

Version imprimable du Thésaurus National de Cancérologie Digestive

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

Chapitre : Cancer du côlon

Date de cette version :

29/04/2009

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tncd.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de **vérifier qu'une version plus récente** n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau



3. Cancer du côlon

3.1. Généralités

Modifié le : 07/11/2008

3.1.1. Définition

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

3.2. Explorations pré-thérapeutiques

Modifié le : 09/04/2009

3.2.1. Bilan d'extension

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

3.2.2. Recherche de prédisposition génétique

Interrogatoire :

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

3.2.2.1. HNPCC (syndrome de Lynch) : présence de tous les critères d'Amsterdam II

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

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

Indication d'une consultation d'oncogénétique :

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

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

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

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

3.2.2.2. La polypose adénomateuse familiale

Est caractérisée par la présence de plus de 100 adénomes coliques.

Sur le plan génétique, les altérations de deux gènes ont été reconnues comme responsables du phénotype : le gène APC, qui est responsable d'une transmission autosomique dominante de la maladie et le gène MYH, qui est responsable d'une transmission autosomique récessive de la maladie. Il peut exister dans les deux cas des formes atténuées de polypose de diagnostic plus difficile. Dans les deux cas, il existe des manifestations extra-coliques bénignes et malignes qui peuvent être responsables d'une morbidité importante (tumeur desmoïde et tumeur duodénale).

Un diagnostic génétique direct est possible dans les deux cas, permettant de dépister les sujets à risque des familles et de proposer une chirurgie prophylactique lorsqu'elle est nécessaire.

3.2.3. Classification UICC

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

TNM (UICC 2002)

- Tis : intra-épithéliale ou chorion,
- T1 : sous-muqueuse,
- T2 : musculeuse,
- T3 : sous-séreuse
- T4 : tumeur perforant le péritoine viscéral ou un organe de voisinage
- N0 : pas de métastase ganglionnaire
- Nx : ganglions non évalués
- N1 : 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux
- N2 : 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus
- M0 : pas de métastase
- M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires)

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux est recommandé par l'UICC et l'AJCC et un minimum de 8 est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire (consensus 1998, FFCD et SNFGE [1]). Quel que soit le stade le pronostic est d'autant meilleur que le nombre de ganglions prélevés et analysés est grand [2].

Stades de la classification UICC 2002 [3, 4]

- Stade I = pT1-T2 N0 M0 = sous-séreuse intacte sans métastase ganglionnaire
- Stade II A = pT3 N0 M0 = sous-séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire
- Stade II B = pT4 N0 M0 = séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase ganglionnaire
- Stade III A = pT1, T2, N1 M0 = envahissement ganglionnaire
- Stade III B = pT3,T4, N1 M0
- Stade III C = tous T, N2 M0
- Stade IV = tous T, tous N, M1= métastases à distance

3.3. Traitement

Modifié le : 14/04/2009

3.3.1. Critères d'opérabilité et de résécabilité

- Bilan en fonction de la consultation d'anesthésie = opérabilité
- L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionne la résécabilité :
 - si M0 : résection première sauf si envahissement postérieur empêchant une résection en bloc de type R0 du cancer et des organes et structures envahies ; un traitement pré-opératoire pourra dans ce cas être discuté pour rendre résécable cette lésion (niveau de la recommandation: faible niveau de preuve).
 - si M1 non résécable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si syndrome occlusif ou perforation. Une chimiothérapie première peut être discutée (cf colon métastatique) (*niveau de la recommandation: grade C*).
 - si M1 résécables, résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou deux temps en fonction des symptômes et des localisations avec chimiothérapie d'intervalle de type FOLFOX4 [43] entre les deux temps selon extension (conférence d'experts sur métastases hépatiques ; janvier 2003), [6] (*niveau de la recommandation: grade B*).

3.3.2. Traitement chirurgical

Principe : exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm, une marge circonférentielle saine et une exérèse en bloc du méso côlon attenant avec repérage du pédicule vasculaire (pour les tumeurs de la charnière recto-sigmoïdienne il faut enlever 5 cm de mésorectum sous le pôle inférieur de la tumeur). La technique « no-touch » et la ligature première des vaisseaux sont optionnelles (*niveau de la recommandation : grade C*). La résection per coelioscopique est possible (*niveau de la recommandation : grade A*).

