

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie de Lorraine (ONCOLOR), d'Alsace (CAROL) et de Franche-Comté (ONCOLIE), en tenant compte des recommandations nationales, et conformément aux données acquises de la science au **20 octobre 2017**.

1. Généralités

- Ce référentiel propose la conduite à tenir diagnostique et thérapeutique devant un adénocarcinome du côlon.
- Il aborde le cas particulier du **syndrome de Lynch**, anciennement syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*), notamment les situations où il faut suspecter un syndrome de Lynch et la **surveillance** à mettre en place.
- Il aborde également les modalités de **surveillance** des **polyposes adénomateuses familiales**.
- Pour le **dépistage du cancer colorectal**, voir le **référentiel** correspondant. Le site **ADECA 68** dédié au cancer du côlon et du rectum peut être consulté également.

2. Bilan initial

Bilan standard

- Antécédents personnels et familiaux, en particulier **antécédents tumoraux (particulièrement ceux du spectre du syndrome de Lynch, surtout cancers colorectaux, cancers de l'endomètre et cancers de l'ovaire, des voies biliaires ou du grêle)**
- Examen clinique complet
- Coloscopie avec biopsies
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien (Barton, 2002 ; Mauchley, 2005)
- Bilan biologique
- **Consultation d'oncogériatrie** si indiquée (score G8 \leq 14)
- Vérifier les **indications de consultation d'oncogénétique** et de recherche d'instabilité des microsatellites.

Options

- Si coloscopie contre-indiquée (occlusion) ou incomplète pour une tumeur du côlon gauche : imagerie complémentaire à la recherche d'une lésion synchrone (coloscaner à l'eau).
- Au moindre doute et si métastase(s) hépatique(s) opérable(s), IRM hépatique (avec l'ensemble des séquences y compris les séquences de diffusion) et morpho-TEP (Gauthé, 2015).
- ACE (Eche, 2001 ; Locker, 2006) et CA 19.9.

3. Informations minimales pour présenter un dossier de cancer du côlon en RCP

- Données démographiques.
- Médecin correspondant, date et lieu du diagnostic.
- **Etat général OMS**, poids, taille.
- Antécédents personnels et familiaux de cancer.
- Comptes-rendus opératoire et anatomo-pathologique (si malade déjà opéré).
- Compte-rendu d'endoscopie et résultat écrit de l'examen anatomo-pathologique des biopsies.
- Comorbidités du patient (cardiaque, rénal, neurologique en particulier).
- **Bilan d'extension** tel qu'il est prévu dans le référentiel.
- Instabilité des microsatellites si stade II.
- Recherche de mutations (profil génomique *RAS* et *BRAF* et statut MSI) si maladie métastatique.

4. Anatomicopathologie

- Ce chapitre est destiné à aider les pathologistes dans l'**examen des pièces d'exérèse** pour cancers colorectaux. La résection chirurgicale est la thérapeutique la plus efficace pour traiter les cancers colorectaux et la meilleure estimation du pronostic est donnée par les constatations du pathologiste lors de l'examen de la pièce. Cet examen doit donc fournir les informations pertinentes qu'attend le clinicien pour la prise en charge ultérieure du patient.
- Chez les patients présentant un cancer colorectal avant 60 ans ou un cancer colorectal de stade II, la recherche d'une **instabilité des microsatellites (MSI)** est indiquée. Il est recommandé que le **pathologiste** réalise l'immunohistochimie à la recherche d'une perte d'expression des gènes de réparation et adresse lui-même un prélèvement tumoral au laboratoire de plateforme de génétique moléculaire des cancers pour tout patient de moins de 60 ans, sans attendre la demande du clinicien.
- Chez les patients présentant un statut métastatique, le séquençage de *RAS* et *BRAF* est indiqué.
- Le compte-rendu anatomicopathologique sera rédigé sur la base du formulaire de l'INCa ("**Données minimales à renseigner pour une tumeur primitive côlon-rectum**") dans sa version de décembre 2011. Ce fichier peut être téléchargé au [format PDF](#). Il est diffusé sur le site de l'INCa.

5. Classifications TNM 2017 (8ème édition) : cancers colorectaux

Classification clinique TNM

- Cette classification s'applique uniquement aux carcinomes. La maladie doit être confirmée histologiquement. La définition des catégories, T, N et M repose sur l'examen clinique, l'imagerie, l'endoscopie et/ou l'exploration chirurgicale. L'[appendice](#) relève d'une classification TNM séparée.

T- Tumeur primitive

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

1. ↑ **Tis** inclut les cas de cellules cancéreuses confinées par la membrane basale glandulaire (intra-épithéliales) ou dans le chorion de la muqueuse (intramuqueuse), mais sans extension à la sous-muqueuse à travers la *muscularis mucosae*.
2. ↑ L'invasion directe d'un stade **T4b** comprend l'extension aux autres organes ou segments du côlon ou du rectum par l'intermédiaire de la séreuse (confirmée par l'examen microscopique) ou, pour les tumeurs situées dans une région rétropéritonéale ou sous-péritonéale, l'extension directe à d'autres organes ou structures par l'intermédiaire d'une extension au-delà de la musculature.
3. ↑ Une tumeur qui est **adhérente** à d'autres organes ou structures macroscopiquement est classée cT4b. Toutefois, s'il n'y a pas de cellule tumorale présente dans la zone d'adhésion à l'examen microscopique, la classification peut être pT1-3, en fonction de la profondeur de l'envahissement dans la paroi.

N- Adénopathies régionales

- Pour chaque site anatomique, les ganglions lymphatiques régionaux sont les suivants :

Cæcum	iléocoliques, coliques droits
Côlon ascendant	iléocoliques, coliques droits, coliques moyens
Angle droit	coliques droits, coliques moyens
Côlon transverse	coliques droits, coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
Angle gauche	coliques moyens, coliques gauches, mésentériques inférieurs
Côlon descendant	coliques gauches, mésentériques inférieurs
Sigmoïde	sigmoïdiens, coliques gauches, rectales supérieures (hémorroïdales), mésentériques inférieures, rectosigmoïdiennes.

- Les métastases dans des ganglions autres que ceux cités ci-dessus sont classées comme des **métastases à distance**.

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

- Les dépôts tumoraux (satellites), c'est-à-dire des nodules ou îlots tumoraux macroscopiques ou microscopiques, dans le territoire de drainage lymphatique du tissu adipeux péri-colorectal d'un carcinome primitif (sous-séreuse ou tissus péri-rectaux non péritonéalisés) sans preuve histologique d'un ganglion résiduel dans le nodule, peuvent représenter la propagation discontinue d'une invasion veineuse avec une propagation extravasculaire (V1/2) ou un ganglion totalement remplacé par de la tumeur (N1/2). Si ces dépôts tumoraux sont observés dans des lésions, qui autrement, seraient classées T1 ou T2, la classification T n'est pas modifiée, mais le(s) nodule(s) est(sont) enregistré(s) comme N1c. Si un nodule est considéré par l'anatomopathologiste comme un ganglion lymphatique totalement remplacé par de la tumeur (il a alors généralement un contour régulier), il doit être comptabilisé comme un ganglion lymphatique positif et non comme un dépôt tumoral satellite, et chaque nodule doit être comptabilisé séparément comme un ganglion lymphatique dans la détermination finale du stade pN.

M-Métastases à distance

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

Classification histopathologique pTNM

- Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.
- pM1 correspond à une métastase confirmée histologiquement.
- L'examen histologique d'une lymphadénectomie régionale doit inclure **au moins 12 ganglions lymphatiques**.

pN0	Si les ganglions lymphatiques ne sont pas atteints mais que le nombre minimal n'est pas atteint, classer comme pN0.
pN1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a : métastase dans 1 seul ganglion régional
	N1b : métastases dans 2 - 3 ganglions lymphatiques régionaux
pN2	N1c : nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans la sous-séreuse ou dans les tissus mous non péritonéalisés péri-coliques ou péri-rectaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
	Métastases dans 4 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
	N2a : métastases dans 4 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b : métastases dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

Groupement par stade

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

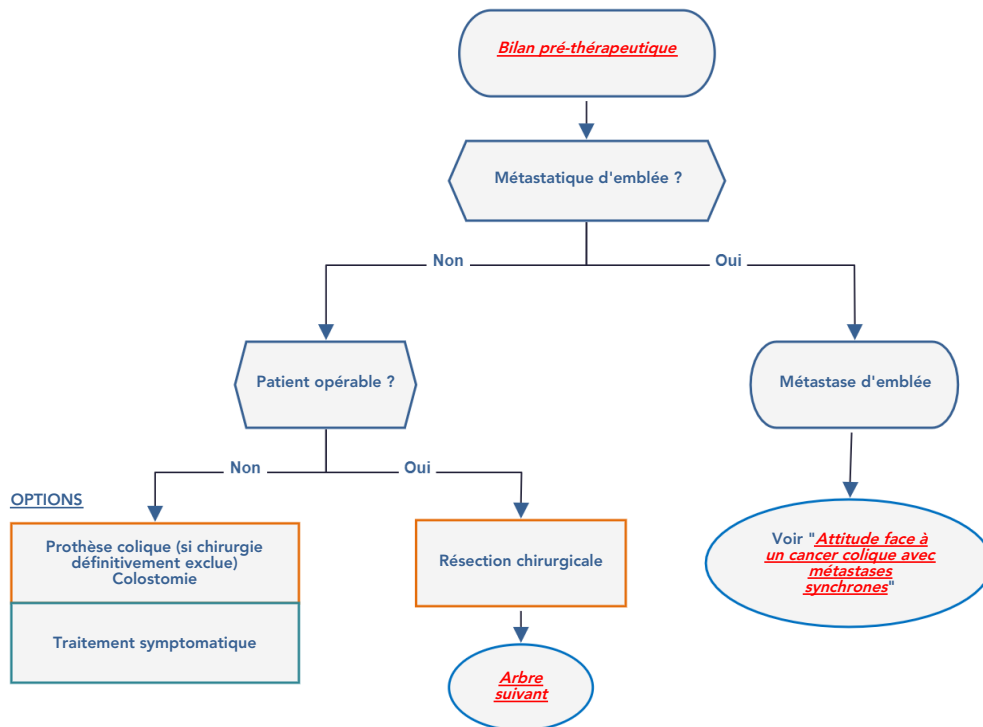
Classification OMS de l'état général

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité <50 % de son temps
3	Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou chaise >50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence.

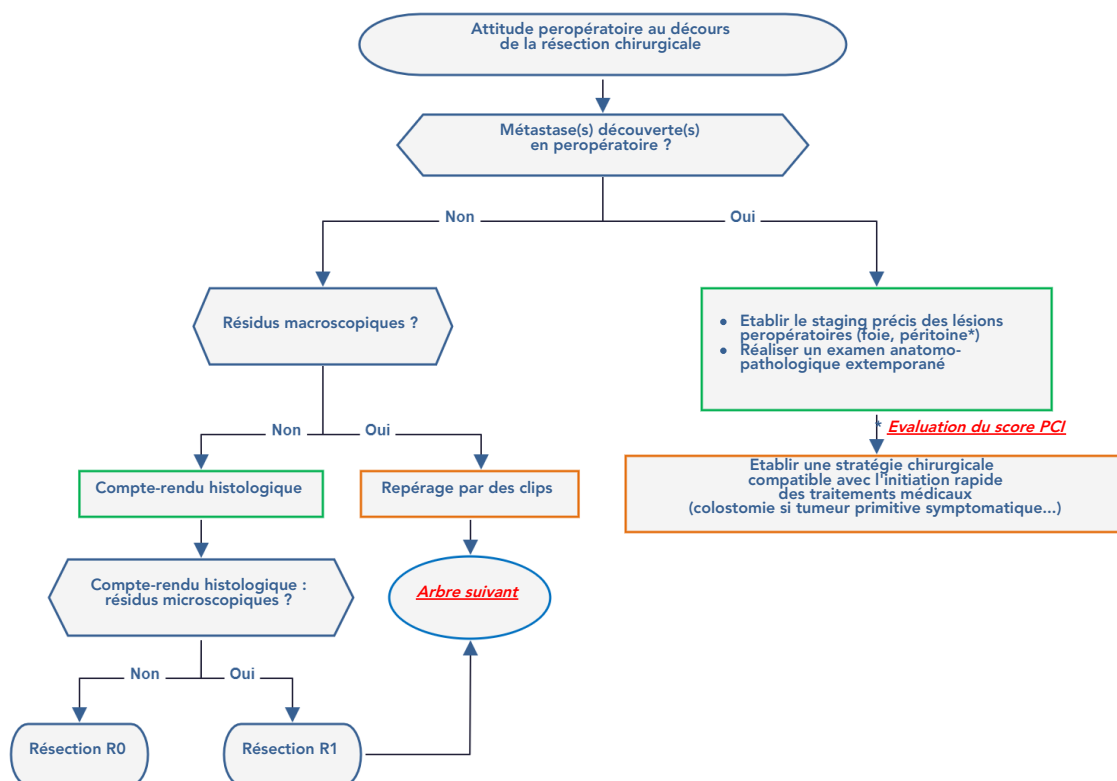
6. Cancer non métastatique

Conduite à tenir initiale

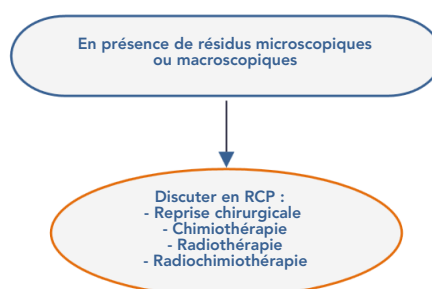
(Small, 2010 ; van Hooft, 2014)



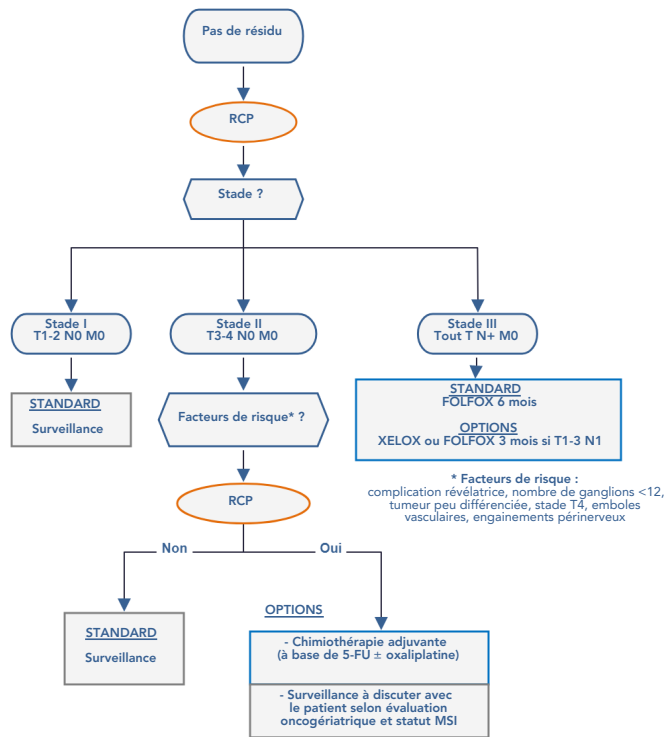
Attitude peropératoire



Attitude en présence d'un résidu tumoral



Attitude postopératoire pour un adénocarcinome localisé



Options de chimiothérapie adjuvante

Stade II

(Benson, 2004 ; André, 2009 ; Figueredo, 2004 ; Haller, 2011 ; Gray, 2007 ; Ribic, 2003 ; Sargent, 2010)

- Validation de l'indication de chimiothérapie adjuvante éventuelle en **RCP**.
Au stade II, une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine seule paraît délétère en cas d'instabilité des microsatellites (MSI). Cette notion d'un caractère délétère n'est pas retrouvée en cas d'utilisation du FOLFOX. Par contre, la notion d'instabilité des microsatellites (MSI) est un facteur favorable, quelle que soit la cause du MSI, sporadique (perte d'expression protéique en immunohistochimie pour *MLH1* et *BRAF* muté) ou constitutionnel (syndrome de Lynch).
- Les **options** ci-dessous sont décrites par ordre de préférence :
 - **LV5FU2** (12 cures)
 - **Capécitabine** (8 cycles).
- Si nombreux **facteurs de risque** :
 - **FOLFOX** (12 cures). Surveillance attentive des complications neurologiques éventuelles : si paresthésies permanentes, arrêt FOLFOX et poursuite avec LV5FU2 sans oxaliplatine.
 - ou **XELOX** (8 cures)
- Pour le détail des protocoles : voir le chapitre [Thésaurus](#).

