

UN PARTENARIAT DE :

Groupe d'étude en oncologie du québec
(GEOQ)

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

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

ALGORITHMES D'INVESTIGATION,
DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

CANCER DU RECTUM

Mai 2016



ALGORITHMES D'INVESTIGATION,
DE TRAITEMENT ET DE SUIVI

CANCER DU RECTUM

Mai 2016

MISE À JOUR (MARS 2015)
RÉVISION INTERNE ET ADOPTION
COMITÉ DE L'ÉVOLUTION DES PRATIQUES EN ONCOLOGIE (CEPO)

Rédaction et coordination

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

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

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

Rédaction et coordination (2013)

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

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

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

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

DÉPÔT LÉGAL

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016

ISBN : 978-2-550-75700-9 (PDF)

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

© Gouvernement du Québec, 2016

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

Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger, Stéphanie Goulet, Mélanie Morneau et Hugo Garneau. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2016 286 p.

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

DIRECTION

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

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

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

MEMBRES

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

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

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

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^{me} Vanessa Dufour, Ph. D., professionnelle scientifique, UEC (INESSS)

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

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

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

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

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du Programme de gestion thérapeutique des médicaments

D^r Ari Meguerditchian, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôpital-Dieu de Québec (CHU de Québec)

M^{me} Marie-Christine Paquin, professionnelle scientifique, UEC (INESSS)

D^r Raghu Rajan, hématologue et oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

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

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

Design graphique : Anne Delson, Kanaal Design Communication Inc.

Infographie : Amanda Jekums

Révision linguistique : Révision Littera Plus

Soutien documentaire : Micheline Paquin, tech. doc.

ALGORITHMES D'INVESTIGATION, DE TRAITEMENT ET DE SUIVI CANCER DU RECTUM V.2016

Modifications depuis septembre 2013.

Algorithme

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

Dépistage (Recommandations pour la pratique clinique)

- Dépistage (Donnés probantes et discussion)

Pathologie (Recommandations pour la pratique clinique)

- Rapport de pathologie sur la pièce chirurgicale
- Envahissement lymphovasculaire
- Tests de biologie moléculaire: Détermination du statut du gène RAS
Recommandations pour la pratique clinique, Donnés probantes et discussion

Radiothérapie et chimioradiothérapie néoadjuvante

(Recommandations pour la pratique clinique)

- Approches de radiothérapie néoadjuvante vs radiothérapie adjuvante
- Radiothérapie 25 Gy en 5 fractions vs chimioradiothérapie néoadjuvante
- Radiothérapie avec modulation d'intensité (intensity-modulated radiotherapy [IMRT])
- Ajout d'oxaliplatine au 5-FU ou à la capécitabine lors de la chimioradiothérapie néoadjuvante
- Curiethérapie
- Chimiothérapie d'induction pré-(chimio) radiothérapie
- Surimpression (*boost*)

Chimiothérapie adjuvante (Recommandations pour la pratique clinique)

- Chimiothérapie adjuvante lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante n'est pas utilisée
- Choix du protocole de chimiothérapie adjuvante

Chirurgie post-traitement néoadjuvant (Recommandations pour la pratique clinique)

- Étendue de la chirurgie postchimioradiothérapie néoadjuvante

Métastases hépatiques résécables et non résécables

(Recommandations pour la pratique clinique)

- Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)

Thérapies systémiques à visée palliative (Recommandations pour la pratique clinique)

- Médicaments remboursés
 1. Liste des médicaments, RAMQ
 2. Liste des médicaments fournis en établissement
- Utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement des métastases
- Approche « STOP and GO »
- Traitement de deuxième intention : ajout d'un agent biologique à la chimiothérapie
- Traitement systémique de troisième intention (KRAS de type sauvage)
- Régorafénib

Suivi des cancers colorectaux (Recommandations pour la pratique clinique)

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

Protocoles de chimiothérapie

- Protocoles les plus fréquemment utilisés

TABLE DES MATIÈRES

Introduction

Algorithmes

- 1.1 Algorithmes/trajectoires d'investigation, de traitement et de suivi:
Cancer du rectum
- 1.2 Algorithme général
- 1.3 Maladie localisée, opérable
- 1.4 Métastases synchrones, résécables
- 1.5 Métastases synchrones, potentiellement résécables
- 1.6 Métastases métachrones, résécables
- 1.7 Métastases métachrones, potentiellement résécables
- 1.8 Maladie métastatique ou avancée, inopérable
- 1.9 maladie métastatique ou avancée, inopérable, RAS WT (1/2)
- 1.10 Maladie métastatique ou avancée, inopérable, RAS WT (2/2)
- 1.11 maladie métastatique ou avancée, inopérable, RAS muté

Recommandations pour la pratique clinique

- 2.1 Dépistage
- 2.2 Pathologie
- 2.3 Imagerie
- 2.4 Radiothérapie et chimioradiothérapie néoadjuvantes
- 2.5 Chirurgie du cancer du rectum primaire
- 2.6 Chimiothérapie adjuvante

1	2.7 Récidive locale	29
5	2.8 Métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables	30
6	2.9 Radiothérapie palliative	34
7	2.10 Thérapies systémiques à visée palliative	35
8	2.11 Suivi et imagerie	38
9	Données probantes et discussion	40
10	3.1 Dépistage	41
11	3.2 Pathologie	53
12	3.3 Imagerie	78
13	3.4 Radiothérapie et chimioradiothérapie néoadjuvantes	84
14	3.5 Chirurgie du cancer du rectum primaire	104
15	3.6 Chimiothérapie adjuvante	125
16	3.7 Récidive locale	143
17	3.8 Métastases hépatiques résécables ou potentiellement résécables	151
18	3.9 Radiothérapie palliative	189
19	3.10 Thérapies systémiques à visée palliative	191
21	3.11 Suivi et imagerie	221
22	Protocoles de chimiothérapie	233
25	Annexe	235
27	Références	240



INTRODUCTION

Utilisation du document

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

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

Code de couleur

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

Objectifs du projet

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

Méthodologie

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

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

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

INTRODUCTION

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

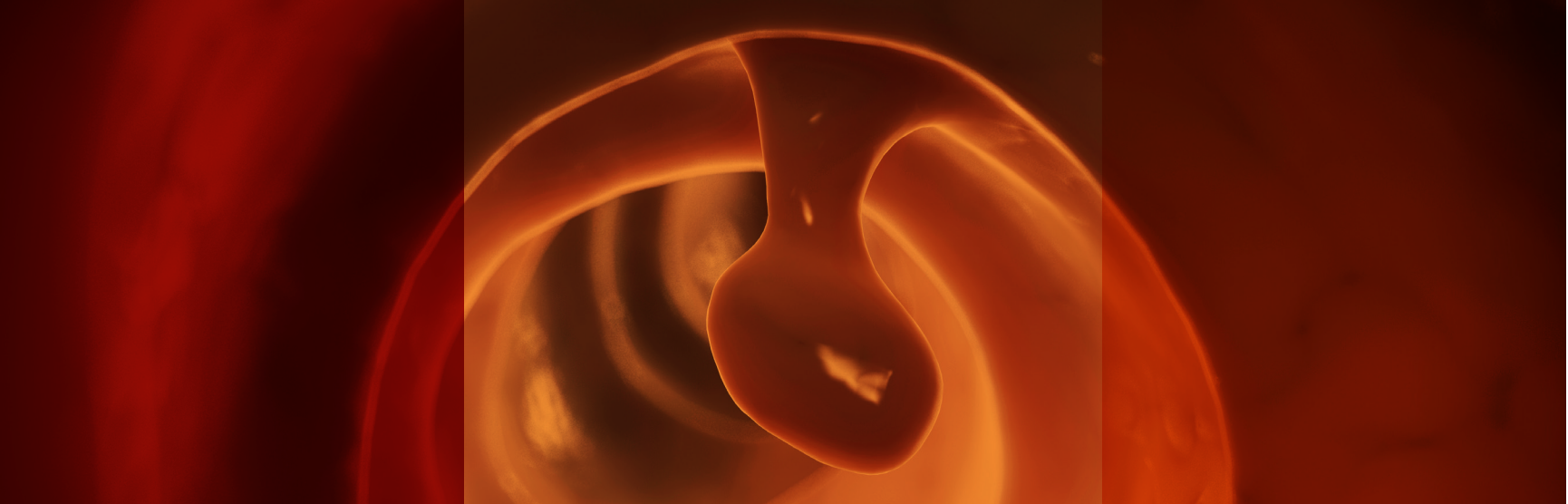
ANNEXE

RÉFÉRENCES

.....

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

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



ALGORITHMES

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

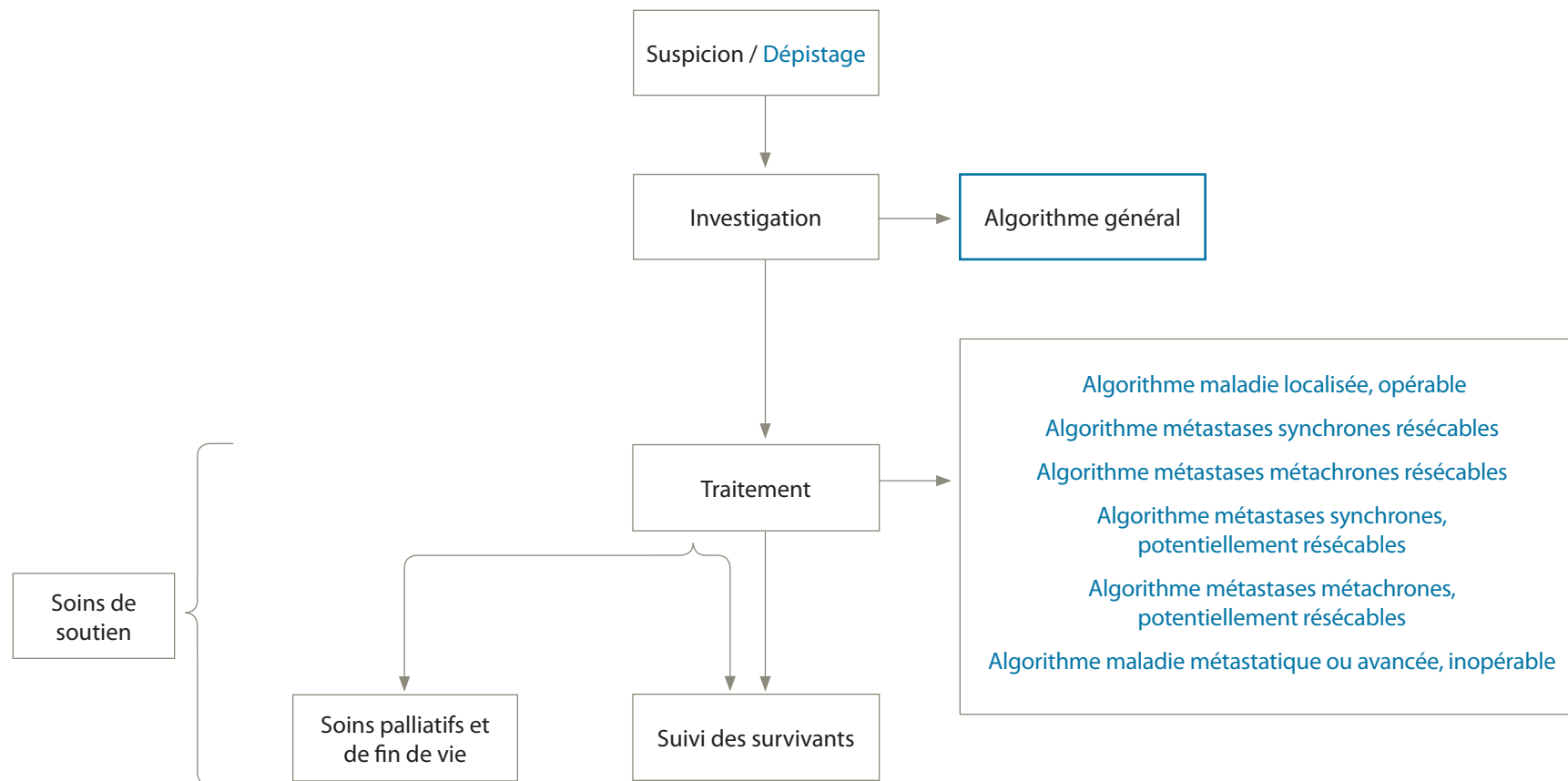
PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.1

ALGORITHMES/TRAJECTOIRES D'INVESTIGATION, DE TRAITEMENT ET DE SUIVI: CANCER DU RECTUM



Soins palliatifs : soins destinés aux patients (et à leur famille) qui font face à une maladie mortelle.

Soins de soutien : soins destinés aux patients (et à leur famille) en réponse au traitement suivi ou à la maladie (traitement curatif ou palliatif).

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

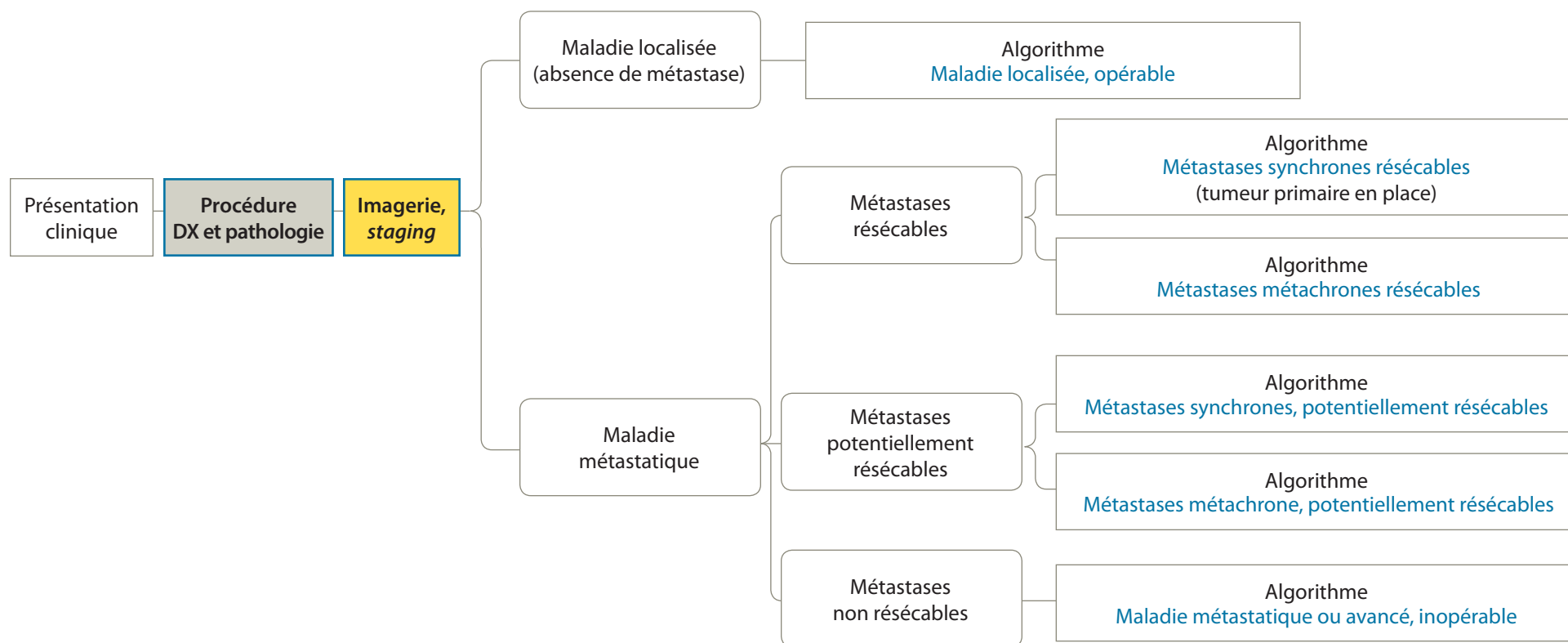
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.2 ALGORITHME GÉNÉRAL



ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

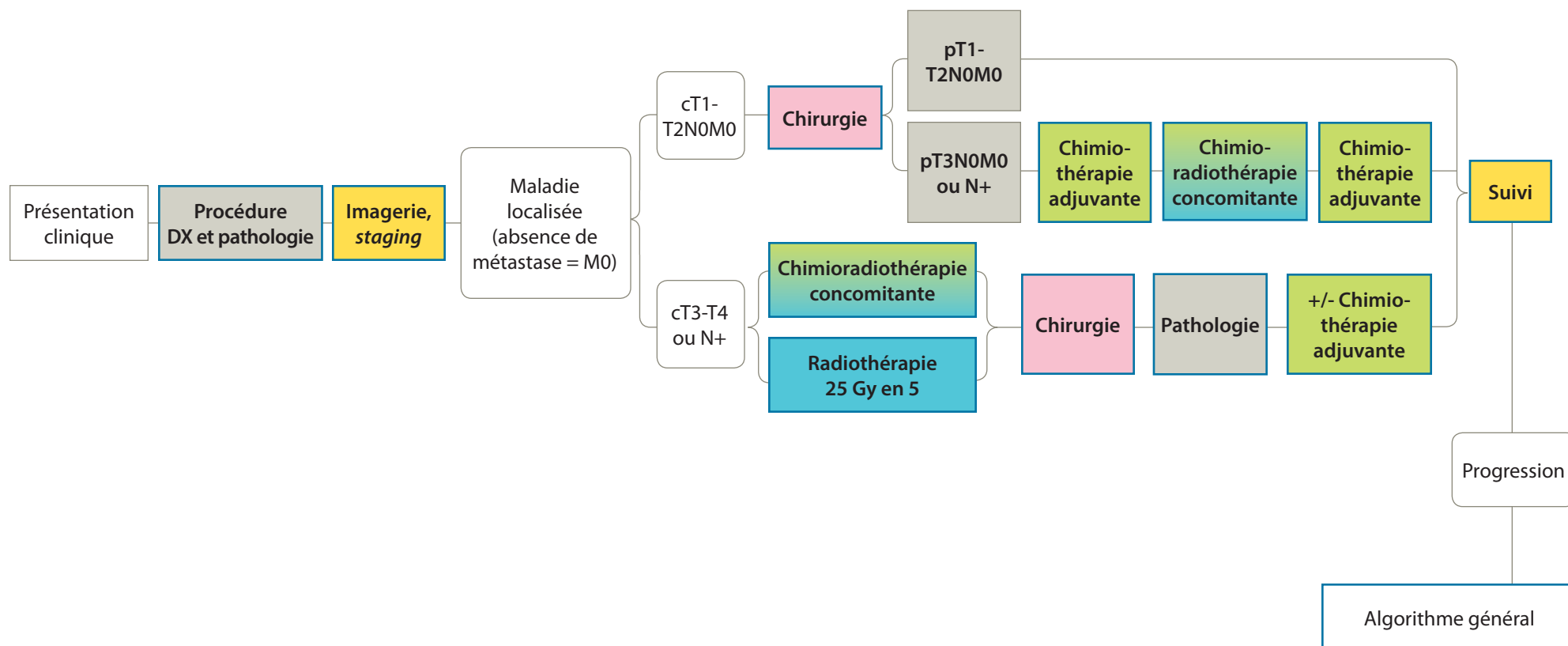
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.3 MALADIE LOCALISÉE, OPÉRABLE



ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

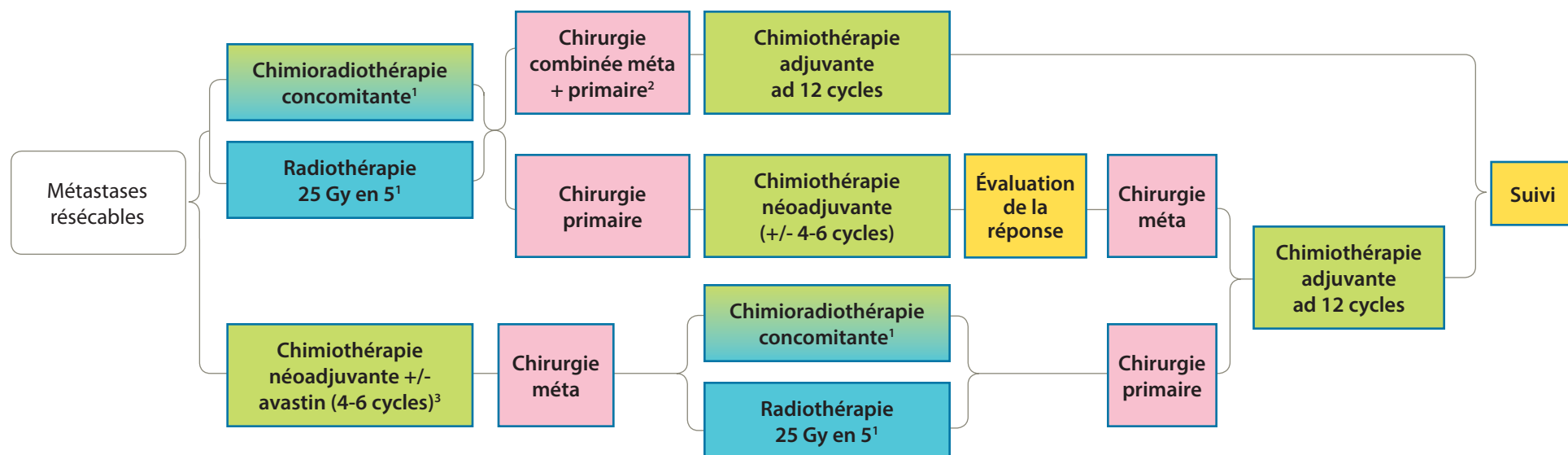
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.4 MÉTASTASES SYNCHRONES, RÉSÉCABLES



1. Favoriser la chimioradiothérapie dans les situations suivantes : régression tumorale souhaitée, envahissement tumoral compromettant la marge radiaire, stade T4, localisation de la tumeur au tiers inférieur du rectum.

2. Possibilité d'opérer en deux temps.

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

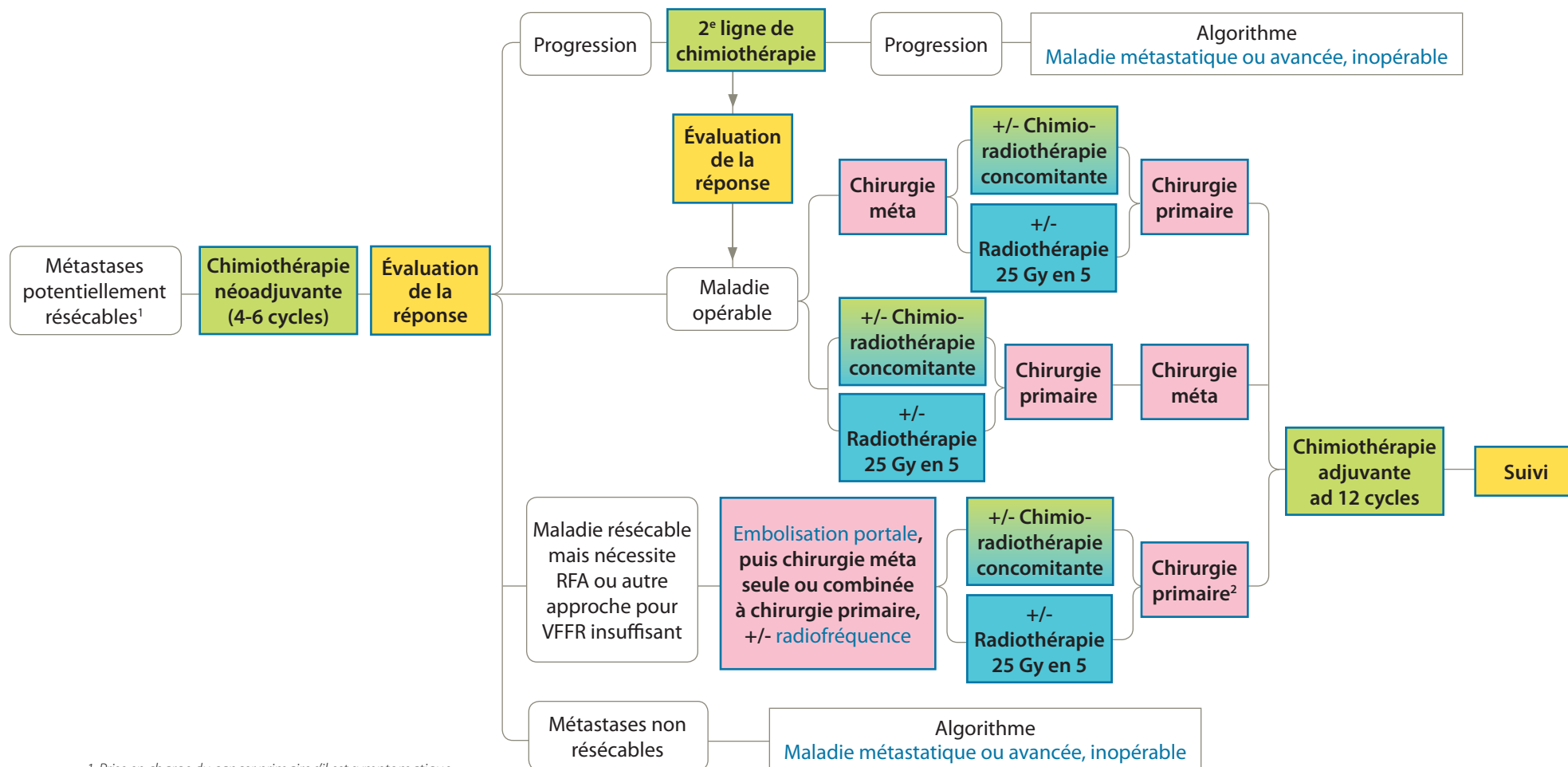
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.5 MÉTASTASES SYNCHRONES, POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES



1. Prise en charge du cancer primaire s'il est symptomatique.

2. Si chirurgie des métastases et du cancer primaire en deux temps.

ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

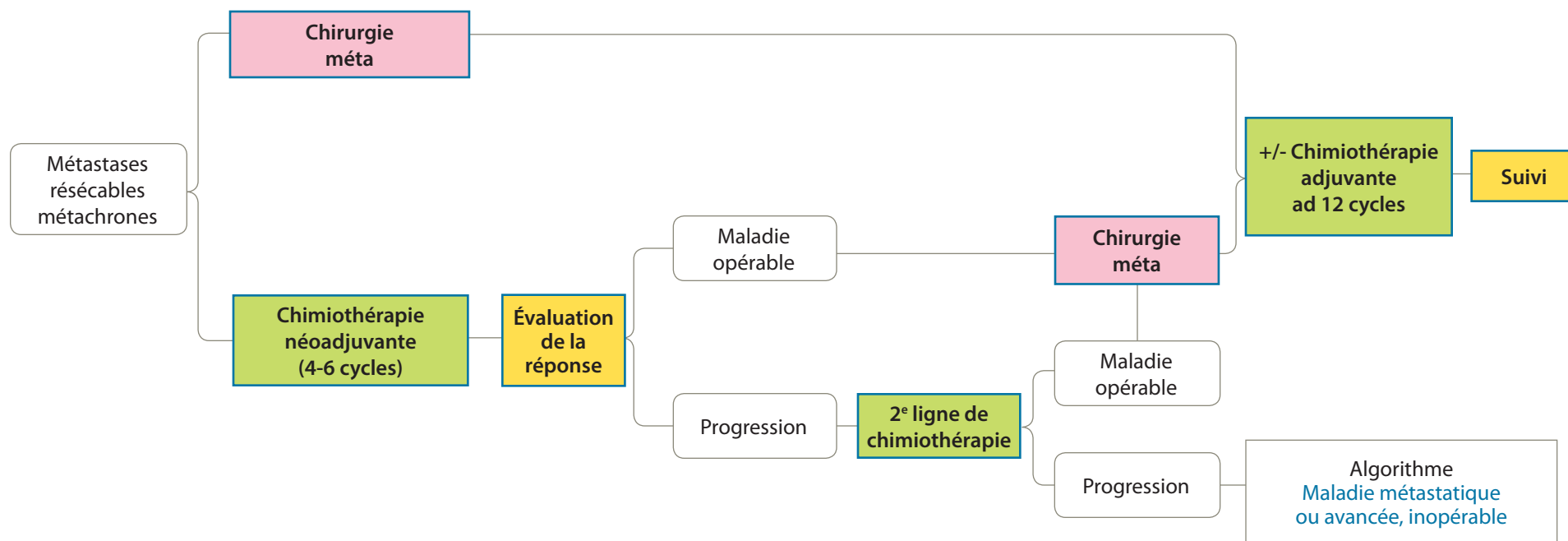
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.6 MÉTASTASES MÉTACHRONES, RÉSÉCABLES



ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

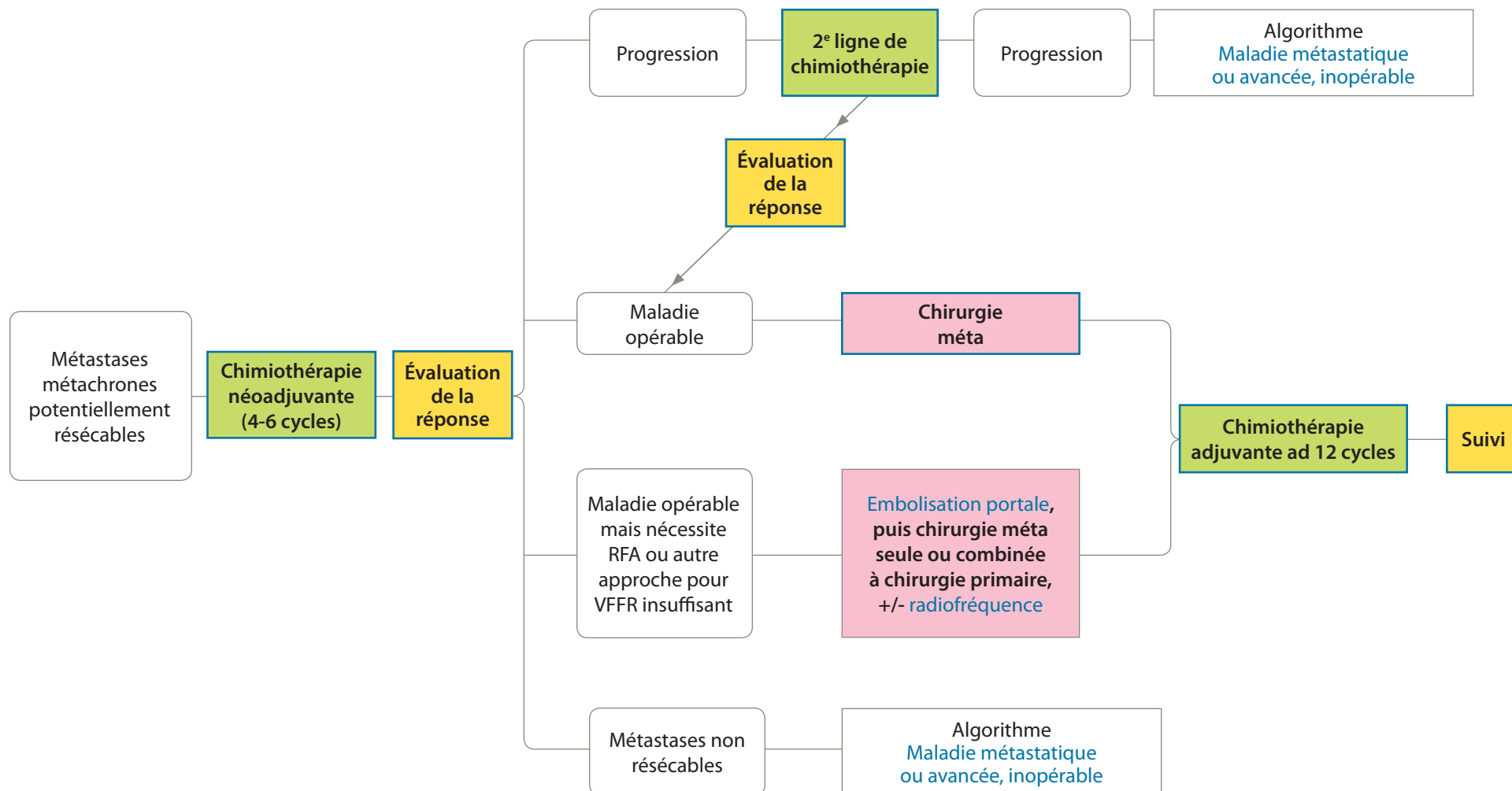
PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.7

MÉTASTASES MÉTACHRONES, POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES



ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

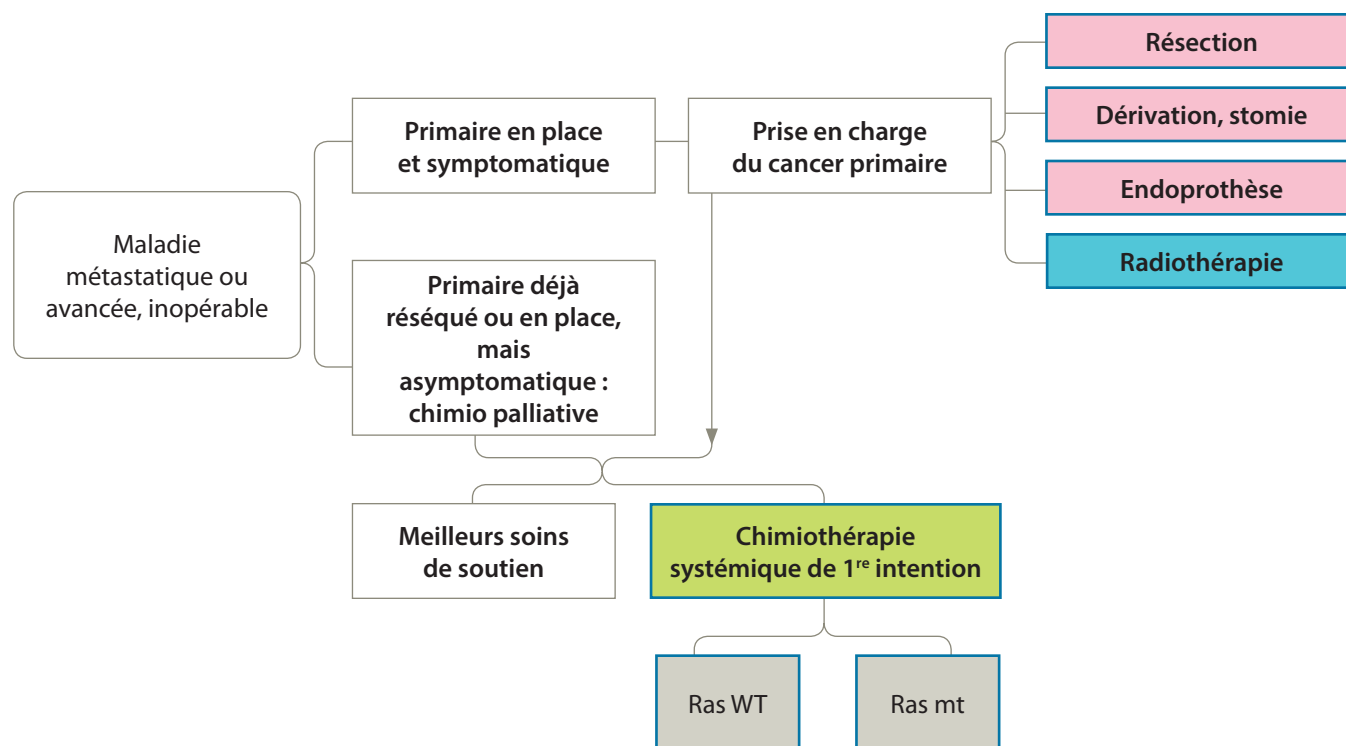
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.8 MALADIE MÉTASTATIQUE OU AVANCÉE, INOPÉRABLE



ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

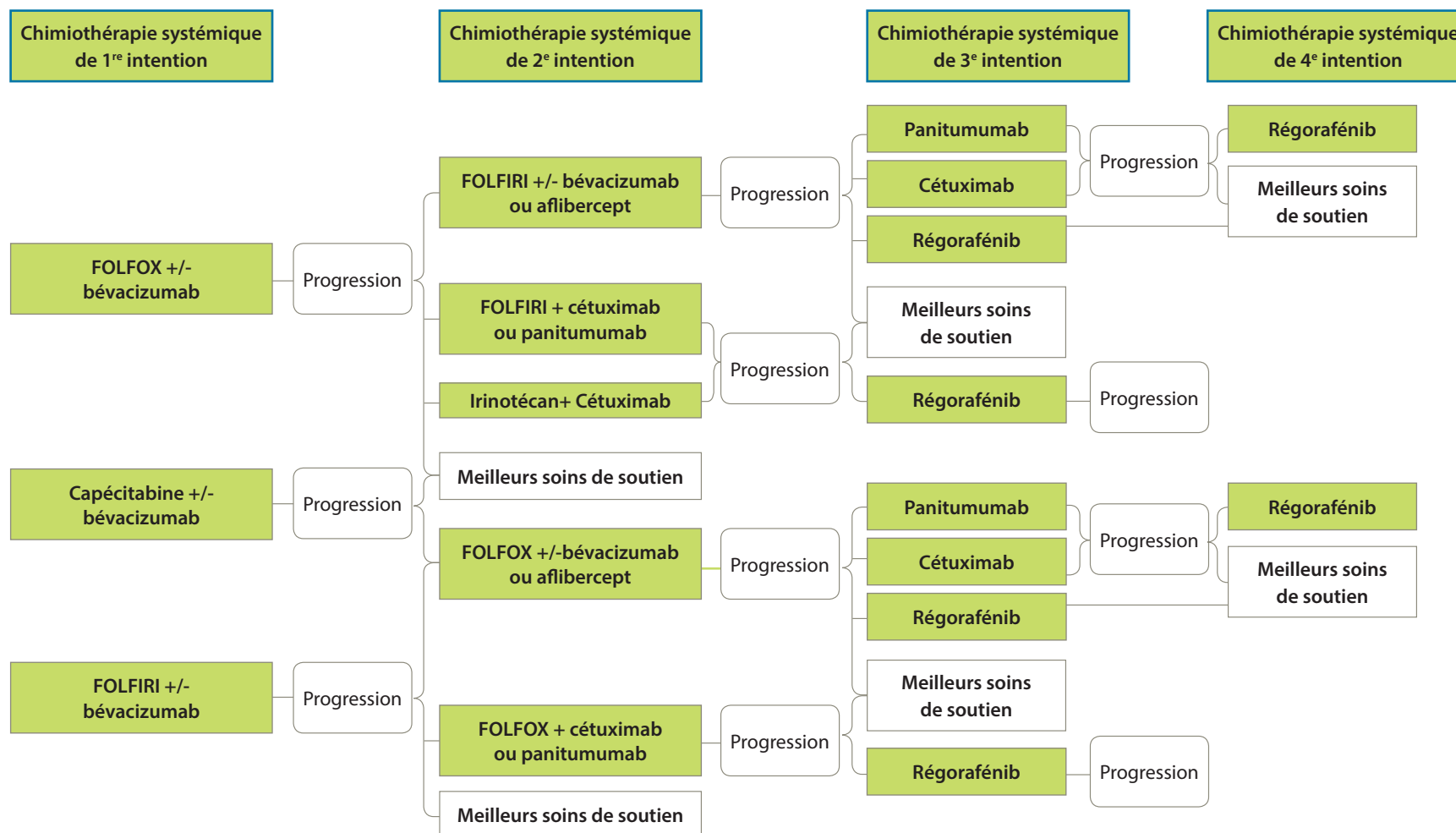
DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

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



ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

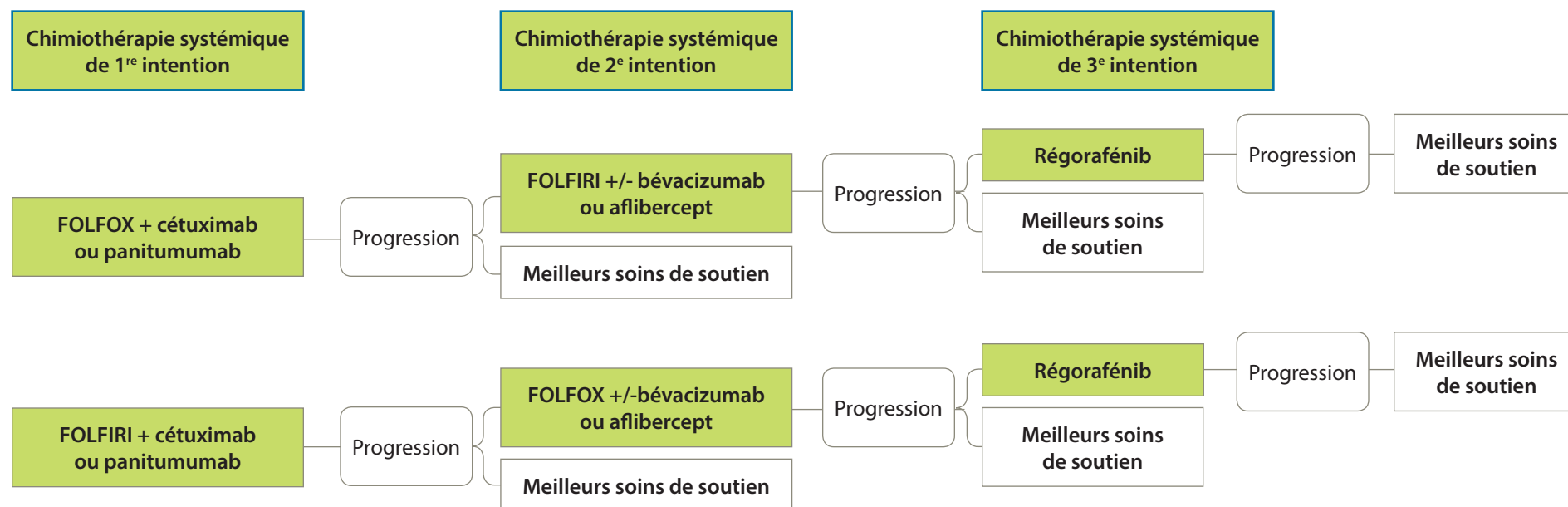
PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.10

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



ALGORITHMES

RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

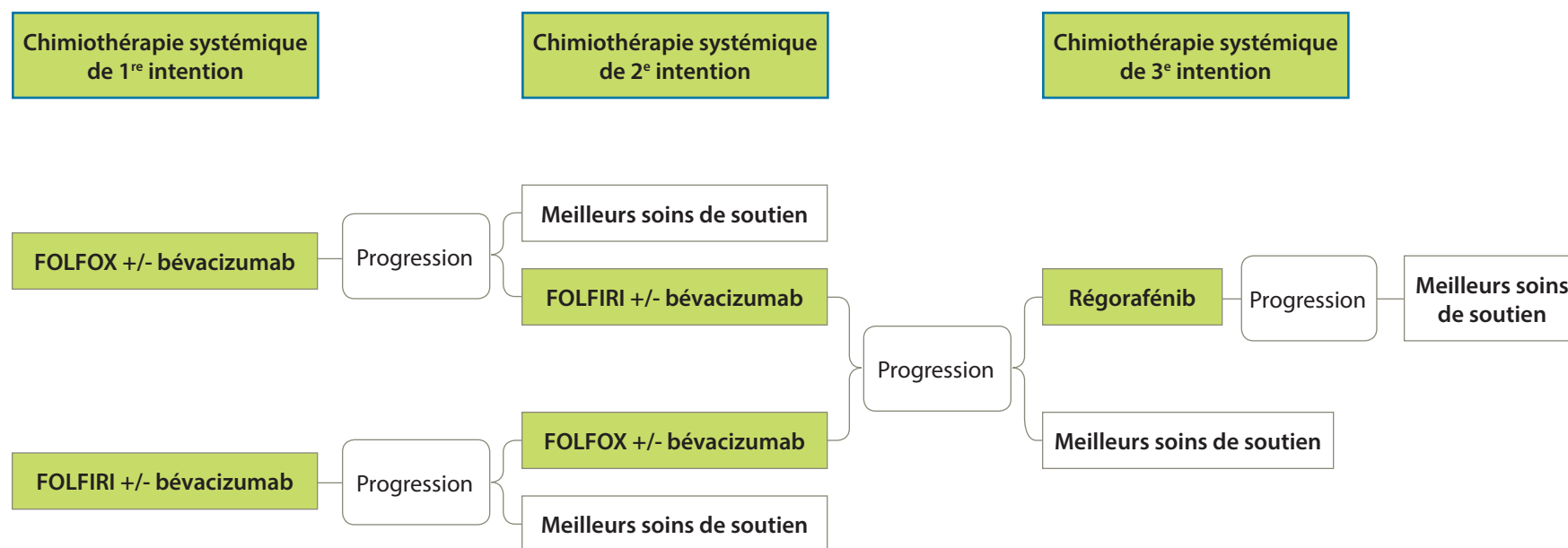
PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

ANNEXE

RÉFÉRENCES

1.11

**MALADIE MÉTASTATIQUE OU AVANCÉE,
INOPÉRABLE, RAS MUTÉ**





RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE

DÉPISTAGE (détails)

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

PATHOLOGIE (détails)**Rapport de pathologie sur la pièce chirurgicale (détails)**

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

- La présence de tumeur résiduelle à la suite d'un traitement néoadjuvant (réponse pathologique post-traitement) doit être rapportée dans le rapport de pathologie du cancer du rectum.
- Le prélèvement de la zone de rétraction séreuse macroscopique doit être fait pour une évaluation histologique afin de préciser le stade T.

Technique de pathologie (détails)

- Il est essentiel de faire les coupes tangentielles selon Quirke dans les rapports de pathologie du cancer du rectum.
- Il est essentiel de soumettre les marges mésentériques dans une cassette séparée.

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

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

Tests de biologie moléculaire (détails)

- Le statut MMR et l'instabilité des microsatellites doivent être évalués en cas de suspicion du syndrome de Lynch pour les stades II (et idéalement pour les stades III) ainsi que chez les patients présentant un cancer du côlon ayant les caractéristiques pathologiques suggérant la présence d'une déficience en réparation de l'ADN, et ce, au moment du diagnostic primaire. En plus de la confirmation diagnostique de la présence du

syndrome de Lynch, le statut d'instabilité des microsatellites peut être utilisé pour caractériser le grade de certains types histologiques. L'immunohistochimie peut être utilisée pour évaluer la stabilité dans un premier temps. Les techniques de biologie moléculaire peuvent être employées dans le cas de résultats ambivalents obtenus par immunohistochimie.

- La recherche de mutations pour le gène RAS (KRAS et NRAS) doit être faite chez tous les patients ayant un cancer colorectal chez qui un traitement avec un anti-EGFR est considéré. Une analyse du statut de RAS devrait minimalement inclure les codons 12, 13, 61, 117 et 146 du gène KRAS et les codons 12, 13, 59 et 61 de NRAS.
- L'analyse de la mutation du gène BRAF, en conjonction avec l'analyse de l'instabilité des microsatellites ou non, apporte une information additionnelle sur le pronostic, mais elle n'ajoute pour l'instant aucun élément supplémentaire à propos du choix d'un traitement pour le patient.

IMAGERIE (détails)

- L'écho-endoscopie ou l'IRM sont des méthodes complémentaires dans l'évaluation du stade TNM de la tumeur rectale et de son extension, ce qui guide le plan thérapeutique, notamment la nécessité d'une chimioradiothérapie néoadjuvante.
 - Les critères pour évaluer si un ganglion est positif ou non sont la taille et la forme de ce ganglion.
 - Dans le rapport d'IRM, doit être en noir les éléments suivants :
 - la distance minimale de la surface du mésorectum pour toute tumeur de stade T2 ou plus à l'endroit où celle-ci peut être adéquatement évalué ou estimé;
 - l'envahissement endovasculaire;
 - une description des ganglions lymphatiques :
 - tout ganglion lymphatique ou dépôt tumoral ayant une bordure irrégulière, une intensité mixte ou une taille de plus de 8 mm dans l'axe le plus court devrait être rapporté comme « suspect »,
 - une bordure irrégulière et un signal d'intensité mixte sont de meilleurs paramètres à considérer pour la présence de métastases en comparaison avec la taille.
- La tomographie à émission de positrons ne devrait être utilisée qu'en présence de suspicion de métastases à distance et pour la détection de récurrences tumorales.

**RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE NÉOADJUVANTES
(détails)**

- La RT néoadjuvante est indiquée pour le traitement des patients atteints d'un cancer du rectum de stades T3-4 ou N+.

Approches de radiothérapie néoadjuvante vs adjuvante (détails)

- L'approche de RT néoadjuvante est préférée à celle de RT adjuvante pour le traitement du cancer du rectum, et ce, sans égard à localisation de la tumeur.
- Certaines circonstances peuvent justifier l'approche favorisant la chirurgie d'abord et la CRT adjuvante ensuite, notamment :
 - lorsque la chirurgie est jugée urgente;
 - dans les cas où le stade clinique ne justifie pas une RT néoadjuvante, mais où le stade pathologique indique qu'une RT néoadjuvante aurait été préférable.

**Ajout ou non d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie
(détails)**

- La CRT néoadjuvante est plus efficace que la RT néoadjuvante seule en fractionnement conventionnel en matière de contrôle local et de réponse pathologique.

**Radiothérapie 25 Gy en 5 fractions vs chimioradiothérapie en
traitement néoadjuvant (détails)**

- La RT 25/5 néoadjuvante et la CRT néoadjuvante sont toutes deux des options valables pour le traitement du cancer du rectum localement avancé. Globalement, les deux approches entraînent des résultats de contrôle local et de survie sans maladie et globale similaires.
- La CRT néoadjuvante est préférée à la RT 25/5 néoadjuvante dans les situations suivantes :
 - lorsqu'une régression tumorale est souhaitée avant la résection chirurgicale;
 - dans les cas où l'envahissement par la tumeur compromet la marge radiaire;
 - pour le traitement des tumeurs de stade T4, dans l'intention de diminuer le risque de résection incomplète;
 - dans les cas de tumeurs rectales localisées au tiers inférieur du rectum (des données probantes suggèrent la prudence quant à l'utilisation de la RT 25/5 néoadjuvante dans une telle situation).

- Il n'y a actuellement pas de données probantes directes favorisant l'utilisation de la CRT néoadjuvante plutôt que de la RT 25/5 néoadjuvante pour augmenter la probabilité de préserver les sphincters à la chirurgie.
- La toxicité précoce de la CRT néoadjuvante est plus importante que celle de la RT 25/5 néoadjuvante, mais la toxicité tardive n'est pas différente entre les deux approches. Les deux approches sont également associées à des résultats similaires en matière de qualité de vie et de préservation des fonctions sexuelles.
- Les experts du Québec utilisent plus souvent la CRT néoadjuvante dans leur pratique (rencontre consensus de 2012).

Chimiothérapie concomitante à la radiothérapie (détails)

- Pour le traitement par CRT néoadjuvante, la CT standard administrée de façon concomitante à la RT est le 5-FU en perfusion continue.
- La capécitabine est considérée comme non inférieure au 5-FU.
- L'ajout d'oxaliplatine au 5-FU ou à la capécitabine, lors du traitement par CRT néoadjuvante, n'est actuellement pas recommandé. L'oxaliplatine cause plus de toxicité et n'apporte pas d'avantages en ce qui concerne la réponse tumorale. De plus, aucun résultat de contrôle local et de survie n'a été publié sur le sujet jusqu'à maintenant.

Radiothérapie avec modulation d'intensité (IMRT) (détails)

- L'utilisation de l'IMRT pour le traitement du cancer du rectum est encore au stade expérimental et ne constitue actuellement pas un standard de pratique.

Curiethérapie (détails)

- La curiethérapie n'est pas recommandée comme option principale de radiothérapie pour le traitement curatif du cancer du rectum en dehors des protocoles de recherche.
- La curiethérapie peut être utilisée comme traitement à visée palliative. Voir la section [Radiothérapie palliative](#).

Chimiothérapie d'induction pré-(chimio) radiothérapie néoadjuvante (détails)

- La chimiothérapie d'induction pré-(chimio) radiothérapie néoadjuvante n'apporte aucun avantage pour le traitement des tumeurs localement avancées. Cette approche n'est pas recommandée en dehors d'études cliniques.

Surimpression (boost) (détails)

- La surimpression par radiothérapie externe (dose au-delà de 50,4 Gy) n'a pas spécifiquement fait l'objet d'études *randomisées* et n'est pas recommandée d'emblée.
- La surimpression par curiethérapie en ajout à une chimioradiothérapie néoadjuvante n'apporte pas d'avantage oncologique et n'est donc pas recommandée.

Chimioradiothérapie pour le traitement d'une tumeur potentiellement résécable (détails)

- Dans les cas de tumeurs de stade T4 localisées et non résécables, la CRT est une meilleure option que la RT longue pour favoriser la conversion du statut de résécabilité et la résection complète.

CHIRURGIE DU CANCER DU RECTUM PRIMAIRE (détails)**Évaluation de la marge anale (détails)**

- Dans un cancer du rectum, la marge anale est évaluée par le chirurgien par toucher rectal et rectoscopie rigide.
- Dans un contexte néoadjuvant, puisqu'il n'est pas possible de repérer la réflexion péritonéale à l'imagerie pour déterminer si la tumeur est colique ou rectale, le repère qui doit être utilisé est la distance de la tumeur à partir de la marge anale, mesurée par rectoscopie rigide.
- De façon générale, une tumeur est considérée comme rectale plutôt que colique lorsqu'elle est localisée à 15 cm et moins de la marge anale.
- Une tumeur située dans le bassin selon l'imagerie mais à plus de 15 cm de la marge anale n'est pas considérée comme une tumeur rectale.

Préparation intestinale (détails)

- Pour la chirurgie du cancer du rectum, la préparation intestinale par voie orale n'est pas nécessaire, mais elle peut être considérée en cas d'anastomose basse avec iléostomie de dérivation.

Résection abdomino-périnéale (détails)

- L'envahissement sphinctérien est un critère important pour envisager une résection abdomino-périnéale. Toutefois, d'autres critères doivent également être considérés pour le plan de traitement comme l'état

fonctionnel du sphincter anal et la préférence du patient (risque d'incontinence comparativement aux inconvénients d'une stomie).

Laparoscopie vs chirurgie ouverte (détails)

- Dans les cas de chirurgie du cancer du rectum, l'approche par laparoscopie est équivalente à l'approche ouverte concernant le risque de récurrence à 5 ans. La localisation du rectum dans l'espace confiné du pelvis rend toutefois le niveau de difficulté technique plus élevé comparativement à celui de la laparoscopie pour le cancer du côlon.

Approche néoadjuvante selon le stade clinique (détails)

- Pour une tumeur cT1-T2N0M0 du rectum, une approche néoadjuvante n'est pas recommandée. Un traitement néoadjuvant pourrait être envisagé chez certains patients ayant une tumeur cT2N0M0 lorsque l'objectif est la préservation des sphincters. Par contre, l'utilisation d'une telle approche chez ces patients les expose à une toxicité accrue pour un avantage oncologique qui n'est pas démontré. Il faut d'abord spécifier la hauteur de la tumeur et si elle est antérieure ou postérieure. Chez ces patients, la décision de donner, ou non, un traitement néoadjuvant doit être discutée à la clinique des tumeurs. La participation à des protocoles de recherche clinique est encouragée.
- Pour une tumeur cT3-T4 ou N+ du rectum, une (chimio) radiothérapie néoadjuvante est recommandée.

Excision locale (détails)

- Pour une tumeur cT1N0 du rectum, une excision locale peut être considérée. D'autres critères sont également à examiner pour la prise de décision. Les critères d'admissibilité à l'excision locale pour une tumeur cT1N0 du rectum sont une tumeur bien différenciée, l'absence d'envahissement lymphovasculaire et le recouvrement de moins du tiers de la circonférence. La localisation de la tumeur doit être sous-péritonéale pour le choix de cette approche afin d'éviter le risque de perforation péritonéale. Ces cas devraient être présentés en clinique des tumeurs.

Marges chirurgicales (détails)

- Une marge distale de plus de 2 cm est requise pour être considérée comme négative.
- Une marge chirurgicale distale minimale de plus de 1 cm doit être obtenue pour être considérée comme négative à la suite d'un traitement néoadjuvant.
- Une marge radiaire minimale de plus de 1 mm est requise pour être considérée comme négative.

Chirurgie post-traitement néoadjuvant (détails)

- Pour les tumeurs du tiers inférieur du rectum ou de stade T4, la chirurgie doit être inchangée, peu importe la réponse au traitement néoadjuvant,

et faite selon l'étendue initiale de la maladie. La conservation du sphincter doit être discutée à la suite du traitement.

- L'omission de la chirurgie dans les cas de rémission clinique complète postchimioradiothérapie n'est pas recommandée.

Utilisation d'une endoprothèse (détails)

- En contexte palliatif, l'utilisation d'une endoprothèse pour le traitement de l'obstruction colorectale est une solution de remplacement valable par rapport à la chirurgie. Toutefois, lorsqu'un traitement à visée curative est envisagé, le risque de perforation de 5 % devrait généralement être considéré comme prohibitif en raison du risque de dissémination tumorale et d'aggravation considérable du pronostic.

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE (détails)**Chimiothérapie adjuvante dans un contexte sans (chimio) radiothérapie néoadjuvante (détails)**

- Lorsqu'une approche de traitement par (chimio) radiothérapie (CRT) néoadjuvante n'a pas été utilisée, la chimiothérapie (CT) adjuvante est recommandée pour tous les patients atteints d'une tumeur de stades T3-4 et N+.

Chimiothérapie adjuvante dans un contexte de (chimio) radiothérapie néoadjuvante (détails)

- Lorsqu'une approche de traitement par (C)RT néoadjuvante est utilisée, une CT adjuvante doit être considérée pour les patients atteints d'une tumeur des stades II et III. Les options standards de CT adjuvante sont le 5-FU/LV et le FOLFOX. Pour les patients atteints d'une tumeur de stade ypTN+ (stade III), le FOLFOX est l'option à privilégier.
- Les experts québécois sont divisés à propos des critères à utiliser pour décider de donner ou non une CT adjuvante. Certains favorisent le stade pathologique, d'autres le stade clinique et d'autres encore en prescrivent à tous les patients (rencontre consensus de 2012) :
 - d'après la plupart des études ayant démontré l'avantage de la chimioradiothérapie (CRT) néoadjuvante, une CT adjuvante était prescrite à tous les patients (surtout 5-FU/LV, sans oxaliplatine). Cela

fait de la CT adjuvante un standard de traitement pour tous les patients traités par CRT néoadjuvante;

- l'ensemble des experts utilisent des facteurs pronostiques comme critères de décision et tous recommandent l'administration d'une CT adjuvante pour le traitement des patients présentant un risque de récurrence élevé (stades T3-4, tout N+, marge radiaire compromise, résection incomplète);
- l'omission de la CT adjuvante peut être considérée pour les patients ayant obtenu une régression tumorale complète selon l'examen pathologique.
- Le stade pathologique et le grade de régression tumorale pathologique ont une valeur pronostique dans une approche utilisant la CRT néoadjuvante. Plusieurs experts québécois considèrent ces facteurs pronostiques pour leur pratique (rencontre consensus de 2012).
- L'envahissement vasculaire, en particulier lymphovasculaire, a une valeur pronostique dans une approche de CRT néoadjuvante. Une minorité d'experts québécois utilisent ce facteur pronostique (rencontre consensus de 2012).
- L'évaluation de l'avantage de la CT adjuvante en fonction du stade pathologique est à une étape relativement préliminaire et les résultats des études récentes à ce sujet doivent être considérés avec prudence.

Choix du protocole de chimiothérapie adjuvante (détails)

- Le mFOLFOX6 (ou FOLFOX4) et le 5-FU/leucovorin sont les protocoles standards de CT adjuvante recommandés pour le traitement de tumeurs de stades II et III. Dans un contexte de chimioradiothérapie néoadjuvante, le FOLFOX est l'option à privilégier en traitement adjuvant pour les patients atteints d'une maladie de stade III, lorsqu'il peut être supporté :
 - les protocoles de CT adjuvante à base de 5-FU sont ceux qui ont été les plus étudiés pour le traitement du cancer du rectum; leur efficacité par rapport à l'absence de traitement est plus solidement établie dans une approche de radiothérapie adjuvante ou de chirurgie seule suivie d'une CT adjuvante.
- L'ajout d'oxaliplatine à la CT adjuvante est associé à une augmentation des effets indésirables, en général et en particulier des neuropathies sensitives qui peuvent persister jusqu'à 4 ans.
- Le choix de la chimiothérapie adjuvante doit être accompagné d'un consentement éclairé découlant d'une discussion avec le patient sur les avantages et la toxicité de la chimiothérapie.
- Un nombre total de 8 à 12 cycles de CT est recommandé.

RÉCIDIVE LOCALE (détails)

Récidive locale et seconde chirurgie (détails)

- Une seconde chirurgie peut être envisagée dans le cas d'une récidive locale du cancer du rectum. L'hydronéphrose bilatérale, l'œdème aux membres inférieurs et l'atteinte sciatique sont des contre-indications à la chirurgie en cas de récidive locale.
- Les patients présentant une récidive du cancer du rectum devraient être dirigés vers un centre tertiaire.
- La chirurgie d'une tumeur T4 du rectum ou du sigmoïde distal avec envahissement de la vessie, du sacrum et de la prostate doit être faite dans un centre tertiaire.

Chimioradiothérapie préopératoire dans le cas d'une récidive locale (détails)

- Dans le cas d'une récidive locale chez des patients n'ayant reçu aucune radiothérapie antérieurement, il est essentiel d'offrir un traitement de chimioradiothérapie préopératoire.
- Dans le cas d'une récidive locale chez des patients ayant reçu une radiothérapie antérieurement, la réirradiation peut être considérée.

**MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU POTENTIELLEMENT
RÉSÉCABLES (détails)****Sélection des patients**

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

Imagerie préopératoire (détails)

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

Volume du foie résiduel (détails)

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

Embolisation portale préopératoire (détails)

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

Chimiothérapie néoadjuvante (détails)

Les objectifs d'une chimiothérapie néoadjuvante dans le contexte d'une résection de métastases peuvent être :

- d'obtenir un taux de réponse maximal afin de convertir des métastases initialement non résécables en métastases résécables;
- de sélectionner les patients ayant un mauvais pronostic sur la base d'une progression de la maladie sous chimiothérapie néoadjuvante.

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

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

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

Chimiothérapie néoadjuvante, métastases potentiellement résécables (détails)

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

Approche chirurgicale (générale) (détails)

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

Approche chirurgicale en présence de métastases synchrones (détails)

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

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

Pathologie (détails)

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

Chimiothérapie adjuvante (détails)

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

Ablation par radiofréquence (détails)

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

Chimioembolisation et radioembolisation (détails)

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

Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR) (détails)

- L'utilisation de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques est encore au stade expérimental. La participation à des essais cliniques est recommandée.

Suivi posthépatectomie (détails)

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

RADIOTHÉRAPIE PALLIATIVE (détails)

- La radiothérapie externe peut être envisagée comme traitement à visée palliative pour les patients inopérables qui sont atteints d'un cancer du rectum avancé ou récidivant symptomatique.

