicola RM, Bujanda L, Rene JM, Clofent J, Bessa X, Morillas JD, Nicolas-Perez D, Pons E, Paya A, Alenda C. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. Eur J Cancer 2009;45(3):365-373.*

323. *Fang SH, Efron JE, Berho ME, Wexner SD. Dilemma of stage II colon cancer and decision making for adjuvant chemotherapy. J Am Coll Surg 2014;219(5):1056-1069.*

324. *Gray RG, Quirke P, Handley K, Lopatin M, Magill L, Baehner FL, Beaumont C, Clark-Langone KM, Yoshizawa CN, Lee M, Watson D, Shak S, Kerr DJ. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. J Clin Oncol 2011;29(35):4611-4619.*

325. *Venook AP, Niedzwiecki D, Lopatin M, Ye X, Lee M, Friedman PN, Frankel W, Clark-Langone K, Millward C, Shak S, Goldberg RM, Mahmoud NN, Warren RS, Schilsky RL, Bertagnolli MM. Biologic determinants of tumor recurrence in stage II colon cancer: validation study of the 12-gene recurrence score in cancer and leukemia group B (CALGB) 9581. J Clin Oncol 2013;31(14):1775-1781.*

326. *Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, Lopatin M, Clark-Langone KM, Millward C, Paik S, Sharif S, Shak S, Wolmark N. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. J Clin Oncol 2013;31(36):4512-4519.*

327. *Niedzwiecki D, Bertagnolli MM, Warren RS, Compton CC, Kemeny NE, Benson AB, 3rd, Eckhardt SG, Alberts S, Porjosh GN, Kerr DJ, Fields A, Rougier P, Pipas JM, Schwartz JH, Atkins J, O'Rourke M, Perry MC, Goldberg RM, Mayer RJ, Colacchio TA. Documenting the natural history of patients with resected stage II adenocarcinoma of the colon after random assignment to adjuvant treatment with edrecolomab or observation: results from CALGB 9581. J Clin Oncol 2011;29(23):3146-3152.*

328. *Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007;25(16):2198-2204.*

329. *Cartwright T, Chao C, Lee M, Lopatin M, Bentley T, Broder M, Chang E. Effect of the 12-gene colon cancer assay results on adjuvant treatment recommendations in patients with stage II colon cancer. Curr Med Res Opin 2014;30(2):321-328.*

330. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 2.2015 Colon Cancer. 143 pages. .*

331. *Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, Shepherd LE, Seitz JF, Francini G. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 2001;345(15):1091-1097.*

332. *Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, Cassidy J, Jodrell D, Koralewski P, Levine EL, Marschner N, Maroun J, Garcia-Alfonso P, Tujakowski J, Van Hazel G, Wong A, Zaluski J, Twelves C. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. Ann Oncol 2003;14(12):1735-1743.*

333. *Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. Eur J Cancer 2007;43(1):14-34.*

334. *Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, Tabernero J, Boni C, Bachet JB, Teixeira L, Gramont A. Adjuvant Therapy With Fluorouracil and Oxaliplatin in Stage II and Elderly Patients (between ages 70 and 75 years) With Colon Cancer: Subgroup Analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer Trial. J Clin Oncol 2012;30(27):3353-3360.*

335. *Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM. Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. Radiology 2005;235(3):872-878.*

336. *Fowler KJ, Linehan DC, Menias CO. Colorectal Liver Metastases: State of the Art Imaging. Ann Surg Oncol 2012.*

337. *Sahani DV, Krishnamurthy SK, Kalva S, Cusack J, Hahn PF, Santilli J, Saini S, Mueller PR. Multidetector-row computed tomography angiography for planning intra-arterial chemotherapy pump placement in patients with colorectal metastases to the liver. J Comput Assist Tomogr 2004;28(4):478-484.*

338. *Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, Desmet V, Roskams T. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. Liver Transpl 2002;8(9):749-761.*

339. *Granito A, Galassi M, Piscaglia F, Romanini L, Lucidi V, Renzulli M, Borghi A, Grazioli L, Golfieri R, Bolondi L. Impact of gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance on the non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. Aliment Pharmacol Ther 2013;37(3):355-363.*

340. *Park MJ, Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim YS, Kim SH, Choi D, Rhim H. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. Radiology 2012;264(3):761-770.*

341. *Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001;358(9290):1291-1304.*

342. *Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, part 2. AJR Am J Roentgenol 2011;197(2):W260-265.*

343. *Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. Radiology 2010;254(1):47-66.*

344. *Chandarana H, Taouli B. Diffusion-weighted MRI and liver metastases. Magn Reson Imaging Clin N Am 2010;18(3):451-464, x.*

345. *Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, Taouli B. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. Radiology 2008;246(3):812-822.*

346. *Chung WS, Kim MJ, Chung YE, Kim YE, Park MS, Choi JY, Kim KW. Comparison of gadoxetic acid-enhanced dynamic imaging and diffusion-weighted imaging for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. J Magn Reson Imaging 2011;34(2):345-353.*

347. *Hardie AD, Naik M, Hecht EM, Chandarana H, Mannelli L, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of liver metastases: value of diffusion-weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI. Eur Radiol 2010;20(6):1431-1441.*

348. *Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA, Bruegel M, Rummeny EJ, Gaa J. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. Abdom Imaging 2012;37(1):74-82.*

349. *Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD, Chau I, Cunningham D, deSouza NM, Leach MO, Husband JE. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. Eur Radiol 2008;18(5):903-910.*

350. *Lowenthal D, Zeile M, Lim WY, Wybranski C, Fischbach F, Wieners G, Pech M, Kropf S, Ricke J, Dudeck O. Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. Eur Radiol 2011;21(4):832-840.*

351. *Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, Kuroki S, Tsukamoto T, Yamamoto S, Motoori K, Ueda T. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. Radiology 2006;239(1):122-130.*

352. *Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shibata T, Togashi K. Comparison of gadolinium-EOB-DTPA-enhanced and diffusion-weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases. Eur Radiol 2010;20(11):2690-2698.*

353. *Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. Br J Radiol 2012;85(1015):980-989.*

354. *Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim SH, Rhim H, Lim JH, Choi D, Kim YS, Jang KM, Lee SJ, Lim HK. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoxetic acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (</= 1.5 cm in diameter). Invest Radiol 2012;47(3):159-166.*

355. *Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol 2007;25(13):1753-1759.*

356. *Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK, Hurwitz HI, Goldberg RM, Sargent DJ. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. J Clin Oncol 2008;26(2):183-189.*

357. *Sathornsumetee S, Cao Y, Marcello JE, Herndon JE, 2nd, McLendon RE, Desjardins A, Friedman HS, Dewhirst MW, Vredenburgh JJ, Rich JN. Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. J Clin Oncol 2008;26(2):271-278.*