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

Types de résections :

- côlon droit : hémicolectomie droite avec anastomose iléo-transverse
- sigmoïde et côlon gauche : colectomie segmentaire et anastomose colorectale
- jonction recto-sigmoïdienne : résection avec anastomose colorectale
- pour les syndromes HNPCC : une totalisation systématique de colectomie doit être discutée

3.3.3. Traitement adjuvant

3.3.3.1. Généralités :



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

La classification TNM est recommandée. Le nombre de ganglions examinés et le nombre de ganglions envahis ont une valeur pronostique.

Dans la classification TNM (UICC 2002) l'importance de l'envahissement ganglionnaire est prise en compte : N1 = 1 à 3 N+ ; N2 = 4 ou plus N+. L'importance respective du T et du N est mieux prise en compte dans la nouvelle classification par stades de l'UICC et de l'AJCC [3, 4].

Une analyse fine des facteurs pronostiques TNM permet d'observer que les tumeurs T4N0 ont un pronostic plus mauvais que les tumeurs T1N1 ou T2N1 dont le pronostic est similaire aux tumeurs T3N0 [5]. Les études de biologie moléculaire sont à encourager. Afin de les rendre possibles, un prélèvement pour congélation est souhaitable, ainsi que l'utilisation du formol comme fixateur ou la fixation d'un fragment tumoral en éthanol [1].

3.3.3.2. Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte

3.3.3.2.1. Référence

- chirurgie seule.

3.3.3.3. Stade II = T3-T4-N0 = sous-séreuse atteinte (T3) ou dépassée (T4)

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

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

Les stades II recouvrent des situations de pronostic et de bénéfice potentiel d'une chimiothérapie adjuvante très différents. Par exemple, les tumeurs T4 ont un pronostic péjoratif en analyse multivariée [4]. L'analyse de la littérature doit donc tenir compte de cette réalité. L'étude INT0089 dans une analyse multivariée ne retrouve pas l'occlusion comme facteur de mauvais pronostic [25].

L'étude QUASAR 2 [14] (n = 3239), a comparé une chimiothérapie adjuvante par 5-FU + Ac folinique ± lévamisole à un bras sans chimiothérapie adjuvante chez des patients porteurs de cancers colorectaux (91% de stades II, 8% de stade III dans une population mélangée de 71% de cancer du colon et 29% de cancer du rectum). Les résultats montrent un gain absolu de 3,6% en survie globale à 5 ans en faveur du groupe CT pour toute la population, le risque relatif de décès était de 0.82 (IC 95% 0.67-0.91, p=0,008). Pour l'ensemble des stades II (colon et rectum) le risque relatif de décès était de 0.84 (IC 95% 0.68-1.00) alors que pour les colons stade II, le risque relatif de décès était de 0.83 (IC 95% 0.65-1.07). De plus, dans cette étude les patients de plus de 70 ans ne tiraient pas bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante. Malheureusement l'influence des facteurs de risque de récurrence n'était pas analysée.

L'étude MOSAIC a rapporté, pour les stades II à haut risque (T4 ou occlusion ou perforation ou tumeur peu différenciée, invasion veineuse ou lymphatique ou nombre de ganglions examinés < 10), un gain de 3% de la Survie Sans Maladie (DFS) à 3 ans, en faveur du bras chimiothérapie FOLFOX4 comparé au bras LV5FU2 (Hazard Ratio : 0,72 ; (0,48 – 1,08), NS) [15]. Les résultats actualisés pour la survie globale ne montrent pas de gain avec un traitement par FOLFOX4 pour les stades II. Dans le sous-groupe des stades II à haut risque de récurrence il y a un gain de 7,2% de la DFS à 5 ans qui n'atteint cependant pas la significativité statistique [44].

Au vu de ces résultats, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour les patients avec un stade II est à discuter au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfice-risque de cette chimiothérapie adjuvante. Un gain potentiel est à pondérer en fonction de l'exposition aux toxicités de la chimiothérapie et du coût social. Le bénéfice en survie étant modéré (entre 2 à 5 % en valeur absolue selon le risque de récurrence), il doit inciter les praticiens à séparer les stades II selon leur risque de récurrence [38] :

- risque faible ou modéré de récurrence (tumeurs bien ou moyennement différenciées, T3, absence d'embolies veineuses, périnerveuses et lymphatiques et analyse de plus de 12 ganglions, absence de perforation) ;

- risque élevé (tumeurs peu différenciées, T4, présence d'embolies veineux, périnerveux et lymphatiques, analyse de moins de 12 ganglions, perforation et pour certains occlusion révélatrice).