La curiethérapie, seule ou en combinaison avec la radiothérapie externe, peut être envisagée comme traitement à visée palliative pour les patients inopérables qui sont atteints d'un cancer du rectum avancé ou récidivant symptomatique.

THÉRAPIES SYSTÉMIQUES À VISÉE PALLIATIVE (détails)

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

1. [Liste des médicaments, RAMQ](#)
2. [Liste des médicaments fournis en établissement](#)

Dans cette section, le lecteur trouvera une liste des principaux [protocoles de chimiothérapie](#) utilisés.

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE PREMIÈRE INTENTION (détails)**Patients en bonne condition générale admissibles à une polychimiothérapie (détails)**

- Les options de traitement sont le FOLFOX ou le FOLFIRI en combinaison avec le bévacizumab.
- L'approche de monothérapie séquentielle peut également être envisagée chez les patients qui souhaitent un traitement ayant moins de toxicité.
- Lorsque le FOLFOX est sélectionné, l'approche « STOP and GO » (arrêt de l'oxaliplatine après un nombre spécifié de cycles et maintien avec le 5-FU/Leucovorin, puis reprise du FOLFOX à la progression) peut être utilisée de façon sécuritaire.
- Un traitement intermittent peut être utilisé sans réduction significative de la survie globale en comparaison avec un traitement continu. Cette modalité de traitement devrait être discutée avec les patients lors de la prise de décision.

- L'arrêt complet du traitement après un nombre défini de cycles ne devrait être envisagé que dans les cas où une réponse majeure a été obtenue.
- Une approche préventive avec le calcium et le magnésium n'apporte aucun effet protecteur contre la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine. Voir : [Prise en charge de la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine](#).
- La participation à des protocoles de recherche clinique est encouragée.

Patients frêles (détails)

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

Anti-EGFR (détails)

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

- L'utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement n'est actuellement pas remboursée au Québec (liste de décembre 2015) (Consulter la [Liste des médicaments couverts par la RAMQ](#) et la [Liste des médicaments - Établissements](#) pour une mise à jour des médicaments remboursés).
- Les anti-EGFR ne doivent pas être utilisés de façon concomitante avec le bévacizumab.
- Voir : [Prise en charge de la toxicité cutanée associée aux anti-EGFR](#).

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE DEUXIÈME INTENTION (détails)

- Les options de traitement sont le FOLFIRI (FOLFOX reçu en première ligne) ou le FOLFOX (FOLFIRI reçu en première ligne).
- La réutilisation du bévacizumab, après une progression de la maladie avec le bévacizumab en première intention, permet d'améliorer la survie, mais cette indication n'est actuellement pas remboursée au Québec (liste de décembre 2015) (Consulter la [Liste des médicaments couverts par la RAMQ](#) et la [Liste des médicaments - Établissements](#) pour une mise à jour des médicaments remboursés).
- L'arrêt complet du traitement, après un nombre défini de cycles, ne devrait être envisagé que dans les cas où une réponse majeure a été obtenue.

- Une approche préventive avec le calcium et le magnésium n'apporte aucun effet protecteur contre la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine. Voir [Prise en charge de la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine](#).
- La participation à des protocoles de recherche clinique est encouragée.

Anti-EGFR (détails)

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

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE TROISIÈME INTENTION (détails)**Statut KRAS de type sauvage (détails)**

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

Statut KRAS muté

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

TRAITEMENT SYSTÉMIQUE DE QUATRIÈME INTENTION (détails)

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

SUIVI ET IMAGERIE (détails)

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

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

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

CEA : antigène carcino-embryonnaire ; TDM : tomodensitométrie

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



DONNÉES PROBANTES ET DISCUSSION

3.1

DÉPISTAGE

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

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

Tests biologiques**Tests biologiques fécaux****Techniques endoscopiques****Dépistage par examen radiologique****Tests biologiques**

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

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

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

Les tests basés sur l'examen des selles sont axés sur la découverte des adénomes avancés et des lésions cancéreuses qui peuvent saigner faiblement ou de façon intermittente [10, 11]. Les tests endoscopiques et radiologiques permettent de visualiser la muqueuse colonique tout en ayant le potentiel de prévenir le cancer colorectal en permettant la

détection des polypes et la résection de ceux-ci [12]. Il n'est pas nécessaire de se soumettre systématiquement à l'ensemble des tests diagnostiques pour bénéficier des avantages du dépistage du cancer colorectal [13].

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

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

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

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

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

3.1

DÉPISTAGE

Tests biologiques fécaux

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

La RSOS au gaïac (RSOSg)

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

Une limite de cette méthode de dépistage réside dans le fait que la réaction biochimique d'oxydation du gaïac n'est pas spécifique à l'hémoglobine humaine [20]. La consommation de viande rouge et de certains fruits et légumes riches en peroxydase peuvent engendrer des faux positifs [9].

Les suppléments de vitamine C peuvent inhiber la réaction chimique et donner de faux négatifs [12]. Cependant, Konrad et coll. ainsi que certaines trousse de détection de RSOSg (Hemoccult II® et Hemoccult SENSE®) ne recommandent plus de restreindre la consommation de fruits et légumes riches en peroxydase, comme le melon d'eau et le navet, mais ils suggèrent quand même de restreindre la consommation de viande rouge pendant au moins trois jours avant de procéder au test [26]. Le patient doit être dirigé vers un examen de coloscopie pour procéder à des vérifications approfondies en présence de tout résultat positif [4, 8, 14, 16].

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

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

nd : non disponible; RR : rapport de risque

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

La RSOS immunochimique (RSOSi)

La RSOSi détecte la portion globine de l'hémoglobine que l'on peut trouver dans les selles à l'aide d'anticorps spécifiques [20]. Cette technique peut être complètement automatisée, rendant ainsi possible une standardisation de la méthode et offrant la possibilité de fixer une valeur seuil de concentration de globine dans les selles à partir de laquelle une investigation

colonoscopique sera exigée. Le seuil de détection auquel un test devient positif est très important, car il entraîne des variations considérables en termes de sensibilité et de spécificité [27]. Dans une étude menée en Hollande, la RSOSi a permis de détecter trois fois plus de polypes et de lésions cancéreuses colorectales comparativement à la RSOSg (703 lésions par RSOSi contre 231 lésions par RSOSg) [28]. Van Rossum et coll. ont montré

3.1

DÉPISTAGE

que le taux de détection combiné des adénomes avancés et des cancers colorectaux a été de 1,2 % (IC 95 % : 0,9-1,5, $p < 0,05$) pour le test RSOSg alors qu'il est de 2,4 % (IC 95 % : 2,0-2,7, $p < 0,05$) avec le test de RSOSi [28].

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

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

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

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

RR : rapport de risque; RSOSg : recherche de sang occulte dans les selles au gâiic; RSOSi : recherche de sang occulte dans les selles immunochimique

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

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

les bienfaits du dépistage du cancer colorectal ([Test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles](#)) [34]. Le seuil choisi pour qu'un résultat de RSOSi soit qualifié de positif est de 175 ng/ml [34].

Test de détection de l'ADN tumoral dans les selles

Des cellules contenant des mutations de l'ADN sont continuellement libérées dans la lumière intestinale lorsque des lésions précancéreuses et

3.1

DÉPISTAGE

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

Techniques endoscopiques**Coloscopie**

La coloscopie est considérée comme l'examen de référence par excellence pour confirmer les résultats obtenus par les autres méthodes de dépistage [36]. Aux États-Unis, la coloscopie est le principal test diagnostique utilisé en première ligne comme moyen de dépistage [16, 37]. Son avantage principal réside dans le fait qu'on observe directement la muqueuse du côlon.

Des études réalisées sur la coloscopie de dépistage ont rapporté que la prévalence des polypes augmente avec l'âge [38]. Ceux-ci sont susceptibles de se transformer en adénomes avancés qui sont cliniquement significatifs et qui représentent des lésions ayant le potentiel d'évoluer en cancer colorectal [16]. Cette méthode de dépistage est efficace pour découvrir les polypes, les adénomes avancés et les cancers colorectaux [12, 16, 39]. Lieberman et coll. ont montré que le risque de développer un cancer colorectal 5 ans après un résultat négatif de coloscopie est faible (1,4-2,4 %) [40]. Brenner et coll. ont montré une réduction de 90 % des risques de développer un cancer colorectal 10 ans après avoir subi une coloscopie [41].

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

3.1

DÉPISTAGE

Il est recommandé de cesser le dépistage par coloscopie après 75 ans, car les risques associés à la méthode surpassent les bienfaits [15]. Des risques non négligeables y sont associés comme la perforation intestinale et les hémorragies post-polypectomie [9]. La réduction de l'incidence et de la mortalité spécifique aux cancers colorectaux est plus marquée dans les cas de lésions cancéreuses trouvées dans la partie distale du côlon. Il est également rapporté que la coloscopie serait un peu moins efficace pour détecter les cancers colorectaux localisés dans la partie proximale du côlon [44]. La nature des cancers colorectaux trouvés dans la partie proximale comprend plus souvent des cancers issus d'adénomes festonnés (*serrated adenomas*) et ceux-ci sont difficiles à détecter, car ils sont fréquemment plats et recouvert de mucus [39].

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

Sigmoïdoscopie flexible

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

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

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

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

RR : risque relatif

Adapté de Brenner et coll., 2014 [44]

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

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

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

HR : hazard ratio; nd : non disponible; RR : risque relatif; PLCO : Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian cancer screening trial; SCORE : Screening for Colon Rectum; SF : sigmoïdoscopie flexible

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Endoscopie du côlon par vidéocapsule

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

Dépistage par examen radiologique

Lavement baryté à double contraste (LBDC)

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

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

Coloscopie virtuelle (CTC)

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

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

de leur taille. Les polypes de taille supérieure à 5-6 mm sont généralement considérés comme cliniquement significatifs [11]. Pour détecter ces polypes, la coloscopie est plus efficace que la CTC [57-59]. La sensibilité de la CTC pour détecter les polypes plats festonnés (*serrated polyps*) reste à valider [60]. Ce type de polype génère des cancers agressifs (KRAS muté et

instabilité des microsatellites) qu'on trouve fréquemment dans le côlon proximal et qui sont associés à près de 15 à 20 % des cancers colorectaux [9, 39]. Finalement, la CTC permet de détecter des anomalies extracoloniques (5 %-15 %) qui demandent des tests additionnels, ce qui génère un stress additionnel chez les patients [61].

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

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

Valeur p non disponible pour l'ensemble des résultats

Les résultats en caractères gras dénotent une différence statistiquement significative.

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

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

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Rapport de pathologie sur la pièce chirurgicale](#)

[Technique de pathologie, marge mésentérique](#)

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

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

[Rapport de pathologie pour les métastases hépatiques](#)

Rapport de pathologie sur la pièce chirurgicale

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

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

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

Le *Protocole pour l'examen des spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome primaire du côlon et du rectum* a fait l'objet d'une validation, le 8 septembre 2011, par des cliniciens québécois experts dans le domaine. Les modifications apportées ont par la suite été entérinées par le Comité consultatif en anatomopathologie de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux à l'occasion d'une rencontre

tenue le 5 octobre 2011. Ce protocole est une adaptation de la version publiée en Mars 2011 par le College of American Pathologists (CAP).

Une mise à jour du protocole du CAP a été faite au mois d'octobre 2013 [72]. La traduction du protocole du CAP par la DQC, soutenue par le comité ministériel d'anatomopathologie, est attendue en 2015.

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

Type de cancer	Cancer colorectal						Cancer du rectum			
Recommandations	Profondeur de l'envahissement	Présence de perforation	Envahissement lympho-vasculaire	Infiltration lymphocytaire intratumorale	Grade histologique	Présence d'implants tumoraux	Marge radiaire	Intégrité du mésorectum	Marges distale et proximale	Tumeur résiduelle
Rapport de pathologie										
CAP [72]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Royal College of Pathologists [73]	X	X	X	X	X		X	X		X
Guides de pratique et consensus cliniques										
NCCN [74]	X	X	X		X	X	X	X	X	X
ESMO [75]	X	X	X	X	X	X	X		X	X
Thésaurus national de cancérologie digestive [76]							X	X	X (distales)	X

Cette section traite également des autres points suivants :

Description des polypes

Cellules tumorales isolées (0,2 mm et moins)

Micrométastases (entre 0,2 et 2 mm)

Zone de rétraction séreuse macroscopique et stade T

Profondeur d'envahissement

Shepherd et coll. ont montré que la présence de tumeurs à la surface de la séreuse avec réaction inflammatoire, hyperplasie mésothéliale ou érosion/ulcération, ou l'absence de cellules tumorales à la surface de la séreuse (dans le péritoine) avec ulcération sous-jacente du péritoine viscéral a été associée à une survie plus courte par rapport aux tumeurs bien définies à la surface de la séreuse [77].

Perforation tumorale

La perforation tumorale préopératoire est associée à une évolution défavorable; elle se traduit par des taux élevés de mortalité et de morbidité en milieu hospitalier [78]. Quelques études ont montré que la présence d'une perforation tumorale diminue la survie à 5 ans et qu'elle augmente la possibilité de récurrence locale [79-81].

Envahissement lymphovasculaire

Les progrès de l'instrumentation et des techniques de coloscopie ont permis la résection de tumeurs colorectales par voie endoscopique, y compris celles de la muqueuse et les cancers invasifs de la sous-muqueuse. Des métastases aux ganglions lymphatiques sont signalées chez 3,6 % à 16,2 % des patients lorsque le cancer envahit la sous-muqueuse, ce qui impose une chirurgie et une lymphadénectomie supplémentaire [82-85].

L'envahissement lymphovasculaire a été ciblé comme facteur pouvant faire augmenter le risque de métastases à distance et de métastases dans les ganglions lymphatiques [86-93]. L'envahissement lymphovasculaire a été significativement associé à une réduction de la survie sans maladie et de la survie globale dans des analyses univariées et multivariées [88, 91, 94-104]. Il n'est pas nécessaire de traiter l'envahissement lymphatique et l'envahissement vasculaire séparément.

Une méta-analyse faite par Choi et coll. publiée en 2015 a évalué certains facteurs pronostics sur le développement de métastases des ganglions lymphatiques dans les cas de cancer colorectal pT1 [105]. Une revue systématique a permis de repérer 21 études correspondant aux critères d'inclusion (n = 7 376). Un total de 7 066 patients ont eu une chirurgie seulement (13 études) tandis que 310 patients ont eu une chirurgie additionnelle après une résection endoscopique (8 études). La présence de métastases dans les ganglions lymphatiques a été observée chez 6,6 % et 32,4 % des patients dans le groupe ayant eu une seule chirurgie et chez 6,3 % et 40,0 % des patients chez ceux ayant eu une

chirurgie additionnelle. Les facteurs analysés ont été le sexe des patients, la localisation de la tumeur, l'envahissement lymphatique et vasculaire, le type de cancer, la profondeur de l'envahissement de la sous-muqueuse, la présence de bourgeonnement tumoral et le degré de la différenciation de la tumeur. Ces facteurs devaient avoir été évalués dans au moins trois études différentes. Les tableaux suivants résument les principaux résultats.

Facteurs pronostiques pour le développement de métastases dans les ganglions lymphatiques

Études	n	Métastases dans les ganglions lymphatiques (%)	OR (IC 95 %), valeur p, (I ²)	
			Envahissement lymphatique	Envahissement vasculaire
Suh et coll., 2012 [106]	435	13,0	10,91 [4,16 - 28,59]	
Akishima et coll., 2011 [107]	111	32,4	11,50 [3,99 - 33,18]	2,22 [0,99 - 4,99]
Tateishi et coll., 2010 [108]	322	14,3	5,25 [2,73 - 10,11]	3,00 [1,43 - 6,30]
Kitajima et coll., 2008 [109]	865	10,1	6,96 [4,24 - 11,43]	2,77 [1,75 - 4,39]
Son et coll., 2008 [110]	3 557	17,0	9,87 [3,48 - 27,95]	n.d.
Sohn et coll., 2006 [111]	48	14,6	12,92 [1,41 - 118,61]	n.d.
Tominaga et coll., 2005 [112]	155	12,3	6,92 [2,49 - 19,25]	2,00 [0,59 - 6,77]
Okabe et coll., 2004 [113]	428	10,0	4,85 [2,49 - 9,44]	n.d.
Shimomura et coll. 2004 [114]	171	10,5	9,45 [3,14 - 28,43]	n.d.
Nascimbeni et coll., 2001 [115]	353	13,0	3,67 [1,55 - 8,72]	n.d.
Sakuragi et coll., 2001 [116]	278	7,6	29,08 [5,28 - 160,05]	3,91 [1,29 - 11,85]
Tanaka et coll., 1995 [85]	177	12,0	5,63 [2,06 - 15,38]	n.d.
Méta-analyse Choi et coll., 2015 [105]			6,91 [5,40 - 8,85], p < 0,00001 (I ² = 0 %)	2,70 [1,95 - 3,74] p < 0,00001 (I ² = 0 %)

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

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

Infiltration lymphocytaire

Les lymphocytes infiltrant une tumeur sont étroitement associés à l'instabilité des microsatellites et à une architecture médullaire, et ils doivent être distingués des lymphocytes péri-tumoraux semblables à ceux qui sont observés dans les cas de maladie de Crohn (les amas lymphoïdes ou follicules sont trouvés sur les bords de la tumeur et ne devraient pas être interprétés comme étant un ganglion préexistant) [117]. Il a été montré que l'infiltration lymphocytaire est associée à un pronostic favorable [118, 119]. En particulier, la présence de lymphocytes T CD8+ dans le microenvironnement de la tumeur représente un bon facteur pronostique chez les patients atteints d'un cancer colorectal (augmentation de la survie sans progression et de la survie globale [120]).

Le rapport synoptique du CAP, comme celui du Comité consultatif en anatomopathologie, recommande l'évaluation de la réponse lymphocytaire intramurale (de légère/modérée [1 à 2 par champ à fort grossissement; 400X]) à marquée [3 ou plus par champ à fort grossissement]) et périmurale (de légère/modérée à marquée) [72, 121]. Par contre, la réponse à ces items est optionnelle.

Grade histologique

Malgré un important degré de variabilité interobservateurs [122], des analyses multifactorielles ont maintes fois démontré que le grade histologique est un facteur pronostique indépendant du stade [123]. Plus précisément, il a été démontré qu'un haut degré de malignité est un facteur pronostique défavorable.

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

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

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

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

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

moyennement différenciée », alors que la variabilité interobservateurs dans le diagnostic d'un carcinome de haut grade est relativement faible. Par conséquent, à la lumière de la valeur pronostique prouvée d'un système à deux niveaux, de sa relative simplicité et de sa reproductibilité, l'utilisation d'un système de classification à deux niveaux est recommandée pour un carcinome colorectal (c.-à-d. bas grade et haut grade). L'utilisation des critères de classification suivants, fondés sur la seule formation de glandes, est conseillée [123] :

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

Le CAP propose un système de classification à deux catégories [72]. Par contre, le *Protocole pour l'examen des spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome primaire du côlon et du rectum* du Comité consultatif en anatomopathologie conseille de faire la distinction entre le bas grade (tumeur bien différenciée et moyennement différenciée) et le haut grade (tumeur peu différenciée et indifférenciée) [121].

Implants tumoraux

Selon la 7e édition de la classification TNM de l'AJCC, reprise dans les rapports synoptiques du CAP et du Comité consultatif en anatomopathologie, les dépôts tumoraux irréguliers discrets dans les tissus adipeux péricoliques ou péirectaux situés à l'extérieur des contours de la tumeur et ne présentant aucun signe de tissu de ganglion

lymphatique résiduel, mais à l'intérieur du drainage lymphatique du carcinome primaire, sont considérés comme des dépôts péricoliques ou des nodules satellites et ils ne sont pas considérés comme des ganglions lymphatiques remplacés par une tumeur [72, 121, 124]. La plupart des cas sont attribuables à un envahissement lymphovasculaire ou, plus rarement, périnerveux. Étant donné que ces dépôts tumoraux sont associés à une diminution de la rémission et de la survie en général, on doit consigner leur nombre au rapport de pathologie chirurgicale [125, 126]. Lorsque des dépôts tumoraux sont observés à distance de la lésion, la classification de la tumeur primaire reste la même, mais on consigne le nodule dans une catégorie N distincte (N1c).

Un nodule tumoral dans le gras péricolique/péirectal, sans signe histologique de tissu ganglionnaire résiduel, se classe comme dépôt tumoral (dépôt péricolique ou nodule satellite) et n'est pas considéré comme un ganglion lymphatique positif [127]. De tels dépôts tumoraux peuvent représenter une dissémination discontinue, un envahissement vasculaire lymphatique avec extension extravasculaire ou le remplacement complet d'un ganglion lymphatique. En l'absence de métastases ganglionnaires franches, les dépôts tumoraux sont consignés dans la catégorie N1c [127].

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

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

- l'absence de données montrant un avantage du traitement adjuvant lorsque ces dépôts tumoraux sont observés;
- l'absence d'étude de reproductibilité pour les reconnaître;
- l'hétérogénéité de ces lésions intégrant potentiellement une extension discontinue de la tumeur, une extension extravasculaire d'un envahissement veineux ou lymphatique, un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable ou une infiltration périneurale, tous associés cependant à un risque élevé de récurrence (HR = 1,96) [128].

Mesure de la marge radiaire

La positivité de la marge radiaire est un facteur prédictif de la récurrence locale et de la survie globale dans le cas de tumeurs du rectum [73, 129-136]. L'analyse multifactorielle suggère que l'envahissement tumoral de la marge circonférentielle (radiaire) constitue le facteur le plus déterminant dans la prévision de la récurrence locale dans un cas de cancer du rectum [137]. Une marge circonférentielle (radiaire) positive dans un cas de cancer du rectum augmente de 3,5 fois le risque de récurrence et double le risque de décès par la maladie. De plus, elle peut être une indication pour un traitement adjuvant.

Intégrité du mésorectum

Une TME¹ chirurgicale de haute qualité permet de réduire jusqu'à 10 % ou moins le taux de récurrence locale, qui est généralement de 20 % à 30 %. Elle permet aussi de faire passer le taux de survie après 5 ans de 48 % à 68 % [138, 139]. Une chimioradiothérapie néoadjuvante en présence d'une TME de haute qualité peut favoriser une réduction supplémentaire du taux de récurrence locale (de 8 % à 2,6 %) [139, 140].

L'évaluation pathologique de la pièce de résection s'est révélée un moyen sensible d'évaluation de la qualité de la chirurgie rectale. Elle est supérieure aux mesures indirectes d'évaluation de la qualité de la chirurgie telles que les taux de mortalité périopératoire, les taux de complication pour prédire le nombre de récurrences locales et les taux de survie à 5 ans. Il a été démontré que l'évaluation pathologique macroscopique du prélèvement pour l'examen de l'intégrité du mésorectum, classé comme complet, partiel ou incomplet, permet de prédire avec précision les récurrences locales et les métastases à distance [139]. L'intégrité du mésorectum peut influencer la qualité de la marge radiale obtenue. À cet effet, il faut examiner la surface non péritonisée du prélèvement frais dans sa circonférence et allouer un score d'intégrité du mésorectum, comme décrit ci-après [72]. Le prélèvement entier obtient un score en fonction de la zone la plus atteinte.

1 Les techniques de proctectomie comprennent une résection « totale » du mésorectum. Il s'agit d'une expression ambiguë mélangeant l'exérèse extrafasciale en dehors du fascia recti, toujours justifiée, et l'ablation de tout le mésorectum jusqu'au plan des releveurs, qui n'est justifiée que pour les tumeurs de la partie inférieure du rectum.

Intégrité du mésorectum :

- incomplet :
 - peu de mésorectum;
 - lacération dans le mésorectum jusqu'à la musculaire propre;
 - après la section transversale, la marge circonférentielle semble très irrégulière.
- presque complet (partielle) :
 - quantité modérée de mésorectum;
 - irrégularité de la surface mésorectale, présence de lacérations de plus de 5 mm, mais aucune extension à la fibre musculaire propre;
 - aucune zone de visibilité de la fibre musculaire propre, sauf au site d'insertion des muscles releveurs de l'anus.
- complet :
 - mésorectum intact présentant une surface lisse;
 - seules de petites irrégularités à la surface mésorectale;
 - pas de lacérations supérieures à 5 mm de profondeur;
 - pas d'effet de cône vers la marge distale du prélèvement;
 - après la section transversale, la marge circonférentielle semble lisse.

Tumeur résiduelle

Le grade de régression tumorale est un facteur pronostique de la survie chez les patients recevant une chimiothérapie néoadjuvante [141, 142]. De plus, il semble que le grade de régression soit un facteur pronostique pour la survie sans métastases et pour la survie globale [143, 144].

Maas et coll. ont publié, en 2010, une méta-analyse à partir de 14 bases de données différentes et provenant d'études dans lesquelles des patients avaient eu une chimioradiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie (n = 3 105) [145]. Parmi ceux-ci, 484 patients ont eu une régression pathologique complète (pCR). Le groupe avec pCR comptait plus de tumeurs T1 ou T2 que celui sans pCR ($p < 0,0001$). Les résultats de survie sans maladie à 5 ans, de récurrence locale, de récurrence à distance et de survie globale ont été significativement meilleurs dans le groupe pCR qu'en l'absence de pCR (survie sans maladie : 83,3 % contre 65,6 %, $p < 0,0001$; récurrence locale : 2,8 % contre 9,7 %, $p < 0,0001$; métastases à distance : 88,8 % contre 74,9 %, $p < 0,0001$; survie globale : 87,6 % contre 76,4 %, $p < 0,0001$). Ces résultats sont corroborés par l'étude MERCURY dans laquelle la résection suivant la chimioradiothérapie néoadjuvante a été associée à une augmentation de la survie sans maladie, de la survie globale et à une diminution de la récurrence locale [146].

Bien que plusieurs systèmes de classement de la réponse tumorale soient préconisés, il a été démontré qu'un grade de régression tumorale en trois points peut fournir une bonne reproductibilité interobservateur par rapport aux schémas en cinq grades et qu'il peut mener à un pronostic de signification semblable [72].

Degré de régression tumorale

Description	Degré de régression tumorale
Pas de cellules cancéreuses viables	0 (réponse complète)
Cellules uniques ou petits amas de cellules cancéreuses	1 (réponse modérée)
Cancer résiduel dominé par de la fibrose	2 (réponse minimale)
Très peu ou pas de tumeur éliminée; cancer résiduel étendu	3 (réponse faible)

La régression tumorale ne doit être évaluée que dans la tumeur primaire; les métastases ganglionnaires ne doivent pas être incluses dans l'évaluation. Les masses mucineuses acellulaires dans les pièces prélevées sur les patients recevant un traitement néoadjuvant sont considérées comme représentant la tumeur complètement éradiquée et ne sont ni utilisées pour l'attribution d'un stade pT ni comptées comme des ganglions lymphatiques positifs.

Description des polypes

On doit soumettre les polypes malins retirés par polypectomie endoscopique à une évaluation des facteurs histologiques liés au risque de résultats défavorables (c.-à-d. métastases ganglionnaires ou récurrence locale de tumeurs malignes résiduelles) à la suite de la polypectomie [147, 148]. Les facteurs ayant démontré une signification pronostique indépendante et un rôle important dans la détermination des besoins de traitements chirurgicaux à venir incluent les éléments suivants :

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

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

- un carcinome de haut grade;
- une tumeur à 1 mm ou moins de la marge de résection;
- un envahissement vasculaire lymphatique/veineux [149].

L'inscription de ces éléments est recommandée par le Partenariat canadien contre le cancer (Canadian Partnership Against Cancer, CPAC) et elle est obligatoire dans les rapports synoptiques du CAP et du Comité consultatif en anatomopathologie [72, 121, 150].

Cellules tumorales isolées (0,2 mm et moins)

Les cellules tumorales isolées sont définies comme des cellules tumorales uniques ou des petits amas de cellules mesurant 0,2 mm ou moins. La 7e édition de la classification TNM ne considère pas les cellules tumorales isolées comme des métastases ganglionnaires, mais plutôt comme un pN0 et une absence de carcinome métastatique [124]. Par contre, il est rapporté qu'il faut indiquer la présence de ces cellules tumorales isolées.

L'utilisation de l'immunohistochimie et du RT-PCR a permis de détecter la présence de cellules tumorales isolées chez 25 % à 50 % des patients ayant des ganglions lymphatiques négatifs à la détection histopathologique de routine [151-153]. La méta-analyse de Rahbari et coll. a montré que la détection de cellules tumorales isolées dans les ganglions lymphatiques régionaux est associée à une diminution de la survie globale (HR = 2,20 [IC 95 % : 1,43-3,40]), de la survie spécifique à la maladie (HR = 3,37 [IC 95 % : 2,31-4,93]) et de la survie sans progression (HR = 2,24 [IC 95 % : 1,57-3,20]) [154]. Les analyses de sous-groupes ont montré que l'importance de la valeur pronostique est indépendante de la méthode de détection, de la cible moléculaire et du nombre de ganglions lymphatiques isolés.

Micrométastases (entre 0,2 et 2 mm)

Les micrométastases sont classées sous N1 (mic) ou M1 (mic) selon qu'elles se situent respectivement dans les ganglions lymphatiques ou dans des sites à distance [124, 155-157]. Cette nomenclature est recommandée dans les rapports synoptiques du CAP et du Comité consultatif en anatomopathologie [72, 121].

Zone de rétraction séreuse macroscopique et le stade T

Il peut s'avérer utile de marquer à l'encre les marges les plus proches de la tumeur à la suite de l'examen de la surface séreuse afin d'y repérer la formation de plis et d'autres signes d'envahissement de la tumeur. Il faut signaler la présence de marges marquées à l'encre dans la description macroscopique du rapport de pathologie chirurgicale [72, 121].

La propagation de la tumeur à la surface de la séreuse a été reconnue comme facteur prédictif indépendant de la diminution de la survie dans le cancer colorectal [158-162]. Keshava et coll. ont montré que l'étendue de la tumeur à la séreuse prédit la récurrence pelvienne (HR = 2,7 [IC 95 % : 1,3-5,5]) et qu'elle diminue la survie (HR = 1,6 [IC 95 % : 1,1-2,4]) après résection pour les stades clinicopathologiques B et C (stades II-III) dans les cas de cancer du rectum [163].

Technique de pathologie, marge mésentérique

La marge de résection mésentérique est la seule marge circonférentielle pertinente dans les segments complètement enchâssés dans le péritoine (p. ex. côlon transverse) [72, 121, 156]. Il faut noter au rapport l'envahissement de cette marge, et ce, même si la tumeur ne pénètre pas la surface séreuse. La marge mésentérique doit être soumise dans une cassette séparée.

Pronostic d'un cancer à cellules en bague

Les carcinomes à cellules en bague ont un pronostic défavorable, sans égard au stade, en comparaison avec les adénocarcinomes [123, 164-172]. Ils se

présentent généralement à un stade plus avancé (stades III et IV) avec un haut grade en comparaison avec les adénocarcinomes (stade avancé : 80,9 % contre 49,5 % et haut grade : 73,5 % contre 17,5 %). La survie à 5 ans est moins élevée pour les carcinomes à cellules en bague que pour les adénocarcinomes (26,8 % contre 62,9 %; $p < 0,0001$). Cette relation est présente pour la majorité des stades, particulièrement pour les stades IIb, IIIb, IIIc et IV.

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

Statut MMR et l'instabilité des microsatellites

L'instabilité des microsatellites (*microsatellite instability*, MSI) est observée chez 15 à 20 % des patients avec un cancer colorectal [173].

Le statut MMR est évalué dans les situations suivantes [157] :

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

- à la suite d'un diagnostic de cancer colorectal chez deux ou plusieurs parents du premier ou du deuxième degré atteints d'une tumeur liée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge.

Ces critères d'évaluation sont repris par le Thésaurus national de cancérologie digestive [128].

Funkhouser et coll. proposent un algorithme d'évaluation de l'instabilité des microsatellites associé au statut de BRAF en cas de suspicion du syndrome de Lynch [174].

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

De plus, plusieurs études ont évalué l'impact de l'analyse du statut MMR comme facteur prédictif dans le traitement du cancer du côlon de stade II. Bien que certaines études *randomisées* aient montré l'absence d'effet, voire l'impact négatif d'une instabilité des microsatellites lors d'un traitement au 5-FU chez les patients dont la tumeur a eu une mutation, l'ensemble des conclusions tirées ne fait pas consensus [175-182].

Une méta-analyse a montré l'absence d'avantages chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade II avec instabilité des microsatellites, puis traités avec le 5-FU, en comparaison avec les patients sans instabilité des microsatellites [183]. Le NCCN positionne l'évaluation du statut MMR chez

les patients atteints du cancer du côlon de stade II en s'appuyant sur les résultats de la méta-analyse (marqueur pour l'absence d'avantages lors d'un traitement adjuvant avec le 5-FU) [74].

Au contraire, d'autres études ont montré un avantage à la suite du traitement de patients atteints d'un cancer du côlon de stade III traités avec une thérapie à base de 5-FU [175, 178, 182].

Plusieurs adénocarcinomes mucineux ont un degré élevé d'instabilité des microsatellites (MSI-H) et sont considérés, par conséquent, comme des lésions à meilleur pronostic. Par contre, les adénocarcinomes mucineux à faible degré d'instabilité des microsatellites (MSI-L) ou sans instabilité des microsatellites (MSS) se comportent comme des lésions de haut grade [184]. Les carcinomes à cellules en bague à chaton à faible degré d'instabilité des microsatellites (MSI-L) ou sans instabilité des microsatellites (MSS) se comportent toutefois comme des lésions dont le pronostic est mauvais [184].

La biologie moléculaire, tout comme l'immunohistochimie, permet d'évaluer de manière adéquate la stabilité des microsatellites (voir le tableau). La performance de ces deux méthodes est semblable lors de la détection du syndrome de Lynch. Lindor et coll. ont obtenu une efficacité de 92,3 % pour la détection des gènes MLH1 et MSH2 par immunohistochimie [185]. Il a aussi été montré que l'utilisation de deux anticorps (PMS2 et MSH6) était aussi efficace que celle de quatre anticorps [186, 187]. L'évaluation de la biologie moléculaire en utilisant MSH6 comme

cible a montré une efficacité de presque 100 % [188-192]. Chaque technique possède ses limites. En présence d'un résultat ambivalent, ce dernier devrait être confirmé par une autre méthode.

Détection de l'instabilité des microsatellites

Méthodes d'évaluation	Exemples de cibles	Références
Moléculaire (PCR)	BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250	[193, 194]
Immunohistochimie	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	[185, 195, 196]

Évaluation du statut du gène KRAS

Le cétuximab et le panitumumab sont des anticorps monoclonaux dirigés contre l'EGFR. Par contre, la détermination du statut d'EGFR par immunohistochimie n'est pas suffisante pour prédire une réponse au traitement [197, 198]. Le cétuximab et le panitumumab sont efficace chez 10 à 20 % des patients ayant un cancer colorectal [197-199]. Le gène RAS est souvent muté chez les patients atteint d'un cancer colorectal métastatique. La mutation la plus fréquente est présente sur l'oncogène viral Kirsten sarcome de rat (KRAS). La présence de mutations somatiques ponctuelles de nucléotides simples sur les codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène KRAS entraîne une activation constitutive de la voie MAPK [200, 201]. Environ 40 % des cancers colorectaux sont caractérisés par la présence de mutations dans les codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène KRAS [202, 203]. Il est bien établi, à partir d'essais contrôlés *randomisés*, que la présence de

ces mutations est prédictive de la résistance au traitement avec un anti-EGFR pour traiter le cancer colorectal métastatique [204-206]. Pour cette raison, seuls les patients n'ayant pas de mutation à l'exon 2 de KRAS ont été initialement admis au traitement avec cette classe d'agents [207]. Des données rétrospectives montrent qu'une thérapie avec un anti-EGFR est inefficace chez les patients avec une tumeur ayant une mutation de RAS. Une analyse du statut de RAS devrait minimalement inclure les codons 12, 13, 61, 117 et 146 de KRAS et les codons 12, 13, 59 et 61 de NRAS chez les patients pour qui un traitement avec un anti-EGFR est envisagé [208].

La méta-analyse de Sorich et coll. publiée en 2015 a analysé l'impact de toutes les mutations de RAS sur l'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR [209]. Un total de neuf études *randomisées* ont été retenues (n = 5 948). Sept études ont évalué l'ajout d'un anti-EGFR à une chimiothérapie à base de FOLFOX, de FOLFIRI, d'irinotécan, d'oxaliplatine ou de fluoropyrimidine ou des meilleurs soins de soutien et deux études ont évalué l'ajout d'un anti-EGFR ou du bévacizumab à une chimiothérapie cytotoxique (FOLFOX ou FOLFIRI). Cinq études ont utilisé le panitumumab et trois le cétuximab. Les principales mutations évaluées ont été KRAS exon 2, codons 12 et 13, exon 3 codons 59 et 61 et exon 4 codons 117 et 146 ainsi que NRAS exon 2 codons 12 et 13, exon 3 codons 59 et 61 et exon 4 codons 117 et 146. Le tableau suivant présente les principales caractéristiques des études retenues dans la méta-analyse.

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

Anti-EGFR vs comparateur	Études	Intention de traitement/ traitement de base	n (ITT)	Exons évalués					
				KRAS			NRAS		
				2	3	4	2	3	4
Cétuximab vs placebo	OPUS [210]	1 ^{re} intention FOLFOX	337	X	X	X	X	X	X
	COIN [211]	1 ^{re} intention Oxaliplatine et fluoropyrimidine	1 630	X					
	CRYSTAL [212]	1 ^{re} intention FOLFIRI	1 198	X	X	X	X	X	X
Panitumumab vs placebo	PRIME [213]	1 ^{re} intention FOLFOX-4	1 183	X		X	X		X
	20050181 [214, 215]	2 ^e intention FOLFIRI	1 186	X	X	X	X	X	X
	PICCOLO [216]	≥ 2 ^e intention Irinotécan	615	X			X		
	20020408 [217]	≥ 3 ^e intention FOLFIRI	463	X		X	X		X
Cétuximab vs bévacizumab	FIRE-3 [218]	1 ^{re} intention FOLFIRI	735	X			X	X	X
Panitumumab vs bévacizumab	PEAK [219, 220]	1 ^{re} intention FOLFOX	285	X	X	X	X	X	X

ITT : intention-to-treat; vs : versus

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

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

Traitement	Nbre d'études	Survie sans progression HR (IC 95 %)	Survie globale HR (IC 95 %)
Anti-EGFR			
Cétuximab	3	0,52 (0,34-0,82)	0,61 (0,40-0,93)
Panitumumab	5	0,63 (0,48-0,83)	0,80 (0,55-1,16)
Ligne de traitement			
Première	5	0,54 (0,40-0,72)	0,66 (0,48-0,91)
Seconde	2	0,81 (0,52-1,25)	0,78 (0,45-1,35)
Troisième	1	0,51 (0,20-1,26)	1,07 (0,38-2,97)
Chimiothérapie			
Irinotécan +/- 5FU	4	0,65 (0,47-0,90)	0,69 (0,51-0,95)
Oxaliplatine + 5FU	3	0,56 (0,39-0,81)	0,82 [0,44-1,56]

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

L'ESMO recommande que des analyses complètes de RAS comprenant les exons 2 à 4 de KRAS et les exons 2 à 4 de NRAS soient faites pour prédire avec plus de précision l'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR [221].

Le moment idéal pour évaluer le statut de KRAS demeure controversé entre faire l'évaluation dès la réception du spécimen ou seulement

sur demande en fonction de la séquence de traitement envisagée. La détermination du statut de KRAS dès la réception chez les patients dont la tumeur est métastatique permet d'avoir le résultat du test avant que ce ne soit nécessaire (temps indépendant) et de déterminer le continuum de traitement de ces patients [222, 223]. L'ASCO, le NCCN et le Thésaurus national de cancérologie digestive recommandent que le statut de RAS soit évalué au moment du diagnostic chez tous les patients avec un cancer colorectal métastatique [74, 128, 224].

Évaluation du statut du gène BRAF

Environ 6 à 8 % des tumeurs colorectales sont mutantes pour ce qui concerne le gène BRAF [221]. La mutation la plus souvent observée est une substitution de la valine 600 par le glutamate au niveau du codon 600 (V600E) du chromosome 7 dans le segment de l'activation du gène BRAF. Cette mutation se produit dans plus de 80 % des cas et entraîne une activation constitutive de la kinase de BRAF [225-227]. Une mutation de BRAF est un biomarqueur de mauvais pronostic [228]. La mutation est fréquemment associée à l'emplacement proximal de la tumeur primaire, à des tumeurs T4 et à une faible différenciation [229]. Les tumeurs colorectales avec BRAF mutant montrent habituellement un modèle particulier de dissémination métastatique. Ces tumeurs sont associées de façon significative à un taux plus élevé de métastases péritonéales, éloignées des métastases ganglionnaires, et à un taux plus faible de métastases pulmonaires [230].

Les mutations de BRAF et de KRAS sont mutuellement exclusives [231]. L'évaluation de BRAF devrait être considérée en présence d'un KRAS de type sauvage [232, 233]. La présence d'une mutation de BRAF provoque une diminution de l'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR.

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

Bien que le statut de RAS oriente l'utilisation d'un anti-EGFR, l'absence de mutation de RAS n'est pas garante de l'efficacité du traitement. Le traitement n'est pas efficace chez 40 à 60 % des patients n'ayant pas de mutation au niveau de l'exon 2 de KRAS [201]. Cela a mené à l'analyse des exons de KRAS et de NRAS, mais aussi à l'analyse des autres effecteurs de la voie EGFR (RAS-RAF-MAPK et PI3K-AKT-mTOR). Les données relatives à la valeur prédictive du statut de BRAF pour l'utilisation des anti-EGFR demeurent controversées. La protéine de BRAF est l'un des principaux effecteurs de KRAS, immédiatement en aval du gène KRAS, et elle doit être phosphorylée par ce dernier pour être activée. Une mutation V600E conduit à l'activation constitutive de la voie RAF/MEK/ERK, semblable à une mutation du gène KRAS [234].

La méta-analyse de Rowland et coll. publiée en 2015 avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement avec un anti-EGFR chez des patients avec une tumeur associée à la mutation du gène BRAF V600E [235]. Sept études ont été retenues. Sur un total de 3 168 patients atteints d'une tumeur avec KRAS de type sauvage, 2 817 n'avaient pas de mutation de BRAF et 351 avaient une mutation (11 %). Toutes les études ont évalué

l'efficacité de l'ajout d'un anti-EGFR (cétuximab, 4 études et panitumumab, 4 études) à une chimiothérapie de base. Le risque de biais est similaire entre les études incluses dans la méta-analyse.

Dans l'étude CRYSTAL, 9 % (59 patients sur 625) avaient des mutations de BRAF [236]. Une diminution de la survie globale a été observée avec un traitement FOLFIRI et FOLFIRI/cétuximab chez les patients avec une tumeur de BRAF mutante comparativement aux patients avec une tumeur de KRAS de type sauvage/ BRAF de type sauvage (BRAF mutant : FOLFIRI = 10,3 mois, FOLFIRI/cétuximab = 14,1 mois contre BRAF de type sauvage : FOLFIRI = 21,6 mois, FOLFIRI/cétuximab = 25,1 mois). Les auteurs concluent que l'efficacité du kétuximab est indépendante de la présence d'une mutation de BRAF, mais que la mutation est un indicateur de mauvais pronostic, peu importe le traitement.

Dans l'analyse combinée des études CRYSTAL et OPUS, la présence d'une mutation de BRAF a été jugée comme un marqueur pronostique négatif [210]. La survie globale et la survie sans progression médiane ont été moins élevées dans la population chez qui le BRAF avait muté, indépendamment du traitement reçu. De même, dans une analyse rétrospective néerlandaise du gène BRAF menée chez des patients traités avec la capécitabine/oxaliplatine/bévazumab avec ou sans kétuximab pour CCRm, 8,7 % des échantillons testés (45 sur 519) avaient une mutation de BRAF V600E [237, 238]. Les patients dont le cancer présentait des mutations de BRAF ont eu une plus courte survie sans progression médiane, indépendamment du traitement reçu.

Le tableau suivant présente les principales caractéristiques de ces études.

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

Anti-EGFR vs comparateur	Études	Intention de traitement/ traitement de base	n (ITT)	RAS de type sauvage (%)	Statut de BRAF connu de RAS sauvage	BRAF mutant de RAS sauvage
Cétuximab vs placebo	CO.17 [239]	≥ 2 ^e ligne MSS	572	208 (36)	208 (100)	10 (5)
	CRYSTAL et OPUS [210]	1 ^{re} ligne FOLFIRI (CRYSTAL) ou FOLFOX4 (OPUS)	1 535	845 (55)	800 (95)	70 (8)
	COIN [240]	1 ^{re} ligne Oxaliplatine et fluoropyrimidine	2 445	729 (30)	671 (92)	90 (12)
Panitumumab vs placebo	PRIME [213]	1 ^{re} intention FOLFOX-4	1 183	512 (43)	499 (97)	53 (10)
	20050181 [214, 215]	2 ^e intention FOLFIRI	1 186	421 (35)	421 (100)	45 (11)
	PICCOLO [216]	≥ 2 ^e intention Irinotécan	615	460 (66)	439 (95)	68 (15)
	20020408 [217]	≥ 3 ^e intention MSS	463	153 (33)	130 (85)	15 (10)

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

Selon les sept études retenues, la survie globale a été plus longue chez les patients avec une tumeur sans mutation de BRAF comparativement à ceux qui avaient des tumeurs avec une mutation de BRAF (BRAF sauvage : OR = 0,81 [IC 95 % 0,70 – 0,95], $p = 0,02$, I² = 64 %; BRAF avec mutation : OR = 0,97 [IC 95 % 0,67 – 1,41], $p = 0,06$, I² = 53 %). Par contre, la différence entre les deux n'a pas été statistiquement significative ($p = 0,43$). La survie sans progression a aussi été plus longue chez les patients avec une tumeur n'ayant pas de mutation de BRAF comparativement à ceux chez qui il y avait présence d'une mutation (BRAF sauvage : OR = 0,62 [IC 95 % 0,50 – 0,77], $p < 0,001$, I² = 82 %; BRAF avec mutation : OR = 0,86 [IC 95 % 0,61 – 1,21], $p = 0,13$, I² = 39 %). La différence entre les patients avec une tumeur associée à la mutation du gène BRAF et ceux chez qui ce n'était pas le cas n'a pas été statistiquement significative ($p = 0,07$). Aucune différence n'a été notée en fonction de l'intention de traitement pour la survie globale et la survie sans progression (première intention ou intentions subséquentes). Les auteurs concluent qu'il n'y a pas assez de preuves pour statuer sur l'importance du statut de BRAF par rapport au traitement avec un anti-EGFR. Les données sont insuffisantes pour justifier de ne pas administrer un traitement avec anti-EGFR aux patients avec une tumeur mutante de BRAF.

Dans une étude rétrospective de la mise en commun Consortium européen, qui comprenait 761 patients traités ou non avec le cétuximab en combinaison avec une chimiothérapie, De Roock et coll. ont rapporté un taux de mutation de BRAF de 4,7 % (35 patients présentant des mutations V600E et 1 patiente avec mutation D548Gn) [231]. Le taux de réponse,

la survie sans progression et la survie globale obtenus chez les patients ayant une mutation de BRAF étaient statistiquement inférieurs par rapport aux patients ayant une tumeur sans mutation de BRAF (taux de réponse : 8,3 % contre 38 %, OR = 0,15, $p = 0,0012$; survie sans progression médiane : 8 semaines contre 26 semaines : HR = 3,74, $p < 0,0001$; survie globale médiane : 26 semaines contre 54 semaines, RR = 3,03, $p < 0,0001$).

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

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

L'instabilité des MMR

La présence de mutations de BRAF est plus fréquente dans le cas des tumeurs avec une forte instabilité des microsatellites (*microsatellite instability high*, MSI-H) avec une incidence entre 13 et 78 % pour les tumeurs colorectales MSI-H. Au contraire, moins de 10 % des tumeurs avec des microsatellites ont une mutation du gène BRAF [241-246].

Le Thésaurus national de cancérologie digestive recommande la recherche de la mutation de BRAF V600E en cas d'absence d'expression de MLH1. Si celle-ci est présente, il n'est pas nécessaire de réaliser un séquençage des gènes MMR. En l'absence de mutation de BRAF V600E, ou d'emblée en cas d'extinction de MSH2 ou de MSH6, le séquençage des gènes MMR peut être proposé [128]. La présence de la mutation de BRAF est observée presque exclusivement dans les cas de tumeurs avec instabilité des microsatellites se développant selon la *Serrated Tumorogenic Pathway*, voie qui n'a jamais été rapportée dans le syndrome de Lynch [247]. La caractérisation du statut du gène BRAF dans les cas de tumeurs avec instabilité des microsatellites peut aider à clarifier la nature de la tumeur [248]. L'impact d'une mutation de BRAF sur le pronostic dépend de l'instabilité des microsatellites. Ainsi, un gène BRAF de type sauvage dans une tumeur avec un degré élevé d'instabilité des microsatellites présente un meilleur pronostic qu'une tumeur avec une mutation de BRAF et des microsatellites stables. L'évaluation de BRAF et de l'instabilité des microsatellites offre de l'information supplémentaire pour le pronostic.

Rapport de pathologie pour les métastases hépatiques

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Grade de régression tumorale à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante](#)

[Cellules tumorales résiduelles à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante](#)

[Marges de résection des métastases hépatiques](#)

[Épaisseur de la tumeur résiduelle à l'interface métastase/foie](#)

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

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

Rubbia-Brandt et coll. ont publié, en 2007, une étude visant à répertorier des critères histologiques en réponse à la chimiothérapie néoadjuvante pour établir un système de classification de la régression tumorale [249]. Le système proposé classe la réponse en cinq groupes selon la présence de tumeurs résiduelles et le degré de fibrose observé.

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

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

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

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

Cellules tumorales résiduelles à la suite d'une chimiothérapie néoadjuvante

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

Blazer III et coll. ont publié, en 2008, un système de classification de la réponse pathologique [250]. Ce système classe la réponse en trois groupes : réponse complète (aucune cellule tumorale résiduelle), réponse majeure (1 % à 49 % de cellules tumorales résiduelles) et réponse mineure (≥ 50 % de cellules tumorales résiduelles). Les principaux résultats de cette étude sont détaillés dans le tableau suivant.

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

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Marges de résection des métastases hépatiques

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

Plusieurs études ont évalué l'impact de l'obtention de marges positives (R1) sur la survie globale [251-257]. À l'exception de l'une d'entre elles, toutes ont démontré une corrélation entre la présence d'une marge de résection R1 et une survie globale réduite. La survie globale à 5 ans a varié de 37 % à 64 % chez les patients ayant eu une résection R0 et de 0 % à 57 % chez ceux ayant eu une résection R1. Les principaux résultats sont présentés ci-dessous.

Étude	n	Survie globale à 5 ans		Survie globale médiane (mois)		Valeur p
		R0	R1	R0	R1	
Cady et coll. 1998 [251]	244	----		18*	9*	< 0,05
Choti et coll. 2002 [252]	226	----		46	24	0,04
de Haas et coll. 2008 [253]	436	61 %	57 %	77	84	0,27
Fong et coll. 1999 [254]	1001	37 %	20 %	45	23	0,0001
Nuzzo et coll. 2008 [255]	185	39 %	0 %	48	22	0,01
Pawlik et coll. 2005 [256]	557	64 %	17 %	----	----	0,01
Steele et coll. 1991 [257]	87	----		37	21	< 0,01

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

*survie sans maladie

Plusieurs études ont rapporté que l'obtention d'une marge de résection R1 est associée à une augmentation du risque de récurrence [251, 255, 256, 258-260]. Le taux de récurrence locale a varié de 3 % à 8 % chez les patients ayant une marge R0 et de 9 % à 55 % à la suite d'une résection avec marge R1. De même, le taux de récurrence hépatique a été plus élevé suivant une résection avec marge R1 (22 % à 78 % contre 14 % à 38 %). Les principaux résultats sont détaillés dans le tableau suivant.

Étude	n	Taux de récurrence locale		Valeur p	Taux de récurrence hépatique		Valeur p
		R0	R1		R0	R1	
Cady et coll. 1998 [251]	244	----		----	23 %	43 %	0,03
de Haas et coll. 2008 [253]	436	8 %	9 %	0,72	17 %	28 %	0,004
Nuzzo et coll. 2008 [255]	185	4 %	55 %	< 0,01	27 %	78 %	< 0,01
Pawlik et coll. 2005 [256]	557	3 %	11 %	0,003	14 %	22 %	----
Hughes et coll. 1986 [258]	607	----		----	28 %	31 %	< 0,05
Kukodo et coll. 2002 [259]	183	6 %	20 %	----	----	----	----
Wakai et coll. 2008 [260]	90	3 %	30 %	0,001	----	----	----

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Cardona et coll. ont publié, en 2013, une analyse univariée indiquant la qualité des marges de résection comme étant un facteur pronostique de la survie globale [261]. En effet, l'obtention d'une marge de résection R1 est associée à une diminution de la survie globale (R0 contre R1; RR = 1,5 [IC 95 % : 1,15-1,92]; $p < 0,005$).

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

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

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

Les cellules résiduelles après une chimiothérapie donnée avant la résection hépatique ont été observées à l'interface tumeur/tissu hépatique normal [262]. En 2010, Maru et coll. ont formulé l'hypothèse que l'épaisseur des cellules à cette jonction est un facteur pronostique de la survie sans récurrence [263]. Les résultats ont démontré une probabilité de récurrence à 4 ans plus basse pour les cellules de $< 0,5$ mm que pour celles de ≥ 5 mm (survie sans récurrence : $\leq 0,5$ mm : 70 %, 0,5-5 mm : 51 % et ≥ 5 mm : 35 %; $p = 0,047$). De plus, une limite à 3 mm d'épaisseur a été observée entre une réponse tumorale mineure ou une réponse tumorale majeure/complète. Une

analyse univariée a montré que l'épaisseur des cellules à l'interface tumeur/tissu normal est un facteur pronostique cliniquement et pathologiquement significatif de la survie sans récurrence (OR = 1,13 [IC 95 % : 1,02-1,26]; $p = 0,025$).

En 2012, Abengozar et coll. ont démontré que l'épaisseur des cellules à l'interface tumeur/tissu hépatique normal est un facteur pronostique chez les patients ayant eu une chimiothérapie ($p = 0,025$) [264]. La limite de 1,34 mm a été observée pour distinguer les patients ayant un bon pronostic de ceux avec un mauvais pronostic.

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Techniques d'imagerie pour la stadification préchirurgicale du cancer du rectum](#)

[Identification des ganglions positifs](#)

[Éléments à trouver dans un rapport d'IRM](#)

[Utilisation de la tomographie à émission de positrons \(TEP\)](#)

Techniques d'imagerie pour la stadification préchirurgicale du cancer du rectum

Les experts sont d'avis que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'écho-endoscopie rectale (EER) sont des méthodes complémentaires pour l'évaluation du stade TNM de la tumeur rectale et son extension, ce qui guide la décision thérapeutique, notamment la nécessité d'effectuer une chimioradiothérapie néoadjuvante (rencontre consensus de 2012). Toutefois, l'EER présente plus de variabilité selon l'opérateur.

En 2007, l'AETMIS (maintenant l'INESSS) a publié une revue systématique sur la performance diagnostique des techniques d'imagerie utilisées pour la stadification locorégionale préchirurgicale du cancer du rectum (EER, IRM, tomodensitométrie [TDM] et tomographie par émission de positrons couplée à la tomodensitométrie [TEP-TDM]) [265]. L'EER et l'IRM sont très sensibles pour détecter des tumeurs qui envahissent la musculature (stade $\geq$ T2), mais la spécificité de l'IRM est difficile à établir. La performance

des techniques pour le diagnostic de l'envahissement du tissu périrectal (stade $\geq$ T3) par la tumeur est variable. Bien que l'EER semble plus sensible que l'IRM, il est difficile d'établir clairement sa supériorité. En effet, il ne faut pas négliger l'évolution rapide de la technique d'IRM ni les limites de l'EER dans les cas de sténose. La variabilité des résultats ne permet pas de comparer la spécificité des trois techniques (EER, IRM, TDM) pour le diagnostic d'un envahissement tissulaire périrectal. On constate toutefois qu'une proportion considérable de tumeurs T2 est surclassée par l'EER et, surtout, par l'IRM. L'EER, l'IRM et la TDM ont une excellente spécificité pour le diagnostic de l'envahissement d'un organe adjacent (T4). Souvent, toutefois, les trois techniques n'arrivent pas à reconnaître les tumeurs T4.

Aucune des trois techniques n'offre une bonne performance pour la détection d'un envahissement ganglionnaire régional (stade N+). Malgré cela, l'IRM semble nettement supérieure à l'EER et à la TDM. La TEP-TDM utilisée en complément des méthodes classiques pour confirmer ou infirmer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux, quant à elle, suscite l'intérêt des cliniciens. Toutefois, on ne dispose pas encore de données suffisantes sur sa performance.

Les études examinées fournissent peu d'information sur la sensibilité de l'IRM pour diagnostiquer une marge de résection circonférentielle envahie, mais sa spécificité et sa valeur prédictive négative sont très élevées. L'EER n'est d'aucune utilité pour visualiser le *fascia recti*, alors que les données publiées sur la TDM sont insuffisantes. En raison de l'importance du

3.3 IMAGERIE

stade N et de la marge de résection circonférentielle pour la décision thérapeutique, l'IRM utilisée comme examen de première intention est moins susceptible de requérir une EER complémentaire que l'inverse. Dans tous les cas présumés positifs pour le stade N ou la marge de résection circonférentielle et dans la majorité des cas de tumeurs présumées T3 et T4, l'examen d'IRM suffirait. Par contre, lorsqu'une tumeur présumée T3 à l'IRM est située dans le moyen rectum et dans les cas de tumeurs présumées T1-T2, N0 et avec marge de résection circonférentielle négative, l'information complémentaire sur le stade T qu'apporte une EER pourrait faire changer le choix du traitement.

La littérature est peu abondante et présente des lacunes méthodologiques importantes. L'absence quasi absolue d'études comparatives portant sur les mêmes patients n'ayant reçu aucune thérapie néoadjuvante restreint la possibilité d'établir des conclusions solides sur la supériorité diagnostique d'une technique par rapport à une autre. Il est donc nécessaire d'user de prudence dans l'interprétation des résultats présentés. Sur la base des données disponibles, l'AETMIS a conclu que :

1. l'EER et l'IRM sont deux techniques valables qui fournissent des renseignements complémentaires dans l'évaluation du stade de la maladie;
2. une IRM utilisée comme unique modalité diagnostique offre plus d'information utile pour le choix du traitement qu'une EER seule, et ce, particulièrement pour les cas nécessitant une exérèse mésorectale totale;

3. dans les cas plus rares où la détermination précise du stade T est importante pour le choix du traitement, une EER en complément à une IRM devrait être envisagée;
4. l'IRM est la seule technologie offrant un certain degré de certitude pour l'évaluation des ganglions lymphatiques régionaux et de la marge de résection circonférentielle, facteurs les plus susceptibles d'influer sur la prise en charge du patient, indépendamment du stade T;
5. la TDM ne constitue pas, à elle seule, un bon outil de classification des stades tumoraux. La technologie multibarettes pourrait l'améliorer, mais les preuves sont encore insuffisantes.

Ces deux techniques sont privilégiées par rapport à la tomодensitométrie (CT scan) pour évaluer la profondeur de l'envahissement, le stade ganglionnaire et pour prédire la marge de résection radiaire. L'EER est performante sur de petites tumeurs superficielles, tandis que l'IRM est privilégiée pour évaluer de grosses tumeurs [266].

Les résultats d'une méta-analyse ont montré une efficacité pour la détermination du T et du N de 87 % et 74 % pour l'EER et respectivement entre 71 % et 91 % et 45 % et 79 % pour l'IRM [266]. Une revue systématique a évalué l'efficacité de l'EER à 95 % pour la distinction de la présence de la tumeur confinée ou envahissant la paroi rectale (T1/2 contre T3 ou plus) [267]. Par contre, les résultats obtenus avec cette technique sont très variables selon l'observateur et demande une courbe d'apprentissage significative. L'utilisation de l'EER peut entraîner une sous-évaluation du stade des tumeurs primaires [268].

L'utilisation de l'IRM à section fine et à haute résolution (*thin section, high-resolution*) est généralement préférée pour évaluer les patients à qui un traitement néoadjuvant est prescrit. Cette technique est efficace pour prédire le stade de la tumeur, le statut des ganglions et l'évaluation de la marge de résection circonférentielle [269-272]. Une étude prospective a montré que 94 % des patients ont eu une confirmation histologique du stade de la tumeur obtenu par IRM, 85 % pour le statut ganglionnaire et 92 % pour la prédiction de la marge circonférentielle [271].

Identification des ganglions positifs

La taille et la forme doivent être utilisées pour déterminer par imagerie si un ganglion est négatif ou positif. L'utilisation de la taille seule entraîne un faible taux d'efficacité [268]. Les ganglions lymphatiques de 10 mm ou plus sont malins. Entre 15 % et 42 % des patients ont de petits ganglions lymphatiques (< 5 mm) contenant de la tumeur [273, 274]. L'IRM peut détecter avec une efficacité allant jusqu'à 85 % la présence de ganglions métastatiques en combinant le signal intranodulaire, l'irrégularité des bordures et la taille des ganglions en comparaison avec l'histopathologie standard [271].

Éléments à trouver dans un rapport d'IRM

Spiegle et coll. ont publié, en 2009, les résultats d'un sondage ayant pour but d'élaborer les rapports d'IRM sous forme synoptique [275]. Le résultat de cette concertation a permis de déterminer les critères devant être présents dans le rapport du radiologiste. Le tableau suivant présente ces éléments avec les critères associés pour les évaluer.