358. *Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzen F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008;26(12):2013-2019.*

359. *Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? J Clin Oncol 2008;26(10):1635-1641.*

360. *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):1271-1280.*

361. *Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. Arch Surg 2002;137(6):675-680; discussion 680-671.*

362. *Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey JN. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. Ann Surg 2009;250(4):540-548.*

363. *Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. J Gastrointest Surg 2003;7(3):325-330.*

364. *Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery 2000;127(5):512-519.*

365. *Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. Br J Surg 2007;94(11):1386-1394.*

366. *Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. Semin Liver Dis 2001;21(1):105-113.*

367. *de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. Br J Surg 2010;97(9):1331-1339.*

368. *Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? Dig Surg 2012;29(1):6-17.*

369. *Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. World J Surg 2007;31(6):1249-1255.*

370. *Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. Ann Surg 2002;236(4):397-406; discussion 406-397.*

371. *Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. Gut 2005;54(2):289-296.*

372. *Denys A, Prior J, Bize P, Duran R, De Baere T, Halkic N, Demartines N. Portal vein embolization: what do we know? Cardiovasc Intervent Radiol 2012;35(5):999-1008.*

373. *van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, van Delden OM. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. Cardiovasc Intervent Radiol 2013;36(1):25-34.*

374. *Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. Dtsch Arztebl Int 2010;107(19):335-342.*

375. *Thésaurus de cancérologie digestive. Cancer du colon métastatique. 14 octobre 2011.* http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-4.pdf *Consulté en ligne le 24 janvier 2013.*

376. *Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Dokmak S, Goasguen N, Sibert A, Vilgrain V, Belghiti J. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. J Gastrointest Surg 2008;12(2):297-303.*

377. *Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, Schulte am Esch J, Rogiers X. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. J Gastrointest Surg 2002;6(6):905-913; discussion 913.*

378. *Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, Delpero JR. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. Arch Surg 2008;143(10):978-982; discussion 982.*

379. *Maggiori L, Bretagnol F, Sibert A, Paradis V, Vilgrain V, Panis Y. Selective portal vein ligation and embolization induce different tumoral responses in the rat liver. Surgery 2011;149(4):496-503.*

380. *Goere D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. J Gastrointest Surg 2006;10(3):365-370.*

381. *Beal IK, Anthony S, Papadopoulou A, Hutchins R, Fusai G, Begent R, Davies N, Tibballs J, Davidson B. Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. Br J Radiol 2006;79(942):473-478.*

382. *Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. Cancer 2007;110(12):2761-2767.*

383. *Nafidi O, Desy D, Letourneau R, Cote J, Plasse M, Vandenbroucke F, Roy A, Dagenais M, Lapointe RW. Hypertrophy of the non-embolized liver after chemotherapy. HPB (Oxford) 2009;11(2):103-107.*

384. *Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. J Clin Oncol 2005;23(5):1011-1027.*

385. *Adam R, Aloia TA. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? J Clin Oncol 2009;27(8):1343-1345; author reply 1345.*

386. *Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2008;15(10):2765-2772.*

387. *Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. Ann Surg Oncol 2009;16(6):1553-1559.*

388. *Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. 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 2008;371(9617):1007-1016.*

389. *Bathe OF, Ernst S, Sutherland FR, Dixon E, Butts C, Bigam D, Holland D, Porter GA, Koppel J, Dowden S. A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases. BMC Cancer 2009;9:156.*

390. *Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008;26(11):1830-1835.*

391. *de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, Cunningham D, Cartwright TH, Hecht JR, Rivera F, Im SA, Bodoky G, Salazar R, Maindrault-Goebel F, Shacham-Shmueli E, Bajetta E, Makrutzki M, Shang A, Andre T, Hoff PM. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13(12):1225-1233.*

392. *Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M, Valle JW, Sherlock D, al. e. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in K-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study.*

*. 2013.*

393. *Up-to-date. Chemotherapy hepatotoxicity and dose modification in patients with liver disease.* http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-hepatotoxicity-and-dose-modification-in-patients-with-liver-disease?source=search_result&search=chemotherapy+toxicity&selectedTitle=2%7E150#H2 *Consulté en ligne le 16 avril 2013. 25 mars 2013.*

394. *Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol 2006;24(31):4983-4990.*

395. *Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, Strasberg S, Saltz L, Adam R, Nordlinger B, Rougier P, Rosen LS. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. J Clin Oncol 2005;23(36):9073-9078.*

396. *Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. J Am Coll Surg 2005;200(6):845-853.*

397. *Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels JP, Ceratti A, Canon JL, Gigot JF. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? Liver Int 2007;27(7):938-943.*

398. *Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. J Gastrointest Surg 2003;7(8):1034-1044.*

399. *Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. J Gastrointest Surg 2003;7(8):1082-1088.*

400. *Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. J Gastrointest Surg 2007;11(7):860-868.*

401. *Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2004;15(3):460-466.*

402. *Tisman G, MacDonald D, Shindell N, Reece E, Patel P, Honda N, Nishimora EK, Garris J, Shannahan W, Chisti N, McCarthy J, Nasser Moaddeli S, Sargent D, Plant A. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. J Clin Oncol 2004;22(15):3202-3204.*

403. *Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2006;24(13):2065-2072.*

404. *Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Smith JT, Wilson D, Wyatt JI, Treanor D, Robinson PJ. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. J Clin Oncol 2008;26(26):4304-4310.*

405. *Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, Fuchs C, Ramanathan RK, Williamson SK, Morton RF, Findlay BP. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. Ann Oncol 2005;16(3):425-429.*

406. *Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Levi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18(1):136-147.*

407. *Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Ruckle-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Muller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. J Clin Oncol 2005;23(22):4856-4865.*

408. *Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Carteni G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cordio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E, Montemurro S, Cramarossa A, Lorusso V, Di Bisceglie M, Chiarenza M, Valerio MR, Guida T, Leonardi V, Pisconti S, Rosati G, Carrozza F, Nettis G, Valdesi M, Filippelli G, Fortunato S, Mancarella S, Brunetti C. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005;23(22):4866-4875.*

409. *Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. J Clin Oncol 2004;22(2):229-237.*

410. *Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011;26(7):823-833.*

411. *Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, Parmar MK, Meade AM. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2012;38(6):618-625.*

412. *Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, Sigurdsson F, Kure E, Ikdahl T, Skovlund E, Fokstuen T, Hansen F, Hofsli E, Birkemeyer E, Johnsson A, Starkhammar H, Yilmaz MK, Keldsen N, Erdal AB, Dajani O, Dahl O, Christoffersen T. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. J Clin Oncol 2012;30(15):1755-1762.*

413. *Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. J Clin Oncol 2011;29(15):2011-2019.*