Il faudrait inclure les patients dans des essais thérapeutiques évaluant spécifiquement l'intérêt des traitements adjuvants dans les stades II en conservant un groupe contrôle chirurgie seule pour les formes de risque faible ou modéré.

Les recommandations de la société américaine de cancérologie (ASCO) constituent une aide utile à la discussion avec le patient [16]. Des facteurs biologiques tel que le statut microsatellite instable (MSI) et l'absence de délétion de certains chromosome (LOH 18q) sont maintenant des facteurs pronostiques validés par des études rétrospectives [36, 38, 39]. Leur validation par des études prospectives modifiera probablement nos indications thérapeutiques pour les stades II.

Une analyse a posteriori sur 347 patients après résection d'un cancer de stade II ou III inclus dans des essais thérapeutiques testant une chimiothérapie a base de FU vs pas de chimiothérapie adjuvante a confirmé que la chimiothérapie adjuvante n'apportait pas de bénéfice de survie aux patients dont la tumeur présentait une instabilité microsatellite [37].

D'autres facteurs pronostiques biologiques (signature génétique tumorale, présence d'un infiltrat par des lymphocytes mémoires) seront probablement utilisables à l'avenir [40, 41]. Une hiérarchisation de l'ensemble de ces facteurs pronostiques sera nécessaire.

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

3.3.3.3.1. Référence :

- En l'absence de facteurs de mauvais pronostic reconnus : pas de chimiothérapie
- En cas de facteurs de récurrence : pas de REFERENCE

3.3.3.3.2. Alternatives :

- En cas de facteurs de mauvais pronostic reconnus (T4, perforation, ou tumeur peu différenciée, ou invasion veineuse lymphatique ou périnerveuse, ou nombre de ganglions examinés < 12) : une chimiothérapie peut être proposée aux patients n'ayant pas de comorbidité, en bon état général. En l'absence de preuve de niveau A d'efficacité et de consensus dans cette situation la prudence est souhaitable ainsi que l'explication aux patients de la balance bénéfique/risque dans leur cas. Les schémas proposés doivent avoir peu de risque toxique : LV5FU2, fluoropyrimidines orales, voire FOLFOX4. En cas d'utilisation du protocole FOLFOX4, l'oxaliplatine devra être interrompu dès l'apparition d'une neurotoxicité de grade 2 persistante (cf infra) (Accords d'experts).
- En cas d'instabilité microsatellite tumorale (MSI-H) une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée (*niveau de la recommandation: grade B*).

3.3.3.3.3. Essais en cours :

Absence d'essai en cours.

Un essai français spécifique comparant une chimiothérapie adjuvante à l'absence de chimiothérapie dans les tumeurs de stade II sans facteurs de mauvais pronostic devrait prochainement débiter.

3.3.3.4. Stade III = tous pT –N1 ou N2 = envahissement ganglionnaire

Les chimiothérapies adjuvantes par FUFOL pendant 6 mois : le FUFOL fort (essai FFCD 8802-IMPACT [19, 20, 21]) ou le FUFOL faible [22, 24, 25]) diminuent d'environ 12 à 16 % le risque absolu de décès à 5 ans [20, 23].

L'association FUFOL-levamisole n'a plus d'intérêt.

Le protocole LV5FU2, est aussi efficace et mieux toléré que l'association FUFOL forte dose. Le 5FU en perfusion continu selon un des 3 schémas européen (LV5FU2, TTD, AIO) est aussi efficace et mieux toléré que l'association FUFOL faible dose (Mayo clinic) [26, 27, 42].