Élément	Critères	
Localisation de la tumeur	- Haut rectum (10-15 cm) - Rectum moyen (5-10 cm)	- Bas rectum (0-5 cm) - Rectosigmoïde
Taille de la tumeur	- Extension cranio-caudale maximale (longueur de la tumeur) - Diamètre A-P maximal	- Diamètre transverse maximal - Extension radiaire de la tumeur
Distance de la tumeur de la marge anale	- N'envahit pas le releveur - Distance entre la marge supérieure de jonction anorectale à l'aspect inférieur de la tumeur - Envahissement du releveur	- Envahissement du releveur, mais absence d'extension vers l'espace intersphinctérien - Envahissement du releveur et de l'espace intersphinctérien - Envahissement du releveur et du sphincter anal externe
Stade T	- T1 : envahissement de la sous-muqueuse - T2 : envahissement de la <i>muscularis propria</i> - T3 : envahissement de la sous-séreuse - T3a : au-delà de la <i>muscularis propria</i> < 1 mm - T3b : au-delà de la <i>muscularis propria</i> 1-5 mm - T3c : au-delà de la <i>muscularis propria</i> > 5-15 mm	- T3d : au-delà de la <i>muscularis propria</i> > 15 mm - Profondeur maximale de la propagation extramurale au-delà de la musculéuse, en mm - T4 : envahissement des organes adjacents - T4a : perforation péritonéale - T4b : envahissement des organes adjacents
Envahissement local	- Vessie - Urètre - Vésicule séminale - Prostate - Utérus	- Vagin - Sacrum - Releveur de l'anus - Paroi latérale du bassin
Morphologie de la tumeur	- Polypoïde - Infiltrante	
Bordure de la tumeur	- Lisse - Nodulaire	Infiltrante
Relation avec la marge circonférentielle	- Plus courte distance du fascia du mésorectum - Distance du fascia du mésorectum < 1 mm	- Distance du fascia du mésorectum > 1 mm - Localisation de la distance la plus courte du fascia du mésorectum (utilisation du cadran de l'horloge)
Ganglions lymphatiques du fascia mésorectal	- Absent - Présent - Suspect - Taille	- Localisation - Intensité du signal mixte ou bordure irrégulière - Dépôt tumoraux
Envahissement veineux extramural	- Absence de signal tumoral dans les vaisseaux - Extension du signal de la tumeur ne pouvant être caractéristique du signal de la tumeur dans de petites veines	Extension du signal de la tumeur dans de grandes veines anatomiques (p. ex. hémorroïdaire supérieure)

3.3

IMAGERIE

La société Cancer Care Ontario propose un rapport synoptique pour rapporter les résultats de l'IRM dans le cas d'un cancer du rectum [276]. Les différents points abordés dans ce rapport sont :

1. le protocole utilisé;
2. la localisation de la tumeur;
3. les caractéristiques de la tumeur;
4. le stade T (y compris la liste des organes envahis, si présents);
5. la profondeur de l'envahissement;
6. une description des ganglions lymphatiques du mésorectum et des dépôts tumoraux, si présents;
7. une description des ganglions lymphatiques extramésorectaux.

Des précisions concernant les points suivants sont rapportées :

- la distance minimale de la surface du mésorectum doit être rapportée pour toute tumeur de stade T2 ou plus à l'endroit où celle-ci peut être adéquatement évaluée ou estimée.
- aucune distinction n'est faite concernant le stade T3.
- l'envahissement endovasculaire doit être rapporté.
- description des ganglions lymphatiques :

- tout ganglion lymphatique ou dépôt tumoral ayant une bordure irrégulière, une intensité mixte ou une taille de plus de 8 mm dans l'axe le plus court devrait être rapporté comme « suspect »;
- en comparaison avec la taille, une bordure irrégulière et un signal d'intensité mixte sont de meilleurs paramètres à prendre en considération pour observer la présence de métastases.

Utilisation de la tomographie à émission de positrons (TEP)

La TEP ne devrait être utilisée qu'en présence de suspicion de métastases à distance et pour la détection d'une récurrence tumorale [277].

Chan et coll. ont publié, en 2012, les recommandations d'utilisation de la TEP dans les cas de cancer colorectal [278]. Ces recommandations ont été acceptées à la suite d'un consensus par le Groupe provincial des maladies gastro-intestinales de l'Ontario et d'une rencontre spéciale d'experts cliniques. Il y est stipulé que :

- l'utilisation systématique de la TEP n'est pas recommandée pour le diagnostic du cancer colorectal de stades clinique I à III;
- l'utilisation de la TEP est recommandée pour déterminer la direction et le pronostic en présence d'une maladie métastatique si l'imagerie conventionnelle donne des résultats équivoques;

- l'utilisation systématique de la TEP n'est pas recommandée pour mesurer la réponse à la chimiothérapie préopératoire en présence d'un cancer du rectum localement avancé;
- l'utilisation de la TEP n'est également pas recommandée pour la surveillance de routine des patients atteints de cancer colorectal, qui sont traités par chirurgie curative à haut risque de récurrence;
- l'utilisation de la TEP est recommandée pour déterminer le site de récurrence dans le cadre de l'augmentation du CEA lorsque les méthodes conventionnelles ne parviennent pas à confirmer sans équivoque la maladie métastatique;
- l'utilisation de la TEP est recommandée dans l'évaluation préopératoire des métastases hépatiques avant résection chirurgicale.

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Approches de radiothérapie néoadjuvante vs radiothérapie adjuvante](#)

[Approche chirurgicale suivie d'une chimioradiothérapie adjuvante](#)

[Ajout ou non d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie](#)

[Radiothérapie 25 Gy en 5 fractions vs chimioradiothérapie néoadjuvante](#)

[Choix de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie](#)

[Radiothérapie avec modulation d'intensité \(intensity-modulated radiotherapy \[IMRT\]\)](#)

[Curiethérapie](#)

[Chimiothérapie d'induction pré-\(chimio\) radiothérapie](#)

[Surimpression \(boost\)](#)

[Chimioradiothérapie pour le traitement d'une tumeur potentiellement résécable](#)

Voir aussi : [Chimioradiothérapie \(CRT\) préopératoire lors d'une récurrence locale](#)

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Approches de radiothérapie néoadjuvante vs radiothérapie adjuvante**

L'approche de radiothérapie néoadjuvante offre un meilleur contrôle local et présente une toxicité moindre que celle avec la radiothérapie adjuvante. De plus, avec une approche néoadjuvante, plus de patients reçoivent les doses complètes de radiothérapie et de chimiothérapie.

Deux études *randomisées* ont montré que l'approche de radiothérapie néoadjuvante devrait être préférée à celle de radiothérapie adjuvante. Sauer et coll. ont publié, en 2004 et en 2012, les résultats d'une étude dans laquelle 823 patients aux stades II et III de leur cancer ont été aléatoirement choisis pour recevoir une chimioradiothérapie (CRT) (50,4 Gy/28 fractions + 5-FU) en traitement néoadjuvant ou adjuvant [279, 280]. Une chimiothérapie (CT) adjuvante de 5-FU était donnée aux deux groupes. Comparativement au groupe CRT adjuvante, plus de patients du groupe CRT néoadjuvante ont reçu les doses complètes de RT (92 % contre 54 %; $p < 0,001$) et de CT (89 % contre 50 %; $p < 0,001$). Les proportions de patients ayant subi des résections abdomino-périnéale et abdominale basse/intersphinctérienne n'étaient pas différentes entre les groupes (CRT néoadjuvante : 69 % et 26 % contre CRT adjuvante : 71 % et 23 %; $p = 0,45$). Toutefois, parmi les patients chez qui une résection abdomino-périnéale avait été planifiée, le taux de préservation des sphincters a été significativement plus élevé dans le groupe CRT néoadjuvante (39 % contre 19 %; $p = 0,004$). Après un suivi médian de 11 ans, la CRT néoadjuvante a présenté un avantage sur la CRT adjuvante en ce qui a trait à la récurrence locale (HR = 0,60 [IC 95 % : 0,4-1,0];

$p = 0,048$), alors qu'aucune différence n'a été constatée entre les groupes en ce qui a trait à la récurrence à distance (HR = 0,98 [IC 95 % : 0,76-1,28]; $p = 0,9$), à la survie sans maladie (HR = 0,94 [IC 95 % : 0,73-1,21]; $p = 0,65$) et à la survie globale (HR = 0,98 [IC 95 % : 0,79-1,21]). Des cas de toxicité de grade 3 ou de grade 4 ont été observés en moindre proportion dans le groupe CRT néoadjuvante, autant pour la toxicité précoce (27 % contre 47 %; $p = 0,001$) que pour la toxicité tardive (14 % contre 24 %; $p = 0,01$).

Sebag-Montefiore et coll. ont publié, en 2009, les résultats d'une étude dans laquelle 1 350 patients de stades I à III ont reçu aléatoirement une RT 25/5 néoadjuvante ou une CRT adjuvante sélective (45 Gy/25 fractions + 5-FU et leucovorin), réservée aux patients chez qui la marge radiaire était ≤ 1 mm [281]. Une CT adjuvante était aussi donnée à des patients sélectionnés présentant une marge radiaire à ≤ 1 mm ou un statut N+. Après un suivi médian de 4 ans, la RT 25/5 néoadjuvante a présenté un avantage en ce qui a trait à la récurrence locale (HR = 0,39 [IC 95 % : 0,27-0,58]; $p < 0,0001$) et à la survie sans maladie (HR = 0,76 [IC 95 % : 0,62-0,94]; $p = 0,013$). Cependant, aucune différence quant à la survie globale n'a été observée entre les groupes (HR = 0,91 [IC 95 % : 0,73-1,13]; $p = 0,40$).

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Approche chirurgicale suivie d'une chimioradiothérapie adjuvante**

Bien que l'approche de radiothérapie néoadjuvante soit généralement préférée à l'approche adjuvante, certaines circonstances particulières peuvent justifier d'effectuer d'abord la chirurgie et de donner la radiothérapie adjuvante ensuite, notamment :

- dans les cas où la chirurgie est jugée urgente (p. ex. en présence d'une hémorragie active);
- lorsque le stade clinique ne justifie pas une radiothérapie néoadjuvante, mais que le stade pathologique indique qu'une radiothérapie néoadjuvante aurait été préférable. À titre d'exemple, une tumeur de stade cT2N0 devenue pT3 avec facteurs de risque ou pN+ à l'examen pathologique.

L'avantage de la RT 25/5 néoadjuvante pour le traitement des tumeurs situées au tiers supérieur du rectum (entre 10 cm et 15 cm de la marge anale) était jugé non significatif jusqu'à tout récemment, mais il doit être reconsidéré à la lumière de publications récentes. Dans l'étude hollandaise (*Dutch TME trial*), la RT 25/5 néoadjuvante n'offrait pas d'avantages quant au contrôle local selon des analyses après des suivis médians de 2 ans [139] et de 6 ans [282], alors qu'un avantage significatif en faveur de la RT 25/5 néoadjuvante a été observé après un suivi médian de 12 ans [283]. Une analyse de Sebag-Montefiore et coll. a aussi montré que la RT 25/5 néoadjuvante diminue la probabilité de récurrence locale de 81 % par rapport à une CRT adjuvante sélective chez la même catégorie de patients (à 3 ans, RT néoadjuvante : 1,2 % contre CRT sélective : 6,2 %; HR = 0,19 [IC 95 % : 0,07-0,47]) [281].

Ajout ou non d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie

L'ajout d'une chimiothérapie concomitante à la radiothérapie néoadjuvante longue présente un avantage en ce qui concerne le contrôle local et la régression tumorale. La chimiothérapie cause toutefois plus d'effets indésirables.

Deux études ont montré que l'administration concomitante d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie néoadjuvante longue (45-50,4 Gy/25-28 fractions) devrait être préférée à une radiothérapie néoadjuvante seule. Bosset et coll. ont publié, en 2005 et en 2006, les résultats d'une étude dans laquelle 1 011 patients atteints d'une tumeur de stade II ou de stade III ont été aléatoirement désignés pour faire partie des groupes : 1) RT néoadjuvante longue, 2) CRT néoadjuvante, 3) RT néoadjuvante longue + CT adjuvante et 4) CRT néoadjuvante + CT adjuvante [284, 285]. La RT consistait en une dose de 45 Gy administrée en 25 fractions et la CT en l'administration de 5-FU et de leucovorin. Le taux d'adhésion des patients au protocole de CT a été de 82 % au traitement néoadjuvant et de 42,9 % à l'adjuvant. Sans égard au traitement adjuvant, la réponse pathologique à la CRT néoadjuvante a été supérieure à celle obtenue avec la RT néoadjuvante longue; la taille tumorale moyenne était plus petite (25 contre 30 mm; $p < 0,0001$), le taux de réponse complète plus élevé (13,7 % contre 5,3 %; $p < 0,0001$) et l'incidence de reclassement à la baisse des stades T et N plus élevée ($p < 0,001$ pour chacun). Le taux de préservation des sphincters a été le même dans les deux groupes ($p = 0,47$). Le taux de récurrence locale à 5 ans a été significativement moins élevé pour les groupes recevant de la CT que pour ceux n'en recevant

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES

pas, soit de 17,1 % pour le groupe RT néoadjuvante longue, de 8,7 % pour le groupe CRT néoadjuvante, de 9,6 % pour le groupe RT néoadjuvante longue + CT adjuvante et de 7,6 % pour le groupe CRT néoadjuvante + CT adjuvante (groupe sans CT contre groupes avec CT, $p = 0,002$). L'incidence de récurrence à distance n'a pas été différente entre les groupes RT néoadjuvante longue et CRT néoadjuvante ($p = 0,14$), ni entre les groupes avec CT adjuvante ou sans CT adjuvante ($p = 0,62$). Comparativement à la RT néoadjuvante, la CRT néoadjuvante n'a conféré aucun avantage de survie globale (HR = 1,02 [IC 95 % : 0,83-1,26]) ni de survie sans maladie (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,78-1,13]). De même, l'administration d'une CT adjuvante n'a pas été associée à un avantage de survie globale (HR = 0,85 [IC 95 % : 0,68-1,04]) ni de survie sans maladie (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,72-1,04]). Des effets indésirables de grade 3 et plus, liés aux traitements néoadjuvants, ont été observés chez 7,4 % des patients du groupe RT néoadjuvante longue et chez 13,9 % de ceux du groupe CRT néoadjuvante ($p < 0,001$). La CT adjuvante a causé des effets indésirables, tous grades confondus, chez 57,8 % des patients. L'incidence d'effets indésirables tardifs n'a pas été significativement différente entre les groupes.

Gérard et coll. ont publié, en 2006, les résultats d'une étude dans laquelle 762 patients atteints d'un cancer rectal de stade T3-4NxM0, localisé dans la partie moyenne ou basse du rectum, ont été aléatoirement désignés pour faire partie des groupes RT néoadjuvante longue (45 Gy/25 fractions) et CRT néoadjuvante (45 Gy/25 fractions, 5-FU + leucovorin) [286]. Une CT adjuvante était donnée aux deux groupes. Les patients du groupe CRT néoadjuvante ont obtenu un meilleur taux de réponse pathologique complète (11,4 %

contre 3,6 %; $p < 0,0001$) et un meilleur contrôle local (taux de récurrence locale à 5 ans : RT néoadjuvante : 16,5 % contre CRT néoadjuvante : 8,1 %; $p = 0,004$). Cependant la CRT néoadjuvante n'a pas conféré d'avantage de survie globale (HR = 0,96 [IC 95 % : 0,73-1,27]) ni de survie sans maladie (HR = 0,96 [IC 95 % : 0,77-1,20]). Aucune différence n'a été observée entre les groupes en ce qui concerne la préservation des sphincters. Les effets indésirables de grades 3 et 4 ont été significativement plus élevés dans le groupe CRT néoadjuvante que dans le groupe RT néoadjuvante (14,9 % contre 2,9 %; $p < 0,0001$).

Il est à noter que, dans les études de Bosset et coll. et de Gérard et coll., l'excision totale du mésorectum n'était pas systématique. Avec l'utilisation généralisée de cette approche chirurgicale, l'effet positif de l'ajout de la chimiothérapie en ce qui a trait au contrôle local pourrait être plus modeste que celui démontré dans ces études.

Le traitement de chimiothérapie néoadjuvante et la chimioradiothérapie néoadjuvante sélective

Des chercheurs du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ont testé une stratégie qui consiste à administrer en traitement néoadjuvant, d'abord une thérapie systémique de FOLFOX et de bévécizumab, puis à donner sélectivement une CRT à base de 5-FU, seulement aux patients intolérants à ce traitement ou à ceux chez qui une réponse au traitement n'avait pas été obtenue (stabilisation ou progression) [287]. Les principaux critères d'admissibilité étaient les suivants : stade cT3N- ou cT3N+, tumeur située entre 5 et 12 cm de la marge anale, admissibilité à une résection d'épargne

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES

des sphincters, pas d'obstruction clinique nécessitant une intervention, < 4 ganglions pelviens de > 2 cm et admissibilité à recevoir un régime de FOLFOX/bévacizumab. Le traitement consistait en l'administration de 4 cycles de FOLFOLX6 modifié avec bévacizumab suivi de 2 cycles de FOLFOX6 modifié seul; 6 cycles de FOLFOX6 modifié de plus étaient donnés en traitement adjuvant. Une CRT adjuvante à base de 5-FU était offerte en présence d'une marge positive ou d'un stade pT4 ou pN2. La réponse était évaluée par le chirurgien, selon des critères non explicités. Le suivi médian des 32 patients recrutés a été de 54 mois. Le taux de marge négative, qui était le critère d'évaluation primaire, a été de 100 % et le taux de réponse pathologique complète de 25 %. Deux patients (6,3 %) n'ont pas complété le traitement prévu et ont reçu une CRT néoadjuvante. Une CRT adjuvante a été prescrite à un seul patient. À 4 ans, une récurrence à distance est survenue chez 4 patients, mais aucune récurrence locale n'a été observée. Les taux de survie sans maladie et de survie globale ont été respectivement de 84 % et 91 %. Une étude *randomisée de phases II et III de devis similaire est présentement en phase de recrutement et comparera le régime décrit ici, sans bévacizumab, à une CRT à base de 5-FU* (ClinicalTrials.gov #NCT01515787). Une autre étude *randomisée de phases II et III similaire est aussi en cours de recrutement et comparera les traitements néoadjuvants de CRT avec 5-FU, de CRT avec FOLFOX et de FOLFOX seul* (ClinicalTrials.gov #NCT01211210).

Pour le moment, cette approche demeure expérimentale. Le standard de traitement doit toujours inclure la chirurgie et une (chimio) radiothérapie néoadjuvante ou une chimioradiothérapie adjuvante.

Radiothérapie 25 Gy en 5 fractions vs chimioradiothérapie en traitement néoadjuvant

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Comparaison de la radiothérapie 25/5 à la chimioradiothérapie en traitement adjuvant](#)

Avantages de la chimioradiothérapie sur la radiothérapie 25/5 en traitement adjuvant :

[Localisation au tiers inférieur du rectum](#)[Marge radiaire compromise](#)[Préservation des sphincters](#)[Tumeur de stade T4](#)[Chimioradiothérapie vs radiothérapie 25/5 en traitement adjuvant : toxicité et qualité de vie](#)**Comparaison de la radiothérapie 25/5 à la chimioradiothérapie en traitement néoadjuvant**

Des preuves suggèrent que la radiothérapie 25/5 néoadjuvante est équivalente à la chimioradiothérapie néoadjuvante en ce qui a trait au contrôle local, à la survie sans maladie, à la survie globale, à la préservation des sphincters et à la toxicité sévère tardive. La

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES

chimioradiothérapie néoadjuvante est toutefois associée à une plus grande régression tumorale et à des taux moins élevés de marge radiaire positive. L'incidence de la toxicité précoce sévère est plus élevée avec la chimioradiothérapie néoadjuvante. La radiothérapie 25/5 avec un délai de 4 à 8 semaines avant la chirurgie est associée à une plus grande régression que la radiothérapie 25/5 sans délai. Toutefois, en attendant les résultats sur le contrôle tumoral et la survie, cette méthode est toujours considérée comme expérimentale.

Deux études *randomisées* ont comparé la radiothérapie 25/5 néoadjuvante à la chimioradiothérapie néoadjuvante (50,4 Gy/28 fractions + CT). Bujko et coll. ont publié, en 2004, 2005 et 2006, les résultats d'une étude dans laquelle 312 patients présentant un cancer rectal résécable de stade T3-4M0, localisé dans la partie moyenne ou basse du rectum et ne compromettant pas les sphincters, ont été aléatoirement désignés pour faire partie des groupes RT 25/5 néoadjuvante et CRT néoadjuvante (CT : 5-FU + leucovorin) [288-291]. La CT adjuvante était facultative. Après un suivi médian de 48 mois, aucune différence n'a été observée entre les groupes RT 25/5 néoadjuvante et CRT néoadjuvante en ce qui concerne la récurrence locale (9 % contre 14,2 %; $p = 0,170$), la survie sans maladie (HR = 0,96 [IC 95 % : 0,69-1,35]), la survie globale (HR = 1,01 [IC 95 % : 0,69-1,48]), le taux de préservation des sphincters (61,2 % contre 58 %; $p = 0,570$) et la toxicité sévère tardive (10,1 % contre 7,1 %; $p = 0,360$). Le taux de réponse pathologique complète a été plus élevé chez les patients du groupe CRT néoadjuvante (16,2 % contre 0,7 %; valeur p non disponible) et le taux de

marge radiaire positive était moins élevé (4,4 % contre 12,9 %; $p = 0,017$) comparativement à ceux du groupe RT 25/5 néoadjuvante. Toutefois, la CRT néoadjuvante a causé plus de toxicité sévère précoce (grade 3 : 85 % contre 24 %; $p < 0,001$ et grade 4 : 18,2 % contre 3,2 %; $p < 0,001$). La toxicité tardive a été similaire dans les deux groupes. La qualité de vie et les effets indésirables affectant les fonctions anorectale et sexuelle n'ont pas été significativement différents entre les groupes [292].

Ngan et coll. ont publié, en 2012, les résultats d'une étude dans laquelle 326 patients de stade T3N0-2M0 ont été aléatoirement désignés pour faire partie des groupes RT 25/5 néoadjuvante et CRT néoadjuvante (CT : 5-FU) [291]. Les deux groupes recevaient une CT adjuvante (5-FU + acide folinique). Après un suivi médian de 5,9 ans, aucune différence n'a été observée entre les groupes RT 25/5 néoadjuvante et CRT néoadjuvante en ce qui concerne la récurrence locale à 5 ans (7,5 % contre 5,7 %; $p = 0,51$; HR [CRT néoadjuvante contre RT néoadjuvante] = 0,75 [IC 95 % : 0,32-1,77]; $p = 0,66$), la survie sans maladie (HR = 1,15 [IC 95 % : 0,80-1,62]; $p = 0,47$), la survie globale (HR = 1,12 [IC 95 % : 0,76-1,67]; $p = 0,62$) et la toxicité sévère tardive (5,8 % contre 8,2 %; $p = 0,53$). Le groupe CRT néoadjuvante a obtenu un taux supérieur de réponse pathologique complète (15 % contre 1 %; valeur p non disponible) et de reclassement de stade à la baisse (45 % contre 28 %; $p = 0,002$). En ce qui a trait au risque de récurrence locale, aucun effet différentiel lié aux traitements n'a été détecté en fonction de la distance de la tumeur à la marge anale ($p = 0,24$). La toxicité tardive a été similaire dans les deux groupes.

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES

Le principal avantage de la CRT néoadjuvante sur la RT 25/5 néoadjuvante réside dans la possibilité d'obtenir une meilleure réponse tumorale. Le délai entre le traitement néoadjuvant et la chirurgie étant un facteur déterminant de la réponse tumorale [293-295], Pettersson et coll. ont lancé une étude *randomisée* (Stockholm III), actuellement en cours, ayant pour but de tester l'effet de l'introduction d'un délai de 4 à 8 semaines entre la RT 25/5 néoadjuvante et la chirurgie en comparant les groupes suivants : 1) RT 25/5 néoadjuvante avec chirurgie dans les 7 jours, 2) RT 25/5 néoadjuvante avec délai avant la chirurgie et 3) RT néoadjuvante longue (25 x 2 Gy, sans CT) avec délai avant la chirurgie [296]. Une seconde analyse intermédiaire de cette étude, qui comprenait seulement les groupes RT 25/5 avec ou sans délai avant la chirurgie, a été publiée en 2015 [297]. L'introduction d'un délai de 4 à 8 semaines avant la chirurgie a été associée à un décalage à la baisse de la distribution des stades ypTNM ($p = 0,001$) et ypT ($p < 0,001$) et à un décalage à la hausse de la distribution du grade de régression de Dworak (inversement proportionnel à l'ampleur de la régression, $p < 0,001$). Une plus grande proportion de patients du groupe radiothérapie avec un délai avant la chirurgie a obtenu les stades ou le grade traduisant une régression complète, soit les stades ypTNM0 (11,8 % contre 1,7 %), ypT0 (11,8 % contre 2,1 %) et ypN0 (71,5 % contre 63,7 %), et le grade 4 de Dworak (10,1 % contre 1,7 %). Aucun effet sur la marge radiaire n'a été observé ($p = 1,0$) et la distribution selon le stade ypN n'a pas été significativement différente entre les groupes ($p = 0,059$, en faveur du délai préchirurgie). Aucune donnée sur le contrôle tumoral et sur la survie n'est disponible pour le moment.

Le NCCN est le seul organisme qui recommande l'utilisation de la CRT néoadjuvante pour tous les patients atteints d'un cancer du rectum de stades II et III [74]. Pour les patients atteints d'une maladie à risque intermédiaire (cT2 très basse [spécialement si antérieure], cT3 avec fascia mésorectal- [sauf si cT3a(b) et tumeur haut ou moyen rectum, N1-2 ou envahissement extramural] et cT4aN0), l'ESMO recommande la RT 25/5 néoadjuvante ou la CRT néoadjuvante. Pour ceux atteints d'une maladie localement avancée (cT3 avec fascia mésorectal+, cT4a-b, ganglion latéral+), c'est plutôt la CRT néoadjuvante qui est recommandée, sauf pour les patients très âgés (≥ 80 -85 ans) ou pour ceux atteints de comorbidités sévères réduisant la tolérance à la CRT, cas pour lesquels la RT 25/5 avec un délai avant la chirurgie est l'option à privilégier [298]. SIGN fait des recommandations considérant le besoin ou non d'obtenir une régression tumorale. Dans les cas de tumeurs présentant un risque modéré de récurrence locale avec une chirurgie TME seule et pour lesquelles la marge radiaire n'est pas compromise ou envahie d'après l'IRM, la RT 25/5 néoadjuvante devrait être considérée. Les cas nécessitant une régression tumorale en raison d'un empiètement au niveau du fascia mésorectal devraient recevoir une CRT néoadjuvante suivie d'un délai avant la chirurgie pour permettre une cytoréduction [299].

Le NICE et le Thésaurus national de cancérologie digestive font également une place à la RT 25/5 néoadjuvante. Selon le NICE, la RT 25/5 néoadjuvante doit être considérée pour les patients présentant une tumeur opérable

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES

et un profil de risque modéré¹; la CRT néoadjuvante doit être considérée pour les patients présentant une tumeur opérable et un profil de risque à la limite modéré et élevé; et la CRT néoadjuvante doit être offerte aux patients présentant une tumeur opérable et un profil de risque élevé² [300]. Selon le Thésaurus national de cancérologie digestive, pour les cancers du haut rectum, une CRT ou une RT 25/5 néoadjuvante est recommandée. Toutefois, seule la CRT néoadjuvante est recommandée pour les stades T4. Pour les cancers du moyen et du bas rectum, une CRT néoadjuvante est recommandée. Pour les cas de cancer du moyen rectum avec envahissement limité de la marge circonférentielle, avec le *fascia recti* > 1 mm d'après l'IRM, la toxicité de l'association CRT et le risque moindre de résection R1 permettent de considérer la RT seule. La RT 25/5 néoadjuvante est considérée comme un schéma bien adapté aux patients âgés et fragiles, car elle permet d'éviter les nombreux déplacements [301].

Avantages de la chimioradiothérapie sur la radiothérapie 25 Gy en 5 fractions en traitement néoadjuvant : localisation au tiers inférieur du rectum

- 1 Profil de risque modéré : tous cT3b ou plus sans compromission de la marge de résection ou tous les cas avec ganglions suspects sans compromission de la marge de résection ou présence d'envahissement vasculaire extramural.
- 2 Profil de risque élevé : marge de résection compromise (< 1 mm) ou envahie, ou tumeur basse empiétant sur le plan intersphinctérien ou envahissant le muscle releveur.

Comparativement à la chirurgie seule ou à la chimioradiothérapie adjuvante sélective, la radiothérapie 25/5 néoadjuvante semble offrir un avantage de contrôle local pour les tumeurs localisées au tiers inférieur du rectum. Les données disponibles incitent tout de même à la prudence.

Certaines données ont mis en doute l'efficacité de la RT 25/5 néoadjuvante sur le contrôle local pour le traitement de tumeurs localisées au tiers inférieur du rectum. Dans l'étude hollandaise (*Dutch TME trial*), en comparaison avec la chirurgie seule, la RT 25/5 néoadjuvante a significativement réduit le taux de récurrence locale des tumeurs du tiers inférieur après un suivi médian de 2 ans ($p = 0,05$), mais cet effet s'est estompé après des suivis médians de 6 ans ($p = 0,578$) et de 12 ans (non significatif à environ 4 cm ou moins de la marge anale) [139, 282, 283]. Cependant, une proportion substantielle de tumeurs situées au tiers inférieur présentaient aussi des marges radiaires positives, un facteur confondant important. Lorsque ces patients ont été exclus de l'analyse, l'effet de la RT néoadjuvante sur la récurrence locale était positif et indépendant de la localisation [283]. Sebag-Montefiore et coll. ont, pour leur part, montré que, en comparaison avec la CRT adjuvante sélective, la RT 25/5 néoadjuvante réduit significativement le risque de récurrence locale pour les tumeurs situées au tiers inférieur (HR = 0,45 [IC 95 % : 0,23-0,88]).

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Avantages de la chimioradiothérapie sur la radiothérapie 25 Gy en 5 fractions en traitement néoadjuvant : marge radiaire compromise**

La mise à jour à 6 ans de l'étude hollandaise (*Dutch TME trial*) a spécifiquement montré que la RT 25/5 néoadjuvante n'a pas d'effet significatif sur la récurrence locale pour les tumeurs dont la CRM est compromise [282]. À cet égard, Bujko et coll. ont montré que la CRT néoadjuvante diminue le risque de résection avec marges radiaires positives par rapport à la RT 25/5 néoadjuvante, ce qui favorise le choix de la CRT néoadjuvante dans les cas où la marge radiaire est compromise [288-291].

Avantages de la chimioradiothérapie sur la radiothérapie 25 Gy en 5 fractions en traitement néoadjuvant : préservation des sphincters

Les études de Ngan et coll. et de Bujko et coll. ont montré que la CRT néoadjuvante n'offrait pas d'avantages par rapport à la RT 25/5 néoadjuvante quant à la préservation des sphincters [290, 291]. Les auteurs des deux études évoquent toutefois la possibilité que les chirurgiens puissent ne pas avoir toujours considéré la réduction de la taille des tumeurs lors du choix de l'approche chirurgicale, un biais qui pourrait avoir dilué un éventuel effet positif de la CRT néoadjuvante sur ce paramètre. Cependant, l'étude de Hayden et coll. suggère que la **chirurgie** doit être faite en fonction de l'étendue initiale de la maladie, sans considération pour la réduction de la tumeur, en raison du fait que des cellules ou des foyers tumoraux microscopiques peuvent être trouvés en dehors de l'ulcère [302].

Avantages de la chimioradiothérapie sur la radiothérapie 25 Gy en 5 fractions en traitement néoadjuvant : tumeurs de stade T4

Aucune étude n'a spécifiquement comparé la CRT néoadjuvante à la RT 25/5 néoadjuvante pour le traitement de tumeurs de stade T4. Puisque les études portant sur la RT dans le traitement du cancer du rectum incluaient généralement les stades T4 résécables, ces tumeurs peuvent en principe être traitées de la même façon que celles de stade T3. Cependant, les experts québécois préfèrent tout de même traiter les tumeurs de stade T4 avec la CRT néoadjuvante plutôt qu'avec la RT 25/5 néoadjuvante en raison de l'effet de régression tumoral potentiel de cette approche, qui peut diminuer le risque de résection incomplète de ces tumeurs (rencontre consensus de 2012) [289, 291].

Chimioradiothérapie vs la radiothérapie 25 Gy en 5 fractions en traitement néoadjuvant : toxicité et qualité de vie

Les effets indésirables causés par la CRT néoadjuvante et par la RT 25/5 néoadjuvante ont été comparés dans deux études [289-292]. La CRT néoadjuvante a causé plus de cas de toxicité sévère précoce que la RT 25/5 néoadjuvante (grade 3 : 85 % contre 24 %; $p < 0,001$ et grade 4 : 18,2 % contre 3,2 %; $p < 0,001$) [290], mais aucune différence significative n'a été observée en ce qui a trait à l'incidence de la toxicité sévère tardive [289, 291]. De plus, Pietrzak et coll. ont montré que la qualité de vie et les effets indésirables affectant les fonctions anorectale et sexuelle n'ont pas été significativement différents entre les groupes [292].

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Le choix de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie**

La chimiothérapie standard concomitante à la radiothérapie lors d'une chimioradiothérapie est l'infusion continue de 5-FU. La capécitabine est considérée comme non inférieure au 5-FU et pourrait diminuer le risque de développer des métastases à distance.

Les études de Bosset et coll. et de Gérard et coll. ont montré que l'ajout de 5-FU (+ leucovorin) à une radiothérapie néoadjuvante longue est plus efficace en ce qui concerne la récurrence locale et la réponse pathologique qu'une radiothérapie néoadjuvante longue seule chez des patients atteints d'une tumeur de stades II et III ([plus de détails](#)) [284, 286]. L'infusion continue de 5-FU durant l'irradiation pelvienne est supérieure à l'administration intermittente d'un bolus de 5-FU en ce qui a trait au contrôle global de la maladie ($p = 0,01$), au contrôle à distance ($p = 0,03$) et à la survie globale ($p = 0,005$) [303].

Hofheinz et coll. ont testé la non-infériorité de la capécitabine au 5-FU chez 401 patients atteints d'un cancer du rectum de stades II et III [304]. L'étude a commencé par l'administration de la chimioradiothérapie en traitement adjuvant et, après un amendement déposé au 3/5 de l'étude, la chimioradiothérapie a été donnée en traitement néoadjuvant et la chirurgie a été suivie d'une chimiothérapie adjuvante. La survie globale à 5 ans du groupe capécitabine s'est avérée non inférieure à celle du groupe 5-FU (76 % contre 67 %; $p = 0,0004$). Un test post hoc exploratoire de supériorité a révélé un avantage de survie globale significatif en faveur du groupe capécitabine ($p = 0,05$). Cet effet sur la survie globale a également été constaté chez le sous-

groupe de patients de stade T3-4N+ (HR = 1,70 [IC 95 % : 1,08-2,68]). Bien que les taux de récurrence aient été similaires entre les groupes avec capécitabine et 5-FU (6 % contre 7 %; $p = 0,67$), moins de patients du groupe capécitabine ont développé des métastases à distance (19 % contre 28 %; $p = 0,04$). La survie sans maladie a été plus longue pour le groupe capécitabine que pour le groupe 5-FU (HR = 1,4 [IC 95 % : 1,02-2,02]; $p = 0,035$). Comparativement au 5-FU, la capécitabine a occasionné plus de réactions cutanées aux mains et aux pieds, de fatigue et de proctites, mais moins de leucopénie. Dans un abrégé présenté au congrès annuel de l'ASCO en 2011, Roh et coll. ont comparé la capécitabine au 5-FU, avec ajout ou non d'oxaliplatine (4 groupes) chez des patients de stades II et III [305]. Les patients des groupes capécitabine et 5-FU, sans égard à l'utilisation d'oxaliplatine, ont obtenu des taux similaires de réponse pathologique complète (22,2 % contre 18,8 %; $p = 0,12$), de conservation des sphincters (62,7 % contre 61,2 %; $p = 0,59$), de reclassement de stade à la baisse (23 % contre 20,7 %; $p = 0,62$) et de toxicité de grades 3 et 4 (10,8 % contre 11,2 %; $p = 0,86$). L'ajout d'oxaliplatine n'a amélioré aucun de ces paramètres et a causé plus de cas de toxicité de grades 3 et 4 (15,4 % contre 6,6 %; $p < 0,0001$).

Les options de chimiothérapie concomitante à la radiothérapie recommandées par l'ESMO et le NCCN sont le 5-FU en infusion, le 5-FU en bolus/leucovorin (considéré comme inférieur ou probablement inférieur à l'infusion) ou la capécitabine [74, 298]. Le Thésaurus national de cancérologie digestive considère le 5-FU/acide folinique (FUFOL 45) comme la chimiothérapie standard concomitante à la radiothérapie et la capécitabine (CAP 50) comme chimiothérapie de remplacement [301].

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Ajout d'oxaliplatine au 5-FU ou à la capécitabine lors de la chimioradiothérapie néoadjuvante**

Les résultats actuels montrent que l'ajout d'oxaliplatine au 5-FU ou à la capécitabine n'apporte pas d'avantages tout en augmentant considérablement la toxicité. Aucun résultat de contrôle local et de survie globale n'a encore été publié.

Quatre études *randomisées* ont évalué l'ajout d'oxaliplatine au 5-FU ou à la capécitabine lors du traitement avec CRT néoadjuvante. O'Connell et coll. ont comparé la capécitabine au 5-FU, avec ajout ou non d'oxaliplatine (design factoriel 2 x 2), chez des patients de stades II et III (étude NSABP R-04, n = 1 608). En 2014, le groupe a publié les résultats concernant les critères d'évaluation secondaires [306]; la publication des résultats sur le critère d'évaluation principal, le premier échec locorégional, a été remise à une période ultérieure. Les patients des groupes capécitabine et 5-FU, sans égard à l'utilisation d'oxaliplatine, ont obtenu des taux similaires de réponse pathologique complète (pCR, 20,7 % contre 17,8 %; p = 0,14), d'épargne des sphincters (59,3 % contre 59,4 %; p = 0,98), de reclassement de stade à la baisse (21,1 % contre 21,3 %; p = 0,62) et de toxicité de grades ≥ 3 (11,7 % contre 11,7 %; p = 1,0). Les patients des groupes traités avec ou sans oxaliplatine, sans égard au 5-FU et à la capécitabine, ont obtenu des taux similaires de pCR (19,5 % contre 17,8 %; p = 0,42), d'épargne des sphincters (57,8 % contre 61 %; p = 0,24) et de reclassement de stade à la baisse (17,9 % contre 23,5 %; p = 0,2). Plus de patients traités avec de l'oxaliplatine ont souffert de diarrhée de grades ≥ 3 (16,5 % contre 6,9 %, p < 0,001). Deux

patients du groupe capécitabine + oxaliplatine sont décédés de diarrhée. Aucune interaction significative n'a été observée entre les traitements au 5-FU ou à la capécitabine et l'oxaliplatine en ce qui a trait à la pCR (p = 0,99), à l'épargne des sphincters (p = 0,52) ni à la restadification du stade à la baisse (p = 0,33).

Rödel et coll. ont publié, en 2012, les résultats d'une étude dans laquelle 1 236 patients atteints d'un cancer du rectum de stades T3-4 ou tout N+ ont été aléatoirement désignés pour faire partie de l'un des groupes suivants : 1) CRT néoadjuvante : RT (50,4 Gy/28 fractions) + 5-FU + oxaliplatine, CT adjuvante : 5-FU + leucovorin + oxaliplatine et 2) CRT néoadjuvante : RT (même régime) + 5-FU, CT adjuvante : 5-FU [307]. En traitement néoadjuvant, plus de diarrhée (12 % contre 8 %) et de nausées (4 % contre 1 %) de grades 3 et 4 ont été observées dans le groupe recevant de l'oxaliplatine. En traitement adjuvant, plus de patients recevant le 5-FU seul ont présenté de la toxicité hématologique de grades 3 et 4 (36 % contre 18 %) et plus de patients recevant de l'oxaliplatine ont présenté des neuropathies sensitives de grades 3 et 4 (9 % contre 1 %). Le taux de résection complète R0 a été similaire entre les groupes recevant de l'oxaliplatine ou du 5-FU seul (94 % contre 95 %). Le groupe recevant de l'oxaliplatine a obtenu un taux de réponse pathologique complète supérieur à celui du groupe 5-FU seul (17 % contre 13 %, OR = 1,40 [IC 95 % : 1,02-1,92]; p = 0,038). Les résultats concernant la survie sans maladie, critère primaire de l'étude, n'ont toujours pas été rapportés en raison du temps de suivi trop court.

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES

Aschele et coll. ont publié, en 2011, une étude dans laquelle 747 patients atteints d'un cancer du rectum de stades T3-4 ou N1-2, localisé dans la partie moyenne ou basse du rectum, ont été aléatoirement désignés pour faire partie des groupes recevant une CRT néoadjuvante à base de 5-FU seul ou de 5-FU et d'oxaliplatine [308]. Une CT adjuvante à base de 5-FU était administrée aux patients ayant subi une résection curative. L'ajout d'oxaliplatine au régime a significativement augmenté les effets indésirables de grades 3 et 4 (24 % contre 8 %; $p < 0,001$). Aucune différence n'a été détectée entre les groupes sans ou avec oxaliplatine en ce qui a trait au taux de réponse pathologique complète (16 % dans les deux groupes; $p = 0,904$), de marge radiaire positive (7 % contre 4 %; $p = 0,239$) et au pN+ (26 % contre 29 %; $p = 0,630$). Cependant, des métastases intra-abdominales ont été détectées chez moins de patients ayant reçu de l'oxaliplatine (0,5 % contre 2,9 %; $p = 0,014$). Aucune donnée de récurrence locale et de survie globale n'a été rapportée.

Gerard et coll. ont évalué l'efficacité et l'innocuité de l'ajout d'oxaliplatine à la capécitabine dans un traitement de CRT néoadjuvante, mais les résultats sont difficiles à interpréter, puisque la dose de radiation du groupe témoin était inférieure à celle du groupe expérimental [309].

L'ESMO considère l'utilisation d'oxaliplatine en chimiothérapie concomitante à la radiothérapie comme un traitement expérimental [298]. De même, le NCCN et le Thésaurus national de cancérologie digestive ne recommandent pas l'ajout d'oxaliplatine en chimiothérapie concomitante [74, 301].

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Radiothérapie avec modulation d'intensité (*intensity-modulated radiotherapy* [IMRT])**

L'utilisation de l'IMRT pour le traitement du cancer du rectum est encore au stade expérimental. Les résultats disponibles actuellement sont toutefois prometteurs.

L'intérêt de l'IMRT réside principalement dans la possibilité de réduire la dose de radiation aux organes sains avoisinant la cible. L'IMRT permet un ciblage plus précis du volume cible comparativement à la radiothérapie en trois dimensions conventionnelle [310]. À cet égard, une étude a montré que l'IMRT améliore la conformation de l'irradiation au volume cible et qu'elle diminue l'irradiation des organes à risque [311]. La précision accrue de l'irradiation fait toutefois en sorte que la moindre discordance de positionnement peut causer l'administration d'une surdose aux tissus sains avoisinants ou d'une dose sous-optimale à la cible [310]. De plus, une plus grande variabilité du volume intestinal irradié a été démontrée en fonction, notamment, du volume de la vessie [312]. Cette méthode produirait aussi une plus grande hétérogénéité de distribution de dose à la cible, créant des points chauds ou froids de radiation [311].

Trois études prospectives portant sur l'utilisation de l'IMRT pour le traitement du cancer du rectum, et comptant plus de 50 patients, ont été répertoriées et montrent des résultats prometteurs. Ces résultats sont présentés dans le tableau suivant. L'échantillon de toutes ces études était toutefois petit. Les principales manifestations de toxicité précoce de grades ≥ 3 ont été d'origine gastro-intestinale, avec des taux avoisinant les 10 %. Bien que les

résultats liés à la réponse aient été variables selon les études, la CRT utilisant l'IMRT a permis d'obtenir des taux élevés de réponses complète et majeure et de reclassement de stade à la baisse. Sur le total de 237 patients inclus dans les trois études, seulement 4 ont eu une récurrence locale [313].

Dans ces études, certains facteurs ont contribué à augmenter les doses biologiquement équivalentes totales par rapport à celle correspondant à une radiothérapie conventionnelle (50,4 Gy en 28 fractions de 1,8 Gy), ce qui pourrait avoir amélioré la réponse tumorale. En effet, selon Hernando-Raquejo et coll., en plus de l'utilisation d'une dose totale plus élevée, l'altération du fractionnement (hypofractionnement) et l'addition d'une surimpression ont contribué à augmenter la dose biologique équivalente totale. Il est toutefois rassurant de constater que la toxicité est demeurée à des niveaux acceptables malgré cette intensification du traitement.

Principaux résultats des études prospectives de plus de 50 patients ayant évalué la chimioradiothérapie néoadjuvante utilisant l'IMRT

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES

Étude	Suivi médian n	Patients	Traitement néoadjuvant	pCR/ réponse majeure	↓ Stade T	↓ Stade N	Marge négative	Récidive locale	Survie sans maladie	Survie globale	Toxicité grade 3+
Hernando-Requejo et coll. 2014 [314]	17 mois n = 74	Stade cT2-4 N0/+ M0	IMRT : 57,5 Gy/23 fx CT : capécitabine	30,6 %/ 52,8 %	76,4 %	47,2 %	Radiaire : 97,2 %	À 3 ans : 0 %	À 3 ans : 95,4 %	À 3 ans : 85,9 %	Précoce : Totale : 17,6 % GI : 9,5 % GU : 5,4 % Cutanée : 2,7 %
Arbea et coll. 2012 [315]	55 mois n = 100	T3-4 ou N+	IMRT : 47,5 Gy/19-20 fx ¹ CT : capécitabine et oxaliplatine	13 %/ 48 %	53 %	78 %	94 %	À l'analyse : 0 %	À 6 ans : 84,2 %	À 6 ans : 87,3 %	Précoce : Proctite : 11 % Diarrhée : 9 % Tardive : Diarrhée : 8,4 % Incontinence fécale : 4,8 %
Li et coll. 2012 [313]	22,5 mois n = 63	T3-4 ou tout T N+	IMRT : 50,6 Gy/22 fx CT : capécitabine	31 %/ nd	56,9 %	79,2 %	100 %	À 2 ans : 5,7 %	À 2 ans : 90,6 %	À 2 ans : 96 %	Diarrhée : 9,5 % Dermatite : 3,2 % Neutropénie : 2,6 %

↓ : reclassement de stade à la baisse; CT : chimiothérapie; fx : fraction; GI : gastro-intestinal; GU : génito-urinaire; grade 3+ : toxicité de grade 3 ou plus; IMRT : radiothérapie avec modulation d'intensité; nd : non disponible; pCR : réponse pathologique complète.

1. Après le traitement des 50 premiers patients, une analyse des effets indésirables a révélé que l'irradiation de la dose totale en 19 fractions avait causé des taux élevés inattendus de proctite. La dose a été administrée en 20 fractions par la suite.

Samuelian et coll. ont publié une étude rétrospective comparant l'IMRT à la RT conventionnelle (RTC) comme modalité de RT dans un traitement combiné de CRT néoadjuvante [316]. Un total de 92 patients ayant été traités avec une CRT néoadjuvante ont été inclus (IMRT : 31 patients et RTC : 61 patients). Les caractéristiques de base des patients étaient similaires entre les groupes, à l'exception de l'âge : les patients du groupe RTC étaient plus âgés (67 contre 63 ans; $p = 0,007$). Les doses médianes de radiothérapie

reçues ont été de 50 Gy pour le groupe IMRT et de 50,4 Gy pour le groupe RTC. La sélection de l'une ou l'autre des techniques de radiothérapie était à la discrétion de l'oncologue traitant. Les médicaments de chimiothérapie les plus utilisés ont été la capécitabine et le 5-FU en infusion. Les taux de tous les cas de toxicité gastro-intestinale de grades ≥ 2 rapportés ont été moins élevés dans le groupe IMRT, notamment la diarrhée (23 % contre 48 %; $p = 0,02$), l'entérite (6 % contre 30 %; $p = 0,015$), la proctite (10 % contre 18 %;

$p = 0,37$) et la déshydratation (0 % contre 10 %; $p = 0,093$). Globalement, une proportion presque deux fois plus grande de patients du groupe RTC a souffert de toxicité gastro-intestinales de grades ≥ 2 (32 % contre 62 %; $p = 0,006$). Toutefois, les taux de toxicité gastro-intestinale de grade 3 n'ont pas été significativement différents entre les groupes (3 % contre 10 %; $p = 0,42$). De même, les taux de toxicité non gastro-intestinale de grades ≥ 2 n'ont pas été différents entre les groupes. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes IMRT et RTC en ce qui a trait à la réponse pathologique complète (19 % contre 28 %; $p = 0,73$) et à la proportion de chirurgies avec épargne des sphincters (82 % contre 84 %; $p = 0,82$).

Le NCCN considère que l'IMRT ne devrait être utilisée que dans le cadre d'essais cliniques ou dans des situations particulières comme la réirradiation après récurrence [74]. Le Thésaurus national de cancérologie digestive considère que l'IMRT n'a pas démontré d'avantage avéré, mais qu'elle peut être intéressante en cas de surimpression intégrée simultanée pour des T4 ou des « gros » T3 [301].

Curiethérapie

Aucune donnée comparative ne permet actuellement de recommander la curiethérapie comme traitement principal de radiothérapie dans une approche curative. Cependant, la curiethérapie peut être considérée comme modalité de surimpression ou en radiothérapie palliative.

Peu d'études ont évalué la curiethérapie comme traitement de radiothérapie néoadjuvante. En 2007, Vuong et coll. ont publié les résultats d'une étude prospective dans laquelle 100 patients atteints d'un cancer du rectum (dont 93 patients de stade T3) ont été traités par curiethérapie [317]. La curiethérapie consistait en l'administration d'une dose de 26 Gy (6,5 Gy par jour sur 4 jours consécutifs) avec l'aide d'un applicateur endocavitaire. La chirurgie était réalisée 6 à 8 semaines suivant la curiethérapie et une chimioradiothérapie adjuvante était donnée au besoin (patients pN+). Tous les patients ont souffert de proctite à la suite du traitement, 99 cas de grade 2 et un cas de grade 3. Une réponse pathologique ypT0N0-2 a été observée chez 29 % des patients, 37 % ont présenté des micro-focis résiduels et 34 % une tumeur résiduelle. À 5 ans, les taux de récurrence locale, de survie sans maladie et de survie globale ont été de 5 %, 65 % et 70 %.

La curiethérapie peut être utilisée comme traitement palliatif pour les patients inopérables atteints d'un cancer du rectum avancé ou récidivant [318, 319]. Pour plus de détails, voir la section « [Radiothérapie palliative](#) ».

L'ESMO considère que la curiethérapie peut être utilisée comme solution de remplacement par rapport à la chirurgie locale, seule ou avec une

chimioradiothérapie (préopératoire), et elle souligne que l'expérience avec ces traitements à l'extérieur de centres spécialisés est limitée [298]. Le Thésaurus national de santé digestive est d'avis que la curiethérapie à l'iridium, soit interstitielle ou endocavitaire, peut être utilisée après exérèse locale ou radiothérapie externe, voire en préopératoire [301]. Selon le NCCN, la curiethérapie dirigée à un volume limité peut être considérée tôt après la chirurgie, et précédant la chimiothérapie adjuvante, en présence d'une marge proche ou positive après la résection si la radiothérapie intra-opératoire n'est pas disponible [74].

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Chimiothérapie d'induction pré-(chimio) radiothérapie néoadjuvante**

La chimiothérapie d'induction pré-(chimio) radiothérapie néoadjuvante n'apporte aucun avantage sur le plan clinique. L'utilisation d'un protocole combiné de FOLFOX et bévaccizumab semble entraîner plus de réponses pathologiques complètes, mais l'avantage oncologique reste à démontrer.

Deux études *randomisées* ont évalué l'efficacité de l'ajout d'une chimiothérapie dite d'induction avant la chimioradiothérapie néoadjuvante [320, 321]. Fernandez-Martos et coll. ont recruté 108 patients atteints d'un cancer du rectum de stades T3-4 (T3 bas, tout T3N+ [57 %] et T4 résécables) [320, 321]. Tous les patients recevaient une CRT néoadjuvante (50,4 Gy/28 fractions + capécitabine + oxaliplatine [CAPOX]) et étaient aléatoirement désignés pour recevoir une chimiothérapie additionnelle en traitement d'induction (iCAPOX) ou adjuvant (aCAPOX). Au total, 94 % des patients du groupe iCAPOX ont reçu les 4 cycles de chimiothérapie prévus comparativement à 57 % pour le groupe aCAPOX ($p < 0,0001$). De la toxicité de grades 3 et 4 a été observée chez 19 % des patients durant la CT d'induction et chez 54 % des patients durant la CT adjuvante ($p = 0,0004$). Aucune différence n'a été détectée entre les groupes iCAPOX et aCAPOX en ce qui a trait aux taux de réponse pathologique complète (14 % contre 13 %; $p = 0,94$), de reclassement de stade à la baisse (34 % contre 58 %; $p = 0,13$) et de résection R0 (86 % contre 87 %; $p = 0,4$). À 18 mois, les taux de survie sans rechute (76 % contre 82 %; $p = 0,368$) et de survie globale (91 % contre 89 %) ont été similaires dans les deux groupes.

Maréchal et coll. ont recruté 57 patients atteints d'un cancer du rectum de stades T2-4 ou tout TN+ (89 %) [320, 321]. Tous recevaient une CRT néoadjuvante (45 Gy/25 fractions + 5-FU) et étaient aléatoirement désignés pour recevoir ou non une CT d'induction (FOLFOX6 modifié). Au total, 21 % des patients recevant la CT d'induction ont présenté des effets indésirables de grades 3 et 4 et un patient est décédé (neutropénie fébrile). Les résultats du groupe recevant la CT d'induction ont été inférieurs en proportion absolue en ce qui concerne le taux de réponse pathologique complète (25 % contre 28 %; $p = 0,92$) et le taux de reclassement de stade à ypT0-1N0 (32 % contre 34 %; $p = 0,85$). L'étude a été interrompue à la suite de cette analyse initiale.

En 2014, Borg et coll. ont publié les résultats d'INOVA, une étude de phase II *randomisée* non comparative évaluant un traitement d'induction avec FOLFOX et bévaccizumab précédant la chimioradiothérapie (CRT) ($n = 91$) [322]. Des patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé de stade T3, tel qu'établi par IRM, ont été choisis aléatoirement pour recevoir les protocoles de traitement suivants : A) CT d'induction (bévacizumab + FOLFOX4 x 6 cycles) + CRT (45 Gy/25 fractions + bévaccizumab + 5-FU) + TME ou B) CRT (même régime) + TME ($n = 91$) [323]. La réponse complète pathologique (pCR) de chacun des groupes était comparée à un taux attendu prédéfini de 10 % (groupes non comparés statistiquement entre eux). Quelques caractéristiques paraissaient en déséquilibre entre les groupes A et B : bonne différenciation (63 % contre 51,1 %), différenciation modérée (28,3 % contre 40 %), taux de stade N+ (à l'IRM, 73,9 % contre 82,2 %) et taux de stade N2 (10,9 % contre 20 %). Dans le groupe A, 93,5 % des patients ont complété

les 6 cycles d'induction, 89,1 % ont complété le traitement de CRT et 91,3 % ont eu la TME. Dans le groupe B, 100 % des patients ont complété la CRT et 97,8 % ont eu la TME. Selon une évaluation indépendante, le taux de pCR du groupe A a été de 23,1 % ($p = 0,026$) et celui du groupe sans CT d'induction de 11,6 % ($p = 0,865$). Les taux de stadification pathologique à la baisse ont été de 64,1 % dans le groupe A et de 55,8 % dans le groupe B. Les taux de toxicité de grades 3 et 4 ont été de 50 % dans le groupe A et de 20 % dans le groupe B. Les principales manifestations de toxicité de grades 3 et 4 ont été la neutropénie (15,2 % contre 0 %), les effets reliés au bévacizumab (26,1 % contre 11,1 %) et les fistules postchirurgicales (6,5 % contre 13,3 %).

Dans sa version de 2012, l'ESMO ne recommande pas l'utilisation de la chimiothérapie d'induction pré-(chimio) radiothérapie néoadjuvante en dehors d'essais cliniques [75]; aucune mention n'est faite à ce sujet dans la version de 2013 [298]. Le NCCN présente maintenant cette approche comme une option acceptable sur la base de certains avantages possibles : la prévention précoce ou l'éradication de micrométastases, le taux de réponse complète pathologique plus élevé, la réduction du temps pour le recours à une iléostomie, la facilitation de la résection et l'amélioration de la tolérance et du taux de complétion de la chimiothérapie [74].

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Surimpression (boost)**

La surimpression dans le cadre du traitement du cancer du rectum a fait l'objet de peu d'études *randomisées*. Notamment, aucune étude randomisée n'a formellement évalué l'effet de la surimpression de radiothérapie externe (escalade de dose > 45 Gy), bien que des doses de 50,4 Gy à 54 Gy aient été utilisées dans certaines études (p. ex. : [279, 290, 324]). En ce qui a trait à la surimpression par curiethérapie, une étude randomisée suggère que la meilleure réponse pathologique obtenue avec la surimpression ne se traduit pas en une amélioration du contrôle tumoral, de la survie sans progression et de la survie globale.

Jacobsen et coll. ont publié, en 2012, les résultats d'une étude *randomisée* dans laquelle 248 patients atteints d'un cancer du rectum de stades T3 et 4M0, avec marges radiaires égales ou inférieures à 5 mm, ont été aléatoirement désignés pour faire partie des groupes CRT néoadjuvante seule (50,4 Gy/28 fractions, tegafur/uracile + leucovorin) et surimpression (CRT néoadjuvante + 10 Gy/2 fractions par curiethérapie avec applicateur endorectal) [325]. L'utilisation de la curiethérapie n'a pas augmenté la toxicité ni les complications postchirurgicales. Chez les patients de stade T4, l'ajout de curiethérapie n'a pas eu d'effet significatif sur la réponse. Chez les patients de stade T3, le groupe recevant la curiethérapie a obtenu un taux de régression pathologique majeure TRG1-2 supérieur (44 % contre 28 %; $p < 0,05$) et un taux de résection R0 plus élevé (99 % contre 90 %; $p < 0,05$). L'effet de la surimpression par curiethérapie a été plus marqué chez les patients de stade T3 chez qui le diamètre de la tumeur était inférieur à

3,7 cm. En 2014, Appelt et coll. ont publié les résultats des paramètres d'évaluation secondaires de cette étude [326]. Après un suivi médian de 5,4 ans, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes curiethérapie et observation en ce qui a trait au contrôle locorégional (à 5 ans : 85,7 % contre 93,9 %; HR = 2,6 [IC 95 % : 1,00-6,73], $p = 0,06$), au contrôle à distance (68,4 % contre 68,7 %; HR = 1,05 [IC 95 % : 0,6-1,52], $p = 0,85$), à la survie sans progression (52 % contre 63,9 %; HR = 1,22 [IC 95 % : 0,82-1,82], $p = 0,32$) et à la survie globale (63,6 % contre 70,6 %; HR = 1,24 [IC 95 % : 0,8-1,93], $p = 0,34$). La meilleure réponse obtenue n'a donc pas été garante de meilleurs résultats oncologiques.

D'autres études de phase II ou rétrospectives ont évalué l'efficacité et l'innocuité de la surimpression par curiethérapie [327-330], par radiothérapie externe [331-333] et par radiothérapie externe peropératoire [334]. Le caractère non comparatif de ces études ne permet cependant pas de déterminer l'efficacité relative de la surimpression.

3.4

RADIOTHÉRAPIE ET CHIMIORADIOTHÉRAPIE
NÉOADJUVANTES**Chimioradiothérapie pour le traitement d'une tumeur
potentiellement résécable**

La chimioradiothérapie permet un taux élevé de conversion du statut de résécabilité de tumeurs jugées non résécables.

Braendengen et coll. ont montré que la CRT permet un taux élevé de conversion à la résécabilité [335]. Un total de 207 patients atteints d'un cancer du rectum de stade T4 non résécable ou d'une récurrence locale de cancer du rectum ont été aléatoirement désignés pour faire partie des groupes RT longue (50 Gy/25 fractions) et CRT (50 Gy/25 fractions + 5-FU). Dans les cas où le traitement a rendu la chirurgie possible, une CT adjuvante (5-FU + leucovorin) a été donnée aux patients du groupe CRT et elle a été permise pour les patients de stade III du groupe RT longue. La plupart des patients ont pu bénéficier d'une résection et une proportion plus grande de patients du groupe CRT ont obtenu une résection R0 (84 % contre 68 %; $p = 0,009$). De plus, le groupe CRT a obtenu de meilleurs taux de réponse complète pathologique (16 % contre 7 %; $p = 0,04$), de contrôle local (95 % contre 93 %; $p = 0,03$) et de survie spécifique au cancer à 5 ans (72 % contre 55 %; $p = 0,02$). La survie globale à 5 ans n'a toutefois pas été significativement différente entre les groupes (66 % contre 53 %; $p = 0,09$). Les effets indésirables précoces de grades 3 et 4 ont été significativement plus élevés chez les patients du groupe CRT (28 % contre 6 %; $p = 0,001$), alors qu'aucune différence n'a été constatée entre les groupes en ce qui a trait aux effets indésirables tardifs.

Pour les patients atteints d'une tumeur localisée et non résécable, le NCCN recommande qu'une chimioradiothérapie néoadjuvante soit utilisée et qu'une résection soit considérée par la suite; la chimiothérapie d'induction précédant la chimioradiothérapie néoadjuvante est maintenant aussi considérée comme une option [74]. Le NICE recommande qu'une chimioradiothérapie néoadjuvante soit utilisée et qu'un temps suffisant soit alloué pour obtenir une régression tumorale avant la chirurgie [300]. Selon le Thésaurus national de cancérologie digestive, la chimioradiothérapie néoadjuvante est recommandée pour les tumeurs non résécables du haut rectum, puisqu'elle peut les rendre résécables. La chimiothérapie d'induction (FOLFOX ou XÉLOX) peut être envisagée pour les tumeurs non résécables [301].

Les liens suivants mènent vers les sections indiquées :

[Évaluation de la marge anale](#)

[Localisation de la tumeur](#)

[Préparation intestinale](#)

[Résection abdomino-périnéale](#)

[Laparoscopie vs chirurgie ouverte](#)

[Approche néoadjuvante selon le stade clinique – Excision locale](#)

[Marges chirurgicales](#)

[Chirurgie post-traitement néoadjuvant](#)

[Utilisation d'une endoprothèse](#)

[Chirurgie et centre tertiaire](#)

Voir aussi : [Récidive locale et seconde chirurgie](#)

Évaluation de la marge anale

Les experts sont d'avis que la distance de la marge anale doit être évaluée par le chirurgien traitant par toucher rectal et par rectoscopie rigide (rencontre consensus de 2012).

L'endoscopie flexible introduit une variabilité dans l'évaluation de la distance de la marge anale en raison de la technique elle-même. La mesure de

la marge anale par rectoscopie rigide, quant à elle, dépend moins du chirurgien ou de la technique et, par conséquent, elle est plus fiable, précise et reproductible que la mesure par endoscopie flexible.

Bien que la coloscopie soit considérée comme la méthode de diagnostic la plus efficace pour le cancer colorectal, il s'agit d'une méthode imprécise pour la localisation de la tumeur avec un taux de précision de 79 % [336]. En effet, cette série de cas (n = 236) a démontré que la localisation tumorale évaluée par coloscopie était inadéquate chez 21 % des patients et que des modifications à la procédure chirurgicale initialement planifiée ont été nécessaires pour 15 % d'entre eux.

Une étude rétrospective a démontré que l'ajout d'une évaluation de la distance de la marge anale par rectoscopie rigide a changé les options de traitement pour 21 % des tumeurs du rectum bas, pour 14 % des tumeurs du rectum moyen, pour 38 % des tumeurs du rectum haut et pour 29 % des tumeurs du rectosigmoïde évaluées par coloscopie [337]. Les auteurs concluent que la localisation de la tumeur par rectoscopie rigide peut considérablement changer le traitement et qu'elle devrait être faite par endoscopie flexible chez tous les patients présentant une tumeur localisée au rectosigmoïde ou au rectum.