414. *Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27(5):663-671.*

415. *Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. Lancet Oncol 2010;11(1):38-47.*

416. *Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350(23):2335-2342.*

417. *Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005;23(16):3697-3705.*

418. *Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, Legakis J, Armakolas A. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. Oncology 2010;78(5-6):376-381.*

419. *Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB, 3rd. 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):1539-1544.*

420. *Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. BMC Cancer 2012;12:89.*

421. *Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. J Clin Oncol 2007;25(13):1670-1676.*

422. *Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis C, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulias V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer 2006;94(6):798-805.*

423. *Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Trenta P, Tomasello G, Ronzoni M, Ciuffreda L, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Valsuani C, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Marcucci L, Boni L, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colocerctal cancer (MCRC): Results of the phase III randomized TRIBe trial. J Clin Oncol 2013;30(suppl 34; abstr 336).*

424. *Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? Ann Surg 2012;255(2):237-247.*

425. *National Institute for Health and Clinical Excellence. Colorectal cancer : the diagnosis and management of colorectal cancer, Full guideline. Consulté en ligne :* http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf. *2011.*

426. *Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. Br J Surg 2006;93(7):872-878.*

427. *Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, Morel P, Rubbia-Brandt L, Majno PE. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. Dig Surg 2008;25(6):430-435.*

428. *Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y, Zhao G. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. Int J Colorectal Dis 2011;26(2):191-199.*

429. *Hillingso JG, Wille-Jorgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer--a systematic review. Colorectal Dis 2009;11(1):3-10.*

430. *Martin RC, 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. J Am Coll Surg 2009;208(5):842-850; discussion 850-842.*

431. *Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, Barbas AS, Abdalla EK, Choti MA, Vauthey JN, Ludwig KA, Mantyh CR, Morse MA, Clary BM. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2007;14(12):3481-3491.*

432. *Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg 2003;197(2):233-241; discussion 241-232.*

433. *Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. Ann Surg 2000;232(6):777-785.*

434. *Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuchschuber P, Rosso E, Pessaux P, Marzano E, Bachellier P. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. Br J Surg 2011;98(10):1463-1475.*

435. *Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. J Surg Oncol 2013;107(2):211-216.*

436. *Tsim N, Healey AJ, Frampton AE, Habib NA, Bansi DS, Wasan H, Cleator SJ, Stebbing J, Lowdell CP, Jackson JE, Tait P, Jiao LR. Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key. Ann Surg Oncol 2011;18(7):1939-1946.*

437. *Muratore A, Zimmitti G, Ribero D, Mellano A, Vigano L, Capussotti L. Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? Ann Surg Oncol 2012;19(4):1310-1315.*

438. *Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, Andreou A, Loyer EM, Madoff DC, Curley SA, Vauthey JN. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. J Clin Oncol 2011;29(8):1083-1090.*

439. *Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA, Schulick RD, Barroso E, Pawlik TM. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. HPB (Oxford) 2010;12(4):262-269.*

440. *Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A, Luciani A, Aglietta M, Delbaldo C, Cirillo S, Capussotti L, Cherqui D. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. Br J Surg 2010;97(9):1354-1362.*

441. *Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. Prospective evaluation of two-stage hepatectomy combined with selective portal vein embolisation and systemic chemotherapy for patients with unresectable bilobar colorectal liver metastases. Dig Surg 2008;25(5):387-393.*

442. *Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. Ann Surg 2008;248(6):994-1005.*

443. *Togo S, Nagano Y, Masui H, Tanaka K, Miura Y, Morioka D, Endo I, Sekido H, Ike H, Shimada H. Two-stage hepatectomy for multiple bilobular liver metastases from colorectal cancer. Hepatogastroenterology 2005;52(63):913-919.*

444. *Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoridis J, Malliotakis A, Pedonomou M, Solomou EK, Safioleas M, Alamani M, Grigorakos L, Merikas EM. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. Hepatogastroenterology 2004;51(56):413-418.*

445. *Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, Baldeyrou P, Levasseur P. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. Ann Thorac Surg 1998;66(1):214-218; discussion 218-219.*

446. *Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Oya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Muto T. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. Surgery 2007;141(1):67-75.*

447. *Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. Ann Thorac Surg 2001;71(3):975-979; discussion 979-980.*

448. *Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, Taylor BR, Langer B, Gallinger S, Wei AC. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg 2006;202(3):468-475.*

449. *Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. J Am Coll Surg 2007;205(2):231-238.*

450. *Lee WS, Yun HR, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Park YS, Kang WK. Treatment outcomes of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2008;23(8 Pt 2):e367-372.*

451. *Neeff H, Horth W, Makowiec F, Fischer E, Imdahl A, Hopt UT, Passlick B. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. J Gastrointest Surg 2009;13(10):1813-1820.*

452. *Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, Curley SA, Mehran RJ, Abdalla EK. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. J Am Coll Surg 2011;213(1):62-69; discussion 69-71.*

453. *Nojiri K, Tanaka K, Nagano Y, Ueda M, Matsuo K, Ota M, Ichikawa Y, Shimada H, Endo I. Efficacy of surgery for lung metastases from colorectal cancer synchronous to or following that for liver metastases. Anticancer Res 2011;31(3):1049-1054.*

454. *Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 1984;119(6):647-651.*

455. *Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg 1986;73(9):727-731.*

456. *Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. Curr Probl Surg 1995;32(5):333-421.*

457. *Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. Eur J Cancer 2012;48(12):1757-1765.*

458. *Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, Castaing D. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? Ann Surg 2011;253(2):349-359.*

459. *Aoki T, Umekita N, Tanaka S, Noda K, Warabi M, Kitamura M. Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin. Surgery 2008;143(6):706-714.*

460. *Barlow AD, Nakas A, Pattenden C, Martin-Ucar AE, Dennison AR, Berry DP, Lloyd DM, Robertson GS, Waller DA. Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. Eur J Surg Oncol 2009;35(3):307-312.*

461. *Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2003;90(5):567-574.*

462. *Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg 2004;198(6):884-891.*

463. *Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V, Langman G, Rajesh P, Coldham C, Bramhall SR, Mayer D, Buckels J, Mirza DF. Long-term outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma. HPB (Oxford) 2009;11(8):671-676.*

464. *Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, Rosso E, Pessaux P, Bachellier P, Jaeck D. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. Ann Surg 2009;249(6):879-886.*

465. *Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, Parks RW, Choti MA, Wigmore SJ, Gruenberger T, Pawlik TM. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol 2011;18(5):1380-1388.*

466. *Viana EF, Herman P, Siqueira SC, Taka T, Carvalho P, Coelho FF, Pugliese V, Saad WA, D'Albuquerque LA. Lymphadenectomy in colorectal cancer liver metastases resection: incidence of hilar lymph nodes micrometastasis. J Surg Oncol 2009;100(7):534-537.*