Stade III

(André, 2003 ; André, 2009 ; Chau, 2005 ; Haller, 2011 ; Saini, 2003 ; Twelves, 2005 ; Yothers, 2011)

- Les **options** sont citées par ordre de préférence :
 - FOLFOX (12 cures). Surveillance attentive des complications neurologiques éventuelles : si paresthésies permanentes, arrêt FOLFOX et poursuite avec LV5FU2 sans oxaliplatine
 - XELOX (8 cures)
 - FOLFOX / XELOX 3 mois si T1-3 N1
 - Capécitabine, 8 cycles
 - LV5FU2 (12 cures)
- L'inclusion dans un **essai** est encouragée : voir le chapitre [Essais cliniques](#).
- Pour le détail des protocoles : voir le chapitre [Thésaurus](#).

7. Cancer métastatique

- En cas de métastases hépatiques, le dossier doit être discuté en RCP en présence d'un chirurgien hépatique avant toute chimiothérapie et avec un bilan d'imagerie complet (scanner, IRM hépatique ± PET-Scan).
- Recherche de mutations *RAS*, *BRAF* et *MSI* (tumeur primitive ou métastases).

Métastases hépatiques

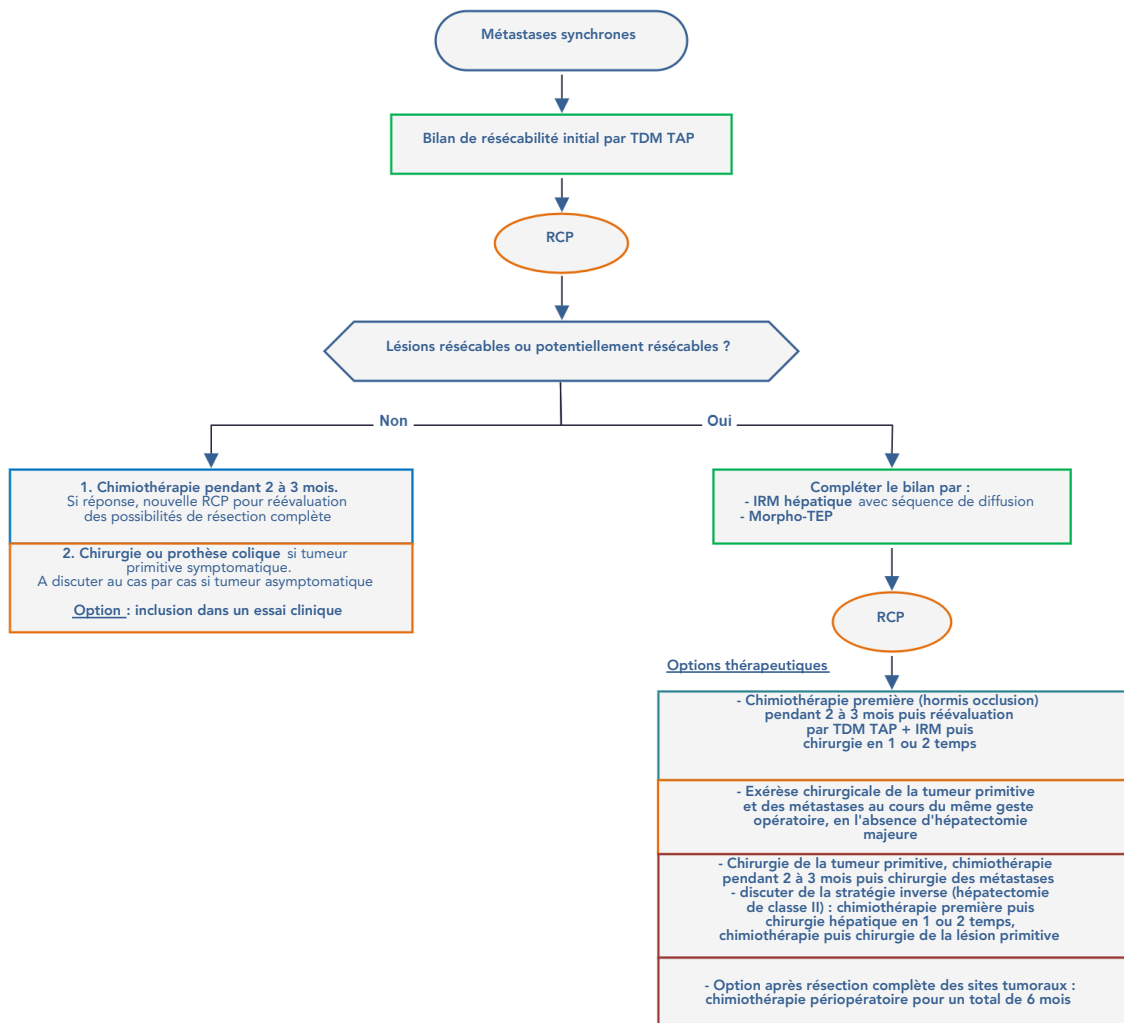
(Tomlinson, 2007 ; Akiyoshi, 2009 ; Rapoport, 2007)

- Chirurgie : meilleur traitement curatif. La chirurgie itérative des récidives métastatiques est possible.
- Facteurs de bon pronostic :
 - <4 métastases
 - diamètre <5 cm
 - absence de localisation extrahépatique
 - taux ACE, <200 ng/mL
 - métastases métachrones (délai >2 ans)
 - marge négative
 - intervalle libre >12 mois
 - absence d'atteinte ganglionnaire initiale.
- Discuter une imagerie cérébrale si métastase pulmonaire associée.
- Possibilité de calculer le score du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) en prenant en compte les facteurs ci-dessus.
- Rediscuter à chaque étape le dossier avec bilan d'imagerie complet.

Recommandations techniques chirurgicales

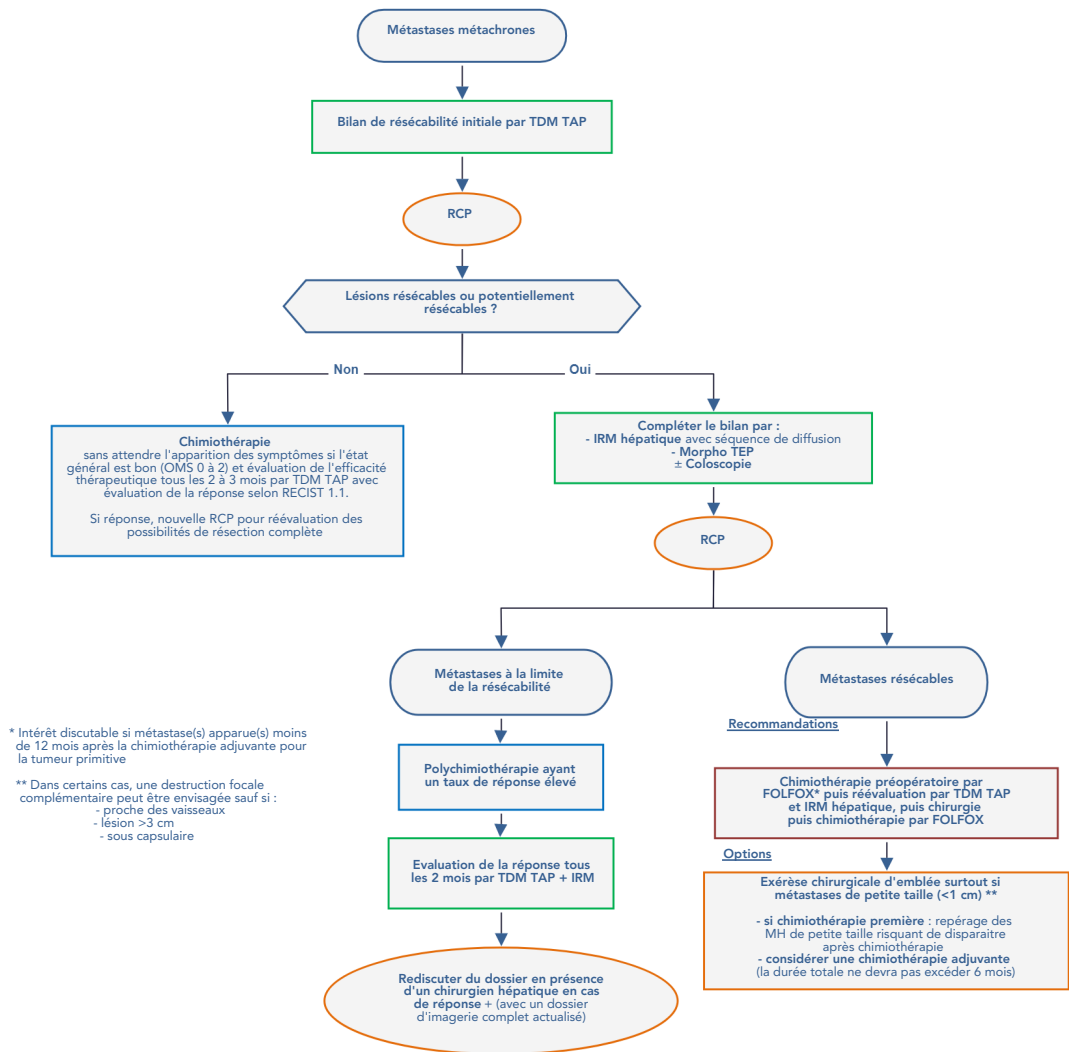
- Cf. [les recommandations de la SFCD-ACHBT](#)
(Société Française de Chirurgie Digestive - Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation)

Métastases hépatiques synchrones



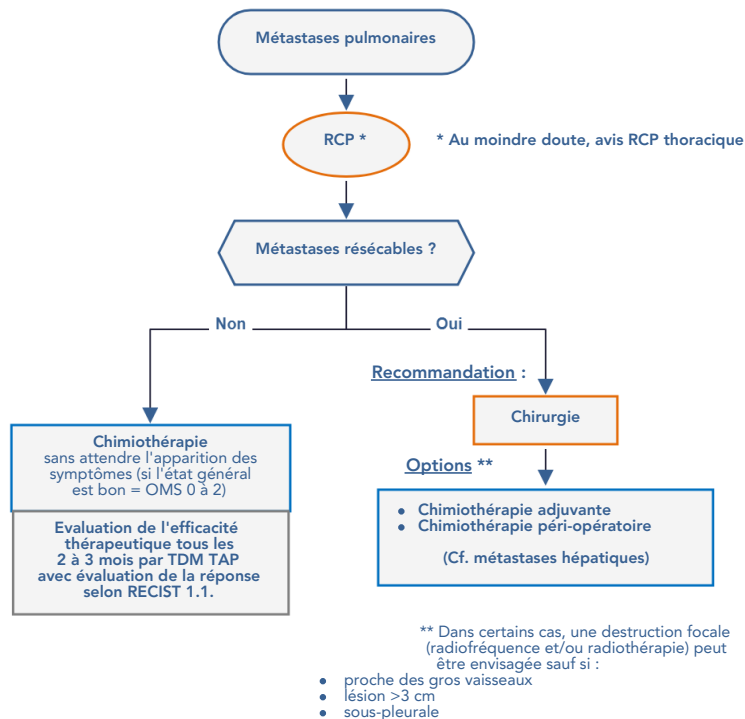
Métastases hépatiques métachrones

(Benoist, 2006 ; Bipat, 2005 ; Niekel, 2010 ; Nordlinger 2013)



- En cas de disparition des métastases hépatiques, la résection hépatique du site initial doit être discutée.

Métastases pulmonaires



Prise en charge des métastases péritonéales (MP) d'origine colorectale

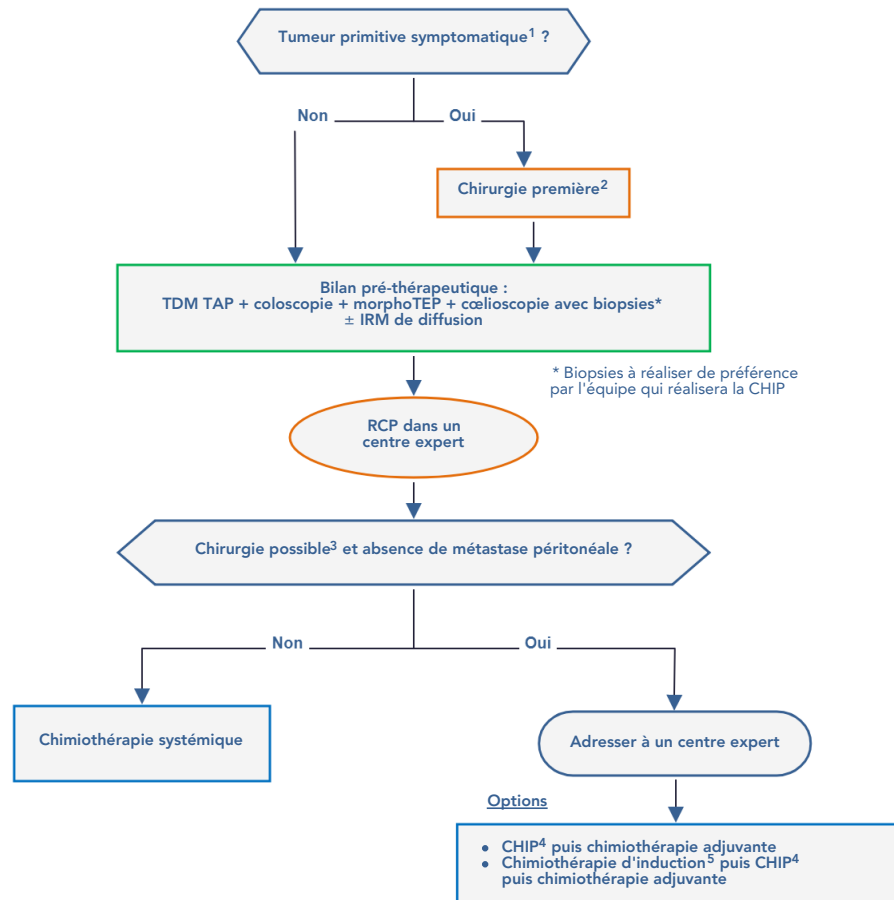
- A qui proposer une CHIP ? (Goéré, 2015)
 - âge physiologique <70 ans
 - statut OMS <2
 - pas de localisation extrapéritonéale (<3 métastases hépatiques)
 - carcinose résécable en totalité
 - pas de progression sous chimiothérapie
 - index péritonéal <17
 - Le bévacicumab augmente les complications postopératoires d'un facteur 2 et doit être utilisé avec prudence (Eveno, 2014).