Les différents guides de pratique clinique et consensus d'experts consultés (rencontre consensus de 2012) recommandent l'évaluation de la distance de la marge anale par toucher rectal et par rectoscopie rigide.

Évaluation de la distance de la marge anale

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandation
NCCN V2.2015 [338]	Rectoscopie rigide (recommandation de grade 2A ¹)
Thésaurus national de cancérologie digestive 2013 [301]	Toucher rectal et rectoscopie rigide
ESMO 2013 [298]	Endoscopie rigide (mesure plus précise et fiable) ou flexible

ASCRS : American Society of Colon and Rectal Surgeons; ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NCI : National Cancer Institute.

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

Localisation de la tumeur

Les experts sont d'avis qu'une tumeur est considérée comme étant rectale plutôt que colique lorsqu'elle est localisée de façon générale à 15 cm et moins de la marge anale d'après la rectoscopie rigide (rencontre consensus de 2012). Ils recommandent que ces cas soient discutés en clinique des tumeurs.

La définition anatomique du rectum est très variable dans la littérature. De plus, il n'y a pas de consensus sur la définition de la limite exacte du rectum proximal et, par conséquent, une grande variabilité demeure dans la mesure de la marge anale selon la méthodologie utilisée. En effet, les patients admissibles aux principales études évaluant l'efficacité d'un traitement néoadjuvant présentaient une tumeur rectale dont la

marge inférieure variait entre ≥ 12 et ≤ 16 cm [139, 279, 281, 285, 304, 307, 308]. La réflexion péritonéale est le repère étalon pour distinguer les tumeurs devant être considérées comme coliques ou rectales pour le traitement. Toutefois, puisque la réflexion péritonéale ne peut être visualisée à l'imagerie préopératoire, la distance de la tumeur à partir de la marge anale, telle que mesurée par rectoscopie rigide, constitue le meilleur repère pour la planification du traitement. Les différents guides de pratique et consensus d'experts consultés (rencontre consensus de 2012) utilisent des définitions différentes pour une tumeur rectale, la distance de la marge anale variant de ≤ 12 à ≤ 16 cm.

Distance de la marge anale pour une tumeur rectale

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandation
NCCN V2.2015 [74]	≤ 12 cm (recommandation de grade 2A ¹)
Thésaurus national de cancérologie digestive 2013 [301]	≤ 15 cm
ESMO 2013 [298]	≤ 15 cm (mesurée par rectoscopie rigide)
CAP 2012 (rapport de pathologie) [72]	< 16 cm (à l'aide d'un sigmoïdoscope rigide)

CAP : College of American Pathologists; ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NCI : National Cancer Institute.

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

Les notes explicatives du CAP

Les lignes directrices du CAP présentent les notes explicatives suivantes sur la localisation d'une tumeur rectale [72]. La transition du sigmoïde au rectum est marquée par la fusion des *taenia coli* du sigmoïde pour former le muscle longitudinal et circonférentiel de la paroi rectale à environ 12 à 15 cm de la ligne dentelée. Le rectum est le segment distal du tube digestif commençant au niveau du promontoire sacré et se terminant à la jonction anorectale, ce qui correspond à la limite proximale du muscle puborectal, palpable au toucher rectal. Si on le mesure en dessous à l'aide d'un sigmoïdoscope rigide, il s'étend à environ 16 cm de la marge de l'anus. Les tumeurs situées à la limite, entre deux subdivisions du côlon (p. ex. caecum et côlon ascendant), sont considérées comme des tumeurs de la subdivision qui est la plus envahie. Si deux subdivisions sont envahies dans la même mesure, la tumeur est catégorisée comme lésion « chevauchante ». Une tumeur est dite rectale si sa marge inférieure se situe à moins de 16 cm de la marge de l'anus ou si toute partie de la tumeur se situe, du moins partiellement, à l'intérieur du territoire de l'artère rectale supérieure. Elle est dite rectosigmoïdienne lorsqu'il n'est pas possible de faire la différenciation entre le rectum et le sigmoïde.

Préparation intestinale

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

Güenaga et coll. de la Cochrane Collaboration [339] et Cao et coll. [340] ont publié, en 2011 et 2012, deux méta-analyses évaluant l'efficacité de la préparation intestinale sur la mortalité et la morbidité associées à la chirurgie élective du cancer colorectal. Les auteurs concluent qu'il n'y a aucune preuve statistiquement significative voulant que les patients atteints d'un cancer colorectal bénéficient d'une préparation intestinale avant une chirurgie élective. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

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

Critères d'évaluation	Güenaga et coll. 2011 [339] 15 études (n = 4 595) Groupes A : n = 2 305 et B : n = 2 290	Cao et coll. 2012 [340] 14 études (n = 5 373) Groupes A : n = 2 682 et B : n = 2 691
Fuites anastomotiques	4,4 % vs 4,5 % OR = 0,99 (IC 95% : 0,74-1,31)*	4,1 % vs 3,8 % OR = 1,08 (IC 95% : 0,82-1,43); p = 0,56
Péritonite	2,2 % vs 3 % OR = 0,74 (IC 95% : 0,50-1,08)	---
Infection de plaie	9,6 % vs 8,5 % OR = 1,16 (IC 95% : 0,95-1,42)	9,8 % vs 8,2 % OR = 1,21 (IC 95% : 1,00-1,46); p = 0,05
Complication infectieuse abdominale	---	15,8 % vs 15,3 % OR = 1,26 (IC 95% : 0,94-1,68); p = 0,12
Complication infectieuse extra-abdominale	11,4 % vs 11,1 % OR = 1,05 (IC 95% : 0,85-1,30)	11,2 % vs 11,5 % OR = 0,98 (IC 95% : 0,81-1,18); p = 0,81
Complication non infectieuse extra-abdominale	6,4 % vs 6,6 % OR = 0,98 (IC 95% : 0,71-1,36)	---
Réopération (ou 2 ^e intervention)	6,1 % vs 5,8 % OR = 1,06 (IC 95% : 0,83-1,37)	6,6 % vs 6 % OR = 1,11 (IC 95% : 0,86-1,45); p = 0,42
Mortalité	1,6 % vs 1,8 % OR = 0,93 (IC 95% : 0,58-1,47)	1,9 % vs 1,9 % OR = 0,97 (IC 95% : 0,63-1,48); p = 0,88

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

Préparation intestinale pour une chirurgie du cancer colorectal**Guides de pratique et
consensus d'experts****Recommandations**

SAGES 2013 [341]	La préparation intestinale doit être utilisée pour faciliter la manipulation des intestins lors de l'approche par voie laparoscopique et pour faciliter la coloscopie peropératoire, si nécessaire (données probantes de niveau faible, recommandation faible ¹).
SIGN 2011 [342]	La préparation intestinale est recommandée pour les chirurgies de reconstruction du rectum (recommandation de grade B ²).
CSCRS 2010 [343]	Le consensus canadien recommande ³ : 1) l'abandon de la préparation intestinale avant une chirurgie élective par voie ouverte du côlon droit ou gauche (données probantes de niveau I, recommandation de grade A); 2) les preuves sont insuffisantes pour soutenir ou réfuter l'abandon de la préparation intestinale avant une résection antérieure basse élective avec ou sans iléostomie de dérivation (recommandation de grade I); 3) les preuves sont insuffisantes pour soutenir ou réfuter l'abandon de la préparation intestinale avant une chirurgie par voie laparoscopique (recommandation de grade I).

CSCRS : Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons; SAGES : Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons; SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

1. Selon le système GRADE. Données probantes de niveau faible : il est très plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet et qu'elles modifient cette estimation; recommandation faible : avec un ratio avantage/risque bien équilibré, les patients et les cliniciens prendraient différentes décisions selon la situation clinique ou, même si les avantages sont démontrés, le groupe demeure incertain de l'option considérée.

2. Données probantes de niveau 1++ : preuve obtenue au moyen d'une méta-analyse, d'une revue systématique ou d'un essai clinique randomisé de bonne qualité avec un très faible risque de biais; données probantes de niveau 1+ : preuve obtenue au moyen d'une méta-analyse, d'une revue systématique ou d'un essai clinique randomisé bien construit avec un faible risque de biais; recommandation de grade B : basée sur un groupe de preuves de niveau 2++, directement applicable à la population ciblée et démontrant une cohérence des résultats ou basée sur l'extrapolation de preuves de niveau 1++ ou 1+.

3. Selon le système de l'U.S. Preventive Services Task Force. Recommandation de grade A : recommande fortement que les cliniciens pratiquent de routine [le service] aux patients admissibles (un bon niveau de preuve a démontré que [le service] améliore d'importants critères d'évaluation et que les avantages surpassent substantiellement les risques). Recommandation de grade I : les preuves sont insuffisantes pour recommander ou non la pratique de routine [du service] (les preuves que [le service] est efficace sont manquantes, de pauvre qualité ou incohérentes et le ratio avantage/risque ne peut être déterminé).

Résection abdomino-périnéale

Les experts sont d'avis que le critère de choix entre une résection abdomino-périnéale et une conservation sphinctérienne n'est pas seulement la distance de la tumeur par rapport à la marge anale, mais l'envahissement des sphincters évalué par toucher rectal et IRM (rencontre consensus de 2012). D'autres critères doivent également être considérés dans le choix de l'approche chirurgicale, y compris, notamment, les facteurs associés au patient et à la tumeur. Les experts sont d'avis que ces patients doivent être orientés vers des centres spécialisés, évalués par des chirurgiens expérimentés et que ces cas soient discutés en clinique des tumeurs.

Reshef et coll. ont publié, en 2012, une étude rétrospective évaluant les facteurs qui influent sur les résultats oncologiques chez les patients ayant bénéficié d'une résection abdomino-périnéale ou d'une conservation des sphincters pour une tumeur rectale [344]. Les caractéristiques des groupes présentaient de nombreux déséquilibres, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. Les patients ayant eu une résection abdomino-périnéale étaient plus âgés ($p < 0,0001$) et avaient un score de l'American Society of Anesthesiologists (ASA) moyen plus élevé ($p < 0,001$), plus de tumeurs envahissant la marge radiaire ($p < 0,001$), plus de tumeurs de stade N+ ($p = 0,005$) et des tumeurs moins bien différenciées ($p < 0,001$) et de plus haut stade ($p = 0,0001$). Bien que le taux de morbidité global ait été plus bas dans le groupe résection abdomino-périnéale ($p = 0,001$), la durée d'hospitalisation a été plus longue ($p < 0,001$). Après un suivi d'environ 5,2 ans, le taux de récurrence

locale a été plus élevé dans le groupe résection abdomino-périnéale (7 % contre 3 %; $p = 0,02$) et les taux de survie globale (56 % contre 71 %; $p < 0,001$) et de survie sans maladie (54 % contre 70 %; $p < 0,001$) ont été plus faibles. Des analyses multivariées ont démontré qu'un stade élevé, une moins bonne différenciation tumorale, un envahissement des marges et un âge avancé étaient associés à une moins bonne survie, tandis qu'un stade élevé, une moins bonne différenciation tumorale et une résection abdomino-périnéale étaient associés à un taux de récurrence plus élevé. Les auteurs concluent qu'il est peu probable que seuls les facteurs techniques soient responsables des moins bons résultats oncologiques après une résection abdomino-périnéale comparativement à une conservation sphinctérienne. Une combinaison des facteurs associés au patient et à la tumeur ayant mené au choix de l'approche chirurgicale contribue probablement aussi au moins bon pronostic associé à la résection abdomino-périnéale.

Kosinski et coll. ont publié, en 2012, une revue sur le traitement du cancer du rectum [345]. Il est mentionné que la résection abdomino-périnéale, réalisée par un chirurgien expérimenté, est indiquée pour les tumeurs situées dans les 2 à 3 cm inférieurs du rectum et fixées aux structures avoisinantes (les muscles releveurs ou sphincters) ou quand des facteurs patient-dépendants (p. ex. incontinence fécale) imposent un traitement non standard.

van den Dulk et coll. ont publié, en 2007, une analyse rétrospective du Dutch TME trial [346] et ont démontré que l'âge, les stades T et N, la marge de résection circonférentielle, la distance de la tumeur de la marge anale

et la localisation de la tumeur sont des facteurs de risque indépendants d'effets indésirables chez les patients traités avec une résection abdomino-périnéale pour une tumeur du rectum bas [347]. Une analyse multivariée a désigné la distance de la marge anale comme facteur de risque indépendant de la survie globale ($p = 0,02$).

Les guides de pratique et les consensus d'experts consultés (rencontre consensus de 2012) recommandent une résection abdomino-périnéale pour les cancers du rectum bas avec envahissement sphinctérien et des muscles releveurs.

Indication pour une résection abdomino-périnéale

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2. 2015 [74]	Envahissement sphinctérien ou des muscles releveurs et dans les cas où une résection R0 entraînerait une perte de la fonction du sphincter anal et l'incontinence (recommandation de grade 2A ¹)
Thésaurus national de cancérologie digestive 2013 [301]	Rectum bas avec marge distale < 1 cm, envahissement du muscle strié (sphincter ou releveur) ou en cas de raison particulière (incontinence préopératoire)
ESMO 2012 [348]	Envahissement sphinctérien et jonction anorectale; aucune mention dans le guide de 2013 [298].
SIGN 2011 [342]	Lorsqu'une résection abdomino-périnéale est nécessaire pour un cancer du rectum très bas qui ne peut être réséqué par une excision mésorectale totale, une approche extralévatorienne (dissection cylindrique sans pénétrer l'espace entre la tumeur et les releveurs de l'anus) est recommandée (données probantes de niveau 2+, recommandation de grade C ²).
NICE 2011 [349]	Rectum bas (peut être envisagée); aucune mention dans la version de 2014 [350].

ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence; SIGN : Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

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

2. Données probantes de niveau 2+ : preuve obtenue au moyen d'études de cohorte ou cas témoin bien construites avec un faible risque de biais ou de facteurs confondants et une probabilité modérée d'une corrélation cause-effet; recommandation de grade C : basée sur un groupe de preuves de niveau 2+, directement applicable à la population ciblée et démontrant une cohérence des résultats.

Laparoscopie vs chirurgie ouverte

Les experts sont d'avis que la faisabilité de l'approche par laparoscopie pour les chirurgies du cancer du rectum a été démontrée (rencontre consensus de 2012). Contrairement au cancer du côlon, il y a moins d'études comparant la chirurgie par laparoscopie à la chirurgie ouverte pour le cancer du rectum. Les experts ont soulevé que, même si plusieurs études se sont révélées négatives, l'équivalence de la laparoscopie et de la chirurgie ouverte est reconnue. Ils ont réitéré la nécessité que le chirurgien possède une solide expérience pour exécuter cette procédure et l'importance d'obtenir la même qualité de résection qu'avec l'approche par voie ouverte.

En mai 2011, le CEPO a publié un guide de pratique sur la comparaison de la chirurgie par laparoscopie à la chirurgie ouverte pour le traitement du cancer du rectum au regard de l'efficacité oncologique, des avantages à court terme et des complications associées [351]. La période couverte s'est étendue de janvier 1995 à mars 2011, inclusivement. Huit essais cliniques *randomisés* et quatre méta-analyses ont été retenus. L'analyse de la documentation scientifique a démontré que la laparoscopie constitue une option sécuritaire comparativement à la chirurgie ouverte pour la résection du cancer du rectum dans le contexte d'un encadrement approprié. Par contre, les études disponibles sur le traitement du cancer du rectum sont moins abondantes et comportent moins de patients comparativement à celles sur le cancer du côlon. Jusqu'à maintenant, même si elles possèdent certaines limites, les études *randomisées* ont montré l'équivalence de la

laparoscopie par rapport à la chirurgie ouverte pour le traitement du cancer du rectum.

Les résultats à court terme présentés dans les différentes études retenues sont équivalents. Bien que la laparoscopie offre certains avantages à court terme par rapport à la chirurgie ouverte, il n'en reste pas moins que ces avantages ne sont pas cliniquement majeurs (séjour hospitalier plus court, prise moindre d'analgésiques, reprise plus rapide du transit intestinal et retour accéléré aux activités régulières). En contrepartie, la chirurgie par laparoscopie nécessite un temps opératoire plus long et ne peut être envisagée que pour la résection des tumeurs rectales avec extension limitée. Au regard des résultats à long terme que sont la survie globale, la survie sans maladie et la récurrence, la laparoscopie et la chirurgie ouverte sont équivalentes.

La résection du cancer du rectum par laparoscopie devrait être effectuée par une équipe chirurgicale expérimentée. La courbe d'apprentissage de la laparoscopie est plus longue pour le traitement du cancer du rectum que pour celui du cancer du côlon. En plus du niveau d'expérience du chirurgien, de nombreux critères doivent être pris en considération dans la décision d'effectuer la résection du cancer du rectum par laparoscopie ou par chirurgie ouverte (admissibilité de la tumeur à la laparoscopie, présence de contre-indications relatives, risques et avantages des deux types de chirurgie par rapport aux préférences du patient).

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

1. que la résection par laparoscopie soit considérée comme une option pour le traitement à visée curative du cancer du rectum (grade de recommandation A¹);
2. que la résection par laparoscopie pour le traitement du cancer du rectum soit exécutée uniquement par des chirurgiens qui ont complété une formation appropriée pour cette technique et qui effectuent un volume annuel d'interventions suffisant pour maintenir leur compétence (grade de recommandation D²).

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

Liang et coll. ont publié, en 2011, une étude de phase III réalisée dans un centre en Chine, qui a évalué la survie globale après une chirurgie par laparoscopie (n = 169) et par voie ouverte (n = 174) [352]. Après un suivi médian de 44 mois, la survie globale a été similaire dans les deux groupes (76 % contre 82,8 %; p = 0,462). Aucune différence n'a été démontrée entre les deux procédures en ce qui a trait au nombre médian de ganglions réséqués (7,05 contre 7,44 ganglions; p = 0,469) et à la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge d'incision de la résection antérieure

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

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

basse (3,2 contre 3,1 cm; p = 0,15). La laparoscopie a été associée à un délai moyen statistiquement plus court jusqu'à la reprise de liquide (5,71 contre 6,34 jours; p = 0,001), à la reprise du transit intestinal (3,90 contre 4,24 jours; p < 0,001), au premier congé de l'hôpital (2,96 contre 3,28 jours; p < 0,001) et à la première activité hors du lit (3,5 contre 4,13 jours; p < 0,001). L'incidence de complications postopératoires a été similaire dans les deux groupes.

Huang et coll. ont publié, en 2011, une méta-analyse comparant les résultats oncologiques à long terme à la suite d'une chirurgie laparoscopique et par voie ouverte pour le traitement du cancer du rectum (6 études, n = 1 033) [353]. Aucune différence n'a été démontrée en ce qui a trait à la survie globale à 3 ans (HR = 0,76 [IC 95 % : 0,54-1,07]; p = 0,11; sans hétérogénéité significative, I² = 0 %; p = 0,95), à la survie sans maladie à 3 ans (HR = 1,16 [IC 95% : 0,61-2,20]; p = 0,64; sans hétérogénéité significative, I² = 0 %; p = 0,83), au taux de récurrence locale (risque relatif = 0,55 [IC 95 % : 0,22-1,40]; p = 0,21; sans hétérogénéité significative, I² = 0 %; p = 0,83), au taux de marge de résection circonférentielle positive (7,94 % contre 5,37 %; risque relatif = 1,13 [IC 95 % : 0,69-1,85]; p = 0,63; sans hétérogénéité significative, I² = 0 %; p = 0,94) et au nombre moyen de ganglions réséqués (différence moyenne pondérée = - 0,38 [IC 95% : -1,35-0,58]; p = 0,43; avec hétérogénéité significative, I² = 86 %; p < 0,05).

Ohtani et coll. ont publié, en 2011, une méta-analyse comparant l'efficacité oncologique de la laparoscopie et de la chirurgie ouverte dans le traitement du cancer du rectum (12 études, n = 2 095) [354]. Aucune différence n'a été démontrée en ce qui a trait à la survie sans progression à 3 ans (OR = 0,90 [IC

95 % : 0,66-1,24]; $p = 0,53$) et à 5 ans (OR = 1,17 [IC 95 % : 0,85-1,61]; $p = 0,35$), au taux de récurrence globale (OR = 0,93 [IC 95 % : 0,68-1,25]; $p = 0,61$), locale (OR = 0,83 [IC 95 % : 0,52-1,31]; $p = 0,41$) et au site de la plaie (OR = 1,34 [IC 95 % : 0,07-24,10]; $p = 0,84$), au taux de métastases à distance (OR = 0,89 [IC 95 % : 0,63-1,27]; $p = 0,52$) et au taux de mortalité globale (OR = 0,80 [IC 95 % : 0,60-1,07]; $p = 0,13$) et spécifique au cancer (OR = 0,71 [IC 95 % : 0,45-1,12]; $p = 0,14$). Une augmentation du temps opératoire (différence moyenne pondérée = 40,96 min [IC 95 % : 25,53-56,38]; $p < 0,00001$) ainsi qu'une diminution de la perte sanguine peropératoire (différence moyenne pondérée = -123,87 ml [IC 95 % : -157,10 à 190,63]; $p < 0,00001$), du nombre de patients ayant eu besoin d'une transfusion sanguine (OR = 0,23 [IC 95 % : 0,09-0,62]; $p = 0,004$), du séjour hospitalier (différence moyenne pondérée = -3,61 jours [IC 95 % : -5,45 à -1,77]; $p = 0,0001$) et du délai avant la reprise d'une alimentation orale (différence moyenne pondérée = -1,14 jour [IC 95 % : -2,11 à -0,17]; $p = 0,02$) ont été démontrées en faveur de la laparoscopie. Finalement, une diminution du taux global de morbidité tardive a été démontrée avec l'approche par laparoscopie comparativement à la chirurgie par voie ouverte (OR = 0,31 [IC 95 % : 0,14-0,67]; $p = 0,003$).

Ma et coll. ont publié, en 2011, une méta-analyse comparant les résultats à long terme de mortalité, de récurrence et de complications suivant la chirurgie par laparoscopie et par voie ouverte pour le traitement du cancer colorectal (15 études, $n = 4\,207$) [355]. Les résultats n'ont démontré aucune différence entre les deux approches chirurgicales en ce qui a trait au taux de récurrence locale (OR = 0,81 [IC 95 % : 0,59-1,12]; $p = 0,20$), au taux de récurrence

à distance (OR = 1,01 [IC 95 % : 0,78-1,30]; $p = 0,95$), au taux de mortalité spécifique au cancer (OR = 0,82 [IC 95 % : 0,66-1,02]; $p = 0,07$) et au taux de mortalité globale (OR = 0,87 [IC 95 % : 0,73-1,03]; $p = 0,11$). Une diminution statistiquement significative du taux de complications a été démontrée en faveur de la laparoscopie (OR = 0,71 [IC 95 % : 0,58-0,87]; $p = 0,001$). Les données spécifiques pour le cancer du rectum (5 études, $n = 991$) ont démontré un taux de mortalité liée au cancer similaire avec les deux approches (13,1 % contre 15,3 %; OR = 0,76 [IC 95 % : 0,53-1,11]; $p = 0,16$).

Wu et coll. ont publié, en 2012, une méta-analyse comparant le nombre de ganglions réséqués avec une chirurgie par laparoscopie et par voie ouverte (24 études, $n = 6\,264$) [356]. Aucune différence n'a été démontrée entre les deux approches (différence moyenne pondérée = -0,25 [IC 95 % : -0,57-0,08]; sans hétérogénéité significative; $I^2 = 0$ %; $p = 0,542$). De même, après stratification pour les cas de cancer du rectum (8 études), le nombre de ganglions réséqués a été similaire dans les deux groupes (différence moyenne pondérée = -0,16 [IC 95 % : -0,55-0,23]; $p = 0,344$; sans hétérogénéité significative; $I^2 = 11,1$ %).

Martel et coll. ont publié, en avril 2012, une méta-analyse évaluant l'efficacité et l'innocuité de la chirurgie par laparoscopie dans le traitement du cancer colorectal [357]. Globalement, il a été démontré que l'approche laparoscopique était non inférieure à la chirurgie par voie ouverte en ce qui a trait à la survie globale (HR = 0,94 [IC 95 % : 0,80-1,09]; $n = 7$ études; sans hétérogénéité significative : Cochran's Q = 8,996, $p = 0,255$; $I^2 = 22$ %).

Racheva et Elmusharaf ont publié, en septembre 2012, une méta-analyse comparant les résultats à court et à long terme ainsi que les complications associées à une résection abdomino-périnéale par laparoscopie et par voie ouverte [358]. Une diminution statistiquement significative du taux de récurrence locale (OR = 2,736 [IC 95 % : 1,137-6,584]; $p = 0,025$) et à distance (OR = 1,994 [IC 95 % : 1,062-3,742]; $p = 0,032$) a été démontrée en faveur de la laparoscopie. Le taux de complications postopératoires précoces a été significativement moins élevé après la laparoscopie (OR = 2,159 [IC 95 % : 1,426-3,269]; $p = 0,001$). Le taux de complications peropératoires et reliées à la plaie périnéale ainsi que le taux de deuxième intervention ont été similaires avec les deux procédures. Aucune différence n'a été démontrée en ce qui a trait à la survie globale, à la qualité de la résection et aux résultats oncologiques postopératoires.

Malgré les données scientifiques disponibles à ce jour, l'équivalence oncologique de la laparoscopie et de l'approche par voie ouverte pour la chirurgie du cancer du rectum devra être démontrée par les essais cliniques *randomisés* actuellement en cours : Japanese JCOG 0404 (NCT00147134), COLOR II (NCT00297791) et ACOSOG Z6051 (NCT00726622) [359-361].

Les principaux guides de pratique et les consensus d'experts consultés (rencontre consensus de 2012) indiquent que l'approche par laparoscopie est une solution de rechange par rapport à la chirurgie ouverte pour le traitement du cancer du rectum lorsque celle-ci est réalisée dans un centre spécialisé, mais qu'elle ne devrait pas être considérée comme le standard.

Chirurgie du cancer du rectum par laparoscopie vs voie ouverte

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2. 2015 [74]	L'approche par laparoscopie est sécuritaire; semble avoir des résultats à long terme similaires ou meilleurs que par voie ouverte, mais des données supplémentaires avec un plus haut niveau de preuve sont nécessaires; est préférée en contexte d'étude clinique (recommandation de grade 2A ¹).
SAGES 2013 [341]	Que la résection par voie laparoscopique réponde aux standards oncologiques : marge distale adéquate, ligature à l'origine de la vascularisation artérielle du segment rectal concerné et excision mésorectale (données probantes de niveau modéré, recommandation forte ²).
Thésaurus national de cancérologie digestive 2013 [301]	La faisabilité technique et carcinologique de la résection par laparoscopie semble être confirmée par une majorité d'essais randomisés; elle doit cependant être réservée à des centres experts.
ESMO 2012 [348]	En centre spécialisé, la chirurgie par laparoscopie peut donner des résultats équivalents à ceux de la chirurgie par voie ouverte en ce qui a trait à la fonctionnalité et au taux de récurrence, mais elle ne devrait pas être le standard; aucune mention dans la version de 2013 [298]
NICE 2014 [362]	La résection par laparoscopie est recommandée comme option de rechange par rapport à la résection par voie ouverte et elle devrait être réalisée seulement par des chirurgiens ayant un niveau adéquat de formation et d'expérience.
SIGN 2011 [342]	L'approche par laparoscopie et celle par voie ouverte peuvent être considérées pour une chirurgie du cancer colorectal (données probantes de niveau 1+ et 1++, recommandation de grade A ³).

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

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

2. Données probantes de niveau modéré : il est plausible que des recherches supplémentaires changent le niveau de confiance dans l'estimation de l'effet et, par conséquent, qu'elles changent l'estimation; recommandation forte : il est très certain que les avantages surpassent les risques de l'option considérée.

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

Approche néoadjuvante selon le stade clinique**Approche néoadjuvante - stade cT1N0M0**

Les experts sont d'avis qu'un traitement néoadjuvant n'est pas recommandé chez les patients atteints d'un cancer du rectum de stade cT1N0M0 (rencontre consensus de 2012).

Aucune étude n'a évalué l'efficacité d'un traitement néoadjuvant chez cette population. De plus, les guides de pratique et les consensus d'experts consultés s'entendent pour ne pas administrer de traitement néoadjuvant pour les cancers du rectum de stade cT1N0M0.

Chirurgie du cancer du rectum cT1N0M0 – approche néoadjuvante

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2. 2015 [74]	Non (recommandation de grade 2A ¹)
Thésaurus national de cancérologie digestive 2013	Non
ESMO 2013 [298]	Non
Haute Autorité de Santé - Institut national du cancer 2012 [363]	Non
NICE 2014	Non

ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence.

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

Approche néoadjuvante - stade cT2N0M0

Les experts sont d'avis qu'une (chimio) radiothérapie néoadjuvante n'est pas recommandée chez la majorité des patients atteints d'un cancer du rectum de stade cT2N0M0 (rencontre consensus de 2012). Toutefois, un traitement néoadjuvant pourrait être offert à certains patients sélectionnés lorsque la tumeur est située dans le tiers bas du rectum et que l'objectif est la préservation des sphincters, et ce, malgré le peu de données soutenant cette pratique. Par contre, l'utilisation d'une chimioradiothérapie néoadjuvante pour des patients à ce stade les expose à une toxicité accrue pour un avantage oncologique qui n'est pas démontré.

Rengan et coll. ont publié, en 2005, les résultats d'une étude sur une série de 27 patients présentant un cancer du rectum distal de stade cT2N0 qui requerrait une résection abdomino-périnéale, mais qui ont refusé l'intervention [364]. Les patients ont reçu une radiothérapie néoadjuvante suivie d'une chirurgie entre 4 et 7 semaines plus tard. À la suite de la radiothérapie, 78 % des patients ont subi une résection antérieure avec anastomose colo-anale. De plus, 15 % des patients ont présenté une réponse pathologique complète et 19 % une régression (*downstaging*) (pT1). Chez les patients qui ont bénéficié d'une préservation sphinctérienne, la survie sans maladie à 5 ans a été de 77 % et la survie globale à 5 ans de 86 %. Les cas de toxicité associée à la radiothérapie ont été majoritairement d'ordre gastro-intestinal, cutané et génito-urinaire. Aucune hospitalisation n'a été requise. De plus, aucun patient n'a présenté de sténose rectale,

de rétrécissement ou de fuite anastomotique requérant une intervention chirurgicale. Tous les patients ont maintenu une continence complète des fèces solides et aucun n'a eu besoin d'une conversion vers une colostomie permanente. Les auteurs concluent que, pour les patients ayant une tumeur du rectum distal de stade cT2N0 nécessitant une résection abdomino-périnéale, une irradiation pelvienne néoadjuvante améliore la préservation des sphincters sans compromettre le contrôle local et la survie.

Les recommandations des principaux guides de pratique et des consensus d'experts consultés (rencontre consensus de 2012) au regard de l'utilisation d'une approche néoadjuvante chez les patients atteints d'un cancer du rectum de stade cT2N0M0 sont les suivantes.

Chirurgie du cancer du rectum cT2N0M0 – approche néoadjuvante

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2. 2015 [338]	Non (recommandation de grade 2A ¹)
Thésaurus national de cancérologie digestive 2013 [301]	Oui, si lésion T2 située sur le rectum distal et antérieur
ESMO 2013 [298]	Non, si tumeur au-dessus des muscles releveurs
NICE 2014 [300]	Non

ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network; NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence.

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

Excision locale

Les experts sont d'avis qu'une excision locale peut être envisagée pour les patients atteints d'un cancer du rectum de bas grade (cT1N0; rencontre consensus de 2012). D'autres critères sont à considérer dans la prise de décision, y inclus des facteurs cliniques, pathologiques et individuels. Les critères d'admissibilité à l'excision locale pour une tumeur cT1N0 du rectum sont une tumeur bien différenciée, l'absence d'envahissement lymphovasculaire et envahissement de moins du tiers de la circonférence. Les experts réitèrent que ces cas doivent être présentés en clinique des tumeurs.

La résection locale de tumeurs T1 et T2 occasionne un plus faible taux de mortalité en comparaison avec une chirurgie radicale. Au cours des dernières années, les résultats obtenus par des techniques d'excision locale ont montré des résultats décevants pour le traitement du cancer rectal de bas stade. Les raisons de ces mauvais résultats sont principalement le risque élevé de diffusion de la maladie dans les ganglions lymphatiques locorégionaux, et ce, même pour les cancers du rectum de bas grade.

Carrara et coll. ont publié, en 2012, une méta-analyse démontrant que des résultats comparables peuvent être obtenus avec une excision radicale et avec une chirurgie radicale chez des patients atteints d'un cancer du rectum de stade T1N0 à faible risque histologique, tandis que les tumeurs plus profondes devraient être traitées par chirurgie radicale [365]. Les auteurs concluent que l'excision locale peut être envisagée chez les patients ayant

des critères favorables à cette pratique (tumeur de bas grade, absence d'envahissement de la couche musculaire de la paroi abdominale, absence d'envahissement lymphovasculaire). La présence d'un seul de ces facteurs augmente le risque d'avoir des métastases ganglionnaires lymphatiques. Le choix de pratiquer une excision locale ou une résection radicale avec ou sans chimioradiothérapie devrait être fait dans un contexte multidisciplinaire. D'autres facteurs ont aussi été reconnus, mais ils demanderont des analyses supplémentaires (le sexe, la taille tumorale, la présence d'une tumeur bourgeonnante, la distance de la ligne pectinée, l'invasion périneurale et la profondeur d'envahissement de la sous-muqueuse).

Salinas et coll. ont publié, en 2011, une étude montrant qu'une majorité de patients avec une tumeur rectale de stades T1 et T2 à l'évaluation préopératoire avaient subi une résection radicale inutile (envahissement ganglionnaire négatif, T1: 89 % et T2: 72 %) [366]. À l'analyse de régression logistique, le seul facteur qui a été significativement associé à un envahissement positif des ganglions a été la profondeur de l'envahissement au niveau du tiers inférieur de la sous-muqueuse (SM3) et plus (OR = 8,18 [IC 95 % : 1,21-55,20], $p = 0,03$). La résection locale devrait être offerte aux patients ayant une tumeur T1 qui adhèrent à un programme de suivi plus rapproché.

Bentrem et coll. ont publié, en 2005, une étude rétrospective montrant que les patients ayant une tumeur T1 et traités par excision locale avaient trois à cinq fois plus de risque d'avoir une récurrence locale et à distance en comparaison avec les patients ayant eu une résection radicale [367].

L'excision locale devrait être réservée pour traiter les cancers de faible risque chez les patients qui acceptent un risque plus élevé de récurrence, un suivi prolongé et la possibilité d'avoir une chirurgie plus radicale. Les auteurs concluent qu'une chirurgie radicale peut être effectuée chez les patients atteints d'un cancer du rectum de stade T1.

La taille de la tumeur peut être un indicateur de la difficulté technique de l'intervention et informer sur les risques de complication postopératoire et de récurrences locales en raison de l'envahissement des marges. Une tumeur de 3 cm envahissant moins de 40 % de la circonférence a été la limite supérieure acceptable pour une excision locale selon plusieurs auteurs [368]. Par contre, certaines études ont montré que l'augmentation du diamètre de la tumeur ne corrèle pas avec une augmentation de l'incidence de métastases dans les ganglions lymphatiques [369, 370].

Le consensus de l'American College of Radiology publié en 2010 mentionne l'importance du stade pathologique pour identifier les patients pouvant être candidats à une excision locale [371]. Les candidats retenus pour l'excision locale ont des tumeurs de stade T1 (petites tumeurs basses) et sans mauvais résultat pathologique. Les patients ayant une tumeur T1 à haut risque, une tumeur T2 ou qui ne se prête pas à la chirurgie radicale peuvent recevoir un traitement néoadjuvant au préalable. Les guides de pratique et consensus d'experts consultés (rencontre consensus de 2012) recommandent que l'excision locale puisse être considérée pour le traitement d'une tumeur cT1N0 du rectum.

Chirurgie d'une tumeur du rectum cT1N0 – excision locale

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2.2015 [338]	Oui, peut être considérée chez population sélectionnée
Thésaurus national de cancérologie digestive 2013 [372]	Oui, peut être considérée chez population sélectionnée
ESMO 2013 [298]	Oui, peut être considérée

ESMO : European Society for Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

Marges chirurgicales

Marge distale à la suite d'un traitement néoadjuvant

De récentes preuves suggèrent que la marge distale sécuritaire pourrait être plus petite à la suite d'un traitement de chimioradiothérapie néoadjuvant [373]. L'obtention d'une marge distale plus petite que 1 cm pourrait ne pas compromettre les résultats oncologiques chez les patients atteints d'un cancer du rectum avancé qui ont eu une chimioradiothérapie [374].

À la suite de la radiothérapie, des cellules tumorales ont été détectées à moins de 5 mm chez 1 % à 40 % des patients et à plus de 5 mm chez 0 % à 5 % des patients [375-377]. Les auteurs suggèrent alors que l'obtention d'une marge distale de 1 cm serait suffisante. Kwack et coll. ont montré que l'obtention d'une marge distale d'au moins 5 mm sur une section congelée serait suffisante [378]. Les patients ayant des facteurs pronostiques

favorables pourraient être sélectionnés pour une chirurgie avec l'obtention de marges distales plus petites.

Marge chirurgicale distale minimale

La recommandation du NCCN concernant la distance de la marge distale pour l'excision complète du mésorectum est de 4 à 5 cm. Lorsque la tumeur est distale (c.-à-d. < 5 cm de la marge anale), une marge de 1 à 2 cm peut être acceptable, mais l'absence de tumeur doit être confirmée par l'examen d'une section congelée [338]. Une marge de résection distale de 1 cm est considérée comme suffisante chez la majorité des patients [375, 377, 379-383].

Bujko et coll. ont publié, en 2012, une revue systématique qui a montré une augmentation non significative de 1 % du taux de récurrence locale lorsque la marge distale était inférieure à 1 cm comparativement à une marge supérieure à 1 cm ($p = 0,175$) [384]. Les récurrences anastomotiques n'ont pas été statistiquement différentes entre les groupes (1,6 % plus élevé lorsque < 1 cm, $p = 0,97$). De même, le taux de récurrence locale n'a pas été statistiquement différent lorsque la marge était inférieure à 5 mm en comparaison avec une marge supérieure à 5 mm (1,7 % plus élevé lorsque < 5 mm, $p = 0,375$).

Marge distale négative

Guides de pratique et consensus d'experts	Recommandations
NCCN V2.2015 [338]	Excision complète du mésorectum : 4-5 cm; si tumeur située < 5 cm de marge anale : 1-2 cm
Thésaurus national de cancérologie digestive 2013 [372]	≥ 1 cm (mesurée sur une pièce non fixée et sans traction)
ESMO 2012 [348]	1 cm; version 2013 : mention seulement d'une marge distale ≥ 5 cm pour les tumeurs du tiers supérieur si excision partielle du mésorectum [298]
CAP 2012 (rapport de pathologie) [72]	2 cm (tumeurs T1 et T2 : 1 cm)

CAP : College of American Pathologists; ESMO: European Society of Medical Oncology; NCCN : National Comprehensive Cancer Network.

Marge radiaire minimale

La marge radiaire est considérée comme négative si la tumeur se situe à plus de 1 mm [132, 135, 385, 386]. Une marge de 1 mm ou moins est considérée comme un facteur négatif pour la survie [129, 132, 133, 137, 385]. Devant l'importance de ce facteur, quelques groupes ont suggéré de respecter une marge de plus de 2 mm [387-391]. Nagtegaal et coll. et Kelly et coll. ont suggéré qu'une marge radiaire de 5 mm devrait être obtenue pour optimiser le traitement curatif [132, 392].

Le CAP, Royal College of Pathologists, le NCCN, l'ESMO et le Thésaurus national de cancérologie digestive recommandent l'obtention d'une marge radiaire de plus de 1 mm [73-75, 128].

Chirurgie post-traitement néoadjuvant

Étendue de la chirurgie postchimioradiothérapie néoadjuvante

Lorsque la chimioradiothérapie néoadjuvante entraîne une régression tumorale, la chirurgie devrait être effectuée en fonction de l'étendue initiale de la tumeur. En présence d'une rémission clinique complète, les données actuelles sont insuffisantes pour justifier l'omission de la chirurgie.

La chimioradiothérapie peut réduire la taille des tumeurs rectales de moitié, rendant possible la résection d'une tumeur jugée à première vue non résécable [393, 394]. À la suite de la régression tumorale, la portion réséquée (TME) devrait inclure les zones précédemment occupées par la tumeur [395]. Le traitement sera considéré comme curatif si l'examen de la marge circonférentielle est négatif (plus de 1 mm). Une attention particulière doit être apportée à l'obtention de marges négatives à la suite de la régression post-traitement néoadjuvant [396].

Hayden et coll. ont montré que 50 % des patients observés ayant une tumeur résiduelle après le traitement néoadjuvant avaient des cellules tumorales ou des foyers microscopiques de maladie en dehors de l'ulcère [302]. Des cellules tumorales ont pu être trouvées jusqu'à 4 cm des limites de l'ulcère. Les auteurs concluent que l'intervention chirurgicale devrait être faite en fonction de l'étendue initiale de la maladie.

Au 56e congrès annuel de l'ASTRO en 2014, Vendrely et coll. ont présenté quelques résultats de l'étude française GRECCAR 2 sous forme d'abrégé [397]. Cette étude fait l'évaluation d'une approche consistant à administrer une chimioradiothérapie néoadjuvante (capécitabine + 50 Gy/25 fractions) aux patients atteints d'un cancer du rectum de stade T2-3 (taille ≤ 4 cm et situé à l'intérieur de 8 cm de la marge anale) et à répartir au hasard les bon répondeurs (taille de la tumeur ≤ 2 cm) qui pourront recevoir une excision locale (LE) ou une exérèse totale du mésorectum (TME) ($n = 145$). Dans le groupe LE, si le stade pathologique était ypT0-1, le patient était mis sous surveillance, et si le stade était ypT2-3 ou si une marge R1 était constatée, le patient recevait une TME complémentaire. L'adhésion au traitement de chirurgie prévu a été meilleur dans le groupe LE que dans le groupe TME (99 % contre 85 %, $p = 0,002$). Dans le groupe LE, 35 % des patients ont eu une TME complémentaire. Un stade pathologique favorable (ypT1-2) a été observé chez une plus grande proportion de patients présentant une tumeur de stade cT2 que chez ceux présentant une tumeur de stade cT3 (69 % contre 51 %, $p = 0,02$). De plus, moins de patients présentant une tumeur de stade cT2 ont obtenu un stade pathologique ypN1 (0 % contre 15 %, $p = 0,012$). Aucun résultat d'efficacité et d'innocuité n'a été rapporté.

Omission de la chirurgie en présence d'une réponse clinique complète

Jusqu'à un tiers des patients développeront une réponse clinique complète observable à l'imagerie à la suite d'un traitement de chimioradiothérapie [398]. Toutefois, la réponse clinique n'est pas toujours en corrélation avec

la réponse pathologique; dans certains cas, il y aura toujours présence de malignité résiduelle visible à l'analyse pathologique [290]. De plus, une réponse pathologique complète de la tumeur primaire ne prédit pas une réponse dans les ganglions lymphatiques régionaux [399, 400].

Une revue systématique visant à évaluer les traitements non opératoires chez des patients atteints d'un cancer du rectum ayant obtenu une réponse clinique complète postchimioradiothérapie a recensé 30 publications rapportant les résultats de 9 études totalisant 650 patients [401]. Ces études étaient majoritairement rétrospectives (deux prospectives) et aucune étude de phase II ou III n'a été répertoriée. Ces études comportaient plusieurs éléments d'hétérogénéité entre elles, ce qui a rendu difficile une évaluation globale. On y mentionne que l'étude de Habr-Gama et coll. a rapporté un taux de récurrence locorégionale de 3 % à la suite de la chimioradiothérapie et de l'observation [402]. Ces résultats ont été corroborés par l'étude de Maas et coll. avec un taux de récurrence locorégionale de 5 % après un suivi moyen de 25 mois [403]. Toutes les autres séries ont rapporté des taux de récurrence locale plus importants avec un taux combiné de 33,8 % (entre 23 % et 83 % selon l'étude). Dans l'étude de Habr-Gama et coll., des taux de survie sans progression et de survie globale de, respectivement, 92 % et 100 % ont également été rapportés [404]. Les auteurs de cette revue ont conclu que les données actuelles ne permettaient pas l'omission de la chirurgie [401].

Utilisation d'une endoprothèse

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

La chirurgie d'urgence pour le traitement de l'obstruction colorectale est associée à des taux de mortalité de 15 % à 20 % et de morbidité de 40 % à 50 %. Ces résultats sont nettement moins bons que ceux de la chirurgie élective (taux de mortalité de 1 % à 6 %), d'où l'intérêt présumé d'utiliser une endoprothèse en attente d'une chirurgie élective [405]. À cet égard, des études rétrospectives ont montré que l'utilisation d'une endoprothèse est sécuritaire et efficace et l'ont même encouragée dans la pratique. Des revues systématiques réalisées à partir d'études rétrospectives ont globalement montré que l'installation d'une endoprothèse est réalisée avec un taux de succès technique de 91,9 %, un taux d'anastomose primaire de 71,7 % et un taux de décompression à 96 heures de 85 % [406, 407]. Cependant, les résultats oncologiques de cette pratique n'ont pas été évalués dans ces études.

Les études *randomisées* sur le sujet sont, par contre, plus mitigées et elles n'ont pas évalué les résultats oncologiques de cette approche. Pirlet et coll. ont mené une étude multicentrique dans laquelle 60 patients ayant besoin d'une intervention d'urgence ont été choisis au hasard en vue du placement d'une endoprothèse en attendant une chirurgie élective ou la chirurgie d'urgence [408]. L'étude a été arrêtée prématurément en raison d'un taux élevé d'échec technique (54 %) et d'un taux élevé de perforation (7 %). Aucune différence n'a été observée quant au recours à la stomie par rapport au groupe chirurgie d'urgence (43 % contre 57 %; $p = 0,3$).

Dans une autre étude multicentrique, Van Hooft et coll. ont réparti au hasard 98 patients qui requéraient une intervention d'urgence pour le placement d'une endoprothèse en attente d'une chirurgie élective ou d'une la chirurgie d'urgence [409]. Cette étude a aussi été arrêtée prématurément, car deux analyses intermédiaires successives ont montré une augmentation substantielle de la morbidité à 30 jours dans le groupe endoprothèse. Les effets indésirables sérieux les plus communs pour les groupes endoprothèse et chirurgie ont été l'abcès (3 patients contre 4), la perforation (6 patients [12,8 %] contre 0) et la fuite anastomotique (5 patients contre 1). Le statut global de santé et le taux de mortalité n'ont pas été différents entre les groupes. Les auteurs ont conclu que l'utilisation d'une endoprothèse ne présente pas d'avantage décisif par rapport à la chirurgie d'urgence, que le type de patients pouvant en bénéficier reste à définir et que l'endoprothèse doit être employée avec précaution en raison du risque de dissémination tumorale causée par la perforation.

Cheung et coll. ont réparti au hasard 48 patients dans les groupes laparoscopie après installation d'une endoprothèse et chirurgie ouverte d'urgence [410]. Les patients du groupe laparoscopie ont eu moins de complications postchirurgicales (8 % contre 50 %) et ont davantage bénéficié d'une anastomose primaire (67 % contre 38 %; $p = 0,04$). Aucun patient n'a eu de colostomie permanente dans le groupe laparoscopie comparativement à 6 patients dans le groupe chirurgie d'urgence ($p = 0,03$).

Dans un contexte palliatif, Van Hooft et coll. ont réparti au hasard 21 patients pour le placement d'une endoprothèse ou pour la chirurgie [411]. L'étude a été arrêtée en raison de l'obtention d'un nombre élevé d'événements indésirables dans le groupe endoprothèse comparativement au groupe chirurgie (11 contre 1; $p < 0,001$). Parmi ces événements, 6 perforations sont survenues (> 50 % des patients). Le cas de perforation le plus précoce est survenu à 12 jours, les problèmes techniques étant vraisemblablement écartés comme cause de ces événements. Le temps médian de survie en bonne santé hors de l'hôpital a été similaire dans les groupes endoprothèse et chirurgie (38 contre 56 jours; $p = 0,68$).

Fiori et coll. ont réparti au hasard 22 patients qui étaient aux prises avec une obstruction du rectosigmoïde pour le placement d'une endoprothèse ou pour la colostomie [412]. Aucune différence entre les groupes n'a été observée en ce qui a trait à la morbidité et à la mortalité.

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

L'événement indésirable le plus préoccupant associé à l'utilisation de l'endoprothèse est la perforation. Datye et coll. ont examiné les événements de perforation dans 82 études ($n = 2\,287$) ayant porté sur l'utilisation de l'endoprothèse pour des cas d'obstruction colorectale [413]. Le taux global de perforation a été de 4,9 %. Considérant les études ayant spécifié le délai jusqu'à la perforation, plus de 50 % des cas de perforation sont survenus à l'installation ou durant la première journée suivant l'installation de l'endoprothèse et plus de 80 % sont survenus dans les 30 jours suivant l'installation. Les causes ont pu être attribuées à l'endoprothèse elle-même dans 37,8 % des cas, à d'autres causes que l'endoprothèse dans 31,5 % des cas (causes les plus fréquentes : dilatation et fil-guide/cathéter) et à une cause inconnue dans 30,6 % des cas. Bien que le taux de mortalité par perforation soit de 0,8 % chez les patients traités avec une endoprothèse, il est de 16 % chez ceux qui subissent une perforation.

Chirurgie et centre tertiaire

La chirurgie colorectale devrait être faite dans un centre tertiaire ou secondaire possédant les services suivants [414] :

- une équipe de chirurgiens et d'anesthésistes;
- une unité de soins intensifs;
- un personnel médical disponible 24 heures sur 24;
- l'accessibilité à une salle d'opération 24 heures sur 24;
- la présence d'équipements d'imagerie diagnostique.

La chirurgie pour le traitement d'une récurrence locale du cancer du rectum nécessite l'utilisation de techniques compliquées dans un environnement opérationnel parfois complexe qui requiert la contribution d'autres spécialités, comme l'urologie et la gynécologie, et d'une équipe de chirurgie vasculaire [415]. La présence de chirurgiens plasticiens peut également être nécessaire comme option de reconstruction, ce qui contribue à améliorer considérablement la qualité de vie du patient. Ces chirurgies ne devraient, en principe, être réalisées que dans un centre tertiaire disposant d'une expertise chirurgicale, en anesthésiologie et en soins intensifs [416].

Les liens suivants mènent vers les sections indiquées :

[Chimiothérapie adjuvante lorsqu'une approche de \(chimio\) radiothérapie néoadjuvante n'est pas utilisée](#)

[Chimiothérapie adjuvante lorsqu'une approche de \(chimio\) radiothérapie néoadjuvante est utilisée](#)

[Le stade pathologique et le grade de régression tumorale comme facteurs pronostiques](#)

[L'envahissement vasculaire comme facteur pronostique](#)

[Choix du protocole de chimiothérapie adjuvante](#)

Chimiothérapie adjuvante lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante n'est pas utilisée

Lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante n'est pas utilisée, la chimiothérapie adjuvante est associée à un gain de survie globale chez les patients des stades II et III.

En 2012, Petersen et coll. ont publié une méta-analyse de la collaboration Cochrane évaluant l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans le traitement du cancer du rectum (tout T, tout N, M0) [417]. Un total de 21 études *randomisées* ont été répertoriées, totalisant 16 215 patients dont 9 785 présentaient un cancer du rectum. Toutes les études ont utilisé une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines, et une seule a inclus une chimioradiothérapie préopératoire. Pour le cancer du rectum

spécifiquement, cette méta-analyse a démontré que, comparativement à l'observation, la chimiothérapie adjuvante entraîne une réduction du risque de mortalité de 17 % (HR = 0,83 [IC 95 % : 0,76-0,91]). Des analyses de sous-groupes ont montré un avantage de survie sans progression statistiquement significatif chez les patients atteints d'un cancer de stade II (HR = 0,69 [IC 95 % : 0,51-0,94]; p = 0,02) et de stade III (HR = 0,67 [IC 95 % : 0,54-0,83]; p = 0,0002).

Par extrapolation avec l'utilisation du FOLFOX en traitement adjuvant dans une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante, le FOLFOX est aussi utilisé en traitement adjuvant lorsqu'une chimioradiothérapie adjuvante doit être administrée. Au Québec, dans une telle situation, le protocole typiquement offert consiste en quatre cycles de FOLFOX, une chimioradiothérapie avec du 5-FU et quatre autres cycles de FOLFOX. L'utilisation du FOLFOX plutôt que du 5-FU/leucovorin dans ce contexte est reconnue comme causant plus d'effets indésirables, bien qu'aucune étude *randomisée* n'ait comparé les deux approches directement. Une seule étude rétrospective a documenté la toxicité de l'utilisation du FOLFOX en traitement adjuvant dans un contexte de chimioradiothérapie adjuvante, selon un protocole qui s'apparente à celui utilisé au Québec [418]. Dans cette étude, la chimioradiothérapie adjuvante avec 5-FU était précédée et suivie de 4 cycles de mFOLFOX-4 (n = 55, maladie de stade III). Les données sur les cas de toxicité de grades 3 et 4 sont présentées dans le tableau suivant. À titre comparatif, dans le bras chimioradiothérapie adjuvante et chimiothérapie adjuvante de l'étude de Sauer et coll., les cas de toxicité de

grades 3 et 4 rapportés ont été la diarrhée (18 %), la toxicité dermatologique (15 %) et la toxicité hématologique (8 %).

Toxicité de grades 3 et 4 à la suite d'une chimiothérapie adjuvante avec FOLFOX dans une approche de chimioradiothérapie adjuvante

Toxicité de grades 3-4	CT adjuvante FOLFOX
Diarrhée	21,8 %
Neuropathie	9,1 %
Leucopénie	9,1 %
Anémie	3,6 %
Neutropénie fébrile	3,6 %
Hépatotoxicité	5,5 %
Toxicité rénale	3,6 %
Dermatologique	nd
Arrêt de la CRT	5,5 %
Refus de la CT post-CRT	5,5 %
Refus de la CRT	1,8 %

CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie.

Tiré de Cihan et coll. 2011 [418]

Chimiothérapie adjuvante lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante est utilisée

Dans un contexte de (chimio) radiothérapie néoadjuvante, l'administration d'une chimiothérapie adjuvante est controversée.

D'abord, les deux études qui ont établi la supériorité de la chimioradiothérapie et de la radiothérapie 25/5 néoadjuvante par rapport à la chimioradiothérapie adjuvante prévoyaient l'administration d'une chimiothérapie adjuvante [279-281]. En effet, dans l'étude de Sauer et coll., tous les patients recevaient une chimiothérapie adjuvante, et dans l'étude de Sebag-Montefiore et coll., le traitement était administré aux patients atteints d'une maladie de stade III et à ceux présentant une marge radiaire positive. L'administration d'une chimiothérapie adjuvante dans la pratique découle de l'adhésion à ces protocoles. Toutefois, l'objectif de ces études n'était pas précisément d'évaluer l'effet de la chimiothérapie adjuvante. Récemment, quelques études ayant évalué l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante dans ce contexte ont été publiées. Même si les résultats suggèrent que la chimiothérapie adjuvante n'offre pas d'avantages, ces études comportent des défauts méthodologiques qui font douter de leurs conclusions (détails ci-dessous). Par ailleurs, l'étude ADORE a montré que, comparativement au 5-FU/leucovorin, le FOLFOX semble offrir un avantage de survie sans maladie et de survie globale chez les patients de stades pTNM II et III.

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Chimiothérapie adjuvante vs observation : études et méta-analyses](#)

[Adhésion au traitement](#)

[Stades ypTNM 0-I](#)

[FOLFOX vs 5-FU/LV en traitement adjuvant](#)

[Guides de pratique](#)

Chimiothérapie adjuvante vs l'observation : études et méta-analyses

En 2014, trois études *randomisées* et une mise à jour à long terme de l'étude EORTC 22921 ont été publiées (tableau ci-dessous) [419-422]. Toutes ces études présentent des défauts méthodologiques : l'étude Chronicle avait un petit échantillon et certaines caractéristiques de base étaient déséquilibrées; les études Chronicle et PROCTOR-SCRIPT ont été arrêtées prématurément; dans l'étude I-CNR-RT, l'exérèse totale du mésorectum n'était pas spécifiquement recommandée et enfin, dans les études I-CNR-RT, Chronicle et EORTC-22921, une proportion importante de patients n'ont pas reçu le traitement complet. Après des suivis de 3 à 5 ans, aucune différence n'a été observée entre les groupes chimiothérapie adjuvante et observation en ce qui a trait à la récurrence locorégionale, à la rechute à distance, à la survie sans maladie et à la survie globale (tableau ci-dessous).

Principaux résultats des études randomisées ayant comparé la chimiothérapie adjuvante à l'absence de traitement adjuvant lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante était utilisée

Étude (suivi médian)	Patients	Tx néoadjuvant	Tx adjuvant (Tx non reçu/Tx complet)	Récidive locorégionale (Tx vs observation)	Rechute à distance (Tx vs observation)	Survie sans maladie (Tx vs observation)	Survie globale (Tx vs observation)
Breugnot et coll. 2014 (PROCTOR-SCRIPT) [419] n = 437 (pts survivants : 5 ans)	(y)pTNM : stade II ou III R0-1	RT 25 Gy/5 fx ou CRT (45-50 Gy/25 fx + CT à base de 5-FU)	5-FU/LV ou capécitabine (4,6 %/73,6 %)	À 5 ans : 7,8 % vs 7,8 % HR = 1,17 (IC 95 % : 0,55-2,5) p = 0,69	À 5 ans : 34,7 % vs 38,5 % HR = 0,87 (IC 95 % : 0,63-1,2) p = 0,39	À 5 ans : 62,7 % vs 55,4 % HR = 0,8 (IC 95 % : 0,6-1,07) p = 0,13	À 5 ans : 80,4 % vs 79,2 % HR = 0,93 (IC 95 % : 0,62-1,39) p = 0,73
Glynne-Jones et coll. 2014 (Chronicle ¹) [420] n = 113 (pts survivants : 44,8 mois)	SP-OMS : 0-1 Résection complète Marge radiaire > 1 mm ypT0-4N0-2-M0	CRT (min 45 Gy + CT à base de 5-FU)	Capécitabine/oxaliplatine (5,6 %/48,1 %)	nd	nd	À 3 ans : 77,5 % vs 71,3 % HR = 0,8 (IC 95 % : 0,38-1,69) p = 0,56 HR ajusté ² = 0,84 (IC 95 % : 0,37-1,93) p = 0,69	À 3 ans : 89 % vs 88 % HR = 1,18 (IC 95 % : 0,43-3,26) p = 0,75 HR ajusté ² = 1,42 (IC 95 % : 0,44-4,52) p = 0,55
Sainato et coll. 2014 (I-CNR-RT) [421] n = 655 (63,7 mois)	SP-OMS : 0-1 cT3-4, tout N	CRT (45 Gy/25 fx + 5-FU/LV)	5-FU/LV : (28 %/58,4 % [3-6 cycles])	Récidive locale à l'analyse : 2,4 % vs 5,4 % p = nd	À l'analyse : 17,7 % vs 20 % p = nd	À 5 ans : 65,3 % vs 62,8 % HR = 0,997 (IC 95 % : 0,724-1,319) p = 0,882	À 5 ans : 69,1 % vs 70 % HR = 1,045 (IC 95 % : 0,775-1,41) p = 0,772

Principaux résultats des études randomisées ayant comparé la chimiothérapie adjuvante à l'absence de traitement adjuvant lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante était utilisée (suite)

Étude (suivi médian)	Patients	Tx néoadjuvant	Tx adjuvant (Tx non reçu/Tx complet)	Récidive locorégionale (Tx vs observation)	Rechute à distance (Tx vs observation)	Survie sans maladie (Tx vs observation)	Survie globale (Tx vs observation)
Bosset et coll. 2014 EORTC 22921 [422] ³ n = 1 011 (10,4 ans)	-SP-OMS : 0-1 -cT3-4M0 résécable	CRT (45 Gy/25 fx + 5-FU/LV)	5-FU/LV (26,9 %/42,9 %)	À 10 ans, 4 groupes ³ : 22,4 % vs 11,8 % vs 14,5 % vs 11,7 % p ⁴ < 0,0017	À 10 ans, 4 groupes ³ : 39,6 % vs 33,4 % vs 35,9 % vs 34,1 p ⁴ = 0,52	À 10 ans, CT adjuvante vs observation : 47 % vs 43,7 % HR = 0,91 (IC 95 % : 0,77- 1,08) p = 0,29	À 10 ans, CT adjuvante vs observation : 51,8 % vs 48,4 % HR = 0,91 (IC 95 % : 0,77- 1,09) p = 0,32

5-FU : 5-fluorouracile; cap : capécitabine; CRT : chimioradiothérapie; CT : chimiothérapie; fx : fraction; Gy : gray; j : jour; LV : leucovorin; OMS : Organisation mondiale de la santé; pts : patients; min : minimum; R0 : résection complète; R1 : résection avec marge microscopique ou marge radiaire ≤ 1 mm; RT : radiothérapie; SP : statut de performance; Tx : traitement; XÉLOX : protocole de chimiothérapie avec capécitabine + oxaliplatine; ypTNM : stade tumeur, node, metastasis pathologique, post-traitement néoadjuvant (patients traités par CRT).

1. La randomisation a été effectuée après la chirurgie.

2. Quelques caractéristiques de base des patients n'étaient pas équilibrées; un HR ajusté a été calculé pour corriger la valeur HR en fonction de ces caractéristiques.

3. Plan de l'étude factorielle 2 x 2. Groupes : 1) RT néoadjuvante longue; 2) CRT néoadjuvante; 3) RT néoadjuvante longue + CT adjuvante; et 4) CRT néoadjuvante + CT adjuvante.

4. Valeur p pour RT néoadjuvante vs les autres groupes.

Trois méta-analyses ont aussi été publiées récemment (tableau ci-dessous) [423-425]. Ces méta-analyses présentent de très grandes différences dans leur conception et leur qualité méthodologique. Bujko et coll. ont inclus toutes les études *randomisées* publiées à ce jour, et même le sous-groupe des patients de l'étude QUASAR qui répondaient aux critères d'inclusion. Ils mentionnent toutefois qu'ils ont considéré les risques relatifs publiés comme une approximation de ratios de risque (*hazard ratios*) et que la pondération des études a été basée uniquement sur la taille des échantillons, deux décisions qui peuvent introduire de l'incertitude dans les estimations. Celle de Breugom et coll. a été réalisée à partir des données individuelles des patients des quatre études *randomisées* publiées à ce jour, et elle a déterminé le risque en tenant compte de tous les résultats dans le temps (valeur de HR). La méta-analyse de Petrelli et coll. est pour sa part de moins bonne qualité. Pour ce qui est des études *randomisées* incluses, les résultats finaux de PROCTOR-SCRIPT étaient manquants et ceux des études I-CNR-RT et EORTC 22291 étaient souvent inclus dans un pool de cinq études *randomisées* provenant d'une publication sur un nomogramme de Valentini et coll. (2011) [426]. Or, parmi ces études *randomisées* amalgamées, trois n'ont pas étudié l'effet de la chimiothérapie adjuvante, ou du moins pas dans le présent contexte; aucun détail n'a été donné quant à l'utilisation de ces données. De plus, en plus des études *randomisées*, des études observationnelles ont aussi été incluses.