467. *Byam J, Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? Ann Surg Oncol 2009;16(11):3064-3069.*

468. *Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, Serrano T, Fabregat J. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. Dis Colon Rectum 2007;50(4):478-488.*

469. *Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gonen M, Blumgart L, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. Ann Surg Oncol 2009;16(8):2138-2146.*

470. *Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. Ann Surg 2000;231(4):487-499.*

471. *Niu R, Yan TD, Zhu JC, Black D, Chu F, Morris DL. Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14(7):2078-2087.*

472. *Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. Ann Surg 2008;247(1):125-135.*

473. *Ng IO, Luk IS, Yuen ST, Lau PW, Pritchett CJ, Ng M, Poon GP, Ho J. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathologic features. Cancer 1993;71(6):1972-1976.*

474. *Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. Selective resection of colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2007;33(2):174-182.*

475. *Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S, Miccini M, Cassini D, Bettelli E. Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. Int J Colorectal Dis 2004;19(6):580-585.*

476. *Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D, Nofroni I. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. J Am Coll Surg 2003;197(3):386-391.*

*477. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, Yokoyama N, Suda T, Hatakeyama K. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. J Am Coll Surg 2001;193(2):153-160.*

*478. Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: a review. Int J Clin Oncol 2011;16(5):452-463.*

*479. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Surg Oncol Clin N Am 2003;12(1):165-192, xi.*

*480. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. Lancet 1994;344(8924):707-711.*

*481. Cejas P, Lopez-Gomez M, Aguayo C, Madero R, de Castro Carpeno J, Belda-Iniesta C, Barriuso J, Moreno Garcia V, Larrauri J, Lopez R, Casado E, Gonzalez-Baron M, Feliu J. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis. PLoS One 2009;4(12):e8199.*

*482. Losi L, Benhattar J, Costa J. Stability of K-ras mutations throughout the natural history of human colorectal cancer. Eur J Cancer 1992;28A(6-7):1115-1120.*

*483. Park JH, Han SW, Oh DY, Im SA, Jeong SY, Park KJ, Kim TY, Bang YJ, Park JG. Analysis of KRAS, BRAF, PTEN, IGF1R, EGFR intron 1 CA status in both primary tumors and paired metastases in determining benefit from cetuximab therapy in colon cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68(4):1045-1055.*

*484. Weber JC, Meyer N, Pencreach E, Schneider A, Guerin E, Neuville A, Stemmer C, Brigand C, Bachellier P, Rohr S, Kedinger M, Meyer C, Guenot D, Oudet P, Jaeck D, Gaub MP. Allelotyping analyses of synchronous primary and metastasis CIN colon cancers identified different subtypes. Int J Cancer 2007;120(3):524-532.*

*485. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, Vink-Borger ME, Tol J, Teerenstra S, Meijer JW, Tebar M, Riemersma S, van Krieken JH, Punt CJ, Nagtegaal ID. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. Br J Cancer 2011;104(6):1020-1026.*

*486. Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari E, Rulli E, Maltese PE, Andreoni F, Masi G, Graziano F, Baldi GG, Salvatore L, Russo A, Perrone G, Tommasino MR, Magnani M, Falcone A, Tonini G, Ruzzo A. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. The oncologist 2008;13(12):1270-1275.*

*487. Siyar Ekinci A, Demirci U, Cakmak Oksuzoglu B, Ozturk A, Esbah O, Ozatli T, Celik B, Budakoglu B, Turker I, Bal O, Turan N. KRAS discordance between primary and metastatic tumor in patients with metastatic colorectal carcinoma. J BUON 2015;20(1):128-135.*

*488. Nash GM, Gimbel M, Shia J, Nathanson DR, Ndubuisi MI, Zeng ZS, Kemeny N, Paty PB. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2010;17(2):572-578.*

*489. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA, Jr., Donehower RC, Hirose K, Ahuja N, Pawlik TM, Choti MA. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. Cancer 2013;119(23):4137-4144.*

*490. Stremitzer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B, Wrba F, Gruenberger T. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. Br J Surg 2012;99(11):1575-1582.*

*491. Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, Curley SA, Aloia TA, Maru DM. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Ann Surg 2013;258(4):619-626; discussion 626-617.*

*492. Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. Br J Surg 2015;102(10):1175-1183.*

*493. Kastrinakis WV, Ramchurren N, Maggard M, Steele G, Jr., Summerhayes IC. K-ras status does not predict successful hepatic resection of colorectal cancer metastasis. Arch Surg 1995;130(1):9-14.*

*494. Russo A, Migliavacca M, Bazan V, Maturi N, Morello V, Dardanoni G, Modica G, Bazan P, Albanese I, La Farina M, Tomasino RM. Prognostic significance of proliferative activity, DNA-ploidy, p53 and Ki-ras point mutations in colorectal liver metastases. Cell Prolif 1998;31(3-4):139-153.*

495. *Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Kohne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 2001;27(1):80-87.*

496. *Teng HW, Huang YC, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Jiang JK, Yen CC, Li AF, Wang HW, Chang SC, Lan YT, Lin CC, Wang HS, Yang SH. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. J Surg Oncol 2012;106(2):123-129.*

497. *Huang CJ, Teng HW, Chien CC, Lin JK, Yang SH. Prognostic significance of C-reactive protein polymorphism and KRAS/BRAF in synchronous liver metastasis from colorectal cancer. PLoS One 2014;8(6):e65117.*

498. *Umeda Y, Nagasaka T, Mori Y, Sadamori H, Sun DS, Shinoura S, Yoshida R, Satoh D, Nobuoka D, Utsumi M, Yoshida K, Yagi T, Fujiwara T. Poor prognosis of KRAS or BRAF mutant colorectal liver metastasis without microsatellite instability. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2013;20(2):223-233.*

499. *Isella C, Mellano A, Galimi F, Petti C, Capussotti L, De Simone M, Bertotti A, Medico E, Muratore A. MACC1 mRNA levels predict cancer recurrence after resection of colorectal cancer liver metastases. Ann Surg 2013;257(6):1089-1095.*

500. *Shoji H, Yamada Y, Taniguchi H, Nagashima K, Okita N, Takashima A, Honma Y, Iwasa S, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Clinical impact of c-MET expression and genetic mutational status in colorectal cancer patients after liver resection. Cancer Sci 2014;105(8):1002-1007.*

501. *Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Gewirtz AN, Cercek A, Kingham TP, Jarnagin WR, Fong YC, DeMatteo RP, Allen PJ, Shia J, Ang C, Vakiani E, D'Angelica MI. KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. Cancer 2014;120(24):3965-3971.*

502. *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux. Guide d'utilisation de la thermodestruction par radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale Mars 2008. Consulté en ligne* http://www.geoq.com/pub/documents/complementaires/48.pdf. .