Score

- **Score PCI** (Peritoneal Cancer Index) : établir le score de Sugarbaker en peropératoire.

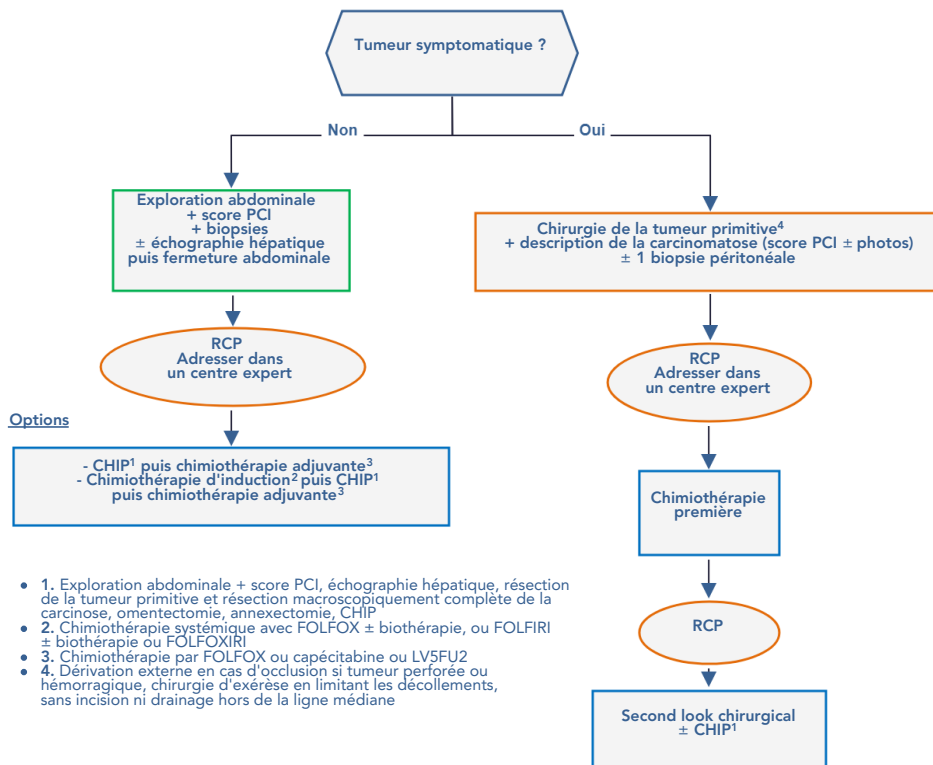
Arbres décisionnels

Métastases péritonéales découvertes au diagnostic en préopératoire



- 1. Symptomatique = occlusion, perforation ou hémorragie active
- 2. Dérivation externe en cas d'occlusion (sauf si aucun projet de CHIP envisageable). Résection de la tumeur primitive en cas de perforation ou hémorragie active + exploration abdominale (score PCI) ± péritonéale, biopsies ± échographie hépatique
- 3. Maladie résécable et patient opérable
- 4. Exploration abdominale + score PCI ± échographie hépatique, résection macroscopiquement complète de la carcinose, omentectomie, annexectomie, CHIP
- 5. Chimiothérapie systémique avec FOLFOX ± biothérapie, FOLFIRI ± biothérapie ou FOLFOXIRI

Métastases péritonéales découvertes lors de l'intervention chirurgicale curatrice



Métastases ovariennes

- Discuter d'une résection chirurgicale ± CHIP.
- Résection à discuter à visée symptomatique, même en cas de métastases extra-ovariennes non résécables.

"Second-look" chirurgical + CHIP

- Chez les patients à risque élevé de récurrence péritonéale (métastases ovariennes, perforation tumorale spontanée ou iatrogène, résection complète d'une carcinomatose localisée avec le primitif), la stratégie de "second-look" chirurgical + CHIP systématique a permis de diagnostiquer une carcinose péritonéale à un stade précoce chez plus de 50 % des patients et d'obtenir une survie globale à 5 ans de 90 %.

Options de chimiothérapie

Métastases opérables

(Nordlinger, 2013)

- FOLFOX 4 péri-opératoire. C'est-à-dire :
 - 6 cycles de chimiothérapie préopératoire
 - puis réévaluation par la même méthode d'imagerie (TDM TAP ± IRM hépatique)
 - puis chirurgie suivie de 6 cycles de chimiothérapie par FOLFOX 4.

Métastases potentiellement résécables

(Douillard, 2013 ; Falcone, 2007 ; Hurwitz, 2004 ; Loupakis, 2014 ; Masi, 2006 ; Masi, 2011 ; Ychou, 2011 ; Fuchs, 2007 ; Bokemeyer, 2009 ; Van Cutsem, 2009)

- FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX ± bévacicumab
- FOLFIRI - cétuximab si *RAS* non muté
- FOLFOX - cétuximab si *RAS* non muté
- FOLFOX - panitumumab si *RAS* non muté
- FOLFIRI - bévacicumab (arrêter le bévacicumab au moins 5 semaines avant la chirurgie)
- FOLFOX - bévacicumab (arrêter le bévacicumab au moins 5 semaines avant la chirurgie)
- XELOX-bévacicumab (arrêter le bévacicumab au moins 5 semaines avant la chirurgie)
- Si contre-indication au 5-Fluorouracile :
 - raltitrexed-oxaliplatine (TOMOX) ou IRINOX
 - cétuximab/irinotécan (si *RAS* non muté).
- Recommandations de la **Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)** :
 - les métastases sont à opérer dès qu'elles deviennent résécables (sans attendre au-delà de 4 mois)
 - respect d'un délai de 4 à 6 semaines après la chimiothérapie avant d'opérer
 - pour les patients opérés, une chimiothérapie de 6 mois au total est recommandée (pré- et postopératoire).

Situation palliative avec métastases inopérables

(Kopetz, 2009)

- La résection de la tumeur primitive ne fait pas l'objet d'un consensus. Seules 7 % des tumeurs primitives laissées en place nécessitent une réintervention en cours d'évolution.
- **Option** : inclusion [essai PRODIGE 30 - CLIMAT](#).

1. Chimiothérapie de 1ère ligne

(Adams, 2011 ; Douillard, 2010 ; Ducreux, 2011 ; Hochster, 2008 ; Koopman, 2007 ; Tveit, 2012 ; Seymour, 2007)

- Il est nécessaire de rechercher au préalable une **mutation RAS, BRAF et MSI** sur la tumeur primitive ou sur les métastases (voir l'exemple de [Formulaire de demande de recherche de mutations RAS](#)).
- Chez les patients présentant des facteurs prédictifs de faible évolutivité (LDH et phosphatases alcalines normales, bon état général (OMS 0-1), un seul site métastatique, tumeur non symptomatique) et souhaitant privilégier la qualité de vie, une stratégie progressive avec utilisation d'une monothérapie en 1^{ère} ligne peut être considérée.
- Peuvent être utilisés :
 - FOLFIRI ± bévacizumab
 - FOLFOX ± bévacizumab
 - FOLFIRI ± cétuximab si *RAS* non muté
 - FOLFOX + panitumumab si *RAS* non muté
 - FOLFIRI + panitumumab si *RAS* non muté
 - panitumumab si *RAS* non muté
 - LV5FU2 ± bévacizumab
 - XELODA ± bévacizumab
 - XELOX ± bévacizumab
 - FOLFOX ± cétuximab si *RAS* non muté
 - FOLFOXIRI ± bévacizumab.
- Si contre-indication au 5-Fluorouracile
 - IRINOX
 - TOMUDEX
 - irinotécan monothérapie
 - TOMOX
 - TOMIRI
 - cétuximab/irinotécan (si *RAS* non muté).

Réévaluation après 2 à 3 mois de chimiothérapie

(Chibaudel, 2009 ; Labianca, 2010 ; Locker 2006 ; Maughan, 2003)

- **Standard** : réévaluation **toujours par la même méthode d'imagerie** (scanner ± IRM). Le PET-Scan ne peut être utilisé comme méthode d'évaluation de la réponse tumorale (risque de faux négatifs sous chimiothérapie).
- **Option** : dosage de l'ACE (toujours par le même laboratoire) surtout si maladie non mesurable.
- **En cas de réponse** : discussion de la résecabilité en RCP notamment si un seul organe envahi (poumon, foie, péritoine).
- **En cas de stabilité** ou de réponse mais avec lésions restant non résécables :
 - discussion de la poursuite de la chimiothérapie (même protocole jusqu'à progression ou toxicité)
 - ou traitement d'entretien par monothérapie (essai OPTIMOX) ou association 5-Fluorouracile + bévacizumab (essai CAIRO 3)
 - ou pause thérapeutique (notamment si les marqueurs se sont normalisés ou si un seul site métastatique) avec surveillance régulière tous les 2 mois et reprise de la chimiothérapie dès progression -> à discuter avec le patient.
- **En cas de progression** : chimiothérapie de 2^{ème} ligne.

2. Chimiothérapie de 2ème ligne

(Arnold, 2012 ; Bidard, 2009 ; Cunningham, 2004 ; Giantonio, 2007 ; Peeters, 2010 ; Van Cutsem, 2012)

- A discuter si progression et en fonction de l'état général.
- Quand il y a progression après une première ligne à base de chimiothérapie + bévacizumab, on peut envisager un changement de chimiothérapie avec le maintien d'un traitement antiangiogénique en deuxième ligne.
- Peuvent être utilisés :
 - FOLFIRI + aflibercept (patients traités préalablement par FOLFOX)
 - FOLFIRI-bévacizumab
 - FOLFOX-bévacizumab
 - XELOX-bévacizumab
 - FOLFIRI-cétuximab (si *RAS* non muté)
 - FOLFIRI-panitumab (si *RAS* non muté)
 - FOLFIRI 3
 - FOLFIRI
 - FOLFOX
 - IRINOX
 - XELOX
 - panitumumab (si *RAS* non muté)
- Si contre-indication au 5-Fluorouracile :
 - TOMOX
 - irinotécan
 - TOMIRI

3. Chimiothérapie de 3ème ligne ou au-delà

(Van Cutsem, 2007 ; Grothey, 2013)

- A discuter si progression en fonction de l'état général du patient.
- Peuvent être utilisés :
 - irinotécan-cétuximab (si *RAS* non muté)
 - FOLFIRI
 - FOLFOX
 - FOLFIRI 3
 - XELOX
 - cétuximab monothérapie (si *RAS* non muté)
 - TOMOX
 - TOMIRI
 - irinotécan
 - panitumumab (si *RAS* non muté)
 - TAS 102
 - regorafénib (si bon état général).

8. Chirurgie

- Ce référentiel a été élaboré en intégrant la [recommandation](#) produite par la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD) et l'Association de Chirurgie Hépatobiliaire et de Transplantation Hépatique (ACHBT) intitulée "**Cancérologie digestive : pratiques chirurgicales**". Elle a reçu le label INCa-HAS en février 2009. Le texte argumenté des recommandations ([version longue](#)) est disponible sur le site de l'**INCa** ainsi qu'une [version synthétique](#).

Type de chirurgie

(COSTSG, 2004 ; Le Voyey, 2003)

- Le type de résection chirurgicale varie en fonction du siège de la tumeur et dans certaines situations particulières.
- **Chirurgie possible sous cœlioscopie** sauf si T4 ou carcinose péritonéale.
- Mettre des clips si une radiothérapie complémentaire est à envisager.
- Préciser sur la demande d'anatomo-pathologie s'il existe ou non des métastases (pour l'établissement du TNM).
- Nombre minimum de ganglions à prélever : 12.

Indications particulières

(Jaeck, 2003)

- **Formes compliquées**
 - Occlusion (évaluer la possibilité d'une dérivation digestive ou exérèse. La prothèse colique est à retenir en dernier recours si aucune stratégie curative n'est ou ne sera envisageable).
 - Perforation : type et technique de chirurgie optionnels, fonction de la localisation, âge, état général (colectomie totale, chirurgie en plusieurs temps).

9. Surveillance

(Desch, 2005 ; Figueredo, 2003 ; Tsikitis, 2009)

Surveillance standard

Examen clinique	Tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans
------------------------	---

Recommandations

Surveillance par imagerie	Chez les patients susceptibles d'être réopérables en cas de découverte de métastases	
Coloscopie	Contrôle à 2-3 ans puis tous les 5 ans	
	Cas particuliers	coloscopie initiale incomplète : contrôle dans les 6 mois
		présence de 3 adénomes dont un >1 cm ou contingent vilieux : contrôle à 1 an
		syndrome de Lynch : contrôle endoscopique avec chromoendoscopie à l'indigo carmin tous les 1 à 2 ans
Scanner thoraco-abdomino-pelvien Option : échographie abdominale associée à un scanner thoracique injecté	En cas d'antécédents de métastases traitées, surveillance par scanner Tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans	
ACE	Tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans	

- Le morpho-TEP n'est pas un examen recommandé au titre de la surveillance. Il est indiqué en cas de doute ou en cas d'élévation confirmée de l'ACE avec imagerie conventionnelle normale.