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

Le protocole FOLFOX 4 (LV5FU2 + LOHP (oxaliplatine, Eloxatine^R) 85 mg/m²/14j) pendant 6 mois a montré un effet thérapeutique significatif dans l'étude MOSAIC qui a inclus 2246 patients (stade II, 40% et stade III, 60%) par rapport au protocole LV5FU2 sur le plan de la survie sans récurrence à 3 ans (78,2% vs 72,9% ; p=0,002) [28]. La réduction du nombre des récurrences a été de 5% en chiffre absolu avec une majorité de tumeurs de stade III [28]. En ce qui concerne le sous-groupe des tumeurs de stade III, la survie globale à 5 ans est de 72,9% vs 68,3% (HR 0.80 (IC 95% 0.66-0.98 ; p=0.029) en cas de traitement par FOLFOX4 ou LV5FU2 respectivement [44]. L'étude C07 du NSAPBP a confirmé l'intérêt de l'oxaliplatine en association avec le schéma hebdomadaire du Roswell Park en montrant une amélioration de 6,2% de la survie sans maladie (DFS) à 3 ans [30].

Les combinaisons associant Irinotécan et 5FU n'ont pas démontré aussi clairement leur efficacité dans trois où elles ont été testées : le protocole IFL est toxique et n'augmente pas la survie sans récurrence [32] ; le protocole LV5FU2-Irinotécan, utilisé dans les stades III à haut risque (N2, T4, perforation...), et comparé au protocole LV5FU2, n'a pas montré d'avantage en survie sans récurrence (essai ACCORD 02-FFCD 9802) [33]. Cependant l'essai PETACC 3 qui a testé le protocole LV5FU2-Irinotécan comparé au protocole LV5FU2 dans les stades III (et les stades II dans le cadre de l'étude associée V 307) a montré un bénéfice non significatif en survie sans maladie incluant les seconds cancers non colo-rectaux (DFS pour les stades III, objectif principal de l'essai p=0,091) mais significatif pour la survie sans maladie n'incluant pas les seconds cancers non coliques (RFS pour les stades III, objectif secondaire de l'essai ; p=0,045), ce qui correspondait à la définition de la DFS utilisée dans l'essai MOSAIC [34].

La chimiothérapie adjuvante à base de 5FU pour des patients sélectionnés de plus de 70 ans produit le même bénéfice que pour les patients de moins de 70 ans sans augmentation significative de la toxicité [35]. Cependant, il n'existe pas de données bien documentées au-delà de 80 ans.

3.3.3.4.1. stade III : référence

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

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

3.3.3.4.2. Alternatives

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

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

3.3.3.4.3. essais en cours :

- PETACC 8 (FFCD plus intergroupe EORTC-GI, AIO,...): FOLFOX 4 (6 mois) vs FOLFOX 4 + cetuximab (6 mois) (activé en décembre 2005). Coordinateur : J Taieb, Hôpital Européen Georges Pompidou, 75015 Paris. Cet essai a fait l'objet d'un amendement depuis Septembre 2008 qui stipule que seul les patients ayant eu une résection d'une tumeur sans mutation KRAS pourront être inclus.

3.3.3.5. Protocoles de chimiothérapie



Thésaurus National de Cancérologie

Version :29/04/2009

FUFOL = acide folinique 200 mg/m²/j ou acide l-folinique 100 mg/m²/j en bolus IV de 10 min, puis 5FU 375 mg/m²/j en perfusion de 30 min dans 250 ml de G 5 % de J1 à J5 tous les 28 jours.

Option : augmentation du 5FU à 400 mg/m² si bonne tolérance du premier cycle .

FUFOL faible = acide folinique 20 mg/m²/j ou acide l-folinique 10 mg/m²/j en bolus IV de 10 min, puis 5FU 425 mg/m²/j en bolus IV de 3 min dans du sérum physiologique de J1 à J5 tous les 28 jours.

Option : diminution du 5FU à 375 mg/m² chez les patients fragiles ou âgés (> 75 ans) pour le premier cycle

LV5FU2 = acide folinique 200 mg/m² (ou l-folinique 100 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %, rincer, puis 5FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 %, puis 5FU 1 200 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5 % dans infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse-seringue portable ; à J2, clamber infuseur de H24 à H26 pour passer AF en 2H et 5FU bolus idem à J1 ; tous les 14 jours.

LV5FU2 simplifié = acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5%, rincer puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5%

puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5% par infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml / h), pompe ou pousse seringue portable.