503. *Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, Van Waesberghe JH, Mackintosh MO, Meijer S, Van Kuijk C, Van Den Tol P. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. Br J Radiol 2011;84(1002):556-565.*

504. *Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33(1):11-17.*

505. *Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB, 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28(3):493-508.*

506. *Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2009;45(10):1748-1756.*

507. *Kornprat P, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. Arch Surg 2007;142(11):1087-1092.*

508. *Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. Ann Surg Oncol 2003;10(9):1059-1069.*

509. *Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G. Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. Anticancer Res 2006;26(5B):3793-3795.*

510. *Fiorentini G, Aliberti C, Turrisi G, Del Conte A, Rossi S, Benea G, Giovanis P. Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: results of a phase II clinical study. In Vivo 2007;21(6):1085-1091.*

511. *Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, Bosnjakovik P, Derner M, Padr R, Rocek M, Scupchenko A, Tatum C. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. Ann Surg Oncol 2011;18(1):192-198.*

512. *Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Tatum C. Transarterial Chemoembolization of Metastatic Colorectal Carcinoma with Drug-Eluting Beads, Irinotecan (DEBIRI): Multi-Institutional Registry. J Oncol 2009;2009:539795.*

513. *Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Valek V, Boudny J, Andrasina T, Tatum C, Martin RC. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. HPB (Oxford) 2010;12(1):31-36.*

514. *Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandroni P, Catalano V, Coschiera P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. Anticancer Res 2012;32(4):1387-1395.*

515. *Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R. Integrating radioembolization ((90)Y microspheres) into current treatment options for liver tumors: introduction to the international working group report. Am J Clin Oncol 2012;35(1):81-90.*

516. *Hong K, McBride JD, Georgiades CS, Reyes DK, Herman JM, Kamel IR, Geschwind JF. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. J Vasc Interv Radiol 2009;20(3):360-367.*

517. *Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, Talamonti M, Omary RA, Benson A, 3rd, Salem R. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. Cancer 2009;115(9):1849-1858.*

518. *Wong CY, Salem R, Qing F, Wong KT, Barker D, Gates V, Lewandowski R, Hill EA, Dworkin HJ, Nagle C. Metabolic response after intraarterial 90Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by 18F-FDG PET. J Nucl Med 2004;45(11):1892-1897.*

519. *Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, De Keukeleire K, Verslype C, Defreyne L, Van Cutsem E, Delatte P, Delaunoit T, Personeni N, Paesmans M, Van Laethem JL, Flamen P. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. J Clin Oncol 2010;28(23):3687-3694.*

520. *Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Mendez Romero A, Kavanagh B, Goodman KA, Okunieff P, Dawson LA. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82(3):1047-1057.*

521. *Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, Dinniwell R, Brierley J, Kavanagh BD, Dawson LA, Schefter TE. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. Cancer 2011;117(17):4060-4069.*

522. *Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, Kiil Berthelsen A, Grau C, Aage Engelholm S, Von der Maase H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. Acta Oncol 2006;45(7):823-830.*

523. *Stintzing S, Hoffmann RT, Heinemann V, Kufeld M, Muacevic A. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. Eur J Cancer 2010;46(6):1026-1032.*

524. *van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, Ijzermans JN. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2010;97(3):377-382.*

525. *Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. Acta Oncol 2006;45(7):838-847.*

526. *Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, Hoss A, Schlegel W, Wannenmacher MF. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. J Clin Oncol 2001;19(1):164-170.*

527. *Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;67(3):793-798.*

528. *Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. J Clin Oncol 2009;27(10):1585-1591.*

529. *Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol 2009;27(10):1572-1578.*

530. *Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, Francescon P, Guglielmi R, Zanco P, Casamassima F, Febbraro A, Gerunda G, Lumachi F. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. Anticancer Res 2009;29(8):3381-3384.*

531. *Kim MS, Kang JK, Cho CK, Choi CW, Seo YS, Hwang DY, Moon SM, Kang HJ, Kim YH, Oh N. Three-fraction stereotactic body radiation therapy for isolated liver recurrence from colorectal cancer. Tumori 2009;95(4):449-454.*

532. *Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, Schwarz RE, Weatherall P, Chinsoo Cho L. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. Ann Surg Oncol 2011;18(4):1081-1087.*

533. *Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarria P, Fogliata A, Clerici E, Mancosu P, Reggiori G, Rimassa L, Torzilli G, Tomatis S, Santoro A, Cozzi L. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2014.*

534. *Herfarth KK, Debus J. [Stereotactic radiation therapy for liver metastases]. Chirurg 2005;76(6):564-569.*

535. *N. Ohri AJ, A. Mendez Romero, M. Miften, R. K. Ten Haken, L. A. Dawson, J. Grimm, E. D. Yorke, W. A. Tome,. Local Control Following Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors: A Preliminary Report of the AAPM Working Group for SBRT.* http://online.myiwf.com/astro2014/Abstract.aspx*. 2014.*

536. *Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. J Clin Oncol 2006;24(31):4976-4982.*

537. *Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, Torri V, Elias D, O'Callaghan C, Langer B, Martignoni G, Bouche O, Lazorthes F, Van Cutsem E, Bedenne L, Moore MJ, Rougier P. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008;26(30):4906-4911.*

538. *Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, Shacham-Shmueli E, Rivera F, Kwok-Keung Choi C, Santoro A. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. Ann Oncol 2009;20(12):1964-1970.*

539. *Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A, Caraglia M, Di Maio M, Flotta D, Tassone P, Tagliaferri P. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Oncol Rep 2012;27(6):1849-1856.*

540. *Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Ghaneh P. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. Br J Surg 2012;99(4):477-486.*

541. *Metcalfe M, Mann C, Mullin E, Maddern G. Detecting curable disease following hepatectomy for colorectal metastases. ANZ J Surg 2005;75(7):524-527.*

542. *Yan TD, Padang R, Xia H, Zhao J, Li J, Morris DL. Management of involved or close resection margins in 120 patients with colorectal liver metastases: edge cryotherapy can achieve long-term survival. Am J Surg 2006;191(6):735-742.*

543. *Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, Langer C, Ghadimi BM, Becker H, Lorf T. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation--towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. Int J Colorectal Dis 2009;24(4):409-418.*

544. *Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007;8(10):898-911.*

545. *Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Rougier P, Gasmi M, Castaing M, Abbas M, Michel P, Gargot D, Azzedine A, Lombard-Bohas C, Geoffroy P, Denis B, Pignon JP, Bedenne L, Bouche O. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2011;12(11):1032-1044.*