10. Oncogénétique

(INCa, 2009)

Formes familiales de cancers colorectaux

Recommandations à l'usage du clinicien

(Benamouzig, 2005)

- **Une consultation en oncogénétique** est indispensable pour effectuer une évaluation familiale, prescrire et réaliser le diagnostic moléculaire et envisager la prise en charge ultérieure des apparentés après avoir précisé leur statut génétique. **Le diagnostic génétique doit être réalisé en premier chez le parent atteint (cas-index ou proposant) ou chez le cas probant** (personne vivante porteuse de la maladie qui a la probabilité la plus élevée d'être un cas génétique). La surveillance familiale repose sur le statut génétique de l'individu. Une consultation d'oncogénétique avec accompagnement psychologique sera proposée.
- Le diagnostic repose sur les constatations cliniques et endoscopiques et sera confirmé par l'analyse moléculaire. Celle-ci devra être effectuée après évaluation familiale soigneuse dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique après obtention d'un consentement éclairé. Cette évaluation nécessite de transmettre au consultant en oncogénétique les résultats des examens endoscopiques ainsi que des comptes-rendus anatomo-pathologiques des polypes dont l'exérèse a été pratiquée.
- Une décision de chirurgie prophylactique doit faire l'objet d'une **concertation pluridisciplinaire** entre chirurgien, gastroentérologue et oncogénéticien.

Analyse somatique

Diagnostic moléculaire

- Le consentement n'est pas nécessaire pour l'analyse immunohistochimique ni pour la recherche d'instabilité des microsatellites sur les fragments tumoraux. Il sera demandé par l'oncogénéticien pour la recherche de mutation constitutionnelle.
- Une RCP de recours en oncogénétique permet de discuter de l'analyse des gènes à réaliser.
- **Télécharger les arbres décisionnels**

Etude de l'instabilité tumorale des microsatellites

- **MSS** : stabilité des microsatellites (anciennement RER - : *replication error* -) ou pMMR (*proficient MisMatch Repair*)
- **MSI** : instabilité des microsatellites (anciennement RER + : *replication error* +) ou dMMR (*deficient MisMatch Repair*)
 - au moins 2 microsatellites instables (sur les 5 testés)
- **En présence d'une tumeur MSI**, l'analyse immunohistochimique de la pièce tumorale peut révéler une perte d'expression isolée de la protéine *MLH1* ou couplée des protéines *MLH1* et *PMS2*, une analyse génétique complémentaire est alors nécessaire sur la pièce tumorale : recherche de la **mutation V600E du gène *BRAF*** et recherche d'une **hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1***, qui si elles sont présentes, sont en faveur du caractère sporadique de la tumeur.
- **Une instabilité des microsatellites (MSI)** est retrouvée dans environ 15 % des CCR : 3 % correspondent à des syndromes de Lynch, 12 % à des formes sporadiques (non familiales) avec hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* (et souvent mutation V600E du gène *BRAF*).
- L'instabilité des microsatellites (MSI) n'est donc pas spécifique du syndrome de Lynch mais doit faire poursuivre les investigations. Dans certains cas de patients porteurs de mutation *MSH6*, l'analyse somatique peut être en défaut.
- En cas de déficit MMR, la **conclusion du test doit indiquer s'il s'agit d'une anomalie sporadique (acquise) ou fortement évocatrice d'un syndrome de Lynch (familial) avec alors la mention « indication d'une consultation d'oncogénétique »**. Plus précisément, concernant le risque familial, l'une des trois interprétations/conclusions suivantes doit figurer sur le compte rendu (recommandations INCa) :
 - les résultats des tests somatiques recherchant une déficience du système MMR sont fortement évocateurs d'un syndrome de Lynch. Dans ce contexte, une consultation d'oncogénétique doit être proposée. Vous trouverez ci-après les coordonnées des sites de consultation de la région et des régions limitrophes
 - les résultats des tests somatiques recherchant une déficience du système MMR ne sont pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés en fonction des données cliniques de la personne et de ses antécédents familiaux. Si le contexte clinique et/ou familial est très évocateur d'une prédisposition génétique à une pathologie autre que le syndrome de Lynch, une consultation d'oncogénétique est conseillée
 - les résultats des tests somatiques recherchant une déficience du système MMR ne permettent pas d'émettre une conclusion précise en faveur ou défaveur d'un diagnostic potentiel de syndrome de Lynch.

Recherche de l'instabilité tumorale des microsatellites

- A demander :
 - devant tout cancer colorectal ou un cancer de l'endomètre et un cancer de l'intestin grêle diagnostiqué avant l'âge de 70 ans pouvant faire évoquer un syndrome de Lynch
 - sans notion d'âge s'il existe un antécédent familial de cancer du spectre du syndrome de Lynch chez un apparenté du premier degré (fratrie, parents, enfants)
 - polypes dégénérés (en soulignant que la sensibilité du test est bien moindre sur un tel tissu).

Syndrome de Lynch

Définitions

(Boland, 2010 ; Olschwang, 2004)

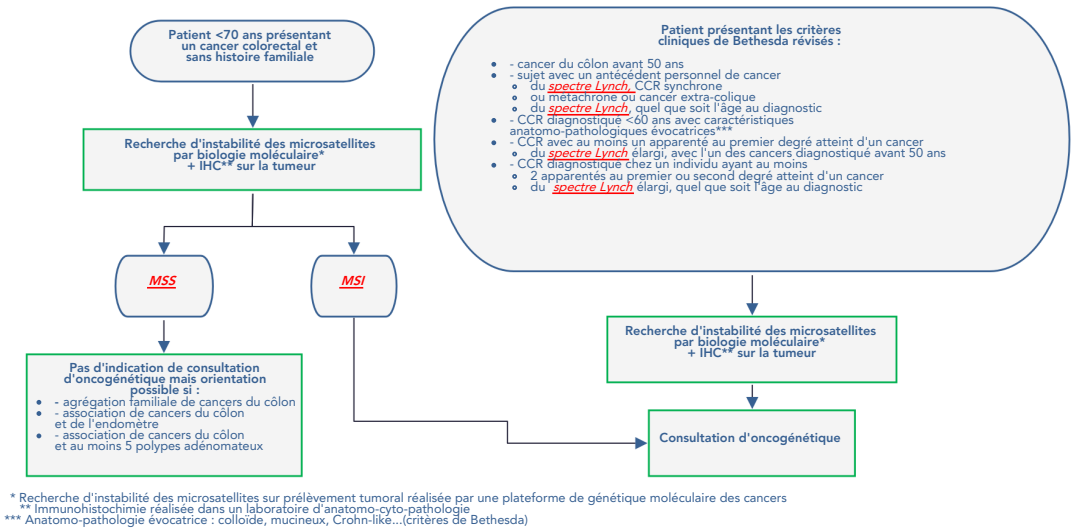
Cancers du spectre Lynch étroit	Cancers du spectre Lynch élargi : = spectre étroit +
adénocarcinome colorectal	cancer de l'ovaire
adénocarcinome de l'endomètre	cancer de l'estomac
adénocarcinome de l'intestin grêle	cancer des voies biliaires
cancer des voies urinaires excrétrices	glioblastomes
	tumeurs cutanées (adénomes et carcinomes sébacés, kératoacanthomes)
	cancer du pancréas

Indications de consultations en oncogénétique pour syndrome de Lynch

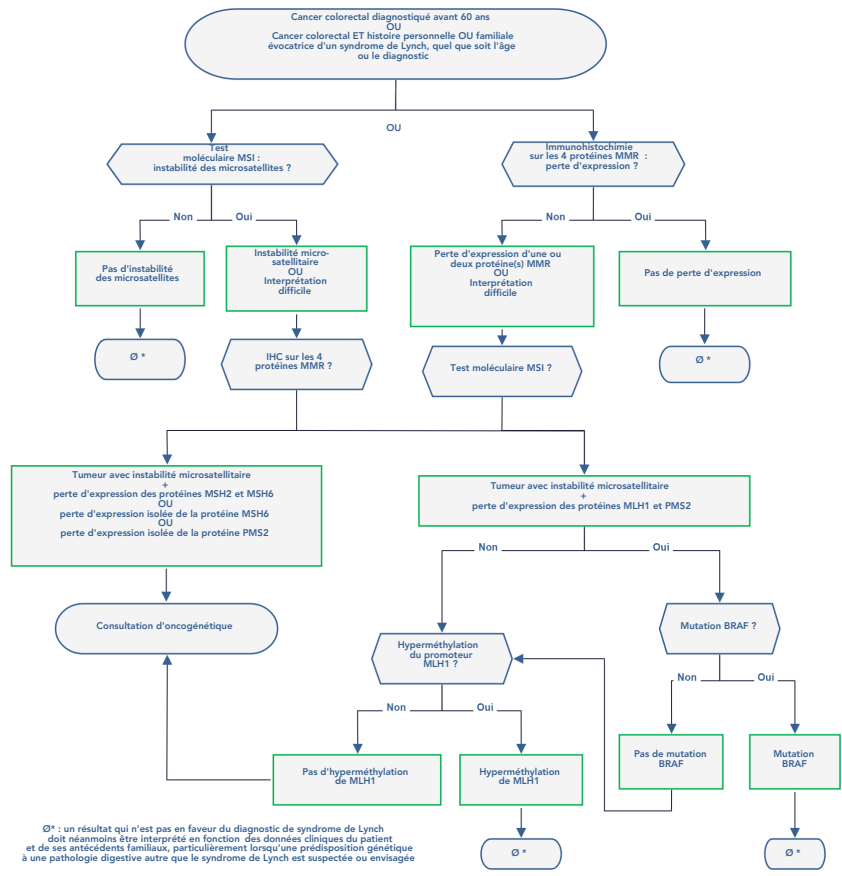
- Le patient doit être adressé en consultation d'oncogénétique avec ses comptes-rendus d'endoscopie, d'anatomopathologie et chirurgicaux.
- Tout patient atteint d'un cancer colorectal ou de l'endomètre diagnostiqué à moins de 50 ans quel que soit son statut MSS ou MSI.
- Tout patient atteint d'un cancer colorectal ou de l'endomètre ayant un antécédent personnel (synchrone ou métachrone) ou familial (apparenté au premier ou second degré) de cancer du spectre large de Lynch.
 - Tout patient dont le cancer présente une instabilité des microsatellites (MSI) avec, en immunohistochimie, une perte isolée de protéines MSH2 ou MSH6 ou PMS2. Dans le cas d'une perte isolée de la protéine *MLH1* ou, couplée des protéines *MLH1* et *PMS2*, une analyse génétique complémentaire est nécessaire sur la pièce tumorale : recherche de mutation V600E du gène *BRAF* et recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* qui, si elles sont présentes, sont en faveur du caractère sporadique de la tumeur. Dans ce cas, il n'y a pas d'indication à réaliser une consultation d'oncogénétique sauf s'il existe une histoire familiale évocatrice d'une prédisposition (apparenté au premier degré avec cancer du spectre de Lynch).
- Tout patient dont la famille répond aux critères d'AMSTERDAM II, même s'il est atteint d'un cancer MSS.
- Les apparentés d'un cas index atteint d'un syndrome de Lynch avec identification d'une mutation délétère sur un des gènes MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*).

Critères d'Amsterdam II

- Les **critères d'Amsterdam II** sont peu sensibles : un grand nombre de porteurs de mutations sur les gènes de réparation de l'ADN (mismatch repair : MMR) ne répondent pas à ces critères. Il ne faut donc pas se limiter à ces critères pour l'accès à une consultation d'oncogénétique.
- Par ailleurs, ils peuvent également identifier des patients non Lynch (cancers du côlon familial). Environ 60 % des familles remplissant les critères d'Amsterdam ont un syndrome de Lynch et environ 40 % ont une forme familiale de cancer colorectal.
- Les **critères d'Amsterdam II modifiés** sont les suivants :
 - au moins 2 sujets atteints de cancer (spectre étroit) ou d'adénome colorectal >1 cm de diamètre.
 - sujets atteints liés au premier degré sur 2 générations (parent-enfant).
 - l'un au moins s'est révélé avant l'âge de 50 ans (40 ans si adénome).
- Plus d'informations sur le site de l'[association HNPCC-LYNCH](#).



- La recherche d'une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch doit être effectuée devant :
 - o un **cancer colorectal diagnostiqué avant 60 ans**
 - o ou un **cancer colorectal ET une histoire personnelle OU familiale évocatrice d'un syndrome de Lynch, quel que soit l'âge ou le diagnostic.**



(INCa, 2016)

Autres diagnostics

Syndrome Lynch-like

- Le syndrome de Lynch-like correspond à une famille pour laquelle la recherche de mutations constitutionnelles chez le cas-index s'est révélée non informative (impossibilité d'identifier la mutation associée au risque de cancer de la famille) alors que l'analyse de la pièce tumorale évoque manifestement un syndrome de Lynch (notamment absence de mutation *BRAF* ni d'hyperméthylation *MLH1*). Le phénotype MSI pourrait être en lien avec la présence de deux événements survenus au niveau de la tumeur dans un gène MMR, le plus souvent d'origine somatique. Toutefois, il a été démontré que des mutations constitutionnelles dans d'autres gènes contrôlant la correction des erreurs de l'ADN tels *MUTYH*, *POLE* ou *POLD1* peuvent dans certains cas être à l'origine d'un phénotype MSI dans la tumeur en raison de l'altération somatique des gènes MMR. Une consultation de génétique est alors nécessaire pour adapter la surveillance clinique.

Cancer du côlon familial (Syndrome X)

(Lindsor, 2005 ; Vasen, 2010)

- Définition
 - Agrégation familiale de cancers colorectaux.
 - Critères d'Amsterdam II remplis.
 - Pas de défaillance du système MMR : pas d'instabilité des microsatellites (MMS) et/ou expression normale des protéines codées par les gènes MMR en immunohistochimie.
- Particularités éventuelles
 - Moindre risque de cancers colorectaux au cours de la vie.
 - Pas de localisation colique préférentielle.
 - Âge au diagnostic de cancer colorectal plus tardif.
 - Pas de test génétique prédictif pour les apparentés.

Surveillance

- Des réseaux d'accompagnement du suivi des personnes prédisposées héréditairement aux cancers sont mis en place avec des consultants en oncogénétique sous l'égide de l'INCa.
 - Réseau **GENECAL** :
 - Réseau GENECAL Alsace : 03.88.11.52.53
 - Réseau GENECAL Lorraine : 03.83.15.50.83 / 03.83.15.50.84
 - Réseau **ONCOGENE** :
 - Réseau ONCOGENE Champagne-Ardenne : 03.26.36.94.07
 - Réseau ONCOGENE Franche-Comté : 03.81.21.86.08

Personnes concernées

- La surveillance s'applique (cas-index et apparentés) :
 - aux personnes porteuses d'une mutation constitutionnelle d'un gène MMR (*mismatch repair*), c'est-à-dire avec un syndrome de Lynch confirmé
 - à celles en attente d'un résultat de recherche d'une mutation constitutionnelle avec une analyse somatique évocatrice d'un syndrome de Lynch (ou analyse somatique impossible)
 - à celles ayant refusé soit la proposition de diagnostic constitutionnel, soit la consultation d'oncogénétique.
- La surveillance doit être discutée en RCP d'oncogénétique en fonction de l'arbre généalogique en cas de :
 - syndrome Lynch-like
 - cancer du côlon familial (Syndrome X).