FOLFOX 4 = oxaliplatine (Eloxatine[®]) + LV5FU2. Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide.folinique au J1 du LV5FU2 toutes les 2 semaines (12 cycles)

FOLFOX 4 simplifié = oxaliplatine (Eloxatine[®]) + LV5FU2 simplifié. Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5% en Y de l'acide.folinique au J1 du LV5FU2 toutes les 2 semaines (12 cycles)

Capécitabine (Xéloda[®]) = 2500 mg/m²/j (1250 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (8 cycles=24 semaines)

Tégafur-uracile (UFT[®]) = 300 mg/m² de Tégafur en 3 prises (de 3 à 6 gél/j en fonction de la surface corporelle), associé à 90mg/j d'acide folinique, en 3 prises. (ex : Osfolate[®] ou Folinoral[®], qél à 25 et 5mq,

Lederfoline cp à 15mg). Traitement pendant 4 semaines sur 5.

3.4. Surveillance après traitement curatif

Modifié le : 08/04/2009

3.4.1. Chez les patients capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie :

3.4.1.1. Référence

- *Examen clinique* tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans,
- *Echographie abdominale* ou scanner abdomino-pelvien tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans,
- *Radiographie pulmonaire* ou scanner thoracique annuel pendant 5 ans,
- *Coloscopie* (selon les [RPC](#)): En cas d'ATCD personnel de cancer colorectal:
 - Si incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention à faire dans les 6 mois post-opératoire (accord professionnel), puis à 2-3 ans, puis à 5 ans, si elle est normale.
 - Si complète et de bonne qualité en pré-opératoire, elle sera refaite à 2-3 ans puis à 5 ans si elle est normale (*niveau de la recommandation : grade B*).
 - Après 3 coloscopies normales, le rythme de surveillance peut être espacé. Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue (accord professionnel).
 - En cas de découverte d'adénome se reporter aux RPC
 - Si HNPCC contrôle tous les 2 ans avec coloration vitale (recommandation SFED).
 - Si PAF contrôle endoscopique du réservoir après anastomose iléo-anale tous les 2 ans (1 fois par an en cas d'anastomose iléo-rectale) (recommandation SFED).

3.4.1.2. Alternatives

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

3.4.2. Après traitement palliatif

- cf chapitre Cancer du Côlon métastatique

3.4.3. Dépistage d'autres cancers

3.4.3.1. Chez les apparentés au premier degré d'un malade atteint d'un cancer colorectal avant 60 ans ou de deux personnes atteintes quel que soit leur âge:

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

3.4.3.2. HNPCC (syndrome de Lynch)

Critères d'Amsterdam II (ou Bethesda) voir chap II-B

Si critères d'Amsterdam complets (ou incomplets et phénotype RER+) => consultation d'oncogénétique après information et accord du patient

- coloscopie tous les 2 ans dès l'âge de 20-25 ans ou 5 ans avant l'âge de diagnostic le plus précoce dans la famille.
- gastroscopie tous les 1 ou 2 ans en cas de cancer gastrique dans les antécédents familiaux (avis d'experts).
- examen gynécologique annuel après l'âge de 30 ans, avec échographie endovaginale et frottis.

3.4.3.3. Polypose adénomateuse familiale avec caractérisation de la mutation du gène APC :

3.4.3.3.1. si la mutation est retrouvée :

- rectosigmoïdoscopie annuelle à partir de la puberté.
- duodénoscopie avec latéroscope et biopsie de la papille :
- tous les ans si adénome
- tous les 2 ans si normal.