546. *Hospers GA, Schaapveld M, Nortier JW, Wils J, van Bochove A, de Jong RS, Creemers GJ, Erjavec Z, de Gooyer DJ, Slee PH, Gerrits CJ, Smit JM, Mulder NH. Randomised Phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2006;17(3):443-449.*

547. *de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18(16):2938-2947.*

548. *Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9582):143-152.*

549. *Gennatas C, Papaxoinis G, Michalaki V, Mouratidou D, Andreadis C, Tsavaris N, Pafiti A. A prospective randomized study of irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) versus leucovorin and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. J Chemother 2006;18(5):538-544.*

550. *Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000;343(13):905-914.*

551. *Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000;355(9209):1041-1047.*

552. *Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Goldberg RM. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. J Clin Oncol 2008;26(35):5721-5727.*

553. *Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, Skarlos D, Bamias A, Pectasides D, Chalkidou S, Karina M, Koutras A, Samantas E, Bacoyiannis C, Samelis GF, Basdanis G, Kalfarentzos F, Fountzilas G. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. Ann Oncol 2005;16(6):869-877.*

554. *Zhuang L, Bai J, Huang H, Tang C, Yang J, Zhou B, Gong Y, Duanmu Z, Chen J. Meta-analysis of chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin-involved regimen for untreated metastatic advanced colorectal cancer. Oncol Res 2010;18(9):437-444.*

555. *Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, Salvatore L, Cremolini C, Stasi I, Brunetti I, Fabbri MA, Puglisi M, Trenta P, Granetto C, Chiara S, Fioretto L, Allegrini G, Crino L, Andreuccetti M, Falcone A. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. J Natl Cancer Inst 2011;103(1):21-30.*

556. *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colorectal cancer : the diagnosis and management of colorectal cancer, December 2014. Consulté en ligne : https://*www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf*. 50 pages.*

557. *Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2003;21(1):60-65.*

558. *Tebbutt NC, Wilson K, Gebski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, Robinson B, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Forgeson G, Cunningham D, Saunders MP, Stockler MR, Chua Y, Zalcberg JR, Simes RJ, Price TJ. Capecitabine, bevacizumab, 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(19):3191-3198.*

559. *Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, Cuppone F, Milella M, Carlini P, Cremolini C, Salvatore L, Falcone A, Muti P, Sperduti I, Giannarelli D, Cognetti F. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. J Exp Clin Cancer Res 2010;29:58.*

560. *National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer, NICE technology appraisals [TA212]. Consulté en ligne:* http://www.nice.org.uk/guidance/TA212*. 2012.*

561. *National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Consulté en ligne :* http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11612/33930/33930.pdf*. 2007.*

562. *Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet 2007;370(9582):135-142.*

563. *Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmuller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Muller S, Link H, Niederle N, Rost A, Hoffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2014;15(10):1065-1075.*

564. *Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Celik I, Kohne CH. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer 2012;48(10):1466-1475.*

565. *Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol 2011;28 Suppl 1:S310-317.*

566. *Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010;28(31):4697-4705.*

567. *National institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Consulté en ligne :* http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf. *2009.*

568. *Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. Br J Cancer 2004;90(6):1190-1197.*

569. *Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, O'Mahony MS, Maughan TS, Parmar M, Langley RE. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. Lancet 2011;377(9779):1749-1759.*

570. *Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2006;24(25):4085-4091.*

571. *Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, Maughan TS, Van Cutsem E, Rougier P, Mitry E, Schubert U, Kohne CH. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26(9):1443-1451.*

572. *Cunningham D, Lang I, Lorusso V, Ocvirk J, Shin D, Jonker DJ, Osborne S, Andre NA, Waterkamp D, Saunders MP: Bevacizumab (bev) in combination with capecitabine (cape) for the first-lin treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). In: Gastrointestinal Symposium de l'ASCO 2013. 2013.*

573. *Saunders MP, Lang I, Marcuello E, lorusso V, Ocvirk J, Shin D, Jonker DJ, Osborne S, Loeffler M, Waterkamp D, Cunningham D: Efficacy and safety according to age subgroups in AVEX, a randomized trial of bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. In: Gastrointestinal Cancer Symposium de l'ASCO 2013. 2013.*

574. *Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes RJ, Cassidy J, Van Hazel GA, Robinson BA, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Tebbutt NC. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. Ann Oncol 2012;23(6):1531-1536.*

575. *Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. J Clin Oncol 2009;27(2):199-205.*

576. *Berry SR, Cosby R, Asmis T, Chan K, Hammad N, Krzyzanowska MK. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2014.*

577. *Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Hodgkinson E, Pope M, Rogers P, Wasan H, Falk S, Gollins S, Hickish T, Bessell EM, Propper D, Kennedy MJ, Kaplan R, Maughan TS. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. The Lancet Oncology 2011;12(7):642-653.*

578. *Alexopoulos CG KA. Continuous versus intermittent chemotherapy in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2006; 24(18 suppl): 3582.*

579. *Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, Mabro M, Artru P, Carola E, Flesch M, Dupuis O, Colin P, Larsen AK, Afchain P, Tournigand C, Louvet C, de Gramont A. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. J Clin Oncol 2009;27(34):5727-5733.*

580. *Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M, Rivera F, Safont MJ, Martinez de Prado P, Gallen M, Gonzalez E, Marcuello E, Benavides M, Fernandez-Martos C, Losa F, Escudero P, Arrivi A, Cervantes A, Duenas R, Lopez-Ladron A, Lacasta A, Llanos M, Tabernero JM, Anton A, Aranda E. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. The oncologist 2012;17(1):15-25.*

581. *Grothey A HL, Rowland KM et al,. Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): final results of the phase III CONcePT trial. J Clin Oncol 2008; 26(15 suppl): 4010.*

582. *Koopman M SL, May A et al,. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2014; 32(3 suppl): LBA388.*

583. *Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicolella D, Aglietta M, Lonardi S, Corsi D, Turci D, Beretta GD, Fornarini G, Dapretto E, Floriani I, Zaniboni A. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. Ann Oncol 2011;22(5):1236-1242.*

584. *Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour MT, Topham C, McArdle C, Cain D, Stephens RJ. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2003;361(9356):457-464.*

585. *Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Stat Med 1998;17(24):2815-2834.*

586. *Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, Andre T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. J Clin Oncol 2006;24(3):394-400.*

587. *Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, Buyukberber S, Camci C, Sencan O, Kilickap S, Ozdener F, Cevik D. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. Oncology 2013;85(6):328-335.*

588. *Punt CJA SL, May A et al,. Updated results including quality of life of the phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group(DCCG): maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versusobservation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). Eur J Cancer 2013; 49(2 suppl): S486.*