Examens à réaliser

- Une **coloscopie totale avec coloration (chromo-endoscopie à l'indigo carmin)** réalisée dès l'âge de 20 ans, avec un intervalle maximum de 2 ans, si coloscopie normale avec préparation correcte (selon les [recommandations de la SFED](#)). En cas de préparation insuffisante, refaire la coloscopie dans les plus brefs délais. La découverte d'un adénome >1cm, à contingent villositaire ou en dysplasie de haut grade doit faire discuter d'une intervention chirurgicale.
- Il est préconisé de réaliser une **gastroscopie lors de la première coloscopie avec recherche ± éradication d'*Helicobacter pylori***. La surveillance ultérieure tous les 2 ans n'est recommandée formellement qu'en présence d'un cas dans la famille.
- Une **bandelette urinaire annuelle** sera faite pour rechercher une hématurie microscopique en cas d'antécédent familial de cancer des voies excrétrices urinaires.
- Un **examen gynécologique tous les 2 ans** à partir de l'âge de 30 ans :
 - avec échographie endo-vaginale avec mesure de l'épaisseur endométriale
 - avec prélèvement endométrial avec aspiration par pipelle de Cornier. En cas de dysplasie avérée, l'hystérectomie doit être réalisée.

Chirurgie prophylactique d'un syndrome de Lynch

(Bonadona, 2011; INCa, 2009)

- **Chirurgie prophylactique**
 - La colectomie prophylactique n'est pas indiquée.
 - Discuter hystérectomie et annexectomie bilatérale après accomplissement du projet parental à partir de 40 ans.
- **Chirurgie prophylactique colorectale en cas de cancer colique**
 - Deux interventions sont possibles : colectomie segmentaire ou colectomie subtotalaire avec anastomose iléo-rectale (décision après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il a été informé des risques et bénéfices de ces techniques).
 - Les sujets jeunes atteints de cancers précoces sont probablement les meilleurs candidats à une colectomie subtotalaire avec anastomose iléo-rectale.
- **Chirurgie prophylactique colorectale en cas de cancer rectal**
 - Lorsque la conservation sphinctérienne est possible : proctectomie avec anastomose colo-anales et réservoir colique ou coloproctectomie avec anastomose iléo-anales (décision après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il a été informé des risques et bénéfices de ces techniques). Les sujets jeunes atteints de cancers du rectum diagnostiqués à un stade "précoce" sont probablement les meilleurs candidats à la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anales.
 - Lorsque la conservation sphinctérienne n'est pas possible : amputation abdominopérinéale avec colostomie (intervention privilégiée compte-tenu des séquelles moindres de la colostomie par rapport à l'iléostomie) ou coloproctectomie totale avec iléostomie

Surveillance des formes familiales d'un cancer colorectal non MMR

(Olschwang, 2004 ; INCa, 2009 ; Vasen, 2010)

- Coloscopie tous les 3 ans.

Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) et Polypose Associée à MUTYH (MAP)

Polypose Adénomateuse Familiale associée au gène APC (hérédité autosomique dominante)

(Stoffel, 2015 ; INCa, 2009)

- La recherche de la mutation causale doit être idéalement réalisée sur le cas-index, porteur de la polypose.
- La recherche de la mutation identifiée chez le cas index peut être proposée chez les apparentés dès l'âge de 10 ans (en pratique entre 8 et 12 ans).

Examens cliniques annuels

- **Abdominal** : examen abdominal en raison du risque de tumeur desmoïde. Echographie abdominale et IRM au moindre doute. Un avis multidisciplinaire est indispensable auprès d'une RCP « Sarcomes des tissus mous et des viscères ».
- **Neurologique** : risque de médulloblastome.
- **Thyroïdien** : palpation simple annuelle. Avis spécialisé (endocrinologue) et échographie thyroïdienne annuelle (risque de cancer thyroïdien).

Surveillance coloscopique et chirurgie

- Une surveillance au cas par cas peut être requise, selon l'avis de l'oncogénéticien ([ORPHANET](#)).
- **La surveillance coloscopique devra commencer dès l'âge de 12 ans (entre 10 et 12 ans, si le patient est porteur de la mutation familiale ou de façon systématique en cas d'impossibilité d'identifier la mutation familiale).**
 - De 12 à 20 ans : **coloscopie complète annuelle, indigo carmin pancolique**, avec 6 biopsies par segment (côlon D, côlon transverse, côlon G, rectum) sur les polypes visibles en ciblant les plus gros et/ou anormaux.
- **L'âge de la chirurgie (colectomie) prophylactique dépend du phénotype colorectal**
 - Avant 20 ans, si le risque de dégénérescence apparaît élevé : nombre de polypes, dysplasie de haut grade, lésion ulcérée ou de grande taille (>15 mm).
 - Vers 25-30 ans, seulement si peu de polypes (moins de 20 avec coloration, petite taille <5 mm et dysplasie de bas grade), mais attention **le risque de dégénérescence devient significatif à partir de 25 ans.**
- **Le type de chirurgie est fonction de la sévérité de l'atteinte colique et rectale :**
 - Si sévère >1000 adénomes coliques ou plus de 20 adénomes rectaux **après coloration**, la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale est recommandée en première intention. Le risque d'infertilité doit être discuté de façon détaillée avec les jeunes patientes désireuses de grossesse avant l'intervention.
 - La colectomie totale avec anastomose iléo-rectale est recommandée, s'il y a moins de 1000 polypes coliques et moins de 5 adénomes rectaux **après coloration**, sans dysplasie de haut grade.
 - Entre 6 et 19 polypes dans le rectum, la discussion s'établira au cas par cas.
 - Dans les cas d'impossibilité de surveillance rigoureuse du rectum restant, une anastomose iléo-anale peut être indiquée même pour une atteinte modérée.
 - **Après anastomose iléo-rectale : surveillance annuelle du rectum restant en débutant 6 mois après la chirurgie.** La coloration de la totalité du rectum à l'indigo carmin est recommandée, de même que la pratique systématique de biopsies (au moins 10), destruction des adénomes de petite taille.
 - En cas de croissance incontrôlable des polypes (>30 et/ou polypes >1 cm et/ou de dysplasie de haut grade), la surveillance est rapprochée à 6 mois et une proctectomie est à discuter.
 - **Surveillance du réservoir iléal après coloproctectomie et anastomose iléo-anale :** suivi endoscopique avec chromoendoscopie à l'indigo carmin à 6 mois, 1 an puis tous les 2 ans en l'absence d'adénome ou de muqueuse rectale résiduelle. Biopsies multiples. Traitement endoscopique : en fonction du nombre, de la taille et de l'existence de dysplasie sévère.

Surveillance du tube digestif haut

- Gastroskopie lors de la première coloscopie (ou du moins avant 15 ans : gastroscopie de référence) pour détecter des lésions ampullaires précoces, puis duodénoscopie avant 25 ans.
 - **Estomac :** pas de surveillance particulière pour les polyposes fundiques glandulokystiques. En revanche, surveillance de l'antrum et biopsies des lésions suspectes.
 - **Duodénum et jéjunum proximal :** la surveillance requiert un **endoscope long à vision axiale** pour l'exploration jéjunale proximale et un **duodénolescope** (endoscope à vision latérale) **pour l'exploration duodénale ampillaire.**
- Il est recommandé de réaliser l'examen sous anesthésie générale **avec coloration à l'indigo carmin (la majorité sont des adénomes plans)**. Des **biopsies systématiques** devront être réalisées en cas d'anomalies après coloration (tous les polypes >10 mm, toute lésion de morphologie suspecte) ainsi que des biopsies systématiques de l'ampoule de Vater en évitant l'orifice pancréatique.
- L'intervalle de surveillance peut être défini en fonction du stade de Spiegelman, le **délai maximum entre 2 endoscopies étant de 3 ans** pour les stades les moins sévères, **tous les ans pour les polyposes sévères**, tous les 6 mois en cas de dysplasie de haut grade. Une cartographie des polypes doit être réalisée. En cas de dysplasie de haut grade confirmée, un contrôle endoscopique avec nouvelles biopsies rapproché à 6 semaines est recommandé et un traitement spécifique doit être discuté.

Classification de Spiegelman

Scores	1 point	2 points	3 points
Nombre de polypes	1-4	5-20	>20
Taille des polypes (mm)	1-4	5-10	>10
Histologie	Tubuleux	Tubulo-villeux	Villeux
Dysplasie	Légère	Modérée	Sévère
Classification en stades (pas de polype = stade 0)			
1-4 points = stade I	5-6 points = stade II	7-8 points = stade III	9-12 points = stade IV

Stade selon Spiegelman	Intervalle de surveillance
0/I/II	3 ans
III	1 à 2 ans
IV	discuter chirurgie

Modalités de surveillance duodéno-jéjunale et indications thérapeutiques

Début	Rythme	Modalités	Indications thérapeutiques	
			Endoscopiques	Chirurgicales
25 ans au plus tard	En fonction du stade, délai maximum de 2-3 ans	Anesthésie Duodénoscopie longue et examen en vision axiale Chromoscopie	Adénomes >1 cm ou en DHG ou carcinome intramuqueux	Adénocarcinomes sous-muqueux Stade IV de Spiegelman (discussion alternative endoscopie)

- ↑ Une gastroscopie de référence aura été réalisée avant 15 ans.

Traitement

- Il doit être discuté avec un centre expérimenté (en endoscopie et chirurgie). **Le traitement endoscopique ou chirurgical doit être discuté pour les stades IV avec dysplasie sévère. Le traitement endoscopique seul sera réservé aux lésions superficielles sans cancer invasif.**

Polypose associée à MUTYH (hérédité autosomique récessive)

Patients porteurs de mutations bi-alléliques du gène MUTYH

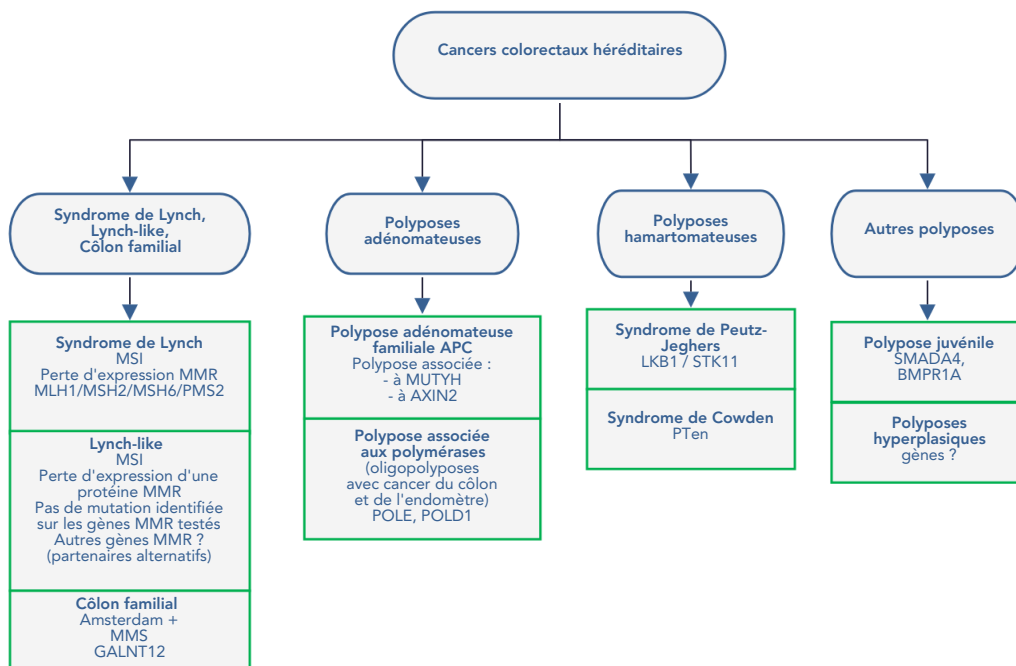
- Surveillance :**
 - Colorectale** par coloscopie avec chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin. Cette surveillance doit commencer à 20 ans. En cas de normalité, l'examen doit être renouvelé à 25 ans et à 30 ans, puis au minimum tous les 2 ans à partir de cet âge.
 - Gastrique et duodénale** à partir de 25 ans. En cas de normalité, cette surveillance est à renouveler à 30 ans, puis au minimum tous les 2 ans, à l'occasion des coloscopies de surveillance. En cas de polypose duodénale, le rythme de surveillance doit être adapté en fonction du degré de sévérité.
 - Dermatologique**, avec une consultation initiale de dermatologie qui a pour objectif de détecter les tumeurs sébacées.
- Chirurgie :**
 - Chirurgie colorectale** en cas de polypose dégénérée ou en cas de polypose non dégénérée si celle-ci n'est pas « contrôlable » en endoscopie.
 - La colectomie totale carcinologique avec anastomose iléo-rectale est l'intervention de référence en cas de polypose associée à un cancer colique lorsque l'atteinte rectale est compatible avec une conservation du rectum.
 - La coloproctectomie carcinologique avec anastomose iléo-anale est recommandée en cas de polypose associée à un cancer du rectum (lorsque la conservation sphinctérienne est possible) ou en cas de polypose associée à un cancer colique et à une atteinte rectale incompatible avec la conservation du rectum.

Apparentés au premier degré de personnes avec polypose associée à *MUTYH* porteurs d'une des 2 mutations identifiées chez le cas-index

- L'existence possible d'un sur-risque de cancer colorectal chez ces apparentés justifie la mise en place d'un dépistage endoscopique systématique selon les modalités établies chez les apparentés au premier degré de personnes atteintes de cancers colorectaux sporadiques.
- **Coloscopies** tous les 5 ans à partir de l'âge de 45 ans. L'identification et l'exérèse d'au moins un polype adénomateux « avancé » ou de polypes adénomateux multiples (≥ 3) lors d'une coloscopie, doit conduire à rapprocher à 3 ans la date du contrôle ultérieur.
- Absence d'indication à la mise en place d'un dépistage coloscopique chez les personnes avec mutation mono-allélique du gène *MUTYH*, apparentées au-delà du premier degré à un patient atteint de polypose associée à *MUTYH*.