Les méta-analyses de Petrelli et coll. ont démontré un avantage en faveur de la chimiothérapie adjuvante pour tous les critères d'évaluation étudiés

(tableau ci-dessous). Les analyses ayant inclus seulement les études observationnelles ou seulement les études *randomisées* ont aussi démontré un avantage en faveur de la chimiothérapie adjuvante, à l'exception de celle sur la survie globale réalisée à partir des études *randomisées*. Presque à l'opposé, les méta-analyses de Bujko et coll. et de Breugom et coll. n'ont démontré aucun avantage en faveur de la chimiothérapie adjuvante, et ce, pour tous les critères d'évaluation étudiés. Des méta-analyses à partir de sous-groupes ont été réalisées par Breugom et coll. et un avantage significatif de survie sans maladie et de réduction des rechutes à distance a été observé en faveur de la chimiothérapie adjuvante pour les patients chez qui la tumeur était située entre 10 et 15 cm de la marge anale. Bien que ces résultats soient intéressants, en l'absence d'une interaction significative entre la distance de la tumeur et le groupe de traitement (survie sans maladie : $p_{\text{interaction}} = 0,107$ et rechute à distance : $p_{\text{interaction}} = 0,126$), les auteurs sont d'avis que ces résultats ne sont pas définitifs et qu'il faudra que des études abordent spécifiquement cette question. Les analyses de sous-groupes réalisées par Bujko et coll. concernant les stades pathologiques ypT0-2 ou ypTNM III n'ont pas démontré d'avantages à la chimiothérapie adjuvante.

Principaux résultats des méta-analyses ayant comparé la chimiothérapie adjuvante à l'absence de traitement adjuvant lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante était utilisée

Étude	Critères d'inclusion	Nombre d'études incluses	Nombre de patients	Risque	Hétérogénéité (I ²)
Bujko et coll. 2015 [425]	CRTneo Randomisation CTa vs observation	5 études <i>randomisées</i>	2 398	Survie globale : HR = 0,95 (IC 95 % : 0,82-1,10), p = 0,49	0 %
				Survie sans maladie : HR = 0,92 (IC 95 % : 0,80-1,04), p = 0,19	0 %
		2 études	1 645	Survie globale, sous-groupe stades ypT0-2 : HR = 0,96 (IC 95 % : 0,75-1,23), p = 0,75	0 %
				Survie globale, sous-groupe stades ypTNM III : HR = 1,02 (IC 95 % : 0,81-1,29), p = 0,84	0 %
				Survie sans maladie, sous-groupe stades ypT0-2 : HR = 0,95 (IC 95 % : 0,73-1,23), p = 0,71	0 %
				Survie sans maladie, sous-groupe stades ypTNM III : HR = 1,03 (IC 95 % : 0,83-1,27), p = 0,81	0 %
Breugom et coll. 2015 [423] ¹	Stades (y)pTNM II et III Résection R0	4 études <i>randomisées</i>	1 196	Survie globale : HR = 0,97 (IC 95 % : 0,81-1,17), p = 0,775	s.o.
			1 184	Survie sans maladie : HR = 0,99 (IC 95 % : 0,77-1,07), p = 0,23	s.o.
			280	Survie sans maladie, sous-groupe tumeur entre 10-15 cm de la marge anale : HR = 0,59 (IC 95 % : 0,4-0,85), p = 0,005	s.o.
			1 154	Rechute à distance : HR = 0,94 (IC 95 % : 0,78-1,14), p = 0,523	s.o.
			278	Rechute à distance, sous-groupe tumeur entre 10-15 cm de la marge anale : HR = 0,61 (IC 95 % : 0,4-0,94), p = 0,025	s.o.

Principaux résultats des méta-analyses ayant comparé la chimiothérapie adjuvante à l'absence de traitement adjuvant lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante était utilisée (suite)

Étude	Critères d'inclusion	Nombre d'études incluses	Nombre de patients	Risque	Hétérogénéité (I ²)
Petrelli et coll. 2014 [424]	CT adjuvante après Tx néoadjuvant et chirurgie Stades pTNM 0-III	7 observationnelles 2 randomisées 1 pool de 5 études randomisées	4 483	Survie globale à 5 ans : OR = 0,64 (IC 95 % : 0,46-0,88), p = 0,006	63 %
		7 études observationnelles	1 119	Survie globale à 5 ans : OR = 0,44 (IC 95 % : 0,33-0,58), p < 0,00001	0 %
		2 randomisées 1 pool de 5 études randomisées	3 364	Survie globale à 5 ans : OR = 0,93 (IC 95 % : 0,64-1,34), p = 0,69	57 %
		8 observationnelles 3 randomisées	2 898	Survie sans maladie à 5 ans : OR = 0,71 (IC 95 % : 0,6-0,83), p < 0,0001	0 %
		8 études observationnelles	1 304	Survie sans maladie à 5 ans : OR = 0,56 (IC 95 % : 0,43-0,73), p < 0,0001	0 %
		3 études randomisées	1 594	Survie sans maladie à 5 ans : OR = 0,81 (IC 95 % : 0,66-0,99), p = 0,04	0 %
		6 études observationnelles 1 étude randomisée 1 pool de 5 études randomisées	4 713	Récidive locale à 5 ans : OR = 0,72 (IC 95 % : 0,59-0,86), p = 0,0005	0 %
		6 études observationnelles	1 462	Récidive locale à 5 ans : OR = 0,58 (IC 95 % : 0,39-0,86), p = 0,007	0 %

Principaux résultats des méta-analyses ayant comparé la chimiothérapie adjuvante à l'absence de traitement adjuvant lorsqu'une approche de (chimio) radiothérapie néoadjuvante était utilisée (suite)

Étude	Critères d'inclusion	Nombre d'études incluses	Nombre de patients	Risque	Hétérogénéité (I ²)
Petrelli et coll. 2014 [424]	CT adjuvante après Tx néoadjuvant et chirurgie Stades pTNM 0-III	1 étude randomisée	3 251	Récidive locale à 5 ans : OR = 0,77 (IC 95 % : 0,62-0,95), p = 0,02	0 %
		1 pool de 5 études randomisées			
		1 étude randomisée	3 251	Récidive locale à 5 ans : OR = 0,77 (IC 95 % : 0,62-0,95), p = 0,02	0 %
		1 pool de 5 études randomisées			
		8 études observationnelles	5 220	Rechute à distance à 5 ans : OR = 0,88 (IC 95 % : 0,77-0,99), p = 0,03	40 %
		1 étude randomisée			
		1 pool de 5 études randomisées			
		8 études observationnelles	1 969	Rechute à distance à 5 ans : OR = 0,78 (IC 95 % : 0,63-0,97), p = 0,03	47 %
		1 étude randomisée	3 251	Rechute à distance à 5 ans : OR = 0,92 (IC 95 % : 0,79-1,07), p = 0,29	0 %
		1 pool de 5 études randomisées			

(C)RTneo : chimioradiothérapie ou radiothérapie néoadjuvante; CT : chimiothérapie; CTa : chimiothérapie adjuvante; pTNM : stade pathologique tumeur, node, metastasis; s.o. : sans objet, données individuelles de patients; Tx : traitement; ypTNM : stade pathologique tumeur, node, metastasis post-traitement néoadjuvant (patients traités par CRT).

1. Méta-analyse réalisée à partir des données individuelles des patients.

Les résultats en caractères gras dénotent une différence significative.

Adhésion au traitement

L'adhésion au protocole de chimiothérapie adjuvante a souvent été peu élevée dans les études, ce qui pourrait expliquer l'absence d'avantages observée. Dans les études *randomisées* répertoriées, jusqu'à 28 % des patients n'ont jamais commencé le traitement, et de 43 % à 74 % des patients ont reçu le traitement prévu (premier tableau ci-dessus). Des analyses *per protocole* ont été réalisées dans l'étude PROCTOR-SCRIPT afin d'aborder cette question; ces analyses ont inclus les patients ayant reçu le traitement complet et les patients du groupe témoin ayant vécu au moins 210 jours [419] après le traitement. L'analyse n'a pas démontré un effet significatif de la chimiothérapie adjuvante sur la survie globale (HR = 0,77 [IC 95 % : 0,49-1,21], $p = 0,26$), la récurrence locorégionale (HR = 1,24 [IC 95 % : 0,56-2,76], $p = 0,6$) et la rechute à distance (HR = 0,85 [IC 95 % : 0,59-1,21], $p = 0,36$). Ces analyses suggèrent donc que la faible adhésion au traitement n'explique pas l'absence d'effets observée. La baisse de puissance par rapport aux analyses en intention de traiter pourrait aussi avoir limité la capacité à détecter un éventuel effet.

Stades ypTNM 0-I

La méta-analyse de Breugnot et coll., qui semble la plus valable, n'a inclus que des patients de stades pTNM II et III, ce qui limite leurs conclusions à ces seuls patients. Des patients présentant un stade ypTNM 0-I étaient présents dans les cohortes des études *randomisées*, mais leur nombre était trop petit pour faire une méta-analyse, selon les auteurs [423]. Dans l'étude I-CNR-

RT, une analyse de sous-groupes a été réalisée par stade pathologique et aucune différence en ce qui a trait à la survie globale (à 5 ans : 80,3 % contre 79,6 %, $p = 0,667$) et à la survie sans maladie (à 5 ans : 76,4 % contre 78,3 %, $p = 0,705$) n'a été observée entre les groupes chimiothérapie adjuvante et observation pour les patients de stade ypT0-2 [421]. Dans une analyse multivariée non planifiée de Collette et coll. (2007), réalisée à partir des résultats de l'étude EORTC 22921, la chimiothérapie adjuvante a conféré des avantages de survie sans maladie (résultat numérique non disponible) et de survie globale (HR = 0,45 [IC 95 % : 0,24-0,85]) significatifs seulement chez les patients de stade ypT0-2 dont la tumeur était localisée à > 5 cm de la marge anale. De plus, la chimiothérapie adjuvante n'a pas réduit significativement la survie globale des patients de stade ypT3-4 dont la tumeur était localisée à ≤ 5 cm de la marge anale, mais la valeur p était à la limite du seuil de signification (HR = 1,55 [IC 95 % : 0,99-2,44]; $p = 0,053$) [427]. Il est à noter qu'aucune stratification n'a pu être appliquée à la *randomisation* en fonction du stade pathologique dans ces deux études, puisque celle-ci était faite avant le traitement néoadjuvant.

Maas et coll. ont publié en 2014 les résultats d'analyses multivariées à partir des données individuelles de patients provenant de 13 études dans lesquelles les patients avaient été traités avec une chimioradiothérapie néoadjuvante et une exérèse totale du mésorectum (5 études prospectives, dont une *randomisée*, et 8 études rétrospectives, $n = 3\ 313$) [428]. Les patients ont été classés en trois catégories : pCR (ypT0N0), ypT1-2 et ypT3-4. Les groupes ypN+ et ypN0 ont aussi été étudiés. La comparaison a été faite

en fonction de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante (+/-), soit le 5-FU/LV pour la plupart des patients. Une proportion de 52 % des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante. La plupart des caractéristiques des patients étaient déséquilibrées entre les groupes, mais les analyses multivariées tenaient compte de toutes les caractéristiques cliniques de base, à l'exception de la distance de la tumeur à la marge anale, une caractéristique aussi en déséquilibre. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous. Pris globalement, ces résultats suggèrent que les groupes qui bénéficieraient d'une chimiothérapie adjuvante pour au moins l'un des critères étudiés sont les patients de stades ypT1-2, ypT3-4 et ypN0,

alors que ceux des stades pCR et ypN+ ne tireraient aucun bienfait du traitement. En ce qui a trait à la survie sans récurrence, le critère d'évaluation primaire, la chimiothérapie adjuvante aurait un effet bénéfique seulement chez les patients de stade ypT1-2 et chez ceux de stade ypN0, alors qu'un avantage de survie globale ne serait observé que chez ceux de stades ypT3-4 et ypN0.

En conclusion, l'ensemble des résultats des analyses présentées dans cette sous-section semblent contradictoires à plusieurs égards. Aucune n'est de niveau de données probantes élevé et il est difficile d'en tirer une tendance.

Principaux résultats d'analyses de régression Cox multivariées sur l'avantage de la chimiothérapie adjuvante à la suite d'une chimioradiothérapie néoadjuvante et d'une exérèse totale du mésorectum

Sous-groupe	Survie sans récurrence	Survie sans maladie	Survie globale
pCR	HR = 1,25 (IC 95 % : 0,68-2,29)	HR = 0,94 (IC 95 % : 0,53-1,69)	HR = 0,88 (IC 95 % : 0,48-1,59)
ypT1-2	HR = 0,58 (IC 95 % : 0,37-0,89)	p ¹ < 0,05; en faveur de CTa	p ¹ > 0,05
ypT3-4	HR = 0,83 (IC 95 % : 0,66-1,1)	p ¹ < 0,05; en faveur de CTa	p ¹ < 0,05; en faveur de CTa
ypN0	HR = 0,74 (IC 95 % : 0,57-0,96)	p ¹ < 0,05; en faveur de CTa	HR = 0,67 (IC 95 % : 0,52-0,87)
ypN+	HR = 0,98 (IC 95 % : 0,71-1,36)	p ¹ > 0,05	HR = 0,74 (IC 95 % : 0,49-1,12)

CTa : chimiothérapie adjuvante; pCR : réponse pathologique complète.

1. Données numériques non disponibles, résultats représentés seulement sous forme de graphique en arbre.

Les résultats en caractères gras dénotent une différence statistiquement significative.

Tiré de Maas et coll. 2014 [428].

FOLFOX vs le 5-FU/LV en traitement adjuvant

Trois des quatre études *randomisées* ayant spécifiquement évalué l'effet de la chimiothérapie adjuvante à la suite d'une (chimio) radiothérapie néoadjuvante ont utilisé le 5-FU/LV dans leur protocole; une seule a utilisé une combinaison de capécitabine et d'oxaliplatine, soit l'étude Chronicle (voir tableau). Cette étude a montré que le traitement n'apportait pas d'avantages, mais le nombre de patients traités était petit et l'étude a été arrêtée prématurément.

Hong et coll. ont publié en 2014 les résultats d'une étude de phase II *randomisée* comparant le FOLFOX au 5-FU/LV en traitement adjuvant chez des patients atteints d'un cancer du rectum de stade ypTNM II ou III, réséqué avec marge R0, et traités avec une chimioradiothérapie néoadjuvante (étude ADORE, n = 321) [429]. Plus de 95 % des patients de chaque groupe ont complété le nombre de cycles de traitement prévu. Le FOLFOX a conféré un avantage significatif de survie sans maladie (critère d'évaluation primaire) comparativement au 5-FU/LV (à 3 ans : 71,6 % contre 62,9 %; HR = 0,657 [IC 95 % : 0,434-0,994], p = 0,047). Des analyses de sous-groupes (planification non mentionnée mais stratification pour ce critère) ont révélé un avantage de survie sans maladie en faveur du groupe FOLFOX pour les patients de stade pTNM III (à 3 ans : 66,6 % contre 57,3 %; HR = 0,602 [IC 95 % : 0,371-0,977], p = 0,04), mais pas pour ceux de stade pTNM II (à 3 ans : 81,6 % contre 71,3 %; HR = 0,744 [IC 95 % : 0,334-1,657], p = 0,47). Le FOLFOX a aussi conféré un avantage de survie globale par rapport au 5-FU (à 3 ans : 95 % contre 85,7 %; HR = 0,456 [IC 95 % : 0,215-0,97],

p = 0,036). La toxicité de tous grades a le plus souvent été plus élevée dans le groupe FOLFOX, notamment en ce qui a trait à la leucopénie (32 % contre 22 %), la neutropénie (70 % contre 46 %), la thrombocytopénie (26 % contre 2 %), la fatigue (28 % contre 17 %), la nausée (53 % contre 38 %), la diarrhée (34 % contre 26 %) et la neuropathie sensorielle (71 % contre 5 %). Toutefois, l'incidence de la toxicité de grades ≥ 3 n'a pas été différente entre les groupes; la seule différence marquée a été le taux de neutropénie de grade 4 qui a été plus élevé dans le groupe FOLFOX (11 % contre 3 %). L'analyse des résultats portant sur la qualité de vie n'a montré aucune différence cliniquement significative à 2 mois. Toutefois, une détérioration significative sur l'échelle de la perte d'appétit (> 10 points, p = 0,0002) et sur celle des effets indésirables (< 10 points, p = 0,012) a été observée dans le groupe FOLFOX à la fin des traitements comparativement aux scores initiaux.

Guides de pratique

En raison de la publication très récente de quelques études *randomisées* et méta-analyses sur le sujet, les dernières versions de la plupart des guides n'ont pas pu considérer toutes les données présentement disponibles pour faire leurs recommandations. Dans la dernière version du NCCN (V3.2015), on fait référence à la littérature récente, dont l'étude ADORE, et la chimiothérapie adjuvante est toujours recommandée pour tous les patients [430]. L'organisme recommande, tout en admettant l'absence de données concluantes, que le FOLFOX ou le Xélox soient les options à privilégier. Le FLOX, 5-FU/leucovorin ou la capécitabine peuvent aussi être utilisés dans cette indication.

Stade pathologique et le grade de régression tumorale comme facteurs pronostiques

Stade pathologique et le grade de régression tumorale sont associés à plusieurs paramètres pronostiques.

Plusieurs études ont estimé la valeur du stade pathologique et du grade de régression tumorale comme facteurs pronostiques. Rödel et coll. ont publié, en 2005, les résultats d'analyses non planifiées *a priori* visant à estimer la valeur pronostique de la régression tumorale pathologique lorsqu'une approche de radiothérapie néoadjuvante était utilisée [141]. Ces analyses ont été réalisées à partir des données des 348 patients du groupe chimioradiothérapie néoadjuvante (83 %) de l'étude *randomisée* de Sauer et coll. ayant bénéficié d'une résection complète et pour qui des données sur la régression étaient disponibles [279, 280]. À l'analyse unifactorielle, les grades de régression TRG4 (complète), TRG2-3 (partielle) ou TRG0-1 (nulle ou minime) corrélaient significativement avec la survie sans maladie à 5 ans, avec des taux respectifs de 86 %, 85 % et 63 % ($p = 0,006$), à la survie sans métastases à distance à 5 ans, avec 86 %, 75 % et 66 % ($p = 0,009$), mais pas à la survie sans récurrence locale à 5 ans (100 %, 96 % et 94 %; $p = 0,33$). Des analyses supplémentaires ont montré que les stades ypT, ypN et ypTNM (I/II/III) corrélaient significativement avec la survie sans maladie, la survie sans métastases à distance et la survie sans récurrence locale. À l'analyse multifactorielle, le stade ypN était le plus fortement en corrélation avec les trois paramètres cliniques analysés, alors que le stade ypT était en corrélation significative seulement avec la survie sans maladie et la survie

sans métastases à distance. Il est à noter que de très nombreux tests statistiques ont été réalisés dans cette étude et qu'aucune correction pour multiples tests n'a été apportée.

Chan et coll. ont publié, en 2005, les résultats d'une étude rétrospective visant à déterminer la valeur pronostique du stade pathologique TNM [431]. Les analyses ont été réalisées à partir de données d'une étude prospective de phase II dans laquelle 128 patients atteints d'un cancer du rectum localement avancé avaient été recrutés et traités par chimioradiothérapie néoadjuvante. Un total de 99 patients (78 %) avaient reçu une chimiothérapie adjuvante. Les résultats cliniques ont été analysés en fonction du stade pathologique TNM 0 (réponse complète) I, II, III et IV. En fonction de ces stades, les taux de survie spécifiques à la maladie à 5 ans ont été respectivement de 97 %, 88 %, 74 %, 44 % et 0 % ($p = 0,0000059$), les taux de survie sans rechute à 5 ans de 97 %, 80 %, 72 %, 42 % et 0 % ($p = 0,000001$) et les taux d'incidence de métastases à distance à 5 ans de 3 %, 19 %, 28 %, 58 % et 100 % (valeur p non disponible). Le meilleur facteur prédictif de récurrence locale a été le stade ypT; les taux de contrôle local à 5 ans pour les stades ypT0 à ypT4 ont été respectivement de 100 %, 100 %, 95 %, 89 % et 65 % ($p = 0,0044$).

Das et coll. ont publié, en 2006, une étude rétrospective portant sur 470 patients ayant reçu une chimioradiothérapie néoadjuvante (89 %) ou adjuvante (11 %) [432]. Une analyse multivariée a montré que le stade ypT était un facteur pronostique indépendant de contrôle locorégional

(HR = 1,69 [IC 95 % : 1,18-2,41]; $p = 0,004$), de contrôle à distance (HR = 1,68 [IC 95 % : 1,34-2,10]; $p < 0,001$) et de survie globale (HR = 1,41 [IC 95 % : 1,13-1,75]; $p = 0,002$). De même, le stade ypN était aussi un facteur pronostique indépendant de contrôle locorégional (HR = 1,86 [IC 95 % : 1,54-2,30]; $p = 0,002$), de contrôle à distance (HR = 1,53 [IC 95 % : 1,16-2,02]; $p = 0,002$) et de survie globale (HR = 1,38 [IC 95 % : 1,02-1,87]; $p = 0,037$).

Le tableau qui suit présente un sommaire des résultats positifs des analyses d'association de ces études.

Sommaire des paramètres positivement associés aux résultats pathologiques à la suite d'une chimioradiothérapie néoadjuvante et d'une chirurgie

Facteurs évalués	Paramètres pronostiques présentant une association positive avec le facteur correspondant
Grade de régression tumorale	Survie sans maladie [141] et survie sans métastases à distance [141]
ypT	Survie sans maladie [141], survie sans métastases à distance [141, 432], survie sans récurrence locale [141], contrôle locorégional [432] et survie globale [432]
ypN	Survie sans maladie [141], survie sans métastases à distance [141, 432], survie sans récurrence locale [141], contrôle locorégional [432] et survie globale [432]
ypTNM	Survie sans maladie [141], survie sans métastases à distance [141], survie sans récurrence locale [141], survie spécifique au cancer [431], survie sans rechute [431] et incidence de métastases à distance [431]
ypRC	Survie sans maladie [145], contrôle local [145], contrôle à distance [145] et survie globale [145]

ypRC : réponse complète pathologique à la suite d'une radiothérapie néoadjuvante.

Envahissement vasculaire comme facteur pronostique

Envahissement vasculaire, particulièrement l'envahissement lympho-vasculaire, est associé à plusieurs paramètres pronostiques.

Plusieurs études ont montré que l'envahissement vasculaire est un facteur de mauvais pronostic chez des patients traités (pour la plupart) avec une chimioradiothérapie néoadjuvante, une chirurgie par résection mésorectale et une chimiothérapie adjuvante [431-434]. Rödel et coll. ont montré que l'envahissement lymphovasculaire était un facteur associé à une réduction statistiquement significative de la survie sans maladie à 5 ans ($p < 0,0001$), de la survie sans métastases à distance à 5 ans ($p < 0,0001$) et de la survie sans récurrence locale à 5 ans ($p = 0,002$) [141]. L'envahissement veineux était aussi un facteur associé à une réduction de la survie sans maladie à 5 ans ($p = 0,03$) et de la survie sans métastases à distance à 5 ans ($p = 0,03$), mais pas de la survie sans récurrence locale ($p = 0,52$). Chan et coll. ont montré que l'envahissement lymphovasculaire ou périméridal était un facteur pronostique indépendant défavorable de la survie sans maladie (HR = 3,56 [IC 95 % : 1,41-9,00]; $p = 0,007$) [431]. Lee et coll. ont montré que l'envahissement lymphovasculaire était un facteur pronostique indépendant affectant défavorablement la survie sans maladie (HR = 3,38 [IC 95 % : 2,1-5,79]; $p = 0,04$) et la survie globale (HR = 2,16 [IC 95 % : 1,0-4,64]; $p = 0,038$) [434]. L'envahissement lymphovasculaire était aussi un facteur pronostique défavorable de la rechute à distance (HR = 2,27 [IC 95 % : 1,22-4,22]; $p = 0,01$), mais pas de la récurrence locorégionale (HR = 0,71 [IC 95 % : 0,2-2,42]; $p = 0,587$). L'étude

de Kim et coll. s'intéressait aux facteurs associés à la récurrence locale et elle a montré qu'une proportion plus élevée de patients du groupe « avec récurrence » présentaient un envahissement lymphovasculaire ou périméridal comparativement à ceux du groupe « sans récurrence » (30,8 % contre 10,9 %; $p = 0,01$) [433]. Les analyses unifactorielles de Das et coll. ont identifié l'envahissement lymphovasculaire comme facteur de risque défavorable affectant la survie sans maladie (HR = 3,29 [IC 95 % : 1,88-5,76]; $p < 0,001$) et la survie globale (HR = 2,51 [IC 95 % : 1,50-4,22]; $p < 0,001$), mais n'ayant pas d'effet sur la récurrence locale [432]. Cependant, ces associations n'étaient plus significatives à l'analyse multifactorielle.

Le tableau qui suit présente un sommaire des résultats positifs des analyses d'association de ces études.

Facteurs évalués	Paramètres pronostiques présentant une association positive avec le facteur correspondant
Envahissement lymphovasculaire	Survie sans maladie [141, 432, 434], survie sans métastases à distance [141, 434], survie sans récurrence locale [141] et survie globale [432, 434]
Envahissement veineux	Survie sans maladie [141] et survie sans métastases à distance [141]
Envahissement lymphovasculaire ou périméridal	Survie sans maladie [431] et récurrence locale [433]

Choix du protocole de chimiothérapie adjuvante

5-FU

Petersen et coll. ont récemment publié une méta-analyse de la collaboration Cochrane visant à évaluer la chimiothérapie adjuvante pour le traitement du cancer du rectum (tout T, tout N, M0) [417]. Vingt-et-une (21) études *randomisées* totalisant 16 215 patients, dont 9 785 patients présentaient un cancer du rectum, ont été répertoriées. Toutes ces études ont utilisé une chimiothérapie à base de fluoropyrimidines, et une seule a inclus une chimioradiothérapie préopératoire. Pour le cancer du rectum spécifiquement, cette méta-analyse a démontré que, comparativement à l'observation, la chimiothérapie adjuvante entraîne une réduction du risque de mortalité de 17 % (HR = 0,83 [IC 95 % : 0,76-0,91]). Des analyses de sous-groupes ont montré un avantage de survie sans progression statistiquement significatif chez les patients de stade II (HR = 0,69 [IC 95 % : 0,51-0,94]; $p = 0,02$) et chez ceux de stade III (HR = 0,67 [IC 95 % : 0,54-0,83]; $p = 0,0002$). Des études *randomisées* récentes remettent toutefois en question les avantages oncologiques liés à l'utilisation du 5-FU en traitement adjuvant dans un contexte d'utilisation d'une chimioradiothérapie néoadjuvante, à l'exception possible de certains sous-groupes de patients [419, 421, 422]. Ces études comportent toutefois des défauts méthodologiques qui permettent de remettre en cause leurs conclusions. Pour plus de détails, voir la section [Chimiothérapie adjuvante lorsqu'une approche de \(chimio\) radiothérapie néoadjuvante est utilisée](#).

Capécitabine vs 5-FU

Twelves et coll. ont publié, en 2005, les résultats d'une étude dans laquelle 1 987 patients atteints d'un cancer du côlon de stade III ont été aléatoirement désignés pour recevoir de la capécitabine ou du 5-FU/leucovorin [435]. Le traitement de capécitabine s'est avéré non inférieur à celui de 5-FU/leucovorin en ce qui a trait à la survie sans maladie (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,75-1,00], $p < 0,001$) et à la survie globale (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,69-1,01], $p < 0,001$) [435]. De plus, la capécitabine a prolongé la survie sans rechute (HR = 0,86 [IC 95 % : 0,74-0,99]; $p = 0,04$), mais elle n'a pas eu d'effet significatif sur la survie globale (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,69-1,01], $p = 0,07$). La capécitabine a occasionné une incidence plus élevée de syndrome main-pied et d'hyperbilirubinémie, mais moins de cas de stomatite et de neutropénie. Pour le traitement du cancer du rectum spécifiquement, la capécitabine n'a pas été comparée au 5-FU en adjuvant, mais les études *randomisées* ayant utilisé la capécitabine n'ont pas démontré d'avantage de contrôle de la maladie ou de survie globale avec ce traitement [420, 436]. Ces études comportent toutefois certains défauts méthodologiques; elles ont notamment toutes deux été arrêtées prématurément. Pour plus de détails, voir la section [Chimiothérapie adjuvante lorsqu'une approche de \(chimio\) radiothérapie néoadjuvante est utilisée](#).

3.6

CHIMIOTHÉRAPIE ADJUVANTE

5-FU avec ou sans oxaliplatine

André et coll. ont publié, en 2004 et en 2009, les résultats de l'étude MOSAIC dans laquelle 2 246 patients atteints d'un cancer du côlon de stade II ou III et ayant bénéficié d'une résection curative ont été aléatoirement désignés pour recevoir le protocole FOLFOX4 ou le LV5FU2 [437, 438]. Comparativement au protocole LV5FU2, le FOLFOX4 a prolongé la survie sans maladie (HR = 0,80 [IC 95 % : 0,68-0,93]; $p = 0,003$) et la survie globale (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,71-1,00]; $p = 0,046$). Les neuropathies sensitives de grade 3 ont été plus fréquentes avec le FOLFOX4 (12,5 % contre 0,2 %) et des neuropathies sensitives de tous les grades ont persisté pendant plus de 4 ans après l'arrêt du traitement chez plus de 15 % des patients.

Dans l'étude NSABP C-07, Kuebler et coll. ont comparé l'efficacité du FOLFOX (FLOX) en traitement adjuvant à celle du 5-FU/leucovorin chez 2 407 patients atteints d'un cancer du côlon de stades II et III [439, 440]. Comparativement au 5-FU/leucovorin, le FLOX a conféré un avantage significatif de survie sans maladie (HR = 0,82 [IC 95 % : 0,72-0,93], $p = 0,002$) et de survie sans rechute (HR = 0,80 [IC 95 % : 0,67-0,95]). La survie globale n'a pas été significativement différente entre les groupes (HR = 0,88 [IC 95 % : 0,75-1,02], $p = 0,08$). Des analyses de sous-groupes exploratoires selon l'âge ont montré que la survie globale a été améliorée en faveur du FLOX chez les patients âgés de moins de 70 ans (HR = 0,8 [IC 95 % : 0,68-0,95], $p = 0,013$), mais qu'elle n'a pas été significativement différente chez les patients âgés de 70 ans ou plus (HR = 1,18 [IC 95 % : 0,86-1,62], $p = 0,3$). Une plus grande proportion de patients ont présenté des neuropathies sensitives dans le groupe FLOX (8,2 % contre 0,7 %; $p < 0,001$).

Hong et coll. ont publié, en 2014, les résultats d'une étude de phase II *randomisée* dans laquelle 321 patients atteints d'un cancer du rectum de stade II ou III ont été aléatoirement désignés pour recevoir un traitement 5-FU/leucovorin avec ou sans oxaliplatine (ADORE) [441]. La survie sans maladie a été significativement plus longue pour les patients traités avec le FOLFOX en comparaison avec un traitement au 5-FU/leucovorin (HR = 0,657 [IC 95 % 0,434 – 0,994], $p = 0,047$). Le FOLFOX a aussi conféré un avantage de survie globale par rapport au 5-FU (à 3 ans : 95 % contre 85,7 %; HR = 0,456 [IC 95 % : 0,215-0,97], $p = 0,036$). La présence de neutropénie, de thrombocytopénie, de fatigue, de nausées et de neuropathie sensorielle de tous grades était significativement plus fréquente dans le groupe FOLFOX que dans le groupe 5-FU/leucovorin. Par contre, aucune différence significative dans la fréquence d'événements de grade 3 ou 4 n'a été notée. Pour plus de détails, voir la description de l'étude ADORE dans la section [FOLFOX vs 5-FU/LV en traitement adjuvant](#).

XÉLOX vs 5-FU

Haller et coll. ont publié, en 2011, une étude dans laquelle 1 886 patients atteints d'un cancer du côlon de stade III et ayant bénéficié d'une résection curative ont été aléatoirement désignés pour recevoir de la capécitabine et de l'oxaliplatine (XÉLOX) ou du 5-FU/leucovorin (FU/FA) [442]. Comparativement au FU/FA, le XÉLOX a conféré un avantage de survie sans maladie (HR = 0,80 [IC 95 % : 0,69-0,93]; $p = 0,0045$) et de survie sans rechute (HR = 0,78 [IC 95 % : 0,67-0,92]; $p = 0,0024$). Cependant, aucune différence

significative de survie globale n'a été observée (HR = 0,87 [IC 95 % : 0,72-1,05]; p = 0,1486). Les neuropathies sensitives de grades 3 et 4 ont été plus fréquentes dans le groupe XÉLOX (11 % contre < 1 %) et des neuropathies sensitives de tous les grades ont persisté après la fin des traitements chez 49 patients du groupe XÉLOX (environ 5 %), avec un temps médian de résolution de 28 jours.

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Récidive locale et seconde chirurgie](#)

[Chimioradiothérapie \(CRT\) préopératoire lors d'une récidive locale](#)

[Chirurgie et centre tertiaire](#)

Récidive locale et seconde chirurgie

Afin de déterminer si une résection est indiquée, il faut évaluer la possibilité d'obtenir une résection R0, mais aussi s'assurer de pouvoir garder le risque de morbidité et de mortalité sous un seuil acceptable. Une sélection rigoureuse des patients ainsi que l'évaluation préopératoire de la condition physique sont nécessaires.

La présence de comorbidités représente souvent la première contre-indication à la chirurgie [416]. La présence d'un œdème d'un membre inférieur ou l'obstruction lymphatique ou veineuse représentent une contre-indication absolue à la chirurgie [416]. D'autres facteurs de contre-indication anatomique ont aussi été repérés par imagerie (coffret de vaisseaux iliaques, obstruction des uretères bilatéraux). La capacité à obtenir des marges négatives dans ces situations peut être nettement compromise [443]. Les tumeurs qui touchent les uretères ou les vaisseaux iliaques peuvent également être associées à une atteinte osseuse au niveau de S1 et S2. L'envahissement sacré au-dessus de la jonction S2-S3 oblige le patient à subir une fixation interne en raison de l'instabilité sacro-iliaque [416]. Une infiltration en profondeur du sacrum ou du plexus lombosacré se soldera par une mutilation sévère à la suite de la résection R0 ou R1 [444]. La prévision d'une résection R2, de métastases à distance ne pouvant être totalement réséquées et d'un mauvais statut de performance sont d'autres contre-indications à la chirurgie [445].

Certaines contre-indications font l'objet de controverses dans la littérature. Par exemple, Henry et coll. ont montré, à l'aide d'une analyse rétrospective, que l'hydronéphrose ne constitue pas une contre-indication indépendante à la résection [446, 447].

Chimioradiothérapie (CRT) préopératoire lors d'une récidive locale

L'adoption dans la pratique d'une approche de RT néoadjuvante (RT 25/5 ou CRT) et de la TME a grandement amélioré le contrôle local des cancers du rectum et a permis d'atteindre des taux à 5 ans de l'ordre de 85 % à 95 % [280, 282, 284, 289, 291]. Lorsqu'une récidive locale survient, si aucun traitement n'est offert, la maladie peut rapidement devenir symptomatique et le pronostic de survie globale ne sera que de 3,5 à 13 mois [448]. **La résection chirurgicale est la seule option de traitement potentiellement curative. La (chimio) radiothérapie peut permettre d'augmenter le taux de résécabilité et d'améliorer la survie. Cependant, lorsque le patient a reçu un traitement de RT antérieurement, la prudence est de mise lors de la réirradiation afin d'éviter une trop grande toxicité [448, 449].**

Chez les patients n'ayant reçu aucune RT antérieurement

Les patients atteints d'une récidive locale de cancer du rectum n'ayant reçu aucune RT antérieurement doivent être traités par CRT. La CRT peut rendre possible la résection de tumeurs jugées a priori non résécables et, ainsi, augmenter la probabilité de survie.

Dans une étude pilote de Rödel et coll., 35 patients atteints d'une récidive locale de cancer du rectum non résécable ont été traités par CRT (50,4 Gy/28 fractions + surimpression de 5,4 à 9 Gy + 5-FU infusé) [450]. Six semaines après le traitement, la résécabilité des tumeurs était réévaluée, une résection radicale était effectuée, si possible, et 4 cycles de chimiothérapie adjuvante (5-FU) étaient administrés. Une réduction de la taille tumorale a été observée

chez 28 patients (80 %) et une réponse pathologique complète chez 3 patients (9 %). La CRT a rendu possible la résection avec intention curative chez 28 patients; 16 patients ont subi une résection aux organes adjacents; une résection R0 a été pratiquée chez 17 patients. La chirurgie n'a causé aucun décès. Des complications postchirurgicales sont survenues chez 44 % des patients. Les cas de toxicité de grade 3 observés et attribuables à la CRT ont été la diarrhée (23 %), la dermatite (11 %) et la leucopénie (11 %). Après un suivi médian de 27 mois, le taux de contrôle local à la suite de la résection curative a été de 82 % (14/17 patients). Des métastases à distance ont été repérées chez 6 patients. La survie globale à 3 ans a été de 63 % pour la cohorte entière et elle a été considérablement plus élevée pour les patients ayant bénéficié d'une résection curative comparativement au reste de la cohorte (82 % contre 38 %; $p = 0,03$).

Rades et coll. ont publié, en 2008, une étude rétrospective portant sur 94 patients atteints d'une récidive de cancer du rectum traitée par RT [451]. Le traitement de la tumeur primaire avait été la chirurgie seule. Lors de la récidive, les patients ont été traités par CRT et chirurgie (43 %), par RT seule (27 %), par CRT seule (24 %) ou par RT et chirurgie (6 %). Une dose égale ou supérieure à 50 Gy a été administrée à 94 % des patients et une surimpression de 9 à 16 Gy a également été utilisée. Une chirurgie a été effectuée chez 46 patients (49 %) parmi lesquels 24 patients (52 %) ont subi une résection R0. Après un suivi de 19 mois (patients survivants), une seconde récidive a été constatée chez 49 patients (52 %) et des métastases ont été détectées chez 31 d'entre eux (63 %). Les taux de contrôle local à 1, 2

et 3 ans de la cohorte entière ont été de 60 %, 47 % et 33 % et ceux du sous-groupe de patients traités par chirurgie et (C)RT de 80 %, 67 % et 55 %. Les taux de survie globale à 1, 2 et 3 ans, pour les mêmes groupes, ont été de 74 %, 56 % et 36 % et de 84 %, 69 % et 51 %, respectivement.

Braendengen et coll. ont publié, en 2008, une étude *randomisée* comparant la CRT et la RT longue chez 207 patients atteints d'un cancer du rectum primaire non résécable ou d'une tumeur récidivante (pas d'antécédent de RT; n = 25) [335]. Peu de données pour le sous-groupe de patients atteints d'une tumeur récidivante ont été rendues disponibles. Chez ce groupe, à 5 ans, le taux de survie sans échec a été de 30 % et le taux de survie globale de 37 %. À titre de comparaison, lorsque tous les patients des groupes CRT et RT longue étaient considérés, les taux de survie sans échec étaient de 63 % et 44 % et les taux de survie globale de 66 % et 53 %, respectivement.

Chez les patients ayant reçu une radiothérapie antérieurement

Lors de la récidive locale, les patients ayant initialement reçu une RT néoadjuvante auraient un moins bon pronostic que ceux ayant été traités par chirurgie seule. La réirradiation augmente la probabilité de résécabilité et, ainsi, elle améliore la survie. Dans les études répertoriées, l'utilisation de doses de l'ordre de 30 à 40 Gy n'a pas donné de moins bons résultats de survie globale que l'utilisation de doses avoisinant 50 Gy. La réirradiation peut causer de la toxicité tardive allant de peu fréquente et légère jusqu'à sévère chez 36 % des patients. Les études disponibles ne montrent pas de lien clair entre la

dose utilisée et la toxicité. L'utilisation d'un mode d'administration par hyperfractionnement (1,2 Gy par fraction, 2 fractions par jour à intervalle de ≥ 6 heures) pourrait réduire la toxicité. La réirradiation apporte un soulagement efficace des symptômes de douleur et des saignements.

Pour le traitement de tumeurs rectales primaires, l'utilisation d'une approche de RT néoadjuvante réduit considérablement le risque de récidive locale comparativement à la chirurgie seule [139, 282, 283]. Cependant, lorsqu'une récidive locale survient, certaines preuves suggèrent que le pronostic des patients ayant initialement reçu une RT néoadjuvante serait plus sombre que celui des patients traités par chirurgie seule. C'est le constat qu'ont fait van den Brink et coll. qui ont effectué des analyses à partir des données de patients atteints d'une récidive locale tirées de l'étude *Dutch TME trial* [452]. L'étude *randomisée Dutch TME trial* comparait l'efficacité et l'innocuité de la RT 25/5 néoadjuvante (+ TME) à la TME seule [139]. Ces analyses ont montré que, chez les patients ayant eu une récidive, comparativement au groupe TME seule, le groupe RT 25/5 néoadjuvante avait une survie globale plus courte (médiane : 6,1 contre 15,9 mois; HR = 2,1 [IC 95 % : 1,2-3,6]; p = 0,008) et qu'une plus grande proportion de patients présentaient des métastases à distance au moment du diagnostic de récidive locale (à 1 mois suivant le diagnostic : 74 % contre 40 %; p = 0,004). Le délai médian jusqu'à l'échec à distance a été considérablement plus court pour le groupe RT 25/5 (0,9 contre 20 mois; HR = 4,2 [IC 95 % : 2,0-9,0]; p < 0,0001). Aucune différence entre les groupes n'a été observée en ce qui a trait au délai jusqu'à la récidive locale (p = 0,98). Il est à noter que, à la récidive, moins de patients du groupe

RT 25/5 ont été traités avec une RT d'une dose de 45 Gy ou plus (4 % contre 42 %; $p = 0,001$) et que plus de patients ont été traités par hyperthermie (13 % contre 2 %; $p = 0,02$) et par CT seule (31 % contre 11 %; $p = 0,03$).

La réirradiation n'est pas universellement utilisée pour le traitement de patients atteints d'une récidive locale par crainte de causer plus de toxicité que d'avantages [453]. Les études sur le sujet sont presque toutes rétrospectives et les populations et les résultats sont hétérogènes, ce qui contribue à la confusion quant aux avantages et à la sécurité de cette approche [448, 453-456]. En ce qui a trait à la sécurité, la toxicité précoce sévère (grades 3 et 4) la plus fréquente est la diarrhée, avec des taux se situant généralement entre 5 % et 10 % [448, 454, 456] et pouvant atteindre jusqu'à 15 % [455]. Les taux de toxicité tardive de grades 3 et 4 sont très variables selon les études, allant de peu fréquente [448, 456] jusqu'à des taux de 26 % et 36 % [453, 454]. La toxicité tardive sévère la plus fréquente est d'origine gastro-intestinale, avec des taux de 17 % et 18 % [453, 455]. Peu de toxicité sévère d'origine urinaire a été rapportée, sauf dans une étude qui a constaté un taux de 27 % de sténose urétérale [453]. Des obstructions intestinales ont aussi été observées à des taux d'incidence généralement bas, sauf dans l'étude de Mohiuddin et coll. qui a rapporté un taux de 15 % [455]. L'examen des études ne permet pas de déceler de façon claire une relation entre les doses utilisées et l'incidence de la toxicité tardive. Mentionnons simplement que l'étude ayant rapporté le moins de cas de toxicité sévère était celle de Valentini et coll., une étude de phase II, et qu'une dose de 30 Gy administrée en hyperfractionnement (1,2 Gy par fraction, 2 fractions par jour

à intervalle de ≥ 6 heures) a été utilisée avec une surimpression de 10,4 Gy [456]. L'étude ayant rapporté le plus de cas de toxicité sévère tardive est celle de Koom et coll., étude dans laquelle une dose médiane de 50,2 Gy a été utilisée pour la réirradiation. Des analyses ont montré une association entre la toxicité tardive et la localisation de la tumeur récidivante (désavantage si localisation axiale ou antérieure; 64 % contre 9 %; $p = 0,024$) [453], le fractionnement (avantage hyperfractionnement; 43 % contre 60 %; $p < 0,05$) et l'intervalle séparant la RT pour le cancer primaire et celle pour la récidive (avantage si intervalle > 24 mois; 40 % contre 63 %; $p = 0,0001$) [455]. Certains auteurs sont d'avis que, chez les patients ayant initialement reçu une dose d'environ 50 Gy sur plus de 5 semaines ou de 25 Gy sur une semaine, une réirradiation de 30 Gy sur 3 semaines est généralement sécuritaire, même avec une CT concomitante, et une irradiation avec des doses allant jusqu'à 40 Gy peut être considérée sur des volumes limités [457].

Un sommaire des résultats d'efficacité des études répertoriées est présenté dans le tableau ci-dessous. La possibilité d'effectuer une résection a un impact majeur sur la survie globale des patients. Une réduction du risque de mortalité à 3 ans de 63 % a été démontrée en faveur des patients ayant bénéficié d'une chirurgie (27 % contre 66 %; HR = 0,37; $p = 0,014$) [454]. De même, un meilleur contrôle local et une meilleure survie globale ont été démontrés en faveur de la chirurgie [454-456]. Valentini et coll. ont montré que le taux de résécabilité était associé significativement à la réponse tumorale obtenue avec la CRT néoadjuvante (réponse partielle ou complète : 14/26 patients résécables (54 %) contre progression ou

stabilisation : 7/33 patients résécables (21 %); $p = 0,009$ [456]. Les taux de résécabilité des cohortes étudiées variaient entre 23 % et 36 % [448, 453-455], pouvaient atteindre jusqu'à 66 % [456] et ne présentaient pas de lien évident avec la dose de réirradiation utilisée dans les études. Une analyse unifactorielle a montré que l'utilisation d'une dose de réirradiation supérieure à 30,6 Gy était associée à une meilleure survie globale ($p < 0,01$) [455]. Toutefois, l'utilisation de doses de réirradiation de l'ordre de 30 à 40 Gy ne donne pas de moins bons résultats de survie globale que l'utilisation de doses avoisinant 50 Gy.

La réirradiation s'est avérée un moyen efficace pour le soulagement de la douleur chez 83 % à 94 % des patients [448, 455, 456] et elle a mis fin aux saignements chez tous les patients aux prises avec ce symptôme [455]. Plus de détails sur le soulagement des symptômes par la RT sont disponibles à la section « [Radiothérapie palliative](#) ».

Études	Tx tumeur primaire (médiane)	Tx tumeur récurrente	Résection/R0 (%)	Réponse (C) RT	Contrôle local	Survie globale
Koom et coll. 2012 [453]; n = 22	Cx + CRT (54 Gy)	(C)RT : 50,2 Gy ¹	23 %/nd	nd	médiane : 16 mois 2 ans : 32 %	médiane : 21 mois 2 ans : 50 %
Sunet coll. 2012 [448]; n = 72	Cx (R0) + (C)RT (< 50 Gy)	(C)RT ^{2,3} : 36 ou 51,6- 56,4 Gy	25 %/89 %	60 %	nd	médiane : 32 mois 3 ans : 45 %
Das et coll. 2010 [454]; n = 50	RT (47 Gy) + nd	CRT ⁴ : 39 ou 30 Gy	36 %/39 %	nd	médiane : 21 mois 2 et 3 ans : 44 % et 33 % Cx à 3 ans : 47 %	médiane : 26 mois 2 et 3 ans : 56 % et 39 % Cx à 3 ans : 66 %
Valentini et coll. 2006 [456] ⁵ ; n = 59	RT (50,4 Gy) + nd	CRT ² : 30 Gy + surimpr. 10,4 Gy	66 %/54 %	44,1 %	médiane : 20 mois 1, 3 et 5 ans : 76 %, 47 % et 39 % R0 à 5 ans : 69 %	médiane : 42 mois 1, 3 et 5 ans : 88 %, 59 % et 39 % R0 à 5 ans : 67 %
Mohiuddin et coll. 2002 [455]; n = 103	Cx + RT (50,4 Gy)	CRT ⁶ : 30-30,6 Gy + surimpr. 6-20 Gy	33 %/nd	nd	Cx à l'analyse (suivi médian : 24 mois) : 44 %	médiane : 26 mois 5 ans : 19 % Cx médiane : 44 mois Cx à 5 ans : 22 %

Tx : traitement. Nd : non disponible. Cx : chirurgie. Surimpr. : surimpression (boost).

1. Dose médiane.

2. Administration selon un mode d'hyperfractionnement : 1,2 Gy/fraction, 2 fractions par jour à intervalle > 6 heures.

3. Évaluation de la résécabilité après 36 Gy. Si non résécable, CRT continue jusqu'à 51,6-56,4 Gy.

4. 39 Gy si intervalle entre les RT ≥ 1 an et 30 Gy si < 1 an.

5. Étude prospective.

6. Quand c'est possible (42 % des patients) : administration de 30 Gy selon un mode d'hyperfractionnement : 1,2 Gy/fraction, 2 fractions par jour à intervalle > 6 heures. Sinon (58 % des patients) : 30,6 Gy à 1,8 Gy par fraction, une fraction par jour.

Chirurgie et centre tertiaire

La chirurgie colorectale devait être faite dans un centre tertiaire ou secondaire possédant les services suivants [414] :

- une équipe de chirurgiens et d'anesthésistes;
- une unité de soins intensifs;
- un personnel médical disponible 24 heures sur 24;
- l'accessibilité à une salle d'opération 24 heures sur 24;
- la présence d'équipements d'imagerie diagnostique.

La chirurgie pour le traitement d'une récidive locale du cancer du rectum nécessite l'utilisation de techniques compliquées dans un environnement opérationnel parfois complexe qui demande la collaboration d'autres spécialités, comme l'urologie et la gynécologie, et d'une équipe de chirurgie vasculaire [415]. La présence de chirurgiens plasticiens peut également être nécessaire comme option de reconstruction, ce qui contribue à améliorer considérablement la qualité de vie du patient. Ces chirurgies ne devraient, en principe, être réalisées que dans un centre tertiaire disposant d'une expertise chirurgicale, en anesthésiologie et en soins intensifs [416].

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Imagerie préopératoire](#)

[Volume du foie résiduel \(volume acceptable et calcul\)](#)

[Embolisation portale préopératoire](#)

[Chimiothérapie néoadjuvante pour métastases hépatiques](#)

[Approches chirurgicales](#)

[Ablation par radiofréquence](#)

[Chimioembolisation \(irinotécan\)](#)

[Radioembolisation \(Yttrium-90\)](#)

[Radiothérapie stéréotaxique d'ablation \(SABR\)](#)

[Chimiothérapie adjuvante suivant une résection des métastases
hépatiques](#)

[Suivi posthépatectomie](#)

Voir aussi : [Rapport de pathologie pour les métastases hépatiques](#)

Imagerie préopératoire

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

La TDM avec multidétecteurs est régulièrement utilisée pour le suivi des patients en oncologie et elle fournit une image rapide du thorax, de l'abdomen et de la région pelvienne pour la détection des métastases hépatiques et extra-hépatiques. L'ajout de produits de contraste intraveineux iodés est courant pour améliorer la détection des métastases. Une limitation importante de la TDM est dans la détection et la caractérisation des lésions hépatiques de moins de 10 mm [458]. En outre, le développement de la stéatose hépatique peut limiter la détection des métastases. Néanmoins, la résolution spatiale de la TDM avec multidétecteurs est particulièrement utile pour la planification préopératoire et le repérage des variations anatomiques (stéatose, dépôts de fer, obstruction biliaire ou présence de fibrose) [459, 460].

L'IRM a l'avantage de permettre l'obtention d'images à haute résolution du foie sans l'utilisation d'agents de contraste néphrotoxiques ou de radiations ionisantes. Cependant, l'IRM a une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité par rapport à la TDM [461]. La sensibilité augmente avec

l'utilisation du Primovist et de l'imagerie de diffusion [462, 463]. Dans une étude portant sur 130 patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire de petite taille (≤ 2 cm) et de 130 patients atteints de cirrhose sans carcinome hépatocellulaire, la sensibilité de l'approche combinée a été de 91 % à 93 % comparativement à 81 % à 82 % pour le Primovist et à 78 % à 80 % pour l'imagerie de diffusion seule [463, 464]. La spécificité a été similaire entre les groupes. Par contre, l'IRM peut ne pas être l'examen de choix pour tous les patients. Chez les patients ayant des contre-indications ou souffrant de claustrophobie sévère, la TDM est conseillée. De plus, des artefacts de mouvement peuvent grandement diminuer la qualité diagnostique de l'IRM chez les patients qui sont incapables de retenir leur souffle pendant plus de 20 secondes.

La tomographie par émission de positrons (TEP) peut être réalisée en combinaison avec la TDM, avec ou sans produits de contraste par voie intraveineuse; elle permet la détection des métastases hépatiques, colorectales et extra-hépatiques [465].

Une méta-analyse a comparé la sensibilité et la spécificité de la TDM à celles de l'IRM dans les études prospectives publiées entre 1990 et janvier 2010 [466]. Les principaux résultats sont les suivants :

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

3.8

MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU
POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

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

Imagerie de diffusion

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

L'imagerie de diffusion est de plus en plus utilisée en raison du développement de la performance de la technologie [466-468]. L'imagerie de diffusion peut être plus appropriée que le Primovist dans certaines conditions précises comme la détection de petites métastases ou de métastases hépatiques localisées près de petits vaisseaux minces ou entre des kystes hépatiques multiples en raison d'une plus grande intensité du signal des métastases hépatiques [469-475].

Les études de Koh et coll. et de Kim et coll. ont montré que la combinaison de l'imagerie de diffusion à l'IRM avec agent de contraste tel Primovist augmente la détection des métastases hépatiques en comparaison avec l'utilisation d'une seule de ces deux méthodes (augmentation de l'exactitude du diagnostic, meilleure sensibilité) [476, 477].

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

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

La chimiothérapie à base de bévacizumab induit des changements morphologiques indépendants de la taille de la tumeur. Les critères standards utilisés pour l'évaluation de la réponse tumorale ont été élaborés pour évaluer le rétrécissement de la tumeur après une chimiothérapie cytotoxique (critères RECIST). La réponse au bévacizumab peut être mal évaluée par les critères traditionnels fondés sur la taille radiologique conçus pour l'évaluation de la réduction du volume tumoral à la suite d'une chimiothérapie cytotoxique [478-480].

Une étude de phase III a montré que l'ajout de bévacizumab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine pour le traitement du cancer colorectal métastatique a amélioré la survie sans progression sans affecter la réponse définie par les critères RECIST [481]. De plus, il a été démontré que la réponse pathologique est en corrélation avec l'augmentation de la survie et, par conséquent, elle a été proposée comme un critère d'évaluation [249, 250, 482].

En 2009, Chun et coll. ont proposé des critères morphologiques visualisés par TDM démontrant une association avec la réponse pathologique (critères morphologiques) et la survie globale [262]. Les critères des trois groupes morphologiques sont définis dans le tableau suivant.

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

1. Métastases caractérisées par une atténuation homogène avec une interface tumeur-foie mince, nettement définie.

2. Métastases dont les caractéristiques se situent entre 2 et 3.

3. Métastases caractérisées par une atténuation hétérogène avec une interface tumeur-foie dense, mal définie.

Volume du foie résiduel (volume acceptable et calcul)

Le volume du foie résiduel dans une résection hépatique majeure est un facteur critique pour la prédiction des complications postopératoires. Le volume du foie normal acceptable rapporté dans la littérature se situe entre 20 % et 30 % [483-488]. Kishi et coll. ont évalué, en 2009, le volume du foie résiduel nécessaire pour ne pas entraîner l'insuffisance hépatique ou la mort à la suite de l'insuffisance hépatique chez une cohorte de 301 patients ayant eu une hépatectomie droite avec un volume hépatique final de ≤ 20 %, entre 20,1 % et 30 % et > 30 %. [485]. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence d'insuffisance hépatique (34 % contre 10 %; $p = 0,001$) ou de mort à la suite de l'insuffisance hépatique (11 % contre 3 %; $p = 0,038$) a été observée chez les patients ayant un volume résiduel ≤ 20 % comparativement à ceux avec un volume résiduel entre 20,1 % et 30 %.

Il n'y a pas de consensus concernant la limite minimale acceptable après résection chez les patients ayant une stéatose ou après une chimiothérapie. Le risque de complications après résection est plus élevé chez des patients atteints de stéatose comparativement à ceux n'ayant pas de stéatose (49 % contre 2 %) [489]. Une méta-analyse a démontré une association entre le degré de stéatose et l'augmentation du risque de complications et de mortalité [490]. Une limite de 30 % à 35 % devrait être respectée dans le cas d'une stéatose moyenne et une limite de 40 % dans le cas d'une stéatose sévère [491].

Le calcul du volume du futur foie résiduel (VFFR) peut être obtenu avec la formule suivante : $\% \text{ VFFR} = (\text{volume foie total} - \text{volume foie réséqué}) / (\text{volume foie total} - \text{volume de la [des] tumeur[s]}) \times 100$.

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

Cette technique permet de déterminer précisément le volume de la ou des métastases et le volume du foie total [492]. Ce type de calcul effectué chez les patients ayant de multiples tumeurs peut entraîner l'accumulation de variabilités introduites par chacune des mesures et fausser l'estimation [487]. Le volume hépatique est déterminé à l'aide de la formule qui rapporte le volume du foie total à la surface corporelle de la personne.

Embolisation portale préopératoire**Indication pour l'embolisation portale préopératoire**

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

La mortalité et le risque de complications après une résection hépatique sont inversement proportionnels au volume du foie résiduel [493, 494]. La sélection des patients dépend du volume du foie résiduel, de la fonctionnalité du foie et de la complexité de la résection [495]. Une revue systématique a montré qu'une embolisation portale pourrait être effectuée en présence d'une résection de plus de 70 % à 75 % du volume total dans le cas d'un foie normal et de plus de 60 % à 65 % en présence de fibrose ou de cirrhose [496]. D'autres auteurs ont avancé qu'une embolisation portale devrait être considérée quand le volume du foie résiduel est de moins de 30 % du volume du foie normal et lorsqu'au moins deux segments contigus sont exempts de métastases [497].

La Société nationale française de gastroentérologie recommande de faire une embolisation portale lorsque le volume du foie résiduel varie entre 25 % et 40 % et elle souligne que l'intervention est à discuter au cas par cas [498].

Chimiothérapie, thérapie ciblée et embolisation portale

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

Quatre études rétrospectives ont évalué l'impact de la chimiothérapie systémique (FOLFOX, FOLFIRI) sur la régénération hépatique [499-502]. L'administration de chimiothérapie avant et après l'embolisation portale n'a pas altéré la régénération hépatique ni le processus d'hypertrophie. Les principaux résultats des quatre études sont détaillés dans le tableau suivant.

Étude	n	Chimiothérapie	Temps du traitement	Degré d'hypertrophie (chimio vs pas de chimiothérapie)
Goere et coll. 2006 [503]	20	FOLFOX/FOLFIRI	Pré et postembolisation	33 ± 26 % vs 25 ± 7 %; p = 0,18
Beal et coll. 2006 [504]	15	FOLFOX/FOLFIRI	Postembolisation	89 (7-49) vs 135 ml (110-254); p = 0,0016
Ribero et coll. 2007 [505]	105	FOLFOX/FOLFIRI	Préembolisation	9 % (2,6-18,3 %) vs 8,5 % (2,7-24,6 %); p = 0,212
Nafidi et coll. 2009 [506]	20	FOLFIRI	Préembolisation	54,1 % vs 43,7 %; p = 0,3

Les résultats en gris sont statistiquement significatifs

Beal et coll. ont été le seul groupe à observer une différence statistiquement significative du degré d'hypertrophie entre les patients ayant eu ou non une chimiothérapie à la suite de l'embolisation portale [504]. Par contre, la population analysée n'était pas nombreuse (n = 15) et les deux groupes n'étaient pas comparables en ce qui a trait au type d'oblitération portale utilisé (embolisation portale ou ligature) ainsi qu'au matériel d'embolisation employé.

L'utilisation d'une thérapie ciblée pourrait avoir un impact sur la régénération hépatique. Le bévacizumab pourrait réduire la régénération à cause de son effet sur l'angiogenèse [507]. Deux études n'ont démontré aucun effet du bévacizumab à cet égard (n = 65 et n = 67) [508, 509]. Au contraire, une autre étude a montré que la régénération a été possiblement inhibée par le traitement (n = 27) [510].

Chimiothérapie néoadjuvante pour métastases hépatiques

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Chimiothérapie néoadjuvante pour métastases hépatiques d'emblée résécables](#)

[Chimiothérapie néoadjuvante pour métastases hépatiques potentiellement résécables](#)

[Chirurgie d'emblée pour métastases hépatiques résécables](#)

La chimiothérapie néoadjuvante pour les métastases hépatiques d'emblée résécables

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

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

Adapté de Fong et coll. 1999 [254].