589. *de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15(2):808-815.*

590. *Lokich JJ, Ahlgren JD, Cantrell J, Heim WJ, Wampler GL, Gullo JJ, Fryer JG, Alt DE. A prospective randomized comparison of protracted infusional 5-fluorouracil with or without weekly bolus cisplatin in metastatic colorectal carcinoma. A Mid-Atlantic Oncology Program study. Cancer 1991;67(1):14-19.*

591. *Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Hodgkinson E, Pope M, Rogers P, Wasan H, Falk S, Gollins S, Hickish T, Bessell EM, Propper D, Kennedy MJ, Kaplan R, Maughan TS. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet Oncol 2011;12(7):642-653.*

592. *Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, Rowland KM, Jr., Philip PA, Mitchell E, Mathews AP, Fitch TR, Goldberg RM, Alberts SR, Pitot HC. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. J Clin Oncol 2009;27(17):2848-2854.*

593. *Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, Hart LL, Gupta S, Garay CA, Burger BG, Le Bail N, Haller DG. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. J Clin Oncol 2003;21(11):2059-2069.*

594. *Segelov E, Chan D, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, Pavlakis N. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. Br J Cancer 2014;111(6):1122-1131.*

595. *Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, Andre T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28(31):4706-4713.*

596. *National Institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy. Consulté en ligne :* http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf. *2012.*

597. *Arnold D AT, Bennouna J, Sastre J, Osterlund PJ, Greil R,, Van Cutsem E VMR, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, Kubicka S,. (2012) Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: results of a randomized phase III intergroup study (TML study). J Clin Oncol 30(suppl): abstract CRA3503.*

598. *Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30(28):3499-3506.*

599. *Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Cremolini C, Fornaro L, Schirripa M, Fea E, Granetto C, Antonuzzo L, Giommoni E, Allegrini G, Cupini S, Boni C, Banzi M, Chiara S, Sonaglio C, Valsuani C, Bonetti A, Boni L, Falcone A. A randomized phase III study evaluating the continuation of bevacizumab (BV) beyond progression in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who received BV as part of first-line treatment: results of the BEBYP trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). Ann Oncol 2012;23(Supplement 9):abstr LBA17.*

600. *Bendell JC TC, Bednarczyk M, Swieboda-Sadlej A, Chung I, Barone C, Tarazi JC, Rosbrook B, Ricart AD, Sobrero AF,. (2011) Axitinib or bevacizumab (bev) plus FOLFOX or FOLFIRI as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 29(suppl 4): abstract 478.*

601. *Hecht JR CA, Dakhil SR, Saleh MN, Piperdi B, Cline-Burkhardt VJM, Tian Y, Go WY,. (2012) SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 30(Suppl 34): abstract 454.*

602. *Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Utilisation des anticorps monoclonaux de la classe des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique. 2011.*

603. *Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013;381(9863):303-312.*

604. *T.W. Kim RX, T.C.C. Yau, B. Ma, H. Pan, J. Xu, Y. Bai, Y. Chi, L. Wang, K. Yeh, F. Bi, Y. Cheng, A.T. Le, J. Lin, T. Liu, D. Ma, J. Shapiro, J. Kalmus, S.K. Qin, J. Li, . CONCUR: A randomized, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib (REG) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorecectal cancer. Ann Oncol (2014) 25 (suppl_4): iv167-iv209.*

605. *Wen F, Zhou Y, Wang W, Hu QC, Liu YT, Zhang PF, Du ZD, Dai J, Li Q. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. Ann Oncol 2013;24(1):171-178.*

606. *Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer 2012;48(12):1791-1798.*

607. *Ao R, Wang YH, Li RW, Wang ZR. Effects of calcium and magnesium on acute and chronic neurotoxicity caused by oxaliplatin: A meta-analysis. Exp Ther Med 2012;4(5):933-937.*

608. *Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Stella PJ, Atherton PJ, D.K. S, Qamar R, Lewis GC, Grothey A: Phase III, placebo (PL)-controlled, double-blinded study of intravenous calcium/magnesium (CaMg) to prevent oxaliplatin-induced sensoty neurotoxicity (sNT), N08CB: An alliance for clinical trials in oncology study. In: ASCO 2013. 2013.*

609. *Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen PM. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. Oncologist 2007;12(3):312-319.*

610. *Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Xu F, Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-Emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2010;28(8):1351-1357.*

611. *Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, Novotny PJ, Schaefer PL, Johnson DB, Tschetter LK, Loprinzi CL. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). Cancer 2008;113(4):847-853.*

612. *Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, Kemeny NE, Halpern AC. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. J Clin Oncol 2007;25(34):5390-5396.*

613. *Burtness B, Anadkat M, Basti S, Hughes M, Lacouture ME, McClure JS, Myskowski PL, Paul J, Perlis CS, Saltz L, Spencer S. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. J Natl Compr Canc Netw 2009;7 Suppl 1:S5-21; quiz S22-24.*

614. *Goldberg RM. Intensive surveillance after stage II or III colorectal cancer: is it worth it? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006;24(3):330-331.*

615. *Koo SL, Wen JH, Hillmer A, Cheah PY, Tan P, Tan IB. Current and emerging surveillance strategies to expand the window of opportunity for curative treatment after surgery in colorectal cancer. Expert review of anticancer therapy 2013;13(4):439-450.*

616. *Young PE, Womeldorph CM, Johnson EK, Maykel JA, Brucher B, Stojadinovic A, Avital I, Nissan A, Steele SR. Early detection of colorectal cancer recurrence in patients undergoing surgery with curative intent: current status and challenges. Journal of Cancer 2014;5(4):262-271.*

617. *Rosati G. Intensive or not surveillance of patients with colorectal cancer after curative resection. World journal of gastroenterology : WJG 2010;16(12):1427-1429.*

618. *Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmang C, Thorson AG, Winawer SJ. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. CA: a cancer journal for clinicians 2006;56(3):160-167; quiz 185-166.*

619. *Otchy D, Hyman NH, Simmang C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, Cohen J, Dentsman F, Ellis CN, Kilkenny JW, 3rd, Ko C, Moore R, Orsay C, Place R, Rafferty J, Rakinic J, Savoca P, Tjandra J, Whiteford M. Practice parameters for colon cancer. Diseases of the colon and rectum 2004;47(8):1269-1284.*

620. *Group NZG. Clinical practice guidelines for the management of early colorectal cancer. 2011.*

621. *Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. BMC Cancer 2003;3:26.*

622. *Arnaud JP, Koehl C, Adloff M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. Diseases of the colon and rectum 1980;23(3):141-144.*

623. *Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. Radiology 2002;224(3):748-756.*

624. *Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. The Cochrane database of systematic reviews 2007(1):CD002200.*