Parmi les polyposes adénomateuses

- Dans les formes à **hérédité dominante** (mutation monoallélique), outre le gène *APC* (responsable de la PAF), il existe les formes plus rares liées aux gènes *POLE* et *POLD1* (Polymerase proofreading-associated polyposis) avec polypose modérée, cancer colorectal de survenue précoce et pour *POLD1* risque de cancer de l'endomètre et de tumeurs cérébrales.
- Dans les formes à **hérédité récessive** (mutations bi-alléliques), outre le gène *MUTYH*, il existe des formes plus rares liées au gène *NTHL1* et celles liées aux mutations bi-alléliques des gènes *MMR* (CMMRD : Constitutional mismatch repair deficiency) pour lesquelles, à côté de polyposes et de cancers colorectaux de survenue précoce des spectres tumoraux plus variés sont décrits (avec notamment un début dans l'enfance pour CMMRD).
- Plus rares sont les **polyposes hamartomateuses** qui prédisposent aussi au cancer colorectal. Ce sont des affections génétiques répondant à un mode d'hérédité **autosomique dominant** parmi lesquelles on distingue le syndrome de **Peutz-Jeghers** (lié au gène *STK11*) prédisposant entre autres au cancer du sein, le syndrome de **polypose juvénile** (lié aux gènes *BMPRIA* et *SMAD4*) et les syndromes liés au gène *PTEN* (syndrome de **Cowden** et syndrome de **Bannayan-Riley-Ruvalcaba**).
- Certaines **polyposes festonnées (serrated polyposis)** prédisposant au cancer colorectal ont été reliées au gène *RNF43* et certaines **polyposes mixtes** (associant des polypes de morphologie variée, hamartomateuse, festonnée et adénomateuse avec un risque de cancer colorectal) ont été reliées au gène *GRIM1*.
- **Toutes ces situations rares doivent faire l'objet d'une consultation d'oncogénétique** qui selon les données personnelles, familiales et les informations anatomo-pathologiques, orientera les explorations génétiques à effectuer afin d'adapter le suivi médical du cas-index et de sa famille.



Autres syndromes

- **Syndrome de Peutz-Jeghers** : Cf. référentiel Sein parties [oncogénétique](#) et [surveillance](#).
- **Syndrome de Cowden** : Cf. référentiel Sein parties [oncogénétique](#) et [surveillance](#).
- **Syndrome de Li et Fraumeni** : Cf. référentiel Sein parties [oncogénétique](#) et [surveillance](#).
- **Cancer de l'estomac familial** : Cf. référentiel [Estomac](#).

Recommandations à destination des généticiens

[A télécharger](#)

11. Essais cliniques

- **ADAGE PRODIGE 34** : essai de phase III randomisé évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer du côlon de stade III, chez des patients de 70 ans et plus.
 - **Etablissements participants en Alsace** : Strasbourg Oncologie Libérale (Strasbourg), Centre Paul Strauss (Strasbourg), Hôpital Louis Pasteur (Colmar).
 - **Etablissements participants en Lorraine** : CHRU de Nancy, Institut de Cancérologie de Lorraine (Vandoeuvre-lès-Nancy)
- **COBEQOL** : étude de cohorte évaluant l'impact de l'association chimiothérapie et bévacizumab en 1^{ère} ligne du cancer colorectal métastatique sur la qualité de vie relative des patients.
 - **Etablissements participants en Alsace** : Centre Paul Strauss (Strasbourg), Hôpital Louis Pasteur (Colmar).
 - **Etablissement participant en Lorraine** : Institut de Cancérologie de Lorraine (Vandoeuvre-lès-Nancy)
 - **Etablissement participant en Franche-Comté** : CHRU de Besançon.
- **CLAVSYN** : intensification de la chimiothérapie chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique avec des taux élevés de Lactate déshydrogénase et de Syndécan-1 soluble.
 - **Etablissement participant en Alsace** : Hôpital Louis Pasteur (Colmar).
 - **Etablissements participants en Franche-Comté** : CHRU Besançon, Hôpital Nord Franche-Comté.
- **CRONOS** : étude observationnelle pour décrire les décisions de traitement en première ligne du cancer colorectal métastatique et l'utilisation du cetuximab chez la population RAS sauvage en général et en fonction de l'âge. Phase IV/Étude post AMM non interventionnelle.
 - **Etablissement participant en Lorraine** : Institut de Cancérologie de Lorraine (Vandoeuvre-lès-Nancy)
- **PANIRINOX** : étude de phase II comparant FOLFORINOX + Panitumumab versus mFOLFOX6 + Panitumumab dans les cancers colorectaux métastatiques chez des patients dont le statut B-RAF et RAS sauvage a été déterminé à partir de l'analyse de l'ADN tumoral.
 - **Etablissement participant en Lorraine** : Institut de Cancérologie de Lorraine (Vandoeuvre-lès-Nancy)

12. Thésaurus de chimiothérapie

Préambule : le thésaurus de chimiothérapie décrit les protocoles utilisés en situation adjuvante et, en cas de maladie métastatique ou de maladie localement avancée.

1- Protocoles utilisés en adjuvant et en maladie métastatique

FOLFOX 4

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h à J1
Acide folinique 200 mg/m² (ou **Acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 h en perfusion en Y
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m²
puis **5-Fluorouracile** 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h à J1 et J2

Reprise à J15
12 cures en adjuvant

Traitement associé

- Afin de limiter la neurotoxicité, il est recommandé d'injecter une perfusion de gluconate de calcium 1 g et de sulfate de magnésium 1 g en 15 minutes avant et après la perfusion d'oxaliplatine.

Adaptation de doses

- **Selon toxicité dans l'intercure**
 - Toxicité neurologique
 - FOLFOX 4 : échelle spécifique de neurotoxicité
Grade 1 : Dysesthésies/paresthésies de courte durée avec régression complète avant le cycle suivant
Grade 2 : Dysesthésies/paresthésies persistant entre 2 cycles, sans gêne fonctionnelle
Grade 3 : Gêne fonctionnelle
 - Grade 2 : réduire oxaliplatine à 75 mg/m²
Grade 3 ou paresthésies douloureuses : arrêter l'oxaliplatine
 - Autres toxicités de grade 3 ou 4 (par exemple neutropénie ou thrombopénie ou diarrhée ou mucite) :
Réduire l'oxaliplatine à 75 mg/m²
Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m²
Réduire le 5-Fluorouracile continu/22 h à 500 mg/m²
 - Toxicité cutanée de grade 3-4 : réduire seulement le 5-Fluorouracile
 - Toxicité cardiaque, cérébelleuse ou allergie de grade 3-4 : arrêt de la chimiothérapie.
- **Le jour de la reprise du cycle J1**
 - Il faut 1 500 PNN/mm et 100 000 plaquettes/mm pour reprendre le cycle.

Référence

- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L *et al.*
Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.
N Engl J Med 2004; 350 : 2343-51.

FOLFOX 6 modifié

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 mL de G5 % (en Y de l'acide folinique) à J1
Acide folinique 400 mg/m² (ou acide l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 mL de G5 %
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m² en 10 min
puis **5-Fluorouracile** 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h

Reprise à J15

Références

- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif *Set al.*
Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08.
J Clin Oncol. 2011;29:11-6.
- Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR *et al.*
Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial.
JAMA. 2012 ;307:1383-93.

Acide folinique 200 mg/m² (ou **Acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 h dans 250 mL G5 % à **J1 et J2**

puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m² en 10 min à **J1 et J2**

puis **5-Fluorouracile** 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h à **J1 et J2**

Reprise à J15
12 cures en adjuvant

Adaptation de doses

- **Selon toxicité dans l'intercure**

- Neutropénie <1 000/mm³ (>grade 2) ou thrombopénie <50 000/mm³ (>grade 2) : Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m²
- Diarrhée ou mucite >grade 2 : Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m²
Réduire le 5-Fluorouracile/22 h à 450 mg/m²
- Attendre résolution des toxicités en cas de grade 3 ou 4 avant reprise du cycle.

- **Le jour de la reprise du cycle J1**

- Il faut 1 500 PNN/mm³ et 100 000 plaquettes/mm³ pour reprendre le cycle.

Référence

- André T, Colin P, Louvet C *et al.*

Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial.

J Clin Oncol 2003; 21: 2896-903.

LV5FU2 simplifié

Acide folinique 400 mg/m² (ou **Acide L-folinique** 200 mg/m²) en 2 h dans 250 mL G5 %

puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m² en 10 min

puis **5-Fluorouracile** 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h

Reprise à J15
12 cures en adjuvant

Référence

- Tournigand C, de Gramont A, Louvet C *et al.*

A simplified bi-monthly regimen with leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5-FU) for metastatic colorectal cancer (MCRC).

Proc Am Soc Clin Oncol 17:274a, 1998 (abstr).

Capécitabine (XELODA®)

Capécitabine 1 250 mg/m² matin et soir, à prendre à la fin du petit déjeuner et du dîner (total dose quotidienne 2 500 mg/m²)

2 semaines sur 3
8 cures en adjuvant

- Adapter en fonction de la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale.

Référence

- Twelves C, Wong A, Nowacki MP *et al.*

Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer.

N Engl J Med 2005; 352: 2696-704.

2 - Protocoles utilisés exclusivement en maladie métastatique

FOLFIRI

Irinotécan 180 mg/m² à **J1** en 90 min,
Acide folinique 400 mg/m², **J1** en 2 h (pendant la perfusion d'irinotécan)
5-Fluorouracile en bolus de 400 mg/m² à **J1** juste après l'**acide folinique**,
suivi de 5-Fluorouracile en continu à 2 400 mg/m² au total sur 46 heures, soit 1,2 g/m² à **J1 et J2**.

Reprise à **J15**

Référence

- Ducreux M, Gil-Delgado M, André T *et al.*
 Irinotecan in combination for colon cancer.
Bull Cancer 1998;Spec No:43-6.

ADAPTATION DE DOSES POUR LE 5-Fluorouracile et l'irinotécan

Toxicité hématologique

	RETARD DE CYCLE	REDUCTION DE DOSE	
		Irinotécan	LV5FU
PNN $\geq 1.5 \times 10^9/L$ et plaq $\geq 100 \times 10^9/L$	Pas de retard de cycle	Pas de réduction de dose	
PNN $< 1.5 \times 10^9/L$	Retarder le traitement jusqu'à PNN $\geq 1\ 500$	1^{er} épisode : réduction de dose à 150 mg/m ² 2^{ème} épisode : maintien de la dose à 150 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : supprimer le bolus de J1
PlaQ $< 100 \times 10^9/L$	Retarder le traitement jusqu'à récupération (plaq $\geq 100 \times 10^9/L$)	1^{er} épisode : pas de réduction de dose 2^{ème} épisode : diminuer la dose à 150 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : diminuer la dose du bolus et de la perfusion continue de 25 %

Diarrhée

- Ne pas oublier la gestion spécifique de la diarrhée tardive après irinotécan.

Evénements	Réduction de dose
- Diarrhée grade 3-4 isolée ou - Diarrhée + fièvre et/ou neutropénie grade 3-4	1^{er} épisode : réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m ² et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1 2^{ème} épisode : malgré la diminution de dose d'irinotécan à 150 mg/m ² réduire la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % 3^{ème} épisode : arrêt de l'irinotécan
Diarrhée résistante (>48 h) en dépit de hautes doses de l'opéramide	Pas de réduction de dose d'irinotécan ni de 5-Fluorouracile après récupération sauf si diarrhée grade 3-4, ou diarrhée + fièvre et/ou neutropénie grade 3-4

Syndrome « main-pied »

- En cas de toxicité grade 3-4, réduire la posologie de 25 % du 5-Fluorouracile continu pour les cures suivantes.
- Prescrire BECILAN® 1 cp/jour.

Elévation de la bilirubine

- En cas d'élévation de la bilirubine, adapter la dose de l'irinotécan.

Événements	Réduction de dose au cycle suivant
35 µmol/L < bilirubine ≤ 50 µmol/L ou 21 mg/L < bilirubine ≤ 30 mg/L	réduire la dose d'irinotécan à 50 %
bilirubine >50 µmol/L	arrêt irinotécan

Toxicité cardiaque sévère

- En cas d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde, le traitement sera arrêté.

Autres toxicités

- Toute autre toxicité ≥ grade 2, exceptées l'anémie et l'alopécie, pourra justifier une réduction de dose de chacun des médicaments si indiqué médicalement : réduction de l'irinotécan à 150 mg/m² et/ou le 5-Fluorouracile de 25 % en fonction du type de toxicité.

Référence

- Tournigand C, André T, Achille E *et al.*
Folfiri followed by Folfox 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study
J Clin Oncol 2004; 22: 229-37.

FOLFIRI 3

Irinotécan 100 mg/m² à **J1** et à **J3** en 90 min (à J3 sur les 90 dernières minutes de la perfusion de 5-Fluorouracile)

Acide folinique 400 mg/m², à **J1** en 2 h (pendant la perfusion d'irinotécan de J1)

5-Fluorouracile en perfusion continue à 2 000 mg/m² sur 46 h, à **J1** et **J2**

Référence

- Bidard FC, Tournigand C, André T *et al.*
Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study.
Ann Oncol. 2009; 20: 1042-7.

FOLFOX 6

Oxaliplatine 100 mg/m² en 2 h dans 250 mL de G5 % à J1 en Y d'**acide folinique** 400 mg/m² (ou **acide L-folinique** 200 mg/m²) en 2 h
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m² en 10 min
puis **5-Fluorouracile** 2 400 mg/m² en perfusion continue de 46 h

Reprise à J15

Référence

- Tournigand C, André T, Achille E *et al.*
Folfiri followed by Folfox 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study.
J Clin Oncol 2004; 22: 229-37.

TOMOX

Raltitrexed 3 mg/m² 15 min dans 250 mL de G5 %
puis 45 minutes après **oxaliplatine** 130 mg/m² en 2 h dans 250 mL de G5 %
toutes les 3 semaines

Reprise à J22

Référence

- Seitz JF, Bennouna J, Paillot B *et al.*
Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed (TOMUDEX) and oxaliplatin in non-pretreated metastatic colorectal cancer patients.
Ann Oncol 2002; 13 : 1072-9.

AFLIBERCEPT + FOLFIRI

Irinotécan 180 mg/m² à J1 en 90 min
Acide folinique 400 mg/m², J1 en 2h (pendant la perfusion d'irinotécan)
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m² à J1 juste après l'acide folinique
suivi de **5-Fluorouracile** continu 2,4 g/m² au total sur 46 heures.

Aflibercept 4 mg/kg, administré en 60 min avant la chimiothérapie.

Reprise à J15

- Avec **atropine** 0,25 mg SC à J1 (sauf si contre-indication) si symptômes cholinergiques pendant l'irinotécan.

PROTEINURIE (BANDELETTE) et TENSION ARTERIELLE avant chaque cure.

Référence

- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H *et al.*
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;30:3499-506.

BEVACIZUMAB + FOLFIRI

Irinotécan 180 mg/m² à J1 en 90 min
Acide folinique 400 mg/m², J1 en 2h (pendant la perfusion d'irinotécan)
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m² à J1 juste après l'acide folinique
suivi de **5-Fluorouracile** continu 2,4 g/m² au total sur 46 heures.

Bévacizumab 5 mg/kg, administré en 90 min avant ou après la chimiothérapie pour le cycle 1
puis, si la tolérance est bonne, en 60 min pour le cycle 2 et en 30 min pour le cycle 3 et les suivants.

Reprise à J15

- Avec **atropine** 0,25 mg SC à J1 (sauf si contre-indication) si symptômes cholinergiques pendant l'irinotécan.

PROTEINURIE (BANDELETTE) et TENSION ARTERIELLE avant chaque cure.