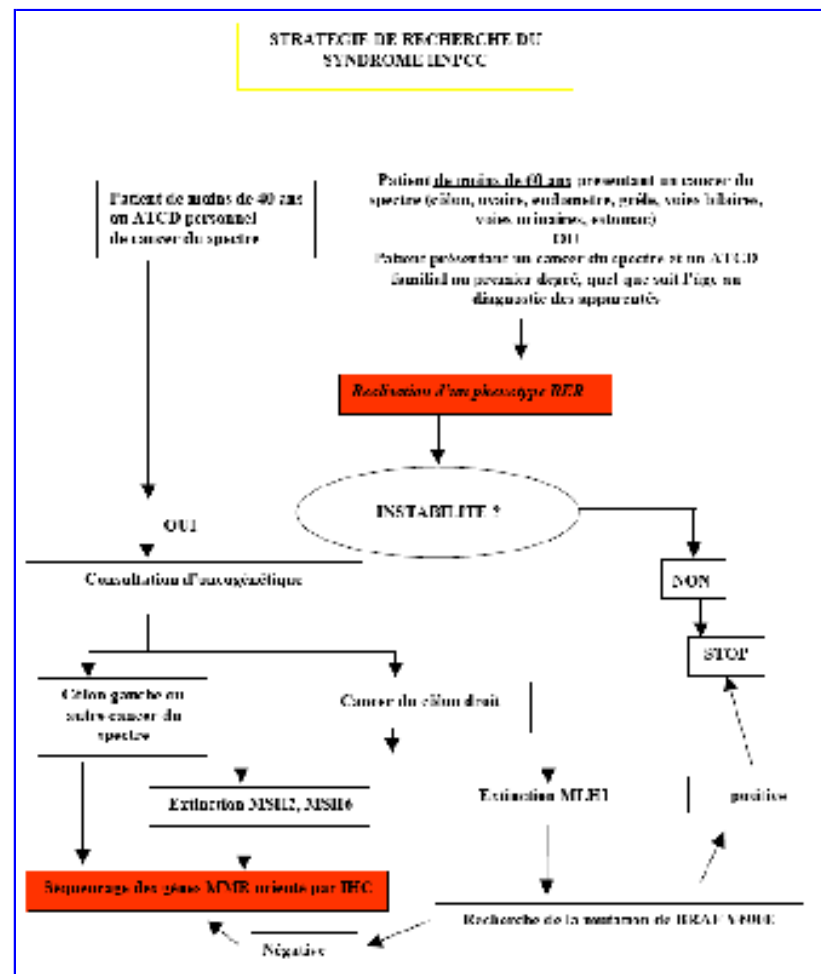
3.4.3.3.2. si la mutation n'est pas retrouvée :

- dépistage => population générale

remerciements aux relecteurs : Pierre Louis Etienne (Clinique Armoricaine, Saint Brieux), Jean-Paul Lagasse (CHR de la Source, Orléans), , Jean-Louis Legoux (CHR de la Source, Orléans), Yann Parc (CHU Saint Antoine, Paris).

3.5. Annexe 1 : Algorithme de recherche pour HNPCC

Modifié le : 07/12/2006



3.6. Annexe 2 : Algorithme chimiothérapie

Modifié le : 14/04/2009

Version :29/04/2009



Chapitre : 3

Cancer du côlon

Référence bibliographique

Thésaurus National de Cancérologie

Version :29/04/2009

1. Conférence de Consensus. Conclusions et recommandations du jury. Texte de Consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Gastroenterol Clin Biol 1998;22 : S275-88.
2. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, Haller DG. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of Intergroup Trial INT-0089. J Clin Oncol 2003; 21:2912-2919.
3. TNM classification of malignant tumours. UICC 6 th edition 2002. Sobin LH and Wittekind C ed. New York:Wiley-Liss;2002.
4. bis AJCC Cancer Staging Manual, 6 th ed. New York (NY): Springer; 2002.
5. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1420-1425.
6. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. Gastroenterol Clin Biol 2003 ; 27, HS2 : B14-B15.
7. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. Gut 2002; 51:65-69.
8. Buyse M, Piedbois P. Should DUKES'B patients recieve adjuvant therapy ? A statistical perspective ; Sem Oncol 2001 ; 1 , suppl 1 : 20-24.
9. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). J Clin Oncol 1999; 17:1349-1355.
10. Meta-Analysis Group of the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. J Clin Oncol 2004; 22:484-492.
11. Erlichman C, Marsoni S, Seitz JF, Skillings J, Shepard L, Zee B, et al International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. J Clin Oncol 1999; 17:1356-1363.
12. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 22:1797-1806.
13. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care's Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. J Clin Oncol 2004; 22:3395-3407.
14. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study.Lancet.the lancet Volume 370, Issue 9604, 15 December 2007 Pages 2020-2029
15. Hickish T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Bonetti A, Clingan P et al. Stage II patients in the "MOSAIC" trial evaluating oxaliplatin/5FU/LV as adjuvant treatment of colon cancer: a subpopulation analysis(abstract 284P). Ann Oncol 2004; 15 (suppl 3): iii76
16. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol

- 2004; 22:3408-3419.
17. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kroning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schuller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2696-2704.
18. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, Seay TE, Giguere JK, Marshall ME, Jacobs AD, Colman LK, Soran A, Yothers G, Wolmark N. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059-2064.
19. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S, Torri V, Mosconi P, Grilli R, et al. GIVIO-SITAC 01 : a randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma -- Long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. *Cancer* 1998 ; 82:2135-44.
20. IMPACT investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995 ; 345:939-44.
21. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, Mancini S, Armenio S, Tanzini G, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994 ;106:899-906.
22. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997 ;15:246-50.
23. Moertel CG, Fleming TR, Mac Donald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
24. QUASAR Collaborative Group. Comparison on fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer : a randomised trial. *Lancet* 2000 ; 355 : 1588-1596.
25. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, Mayer RJ. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer : final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8671-8
26. André T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. For the GERCOR Group, Paris France. Bimonthly Regimen of 5-Fluorouracil and Leucovorin (LV5FU2) as Adjuvant Therapy in Stage II and III Côlon Cancer: 4-Year Results of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2003, 21:2896-903.
27. André T, Quinaux E, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Updated results at 6 year of the GERCOR C96.1 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFufol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients (abstr 3576). *J Clin Oncol* 2005; 23 (Sup 16S): 251s
28. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment of colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351.
29. C. Twelves, W. Scheithauer, J. McKendrick, M. Nowacki, J. Seitz, G. Van Hazel, A. Wong, E. Diaz-Rubio, F. Gilberg, J. Cassidy. Capecitabine versus 5-FU/LV in stage III colon cancer: Updated 5-year efficacy data from X-ACT trial and preliminary analysis of relationship between hand-foot syndrome (HFS) and efficacy. A 274, ASCO GI 2008.
30. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G,

- Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 2007 Jun 1;25(16):2198-204. Epub 2007 Apr 30
31. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. J Clin Oncol. 2009 Feb 20;27(6):872-7. Epub 2009 Jan 5.
32. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, Fields AL, Mayer RJ. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. J Clin Oncol. 2007 Aug 10;25(23):3456-61
33. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, Bugat R, Mineur L, Viret F et al. A phase III trial of LV5FU2 + CPT-11 vs LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNLCC Accord02/FFCD9802) (abstract 3502) . J Clin Oncol 2005;23 (Sup 16S):246s.
34. Van Cutsem E, Labianca R, Hossfeld D, Bodoky G, Roth A, Aranda E.B. et al. Randomized Phase III Trial Comparing Infused Irinotecan/5-Fluorouracil (5-FU)/ Folinic Acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in Stage III Colon Cancer Patients (PETACC-3; V307) (abstract 8) . J Clin Oncol 2005 ;23 (Sup 16S): 3s.
35. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med. 2001;345:1091-7.
36. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, Serfaty L, Flejou JF, Tiret, Parc R. Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. Gut 2004; 53:371-375.
37. D. J. Sargent, S. Marsoni, S. N. Thibodeau, R. Labianca, S. R. Hamilton, V. Torri, G. Monges, C. Ribic, A. Grothey, S. Gallinger. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. Clin Oncol 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4008)
38. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003; 349:247-257.
39. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Pignatelli C, Purdie CA, Piris J, Morris R, Harrison DJ, Paty PB, Culliford A, Romans KE, Montgomery EA, Choti MA, Kinzler KW, Vogelstein B. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. Lancet 2002 ; 359 : 219-225.
40. Wang Y, Jatkoa T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J, McLeod HL, Atkins D. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. J Clin Oncol 2004 ; 22 : 1564-1571.
41. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoue F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pages F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. Science 2006 ; 313 : 1960-1964.
42. A. Carrato, C. Köhne, L. Bedenne, I. Popov, O. Bouche, E. Gaspar, P. Rougier, U. Schubert, F. Biertz, H. Becker, for AIO/CAO, FFCD, TTD, EORTC. Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study. J Clin Oncol, 2006 ASCO ; 24 (18S) : 3563

43. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.
44. A. de Gramont, C. Boni, M. Navarro, J. Tabernero, T. Hickish, C. Topham, A. Bonetti, P. Clingan, C. Lorenzato, T. André. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: Updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4007.
45. D. J. Sargent, S. Marsoni, S. N. Thibodeau, R. Labianca, S. R. Hamilton, V. Torri, G. Monges, C. Ribic, A. Grothey, S. Gallinger. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 4008)