Ces conclusions sont basées principalement sur les résultats de l'étude randomisée EORTC 40983 qui a comparé un traitement périopératoire avec le FOLFOX4 à la chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques d'emblée résécables (n = 364) [511]. Les patients devaient présenter entre 1 et 4 métastases hépatiques, aucune tumeur extra-hépatique, une tumeur primaire réséquée ou

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

Bathe et coll. ont publié, en 2009, une étude de phase II évaluant l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie néoadjuvante à base d'irinotécan, de 5-FU et de leucovorin pour 12 semaines chez 35 patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques résécables [512]. Le taux de réponse a été de 40 %, y inclus 1 réponse complète et 13 réponses partielles. Le taux de progression de la maladie a été de 18 %. Au total, 63 % des patients ont reçu une chimiothérapie postopératoire; ceux-ci avaient présenté une réponse ou une stabilisation de leur maladie. Après un suivi médian de 38,8 mois, la survie médiane sans progression chez les patients qui ont eu une résection a été de 23 mois. Chez ces patients, la survie sans maladie et la survie globale à 2 ans ont été respectivement de 47 % et de 93 %. Dans l'ensemble de la population, la survie globale médiane a été de 51,6 mois et la survie globale à 2 ans de 86 %. La relation entre la survie globale et la réponse à la chimiothérapie a été statistiquement significative

($p = 0,003$). Un taux élevé de thrombose veineuse profonde (34 %) a été observé et a conduit à l'arrêt de l'étude. De plus, une stéatose hépatique a été observée dans 67 % des spécimens chirurgicaux. **À cet égard, les experts consultés mettent en garde contre l'hépatotoxicité occasionnée par le FOLFIRI dans le contexte d'une résection de métastases hépatiques (rencontre consensus de 2012).**

Gruenberger et coll. ont publié, en 2008, une autre étude de phase II évaluant un traitement de XÉLOX combiné au bévacizumab chez 56 patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques résécables et présentant au moins un des facteurs de risque suivants : métastases synchrones, maladie métastatique apparue moins d'un an suivant la résection de la tumeur primaire, ganglions positifs, plus d'une métastase hépatique, taille des métastases hépatiques > 5 cm et niveau de CEA positif [513]. Le taux de réponse objective a été de 73,3 % (réponses complètes : 8,9 % et réponses partielles : 64,3 %). Au total, 5,4 % des patients ont présenté une progression de la maladie pendant le traitement néoadjuvant. Une résection R0 a été obtenue chez 93 % des patients. Aucune donnée de survie n'est présentée. Toutefois, une récente étude de phase III ayant évalué l'ajout du bévacizumab à un traitement adjuvant de FOLFOX4 chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III a démontré que le bévacizumab ne permet pas de prolonger la survie sans progression (à 3 ans : 73 % contre 76 %; HR = 1,17 [IC 95 % : 0,98-1,39; $p = 0,07$] [514]. Les données de cette étude suggèrent également un effet délétère potentiel du bévacizumab sur la survie globale (à 5 ans : 81 %

3.8

MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU
POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

contre 85 %; HR = 1,27 [IC 95 % : 1,03-1,57]; $p = 0,02$). **Sur la base de ces résultats indirects et étant donné que l'objectif de la chimiothérapie néoadjuvante dans un contexte de métastases hépatiques d'emblée résécables est l'amélioration de la survie et la sélection des candidats et non l'obtention d'une réponse maximale, l'ajout du bévacizumab en combinaison avec le FOLFOX n'est généralement pas requis dans ce contexte.**

Au congrès de l'ASCO 2013, Primrose et coll. ont présenté les résultats de l'étude New EPOC visant à évaluer les avantages du cétuximab en ajout à la chimiothérapie standard administrée aux patients présentant des métastases hépatiques opérables avec un gène KRAS de type sauvage [515]. Un total de 272 patients ont été aléatoirement désignés pour recevoir une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine avec ou sans cétuximab pendant 12 semaines avant et 12 semaines après la chirurgie. Les patients ayant reçu antérieurement un traitement adjuvant à l'oxaliplatine pouvaient recevoir de l'irinotécan et du 5-FU. L'étude a été arrêtée après avoir atteint les critères de futilité prédéfinis. Après 45,3 % des événements attendus (96/212), la survie sans progression a été significativement plus courte chez les patients traités avec le cétuximab (médiane : 14,8 contre 24,2 mois, HR = 1,5 [IC 95 % : 1,00-2,25]; $p < 0,048$). Les résultats excluant les 23 patients traités avec de l'irinotécan ont été similaires (médiane : 15,2 contre 24,2 mois, HR = 1,57 [IC 95 % : 1,01-2,41]; $p < 0,043$). **Cette étude suggère donc que l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie serait délétère pour les patients chez qui une résection des métastases hépatiques est envisagée.**

L'altération du métabolisme des médicaments en présence d'une maladie hépatique peut causer l'obtention de niveaux plus élevés ou une présence plus persistante des médicaments dans l'organisme, provoquant ainsi une augmentation de la toxicité systémique (notamment myélosuppression) ou une diminution de la fonction hépatique en raison de l'hépatotoxicité induite par la chimiothérapie [516]. Le syndrome d'obstruction sinusoidale hépatique est un modèle de lésion du foie causé par la congestion et la nécrose potentiellement mortelle des hépatocytes centrolobulaires et il peut être induit par certaines chimiothérapies. Des lésions vasculaires hépatiques similaires à celles observées dans le syndrome d'obstruction sinusoidale ont été notées chez les patients recevant une combinaison de 5-FU et leucovorin avec l'oxaliplatine ou l'irinotécan comme traitement néoadjuvant pour la résection de métastases hépatiques du cancer colorectal. Les effets indésirables observés au moment de la résection incluent la stéatose, les lésions vasculaires hépatiques et l'hyperplasie nodulaire régénérative. Il est généralement recommandé de limiter le nombre de cycles pour préserver la possibilité de résection. La présence de stéatose/stéatohépatite, de lésions vasculaires et d'hyperplasie nodulaire régénérative notée à la suite d'une chimiothérapie systémique préopératoire à base d'irinotécan ou d'oxaliplatine avant la résection hépatique est directement associée au nombre de cycles donnés [508, 517-527]. Il est généralement recommandé de limiter le nombre de cycles ($\leq 4-6$) pour limiter l'hépatotoxicité associée à la chimiothérapie.

Chimiothérapie néoadjuvante pour les métastases hépatiques potentiellement résécables

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

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

Delaunoy et coll. ont publié, en 2005, une analyse rétrospective de l'étude de phase III N9741 ayant comparé l'efficacité et l'innocuité des combinaisons de chimiothérapie IFL, FOLFOX4 et IROX chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique initialement inopérable [528]. Les résultats ont démontré que 3,3 % des patients ont pu bénéficier d'une résection des métastases à la suite de la chimiothérapie. De ce nombre, 92 % avaient reçu une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou IROX). Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse a été rapportée avec le traitement au 5-FU-oxaliplatine (54 %) comparativement au traitement avec 5-FU-irinotécan (37 %; $p = 0,02$) ou oxaliplatine-irinotécan (39 %; $p = 0,01$). La survie globale médiane et le délai médian jusqu'à la progression ont été respectivement de 42,4 mois et de 18,4 mois chez les patients qui avaient subi une résection.

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

Étude	n	Population	Traitement	Taux de réponse	% résection des métastases
Giacchetti et coll. 2000 [529]	200	lésions métastatiques mesurables diamètre $\geq$ 20 mm pas de métastases cérébrales	5FU-LV- oxaliplatine vs 5FU-LV	53 % vs 16 %; $p < 0,0001$	32 % vs 21 % macroscopique complète : 21 % vs 17 %
Kohne et coll. 2005 [530]	430	pas de métastases cérébrales	5FU-LV-irinotécan vs 5FU-LV	62 % vs 34 %; $p < 0,001$	3 % vs 7 %
Colucci et coll. 2005 [531]	360	lésions métastatiques mesurables pas de métastases cérébrales	FOLFOX4 vs FOLFIRI	34 % vs 31 %; $p = 0,64$	4,4 % vs 5,1 %
Tournigand et coll. 2004 [532]	226	métastases non résécables au moins une lésion $\geq$ 2 cm pas de métastases cérébrales	FOLFOX6 vs FOLFIRI	54 % vs 56 %; $p = \text{NS}$	22 % vs 9 % ($p = 0,02$) R0 : 13 % vs 7 %; $p = 0,26$

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Cétuximab

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

Petrelli et coll. ont publié, en 2011, une méta-analyse comprenant 6 études randomisées ($n = 3\,254$) ayant évalué l'efficacité du kétuximab ou du panitumumab comparativement au traitement standard (FOLFOX, FOLFIRI ou meilleurs soins de soutien) chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec un statut KRAS de type sauvage [533]. Une amélioration statistiquement significative du taux de réponse avec les anti-

EGFR a été démontrée dans la population globale ($RR = 1,69$ [IC 95 % : 1,20-2,38]; $p = 0,003$), en première intention de traitement ($RR = 1,24$ [IC 95 % : 1,04-1,48]; $p = 0,02$) et en deuxième intention et plus ($RR = 10,94$ [IC 95 % : 1,55-77,11]; $p = 0,02$). Une deuxième méta-analyse comprenant 6 études randomisées ($n = 2\,996$) a corroboré ces résultats chez les patients ayant un statut KRAS de type sauvage (taux de réponse objective : 53 % contre 40 %; $OR = 1,77$ [IC 95 % : 1,52-2,06]; $p < 0,00001$), mais pas chez ceux ayant un statut KRAS muté ($OR = 1,19$ [IC 95 % : 0,99-1,43]; $p = 0,06$) [534].

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

Étude	n	Traitement	Taux de réponse	% résection des métastases
NORDIG-VII [535]	566	FLOX + cétuximab vs FLOX	49 % vs 41 % OR = 1,35 (IC 95 % : 0,90-2,02); p = 0,15	11 % vs 8 % OR = 1,56 (IC 95 % : 0,77-3,16); p = 0,21
	KRAS WT : 303		46 % vs 47 % OR = 0,96 (IC 95 % : 0,55-1,69); p = 0,89	
MRC COIN [211]	KRAS WT : 729	Oxaliplatine + (5FU-LV ou capécitabine) + cétuximab vs oxaliplatine + (5FU-LV ou capécitabine)	64 % vs 57 % OR = 1,35 (IC 95 % : 1,00-1,82); p = 0,049	métastases hépatiques seulement : 15 % (13/87) vs 13 % (12/91); p = 0,74
CRYSTAL [236, 536]	1 198	FOLFIRI + cétuximab vs FOLFIRI	46,9 % vs 38,7 % OR = 1,40 (IC 95 % : 1,12-1,77); p = 0,004	7 % vs 3,7 % R0 : 4,8 % vs 1,7 % OR = 3,02 (IC 95 % : 1,45-6,27); p = 0,002
	KRAS WT : 666		57,3 % vs 39,7 % OR = 2,07 (IC 95 % : 1,52-2,83); p < 0,001	7,9 % vs 4,6 % R0 : 5,1 % vs 2 % OR = 2,65 (IC 95 % : 1,08-6,49); p = 0,03
OPUS [537]	337	FOLFOX4 + cétuximab vs FOLFOX4	46 % vs 36 % OR = 1,52 (IC 95 % : 0,98-2,36); p = 0,06	R0 : 4,7 % vs 2,4 %
	KRAS WT : 134		61 % vs 37 % OR = 2,54 (IC 95 % : 1,24-5,23); p = 0,01	R0 : 9,8 % vs 4,1 %

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

3.8

MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU
POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

Folprecht et coll. ont publié, en 2010, l'étude de phase II *randomisée* CELIM, dont l'objectif était de comparer un traitement néoadjuvant à base de cétuximab combiné au FOLFOX6 ou au FOLFIRI chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques non résécables (techniquement non résécables ou ≥ 5 métastases) ($n = 114$) [538]. Les patients présentant des métastases synchrones étaient admissibles si la tumeur primaire avait été réséquée avant la chimiothérapie. Un taux de réponse objective de 62 % a été observé pour toute la population. Ce taux a été de 68 % pour la combinaison FOLFOX6-cétuximab et de 57 % pour le FOLFIRI-cétuximab (OR = 1,62 [IC 95 % : 0,74-3,59]; $p = 0,23$). Chez les patients présentant une tumeur avec un statut KRAS de type sauvage ($n = 67$), le taux de réponse objective a été de 70 %. Le taux de résection R0 a été de 34 % dans la population globale, de 38 % avec le traitement FOLFOX6-cétuximab et de 30 % avec le traitement FOLFIRI-cétuximab. Un nombre médian de 8 cycles (variant de 4 à 27) de chimiothérapie ont été administrés avant la chirurgie. Selon une révision post-traitement, chez 60 % des patients, on a jugé que la tumeur était résécable à la suite de la chimiothérapie comparativement à 32 % des patients lors de l'entrée dans l'étude ($p < 0,0001$). L'obtention d'une réponse à la chimiothérapie a été significativement associée à la conversion vers la résécabilité, mais pas au nombre de métastases, à une résection hépatique antérieure, au groupe de traitement ou à la non-résécabilité technique.

L'étude New EPOC présentée au congrès de l'ASCO 2013 a montré que l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie n'apporte pas d'avantages

lorsqu'une résection des métastases est envisagée [515]. Un total de 272 patients présentant des métastases hépatiques opérables avec un gène KRAS de type sauvage ont été aléatoirement désignés pour recevoir une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine avec ou sans cétuximab pendant 12 semaines avant et 12 semaines après la chirurgie. Les patients ayant reçu antérieurement un traitement adjuvant avec de l'oxaliplatine pouvaient recevoir de l'irinotécan et du 5-FU. L'étude a été arrêtée après avoir atteint les critères de futilité prédéfinis. Après 45,3 % des événements attendus (96/212), la survie sans progression a été significativement plus courte chez les patients traités avec le cétuximab (médiane : 14,8 contre 24,2 mois, HR = 1,5 [IC 95 % : 1,00-2,25]; $p < 0,048$). Les résultats excluant les 23 patients traités avec de l'irinotécan ont été similaires (médiane : 15,2 contre 24,2 mois, HR = 1,57 [IC 95 % : 1,01-2,41]; $p < 0,043$). **Cette étude suggère donc que l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie serait délétère pour les patients chez qui une résection des métastases hépatiques est envisagée.**

Bévacizumab

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

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

Étude	n	Traitement	Taux de réponse	% résection des métastases
Hurwitz et coll. 2004 [539]	813	IFL + bévacizumab vs IFL	45 % vs 35 %; p = 0,004	----
Kabbinavar et coll. 2005 [540]	209	FU-LV + bévacizumab vs FU-LV	26 % vs 15 %; p = 0,06	----
Saltz et coll. 2008 [481]	1 401	(XÉLOX ou FOLFOX4) + bévacizumab vs (XÉLOX ou FOLFOX4) seul	47 % vs 49 % OR = 0,90 (IC 95 % : 0,71-1,14); p = 0,31	8,4 % vs 6,1 %
Stathopoulos et coll. 2010 [541]	333	5FU-LV-irinotécan + bévacizumab vs 5FU-LV-irinotécan	37 % vs 35 %	----
Giantonio et coll. 2007 [542]	829	FOLFOX4 + bévacizumab vs FOLFOX4	23 % vs 9 %; p < 0,0001	----

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Macedo et coll. ont publié, en 2012, une méta-analyse comprenant 6 études *randomisées* ayant toutefois démontré que l'ajout du bévacizumab ne permettait pas d'augmenter de façon significative le taux de réponse globale (OR = 1,12; [IC 95 % : 0,94-1,33]; p = 0,21) [543].

FOLFOXIRI

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

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

Étude	n	Traitement	Taux de réponse	% résection des métastases
Falcone et coll. 2007 [544]	244	FOLFOXIRI vs FOLFIRI	60 % vs 34 %; $p < 0,0001$ HR = 2,8 (IC 95 % : 1,7-4-8); $p < 0,001$	R0 : 15 % vs 6 %; $p = 0,03$ HR = 0,31 (IC 95 % : 1,2-7,9); $p = 0,02$ métastases hépatiques seulement : R0 : 36 % vs 12 %; $p = 0,02$
Souglakos et coll. 2006 [545]	283	FOLFOXIRI vs FOLFIRI	4 3 % vs 33,6 %; $p = 0,17$	10 % vs 4 %; $p = 0,08$

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Au congrès de l'ASCO de 2013 portant sur les cancers gastro-intestinaux, Loupakis et coll. ont présenté les résultats d'une étude de phase III ayant comparé le FOLFOXIRI + bévacicumab au FOLFIRI + bévacicumab comme traitement de première intention chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique ($n = 508$) [546]. Le traitement FOLFOXIRI + bévacicumab a été associé à une augmentation du taux de réponse (64 % contre 53 %; $p = 0,02$) de même qu'à une amélioration de la survie sans progression (médiane : 11,9 contre 9,5 mois; HR = 0,72 [IC 95 % : 0,59-0,87]; $p = 0,001$) comparativement à la combinaison FOLFIRI + bévacicumab. Le traitement comprenant le FOLFOXIRI a été associé à davantage de neutropénie (49 % contre 20 %), de diarrhée (18 % contre 10 %), de stomatite (8 % contre 4 %) et de neurotoxicité périphérique (5 % contre 0 %), toutes de grades 3 et 4.

L'ESMO recommande que, lorsque l'objectif du traitement est la conversion à la résécabilité, le régime de chimiothérapie d'induction le plus actif, qui permet la plus grande régression tumorale chez le plus grand nombre de patients, devrait être sélectionné dès le départ [75]. Le 5-FU-leucovorin en combinaison avec l'irinotécan ou l'oxaliplatine a été reconnu pour faciliter la résection des métastases hépatiques chez pas moins de 40 % des patients initialement non candidats à la résection, et ce, en fonction des critères d'inclusion des études. Toutefois, entre 75 % et 80 % de ces patients ont présenté une récurrence à l'intérieur de deux ans. Les données émergentes suggèrent que l'addition d'un agent biologique à un doublet ou un triplet de chimiothérapie pourrait augmenter l'efficacité du traitement dans le cas de métastases limitées au foie. Le FOLFOXIRI a, quant à lui, été associé à un

3.8

MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU
POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

taux de résection R0 de 36 % chez des patients ayant une maladie limitée au foie. Aucune donnée issue d'études *randomisées* ne permet de comparer directement un doublet de chimiothérapie combiné au bévacizumab ou à un anti-EGFR, quoique les anti-EGFR semblent plus efficaces en ce qui a trait à la régression tumorale et à la résécabilité secondaire que le bévacizumab chez les patients ayant un statut KRAS de type sauvage. Le FOLFOXIRI pourrait être une solution de rechange par rapport à la combinaison FOLFOX/FOLFIRI-anti-EGFR et il est l'option préférée si les anti-EGFR ne sont pas disponibles ou dans les cas de tumeurs présentant la mutation du gène KRAS (données probantes de niveau II, recommandation de grade B). Un triplet de chimiothérapie ou la combinaison FOLFIRI/FOLFOX-cétuximab/panitumumab pourraient être les options préférées pour les tumeurs ayant un statut KRAS de type sauvage (données probantes de niveau II, recommandation de grade B). La combinaison FOLFOXIRI-bévacizumab semble être généralement encore plus active.

Le NCCN mentionne que, en contexte métastatique, n'importe quel protocole de chimiothérapie actif peut être utilisé afin de convertir une tumeur non résécable en tumeur résécable, puisque l'objectif n'est pas spécifiquement l'éradication de la maladie micrométastatique, mais plutôt l'obtention de la régression optimale des métastases visibles [74]. Un point qu'il est important de considérer est que les protocoles à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan peuvent causer des dommages hépatiques sinusoidaux et une stéatohépatite, respectivement. Pour limiter le développement d'hépatotoxicité, il est recommandé d'effectuer la chirurgie

le plus tôt possible après que la tumeur sera devenue résécable. Lorsqu'une chimiothérapie pour une tumeur initialement non résécable est planifiée, le NCCN recommande une réévaluation chirurgicale deux mois après le début de la chimiothérapie. Les patients qui continuent à recevoir une chimiothérapie devraient être réévalués tous les deux mois par la suite.

Chirurgie d'emblée pour les métastases hépatiques résécables

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

Lehmann et coll. recommandent, sur la base d'une revue systématique publiée en 2012, de privilégier la chimiothérapie adjuvante à la chimiothérapie néoadjuvante pour le traitement des métastases limitées au foie clairement résécables compte tenu de l'absence d'un avantage de survie démontré avec le traitement néoadjuvant [547]. En effet, bien que l'étude EORTC 40983 ait démontré un avantage de survie sans progression avec une chimiothérapie néoadjuvante, celle-ci a été comparée à la chirurgie seule plutôt qu'à une chimiothérapie adjuvante. Les études rétrospectives répertoriées dans le cadre de cette revue systématique ont démontré l'absence d'avantage de survie globale avec la chimiothérapie néoadjuvante chez cette population. Une survie favorable était toutefois observée avec la chimiothérapie néoadjuvante lorsque les patients qui

3.8

MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU
POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

présentaient une progression de la maladie en traitement étaient exclus des analyses. Les auteurs concluent que l'avantage le plus important de la chimiothérapie néoadjuvante chez les patients ayant des métastases hépatiques d'emblée résécables est probablement d'identifier et de sélectionner les patients ayant une biologie tumorale favorable.

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

Le NCCN recommande de considérer l'administration d'une combinaison active de chimiothérapie systémique pour une durée de traitement périopératoire totale de 6 mois chez la plupart des patients ayant des métastases résécables au foie ou au poumon afin d'augmenter la probabilité que la maladie résiduelle microscopique soit éradiquée [223]. Le choix de la chimiothérapie en préopératoire et en postopératoire dépend d'un certain nombre de facteurs comprenant les chimiothérapies antérieures reçues de même que les taux de réponse et la toxicité propre à chaque traitement. Les traitements recommandés sont les mêmes qu'en situation de maladie avancée ou métastatique : FOLFOX, FOLFIRI, Xélox, 5-FU-leucovorin, capécitabine ou FOLFOXIRI. La séquence optimale de chimiothérapie n'est toutefois pas clairement définie. Les patients ayant une tumeur résécable peuvent bénéficier d'une résection des métastases hépatiques d'emblée suivie d'une chimiothérapie postopératoire ou, alternativement, une chimiothérapie périopératoire (néoadjuvante et postopératoire) peut être utilisée. Les avantages potentiels du traitement néoadjuvant incluent un traitement précoce des micrométastases, l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie et l'épargne d'un traitement local chez les patients chez qui la maladie progresse rapidement, alors que les inconvénients potentiels incluent la perte de la fenêtre d'opportunité pour la résection à cause de la progression de la maladie ou de l'obtention d'une réponse complète qui rendent difficile de repérer la région où doit être faite la résection. Afin d'éviter le développement d'hépatotoxicité, la période néoadjuvante est habituellement limitée à 2 ou 3 mois et les patients devraient être surveillés étroitement par une équipe multidisciplinaire.

Approches chirurgicales

Les liens suivants mènent aux sous-sections indiquées :

[Séquence de la chirurgie de la tumeur primaire en présence de métastases hépatiques synchrones](#)

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

[Résection hépatique en deux temps](#)

[Résection de métastases pulmonaires et hépatiques](#)

[Résection extra-hépatique](#)

[Résection R1](#)

[Récidive et seconde résection](#)

[Valeur pronostique de KRAS posthépatectomie](#)

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

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

Le NICE recommande de préconiser un traitement pour contrôler les symptômes si le patient présente une tumeur primaire symptomatique [548]. Si à la fois la tumeur primaire et les métastases sont considérées comme résécables, la

décision d'effectuer les chirurgies simultanément ou de façon séquentielle devrait être prise en équipe multidisciplinaire et en consultant le patient.

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

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

Mentha et coll. ont publié, en 2006, les résultats d'une étude portant sur une cohorte de 20 patients atteints d'un cancer du côlon (n = 9) ou du rectum (n = 11) avec des métastases hépatiques synchrones, qui avaient eu une chimiothérapie néoadjuvante (2 à 6 cycles de 5-FU/capécitabine, d'oxaliplatine et d'irinotécan) suivie de la résection des métastases hépatiques, puis de la résection de la tumeur primaire entre 3 et 8 semaines après la chirurgie hépatique (stratégie inversée) [549]. Les patients devaient être âgés de moins de 70 ans, avoir un statut de performance inférieur à 2, une tumeur primaire non occlusive, au moins 2 métastases hépatiques, au moins 2 segments hépatiques sans tumeur, pas plus de 3 métastases pulmonaires résécables et aucun autre site métastatique (y inclus les ganglions du pédicule hépatique et de la région coeliaque). Les taux de survie globale à 1, 2, 3 et 4 ans après le début du traitement ont été respectivement de 85 %, 79 %, 71 % et 56 %. La survie

3.8

MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU
POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

globale médiane a été de 46 mois. Seize patients ont complété le traitement (suppression des métastases hépatiques et des tumeurs colorectales) et le taux de résécabilité a été de 80 %. Les auteurs concluent que cette stratégie a permis d'obtenir des taux de survie supérieurs à ceux observés dans les données publiées pour les patients atteints d'une maladie similaire.

Mentha et coll. ont publié, en 2008, les résultats d'une étude portant sur une cohorte de 35 patients atteints d'un cancer avancé du côlon (n = 22) ou du rectum (n = 13) avec des métastases hépatiques synchrones et qui avaient eu une chimiothérapie néoadjuvante (3 à 6 cycles d'oxaliplatine, d'irinotécan, de 5-FU/leucovorin) suivie de la résection des métastases hépatiques, puis de la résection de la tumeur primaire 4 à 6 semaines après la chirurgie hépatique (stratégie inversée) [550]. Deux à trois cycles de chimiothérapie supplémentaires ont été administrés à la suite de l'opération. Les patients devaient être âgés de moins de 70 ans, avoir un statut de performance inférieur à 2, une tumeur primaire non occlusive et au moins 2 segments hépatiques sans tumeur. L'absence de métastases extra-hépatiques ou la présence de métastases extra-hépatiques pouvant être réséquées étaient permises (poumon, ganglions lymphatiques). Cinq patients n'ont pas complété le programme (un décès, trois progressions, une disparition des métastases hépatiques). Trente patients ont complété le traitement (résection hépatique R0) sans complication majeure. Les taux de survie globale à 1, 2, 3, 4 et 5 ans après le début du traitement ont été respectivement de 100 %, 89 %, 60 %, 44 % et 31 %. La survie globale médiane a été de 44 mois.

Résection hépatique en deux temps

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

La résection hépatique en deux temps peut être utilisée chez les patients ayant des métastases hépatiques bilatérales, qui ne peuvent subir une résection tumorale complète ni une résection de la tumeur combinée à une procédure d'ablation locale (chirurgie et thermofréquence) en raison du risque d'insuffisance hépatique postopératoire [551]. La résection en deux temps est une intervention potentiellement curative [552].

Les résultats des principales études sur le sujet sont présentés dans le tableau suivant [553].

Étude	n	Survie globale médiane (mois)	Survie globale à 3 ans	Survie globale à 5 ans	Survie médiane sans progression (mois)	Échec du traitement (mois)
Narita et coll. 2011 [552]	79	40	59 %	32 %	9	19
Tsim et coll. 2011 [554]	38	35	50 %	----	18	29
Muratore et coll. 2012 [555]	47	38	65 %	----	8	12
Brouquet et coll. 2011 [556]	65	----	84 %	64 %	----	25
Tsai et coll. 2010 [557]	65	36	58 %	----	----	10
Karoui et coll. 2010 [558]	33	----	80 %	48 %	8	25
Pamecha et coll. 2008 [559]	14	33	70 %	70 %	12	10
Wicherts et coll. 2008 [560]	59	42	60 %	42 %	18	11
Togo et coll. 2005 [561]	11	18	45 %	----	----	----
Lygidakis et coll. 2004 [562]	62	66	----	----	----	----
Médiane	42	37	60 %	48 %	11	16

La décision d'opérer en une ou deux étapes dépend de la quantité et de la qualité de tissu hépatique normal [497].

Résection de métastases pulmonaires et hépatiques

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

Jusqu'à tout récemment, la mise en cause de plus d'un organe dans un cas de cancer colorectal reflétait une dissémination tumorale systémique et était considérée comme une contre-indication à la chirurgie. Plusieurs rapports ont observé une amélioration de la survie globale après la résection des métastases pulmonaires et hépatiques. Neuf études non *randomisées* portant sur plus de 30 patients ont analysé la résection des métastases hépatiques et pulmonaires dans la dernière décennie. Cette approche chirurgicale a permis d'obtenir un taux de survie à 5 ans entre 11 % et 61 %. Les principaux résultats des études répertoriées sont présentés dans le tableau suivant.

Étude	n	Âge moyen (ans)	Métastases		Survie globale à 5 ans	Survie globale médiane (mois)	Facteur pronostique
			Hépatiques	Pulmonaires			
Regnard et coll. 1998 [563]	43	54	25 uniques 18 multiples	13 uniques 28 multiples	11 %	19	Niveau de CEA normal
Kobayashi et coll. 2007 [370]	47	59	30 uniques 17 multiples	21 uniques 26 multiples	31 %	28	Métastase pulmonaire unique
Headrick et coll. 2001 [564]	58	59	33 uniques 26 multiples	31 uniques 27 multiples	30 %	36	Niveau de CEA normal
Shah et coll. 2006 [565]	39	54	31 uniques 8 multiples	24 uniques 15 multiples	----	42	Aucun
Miller et coll. 2007 [566]	131	60	65 uniques 66 multiples	68 uniques 63 multiples	32 %	40	Métastase hépatique unique, âge < 55 ans
Lee et coll. 2008 [567]	32	61	22 uniques 10 multiples	21 uniques 11 multiples	61 %	----	Aucun
Neeff et coll. 2009 [568]	44	58	----	----	27 %	----	Première métastase détectée au foie
Brouquet et coll. 2011 [569]	112	55	----	57 uniques 55 multiples	50 %	58	Niveau de CEA normal
Nojiri et coll. 2011 [570]	31	63	----	----	44 %	----	Nombre de métastases hépatiques < 3

CEA : carcinoembryonic antigen

3.8

MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU
POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES**Réséction extra-hépatique**

La résection extra-hépatique a traditionnellement été considérée comme une contre-indication à la résection hépatique [258, 571-573]. Les experts du Québec sont divisés sur la question (rencontre consensus de 2012). Une résection de métastases hépatiques concomitante à une chirurgie des métastases extra-hépatiques peut être effectuée chez des patients sélectionnés et elle peut permettre d'obtenir des résultats oncologiques supérieurs à ceux de l'absence de traitement chirurgical.

Une revue systématique publiée en 2012 a évalué l'efficacité clinique et l'innocuité d'une hépatectomie combinée à une résection dans le cas d'une maladie extra-hépatique [574]. Le taux de mortalité médiane a été évalué à 0,75 % [565, 575-583]. Le taux de complications postopératoires observé a été de 28 % [575, 577-579, 581, 583, 584]. Un total de 6 études ont rapporté une survie médiane sans progression de 12 mois [575, 578, 581, 582, 584, 585]. La survie globale médiane a été évaluée à 30 mois [130, 464, 575, 577-582, 584-593]. La survie globale médiane à 5 ans a été évaluée à 19 % [575, 577, 578, 580-582, 584-586, 588, 589, 592-594]. Quatre études ont rapporté une survie à 5 ans de 25 % chez des patients ayant eu une hépatectomie R0 avec une résection extra-hépatique [575, 578, 581, 594].

La survie a aussi été examinée en fonction du site des métastases extra-hépatiques. Les patients atteints d'un cancer colorectal chez qui on a réséqué des métastases hépatiques et pulmonaires ont eu une survie globale médiane de 41 mois, un taux de survie à 3 ans de 60 % et à 5 ans de 27 % [575, 577, 578, 580, 582, 584, 586, 592, 593]. Une survie globale médiane

de 25 mois et un taux de survie à 3 ans de 33 % et à 5 ans de 17 % ont été rapportés chez des patients atteints d'un cancer colorectal ayant subi une hépatectomie en raison de métastases hépatiques et dans les ganglions lymphatiques porto-caves [464, 575, 576, 578, 579, 581, 582, 584, 586, 589, 591]. Finalement, une survie globale médiane de 25 mois et un taux de survie de 28 % à 3 ans et de 8 % à 5 ans ont été rapportés chez des patients ayant subi une hépatectomie en raison de métastases hépatiques et de la présence de métastases péritonéales [575, 576, 578, 582, 584, 586].

Une hépatectomie avec la résection de métastases sur plus d'un site extra-hépatique est rarement effectuée. À cet égard, 6 publications ont rapporté une survie globale médiane de 17 mois, un taux de survie globale médiane à 3 ans de 25 % et de 7 % à 5 ans [575, 576, 578, 581, 582, 586].

Une résection des métastases hépatiques concomitante avec une résection des métastases extra-hépatiques peut être tentée chez des patients sélectionnés à qui une hépatectomie R0 et une résection complète des métastases extra-hépatiques peuvent s'appliquer [574].

La résection R1

Le statut des marges chirurgicales est un facteur pronostique pour la survie à long terme. L'obtention d'une marge de résection sans tumeur (1 cm) pour une résection hépatique à visée curative est importante pour optimiser les chances de survie à long terme. Une telle marge est généralement obtenue chez seulement 34 % à 47 % des patients [251, 256, 259].

Plusieurs études ont évalué l'impact de l'obtention de marges positives (R1) sur la survie globale [251-257]. À l'exception de l'une d'entre elles, elles ont toutes démontré une corrélation entre la présence d'une marge de résection R1 et une survie globale réduite. En effet, la survie globale à 5 ans a varié de 37 % à 64 % chez les patients ayant eu une résection R0 et de 0 % à 57 % chez ceux ayant eu une résection R1. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Étude	n	Survie globale à 5 ans		Survie globale médiane (mois)		Valeur p
		R0	R1	R0	R1	
Cady et coll. 1998 [251]	244	----		18*	9*	< 0,05
Choti et coll. 2002 [252]	226	----		46	24	0,04
de Haas et coll. 2008 [253]	436	61 %	57 %	77	84	0,27
Fong et coll. 1999 [254]	1001	37 %	20 %	45	23	0,0001
Nuzzo et coll. 2008 [255]	185	39 %	0 %	48	22	0,01
Pawlik et coll. 2005 [256]	557	64 %	17 %	----	----	0,01
Steele et coll. 1991 [257]	87	----		37	21	< 0,01

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

*survie sans maladie

Plusieurs études ont rapporté que l'obtention d'une marge de résection R1 est associée à une augmentation du risque de récurrence [251, 255, 256, 258-260]. Globalement, le taux de récurrence locale a varié de 3 % à 8 % chez les patients ayant une marge R0 et de 9 % à 55 % à la suite d'une résection avec une marge R1. De même, le taux de récurrence hépatique a été plus élevé suivant une résection R1 (22 % à 78 % contre 14 % à 38 %). Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Étude	n	Taux de récurrence locale		Valeur p	Taux de récurrence hépatique		Valeur p
		R0	R1		R0	R1	
Cady et coll. 1998 [251]	244	----		----	23 %	43 %	0,03
de Haas et coll. 2008 [253]	436	8 %	9 %	0,72	17 %	28 %	0,004
Nuzzo et coll. 2008 [255]	185	4 %	55 %	< 0,01	27 %	78 %	< 0,01
Pawlik et coll. 2005 [256]	557	3 %	11 %	0,003	14 %	22 %	----
Hughes et coll. 1986 [258]	607	----		----	28 %	31 %	< 0,05
Kukodo et coll. 2002 [259]	183	6 %	20 %	----	----	----	----
Wakai et coll. 2008 [260]	90	3 %	30 %	0,001	----	----	----

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Cardona et coll. ont publié, en 2013, une analyse univariée indiquant la qualité des marges de résection comme facteur pronostique de survie globale [261]. En effet, l'obtention d'une marge de résection R1 est associée à une diminution de la survie globale (R0 contre R1; RR = 1,5 [IC 95 % : 1,15-1,92]; $p < 0,005$).

Certains résultats obtenus ont montré que l'obtention d'une marge positive n'avait pas d'effet sur la survie, même si les patients ayant une marge microscopique positive (R1) avaient un moins bon pronostic que les patients ayant une marge négative (R0) [595]. Adam et coll. ont rapporté un taux de survie à 5 ans de 57 % chez les patients ayant eu une résection R1 en comparaison à 61 % chez ceux ayant eu une résection R0 ($p = 0,27$) [129, 253]. Un tel résultat favorable associé à la résection R1 peut refléter divers progrès, en particulier l'utilisation de chimiothérapies plus efficaces.

Aucun impact du statut des marges sur la survie n'a été observé chez les patients ayant eu une résection R1 et répondant bien à la chimiothérapie en comparaison avec ceux qui n'y répondaient pas [253]. Une résection hépatique ne devrait pas être tentée si une résection R0 (marge négative) n'est pas jugée possible.

Récidive et seconde résection

Une seconde résection est indiquée en cas de récurrence d'une métastase hépatique. Les experts sont d'avis qu'une telle opération peut être effectuée (rencontre consensus de 2012).

La possibilité d'effectuer une seconde résection curative est le facteur pronostique le plus important pour la survie à long terme [596]. Une seconde résection hépatique a été associée à un taux de survie et à un taux de complications similaires à ceux observés après la première résection [597, 598]. Une revue systématique a analysé la morbidité, la mortalité et les résultats à long terme chez 1 810 patients après une seconde résection, 217 patients après une troisième et 29 patients après une quatrième résection [599]. Le taux de survie à 5 ans a varié de 16 % à 55 % après la seconde chirurgie, de 24 % à 38 % après la troisième et de 9 % à 36 % après la quatrième résection hépatique.

Valeur pronostique du gène KRAS post-hépatectomie

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

La présence de mutations de KRAS est généralement associée à un cancer plus agressif à partir des adénomes de la tumeur primaire. Les patients présentant des mutations de KRAS ont en général un mauvais pronostic relativement à la survie globale et la survie sans récurrence. Plusieurs études ont examiné la concordance pour la présence de la mutation de RAS entre la tumeur primaire et les sites métastatiques [464, 600-606]. Les taux de discordance de la mutation observés varient entre 0 et 25 % en fonction du nombre de patients, des sites métastatiques échantillonnés et de l'évolution de la maladie [13].

Récemment, il a été suggéré que la mutation de KRAS pourrait être un marqueur moléculaire pronostique potentiel de survie après une résection de métastases hépatiques en présence d'un cancer colorectal [607]. Certaines études ont démontré un rôle pronostique du statut du gène KRAS dans la prédiction de la survie sans récurrence et de la survie globale [608-610].

La méta-analyse de Brudvik et coll. a analysé l'impact d'une mutation de KRAS comme valeur pronostique sur la survie globale et la survie sans récurrence à la suite d'une hépatectomie [611]. Un total de 14 articles ont été retenus (n = 1 725) (tableau suivant). La mutation de KRAS a été détectée en moyenne chez 30,6 % des patients. Par ailleurs, 8 études sur 14 ont rapporté des valeurs de survie globale (n = 1 181, mutation KRAS : 27,6 %). La présence d'une mutation du gène KRAS a été associée à une survie globale plus courte en comparaison avec un KRAS sauvage (HR = 2,24 [IC 95 % 1,76 – 2,85]. Dans cette méta-analyse, 7 études sur 14 ont inclus des résultats concernant la survie sans récurrence (n = 906, mutation KRAS : 28,0 %). La présence d'une mutation de KRAS a aussi été associée à une survie sans récurrence plus courte en comparaison avec un KRAS sauvage (HR = 1,89 [IC 95 % 1,54 – 2,32]). Les auteurs concluent que la présence seule d'une mutation de KRAS ne devrait pas être utilisée pour exclure la possibilité d'offrir une chirurgie à des patients. Par contre, l'absence d'une mutation de KRAS pourrait encourager l'utilisation d'un traitement plus énergique chez les patients pour lesquels on hésite à faire une chirurgie (*borderline*).

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

Études	n	Mutation KRAS (%)	Thérapie préopératoire	Thérapie adjuvante	Traitement	Conclusion
Kastrinakis et coll. (1995) [612]	19	37,0	0	0	-	Survie à court et long terme = entre KRAS sauvage et KRAS muté
Russo et coll. (1998) [613]	35	43,0	0	0	5-FU	Mutation KRAS (codon 13) ↓ SG Aucun impact pour mutation codon 12 et codon 12 et 13
Petrowsky et coll. (2001) [614]	41	15,0	n.d.	n.d.	5-FU	Aucun effet de mutation de KRAS sur la survie globale
Cejas et coll. (2009) [600]	110	32,0	0	110	5-FU +/- oxa/iri	Mutation KRAS ↓ survie sans récurrence Aucun impact sur la SG
Nash et coll. (2010) [607]	188	27,0	16	n.d.	5-FU	Mutation KRAS ↓ SG
Teng et coll. (2012)a [615]	292	38,0	44	145	n.d.	Aucun effet de mutation KRAS sur la survie globale
Stremtizer et coll. (2012) [609]	60	25,0	60	60	5-FU + oxa + bev	Mutation KRAS ↓ survie sans récurrence et ↓ SG
Huang et coll. (2013)a [616]	228	36,7	52	193	n.d.	Mutation KRAS et BRAF ↓ SG
Umeda et coll. (2013) [617]	100	27,0	33	85	5-FU +/- oxa/iri +/- bev	Mutation KRAS ↓ SG
Isella et coll. (2013) [618]	64	33,0	36	43	5-FU +/- oxa/iri +/- bev	Mutation KRAS ↓ survie sans récurrence
Vauthey et coll. (2013b) [610]	193	17,6	193	193	5-FU + oxa + bev	Mutation RAS ↓ SG et ↓ survie sans récurrence (poumon) Aucun impact sur la survie sans récurrence métastase hépatique
Karagkounis et coll. (2013) [608]	202	29,0	162	130	n.d.	Mutation KRAS ↓ survie sans récurrence et ↓ SG
Shoji et coll. (2014) [619]	108	36,1	n.d.	n.d.	n.d.	Mutation KRAS ↓ survie sans récurrence
Kemeny et coll. (2014) [620]	169	30,2	n.d.	169	5-FU +/- oxa/iri + IAH	Mutation KRAS ↓ survie sans récurrence Aucun impact sur la SG
Brudvik et coll. 2015 (méta-analyse) [611]	Survie globale: n = 1 181, HR = 2,24 (1,76 – 2,85) Survie sans récurrence: n = 906, 1,89 (1,54 – 2,32)					

bev : bévazumab; 5-FU : 5-fluorouracil; IAH : infusion artérielle hépatique; iri : irinotecan; oxa : oxaliplatine; SG : survie globale.

a : Étude basée sur la même cohorte de patients.

b : Analyse de métastases hépatiques et pulmonaires.

Ablation par radiofréquence

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

Le CEPO a publié au mois de mars 2008 un guide sur l'utilisation de la thermodestruction par radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale [621]. La période couverte s'est étendue de janvier 1995 à novembre 2007, inclusivement. Trente-quatre (34) études ont été retenues : 23 études portant sur l'efficacité (14 études prospectives et 9 études rétrospectives) et 11 études, dont 2 revues systématiques, portant sur l'innocuité. Parmi les études portant sur l'efficacité, cinq étaient des études comparatives.

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

1. que la radiofréquence soit considérée comme une option thérapeutique à visée curative en présence de métastases hépatiques isolées (c'est-à-dire sans maladie extra-hépatique) d'origine colorectale non résécables (grade de recommandation B);

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

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

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

En 2011, l'ablation par radiofréquence des métastases hépatiques a été rapportée comme étant une option sécuritaire potentielle en fonction de la taille, du nombre et de la localisation des lésions [622]. Des guides de pratique clinique reconnaissent que [623, 624] :

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

Stang et coll. ont publié, en 2009, une revue systématique ayant démontré que la radiofréquence est associée à un taux de récurrence locale variant de 5 % à 42 % avec une augmentation possible du nombre de rechutes lorsque

la taille des lésions traitées était supérieure à 3 cm [625]. La radiofréquence a été utilisée en combinaison avec la résection hépatique chez un sous-groupe de patients dont les métastases étaient non résécables [626, 627]. Les principaux résultats sont détaillés dans le tableau suivant.

Étude	n	Survie globale médiane (mois)	Survie globale à 3 ans
Kornprat et coll. 2007 [626]	665	45	50 %
Pawlik et coll. 2003 [627]	124	37	30 %

Chimioembolisation (irinotécan)

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

Des études ont montré des résultats prometteurs concernant l'utilisation de DEBIRI dans le traitement des métastases hépatiques comme traitement de troisième intention ou plus chez des patients réfractaires à la chimiothérapie [628-631]. En 2011, Martin et coll. ont publié une étude multicentrique évaluant l'efficacité et l'innocuité de 99 séances de traitement avec DEBIRI chez 55 patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques préalablement traitées avec une chimiothérapie [630]. Des événements indésirables ont été observés chez 28 % des patients. Les taux de réponse à 6 et 12 mois ont été respectivement de 66 % et de 75 %. La survie globale a été de 19 mois et la survie sans progression de 11 mois. Les auteurs ont conclu que l'utilisation du DEBIRI était sûre et efficace pour le traitement du cancer colorectal métastatique réfractaire à plusieurs traitements de chimiothérapie systémique.

En 2010, Bower et coll. ont publié une autre étude évaluant l'utilisation de DEBIRI comme traitement néoadjuvant dans le but de diminuer le stade de la tumeur chez 55 patients (90 séances) atteints d'un cancer colorectal métastatique [632]. Une réponse significative (diminution des métastases ou maladie stable) a été obtenue chez 11 patients (20 %). Une morbidité à la

suite de l'opération a été observée chez 18 %; aucune n'a été associée aux métastases hépatiques.

En 2012, Fiorentini et coll. ont publié une étude de phase III qui a démontré chez des patients traités avec DEBIRI (n = 36) en comparaison avec un traitement systémique (FOLFIRI, n = 38) une augmentation statistiquement significative de la survie globale (22 contre 15 mois; p = 0,31), de la survie sans progression (7 contre 4 mois; p = 0,006) et de la qualité de la vie (8 contre 3 mois; p = 0,00002) en faveur de DEBIRI [633].

Radioembolisation (Yttrium-90)

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

Des études ont démontré que la radioembolisation utilisant des microsphères d'Yttrium-90 avait le potentiel de fournir d'importants avantages cliniques avec une amélioration de la survie sans progression, de la survie globale et des taux de réponse [634]. Ces avantages semblent plus importants lorsque cette intervention est utilisée plus tôt dans le continuum de traitement ou en combinaison avec une chimiothérapie appropriée. Par contre, les études réalisées jusqu'à ce jour portaient sur une population de petite taille [635-637]. Globalement, les résultats d'études prospectives et rétrospectives tendent à montrer que les avantages observés concernant la radioembolisation avec des microsphères radioactives d'Yttrium-90 sont cliniquement significatifs.

En 2010, Hendlisz et coll. ont comparé dans une étude multicentrique de phase III l'efficacité et l'innocuité d'un traitement au 5-FU (300 mg/m²; n = 23) à celles d'un traitement au 5-FU (225 mg/m² le premier cycle puis 300 mg/m²) combiné à la radioembolisation (n = 21) [638]. Le suivi médian a été de 24,8 mois. Le délai médian jusqu'à la progression hépatique a été respectivement de 2,1 et de 5,5 mois. (HR = 0,38 [IC 95 % : 0,20-0,72]; p = 0,003). Une amélioration statistiquement significative du délai

jusqu'à la progression tumorale a été démontrée en faveur de la thérapie combinée (médiane : 2,1 contre 4,5 mois; HR = 0,51 [IC 95 % : 0,28-0,94]; p = 0,03). La survie globale médiane a été respectivement de 7,3 et de 10 mois (HR = 0,92 [IC 95% : 0,47-1,78]; p = 0,80). Des cas de toxicité de grade 3 ou de grade 4 ont été rapportés chez 6 patients traités avec le 5-FU seul et chez 1 patient traité avec le 5-FU combiné à la radioembolisation (p = 0,10). Les auteurs concluent que l'ajout de la radioembolisation à la chimiothérapie est bien toléré, qu'il augmente significativement le délai jusqu'à la progression et qu'il représente une option thérapeutique pour les patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques réfractaires à la chimiothérapie.

Radiothérapie stéréotaxique d'ablation (SABR)

L'utilisation de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques est encore au stade expérimental. Son indication serait pertinente en présence de l'une des situations ou caractéristiques suivantes : patient inopérable ou métastases non résécables, nombre de métastases limité (1 à 5), taille des métastases limitée (diamètre maximal de 6 cm) et irradiation du foie sain limitée (700 ml < 15 Gy [639]). Les études disponibles montrent que la SABR est relativement sécuritaire et que ses résultats sur le contrôle local sont prometteurs. La participation à des essais cliniques est recommandée.

Au moins une douzaine d'études ont été publiées sur l'utilisation de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques [640-652]. Cependant,

3.8

MÉTASTASES HÉPATIQUES RÉSÉCABLES OU
POTENTIELLEMENT RÉSÉCABLES

aucun essai comparant la SABR à une autre thérapie n'a été publié à ce jour. Les études répertoriées portent sur de petits échantillons ($n = 10-65$) et la plupart d'entre elles ont inclus des patients atteints d'un cancer primaire de diverses origines, ce qui a rendu difficile l'évaluation spécifique pour les cas de cancer colorectal [641, 645-651]. Au moins deux études suggèrent que le contrôle local des métastases hépatiques traitées par SABR pourrait être moins bon si le cancer primaire est d'origine colorectale comparativement à une origine autre [644, 653]. Seulement quatre études ont inclus uniquement des patients atteints d'un cancer colorectal [640, 642, 643, 652] et une autre en comptait plus de 70 % [641].

Afin d'évaluer l'efficacité spécifique de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale, seules les cinq études plus spécifiques au cancer colorectal ont été considérées ($n = 205$) [640-643]. Un sommaire des résultats est présenté au tableau ci-dessous. Les critères de sélection étaient hétérogènes entre les études; les patients étaient généralement inopérables ou leurs métastases étaient non résécables, le nombre de métastases variait entre 1 et 4 et le diamètre tumoral maximal accepté variait de 3 à 6 cm. Les patients étaient exclus en présence de métastases extra-hépatiques [642] ou en présence de métastases extra-hépatiques non traitables radicalement [643] ou symptomatiques [641], sauf dans l'étude de Scorsetti et coll. [652]. Les patients avaient souvent reçu diverses thérapies avant la SABR. Alors qu'une dose considérée comme élevée était utilisée d'après les trois études prospectives [641, 642, 652], la plupart des patients (90 %) de l'étude de van der Pool et coll. ont été traités

avec une dose de 37,5 Gy en 3 fractions [643] et au moins la moitié des patients de l'étude de Chang et coll. ont été traités avec une dose totale de 42 Gy ou moins [640]. Le taux de contrôle local a varié à 1 an entre 62 % et 100 % et à 2 ans entre 45 % et 91 %. La survie médiane sans progression a varié de 6,5 à 12 mois, selon les études, et le taux de survie globale a varié entre 67 % et 100 % à 1 an et entre 38 % et 83 % à 2 ans. Dans une analyse selon la lésion, Chang et coll. ont montré que l'utilisation d'une dose de 42 Gy ou plus (dose biologique équivalente ≥ 75 Gy) permettait un meilleur contrôle local à 12, 18 et 24 mois (≥ 42 Gy : 84 %, 84 % et 66 % et < 42 Gy : 48 %, 43 % et 43 %) [640]. De même, une analyse par patient a révélé que la dose totale (≥ 42 contre < 42 Gy) était un facteur pronostique indépendant du contrôle local. À l'aide d'un modèle de probabilité de contrôle tumoral, le groupe a déterminé que la dose biologiquement équivalente pour obtenir un contrôle local de 90 % à 1 an était de 117 Gy₁₀, ce qui représente une radiothérapie de 46 à 52 Gy en 3 fractions. Sur cette base, Chang et coll. ont recommandé l'utilisation d'une radiothérapie ≥ 48 Gy en 3 fractions. Un abrégé présenté en 2014 par Ohri et coll., au 56e congrès annuel de l'American Society for Radiation Oncology, a établi que le contrôle local de métastases hépatiques traitées par SABR était significativement plus élevé lorsqu'une dose biologiquement équivalente > 100 Gy₁₀ était administrée (à 3 ans : 93 % contre 65 %, $p < 0,001$) [654].

Afin d'évaluer l'innocuité de la SABR pour le traitement des métastases hépatiques, les études ayant inclus plus spécifiquement des patients atteints d'un cancer colorectal [640-643, 652] ainsi que celles comptant au

moins 30 patients atteints d'un cancer primaire de diverses origines [644-648] ont été considérées (n = 463). Parmi toutes ces études, deux décès ont été rapportés, l'un par insuffisance hépatique et l'autre par obstruction intestinale [641, 647]. Des cas de toxicité de grade 4 ont été rapportés spécifiquement chez 4 patients, soit la douleur, la thrombocytopénie, l'obstruction intestinale et le saignement duodénal (n = 1 chacun) [641, 647]. Les manifestations de toxicité de grade 3 et plus d'une incidence supérieure à 5 % ont été la douleur (18 % [641]), l'élévation de la concentration sérique d'enzymes hépatiques (3 % à 10 % [640, 643, 647]) et la sensation de faiblesse (5 % [643]). Parmi les dix études considérées, cinq ont rapporté peu ou pas de toxicité de grade 3 et plus (n = 0-1) [642-644, 646, 648, 652].

Étude ¹	n ² (lésions)	Dose totale	Contrôle local ³	Survie sans progression	Survie globale
Études prospectives					
Scorsetti et coll. 2014 [652]	42/42 (52 lésions)	Dose moyenne au PTV : 75 Gy/3 fractions	1 an : 95 % 2 ans : 91 % 3 ans : 85 %	Médiane : 12 mois À 2 ans : 48 %	À 2 ans : 65 %
Stintzing et coll. 2010 [642]	14/14 (19 lésions)	24 Gy/1 fraction/iso : 70 %	1 an : 87 %	Médiane : 9,2 mois	À 16,8 mois de suivi médian : 87 %
Hoyer et coll. 2006 [641]	47/64 (nd)	45 Gy/3 fractions/iso : 100 % (PTV, iso 67 %)	Population totale 2 ans : 64 %	Population totale Médiane : 6,5 mois 2 ans : 19 %	Médiane : 1,6 an 1 an : 67 % 2 ans : 38 % 3 ans : 22 % 4 ans : 13 % 5 ans : 13 %
Études rétrospectives					
Chang et coll. 2011 [640]	65/65 (102 lésions)	Médiane : 42 Gy (22-60 Gy)/1-6 fractions/iso : nd	12 mois : 62 % 18 mois : 55 % 24 mois : 45 %	nd	12 mois : 72 % 18 mois : 55 % 24 mois : 38 %
van der Pool et coll. 2010 [643]	20/20 (31 lésions)	37,5-45 Gy/3 fractions/iso : nd (à 95 % PTV)	1 an : 100 % 2 ans : 74 %	Médiane : 11 mois	1 an : 100 % 2 ans : 83 %

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

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

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

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

Chimiothérapie adjuvante suivant une résection des métastases hépatiques

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

Ces conclusions sont basées principalement sur les résultats de l'étude *randomisée* EORTC 40983 qui a comparé un traitement périopératoire avec le FOLFOX4 à la chirurgie seule chez des patients atteints d'un cancer colorectal avec des métastases hépatiques [511]. Dans cette étude, 6 cycles de FOLFOX4 ont été administrés avant la chirurgie et 6 cycles supplémentaires ont été administrés après, pour un total de 12 cycles. Le FOLFOX4 a été associé à une meilleure survie sans progression (médiane : 18,7 contre 11,7 mois; HR = 0,79 [IC 95 % : 0,62-1,02]; p = 0,06) qui correspond à une survie sans progression à 3 ans de 35,4 % et de 28,1 %.

Portier et coll. ont publié, en 2006, les résultats d'une étude *randomisée* ayant comparé une chimiothérapie adjuvante (5-FU et leucovorin pour 6 cycles) à la chirurgie seule après résection R0 des métastases du cancer colorectal (n = 171) [655]. Après un suivi médian de 87 mois, la survie sans maladie à 5 ans a été évaluée à 33,5 % avec la chimiothérapie et à 26,7 % avec la chirurgie seule (OR = 0,66 [IC 95 % : 0,46-0,96]; p = 0,03). La différence de survie globale n'a pas été statistiquement significative (à 5 ans : 51,1 % contre 41,1 %; OR = 0,73 [IC 95 % : 0,48-1,10]; p = 0,13). Une analyse combinée

de deux études *randomisées* avec devis similaires (n = 278), comprenant l'étude de Portier, a été publiée en 2008 [656]. La survie médiane sans maladie a été de 27,9 mois avec la chimiothérapie et de 18,8 mois avec la chirurgie seule (HR = 1,32 [IC 95 % : 1,00-1,76]; p = 0,06). La survie sans maladie à 2 ans a été de 55,3 % et de 40,2 % et à 5 ans de 36,6 % et de 27,7 %. La survie globale médiane a été de 62,2 mois avec la chimiothérapie et de 47,3 mois avec la chirurgie seule (HR = 0,32 [IC 95 % : 0,95-1,32]; p = 0,095). Le taux de survie globale à 3 ans a été de 69,4 % et de 71 % et, à 5 ans, de 52,8 % et de 39,6 %.

Ychou et coll. ont comparé un traitement adjuvant à base de 5-FU et de leucovorin au FOLFIRI chez des patients atteints d'un cancer colorectal à la suite d'une résection R0 des métastases hépatiques (n = 306) [657]. Après un suivi médian d'environ 42 mois, aucune différence n'a été observée entre les traitements au 5-FU-leucovorin et au FOLFIRI au regard de la survie sans maladie (médiane : 21,6 contre 24,7 mois; HR = 0,89 [IC 95 % : 0,66-1,19]; p = 0,44) et de la survie globale à 3 ans (71,6 % contre 72,7 %; HR = 1,09 [IC 95 % : 0,72-1,64]; p = 0,69). Les cas de toxicité de grades 3 et 4 ont été plus fréquents avec le FOLFIRI (47 % contre 30 %), la plus commune étant la neutropénie (23 % contre 7 %).

Ciliberto et coll. ont publié, en 2012, une méta-analyse visant à déterminer le rôle d'une chimiothérapie systémique pour le traitement des métastases hépatiques résécables ou réséquées [658]. Trois études totalisant 666 patients ont comparé une chimiothérapie à la chirurgie

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

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

Le NCCN recommande de considérer l'administration d'une combinaison active de chimiothérapie systémique pour une durée de traitement

périopératoire totale de 6 mois chez la plupart des patients avec des métastases résécables au foie ou au poumon afin d'augmenter la probabilité que la maladie résiduelle microscopique soit éradiquée [74, 223]. Le choix de la chimiothérapie en préopératoire et en postopératoire dépend d'un certain nombre de facteurs, y compris les chimiothérapies antérieures reçues de même que les taux de réponse et la toxicité propre à chaque traitement. Les traitements recommandés sont les mêmes qu'en situation de maladie avancée ou métastatique : FOLFOX, FOLFIRI, Xélox, 5-FU-leucovorin, capécitabine, ou FOLFOXIRI.

Suivi posthépatectomie

Une revue systématique de 35 études a évalué les données disponibles concernant l'efficacité du suivi à la suite d'une résection hépatique [659]. L'évaluation du niveau de CEA a été la mesure la plus souvent utilisée (31 de 35 études) avec une fréquence d'évaluation variable de mensuelle à tous les 6 mois. Le niveau de CEA a été évalué dans une étude seulement chez les patients ayant eu une augmentation du niveau de CEA avant la chirurgie [660]. En tout, 30 études sur 35 ont rapporté l'utilisation de la tomodesitométrie à une fréquence entre 3 et 8 mois. Par ailleurs, 5 études ont rapporté l'emploi de la tomodesitométrie ou de l'ultrasonographie abdominale tous les 3 à 6 mois. Aucune relation n'a été établie entre l'intensité du protocole d'imagerie et la survie à long terme. De plus, 20 études ont rapporté l'emploi d'une imagerie de la cage thoracique. Yan et coll. ont effectué une tomodesitométrie abdominale tous les 3 mois seulement chez les patients ayant un niveau de CEA normal avant la chirurgie [661]. Homayounfar et coll. ont effectué une tomographie tous les 6 mois seulement chez les patients ayant un traitement adjuvant [662]. Une évaluation par coloscopie a été effectuée selon quatre études.

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

Les études disponibles ont inclus un nombre relativement petit de patients ou ont évalué très peu de caractéristiques. Les résultats suggèrent que la radiothérapie palliative peut apporter un soulagement des symptômes, notamment avec une efficacité relativement élevée pour le soulagement de la douleur.

Très peu d'études ont évalué l'efficacité de la radiothérapie à visée palliative. La plus grande parmi celles qui ont été répertoriées a été publiée en 1998 par Wong et coll., une étude rétrospective chez 519 patients atteints d'un cancer du rectum localement récidivant, qui avaient reçu une radiothérapie [663]. Les tumeurs primaires de ces patients avaient initialement été traitées par chirurgie (96 %) ou par électrocoagulation (4 %),

sans traitement néoadjuvant ou adjuvant. Au total, 98 % des patients étaient symptomatiques et 32 % présentaient des métastases à distance. Les doses de radiothérapie administrées étaient très variables et délivrées de façon non conventionnelle. Les résultats sur le soulagement des symptômes ont été présentés en fonction des classes de doses et ils excluent les résultats des patients qui ont aussi reçu un traitement chirurgical à la récurrence (7 %). De façon générale, l'incidence de soulagement des symptômes a augmenté avec l'augmentation des doses utilisées. La douleur a été soulagée même avec de faibles doses chez environ la moitié des patients. Le soulagement des symptômes neurologiques a nécessité de fortes doses et les symptômes urologiques ont été les moins bien soulagés, peu importe la dose. Le tableau qui suit présente le sommaire des résultats en fonction des doses reçues.

Symptômes	Patients soulagés du symptôme correspondant en fonction de la dose de radiothérapie			
	< 20 Gy, no. (%)	20 Gy - < 45 Gy, no. (%)	≥ 45 Gy, no. (%)	Total, no. (%)
Douleur	13/27 (48)	240/308 (78)	75/84 (89)	329/419 (78)
Saignement	1/7 (14)	52/77 (68)	30/38 (79)	83/122 (68)
Masse	0/3 (0)	32/69 (46)	24/34 (71)	56/106 (53)
Sécrétion de mucus	1/3 (33)	28/65 (43)	7/14 (50)	36/82 (44)
Neurologiques	1/9 (11)	31/102 (30)	14/27 (52)	9/33 (27)
Urologiques	---	7/24 (29)	2/9 (22)	46/138 (33)
Autres	2/5 (40)	11/37 (30)	5/12 (42)	18/54 (33)

Adapté de Wong et coll. [663].

En 2002, Chapuis et coll. ont suivi prospectivement des patients atteints d'un cancer du rectum avancé orientés vers un traitement palliatif [318]. Les patients ont été traités par laser seulement ou par traitement au laser combiné à une radiothérapie externe, par curiethérapie ou par une radiothérapie externe et une curiethérapie en surimpression. En radiothérapie externe, une dose de 34,5 Gy était donnée en 15 fractions (champs réduits comparativement à ceux utilisés lors de traitements néoadjuvants ou adjuvants). La curiethérapie, seule ou en surimpression, consistait en une dose de 20 Gy, en 20 pulses de 100 cGy sur une période de plus de 20 heures, à l'aide d'un applicateur rectal (curiethérapie pulsée; Ir-192). Un total de 56 patients ont été traités, 36 par laser seul et 20 par laser et radiothérapie. Les groupes n'étaient pas différents en ce qui a trait au stade tumoral et à la sévérité des symptômes. L'ajout d'une radiothérapie a diminué l'incidence de récurrence des symptômes (taux bruts : 15 % contre 58 %; $p = 0,002$ et taux à 6 mois : 10 % contre 44 %; $p = 0,034$), alors qu'aucune différence n'a été observée quant au nombre de rechutes par patient. La radiothérapie n'a pas amélioré la survie globale. La curiethérapie a causé des saignements chez 2 patients et la radiothérapie externe des vomissements et de la diarrhée chez 1 patient.

Corner et coll. ont publié, en 2010, une étude rétrospective sur l'utilisation de la curiethérapie chez 57 patients atteints d'un cancer du rectum ou du canal anal [319]. Parmi ces patients, 27 ont reçu le traitement à visée palliative et les auteurs ont publié les résultats les concernant séparément de ceux du reste de la cohorte. La plupart des patients ont reçu une seule

dose de 10 Gy qui était prescrite à 1 cm de la surface de l'applicateur (Ir-192). La durée médiane de réponse a été de 3 mois pour la cohorte complète. Les résultats sont rapportés dans le tableau qui suit.