ADAPTATION DE DOSES POUR LE BEVACIZUMAB

• **Hypertension artérielle :**

Un suivi fréquent est recommandé. La pression artérielle devra être mesurée après un repos d'au moins 5 minutes. Une seconde mesure devra être effectuée si la valeur initiale est ≥ 140 mm Hg pour la pression systolique et/ou ≥ 90 mm Hg pour la diastolique.

- **Hypertension de grade 1 :** patient asymptomatique, augmentation transitoire (<24 h) de >20 mm Hg (diastolique) ou à >150/100 mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale. Intervention non indiquée.
- **Hypertension de grade 2 :** augmentation récidivante, persistante (>24 h) ou symptomatique de >20 mm Hg (diastolique) ou à >150/100 mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale. Un antihypertenseur en monothérapie pourra être indiqué. Après obtention du contrôle tensionnel à <150/100 mm Hg, le patient pourra poursuivre le traitement par bévacizumab.
- **Hypertension de grade 3 :** nécessité d'au moins deux antihypertenseurs ou d'une intensification du traitement en cours. Le traitement par bévacizumab devra être suspendu en cas d'hypertension persistante ou symptomatique, et définitivement arrêté si la tension n'est pas contrôlée.
- **Hypertension de grade 4 :** conséquences potentiellement fatales, par exemple crise hypertensive. La survenue d'une hypertension de grade 4 nécessitera l'arrêt définitif du bévacizumab.

• **Protéinurie**

◦ **Première survenue d'une protéinurie**

- Protéinurie <2+ (bandelette) : administrer le bévacizumab comme prévu.
- Protéinurie 2 ou 3+ (bandelette) : administrer le bévacizumab comme prévu et recueillir les urines de 24 h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab.

- Protéinurie sur 24 h ≤ 2 g : administrer la dose suivante de bévacizumab de la façon prévue.

- Protéinurie sur 24 h >2 g : ne pas administrer la dose suivante de bévacizumab et recueillir les urines

de 24 h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab. Différer l'administration du bévacizumab tant que la protéinurie n'a pas diminué à ≤ 2 g. Recueillir les urines de 24 h avant chaque perfusion prévue tant que la protéinurie n'a pas diminué à ≤ 1 g/24 h ; ne pas administrer le bévacizumab si elle est >2 g de protéines/24 h.

- Syndrome néphrotique (grade 4) : arrêt définitif du traitement par bévacizumab.

- **Seconde survenue d'une protéinurie et épisodes ultérieurs**

- Protéinurie $<3+$ (bandelette) : administrer le bévacizumab de la façon prévue.
- Protéinurie 3 + (bandelette) : administrer le bévacizumab de la façon prévue et recueillir les urines de 24 h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours qui précèdent l'administration suivante prévue du bévacizumab.

- Protéinurie sur 24 h ≤ 2 g : administrer la dose suivante de bévacizumab de la façon prévue.

- Protéinurie sur 24 h >2 g : ne pas administrer la dose suivante de bévacizumab et recueillir les urines de 24 h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab. Différer l'administration du bévacizumab tant que la protéinurie n'a pas diminué à ≤ 2 g. Recueillir les urines de 24 h avant chaque perfusion prévue tant que la protéinurie n'a pas diminué à ≤ 1 g/24 h ; ne pas administrer le bévacizumab si elle est >2 g de protéines/24 h.

- Syndrome néphrotique (grade 4) : arrêt définitif du traitement par bévacizumab.

- **Thrombose/embolie**

- Arrêt définitif du bévacizumab en cas d'accident thrombo-embolique artériel.
- Thrombose veineuse de grade 3 ou asymptomatique de grade 4 : suspendre le bévacizumab. Suspendre l'administration du bévacizumab jusqu'à la fin du traitement anticoagulant si anticoagulant pour <2 semaines. Si cette durée est ≥ 2 semaines, suspendre l'administration du bévacizumab pendant 2 semaines puis la reprendre pendant la période de traitement anticoagulant à dose thérapeutique dès que les critères suivants seront satisfaits :
 - La dose d'anticoagulant devra être stable et, s'il s'agit de la warfarine, l'INR devra se situer dans la zone cible (habituellement entre 2 et 3) avant la réinstaurer du bévacizumab.
 - Le patient ne devra pas avoir présenté un événement hémorragique de grade 3 ou 4 depuis le début du protocole.
- Le patient ne devra présenter aucun signe de tumeur envahissant ou jouxtant un vaisseau sanguin majeur à l'un des scanners précédents.
- Thrombose symptomatique de grade 4 : arrêt définitif du bévacizumab.

- **Hémorragie**

Chez les patients présentant une hémorragie de grade 3 ou 4, le traitement par bévacizumab sera arrêté définitivement.

ADAPTATION DE DOSES POUR LE 5-Fluorouracile et l'irinotécan : voir FOLFIRI

Référence

- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W *et al.*
Bevacizumab plus Irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med. 2004; 350: 2335-42.

FOLFOXIRI

<p>Irinotécan 165 mg/m² à J1 en une heure Oxaliplatine 85 mg/m² à J1 en deux heures Acide folinique 200 mg/m² à J1 en deux heures (simultanément à l'oxaliplatine) 5-Fluorouracile en perfusion continue 3 200 mg/m² sur 48 h (1 600 mg/m² à J1 et à J2) Reprise à J15</p>
--

Références

- Falcone A, Ricci S, Brunetti I *et al.*
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; 25:1670-6
- Masi G, Cupini S, Marcucci L *et al.*
Treatment with 5-Fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and Irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer
Ann Surg Oncol 2006; 13: 58-65.

FOLFIRINOX

Oxaliplatine 85 mg/m ² à J1 en 2 heures Irinotécan 180 mg/m ² à J1 en 90 min Acide folinique 200 mg/m ² à J1 en 2 heures (pendant l'irinotécan) 5-Fluorouracile bolus 400 mg/m ² en 10 min à J1 5-Fluorouracile en perfusion continue 2 400 mg/m ² sur 46 h (1 200 mg/m ² à J1 et J2) Reprise à J15
--

ADAPTATION DE DOSES

- En cas de nécessité de réduction de doses, les posologies réduites seront maintenues ultérieurement.

A. Toxicité hématologique

1. Selon le bilan biologique à J15

NFS à J15	RETARD DE CYCLE	REDUCTION DE DOSE		
		Irinotécan	Oxaliplatine	LV5FU
PNN ≥ 1.5x10 ⁹ /L et Pla _q ≥ 75x10 ⁹ /L	Pas de retard de cycle	Pas de réduction de dose		
PNN < 1.5x10 ⁹ /L	Retarder le traitement jusqu'à PNN ≥ 1 500 (jusqu'à J22 ou J29 si nécessaire). En cas de non récupération à J29, arrêt du traitement	1^{er} épisode : réduction de dose à 150 mg/m ² 2^{ème} épisode : maintien de la dose à 150 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : pas de réduction de dose 2^{ème} épisode : réduire la dose à 60 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : supprimer le bolus de J1
Pla _q < 75x10 ⁹ /L	Retarder le traitement jusqu'à récupération (pla _q ≥ 75x10 ⁹ /L). En cas de non récupération à J29, arrêt du traitement	1^{er} épisode : pas de réduction de dose 2^{ème} épisode : diminuer la dose à 150 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : diminuer la dose à 60 mg/m ² 2^{ème} épisode : maintien de la dose réduite 3^{ème} épisode : arrêt du traitement	1^{er} épisode : diminuer la dose du bolus et de la perfusion continue de 25 %

2. Selon la toxicité hématologique pendant l'intercure (nadir)

Evénements	Réduction de dose au cycle suivant
- Neutropénie fébrile isolée - Neutropénie G4 de plus de 7 jours - Infection avec neutropénie de grade 3-4 concomitante	1^{er} épisode : réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m ² et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1 2^{ème} épisode : malgré la réduction de dose d'irinotécan et la suppression du bolus de 5-Fluorouracile, réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m ² 3^{ème} épisode : arrêt du traitement
Thrombopénie grade 3-4	1^{er} épisode : réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m ² et la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % 2^{ème} épisode : malgré la réduction de dose à 60 mg/m ² , réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m ² et la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % supplémentaires 3^{ème} épisode : arrêt du traitement

B. Toxicités digestives

Evénements	Réduction de dose au cycle suivant
- Diarrhée grade 3-4 isolée ou - Diarrhée + fièvre et/ou neutropénie de grade 3-4	1^{er} épisode : réduire la dose d'irinotécan à 150 mg/m ² et supprimer le bolus de 5-Fluorouracile à J1 2^{ème} épisode : malgré la diminution de dose d'irinotécan à 150 mg/m ² , réduire la dose d'oxaliplatine à 60 mg/m ² et réduire la dose de 5-Fluorouracile continu de 25 % 3^{ème} épisode : arrêt du traitement
Diarrhée résistante (>48 h) en dépit des hautes doses de lopéramide	Pas de réduction de dose d'irinotécan ni d'oxaliplatine ni de 5-Fluorouracile après récupération sauf si diarrhée grade 3-4, ou diarrhée + fièvre et/ou neutropénie grade 3-4

C. Mucites ou syndrome « main-pied »

- En cas de toxicité grade 3-4, une réduction de posologie de 25 % à la fois du 5-Fluorouracile bolus et du 5-Fluorouracile continu sera réalisée pour les cures suivantes.

D. Toxicité cardiaque

- En cas d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde, le traitement par 5-Fluorouracile sera arrêté.

E. Neuropathie périphérique

- La dose d'oxaliplatine peut être adaptée selon le tableau ci-dessous :

Toxicité	Durée de la toxicité		
	≤ 7 jours	>7 jours et <14 jours	Persistant entre les cycles
Paresthésies/dysesthésies sans altération fonctionnelle (grade 1 NCI)	Aucune modification	Aucune modification	Aucune modification
Paresthésies/dysesthésies avec altération fonctionnelle mais ne gênant pas les activités de la vie quotidienne (grade 2 NCI)	Aucune modification	Aucune modification	65 mg/m²
Paresthésies/dysesthésies avec douleurs ou altération fonctionnelle gênant les activités de la vie quotidienne (grade 3 NCI)	65 mg/m²	65 mg/m²	Arrêt
Paresthésies/dysesthésies persistantes, invalidantes	/	/	Arrêt
AIGÛE : dysesthésies laryngopharyngées	Allonger la durée de la perfusion suivante à 6 heures. Ajouter 1 g de gluconate de calcium et 1 g de sulfate de magnésium 15 min avant la perfusion d'oxaliplatine et à la fin de la perfusion d'oxaliplatine si ce n'était pas déjà fait.		

- Si l'oxaliplatine est arrêté pour neurotoxicité, l'irinotécan et le 5-Fluorouracile seront poursuivis.

F. Elévation de la bilirubine

- Au diagnostic, une élévation de la bilirubine incite à une extrême prudence sur les doses d'irinotécan. La présence d'une maladie de Gilbert (génotype UGT1A1 28/28) doit faire réduire les doses d'irinotécan (au plus 150 mg/m²).
- En cours de traitement, une élévation de la bilirubine doit faire rechercher une progression tumorale. Il est prudent de surseoir à la chimiothérapie et en particulier ne pas administrer d'irinotécan, éliminé par voie biliaire.

G. Autres toxicités

- Toute autre toxicité \geq grade 2, exceptées l'anémie et l'alopecie, pourra justifier une réduction de dose si indiquée médicalement, par exemple réduction du irinotécan à 150 mg/m² et/ou d'oxaliplatine à 60 mg/m² et/ou le 5-Fluorouracile de 25 % en fonction du type de toxicité.

Références

- Ychou M, Viret F, Kramar A *et al.*
Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, Irinotécan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) : a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases.
Cancer Chemother Pharmacol 2008;62:195-201.
- Conroy T, Paillot B, Francois E *et al.*
Irinotécan plus oxaliplatine and leucovorin-modulated fluorouracil in advanced pancreatic cancer--a Groupe Tumeurs Digestives of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer study.
J Clin Oncol 2005; 23: 1228-36005.

XELOX

Oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 mL de G5 %
puis **capécitabine** (XELODA®) 2 000 mg/m²/jour (1 000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3
(J2 à J15).

Toutes les 3 semaines

Références

- Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A *et al.*
Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer : Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial.
J Clin Oncol. 2007; 25: 4224-30
- Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J *et al.*
Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer : a planned safety analysis in 1,864 patients.
J Clin Oncol. 2007; 25: 102-9.
- Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, Maroun JA *et al.*
Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-Fluorouracil/LV for stage III colon cancer (NO16968) : No impact of age on disease-free survival (DFS).
Meeting: 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No: 284.

Cétuximab (ERBITUX®) + irinotécan

Cétuximab 400 mg/m² en 2 h IV à cure 1 puis dose d'entretien hebdomadaire 250 mg/m² en 1 h IV associé tous les 14 jours après 1 heure de repos à
Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min dans 250 mL de G5 %

- Prémédication par anti-H1 et surveillance car risque d'allergie.
- Cétuximab toutes les semaines à 250 mg/m², irinotécan tous les 14 jours.
- Réévaluation à 2 à 3 mois.

Référence

- Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al.*
Cetuximab monotherapy and cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med. 2004; 351: 337-45.

Alternative

Cétuximab tous les 14 jours à la dose de 500 mg/m² en 2 h IV (3h IV à cure 1) associé après 1 heure de repos à
Irinotécan 180 mg/m² en perfusion de 90 min
Réévaluation après 2 à 3 mois

Référence

- Taberero J, Cervantes A, Martinelli E *et al.*
Optimal dose of cetuximab (C) given every 2 weeks (q2w) : A phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of weekly (q1w) and q2w schedules in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC).
J Clin Oncol, 2006; 24:3085.

FOLFIRI + cétuximab

Cétuximab 400 mg/m² en 2 h IV à cure 1 puis dose d'entretien hebdomadaire 250 mg/m² en 1 h IV associé tous les 14 jours après 1 heure de repos à
Irinotécan 180 mg/m² à J1 en 90 min, **acide folinique** 400 mg/m² à J1 en 2 h pendant la perfusion d'irinotécan,
5-Fluorouracile en bolus de 400 mg/m² à J1 juste après l'**acide folinique**, suivi de **5-Fluorouracile** en continu à 2 400 mg/m² au total sur 46 heures, soit 1,2 g/m² à J1 et J2.

- Prémédication par anti-H1 et surveillance car risque d'allergie.
Adaptation des doses pour l'irinotécan et le 5-Fluorouracile (Cf. FOLFIRI)
Cétuximab toutes les semaines à 250 mg/m²,
Folfiri tous les 14 jours.
Réévaluation à 2 à 3 mois.

Référence

- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, *et al.*
Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med. 2009; 360:1408-17.