625. *Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. BMJ 2002;324(7341):813.*

626. *Chau I, Allen MJ, Cunningham D, Norman AR, Brown G, Ford HE, Tebbutt N, Tait D, Hill M, Ross PJ, Oates J. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2004;22(8):1420-1429.*

627. *Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. Diseases of the colon and rectum 2007;50(11):1783-1799.*

628. *Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K, Sedlackova E, Lipska L, Stahalova V. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2006;33(7):779-784.*

629. *Winawer SJ. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Colorectal cancer screening. Best practice & research Clinical gastroenterology 2007;21(6):1031-1048.*

630. *National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Colon Cancer. Version 2.2015* http://www.nccn.org/professionnals/physicians_gls/pdf/coloncancer.pdf, *consulté en ligne le 2 décembre 2014. 143 p. 2014.*

631. *Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, George S, Mant D. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. JAMA 2014;311(3):263-270.*

632. *Wang T, Cui Y, Huang WS, Deng YH, Gong W, Li CJ, Wang JP. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. Gastrointestinal endoscopy 2009;69(3 Pt 2):609-615.*

633. *Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X, Batiste-Alentorn E, Lacy AM, Delgado S, Maurel J, Pique JM, Castells A. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2006;24(3):386-393.*

634. *Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. Diseases of the colon and rectum 1998;41(9):1127-1133.*

635. *Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. The British journal of surgery 1997;84(5):666-669.*

636. *Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. Archives of surgery 1995;130(10):1062-1067.*

637. *Kim HJ, Park SH, Pickhardt PJ, Yoon SN, Lee SS, Yee J, Kim DH, Kim AY, Kim JC, Yu CS, Ha HK. CT colonography for combined colonic and extracolonic surveillance after curative resection of colorectal cancer. Radiology 2010;257(3):697-704.*

638. *Vrieling A, Kampman E. The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature. The American journal of clinical nutrition 2010;92(3):471-490.*

639. *Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27(6):872-877.*

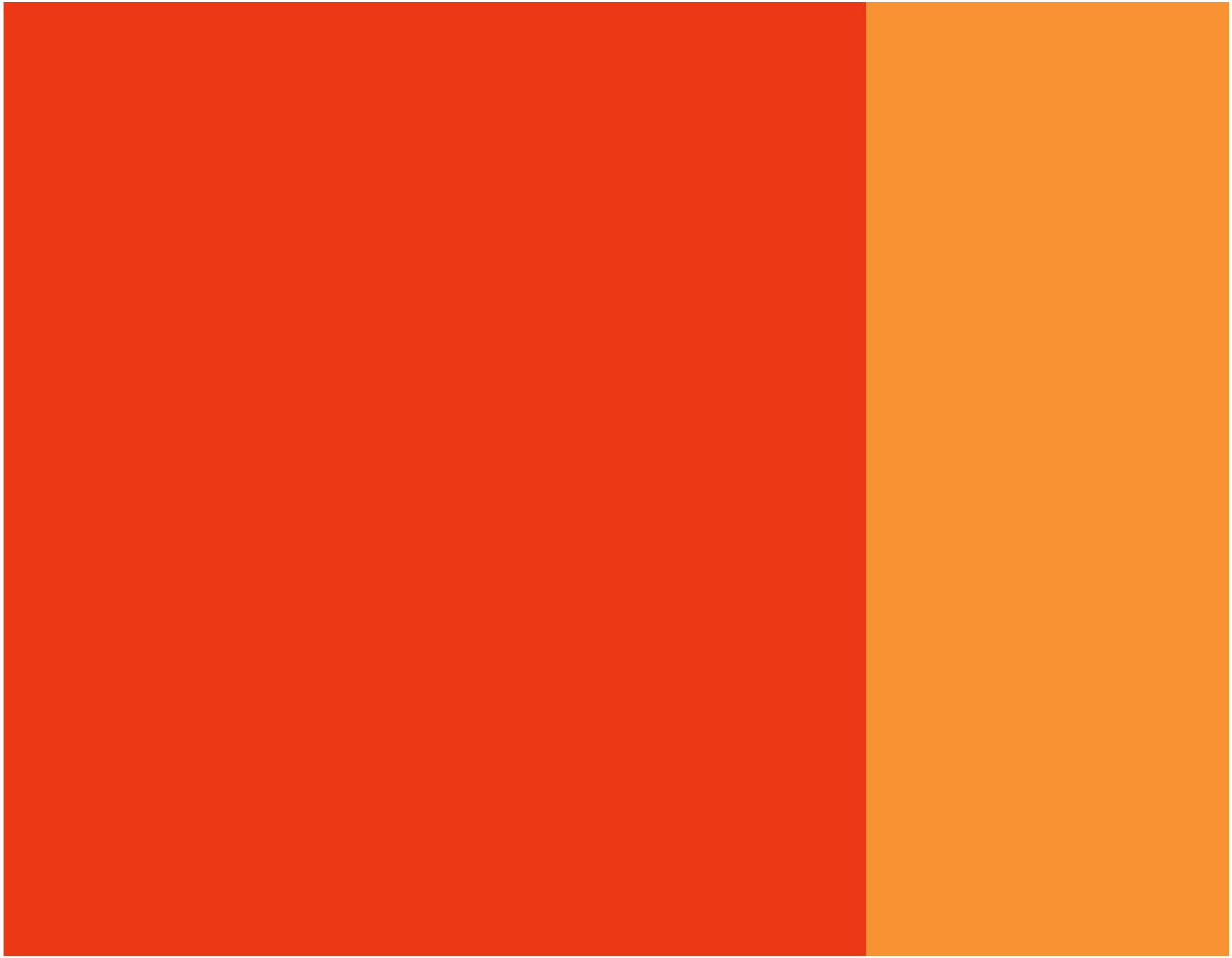
640. *Scheer A, Auer RA. Surveillance after curative resection of colorectal cancer. Clinics in colon and rectal surgery 2009;22(4):242-250.*

641. *Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez-Martin C, Lopez-Calvino B, Seoane-Pillado T, Pertega-Diaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in non-metastatic colorectal cancer patients after curative surgery. A systematic review and meta-analysis. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2014.*

642. *Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, Derchi L, Ferraris R. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology 2002;28(4):418-423.*

643. *Augestad KM, Rose J, Crawshaw B, Cooper G, Delaney C. Do the benefits outweigh the side effects of colorectal cancer surveillance? A systematic review. World journal of gastrointestinal oncology 2014;6(5):104-111.*

644. *Sinclair P, Singh A, Riaz AA, Amin A. An unsolved conundrum: the ideal follow-up strategy after curative surgery for colorectal cancer. Gastrointestinal endoscopy 2012;75(5):1072-1079.*



Québec