Soulagement des symptômes (réponse)	Saignements (n = 20)	Sécrétion de mucus (n = 8)	Diarrhée (n = 6)	Douleur (n = 6)
Réponse complète	8	4	4	4
Réponse partielle	2	4	2	2
Perdus de vue	10	0	0	0

Adapté de Corner et coll. [319]

Trois études portant sur des patients atteints d'une récurrence locale de cancer du rectum ont rapporté que la réirradiation a été efficace pour le soulagement de la douleur chez 83 % à 94 % des patients [448, 455, 456] et qu'elle a mis fin aux saignements chez tous les patients aux prises avec ce symptôme [455].

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

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

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

[Liste des médicaments, RAMQ](#)

[Liste des médicaments fournis en établissement](#)

Une liste des principaux [protocoles de traitement systémiques](#) utilisés se trouve sur le site du [Groupe d'étude en oncologie du Québec \(GEOQ\)](#)

[Traitements systémiques de première intention](#)

[Traitements systémiques de deuxième intention](#)

[Traitements systémiques de troisième intention](#)

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE PREMIÈRE INTENTION

Les liens suivants mènent vers les sections indiquées :

[Patients en bonne condition générale admissibles à un traitement systémique de première intention comprenant une polychimiothérapie](#)

[Approche de monothérapie séquentielle](#)

[Utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement des métastases](#)

[Patients frêles non admissibles à un traitement systémique de première intention comprenant une polychimiothérapie](#)

[Approche « STOP and GO »](#)

[Arrêt complet du traitement](#)

Voir aussi les sections suivantes :

[Prise en charge de la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine](#)

[Prise en charge de la toxicité cutanée associée aux anti-EGFR](#)

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

Les options de premier choix en première intention de traitement des métastases sont le FOLFOX et le FOLFIRI en combinaison avec le bévacizumab. Une méta-analyse publiée en 2007 a recensé 37 études ayant comparé différentes combinaisons de traitements systémiques du cancer colorectal métastatique [664]. Les résultats d'efficacité des modalités thérapeutiques, en comparaison avec le 5-FU-leucovorin, sont présentés dans le tableau suivant.

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

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Combinaisons à base de fluorouracile

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

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

Étude	n	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale	Toxicité
Ducoux et coll. 2011 [665]	410	58 % vs 24 %; p < 0,0001	7,6 vs 5,3 mois; p = 0,0004 HR = 0,70 (IC 95 % : 0,57-0,85)	16,2 vs 16,4 mois; p = 0,85 HR = 1,02 (IC 95 % : 0,82-1,27)	Grades 3-4 : 85 % vs 28 % (surtout nausée/ vomissement, neuropathie, neutropénie)
Hospers et coll. 2006 [666]	302	34 % vs 19 %; p = 0,004	6,7 vs 5,6 mois; p = 0,016	13,8 vs 13,3 mois; p = 0,62	En faveur de l'oxaliplatine (sauf neutropénie, événements immunologiques et neurosensoriels)
de Gramont et coll. 2000 [667]	420	50 % vs 22 %; p = 0,0001	9 vs 6,2 mois; p = 0,0001	16,2 vs 14,7 mois; p = 0,12	Oxaliplatine : neutropénie, diarrhée, nausée/ vomissement, mucosités, toxicité neurologique
Giacchetti et coll. 2000 [529]	200	53 % vs 16 %; p < 0,0001	8,7 vs 6,1 mois; p = 0,05	19,4 vs 19,9 mois; p = NS	Retrait de l'étude : 13 % vs 1 % (p = 0,01) Oxaliplatine : diarrhée, nausée/ vomissement
MRC FOCUS 2007 [668]	685	57 % vs 28 %; p < 0,001	8,7 vs 6,3 mois; p < 0,001	15,4 vs 15,2 mois HR = 1,04 (IC 95 % : 0,92-1,19)	Relativement bien tolérés

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

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

Étude	n	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale	Toxicité
MRC FOCUS 2007 [668]	688	49 % vs 28 %; p < 0,001	8,5 vs 6,3 mois; p < 0,001	16,7 vs 15 mois HR = 1,08 (IC 95 % : 0,94-1,24)	Relativement bien tolérés
Kohne et coll. 2005 [530]	430	62 % vs 34 %; p < 0,0001	8,5 vs 6,4 mois ; p < 0,0001 HR = 0,65 (IC 95 % : 0,53-0,79)	20,1 vs 16,9 mois; p = 0,28 HR = 0,88 (IC 95 % : 0,70-1,11)	Réductions de doses : 37 % vs 18 % Toxicité sévère : 18 vs 7
Gennatas et coll. 2006 [669]	180	48 % vs 30 %; p = 0,03	7,5 vs 4,5 mois; p = 0,03	15 vs 14 mois; p = 0,35	Diarrhée : 35 % vs 19 %; p = 0,03 Mucosités : 14 % vs 2 %; p = 0,02
Saltz et coll. 2000 [670]	457	39 % vs 21 %; p < 0,001	7 vs 4,3 mois; p = 0,004	14,8 vs 12,6 mois; p = 0,04	Diarrhée grades 3-4 : 23 % vs 13 % Mucosités : 2 % vs 17 %
Douillard et coll. 2000 [671]	387	35 % vs 22 %; p < 0,005	6,7 vs 4,4 mois; p < 0,001	17,4 vs 14,1 mois; p = 0,03	Irinotécan : grades 3-4, mais gérables

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

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

Étude	n	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale	Toxicité
MRC FOCUS 2007 [668]	686	57 % vs 49 %	8,7 vs 8,5 mois	HR = 1,12 (IC 95 % : 0,95-1,31) p = 0,18	Relativement bien tolérés
Sanoff et coll. 2008 [672]	1 119	----	8,9 vs 6,1 mois; p < 0,001	20,2 vs 14,6 mois; p < 0,001	----
Colucci et coll. 2005 [531]	360	34 % vs 31 %; p = 0,60	7 vs 7 mois; p = 0,64	15 vs 14 mois; p = 0,28	Modérée dans les deux groupes
Kalofonos et coll. 2005 [673]	295	32 % vs 33 %	7,6 vs 8,9 mois; p = NS	17,4 vs 17,6 mois; p = NS	Neuropathie périphérique : 5,6 % vs 0 %; p = 0,003
Tournigand et coll. 2004 [532]	226	54 % vs 56 %; p = NS	8 vs 8,5 mois; p = 0,26	20,6 vs 21,5 mois; p = 0,99	Grades 3-4 : 74 % vs 53 %; p = 0,001 Toxicité sévère : 5 % vs 14 %; p = 0,03

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Une méta-analyse publiée en 2010 a comparé les combinaisons de 5-FU-leucovorin-oxaliplatine et 5-FU-leucovorin-irinotécan [674]. L'analyse combinée de cinq études totalisant 1 588 patients a révélé un avantage de survie en faveur de l'oxaliplatine (HR = 1,28 [IC 95 % : 1,13-1,45]). Dans les études répertoriées, la survie médiane a varié entre 14 et 17,6 mois avec la combinaison à base d'irinotécan et entre 13,7 et 19,5 mois avec la combinaison à base d'oxaliplatine. Davantage de nausées/vomissements (HR = 1,99 [IC 95 % : 1,19-3,31]) et de diarrhée (HR = 1,83 [IC 95 % : 1,38-2,44]) ont été observés avec l'irinotécan, alors que davantage de paresthésies (HR = 0,09 [IC 95 % : 0,03-0,23]), de neuropathies sensorielles (HR = 0,04 [IC 95 % : 0,01-0,13]) et de thrombocytopénies (HR = 0,19 [IC 95 % : 0,05-0,64]) ont été observées avec l'oxaliplatine.

Études randomisées ayant comparé le FOLFOXIRI au FOLFIRI

Étude	n	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale	Toxicité
Masi et coll. 2010 [675]	244	60 % vs 34 %; p < 0,0001	9,8 vs 6,8 mois; p < 0,001 HR = 0,59 (IC 95 % : 0,45-0,76)	23,4 vs 16,7 mois; p = 0,026 HR = 0,74 (IC 95 % : 0,56-0,96)	Neurotoxicité périphérique : 19 % vs 0 % Neutropénie : 50 % vs 28 %
Souglakos et coll. 2006 [545]	283	43 % vs 34 %; p = 0,17	8,4 vs 6,9 mois; p = 0,17	21,5 vs 19,5 mois; p = 0,34	FOLFOXIRI : plus d'alopecie, diarrhée, toxicité neurosensorielle (p ≤ 0,001)

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

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

Le NICE recommande les séquences de chimiothérapie suivantes pour le traitement du cancer colorectal métastatique : FOLFOX (1^{re} intention) - irinotécan (2^e intention), OU FOLFOX (1^{re} intention) - FOLFIRI (2^e intention) OU XÉLOX (1^{re} intention) - FOLFIRI (2^e intention)[676].

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

Bévacizumab

L'ajout du bévacizumab à une combinaison à base de fluoropyrimidines permet de prolonger la survie. Une méta-analyse [543] comprenant six études [481, 539-541, 677, 678] (n = 3 060) a évalué l'efficacité du bévacizumab en première intention de traitement. L'ajout du bévacizumab a été associé à un avantage de

survie sans progression (HR = 0,72 [IC 95 % : 0,66-0,78; p < 0,00001) et de survie globale (HR = 0,84 [IC 95 % : 0,77-0,91]; p < 0,00001), mais à un taux de réponse objective similaire (OR = 1,12 [IC 95 % : 0,94-1,33]; p = 0,21). Le bévacizumab a été associé à une augmentation de l'hypertension, de la protéinurie, des saignements et des événements thromboemboliques. Ces résultats ont été corroborés par une deuxième méta-analyse. Dans cette publication, l'ajout du bévacizumab a été associé à une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale de 17 % et de 9 %, respectivement [679].

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

Le NICE ne recommande pas l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec l'oxaliplatine ou le 5-FU plus l'acide folinique pour le traitement du cancer colorectal métastatique [680]. L'Institut reconnaît un avantage clinique modeste en ce qui a trait à l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec l'oxaliplatine et le 5-FU/LV ou la capécitabine [681]. L'organisme reconnaît également un certain avantage à l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec le 5-FU/LV, avec ou sans irinotécan, statistiquement significatif en ce qui concerne la survie sans progression, mais plus mitigé en ce qui concerne la survie globale et la réponse tumorale. Toutefois, en raison de ratios coût-bénéfice trop élevés, le NICE ne recommande pas son utilisation selon l'une ou l'autre de ces modalités.

Approche de monothérapie séquentielle

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

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

Dans l'étude FOCUS [668], les patients étaient répartis au hasard pour recevoir soit :

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

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

d'oxaliplatine; $p < 0,001$), la survie globale n'a pas été statistiquement différente entre les stratégies B et C (15,1 contre 15,9 mois; HR = 1,06 [IC 90 % : 0,97-1,17]), correspondant à une différence maximale de survie médiane de 2,3 mois.

Dans l'étude FFCD 2000-05, la séquence 5-FU-leucovorin (1^{re} intention) – FOLFOX6 (2^e intention) – FOLFIRI (3^e intention) a été comparée à la séquence FOLFOX6 (1^{re} intention) – FOLFIRI (2^e intention) [665]. La survie médiane sans progression a été de 10,5 mois dans le groupe ayant reçu la thérapie séquentielle contre 10,3 mois dans le groupe ayant reçu d'emblée la thérapie combinée (HR = 0,95 [IC 95 % : 0,77-1,16]; $p = 0,61$), et la survie globale médiane a été de 16,4 contre 16,2 mois, respectivement ($p = 0,85$). La thérapie combinée a toutefois été associée à un plus haut taux de réponse (58 % contre 24 %; $p < 0,0001$). Le traitement séquentiel a été associé à moins de toxicité de grades 3 et 4 (28 % contre 85 %; $p < 0,0001$), principalement les neuropathies sensorielles, les nausées et vomissements, les neutropénies et les thrombocytopénies.

Dans l'étude CAIRO, la séquence capécitabine (1^{re} intention) – irinotécan (2^e intention) – capécitabine-oxaliplatine (3^e intention) a été comparée à la séquence capécitabine-irinotécan (1^{re} intention) – capécitabine-oxaliplatine (2^e intention) [682]. La survie globale médiane a été de 16,3 mois pour le traitement séquentiel contre 17,4 mois pour le traitement combiné (HR = 0,92 [IC 95 % : 0,79-1,08]; $p = 0,33$). La survie médiane sans progression (5,8 contre 7,8 mois; $p = 0,0002$) et le taux de réponse (20 % contre 41 %; $p < 0,0001$) ont toutefois été inférieurs avec la thérapie séquentielle.

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

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

Le tiers des experts ont affirmé qu'ils utiliseraient les anti-EGFR en première intention de traitement si ceux-ci étaient disponibles, soit pour tous les patients atteints de cancer colorectal de statut KRAS de type sauvage, soit seulement lorsqu'une résection hépatique est envisagée (rencontre consensus de 2012). Plusieurs études *randomisées* ont évalué l'efficacité du cétuximab ou du panitumumab en première intention de traitement; certaines sont positives, d'autres négatives. L'étude New EPOC, qui a été présentée au congrès de l'ASCO 2013, met en garde contre l'utilisation du cétuximab lorsqu'une résection hépatique est envisagée. Les résultats des principales études *randomisées* ayant évalué l'utilisation des anti-EGFR en première intention de traitement sont résumés dans les tableaux suivants.

Cétuximab en première intention de traitement (KRAS type sauvage)

Étude	n	Traitement	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale
FIRE 3[683]	592	FOLFIRI + kétuximab vs FOLFIRI + bévazumab	62 % vs 58 % OR = 1,18 (IC 95 % : 0,85-1,64) p = 0,18	10,0 vs 10,3 mois HR = 1,06 (IC 95 % : 0,88- 1,26) p = 0,55	28,7 vs 25,0 mois HR = 0,77 (IC 95 % : 0,62- 0,96) p = 0,017
NORDIC-VII [535]	303	FLOX + kétuximab vs FLOX	46 % vs 47 % OR = 0,96 (IC 95% : 0,55-1,69) p = 0,89	7,9 vs 8,7 mois HR = 1,07 (IC 95% : 0,79-1,45) p = 0,66	20,1 vs 22 mois HR = 1,14 (IC 95% : 0,80-1,61) p = 0,48
MRC COIN [211]	729	Oxaliplatine + (5FU-LV ou capécitabine) + kétuximab vs oxaliplatine + (5FU-LV ou capécitabine)	64 % vs 57 % OR = 1,35 (IC 95% : 1,00-1,82) p = 0,05	8,6 vs 8,6 mois HR = 0,96 (IC 95% : 0,82-1,12) p = 0,60	17 vs 17,9 mois HR = 1,04 (IC 95% : 0,87-1,23) p = 0,67
CRYSTAL [536]	666	FOLFIRI + kétuximab vs FOLFIRI	57,3 % vs 39,7 % OR = 2,07 (IC 95% : 1,52-2,83) p < 0,001	9,9 vs 8,4 mois HR = 0,70 (IC 95% : 0,56-0,87) p = 0,001	23,5 vs 20 mois HR = 0,80 (IC 95% : 0,67-0,95) p = 0,009
OPUS [537]	134	FOLFOX4 + kétuximab vs FOLFOX4	61 % vs 37 % HR = 2,54 (IC 95% : 1,24-5,23) p = 0,01	7,7 vs 7,2 mois HR = 0,57 (IC 95% : 0,36-0,91) p = 0,16	----
CRYSTAL + OPUS [684]	845	(FOLFIRI ou FOLFOX4) + kétuximab vs (FOLFIRI ou FOLFOX4)	57,3 % vs 38,5 % OR = 2,16 (IC 95% : 1,64-2,86) p < 0,0001	9,6 vs 7,6 mois HR = 0,66 (IC 95 : 0,55-0,80) p < 0,0001	23,5 vs 19,5 mois HR = 0,81 (IC 95% : 0,69-0,94) p = 0,006
CAIRO2 [237]	314	capécitabine-oxaliplatine-bévazumab + kétuximab vs capécitabine-oxaliplatine-bévazumab	61,4 % vs 50 %; p = 0,06	10,5 vs 10,6 mois; p = 0,30	21,8 vs 22,4 mois; p = 0,64

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Panitumumab en première intention de traitement

Étude	n	Traitement	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale
Ibrahim et coll. 2011 [685] (méta-analyse)	2 115 (4 RCT)	Panitumumab + chimiothérapie vs chimiothérapie	----	HR = 1,13 (IC 95% : 0,73-1,74) p = 0,59	HR = 1,24 (IC 95% : 0,65-2,36) p = 0,51
PRIME [686]	KRAS WT : 656	FOLFOX4 + panitumumab vs FOLFOX4	55 % vs 48 % OR = 1,35; p = 0,07	9,6 vs 8 mois HR = 0,80 (IC 95% : 0,66-0,97) p = 0,02	23,9 vs 19,7 mois HR = 0,83 (IC 95% : 0,67-1,02) p = 0,07

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Bien que les patients pour la présente indication ne soient pas les mêmes que ceux de l'étude New EPOC, cette dernière, présentée au congrès de l'ASCO 2013, met tout de même en garde contre l'utilisation du cétuximab en traitement palliatif de première intention [515]. Un total de 272 patients présentant des métastases hépatiques opérables avec un gène KRAS de type sauvage ont été choisis au hasard pour recevoir une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine avec ou sans cétuximab pendant 12 semaines avant et 12 semaines après la chirurgie. Les patients ayant reçu antérieurement un traitement adjuvant avec de l'oxaliplatine pouvaient recevoir de l'irinotécan et du 5-FU. L'étude a été arrêtée après avoir atteint les critères de futilité prédéfinis. Après 45,3 % des événements attendus (96/212), la survie sans progression était significativement plus courte chez les patients traités avec le cétuximab (médiane : 14,8 contre 24,2 mois, HR = 1,5 [IC 95 % : 1,00-2,25]; p < 0,048). Les résultats, à l'exclusion des 23 patients traités avec de l'irinotécan, ont été similaires (médiane : 15,2 contre 24,2 mois, HR = 1,57

[IC 95 % : 1,01-2,41]; p < 0,043). Cette étude suggère donc que l'ajout du cétuximab à la chimiothérapie serait délétère pour les patients chez qui une résection des métastases hépatiques est envisagée.

Bien que la comparaison soit indirecte, l'ampleur de l'avantage obtenu avec l'utilisation des anti-EGFR en première ou deuxième intention semble être inférieure à celle obtenue en troisième intention de traitement. En effet, le cétuximab a été associé à un gain de survie globale de 4,7 mois en troisième intention chez les patients atteints de cancer colorectal de statut KRAS de type sauvage [206]. Une méta-analyse regroupant 10 études *randomisées* a démontré un plus grand avantage relatif de survie globale et de survie sans progression chez des patients atteints de cancer colorectal de statut KRAS de type sauvage avec l'utilisation des anti-EGFR en troisième intention (survie globale : HR = 0,76 [IC 95 % : 0,62-0,92]; p = 0,006 et survie sans progression : HR = 0,43 [IC 95 % :

0,35-0,52]; $p < 0,00001$) par rapport à une utilisation en première ou deuxième intention (survie globale : HR = 0,89 [IC 95 % : 0,82-0,97]; $p = 0,01$ et survie sans progression : HR = 0,83 [IC 95 % : 0,76-0,90]; $p < 0,0001$) [534].

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

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

Le NICE recommande l'utilisation du cétuximab en combinaison avec le FOLFOX pour le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique, seulement lorsque toutes ces conditions sont remplies [687] :

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

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

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

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

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

Les patients frères présentant de multiples comorbidités ou âgés (> 70 ans) sont généralement considérés comme non admissibles à une polychimiothérapie. Toutefois, les experts sont d'avis que l'âge ne constitue pas à lui seul une contre-indication absolue à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, notamment chez les patients autrement en bonne condition physique (rencontre

consensus de 2012). La règle d'or est de faire preuve de prudence avec ces patients. De plus, une consultation en oncogériatrie est suggérée.

Fluoropyrimidines

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

L'analyse combinée de deux études *randomisées* ayant comparé la capécitabine et le 5-FU-leucovorin en première intention de traitement des métastases a démontré l'équivalence des deux traitements au regard de la survie globale (médiane : 12,9 contre 12,8 mois; HR = 0,95 [IC 95 % : 0,84-1,06]; p = 0,48) et du délai jusqu'à la progression (4,6 contre 4,7 mois; HR = 1,00 [IC 95 % : 0,89-1,12]; p = 0,95) [688]. Toutefois, la capécitabine a été associée à un meilleur taux de réponse (26 % contre 17 %; p < 0,0002), à un profil de toxicité favorable et à une plus grande facilité d'administration.

L'étude FOCUS2 a réparti au hasard des patients âgés ou frêles (âge médian : 74 ans) pour qu'ils reçoivent soit la combinaison fluorouracile-leucovorin, la combinaison fluorouracile-oxaliplatine, la capécitabine ou la combinaison capécitabine-oxaliplatine [689]. L'ajout d'oxaliplatine a été associé à une amélioration non significative de la survie sans progression (médiane : 5,8 contre 4,5 mois; HR = 0,84 [IC 95 % : 0,69-1,01; p = 0,07]. Aucune différence de survie globale n'a été observée avec l'ajout de l'oxaliplatine ou entre le fluorouracile et

la capécitabine. Moins de patients ont présenté une amélioration de la qualité de vie avec l'ajout d'oxaliplatine (p = 0,04), alors que la proportion de patients ayant montré une amélioration de la qualité de vie a été similaire avec le fluorouracile et la capécitabine (p = 0,94). Comparativement au 5-fluorouracile, la capécitabine a été associée à une augmentation du risque global de toxicité de grade 3 et plus (p = 0,03) et, plus précisément, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie et du syndrome main-pied.

Une étude rétrospective de quatre essais *randomisés* (n = 3 742) a comparé l'utilisation du FOLFOX4 chez des patients de 70 ans ou plus et chez des patients de moins de 70 ans [690]. Les auteurs mentionnent que l'avantage observé avec la chimiothérapie était indépendant de l'âge pour la survie sans progression (p = 0,70; < 70 ans : HR = 0,70 [IC 95 % : 0,63-0,77] et ≥ 70 ans : HR = 0,65 [IC 95 % : 0,52-0,81]) de même que pour la survie globale (p = 0,22; < 70 ans : HR = 0,77 [IC 95 % : 0,67-0,88] et ≥ 70 ans : HR = 0,82 [IC 95 % : 0,63-1,06]). Les cas de toxicité hématologique de grade 3 et plus étaient plus fréquents chez les patients âgés (neutropénie : 49 % contre 43 % et thrombocytopénie : 5 % contre 2 %), mais pas ceux de toxicité de grade 3 et plus totale (67 % contre 63 %; p = 0,15) ni la mortalité à 60 jours (2,3 % contre 1,1 %; p = 0,20).

Une étude rétrospective de quatre essais *randomisés* (n = 2 691) a comparé l'utilisation de la combinaison fluorouracile-leucovorin-irinotécan chez des patients âgés de 70 ans ou plus et chez des patients âgés de moins de 70 ans [691]. L'avantage de la chimiothérapie était similaire dans les deux groupes quant à la survie sans progression (< 70 ans : HR = 0,77 [IC 95 % :

0,70-0,85]; $p < 0,0001$ et ≥ 70 ans : HR = 0,75 [IC 95 % : 0,61-0,90]; $p = 0,003$) et au taux de réponse (< 70 ans : 47 % contre 29 %; $p < 0,0001$ et ≥ 70 ans : 51 % contre 30 %; $p < 0,0001$). Une tendance similaire a été observée pour la survie globale; l'avantage observé n'était toutefois pas statistiquement significatif dans le groupe âgé de 70 ans et plus (< 70 ans : HR = 0,83 [IC 95 % : 0,75-0,92]; $p = 0,0003$ et ≥ 70 ans : HR = 0,87 [IC 95 % : 0,72-1,05]; $p = 0,15$). L'irinotécan a été associé à davantage de cas de toxicité de grade 3 et plus (leucopénie, neutropénie, diarrhée, nausées, vomissements). En général, les patients âgés n'ont pas présenté davantage de toxicité que les patients plus jeunes, à l'exception de la toxicité hépatique ($p = 0,02$).

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

Bévacizumab

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

Au *Gastrointestinal Symposium* de l'ASCO en 2013, Cunningham et coll. ont présenté un abrégé rapportant les résultats de l'étude de phase III AVEX [692]. Cette étude avait comme objectif primaire de comparer l'effet d'un

traitement combiné de bévacizumab et de capécitabine à la capécitabine seule sur la survie sans progression chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique âgés de 70 ans ou plus (médiane : 76 ans; $n = 280$). La survie sans progression a été significativement supérieure pour les patients du groupe bévacizumab (médiane : 9,1 contre 5,1 mois; HR = 0,53 [IC 95 % : 0,41-0,69]; $p < 0,001$) et le taux de réponse objective a également été significativement plus élevé dans ce groupe (19,3 % contre 10 %; $p = 0,042$). La survie globale n'a toutefois pas été différente entre les deux groupes (médiane : 20,7 contre 16,8 mois; HR = 0,79 [IC 95 % : 0,57-1,09]; $p = 0,182$). Les taux de toxicité de grade 3 ou plus pour les groupes bévacizumab et capécitabine seule ont été de 59 % et 44,1 %. Des analyses de sous-groupes de l'étude AVEX, présentées au même symposium [693], ont montré que la survie sans progression était significativement plus longue dans les trois groupes d'âge évalués, soit 70-74 ans ($n = 101$, HR = 0,52 [IC 95 % : 0,32-0,83]; $p < 0,001$), 75-79 ans ($n = 123$, HR = 0,60 [IC 95 % : 0,40-0,89]; $p = 0,016$) et 80 ans ou plus ($n = 56$, HR = 0,36 [IC 95 % : 0,19-0,71]; $p = 0,003$).

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

bévacizumab n'a pas été associé à davantage de toxicité, à l'exception de la diarrhée. De plus, l'incidence de la toxicité observée chez les patients âgés était similaire à celle observée chez les patients plus jeunes [694].

Une étude rétrospective portant sur deux études *randomisées* a évalué l'efficacité de l'ajout du bévacizumab à une chimiothérapie chez une population âgée de 65 ans ou plus (âge médian : 72 ans) [695]. Chez cette population, le bévacizumab a été associé à une meilleure survie globale (médiane : 19,3 contre 14,3 mois; HR = 0,70 [IC 95 % : 0,55-0,90]; $p = 0,006$), à une meilleure survie sans progression (médiane : 9,2 contre 6,2 mois; HR = 0,52 [IC 95 % : 0,40-0,67]; $p < 0,0001$), mais pas à un meilleur taux de réponse objective (34 % contre 29 %; $p = 0,22$). L'incidence des effets indésirables associés au bévacizumab était similaire à celle observée dans les populations globales des deux études.

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

Approche « STOP and GO »

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

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

Une méta-analyse publiée par Berry et coll. a comparé l'efficacité d'un traitement intermittent à celle d'un traitement en continu pour des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique [696]. Un total de 11 études ont été retenues ($n = 4\,854$) [535, 697-707].

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

Les cas de toxicité hématologique de grades 3 et 4 ont été similaires en ce qui concerne l'anémie pour les deux stratégies de chimiothérapie d'après toutes les études ayant rapporté ce résultat. Un plus grand nombre de cas de neutropénie a été rapporté avec la chimiothérapie continue selon OPTIMOX1 et OPTIMOX2, d'après Yalcin et coll., bien que cette différence ne soit statistiquement significative que selon OPTIMOX1 ($p = 0,002$) [704, 706, 707]. Parmi les cinq essais ayant rapporté la présence de thrombocytopénie, l'incidence était similaire entre les deux stratégies de chimiothérapie d'après trois études [535, 703, 704] et elle a augmenté de manière non significative avec le traitement en continu selon OPTIMOX2 [699] et non significative avec le traitement intermittent d'après OPTIMOX1 [706]. L'incidence des cas de toxicité non hématologique de grades 3 et 4 a été similaire avec les deux stratégies de chimiothérapie. Un plus grand nombre de patients avec nausées/vomissements, mucite et syndrome main-pied/éruption cutanée ont été rapportés avec l'administration intermittente [535, 706]. Un plus grand nombre de cas de fatigue, de toxicité neurologique et de syndrome main-pied a été rapporté avec le traitement en continu [464, 700].

La qualité de vie a été semblable selon deux études (Maughan et coll. et CAIRO3) ou améliorée dans le groupe traitement intermittent d'après une étude (COIN) [697, 704, 708]. Les auteurs concluent que le traitement intermittent permet d'assurer un traitement systémique du cancer colorectal sans réduction significative de la survie globale par rapport à un traitement en continu. Cette modalité de traitement devrait être discutée avec les patients lors de la prise de décision.

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

Études	Devis	Objectif principal	Traitements	n
Traitement unique				
Maughan et coll. 2003 [704]	Supériorité	Survie globale	Intermittent : 12 sem. de Gramont et coll. [709] ou Lokich et coll. [710] ou raltitrexed; intervalle sans chimiothérapie; recommence à la progression	178
			Continu : 12 sem. de Gramont et coll. [709] ou Lokich et coll. [710] ou raltitrexed jusqu'à la progression	176
Traitement systémique intermittent avec entretien avec 5-FU				
Tournigant et coll. (OPTIMOX1) 2006 [706]	Supériorité	Durée du contrôle de la maladie	Intermittent : FOLFOX7, 12 sem.; sLV5-FU2, 24 sem.; FOLFOX7, 12 sem.	309
			Continu : FOLFOX4 aux 2 sem. jusqu'à la progression	311
Grothey et coll. (CONCEPT, résumé) 2008 [701]	Supériorité	Temps avant l'échec du traitement	Intermittent : mFOLFOX7 + BEV alterné chaque 16 sem. avec ou sans oxaliplatine ± CaMg	139 au total
			Continu : mFOLFOX7 + BEV chaque 2 sem. ± CaMg jusqu'à la progression	
Traitement systémique intermittent sans entretien				
Alexopoulos et Kotsori (résumé) 2006 [698]	Supériorité	nd	Intermittent : FOLFIRI, 12 sem.; intervalle sans chimiothérapie; recommence FOLFIRI à la progression	20
			Continu : FOLFIRI, 24 sem.	19
Chibaudel et coll. (OPTIMOX2) 2009 [699]	Supériorité	Durée du contrôle de la maladie	Intermittent : mFOLFOX7, 12 sem.; intervalle sans chimiothérapie; recommence mFOLFOX7 à la progression, 12 sem.)	104
			Continu : mFOLFOX7, 12 sem.; sLV5-FU2; recommence mFOLFOX7 à la progression, 12 sem.)	98
Adams et coll. (COIN) 2011 [697]	Non-infériorité	Survie globale	Intermittent : FOLFOX ou Xélox, 12 sem.; intervalle sans chimiothérapie; recommence; même chimiothérapie à la progression	815
			Continu : FOLFOX ou Xélox jusqu'à la progression	815
Labianca et coll. 2011 [703]	Non-infériorité	Survie globale	Intermittent : FOLFIRI chaque 2 sem. durant 2 mois, arrêt deux mois jusqu'à la progression	157
			Continu : FOLFIRI chaque 2 sem. jusqu'à la progression	146
Koopman et coll. (CAIRO3, résumé) 2014 [702]	Supériorité	Survie sans progression	Intermittent : BEV + Xélox, 18 sem.; intervalle sans chimiothérapie; recommence BEV + Xélox à la progression	279
			Continu : BEV + Xélox, 18 sem.; BEV + cape; recommence BEV + Xélox à la progression	278
Traitement systémique intermittent avec entretien avec un agent biologique				
Diaz-Rubio et coll. (MACRO) 2012 [700]	Non-infériorité	Survie sans progression	Intermittent : BEV + Xélox, 18 sem.; BEV seulement jusqu'à la progression	241
			Continu : BEV + Xélox jusqu'à la progression	239
Tveit et coll. (NORDIC VII) [535]	Supériorité	Survie sans progression	Intermittent : Cétuximab + FLOX, 16 sem.; Cétuximab; recommence FLOX à la progression	187
			Continu : FLOX jusqu'à la progression ou l'apparition de toxicité	185
Traitement systémique intermittent avec entretien avec un fluoropyrimidine et un agent biologique				
Yalcin et coll. 2013 [707]	Supériorité	Survie sans progression	Intermittent : BEV + Xélox, 18 sem.; BEV + cape jusqu'à la progression	61
			Continu : BEV + Xélox jusqu'à la progression	62

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

Tiré de [696]

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

Études	Suivi médian (mois)	Traitement	n	Survie globale		Survie sans progression	Survie sans échec	Taux de réponse objective (%)
				2 ans (%)	Médian (mois) HR (IC 95 %)	Médian (mois) HR (IC 95 %)	Médian (mois) HR (IC 95 %)	
Traitement unique								
Maughan et coll. 2003 [704]	16,6	Intermittent	178	19	10,8	3,7	-	39,0
		Continu	176	13	11,3	4,9	-	37,5
		0,87 (0,69–1,09), p = ns		1,20 (0,96–1,49), p = ns				
Traitement systémique intermittent avec entretien avec 5-FU								
Tournigant et coll. (OPTIMOX1) 2006 [706]	31	Intermittent	309	-	21,2	8,7	DCM 10,6	59,2
		Continu	311	-	19,3	9,0	9,0	58,5
		0,93 (0,72–1,11), p = ns		1,06 (0,89–1,20), p = ns		0,99 (0,81–1,15), p = ns		
Grothey et coll. (CONCePT, résumé) 2008 [701]	-	Intermittent	139 au total	-	-	-	Temps avant l'échec 25 sem.	-
		Continu		-	-	-	18 sem.	-
				-	-	0,58 (0,41–0,83), p = 0,0025		
Traitement systémique intermittent sans entretien								
Alexopoulos et Kotsori (résumé) 2006 [698]	13	Intermittent	20	-	15	-	Temps avant l'échec 9	-
		Continu	19	-	21	-	8	-
		p = ns		-		p = ns		
Chibaudel et coll. (OPTIMOX2) 2009 [699]	-	Intermittent	104	39,4	19,5	6,6	DCM 9,2	59,6
		Continu	98	50,0	23,8	8,6	13,1	59,2 (1 ^{re} 3 mois)
		1,14a (nd), p = ns		1,64a (nd), p = 0.0017		1,41 (1,01–1,96)a, p = 0,046		
Adams et coll. (COIN) 2011 [697]	-	Intermittent	815	26,5	14,4	-	7,4	-
		Continu	815	28,7	15,8	-	8,4	-
		1,1 (0,970–1,211), p = nd		-		-		
Labianca et coll. 2011 [703]	41	Intermittent	157	-	-	-	-	-
		Continu	146	-	-	-	-	-
		0,91 (0,72–1,15), p = nd		0,98 (0,79–1,21), p = nd		-		
Koopman et coll. (CAIRO3, résumé) 2014 [702]	48	Intermittent	279	-	18,1	4,1	-	-
		Continu	278	-	21,6	8,5	-	-
		1,12 (0,93–1,36), p = ns		2,33 (1,92–2,78), p < 0,0001		-		

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

Études	Suivi médian (mois)	Traitement	n	Survie globale		Survie sans progression	Survie sans échec	Taux de réponse objective (%)
				2 ans (%)	Médian (mois) HR (IC 95 %)	Médian (mois) HR (IC 95 %)	Médian (mois) HR (IC 95 %)	
Traitement systémique intermittent avec entretien avec un agent biologique								
Diaz-Rubio et coll. (MACRO) 2012 [700]	29	Intermittent	241	-	20,0	-	-	49
		Continu	239	-	23,2	-	-	47
				1,05 (0,85–1,30), p = ns		1,10 (0,89–1,35), p = ns		-
Tveit et coll. (NORDIC VII) [535]	-	Intermittent	187	-	20,3	-	-	47
		Continu	185	-	20,4	-	-	41
				1,03 (0,81–1,32), p = ns		-		-
Traitement systémique intermittent avec entretien avec un fluoropyrimidine et un agent biologique								
Yalcin et coll. 2013 [707]	-	Intermittent	61	-	23,8	-	-	66,7
		Continu	62	-	20,2	-	-	59,0
				nd, p = ns		0,60 (nd), p = 0,002		p = ns

DCM : durée de contrôle de la maladie, nd : non disponible; ns : non significatif;

a : Chibaudel et coll. rapportent les résultats de HR basés sur une comparaison du traitement en continu avec le traitement intermittent. Les autres études rapportent plutôt un traitement intermittent contre le traitement en continu.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

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

L'approche « STOP and GO » consiste à donner de 6 (100 mg/m²) à 8 cycles (85 mg/m²) du traitement complet (ou tant qu'il y a une réponse tumorale et absence de toxicité majeure), puis de continuer avec un traitement de maintien sans oxaliplatine (5-FU-leucovorin

± bévacicumab). L'oxaliplatine est réintroduite à la progression (progression radiologique significative de l'ordre de 20 % à 30 %).

Tournigand et coll. ont publié, en 2006, les résultats de l'étude OPTIMOX1 visant à comparer le FOLFOX4 à un protocole « STOP and GO » (FOLFOX7; FOLFOX pour 6 cycles, suivi de 12 cycles de maintien avec le 5-FU-leucovorin, puis réintroduction du FOLFOX pour 6 cycles) [706]. Le traitement avec le FOLFOX4 et celui avec le FOLFOX7 ont conduit à une survie globale (médiane : 19,3 contre 21,2 mois; HR = 0,93 [IC 95 % : 0,72-1,11]; p = 0,49), une survie sans progression (médiane : 9 contre 8,7 mois; HR = 1,06 [IC 95 % : 0,89-1,20];

$p = 0,47$) et des taux de réponse objective (59 % contre 59 %; valeur p non significative) similaires. Au début du traitement, les cas de toxicité étaient similaires dans les deux groupes; toutefois, le risque de développer de la toxicité de grades 3 et 4 était diminué avec le FOLFOX7 entre les cycles 7 et 18.

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

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

Arrêt complet du traitement

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

Adams et coll. ont publié, en 2011, les résultats de l'étude de non-infériorité COIN, qui visait à déterminer si un traitement à base de 5FU-leucovorin-oxaliplatine administré en mode intermittent (arrêt du traitement si absence de progression à 12 semaines, puis reprise du même traitement à la progression) était non inférieur au même traitement administré en mode continu (jusqu'à la progression de la maladie) [711]. La borne de non-infériorité avait été prédéfinie à 1,162, ce qui correspond à une différence absolue de survie globale de 4,6 % à 2 ans. Cette étude n'a pas démontré la non-infériorité du mode intermittent au regard de la survie globale dans les analyses en intention de traiter (médiane : 14,4 contre 15,8 mois; HR = 1,08 [IC 95 % : 1,01-1,165] ou *per protocole* (18 contre 19,6 mois; HR = 1,09 [IC 95 % : 0,99-1,20]).

Chibaudel et coll. ont publié, en 2009, les résultats de l'étude OPTIMO2 visant à comparer un traitement de 6 cycles de mFOLFOX7 suivi d'un traitement de maintien avec le 5FU-leucovorin jusqu'à la progression à un traitement de 6 cycles de mFOLFOX7 suivi de l'arrêt complet du traitement jusqu'à la progression [699]. Le traitement de maintien a été associé à une meilleure survie sans progression (8,6 contre 6,6 mois; HR = 0,61; $p = 0,002$), mais pas à une meilleure survie globale (23,8 contre 19,5 mois; HR = 0,88; $p = 0,42$) ni à un meilleur taux de réponse (59 % contre 60 %).

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

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE DEUXIÈME INTENTION

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Traitements systémiques de deuxième intention](#)

[Ajout d'un agent biologique à la chimiothérapie : \(anti-EGFR\)](#)

Voir aussi les sections suivantes :

[Prise en charge de la neuropathie sensitive associée à l'oxaliplatine](#)

[Prise en charge de la toxicité cutanée associée aux anti-EGFR](#)

Traitements systémiques de deuxième intention

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

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

Étude	n	Traitement	Traitement de 1 ^{re} ligne reçu	Taux de réponse	Survie sans progression	Survie globale
Golfinopoulos et coll. 2007 (méta-analyse) [664]	10 comparaisons	FU-LV-oxaliplatine-bévacizumab vs FU-LV	----	----	HR = 0,32 (IC 95% : 0,15-0,65)	HR = 0,68 (IC 95% : 0,20-1,89)
		FU-LV-oxaliplatine vs FU-LV	----	----	HR = 0,52 (IC 95% : 0,33-0,78)	HR = 0,90 (IC 95% : 0,44-1,57)
		FU-LV-irinotécan vs FU-LV	----	----	HR = 0,74 (IC 95% : 0,38-1,43)	HR = 0,86 (IC 95% : 0,37-2,03)
Tournigand et coll. 2004 [532]	226	FOLFIRI vs FOLFOX6	FOLFOX6 vs FOLFIRI	4 % vs 15 % p = 0,05	2,5 vs 4,2 mois; p = 0,003	20,6 vs 21,5 mois; p = 0,99
N9841 2009 [712]	491	FOLFOX4 vs irinotécan	Traitement à base de 5-FU	28 % vs 16 % p = 0,0009	6,2 vs 4,4 mois HR = 0,73 (IC 95% : 0,6-0,9) p = 0,0009	13,8 vs 14,3 mois HR = 0,92 (IC 95% : 0,8-1,1) p = 0,38
Rothenberg et coll. 2003 [713]	463	FOLFOX4 vs 5FU-LV	IFL	10 % vs 0 % p < 0,0001	4,6 vs 2,7 mois; p < 0,0001	----
Ducreux et coll. 2011 [665]	410	FOLFIRI vs FOLFOX6	FOLFOX6 vs FU-LV	11 % vs 21 % p < 0,02	10,3 vs 10,5 mois HR = 0,95 (IC 95% : 0,77-1,16) p = 0,61	16,2 vs 16,4 mois; p = 0,85
Seymour et coll. 2007 [668]	2 135	Irinotécan	5FU-LV	11 %	4,3 mois	----
		Irinotécan + 5FU	5FU-LV	16 %; p = 0,07	4,4 mois (p = 0,75)	
		Oxaliplatine + 5FU	5FU-LV	23 %; p < 0,001	4,8 mois (p = 0,74)	

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

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

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

Ajout d'un agent biologique à la chimiothérapie

Segelov et coll. ont fait une méta-analyse dans le but d'évaluer l'efficacité des agents biologiques dans le traitement d'une récurrence d'un cancer colorectal métastatique [714]. Un total de 20 études ont été retenues (n = 8 225). Le tableau suivant présente les résultats des principales études concernant l'utilisation d'un agent biologique comme traitement de deuxième intention.

La comparaison de l'ajout d'un inhibiteur d'EGFR (panitumumab) à une chimiothérapie à base d'irinotécan ou une chimiothérapie seule a été évaluée dans deux études (n = 1 057) [216, 715]. L'analyse n'a pas montré de différence significative sur le plan de la survie globale médiane entre

les deux groupes (p = 0,027). Par contre, une augmentation significative de la survie sans progression médiane et du taux de réponse objective a été obtenue (p < 0,00001 pour les deux). L'analyse de la présence de toxicité de grade 3 ou 4 a montré qu'elle était plus présente lors de l'utilisation d'un agent biologique ajouté à la chimiothérapie en comparaison avec une chimiothérapie seule (p < 0,00001).

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

Le NICE ne recommande pas l'utilisation du cétuximab seul ou en combinaison ou du panitumumab seul pour le traitement des patients dont le cancer a progressé après une chimiothérapie de première intention [716].

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

Un total de quatre études ont comparé l'ajout d'un agent anti-angiogénique (bévacizumab et aflibercept) à une chimiothérapie seule (n = 3 662) [542, 717-719]. L'analyse a montré un avantage à l'ajout d'un agent biologique concernant la survie globale médiane, la survie sans progression médiane et le taux de réponse objective obtenu ($p < 0,00001$).

L'ESMO mentionne que la poursuite du bévacizumab avec une nouvelle combinaison de chimiothérapie en deuxième intention augmente la survie globale après une progression de la maladie suivant une chimiothérapie et le bévacizumab utilisés en première intention [221]. Ainsi, le 5-FU et le bévacizumab pourraient être utilisés à la fois en première et en deuxième intention, et ce, en permutant l'oxaliplatine et l'irinotécan.

Le NICE ne recommande pas l'utilisation du bévacizumab en combinaison avec une chimiothérapie sans oxaliplatine en deuxième intention de traitement [716].

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

Un total de trois études qui ont effectué cinq comparaisons ont évalué l'ajout d'un agent biologique (axitinib, cediranib et panitumumab) à un autre agent biologique (bévacizumab), tous deux donnés avec la même chimiothérapie (n = 571) [197, 720, 721]. Aucune différence significative n'a été notée concernant la survie globale médiane, la survie sans progression médiane et le taux de réponse objective obtenu ($p = 0,51$, $p = 0,20$, $p = 0,07$, respectivement). Aucune différence n'a été observée concernant les effets secondaires de grades 3 et 4 ($p = 0,19$).

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

Étude	n	Traitement	Survie globale médiane HR (IC 95 %)	Survie sans progression médiane HR (IC 95 %)	Taux de réponse objective OR (IC 95 %)	Toxicité grades 3 et 4 HR (IC 95 %)
Inhibiteur d'EGFR						
Peeters et coll. 2010 [715] (Study 181)	597	Panitumumab + FOLFIRI vs FOLFIRI	0,85 (0,70 - 1,03)	0,73 (0,59 - 0,90)	4,92 (3,13 - 7,71)	2,46 (1,75 - 3,47)
Seymour et coll., 2013 [216] (Piccolo)	460	Panitumumab + irinotécan vs Irinotécan	1,01 (0,83 - 1,23)	0,78 (0,64 - 0,95)	3,93 (2,42 - 6,39)	2,28 (1,56 - 3,35)
Méta-analyse Segelov et coll. [714]	1 057		0,93 (0,81 - 1,06), p = 0,027	0,76 (0,65 - 0,87), p = 0,0002	4,44 (3,20 - 6,18), p < 0,00001	2,38 (1,85 - 3,07), p < 0,00001
Anti-VEGF						
Giantonio et coll., 2007 [542] (E3200)	577	Bévacizumab + FOLFOX vs FOLFOX	0,75 (0,63 - 0,89)	0,61 (0,51 - 0,73)	3,13 (1,91 - 5,13)	1,94 (1,36 - 2,78)
Arnold, 2012 [717] (TML)	820	Bévacizumab + FOLFOX/FOLFIRI vs FOLFOX/FOLFIRI	0,81 (0,69 - 0,94)	0,68 (0,59 - 0,78)	1,40 (0,73 - 2,71)	1,35 (1,02 - 1,79)
Van Cutsem et coll., 2012 [718] (VELOUR)	1 226	Aflibercept + FOLFIRI vs FOLFIRI	0,82 (0,71 - 0,94)	0,76 (0,66 - 0,87)	1,97 (1,39 - 2,78)	3,03 (2,32 - 3,97)
Masi et coll., 2013 [719] (BEBYP)	184	Bévacizumab + FOLFOX/FOLFIRI vs FOLFOX/FOLFIRI	0,76 (0,54 - 1,06)	0,66 (0,49 - 0,89)	1,15 [0,55 - 2,38]	1,05 (0,58 - 1,87)
Méta-analyse Segelov et coll. [714]	2 807		0,79 (0,73 - 0,86), p < 0,00001	0,69 (0,63 - 0,75), p < 0,00001	2,00 (1,57 - 2,54), p < 0,00001	1,94 (1,65 - 2,28), p < 0,00001
Chimiothérapie + agent biologique contre chimiothérapie + bévacizumab						
Bendell, [720] 2011 (résumé)	171	Axitinib + FOLFOX/FOLFIRI vs Bévacizumab + FOLFOX/ FOLFIRI	FOLFOX 0,66 (0,35 - 1,23) FOLFIRI 1,39 (0,84, 2,30)	FOLFOX 1,10 (0,57 - 2,12) FOLFIRI 1,19 (0,72, 1,96)	1,01 (0,68 - 1,50)	nd
Cunningham et coll., 2004 [197] (HORIZONI)	210	Cediranib 20 + FOLFOX ou	1,39 (0,92 - 2,09)	nd	nd	0,78 (0,25 - 2,41)
		Cediranib 30 + FOLFOX vs Bévacizumab + FOLFOX	1,00 (0,66 - 1,52)	1,01 (0,68 - 1,50) p = nd	nd	1,99 (0,56 - 7,07)
Hecht et coll., 2012 [721] (SPIRITT)	182	Panitumumab + FOLFIRI vs Bévacizumab + FOLFIRI	0,94 (0,67 - 1,33)	nd	nd	0,47 (0,23 - 0,98)
Méta-analyse Segelov et coll. [714]	563		1,07 (0,88 - 1,29), p = 0,51	1,14 (0,93 - 1,40), p = 0,20	0,69 (0,46 - 1,04), p = 0,07	0,70 (0,40 - 1,20), p = 0,19

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

Adapté de [714]

TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES DE TROISIÈME INTENTION

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Traitement systémique de troisième intention \(KRAS de type sauvage\)](#)

[Régorafénib](#)

Voir aussi : [Prise en charge de la toxicité cutanée associée aux anti-EGFR](#)

Traitements systémiques de troisième intention (KRAS de type sauvage)

En août 2011, le CEPO a publié un guide de pratique portant sur l'utilisation des anticorps monoclonaux de la classe des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique [722]. Une revue de la littérature scientifique publiée de janvier 2003 à avril 2011 inclusivement a été effectuée et a permis de répertorier 23 publications. Considérant les données probantes disponibles à ce jour, le CEPO a formulé les recommandations suivantes :

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

La méta-analyse de Segelov et coll. a évalué l'utilisation des anticorps monoclonaux comme traitement de troisième intention chez les patients ayant un KRAS de type sauvage [714]. Deux études ayant comparé l'utilisation des anticorps monoclonaux en monothérapie avec les meilleurs soins de soutien ont été retenues (n = 473) (Amado et coll. : panitumumab, et Karapetis et coll. : cétuximab) [202, 206]. Une augmentation significative a été notée concernant la survie globale, la survie sans progression et le taux de réponse objective (survie globale : HR = 0,75 [IC 95 % 0,61 – 0,92], p = 0,005; de la survie sans progression : HR = 0,42 [IC 95 % 0,35 – 0,52],

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

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

Le NCCN recommande l'utilisation du cétuximab ou du panitumumab seuls ou en combinaison avec l'irinotécan ou avec le FOLFIRI chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique sans mutation du gène KRAS dont le cancer a progressé à la suite d'une chimiothérapie ne contenant pas d'anti-EGFR [74, 223]. Si les thérapies précédentes comprenaient un anti-EGFR, l'utilisation d'un anti-EGFR n'est pas recommandée dans les lignes de traitement subséquentes.

Régorafénib

En 2013, Grothey et coll. ont publié les résultats de l'étude de phase III CORRECT visant à comparer l'efficacité du régorafénib à celle d'un placebo en dernière intention de traitement [723]. Le régorafénib a été associé à un avantage de survie globale (médiane : 6,4 contre 5 mois; HR = 0,77 [IC 95 % :

0,64-0,94]; $p = 0,0052$) et de survie sans progression (médiane : 1,9 contre 1,7 mois; HR = 0,49 [IC 95 % : 0,42-0,58]; p unilatéral $< 0,0001$). Les principales réactions de toxicité de grade 3 et plus ont été le syndrome main-pied (17 %), la fatigue (9 %), l'hypertension (7 %), la diarrhée (7 %) et l'éruption cutanée/desquamation (6 %).

L'étude CONCUR de phase III présentée à l'ESMO en 2014 a évalué l'efficacité et l'innocuité du régorafénib chez une population de patients principalement asiatiques atteints d'un cancer colorectal métastatique [724]. L'objectif principal était l'évaluation de la survie sans progression et les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, le taux de réponse, le taux de contrôle de la maladie et l'innocuité.

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

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

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

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

Calcium et magnésium

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

Trois méta-analyses évaluant l'effet protecteur du calcium et du magnésium contre la neurotoxicité sensorielle induite par l'oxaliplatine ont été publiées. Les méta-analyses de Wen et coll. [725] et de Wu et coll. [726], ayant chacune inclus quatre études *randomisées* et trois rétrospectives (n = 1 170 et 1 238), ont toutes deux démontré un effet neuroprotecteur du calcium et du magnésium, et ce, sans compromettre l'efficacité oncologique. Cependant, lorsque Wu et coll. ont inclus seulement les études *randomisées* dans leur méta-analyse, la réduction de la neurotoxicité n'était plus significative

[726]. Par ailleurs, la méta-analyse d'Ao et coll., comprenant quatre études *randomisées*, a démontré un effet neuroprotecteur significatif du calcium et du magnésium [727]. Ces résultats contradictoires ainsi que la petite taille des échantillons des études *randomisées* incluses (n = 27-102) ont jusqu'à présent rendu incertain l'effet neuroprotecteur du calcium et du magnésium.

Une étude de phase III évaluant l'effet protecteur du calcium et du magnésium sur la neurotoxicité sensorielle a été présentée au congrès de l'ASCO 2013 [728]. Dans cette étude, 353 patients atteints d'un cancer du côlon et ayant reçu du FOLFOX en traitement adjuvant ont été répartis aléatoirement dans trois groupes : 1) CaMg avant et après le traitement avec l'oxaliplatine; 2) CaMg avant et placebo après; et 3) placebo avant et après. Aucune différence de neurotoxicité sensitive n'a pu être détectée entre l'un ou l'autre des groupes traités en comparaison avec le groupe placebo, et ce, selon trois échelles de toxicité différentes. Il semble donc que les meilleures données disponibles démontrent que le calcium et le magnésium n'ont pas d'effet protecteur contre la neurotoxicité induite par l'oxaliplatine.

Glutamine

Une étude *randomisée* a comparé l'administration ou non de glutamine pour la prévention de la neuropathie chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui ont reçu du 5-FU, de l'acide folinique et de l'oxaliplatine (n = 86) [729]. Les principaux résultats relatifs à la neuropathie sont présentés ci-dessous.

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

Résultats en gras : résultats statistiquement significatif.

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

PRISE EN CHARGE DE LA TOXICITÉ CUTANÉE ASSOCIÉE AUX ANTI-EGFR

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

L'étude *randomisée* de phase II STEPP a comparé l'efficacité d'un traitement préventif (lotion hydratante, écran solaire, stéroïde topique, doxycycline) à celle d'un traitement réactif pour traiter les réactions cutanées associées aux anti-EGFR ($n = 95$) [730]. Le traitement préventif a été associé à une plus faible incidence de toxicité cutanée de grade 2 et plus (29 % contre 62 %; OR = 0,3 [IC 95 % : 0,1-0,6]). Le délai médian jusqu'à l'apparition d'une première manifestation de toxicité cutanée de grade 2 et plus n'a pas été atteint avec le traitement préventif et il a été de 2,1 semaines avec le traitement réactif. Le taux de réponse objective (15 % contre 11 %) et la survie médiane sans progression (4,7 contre 4,1 mois) ont été similaires dans les deux groupes. La qualité de vie a été moins affectée avec le traitement préventif comparativement au traitement réactif.

Une deuxième étude *randomisée* a évalué l'efficacité d'un traitement préventif avec la tétracycline comparativement à un placebo ($n = 61$) [731]. L'incidence d'éruption cutanée a été similaire entre le groupe désigné pour recevoir la tétracycline et celui qui a reçu le placebo (70 % contre 76 %; $p = 0,61$); toutefois, la sévérité de l'éruption cutanée semblait être diminuée avec la tétracycline (éruption cutanée de grade 2 : 17 % contre 55 %; $p = 0,04$). La tétracycline a été bien tolérée. En général, aucune différence sur la qualité de vie n'a été démontrée.

Une autre étude *randomisée* a comparé un traitement préventif avec la minocycline à un placebo pour le traitement des lésions cutanées ($n = 48$) [732]. Le nombre total de lésions cutanées a été significativement plus faible

dans le groupe minocycline au cours des semaines 1 à 4. De plus, une plus petite proportion de patients désignés pour recevoir la minocycline ont rapporté des démangeaisons de modérées à sévères à la semaine 4 (20 % contre 50 %; $p = 0,05$).

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

Le NCCN mentionne que de brèves interruptions de dose peuvent aider à contrôler la toxicité cutanée de haut grade associée aux anti-EGFR [74, 733]. Cette toxicité peut diminuer à l'intérieur d'une à deux semaines et la réintroduction des anti-EGFR est alors souvent possible. Toutefois, la relation reproductible entre l'éruption cutanée et la survie pour tous les anti-EGFR suggère, mais ne prouve pas, que le maintien d'une dose complète chez les patients présentant une éruption cutanée pourrait être

bénéfique. Le maintien de la dose complète semble donc préférable, mais cette décision devrait être guidée par la tolérance du patient à l'éruption cutanée. Les stéroïdes topiques et les antibiotiques peuvent être utiles pour traiter l'éruption cutanée. Certains experts utilisent fréquemment des stéroïdes topiques de faible dose chez les patients symptomatiques (rencontre consensus de 2012). Ces recommandations ne sont toutefois pas basées sur des données issues d'essais *randomisés*. Par ailleurs, l'utilisation prophylactique d'antibiotiques oraux a été étudiée dans des études portant sur un petit nombre de participants; elles indiquent que l'utilisation prophylactique de tétracycline orale pourrait être utile pour diminuer la sévérité de l'éruption cutanée.

Les liens suivants mènent aux sections indiquées :

[Suivi des cancers colorectaux](#)

[Régimes de surveillance \(intensité\)](#)

Suivi des cancers colorectaux

À la suite d'une résection chirurgicale, un suivi médical approprié doit être fait pour détecter tôt toute réapparition du cancer. Les modalités des régimes de surveillance sont très variables. La plupart des récives qui seront détectées apparaissent dans un délai de 5 ans à la suite de la résection chirurgicale de la tumeur colorectale [734]. **Les méthodes employées pour faire la surveillance impliquent des examens médicaux, la mesure des niveaux de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA), des examens de tomodensitométrie (TDM) ainsi que des examens visuels du côlon par coloscopie. La surveillance devrait être guidée par le risque de récive et le statut fonctionnel du patient [1].**

De 30 à 50 % des patients ayant eu une résection chirurgicale curative d'un cancer colorectal subiront une récive [735-737]. Le but de la surveillance dans le contexte du cancer colorectal est de repérer les lésions cancéreuses à un stade où il est encore possible de les retraiter chirurgicalement. Cela est particulièrement important au cours des trois premières années suivant le traitement chirurgical [735]. Les récives doivent idéalement être découvertes lorsque le patient est asymptomatique et que le cancer est à

un stade où la résection curative est possible pour que la surveillance soit qualifiée d'efficace [736].

Il n'existe pas de consensus entre les différents guides de pratique clinique concernant les outils de diagnostic à privilégier et la fréquence d'utilisation de ceux-ci. Les principales recommandations des guides de pratique clinique disponibles sont présentées dans le tableau suivant. Ces guides ont pris en considération les recommandations d'ouvrages traitant des régimes de surveillance des cancers colorectaux après résection chirurgicale curative ainsi que les résultats de plusieurs essais cliniques *randomisés* [1, 3-6, 738-741]. Les régimes de surveillance à haute intensité exigent que les patients subissent un plus grand nombre d'examens.

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

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

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

Le seul test de laboratoire qui a été recommandé comme test de routine dans tous les guides de pratique clinique est celui de la mesure des niveaux de CEA [1, 3-6, 738, 739]. Des visites médicales aux 6 mois accompagnées d'une évaluation des niveaux de CEA doivent être faites pendant une période de 5 ans [1, 3, 6]. Le dosage du CEA est l'un des tests qui détectent le plus fréquemment les récurrences (38-66 % des cas) [735]. Il a été démontré que, chez les patients ayant reçu un diagnostic de cancer colorectal, les niveaux absolus de CEA corrélaient avec l'avancement de la maladie et peuvent servir d'outil pronostique [742]. Par contre, un niveau élevé de CEA peut indiquer une pancréatite, une maladie inflammatoire du tube digestif ou être associé à l'usage du tabac [736].

Il est recommandé de procéder à une TDM abdominale et thoracique annuellement pour une période de 3 ans dans le but de détecter d'éventuelles métastases localisées au foie et aux poumons [1-3]. La sensibilité de l'échographie et de la TDM abdominale est comparable en ce qui a trait à la détection des métastases hépatiques [743]. Les résultats des méta-analyses rapportent que l'utilisation de la TDM abdominale ou de l'échographie dans un régime de surveillance diminue la mortalité de 25 % comparativement à une stratégie de surveillance qui n'utilise aucun de ces tests [741, 744, 745]. Figueredo et coll. ont montré que les régimes de surveillance qui incluent des tests d'échographie ou la TDM pour détecter les métastases éventuelles localisées au foie donnent un avantage de survie globale significatif comparativement aux régimes de surveillance qui n'utilisent pas ces modalités (RR = 0,74 [IC 95 % : 0,63-0,87], p = 0,0004) [741].

Il a été démontré que la TDM thoracique peut être cliniquement utile malgré des preuves indirectes. Dans une étude rétrospective portant sur 540 patients atteints d'un cancer colorectal de stade II ou III, les deux tiers des tumeurs récidivantes pouvant être réséquées ont été repérées par TDM thoracique [746]. Les différentes méta-analyses qui ont montré une réduction de la mortalité globale (5 - 10 %) avaient inclus des études dont le devis prévoyait l'usage de la TDM et la mesure fréquente des niveaux de CEA dans leur programme de surveillance à haute intensité [741, 745, 747]. La radiographie thoracique peut aussi être utilisée aux mêmes fins. Cette méthode demeure une solution de rechange acceptable en présence de restriction à l'accès à un tomodensitomètre ou selon la préférence du patient [3]. La recommandation est de procéder à une surveillance par radiographie tous les 6 à 12 mois pendant trois ans suivant la chirurgie curative puis chaque année pendant deux ans [3]. La TDM pelvienne concerne surtout les patients atteints d'un cancer du rectum [3, 6]. La tomographie par émission de positrons combinée à la tomodensitométrie (TEP-TDM) n'est pas recommandée dans les régimes de surveillance en raison des difficultés d'accès à cette technologie [5, 6, 735]. Une étude rétrospective de Votrubova et coll. démontre toutefois que cette technique est sensible à 89 % et spécifique à 92 % pour détecter les récurrences et qu'elle a permis de détecter la réapparition de tumeurs colorectales chez 40 patients sur 45 [748]. Malgré l'efficacité de cette technologie, elle n'est pas recommandée pour une utilisation de routine, car la TDM avec contraste augmentée est aussi efficace et elle est à coût moindre [5, 6, 736]. L'imagerie

par résonance magnétique (IRM) n'est pas préconisée du fait qu'elle est moins efficace que la TDM pour détecter les métastases pulmonaires [736].