FOLFOX + bévacizumab (AVASTIN®)

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h à **J1**,
Acide folinique 200 mg/m² (ou **acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 h en perfusion en Y puis
5-Fluorouracile bolus 400 mg/m² puis 5-Fluorouracile 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h à **J1** et à **J2**

Bévacizumab 5 mg/kg administré en 90 min avant ou après la chimiothérapie pour le cycle 1 puis si la tolérance est bonne, en 60 min pour le cycle 2 et en 30 min pour le cycle 3 et les suivants.

Reprise à J15

- Adaptation des doses pour FOLFOX et bévacizumab (Cf. protocole correspondant)

Références

- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ *et al.*
Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.
J Clin Oncol 2007; 25: 1539-44.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, O'Dwyer PJ *et al.*
Impact of bevacizumab dose reduction on clinical outcomes of patients treated on the Eastern Cooperative Oncology Group's study E3200.
J Clin Oncol 2006; 24:3538.

Fluorouracile continu + mitomycine C

Mitomycine C 7 mg/m² en 15 minutes à **J1 toutes les 6 semaines**
5-Fluorouracile 250 mg/m²/j en IV **continu** dans infuseur, pompe ou pousse-seringue portable au long cours jusqu'à toxicité ou progression.

Référence

- Chester JD, Dent JT, Wilson G *et al.*
Protracted infusional 5-fluorouracil (5FU) with bolus mitomycin C in 5-Fluorouracil-resistant colorectal cancer.
Ann Oncol 2000;11:235-7.

LV5FU2 + mitomycine C

Mitomycine C 7 mg/m² en 15 minutes à **J1 toutes les 4 semaines**
LV5FU2 simplifié tous les 14 jours (28 jours pour mitomycine) avec évaluation après 2 mois

Référence

- Seitz JF, Perrier H, Giovannini MJ *et al.*
5-Fluorouracil, high-dose folinic acid and mitomycin C combination chemotherapy in previously treated patients with advanced colorectal carcinoma.
J Chemother. 1998;10:258-65.

LV5FU2 + bévacizumab

Acide folinique 200 mg/m² (ou **acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 h dans 250 mL G5 %, puis
5-Fluorouracile bolus 400 mg/m² en 10 min, puis **5-Fluorouracile** 1 200 mg/m² en perfusion continue de 22 h

à J1 et J2,

Bévacizumab 5 mg/kg administré en 90 min avant ou après la chimiothérapie pour le cycle 1 puis si la tolérance est bonne, en 60 min pour le cycle 2 et en 30 min pour le cycle 3 et les suivants.

Reprise à J15

- Adaptation des doses pour LV5FU2 et bévacizumab (Cf. protocole correspondant)

Panitumumab (VECTIBIX®)

Panitumumab 6 mg/kg tous les 14 jours en perfusion sur 1 h dans 100 mL de NaCl 0,9 %.

Les doses supérieures à 1 000 mg sont diluées dans 150 mL de NaCl 0,9 %

- La concentration finale ne doit pas dépasser 10 mg/mL.

Référence

- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y *et al.*
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: 1658-64.

FOLFOX + panitumumab

Panitumumab 6 mg/kg en perfusion sur 1 h dans 100 mL de NaCl 0,9 % (à la première cure, si bien toléré, administration possible sur 30 minutes lors des cures suivantes)

Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h (dans 250 mL de G5 % à J1),
Acide folinique 200 mg/m² (ou **acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 h en perfusion en Y puis
5-Fluorouracile bolus 400 mg/m² puis 5-Fluorouracile 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h à J1 et à J2

Reprise à J15

- Adaptation des doses pour **FOLFOX** et **panitumumab** (Cf. protocole correspondant)

Référence

- Douillard JY, Siena S, Cassidy J *et al.*
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 Nov 1;28(31):4697-705

FOLFIRI + panitumumab

Panitumumab 6 mg/kg en perfusion sur 1 h dans 100 mL de NaCl 0,9 % (à la première cure, si bien toléré, administration possible sur 30 minutes lors des cures suivantes)

Irinotécan 180 mg/m² à J1 en 90 min,
Acide folinique 400 mg/m², J1 en 2 h (pendant la perfusion d'irinotécan)
5-Fluorouracile en bolus de 400 mg/m² à J1 juste après l'**acide folinique**,
suivi de **5-Fluorouracile** en continu à 2 400 mg/m² au total sur 46 heures, soit 1,2 g/m² à J1 et J2.

Reprise à J15

- Adaptation des doses pour **FOLFIRI** et **panitumumab** (Cf. protocole correspondant)

Référence

- Peeters M, Price TJ, Cervantes A *et al.*
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 ; 28:4706-13.

Raltitrexed (TOMUDEX®)

Raltitrexed 3 mg/m² en 15 min dans 250 mL de G5 % (voie périphérique et administration à domicile possible) à **J1**

Reprise du cycle à J22

- **Adapter les doses** en fonction de la clairance de la créatinine (une dose de 50 % toutes les 4 semaines si clairance de la créatinine <50 mL/min).
- **Antidote** (toxicité hématologique ou diarrhée) : **acide folinique**.

Référence

- Maughan TS, James RD, Kerr DJ *et al.*
Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial.
Lancet 2002; 359 : 1537-8.

Irinotécan monothérapie

Irinotécan 350 mg/m² en 90 min dans 500 mL de G5 % tous les 21 jours

Reprise à J22

Irinotécan 180 à 200 mg/m² tous les 14 jours

Reprise à J15

Référence

- Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E *et al.*
Randomised trial of Irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.
Lancet 1998; 352: 1407-12.

Régorafénib (STIVARGA®)

Régorafénib 4 comprimés à 40 mg **tous les jours** pendant 21 jours suivi de 7 jours d'arrêt.

A renouveler

- La prise doit se faire après un repas léger en graisse.

Référence

- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S *et al.*
Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.
Lancet. 2013;381:303-12.

TAS 102 (LONGSURF®)

TAS 102 35mg/m² **J1 à J5** puis **J8 à J12**, cycle de 28 jours.

Référence

- Mayer R. *Et al.*
Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer.
NEJM 2015;372:1909-19.

13. Bibliographie

- Adams RA, Meade AM, Seymour MT *et al.*
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; 12:642-53.
- André T, Colin P, Louvet C *et al.*

Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administrated for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer : results of randomized trial.

J Clin Oncol 2003; 21 :2896-903

- André T, Boni C, Navarro M *et al.*
Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.
J Clin Oncol. 2009 ; 27:3109-16..
- Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y *et al.*
Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer.
Colorectal Dis. 2009 ; 11:464-9.
- Arnold D, Andre T, Bennouna J *et al.*
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, 2012 (suppl; abstr CRA3503)
- Barton JB, Langdale LA, Cummins JS *et al.*
The utility of routine pre-operative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer.
Am J Surg 2002; 183 : 499-503
- Benamouzig R, Chaussade S, Olschwang S.
Les polyposes coliques. Attitudes pratiques.
Gastroenterol Clin Biol 2005; 29: 1035-9.
- Boland CR, Goel A.
Microsatellite instability in colorectal cancer.
Gastroenterology 2010; 138: 2073-87.
- Benoist S, Brouquet A, Penna C *et al.*
Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?
J Clin Oncol. 2006 ;24:3939-45.
- Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR *et al.*
American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer.
J Clin Oncol 2004; 22: 3408-19.
- Bidard FC, Tournigand C, André T, Mabro M *et al.*
Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study.
Ann Oncol. 2009; 20: 1042-7.
- Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME *et al.*
Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis.
Radiology. 2005 ; 237:123-31.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT *et al.*
Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.
J Clin Oncol. 2009; 27: 663-71.
- Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S *et al.*
Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome.
JAMA. 2011 ;305:2304-10.
- Chau I, Norman AR, Cunningham D *et al.*
Longitudinal quality of life and quality adjusted survival in a randomised controlled trial comparing six months of bolus fluorouracil/leucovorin vs. twelve weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer.
Eur J Cancer 2005; 41 :1551-9.
- Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G *et al.*
Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study.
J Clin Oncol. 2009; 27: 5727-33

- Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group.
A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer.
N Engl J Med 2004; 350: 2050-9.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al.*
Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med. 2004 ;351:337-45.
- Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR *et al.*
Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice guideline.
J Clin Oncol 2005; 23: 8512-9.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J *et al.*
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 ; 28:4697-705.
- Ducreux M, Malka D, Mendiboure J *et al.*
Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2011; 12:1032-44.
- Eche N, Pichon M-F, Quillien V *et al*
Standards, Options, Recommendations. Marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon. SOR, Marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon.
Bull Cancer 2001, 88 : 1177-206
- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A *et al.*
Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.
J Clin Oncol. 2009;27:681-5.
- Eveno C, Passot G, Goéré D *et al.*
Bevacizumab doubles the early postoperative complication rate after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.
Ann Surg Oncol. 2014 ;21:1792-800.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E *et al.*
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: 1670-6
- Figueredo A, Charette ML, Maroun J *et al.*
Adjuvant therapy for stage II colon cancer : a systematic review from the cancer care Ontario program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group.
J Clin Oncol 2004; 22: 3395-407.
- Figueredo A, Rumble RB, Maroun J *et al.* Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care.
Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline.
BMC Cancer 2003, 6; 3:26.
- Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA *et al.*
Treatment of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis With Systemic Chemotherapy : A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Phase III Trials N9741 and N9841.
Journal of Clinical Oncology 2012 ; 30:263–267.
- Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R *et al.*
Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study.
J Clin Oncol. 2007; 25: 4779-86
- Gauthé M, Richard-Molard M, Cacheux W *et al.*
Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers.
Dig Liver Dis. 2015 ,19 : S1590-8658

- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ *et al.*
Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.
J Clin Oncol. 2007 ; 25:1539-44.
- Goéré D, Malka D, Tzani D, Gava V *et al.*
Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy?
Ann Surg. 2013 ;257:1065-71.
- Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS *et al.*
Extent of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Attempt to Define a Threshold Above Which HIPEC Does Not Offer Survival Benefit: A Comparative Study.
Ann Surg Oncol. 2015 Jan 29. [Epub ahead of print]
- Gray R, Barnwell J, McConkey C *et al.*(QUASAR Collaborative group)
Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer : a randomised study.
Lancet 2007; 370: 2020-29.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S *et al.*
Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.
Lancet. 2013;381:303-12.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J *et al.*
Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer.
J Clin Oncol. 2011; 10;29:1465-71.
- Hochster HS, L. Hart L, K. Ramanathan R *et al.*
Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer : results of the TREE study.
J Clin Oncol 2008; 26:3523-29.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T *et al.*
Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med 2004; 350: 2335-42.
- International Multicenter Pooled Analysis of B₂ Colon Cancer Trials (IMPACT B2) investigators-
Efficacy of adjuvant Fluorouracil and folinic Acid in B2 colon Cancer.
J Clin Oncol 1999; 17: 1356-63
- Institut National du Cancer.
Avis et recommandations.
Chirurgie prophylactique dans les cancers avec prédisposition génétique (août 2009)
- Institut National du Cancer
Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch.
Outils pour la pratique. 2016. 15p.
- Jaeck D, Bachellier P, Weber JC *et al.*
Progrès dans la chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.
Bull Acad. North Med. 2003; 187: 863-79.
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL *et al.*
Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed : a secondary survey of intergroup trial INT-0089.
J Clin Oncol. 2003; 21 : 2912-9.
- Koopman M, Antonini NF, Douma J *et al.*
Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO) : a phase III randomised controlled trial.
Lancet 2007; 370:135-42.

- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C *et al.*
Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy.
J Clin Oncol. 2009; 27: 3677-83.
- Labianca R, Sobrero A, Isa L *et al.*
Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer : a randomised "GISACD" trial.
Ann Oncol. 2011 ;22:1236-42.
- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R *et al.*
Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency : familial colorectal cancer type X.
JAMA. 2005; 293: 1979-85.
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S *et al.*
Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med. 2014 ;371:1609-18.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J *et al.*
ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer.
J. Clin Oncology 2006; 24: 5313-27.
- Masi G, Cupini S, Marcucci L *et al.*
Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer.
Ann Surg Oncol 2006; 13: 58-65.
- Masi G, Vasile E, Loupakis F *et al.*
Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis.
J Natl Cancer Inst. 2011 ; 103:21-30.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ *et al.*
Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : a multicentre randomised trial
Lancet 2003; 361: 457-64
- Mauchley DC, Lynge DC, Langdale LA *et al.*
Clinical utility and cost-effectiveness of routine operative computed tomography scanning in patients with colon cancer.
Am J Surg 2005; 189 : 512-7.
- Niekel MC, Bipat S, Stoker J.
Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment.
Radiology. 2010 ; 257:674-84.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B *et al.*
Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2013 ;14:1208-15.
- Olschwang S, Bonaïti C , Feingold J *et al.*
Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus.
Bull Cancer 2004; 91:303-15.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A *et al.*
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 ; 28:4706-13.
- Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P *et al.*
Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation.
Acta Radiol. 2007 ; 48:369-78.

- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN *et al.*
Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer.
N Engl J Med 2003; 349: 247-57.
- Saini A, Norman AR, Cunningham D, Chau I *et al.*
Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-Fluorouracil) is as effective as 6 months of bolus 5-Fluorouracil and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer.
Br J Cancer 2003; 88 :1859-65.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN *et al.*
Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer.
J Clin Oncol. 2010; 28: 3219-26.
- Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA *et al.*
Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS) : a randomised controlled trial.
Lancet 2007; 370:143-52.
- Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH.
Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors.
Gastrointest Endosc. 2010 ; 71:560-72.
- Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR *et al.*
Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines.
J Clin Oncol. 2015 ;33:209-17.
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y *et al.*
Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.
J Clin Oncol. 2007; 25: 4575-80.
- Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA *et al.*
Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial.
J Clin Oncol. 2009; 27: 3671-6.
- Tveit KM, Guren T, Glimelius B *et al.*
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; 30:1755-62.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M *et al.*
Capecitabine as adjuvant treatment for Stage III colon cancer.
N Engl J Med 2005; 352 :2696-704.
- Umar A, Boland R, Terdiman JP *et al.*
Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.
J Natl Cancer Inst 2004; 96:261-8.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E *et al.*
Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.
N Engl J Med. 2009; 360: 1408-17.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S *et al.*
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 Oncology 2007; 25: 1658-64
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R *et al.*
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;30:3499-506.
- van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G *et al.*

Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline.
Endoscopy. 2014 ;46 :990-1053.

- Vasen HFA, Abdirahman M, Brohet R, Langers AM, *et al.*
One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome.
Gastroenterology 2010; 138: 2300-6.
- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW *et al.*
Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.
J Clin. Oncol. 2003 ; 21:3737-3743.
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H.
8-year follow-up of randomized trial : cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.
Ann Surg Oncol. 2008 ;15:2426-32.
- Weber T, Roitman M, Link KH.
Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.
Clin Colorectal Cancer 2012 ; 11:167-176.*
- Ychou M, Viret F, Kramar A *et al.*
Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) : a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases
Cancer Chemother Pharmacol 2008; 62: 195-201.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP *et al.*
Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses.
J Clin Oncol. 2011 ; 29:3768-74.