La coloscopie est utilisée pour le suivi des cancers colorectaux et elle représente la modalité par excellence pour confirmer les résultats obtenus par les autres méthodes de surveillance [1-6]. La coloscopie permet la détection et la résection des polypes ainsi que le prélèvement de biopsies dans les lésions cancéreuses [749]. La coloscopie est recommandée un an après la résection chirurgicale et dans un délai de 6 mois si l'examen du côlon n'était pas possible avant la chirurgie [738, 750]. Si aucun polype n'est détecté, la prochaine coloscopie peut être faite dans un délai maximal de 5 ans. Dans le cas où des polypes sont découverts, une nouvelle coloscopie pourra être faite l'année suivante [1, 3-5]. La majorité des organismes recommandent que la fréquence des coloscopies soit dictée par la découverte de polypes [3, 735, 747]. Le tableau suivant présente les modalités des différents régimes de surveillance utilisés.

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

Étude	Intensité du régime	Examen médical	CEA	RSOS	Coloscopie	TDM abdominale	Ultrasonographie	Radiographie	Autres
Primrose et coll. 2014 (FACS) [751]	Normale	-	-	-	Au début et 5 ans après	Entre 12 et 18 mois	-	-	-
	Haute A	-	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 5 mois x 3 ans	-	Au début et 5 ans après	Entre 12 et 18 mois	-	-	-
	Haute B	-	-	-	Au début, à 2 ans et 5 ans après	Aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 3 ans	-	À 5, 10 et 15 ans	FSC, VSE et TFH avec CEA
	Haute C	-	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 5 mois x 3 ans	-	Au début, à 2 ans et 5 ans après	Aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 3 ans	-	Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans	FSC, VSE et TFH avec CEA
Wang et coll. 2009 [752]	Normale	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	-	6, 30 et 60 mois	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	-
	Haute	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	-	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	Aux 3 mois x 1 an puis aux 6 mois x 2 ans puis annuel x 2 ans	-
Rodriguez-Moranta et coll. 2006 [753]	Normale	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	-	1 et 3 ans après	-	-	-	FSC et TFH avec CEA
	Haute	Aux 3 mois x 2 ans puis au 6 mois x 3 ans	Aux 3 mois x 2 ans puis au 6 mois x 3 ans	-	Annuelle	-	Aux 6 mois x 2 ans puis 1 x 1 an	Annuelle	FSC et TFH avec CEA

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

Étude	Intensité du régime	Examen médical	CEA	RSOS	Coloscopie	TDM abdominale	Ultrasonographie	Radiographie	Autres
Pietra et coll. 1998 [754]	Normale	Aux 6 mois x 1 an puis 1 x 1 an	Aux 6 mois x 1 an puis 1 x 1 an	-	Annuelle	-	Aux 6 mois x 1 an puis 1 x 1 an	Annuelle	nd
	Haute	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans puis 1 x 1 an	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans puis 1 x 1 an	-	Annuelle	Annuelle	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans puis 1 x 1 an	Annuelle	nd
Kjeldsen et coll. 1997 [755]	Normale	À 5, 10 et 15 ans	-	À 5, 10 et 15 ans	À 5, 10 et 15 ans	-	-	À 5, 10 et 15 ans	FSC, VSE et TFH avec CEA
	Haute	Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans	-	Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans	Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans	-	-	Aux 6 mois x 3 ans puis à 4, 5, 7 ½, 12 ½ et 15 ans	FSC, VSE et TFH avec CEA
Makela et coll. 1995 [756]	Normale	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	-	-	-	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	FSC avec CEA Lavement baryté 1 x an
	Haute	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	Annuelle	Annuelle	Aux 6 mois	Aux 3 mois x 2 ans puis aux 6 mois x 3 ans	FSC avec CEA

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

La colonographie virtuelle est une technique d'investigation permettant de détecter les récidives intra-luminales et extra-luminales [735]. Elle n'est pas encore incluse dans les régimes de surveillance. La reconstruction virtuelle du côlon en trois dimensions permet au radiologiste d'avoir une image d'ensemble de tout le côlon en peu de temps. Dans une étude à laquelle ont participé 742 patients, la colonographie virtuelle a détecté 100 % des cancers qui sont apparus après le traitement du cancer colorectal [757]. Cependant, la présence d'inflammation ou d'ulcères dans la paroi intestinale peut engendrer des faux positifs [736]. La recommandation à l'endroit de ce test diagnostique est qu'un résultat positif de coloscopie virtuelle soit confirmé par coloscopie conventionnelle [749]. Des études supplémentaires seront nécessaires pour déterminer si cette méthode peut être assez valable pour être incluse dans un programme de surveillance [736]. Il est mentionné dans certaines études qu'il serait raisonnable d'encourager le patient à essayer d'atteindre un poids santé, de s'engager dans un mode de vie physiquement actif et d'adopter une diète équilibrée [3]. Toutefois, pour le moment, il n'y a pas de preuve clinique qui démontre un lien direct entre ces facteurs et la survie des patients atteints d'un cancer colorectal [758]. Cependant, les experts s'entendent sur le fait que l'application de ces principes ne peut être qu'à l'avantage du patient.

Régimes de surveillance (intensité)

Le risque de développer une récidive du cancer colorectal après une chirurgie curative est d'un peu plus de 3 % 6 mois après la procédure [759]. La fréquence des récidives augmente de façon marquée durant les trois premières années, puis diminue après la quatrième année suivant la résection chirurgicale [759]. Après 5 ans, le taux de récidive n'excède pas 1,5 % [759]. Il est estimé que 67 % des récidives se produisent durant la troisième année pour un cancer colorectal de stade II et ce taux augmente à 75 % pour un cancer de stade III [759]. Les principaux organes affectés par les récidives sont le foie (33 %), les poumons (22 %) et les ganglions lymphatiques régionaux (14 %) [760].

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

Le tableau suivant présente les résultats d'études *randomisées* qui ont évalué l'impact des régimes de surveillance sur des paramètres tels que le taux de mortalité 5 ans après la résection chirurgicale, la probabilité de découvrir

une récurrence et le taux de réopération. Le suivi médian de la plupart des études a été de plus de 4 ans. Quatre études sur six ont démontré que le taux de détection des récurrences chez les individus asymptomatiques était à l'avantage des régimes de surveillance à haute intensité, et de façon significative. Malgré une grande variabilité des résultats entre les études, toutes tendent à démontrer que le taux de réopération est toujours supérieur chez les patients qui participent à des régimes de surveillance à haute intensité. La variabilité observée peut être attribuable à la grande diversité des tests diagnostiques employés ainsi qu'aux intervalles utilisés pour réaliser la surveillance. Cependant, la grande majorité des études *randomisées* n'ont pas démontré une augmentation statistiquement significative du taux de survie globale 5 ans après la chirurgie. Récemment, l'étude FACS (*Follow-up After Colorectal Surgery*) n'a pu démontrer une différence significative quant à la mortalité globale entre trois régimes différents de surveillance à haute intensité (voir tableau précédent) en comparaison avec un régime de surveillance à intensité normale (18,2 % contre 15,9 % [IC 95 % : 2,6 %-7,1 %], $p = 0,45$) [751]. Cependant, les auteurs mentionnent que cette étude est limitée par sa puissance, puisque le nombre de patients recrutés ne permet pas de détecter un effet significatif sur le taux de survie globale ($n = 1\ 202$).

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

Étude	Intensité du régime de surveillance	n	Suivi médian (mois)	Taux de récurrence		Taux de réopération		Taux de survie globale à 5 ans	
Primrose et coll. 2014 (FACS)1 [751]	Normale	301	44	3 % ¹	p < 0,001	2 %	p = 0,02	16 %	p = nd
	Haute	901	45	13 % ¹		7 %		18 %	
Wang et coll. 2009 [752]	Normale	161	69	39 %	p = 0,04	33 %	p = 0,048	73 %	p = 0,25
	Haute	165	74	77 %		69 %		77 %	
Rodriguez-Moranta et coll. 20061 [753]	Normale	132	45	26 % ¹	p = 0,82	29 %	p = 0,06 ²	70 mois	p = 0,42
	Haute	127	49	27 % ¹		51 %		74 mois	
Pietra et coll. 1998 [754]	Normale	103	> 60	17 %	p < 0,05	10 %	p < 0,01	58 %	p < 0,02
	Haute	104	> 60	58 %		65 %		73 %	
Kjeldsen et coll. 1997 [755]	Normale	307	> 60	4 %	p = 0,02	7 %	p = 0,15	68 %	p = 0,90
	Haute	290	> 60	13 %		22 %		70 %	
Makela et coll.1995 [756]	Normale	54	> 60	24 %	p = nd	14 %	p = nd	54 %	p = 0,5
	Haute	52	> 60	31 %		22 %		59 %	

nd : non disponible.

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

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

Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

Le tableau suivant présente les résultats des principales méta-analyses retenues ayant comparé des régimes de surveillance à haute intensité à des régimes à intensité normale. Quatre d'entre elles ont évalué l'impact de ces régimes sur l'incidence des récidives [744, 745, 747, 761]. Seulement deux ont démontré une diminution du taux de récurrence total entre les régimes de surveillance à haute intensité et les régimes de surveillance à intensité normale [747, 761]. Toutefois, le régime de surveillance à haute intensité a augmenté le taux de détection des récidives chez les individus asymptomatiques et celles-ci ont été découvertes plus rapidement [741, 747]. Pita-Fernandez et coll. ont démontré que les récidives sont détectées en moyenne 5,23 mois plus tôt lorsque les patients sont soumis à un régime de surveillance à haute intensité comparativement au régime à intensité normale ($p < 0,0001$) [761].

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

Étude	Nombre d'études	Régime de surveillance	n	Taux de mortalité à 5 ans	Taux de récidence	Taux de réopération
Pita-Fernandez et coll. 2014 [761]	9-10 études	Normale Haute	2 055 2 000	Normale : 29 % Haute : 26 % HR = 0,75 (IC 95 % : 0,66-0,86), p < 0,05	RR = 2,59 (IC 95 % : 1,66-4,06), p = 0,0158	RR = 1,98 (IC 95 % : 1,51-2,60), p < 0,05*
Tjandra et coll. 2007 [747]	6-8 études	Normale Haute	1 449 1 474	Normale : 26 % Haute : 22 % OR = 0,74 (IC 95 % : 0,59-0,93), p = 0,01	Normale : 6 % Haute : 19 % OR = 3,42 (IC 95 % : 2,17-5,41), p < 0,00001	Normale : 10 % Haute : 24 % OR = 2,81 (IC 95 % : 1,65-4,79), p = 0,0001
Jeffery et coll. 2007 [744]	6-7 études	Normale Haute	808 793	Normale : 37 % Haute : 30 % OR = 0,73 (IC 95 % : 0,59-0,91), p < 0,05	Similaire OR : 0,91 (IC 95 % : 0,75-1,10), p = nd	Normale : 12 % Haute : 28 % OR = 2,41 (IC 95 % : 1,64-3,54), p < 0,05
Figueredo et coll. 2003 [741]	6 études	Normale Haute	821 858	Normale : 37 % Haute : 30 % RR = 0,80 (IC 95 % : 0,70-0,91), p = 0,0008	nd	nd
Renehan et coll. 2002 [745]	5 études	Normale Haute	676 666	Normale : 37 % Haute : 30 % RR = 0,81 (IC 95 % : 0,70-0,94), p = 0,007	Normale : 33 % Haute : 32 % RR = 0,95 (IC 95 % : 0,82-1,11), p = 0,83)	nd

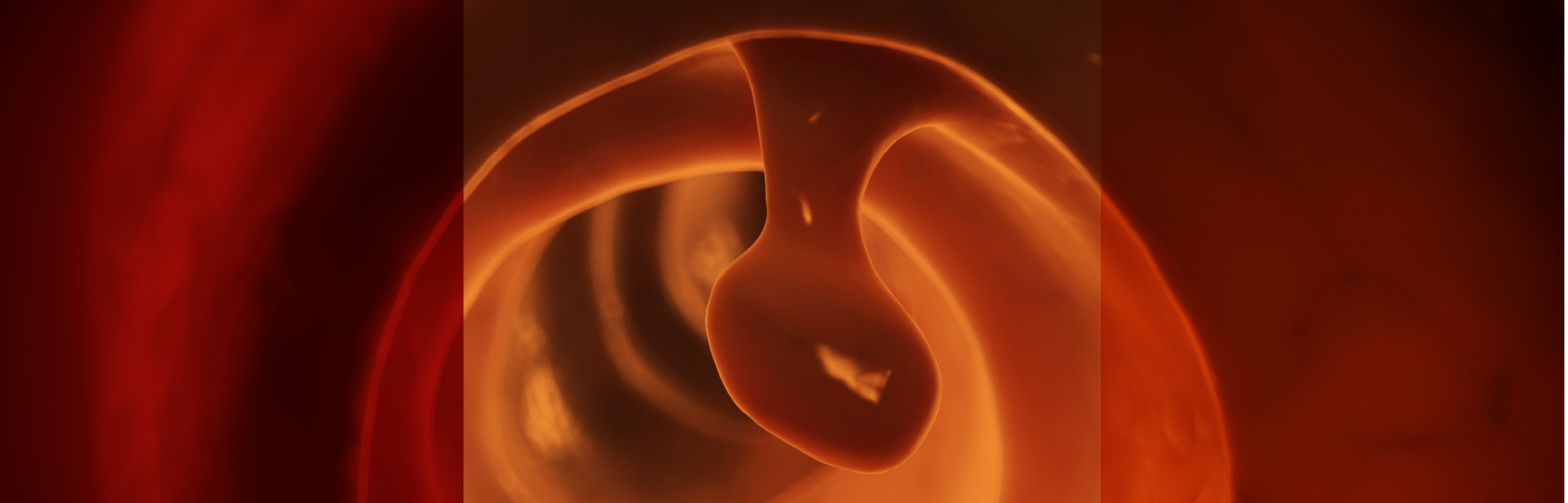
nd : non disponible; HR : hazard ratio; OR : odds ratio; RR : risque relatif.
Les résultats en caractères gras sont statistiquement significatifs.

De plus, cette étude montre une amélioration significative de la survie globale après la détection de la récurrence quand le régime de surveillance à haute intensité est appliqué (RR = 2,13 [IC 95 % : 1,24–3,67], $p < 0,05$) [761]. Le but de la surveillance après la résection curative d'un cancer colorectal est de repérer les lésions cancéreuses alors qu'il est encore possible de les traiter de façon chirurgicale. Une méta-analyse qui a compilé les résultats de neuf études a examiné la probabilité de procéder à une nouvelle résection curative lorsque les patients participent à un régime de surveillance à haute intensité ou à intensité normale. Toutes les études examinées confirment qu'un régime de surveillance à haute intensité permet d'augmenter la probabilité de détecter une récurrence qui peut être traitée par résection chirurgicale (RR = 2,1 [IC 95 % : 1,4–3,0], $p < 0,05$) [761].

Plusieurs essais cliniques *randomisés* et méta-analyses ont été réalisés dans le but d'évaluer si un régime de surveillance à haute intensité améliore le taux de survie globale après 5 ans suivant la résection chirurgicale [741, 744, 747, 762]. Les analyses statistiques des méta-analyses rapportent toutes une augmentation du taux de survie globale à 5 ans en faveur des régimes de surveillance à haute intensité [741, 744, 745, 747, 761]. Deux méta-analyses ont également montré qu'un régime de surveillance à haute intensité augmente la survie globale à 5 ans de 5 à 10 % [744, 747]. Tjandra et coll. ont démontré que la mesure des niveaux de CEA ($p = 0,0002$) et la coloscopie ($p = 0,04$) ont un impact significatif sur la réduction de la mortalité globale [747].

Les cinq méta-analyses présentées dans le tableau montrent une réduction significative du taux de mortalité globale quand les patients suivent un régime de surveillance à haute intensité. L'intensité du régime de surveillance ne semble pas toucher la mortalité spécifique au cancer colorectal. En effet, cinq études *randomisées* ont analysé cet aspect et la méta-analyse réalisée à partir de celles-ci ne révèle pas de différence statistiquement significative entre les régimes (RR = 0,91 [IC 95 % : 0,74–1,10], $p < 0,544$) [761]. La détection précoce des récurrences, un taux de réopération plus fréquent et un meilleur traitement des comorbidités en raison des visites plus fréquentes chez le médecin pourraient expliquer l'augmentation de la survie globale observée [763]. De plus, un régime de surveillance à haute intensité facilite le retour d'information sur les traitements au patient, il permet de repérer les complications plus rapidement, de donner un soutien psychologique plus fréquent et d'augmenter la qualité de vie des patients [764].

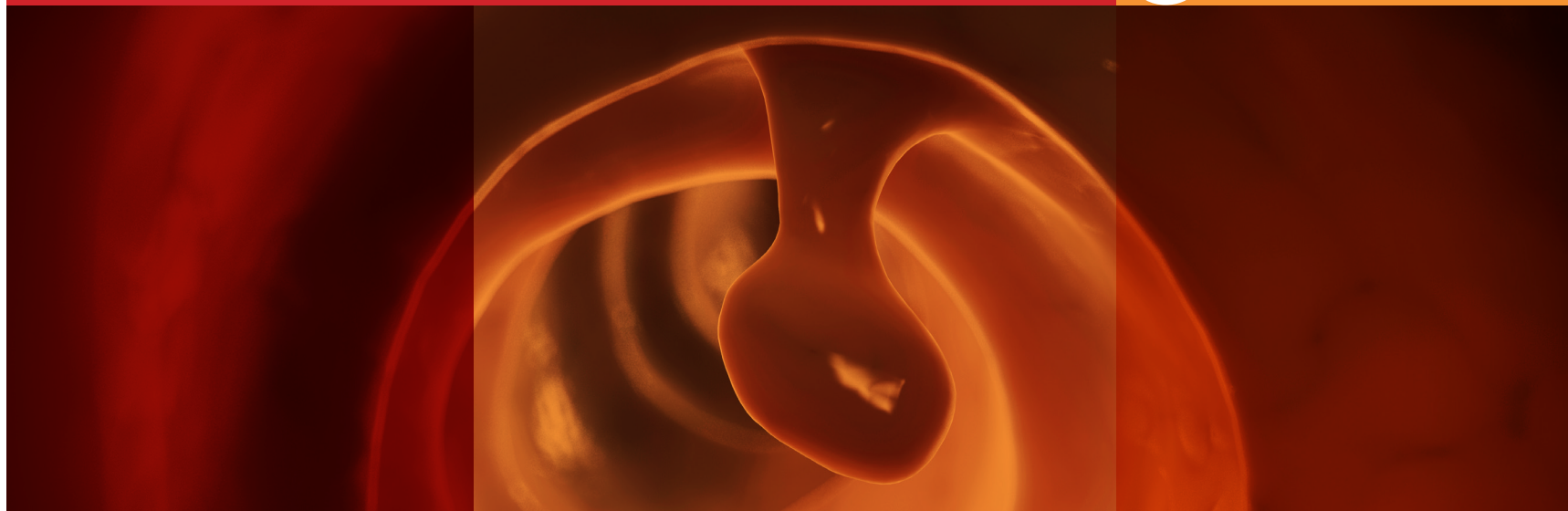
Les guides de pratique clinique recommandent la surveillance à haute intensité même si la modalité du programme contribuant le plus aux avantages procurés n'est pas connue (examen médical, tomodensitométrie, CEA, coloscopie) [3, 735, 736]. Des résultats d'essais cliniques *randomisés* à grande échelle sont attendus prochainement (GILDA [non enregistré sur ClinicalTrials.gov] et COLOFOL [NCT00225641]). Il est important de mentionner que la plupart des analyses faites ont colligé des données à partir de la fin des années 80 ou du début des années 90. Les résultats de plusieurs des études plus anciennes portent sur des méthodes qui ne reflètent que peu ou pas les pratiques actuelles [764].



PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE

.....

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



ANNEXE

RENCONTRE CONSENSUS (3 NOVEMBRE 2012)

Comité organisateur

D^r Réal Lapointe, chirurgien oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

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

D^{re} Carole Richard, chirurgienne oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^r Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne), membre du CEPO

D^{re} Geneviève Soucy, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^{re} Te Vuong, radio-oncologue, Hôpital général juif

Rédaction

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

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

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

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

Participants à la rencontre consensuelle

D^r Jamil Asselah, oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^{re} Francine Aubin, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^{re} Nathalie Aucoin, hématologue et oncologue médicale, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D^{re} Annie Beaudoin, gastro-entérologue, Hôtel-Dieu (CHUS de Sherbrooke)

D^r Patrice Beauregard, hématologue et oncologue médical, Hôpital Fleurimont (CHUS)

D^r André Bégin, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu (CHUS de Sherbrooke)

D^r Éric Bégin, chirurgien oncologue, Hôpital de Gatineau (CSSS de Gatineau)

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

M. Gino Boily, Ph. D., INESSS

⁶M. Jim Boulanger, Ph. D., INESSS

D^{re} Sonia Brisson, oncologue médicale, Hôpital de Gatineau (CSSS de Gatineau)

D^r Alexis Bujold, radio-oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Marie-Pierre Campeau, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Patrick Charlebois, chirurgien oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Prosanto Chaudhury, chirurgien oncologue, Hôpital Royal Victoria (CUSM)

⁶D^r Ghislain Cournoyer, hématologue et oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

⁶D^r Félix Couture, hématologue et oncologue médical, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Julio Faria, chirurgien oncologue, Hôpital général juif

⁶D^r Normand Gervais, chirurgien oncologue, Centre hospitalier régional du Grand-Portage (CSSS de Rivière-du-Loup)

D^{re} Marie-Hélène Girouard, chirurgienne oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)

⁶M^{me} Stéphanie Goulet, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

D^r Tarek Hijal, radio-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Phuoc Hai Huynh, chirurgien, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

⁶ Membre du CEPO

⁷ Membre du comité organisateur

D^r Jacques Jolivet, oncologue médical, Hôpital régional de Saint-Jérôme (CSSS de Saint-Jérôme)

⁶M^{me} Mélanie Kavanagh, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

D^r Neil Kopek, radio-oncologue, Hôpital général de Montréal (CUSM)

D^r Réal Lapointe, chirurgien oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^{re} Sophie Lavertu, radio-oncologue, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^{re} Caroline Lavoie, radio-oncologue, Hôpital-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Frédéric Lemay, gastro-entérologue, Hôpital-Dieu (CHUS)

^{6,7}D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, président du GEOQ

D^r Richard Létourneau, chirurgien oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^r Rasmy Loungnarath, chirurgien oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^r André-Guy Martin, radio-oncologue, Hôpital-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^{re} Nathalie McFadden, Hôpital-Dieu (CHUS de Sherbrooke)

⁶M^{me} Mélanie Morneau, M. Sc., MBA, Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

D^r Nghia Nguyen, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyne (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne)

⁶D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôpital-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^{re} Martine Périgny, anatomopathologiste, Hôpital-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Éric Poirier, chirurgien oncologue, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)

D^r Raghu Rajan, oncologue médical, Hôpital général de Montréal (CUSM)

⁷D^{re} Carole Richard, chirurgienne oncologue, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

^{6,7}D^r Benoit Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoyne (CSSS Champlain–Charles-Le Moyne)

⁷D^{re} Geneviève Soucy, anatomopathologiste, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^r Moustapha Tehfé, hématologue et oncologue médical, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^r Franck Vandenbroucke-Menu, Hôpital Saint-Luc (CHUM)

D^r Tsafrir Vanounou, chirurgien oncologue, Hôpital général juif

⁷D^{re} Te Vuong, radio-oncologue, Hôpital général juif

⁶ Membre du CEPO

⁷ Membre du comité organisateur

RÉVISION INTERNE ET ADOPTION

Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO)

Direction

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

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

M^{me} Mélanie Kavanagh, coordonnatrice jusqu'au 6 mai 2013, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

M^{me} Stéphanie Goulet, membre jusqu'au 6 mai 2013 et coordonnatrice depuis le 7 mai 2013, Ph. D., Direction québécoise de cancérologie (MSSS)

Membres

M^{me} Karine Almanric, pharmacienne, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

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

M. Philippe Bouchard, pharmacien, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

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

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

M^{me} Marie-Pascale Guay, pharmacienne, Hôpital général juif

D^{re} Rahima Jamal, hématologue et oncologue médicale, Hôpital Notre-Dame (CHUM)

D^{re} Julie Lemieux, hématologue et oncologue médicale, Hôpital du Saint-Sacrement (CHU de Québec)

D^r Bernard Lespérance, hématologue et oncologue médical, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, représentant du GEOQ

M^{me} Nathalie Letarte, pharmacienne, Hôpital Notre-Dame (CHUM), représentante du PGTM

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

D^r Jean-François Ouellet, chirurgien oncologue, Hôtel-Dieu de Québec (CHU de Québec)

D^r Gilles Pineau, responsable de l'Unité d'évaluation en cancérologie, INESSS

D^r Raghu Rajan, oncologue médical, CUSM

D^{re} Isabelle Roy, radio-oncologue, Hôpital de la Cité-de-la-Santé (CSSS de Laval)

D^r Benoît Samson, hématologue et oncologue médical, Hôpital Charles LeMoine (CSSS Champlain–Charles-Le Moine)

D^r Lucas Sidéris, chirurgien oncologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^r François Vincent, radio-oncologue, Pavillon Sainte-Marie (CSSS de Trois-Rivières)



RÉFÉRENCES

RÉFÉRENCES

1. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, Petrelli NJ, Ryan K, Schrag DH, Wong SL, Benson AB, 3rd. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013;31(35):4465-4470.
2. Anthony T, Simmang C, Hyman N, Buie D, Kim D, Cataldo P, Orsay C, Church J, Otchy D, Cohen J, Perry WB, Dunn G, Rafferty J, Ellis CN, Rakinic J, Fleshner P, Stahl T, Gregorcyk S, Ternent C, Kilkenny JW, 3rd, Whiteford M. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum* 2004;47(6):807-817.
3. Earle CRA, J. Sussman, A.E. Haynes, and A. Vafaei. Follow-up Care, Surveillance protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer. *Program in Evidence-based Care Practice Guideline* 2012;26-2.
4. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, Arnold D. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013;24 Suppl 6:vi64-72.
5. National Institute of Health and Excellence. Colorectal Cancer : the diagnosis and management of colorectal cancer, NICE clinical guideline 131. Consulté en ligne : <http://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf>. 2014.
6. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines); Colon Cancer. Version 2.2015 http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/coloncancer.pdf, consulté en ligne le 2 décembre 2014. 143 p.
7. Santé et Services Sociaux Québec <http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/santepub/cancer-colorectal/index.php> cld.
8. Collège des médecins du Québec hwwcofRmFGE-p, consulté le 28 décembre 2014.
9. Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014;20(22):6786-6808.
10. Geiger TM, Ricciardi R. Screening options and recommendations for colorectal cancer. *Clinics in colon and rectal surgery* 2009;22(4):209-217.
11. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, Dash C, Giardiello FM, Glick S, Johnson D, Johnson CD, Levin TR, Pickhardt PJ, Rex DK, Smith RA, Thorson A, Winawer SJ. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134(5):1570-1595.
12. American Cancer Society Ccpaed, <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003170-pdf.pdf>, 2014.
13. Bresalier RS. Early detection of and screening for colorectal neoplasia. *Gut and liver* 2009;3(2):69-80.
14. ColonCancerCheck CCS, <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=260208>, consulté le 7 janvier 2015.
15. Leddin DJ, Enns R, Hilsden R, Plourde V, Rabeneck L, Sadowski DC, Signh H. Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer: 2010. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2010;24(12):705-714.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colorectal Cancer Screening Version1.2014 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf c.
17. Agency for Healthcare Research and Quality TGTCPsRotUPTF.
18. Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Cokkinides V, Doroshenko M, Saslow D, Wender RC, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2014: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA: a cancer journal for clinicians* 2014;64(1):30-51.
19. Ganepola GA, Nizin J, Rutledge JR, Chang DH. Use of blood-based biomarkers for early diagnosis and surveillance of colorectal cancer. *World journal of gastrointestinal oncology* 2014;6(4):83-97.

RÉFÉRENCES

20. Carroll MR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clinical biochemistry* 2014;47(10-11):921-939.
21. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ, Snover DC, Schuman LM. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2000;343(22):1603-1607.
22. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, Church TR. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *The New England journal of medicine* 2013;369(12):1106-1114.
23. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whyne DK, Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 2012;61(7):1036-1040.
24. Lindholm E, Brevinge H, Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *The British journal of surgery* 2008;95(8):1029-1036.
25. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348(9040):1467-1471.
26. Konrad G. Dietary interventions for fecal occult blood test screening: systematic review of the literature. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 2010;56(3):229-238.
27. Lieberman D. Colorectal cancer screening: practice guidelines. *Digestive diseases* 2012;30 Suppl 2:34-38.
28. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, Verbeek AL, Jansen JB, Dekker E. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135(1):82-90.
29. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, Andreu M, Carballo F, Morillas JD, Hernandez C, Jover R, Montalvo I, Arenas J, Laredo E, Hernandez V, Iglesias F, Cid E, Zubizarreta R, Sala T, Ponce M, Andres M, Teruel G, Peris A, Roncales MP, Polo-Tomas M, Bessa X, Ferrer-Armengou O, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Perez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, de la Vega-Prieto M, Reyes-Melian JM, Cacho G, Diaz-Tasende J, Herreros-de-Tejada A, Poves C, Santander C, Gonzalez-Navarro A. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *The New England journal of medicine* 2012;366(8):697-706.
30. Portail Santé mieux-être du gouvernement du Québec Ddccc, <http://sante.gouv.qc.ca/programmes-et-mesures-daide/depistage-du-cancer-colorectal/>, consulté le 19 janvier 2015. 2014.
31. Lee JK, Liles EG, Bent S, Levin TR, Corley DA. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2014;160(3):171.
32. Holme O, Bretthauer M, Fretheim A, Odgaard-Jensen J, Hoff G. Flexible sigmoidoscopy versus faecal occult blood testing for colorectal cancer screening in asymptomatic individuals. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;9:CD009259.
33. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *The American journal of gastroenterology* 2008;103(6):1541-1549.
34. Institut National d'Excellence en Santé et en Services Sociaux (INESSS) TidrsodlsDdusdppdl. ETMIS 2012;8(13):17.
35. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *The New England journal of medicine* 2014;371(2):187-188.
36. Leddin D, Hunt R, Champion M, Cockeram A, Flook N, Gould M, Kim YI, Love J, Morgan D, Natsheh S, Sadowski D. Canadian Association of Gastroenterology and the Canadian Digestive Health Foundation: Guidelines on colon cancer screening. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* 2004;18(2):93-99.
37. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *The American journal of gastroenterology* 2009;104(3):739-750.
38. Johnson DA, Gurney MS, Volpe RJ, Jones DM, VanNess MM, Chobanian SJ, Avalos JC, Buck JL, Kooyman G, Cattau EL, Jr. A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *The American journal of gastroenterology* 1990;85(8):969-974.

RÉFÉRENCES

39. Lieberman DA, Rex DK, Winawer SJ, Giardiello FM, Johnson DA, Levin TR. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2012;143(3):844-857.
40. Lieberman D. Progress and challenges in colorectal cancer screening and surveillance. *Gastroenterology* 2010;138(6):2115-2126.
41. Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology* 2014;146(3):709-717.
42. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2009;7(7):770-775; quiz 711.
43. Burt RW, Cannon JA, David DS, Early DS, Ford JM, Giardiello FM, Halverson AL, Hamilton SR, Hampel H, Ismail MK, Jasperson K, Klapman JB, Lazenby AJ, Lynch PM, Mayer RJ, Ness RM, Provenzale D, Rao MS, Shike M, Steinbach G, Terdiman JP, Weinberg D, Dwyer M, Freedman-Cass D. Colorectal cancer screening. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2013;11(12):1538-1575.
44. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014;348:g2467.
45. Weinberg DS, Newschaffer CJ, Topham A. Risk for colorectal cancer after gynecologic cancer. *Annals of internal medicine* 1999;131(3):189-193.
46. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA* 2003;289(10):1288-1296.
47. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, Parkin DM, Wardle J, Duffy SW, Cuzick J. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375(9726):1624-1633.
48. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M, Andreoni B, Arrigoni A, Bisanti L, Casella C, Crosta C, Falcini F, Ferrero F, Giacomini A, Giuliani O, Santarelli A, Visioli CB, Zanetti R, Atkin WS, Senore C. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian Randomized Controlled Trial--SCORE. *Journal of the National Cancer Institute* 2011;103(17):1310-1322.
49. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, Bresalier R, Andriole GL, Buys SS, Crawford ED, Fouad MN, Isaacs C, Johnson CC, Reding DJ, O'Brien B, Carrick DM, Wright P, Riley TL, Purdue MP, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC, Berg CD. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *The New England journal of medicine* 2012;366(25):2345-2357.
50. Triantafyllou K, Viazis N, Tsiouris P, Zacharakis G, Kalantzis C, Karamanolis DG, Ladas SD. Colon capsule endoscopy is feasible to perform after incomplete colonoscopy and guides further workup in clinical practice. *Gastrointestinal endoscopy* 2014;79(2):307-316.
51. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P, Coron E, Gay G, Toth E, Riccioni ME, Carretero C, Charton JP, Van Gossum A, Wientjes CA, Sacher-Huvelin S, Delvaux M, Nemeth A, Petruzzello L, de Frias CP, Mayershofer R, Amininejad L, Dekker E, Galmiche JP, Frederic M, Johansson GW, Cesaro P, Costamagna G. Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy* 2011;74(3):581-589 e581.
52. Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, Yee J, Henderson J, Hatten P, Burdick S, Sanyal A, Rubin DT, Sterling M, Akerkar G, Bhutani MS, Binmoeller K, Garvie J, Bini EJ, McQuaid K, Foster WL, Thompson WM, Dachman A, Halvorsen R. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet* 2005;365(9456):305-311.
53. Johnson CD, Chen MH, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, Menias CO, Siewert B, Cheema JI, Obregon RG, Fidler JL, Zimmerman P, Horton KM, Coakley K, Iyer RB, Hara AK, Halvorsen RA, Jr., Casola G, Yee J, Herman BA, Burgart LJ, Limburg PJ. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *The New England journal of medicine* 2008;359(12):1207-1217.
54. préparée par Cathy Gosselin. AETMIS NI-2008-02:1-46. AdÉdTedMdleSAPdlcvdupoddccNi.

RÉFÉRENCES

55. Anderson JC, Shaw RD. Update on colon cancer screening: recent advances and observations in colorectal cancer screening. *Current gastroenterology reports* 2014;16(9):403.
56. Kim DH, Pickhardt PJ, Hanson ME, Hinshaw JL. CT colonography: performance and program outcome measures in an older screening population. *Radiology* 2010;254(2):493-500.
57. de Haan MC, van Gelder RE, Graser A, Bipat S, Stoker J. Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. *European radiology* 2011;21(8):1747-1763.
58. Sosna J, Morrin MM, Kruskal JB, Lavin PT, Rosen MP, Raptopoulos V. CT colonography of colorectal polyps: a metaanalysis. *AJR American journal of roentgenology* 2003;181(6):1593-1598.
59. Plumb AA, Halligan S, Pendse DA, Taylor SA, Mallett S. Sensitivity and specificity of CT colonography for the detection of colonic neoplasia after positive faecal occult blood testing: systematic review and meta-analysis. *European radiology* 2014;24(5):1049-1058.
60. Park SH, Lee SS, Choi EK, Kim SY, Yang SK, Kim JH, Ha HK. Flat colorectal neoplasms: definition, importance, and visualization on CT colonography. *AJR American journal of roentgenology* 2007;188(4):953-959.
61. Weinberg DS, Schoen RE. Screening for colorectal cancer. *Annals of internal medicine* 2014;160(9).
62. Rosman AS, Korsten MA. Meta-analysis comparing CT colonography, air contrast barium enema, and colonoscopy. *The American journal of medicine* 2007;120(3):203-210 e204.
63. Kang HP, Devine LJ, Piccoli AL, Seethala RR, Amin W, Parwani AV. Usefulness of a synoptic data tool for reporting of head and neck neoplasms based on the College of American Pathologists cancer checklists. *Am J Clin Pathol* 2009;132(4):521-530.
64. Mohanty SK, Piccoli AL, Devine LJ, Patel AA, William GC, Winters SB, Becich MJ, Parwani AV. Synoptic tool for reporting of hematological and lymphoid neoplasms based on World Health Organization classification and College of American Pathologists checklist. *BMC Cancer* 2007;7:144.
65. Srigley JR, McGowan T, Maclean A, Raby M, Ross J, Kramer S, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reporting: a population-based approach. *J Surg Oncol* 2009;99(8):517-524.
66. Lankshear S, Srigley J, McGowan T, Yurcan M, Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reports - so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137(11):1599-1602.
67. Beattie GC, McAdam TK, Elliott S, Sloan JM, Irwin ST. Improvement in quality of colorectal cancer pathology reporting with a standardized proforma--a comparative study. *Colorectal Dis* 2003;5(6):558-562.
68. Chan NG, Duggal A, Weir MM, Driman DK. Pathological reporting of colorectal cancer specimens: a retrospective survey in an academic Canadian pathology department. *Can J Surg* 2008;51(4):284-288.
69. Cross SS, Feeley KM, Angel CA. The effect of four interventions on the informational content of histopathology reports of resected colorectal carcinomas. *J Clin Pathol* 1998;51(6):481-482.
70. Zarbo RJ. Interinstitutional assessment of colorectal carcinoma surgical pathology report adequacy. A College of American Pathologists Q-Probes study of practice patterns from 532 laboratories and 15,940 reports. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116(11):1113-1119.
71. Rigby K, Brown SR, Lakin G, Balsitis M, Hosie KB. The use of a proforma improves colorectal cancer pathology reporting. *Ann R Coll Surg Engl* 1999;81(6):401-403.
72. College of American Pathologists (CAP). Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. 7e édition. Juin 2012. 32 pages.
73. Royal College of Pathologists (RCP). Dataset for colorectal cancer (2nd edition), Septembre 2007. 27 pages.
74. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 2.2015 Rectal Cancer. 122 pages. . 2014.

RÉFÉRENCES

75. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Kohne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479-2516.
76. Thésaurus national de cancérologie digestive. Cancer du rectum, 17 janvier 2012. <http://www.tncc.org/> Consulté en ligne le 18 septembre. .
77. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997;112(4):1096-1102.
78. Anwar MA, D'Souza F, Coulter R, Memon B, Khan IM, Memon MA. Outcome of acutely perforated colorectal cancers: experience of a single district general hospital. *Surg Oncol* 2006;15(2):91-96.
79. Badia JM, Sitges-Serra A, Pla J, Rague JM, Roqueta F, Sitges-Creus A. Perforation of colonic neoplasms. A review of 36 cases. *Int J Colorectal Dis* 1987;2(4):187-189.
80. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery* 2000;127(4):370-376.
81. Cheyrel N, Cortet M, Lepage C, Ortega-Debalon P, Faivre J, Bouvier AM. Incidence, patterns of failure, and prognosis of perforated colorectal cancers in a well-defined population. *Dis Colon Rectum* 2009;52(3):406-411.
82. Kyzer S, Begin LR, Gordon PH, Mitmaker B. The care of patients with colorectal polyps that contain invasive adenocarcinoma. Endoscopic polypectomy or colectomy? *Cancer* 1992;70(8):2044-2050.
83. Minamoto T, Mai M, Ogino T, Sawaguchi K, Ohta T, Fujimoto T, Takahashi Y. Early invasive colorectal carcinomas metastatic to the lymph node with attention to their nonpolypoid development. *Am J Gastroenterol* 1993;88(7):1035-1039.
84. Morson BC, Whiteway JE, Jones EA, Macrae FA, Williams CB. Histopathology and prognosis of malignant colorectal polyps treated by endoscopic polypectomy. *Gut* 1984;25(5):437-444.
85. Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR, Tatsuta S, Ohtsu N, Hiraga Y, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis. *J Gastroenterol* 1995;30(6):710-717.
86. Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem RR. Venous invasion may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28(4):413-417.
87. Egashira Y, Yoshida T, Hirata I, Hamamoto N, Akutagawa H, Takeshita A, Noda N, Kurisu Y, Shibayama Y. Analysis of pathological risk factors for lymph node metastasis of submucosal invasive colon cancer. *Mod Pathol* 2004;17(5):503-511.
88. Horn A, Dahl O, Morild I. Venous and neural invasion as predictors of recurrence in rectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34(9):798-804.
89. Inoue T, Mori M, Shimono R, Kuwano H, Sugimachi K. Vascular invasion of colorectal carcinoma readily visible with certain stains. *Dis Colon Rectum* 1992;35(1):34-39.
90. Knudsen JB, Nilsson T, Sprechler M, Johansen A, Christensen N. Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative survival of patients with resectable cancer of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1983;26(9):613-617.
91. Krasna MJ, Flancbaum L, Cody RP, Shneibaum S, Ben Ari G. Vascular and neural invasion in colorectal carcinoma. Incidence and prognostic significance. *Cancer* 1988;61(5):1018-1023.
92. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, Fujiya T, Kamiyama Y, Kakugawa Y, Mikuni J, Tateno H. Histologic features and clinical significance of venous invasion in colorectal carcinoma with hepatic metastasis. *Cancer* 1996;78(11):2313-2317.
93. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, Lefor AT, Yasuda Y. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009;33(11):1601-1607.
94. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, Kornprat P, Schlemmer A, Rehak P, Vieth M, Hoeffler G, Langner C. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer* 2012;118(3):628-638.
95. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol* 2006;15(2):71-78.

RÉFÉRENCES

96. Deans GT, Patterson CC, Parks TG, Spence RA, Heatley M, Moorehead RJ, Rowlands BJ. Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76(1):59-64.
97. Fujita S, Shimoda T, Yoshimura K, Yamamoto S, Akasu T, Moriya Y. Prospective evaluation of prognostic factors in patients with colorectal cancer undergoing curative resection. *J Surg Oncol* 2003;84(3):127-131.
98. Harrison JC, Dean PJ, el-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Hum Pathol* 1995;26(1):31-38.
99. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: the influence of blood vessel invasion. *J Clin Oncol* 1988;6(1):119-127.
100. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, Akiba S, Aikou T. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996;78(2):226-231.
101. Talbot IC, Ritchie S, Leighton M, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Invasion of veins by carcinoma of rectum: method of detection, histological features and significance. *Histopathology* 1981;5(2):141-163.
102. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. Spread of rectal cancer within veins. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg* 1981;141(1):15-17.
103. Talbot IC, Ritchie S, Leighton MH, Hughes AO, Bussey HJ, Morson BC. The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. *Br J Surg* 1980;67(6):439-442.
104. Tsuchiya A, Ando Y, Kikuchi Y, Kanazawa M, Sato H, Abe R. Venous invasion as a prognostic factor in colorectal cancer. *Surg Today* 1995;25(11):950-953.
105. Choi JY, Jung SA, Shim KN, Cho WY, Keum B, Byeon JS, Huh KC, Jang BI, Chang DK, Jung HY, Kong KA. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. *J Korean Med Sci* 2015;30(4):398-406.
106. Suh JH, Han KS, Kim BC, Hong CW, Sohn DK, Chang HJ, Kim MJ, Park SC, Park JW, Choi HS, Oh JH. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Endoscopy* 2012;44(6):590-595.
107. Akishima-Fukasawa Y, Ishikawa Y, Akasaka Y, Uzuki M, Inomata N, Yokoo T, Ishii R, Shimokawa R, Mukai K, Kiguchi H, Suzuki K, Fujiwara M, Ogata K, Niino H, Sugiura H, Ichinose A, Kuroda Y, Kuroda D, Ishii T. Histopathological predictors of regional lymph node metastasis at the invasive front in early colorectal cancer. *Histopathology* 2011;59(3):470-481.
108. Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, Shimoda T, Umemura S. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma. *Mod Pathol* 2010;23(8):1068-1072.
109. Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, Takeda J, Ohkura Y, Kawamata H, Kumamoto T, Ishiguro S, Kato Y, Shimoda T, Iwashita A, Ajioka Y, Watanabe H, Watanabe T, Muto T, Nagasako K. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study. *J Gastroenterol* 2004;39(6):534-543.
110. Son HJ, Song SY, Lee WY, Yang SS, Park SH, Yang MH, Yoon SH, Chun HK. Characteristics of early colorectal carcinoma with lymph node metastatic disease. *Hepatogastroenterology* 2008;55(85):1293-1297.
111. Sohn DK, Chang HJ, Park JW, Choi DH, Han KS, Hong CW, Jung KH, Kim DY, Lim SB, Choi HS, Jeong SY. Histopathological risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal carcinoma of pedunculated or semipedunculated type. *J Clin Pathol* 2007;60(8):912-915.
112. Tominaga K, Nakanishi Y, Nimura S, Yoshimura K, Sakai Y, Shimoda T. Predictive histopathologic factors for lymph node metastasis in patients with nonpedunculated submucosal invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 2005;48(1):92-100.
113. Okabe S, Shia J, Nash G, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple L, Sugihara K, Paty PB. Lymph node metastasis in T1 adenocarcinoma of the colon and rectum. *J Gastrointest Surg* 2004;8(8):1032-1039; discussion 1039-1040.
114. Shimomura T, Ishiguro S, Konishi H, Wakabayashi N, Mitsufuji S, Kasugai T, Manou M, Kodama T. New indication for endoscopic treatment of colorectal carcinoma with submucosal invasion. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(1):48-55.
115. Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, Larson DR. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2002;45(2):200-206.

RÉFÉRENCES

116. Sakuragi M, Togashi K, Konishi F, Koinuma K, Kawamura Y, Okada M, Nagai H. Predictive factors for lymph node metastasis in T1 stage colorectal carcinomas. *Dis Colon Rectum* 2003;46(12):1626-1632.
117. Alexander J, Watanabe T, Wu TT, Rashid A, Li S, Hamilton SR. Histopathological identification of colon cancer with microsatellite instability. *Am J Pathol* 2001;158(2):527-535.
118. Baxevasis CN, Papamichail M, Perez SA. Immune classification of colorectal cancer patients: impressive but how complete? *Expert Opin Biol Ther* 2013;13(4):517-526.
119. Rahir G, Moser M. Tumor microenvironment and lymphocyte infiltration. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(6):751-759.
120. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoue F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pages F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960-1964.
121. Comité consultatif en anatomopathologie. Protocole pour l'examen des spécimens provenant de patients atteints d'un carcinome primaire du côlon et du rectum. 2012. 34 pages.
122. Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, Todd IP. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology* 1986;10(5):437-459.
123. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):979-994.
124. Edge S, Byrd DR, Carducci, et al. (eds.) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2009.
125. Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* 2008;112(1):50-54.
126. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, Menestrina F, Viale G, Pelosi G. Pathological assessment of pericolonial tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* 2007;20(8):843-855.
127. Edge SB BD, Carducci MA, Compton CC., éd. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7e édition. New York : Springer-Verlag; 2009.
128. *Thésaurus national de cancérologie digestive*. Cancer du colon. 17 juillet 2011. <http://www.tncc.org/> Consulté en ligne le 18 septembre 2012.
129. Adam JJ, Mohamdee MO, Martin IG, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Dixon MF, Quirke P. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994;344(8924):707-711.
130. Ng IO, Luk IS, Yuen ST, Lau PW, Pritchett CJ, Ng M, Poon GP, Ho J. Surgical lateral clearance in resected rectal carcinomas. A multivariate analysis of clinicopathologic features. *Cancer* 1993;71(6):1972-1976.
131. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996-999.
132. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26(3):350-357.
133. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26(2):303-312.
134. Compton CC. Key issues in reporting common cancer specimens: problems in pathologic staging of colon cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130(3):318-324.
135. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemo-radiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Colorectal Dis* 2006;8(9):800-807.

RÉFÉRENCES

136. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, Ashford R, Harrison RA, Osborne M, Livingstone JI, MacDonald P, Mitchell IC, Meyrick-Thomas J, Northover JM, Windsor A, Novell R, Wallace M. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(3):745-752.
137. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, Abbott CR, Scott N, Finan PJ, Johnston D, Quirke P. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2002;235(4):449-457.
138. Arbmán G, Nilsson E, Hallböök O, Sjö Dahl R. Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83(3):375-379.
139. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JH, Leer JW, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-646.
140. Maslekar S, Sharma A, Macdonald A, Gunn J, Monson JR, Hartley JE. Mesorectal grades predict recurrences after curative resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2007;50(2):168-175.
141. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, Fuzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, Liersch T, Hohenberger W, Raab R, Sauer R, Wittekind C. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8688-8696.
142. Park YJ, Oh BR, Lim SW, Huh JW, Joo JK, Kim YJ, Kim HR. Clinical significance of tumor regression grade in rectal cancer with preoperative chemoradiotherapy. *J Korean Soc Coloproctol* 2010;26(4):279-286.
143. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, Micciche F, Ricci R, Morganti AG, Gambacorta MA, Maurizi F, Coco C. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(3):752-760.
144. Beddy D, Hyland JM, Winter DC, Lim C, White A, Moriarty M, Armstrong J, Fennelly D, Gibbons D, Sheahan K. A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3471-3477.
145. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rodel C, Kuo LJ, Calvo FA, Garcia-Aguilar J, Glynne-Jones R, Haustermans K, Mohiuddin M, Pucciarelli S, Small W, Jr, Suarez J, Theodoropoulos G, Biondo S, Beets-Tan RG, Beets GL. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11(9):835-844.
146. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, George C, Evans H, Tekkis P, Quirke P, Sebag-Montefiore D, Moran B, Heald R, Guthrie A, Bees N, Swift I, Pennert K, Brown G. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3753-3760.
147. Cooper HS. Pathologic issues in the treatment of endoscopically removed malignant colorectal polyps. *J Natl Compr Canc Netw* 2007;5(9):991-996.
148. Coverlizza S, Risio M, Ferrari A, Fenoglio-Preiser CM, Rossini FP. Colorectal adenomas containing invasive carcinoma. Pathologic assessment of lymph node metastatic potential. *Cancer* 1989;64(9):1937-1947.
149. Cooper HS, Deppisch LM, Gourley WK, Kahn EI, Lev R, Manley PN, Pascal RR, Qizilbash AH, Rickert RR, Silverman JF, et al. Endoscopically removed malignant colorectal polyps: clinicopathologic correlations. *Gastroenterology* 1995;108(6):1657-1665.
150. National Colorectal Cancer Screening Network. Classification of benign polyps. Pathology working group report, juin 2011. 2012. 23 p.
151. Greenson JK, Isenhardt CE, Rice R, Mojzsisik C, Houchens D, Martin EW, Jr. Identification of occult micrometastases in pericolic lymph nodes of Duke's B colorectal cancer patients using monoclonal antibodies against cytokeratin and CC49. Correlation with long-term survival. *Cancer* 1994;73(3):563-569.
152. Jeffers MD, O'Dowd GM, Mulcahy H, Stagg M, O'Donoghue DP, Toner M. The prognostic significance of immunohistochemically detected lymph node micrometastases in colorectal carcinoma. *J Pathol* 1994;172(2):183-187.
153. Rosenberg R, Hoos A, Mueller J, Baier P, Stricker D, Werner M, Nekarda H, Siewert JR. Prognostic significance of cytokeratin-20 reverse transcriptase polymerase chain reaction in lymph nodes of node-negative colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20(4):1049-1055.

RÉFÉRENCES

154. Rahbari NN, Bork U, Motschall E, Thorlund K, Buchler MW, Koch M, Weitz J. Molecular detection of tumor cells in regional lymph nodes is associated with disease recurrence and poor survival in node-negative colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(1):60-70.
155. Hermanek P, Hutter RV, Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86(12):2668-2673.
156. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, Frankel W, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Compton CC. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(10):1539-1551.
157. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol* 2012;3(3):153-173.
158. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Mander BJ, Bissett IP, Newland RC. Surgical technique and survival in patients having a curative resection for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):860-866.
159. Chapuis PH, Dent OF, Bokey EL, Newland RC, Sinclair G. Adverse histopathological findings as a guide to patient management after curative resection of node-positive colonic cancer. *Br J Surg* 2004;91(3):349-354.
160. Newland RC, Dent OF, Chapuis PH, Bokey L. Survival after curative resection of lymph node negative colorectal carcinoma. A prospective study of 910 patients. *Cancer* 1995;76(4):564-571.
161. Newland RC, Dent OF, Lyttle MN, Chapuis PH, Bokey EL. Pathologic determinants of survival associated with colorectal cancer with lymph node metastases. A multivariate analysis of 579 patients. *Cancer* 1994;73(8):2076-2082.
162. Walker KG, Bell SW, Rickard MJ, Mehanna D, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic leakage is predictive of diminished survival after potentially curative resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 2004;240(2):255-259.
163. Keshava A, Chapuis PH, Chan C, Lin BP, Bokey EL, Dent OF. The significance of involvement of a free serosal surface for recurrence and survival following resection of clinicopathological stage B and C rectal cancer. *Colorectal Dis* 2007;9(7):609-618.
164. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2005;48(6):1161-1168.
165. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Dig Dis* 1999;17(2):67-79.
166. Compton CC. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the colon and rectum, excluding carcinoid tumors, lymphomas, sarcomas, and tumors of the vermiform appendix: a basis for checklists. *Cancer Committee. Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):1016-1025.
167. Jass JR. Primary colorectal signet-ring cell carcinoma. *ANZ J Surg* 2001;71(12):699.
168. Nissan A, Guillem JG, Paty PB, Wong WD, Cohen AM. Signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum: a matched control study. *Dis Colon Rectum* 1999;42(9):1176-1180.
169. Ooi BS, Ho YH, Eu KW, Seow Choen F. Primary colorectal signet-ring cell carcinoma in Singapore. *ANZ J Surg* 2001;71(12):703-706.
170. Psathakis D, Schiedeck TH, Krug F, Oevermann E, Kujath P, Bruch HP. Ordinary colorectal adenocarcinoma vs. primary colorectal signet-ring cell carcinoma: study matched for age, gender, grade, and stage. *Dis Colon Rectum* 1999;42(12):1618-1625.
171. Secco GB, Fardelli R, Campora E, Lapertosa G, Gentile R, Zoli S, Prior C. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* 1994;51(1):30-34.
172. Chew MH, Yeo SA, Ng ZP, Lim KH, Koh PK, Ng KH, Eu KW. Critical analysis of mucin and signet ring cell as prognostic factors in an Asian population of 2,764 sporadic colorectal cancers. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(10):1221-1229.
173. Scartozzi M, Giampieri R, Aprile G, Iacono D, Santini D, dell'Aquila E, Silvestris N, Gnoni A, Bonotto M, Puzzoni M, Demurtas L, Cascinu S. The distinctive molecular, pathological and clinical characteristics of BRAF-mutant colorectal tumors. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15(8):979-987.
174. Funkhouser WK, Jr., Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, Nowak JA. Relevance, pathogenesis, and testing algorithm for mismatch repair-defective colorectal carcinomas: a report of the association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2012;14(2):91-103.

RÉFÉRENCES

175. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, Jewell SD, Mayer RJ, Goldberg RM, Saltz LB, Warren RS, Redston M. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1814-1821.
176. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ, Foster NR, Kabat BF, Goldberg R, Shepherd L, Windschitl HE, Thibodeau SN. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(11):3408-3415.
177. Halling KC, French AJ, McDonnell SK, Burgart LJ, Schaid DJ, Peterson BJ, Moon-Tasson L, Mahoney MR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Witzig TE, Farr GH, Jr., Goldberg RM, Thibodeau SN. Microsatellite instability and 8p allelic imbalance in stage B2 and C colorectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1295-1303.
178. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, Allegra CJ. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25(7):767-772.
179. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):247-257.
180. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, French AJ, Laurie JA, Goldberg RM, Thibodeau SN, Witzig TE. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 2006;131(3):729-737.
181. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, Benson AB, 3rd, Hamilton SR. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344(16):1196-1206.
182. Westra JL, Schaapveld M, Hollema H, de Boer JP, Kraak MM, de Jong D, ter Elst A, Mulder NH, Buys CH, Hofstra RM, Plukker JT. Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5635-5643.
183. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3219-3226.
184. You JF, Hsieh LL, Changchien CR, Chen JS, Chen JR, Chiang JM, Yeh CY, Hsieh PS, Fan CW, Liu CT, Tang R. Inverse effects of mucin on survival of matched hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006;12(14 Pt 1):4244-4250.
185. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, Walsh-Vockley C, Petersen GM, Walsh MD, Leggett BA, Young JP, Barker MA, Jass JR, Hopper J, Gallinger S, Bapat B, Redston M, Thibodeau SN. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002;20(4):1043-1048.
186. Hall G, Clarkson A, Shi A, Langford E, Leung H, Eckstein RP, Gill AJ. Immunohistochemistry for PMS2 and MSH6 alone can replace a four antibody panel for mismatch repair deficiency screening in colorectal adenocarcinoma. *Pathology* 2010;42(5):409-413.
187. Shia J, Tang LH, Vakiani E, Guillem JG, Stadler ZK, Soslow RA, Katabi N, Weiser MR, Paty PB, Temple LK, Nash GM, Wong WD, Offit K, Klimstra DS. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: a 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol* 2009;33(11):1639-1645.
188. Barnetson RA, Tenesa A, Farrington SM, Nicholl ID, Cetnarskyj R, Porteous ME, Campbell H, Dunlop MG. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer. *N Engl J Med* 2006;354(26):2751-2763.
189. Southey MC, Jenkins MA, Mead L, Whitty J, Trivett M, Tesoriero AA, Smith LD, Jennings K, Grubb G, Royce SG, Walsh MD, Barker MA, Young JP, Jass JR, St John DJ, Macrae FA, Giles GG, Hopper JL. Use of molecular tumor characteristics to prioritize mismatch repair gene testing in early-onset colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6524-6532.
190. Suraweera N, Duval A, Reperant M, Vaury C, Furlan D, Leroy K, Seruca R, Iacopetta B, Hamelin R. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology* 2002;123(6):1804-1811.

RÉFÉRENCES

191. Zhang L. Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing for screening colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Part II. The utility of microsatellite instability testing. *J Mol Diagn* 2008;10(4):301-307.
192. Deschoolmeester V, Baay M, Wuyts W, Van Marck E, Van Damme N, Vermeulen P, Lukaszuk K, Lardon F, Vermorken JB. Detection of microsatellite instability in colorectal cancer using an alternative multiplex assay of quasi-monomorphic mononucleotide markers. *J Mol Diagn* 2008;10(2):154-159.
193. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58(22):5248-5257.
194. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):261-268.
195. Marcus VA, Madlensky L, Gryfe R, Kim H, So K, Millar A, Temple LK, Hsieh E, Hiruki T, Narod S, Bapat BV, Gallinger S, Redston M. Immunohistochemistry for hMLH1 and hMSH2: a practical test for DNA mismatch repair-deficient tumors. *Am J Surg Pathol* 1999;23(10):1248-1255.
196. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, Cunningham JM, Tester DJ, Lindor NM, Moslein G, Baker SM, Liskay RM, Burgart LJ, Honchel R, Halling KC. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996;56(21):4836-4840.
197. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(4):337-345.
198. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1201-1208.
199. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-1664.
200. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, Ychou M, Bouche O, Landi B, Louvet C, Andre T, Bibeau F, Diebold MD, Rougier P, Ducreux M, Tomasic G, Emile JF, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26(3):374-379.
201. Linardou H, Dahabreh IJ, Kanaklopiti D, Siannis F, Bafaloukos D, Kosmidis P, Papadimitriou CA, Murray S. Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2008;9(10):962-972.
202. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, Patterson SD, Chang DD. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-1634.
203. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, Dietrich D, Biesmans B, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Van Cutsem E, Bosman F. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol* 2010;28(3):466-474.
204. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zabel A, Celik I, Schlichting M, Koralewski P. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535-1546.

RÉFÉRENCES

205. Bengala C, Bettelli S, Bertolini F, Salvi S, Chiara S, Sonaglio C, Losi L, Bigiani N, Sartori G, Dealis C, Malavasi N, D'Amico R, Luppi G, Gatteschi B, Maiorana A, Conte PF. Epidermal growth factor receptor gene copy number, K-ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5-FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(3):469-474.
206. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, Simes RJ, Chalchal H, Shapiro JD, Robitaille S, Price TJ, Shepherd L, Au HJ, Langer C, Moore MJ, Zalberg JR. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359(17):1757-1765.
207. Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011;154(1):37-49.
208. Wong NA, Gonzalez D, Salto-Tellez M, Butler R, Diaz-Cano SJ, Ilyas M, Newman W, Shaw E, Tanieri P, Walsh SV. RAS testing of colorectal carcinoma-a guidance document from the Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Group. *J Clin Pathol* 2014;67(9):751-757.
209. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015;26(1):13-21.
210. Bokemeyer C, Ciardiello F et al.,. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in OPUS study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFOX4 with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32: abstr 3505.
211. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Mitchell JK, Madi A, Jasani B, James MD, Bridgewater J, Kennedy MJ, Claes B, Lambrechts D, Kaplan R, Cheadle JP. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011;377(9783):2103-2114.
212. Ciardiello F, Kohne CH et al.,. Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL study patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. *J Clin Oncol* 2014; 32: abstr 3506.
213. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023-1034.
214. Peeters M, Price TJ et al.,. Analysis of KRAS/NRAS mutations in phase 3 study 20050181 of panitumumab (pmab) plus FOLFIRI versus FOLFIRI for secondline treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32:abstr LBA387.
215. Peeters M, Douillard JY, Van Cutsem E, Siena S, Zhang K, Williams R, Wiezorek J. Mutant KRAS codon 12 and 13 alleles in patients with metastatic colorectal cancer: assessment as prognostic and predictive biomarkers of response to panitumumab. *J Clin Oncol* 2013;31(6):759-765.
216. Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, Lowe C, Seligmann JF, Wadsley J, Maisey N, Chau I, Hill M, Dawson L, Falk S, O'Callaghan A, Benstead K, Chambers P, Oliver A, Marshall H, Napp V, Quirke P. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology* 2013;14(8):749-759.
217. Patterson SD, Siena S et al.,. Comprehensive analysis of KRAS and NRAS mutations as predictive biomarkers for single agent panitumumab (pmab) response in a randomized, phase III metastatic colorectal cancer (mCRC) study (20020408). *J Clin Oncol* 2013; 31: abstr 3617.
218. Stintzing S, Rossini L et al.,. Mutations within the EGFR signaling pathway: influence on efficacy in FIRE-3-A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *J Clin Oncol* 2014; 32:abstr 445.

RÉFÉRENCES

219. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR, Yu H, Oliner KS, Go WY. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2240-2247.
220. Karthaus M SL, Rivera F et al., . Updated overall survival (OS) analysis of novel predictive KRAS/ NRAS mutations beyond KRAS exon 2 in PEAK: A 1st-line phase 2 study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2013; 49: S516.
221. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii1-9.
222. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 3.2012 Colon Cancer. 17 janvier 2012. 101 pages. .
223. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 3.2013 Rectal Cancer. 17 janvier 2013. 85 pages. .
224. Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, McAllister PK, Morton RF, Schilsky RL. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2091-2096.
225. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster S, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-954.
226. Erhardt P, Schremser EJ, Cooper GM. B-Raf inhibits programmed cell death downstream of cytochrome c release from mitochondria by activating the MEK/Erk pathway. *Mol Cell Biol* 1999;19(8):5308-5315.
227. Preto A, Figueiredo J, Velho S, Ribeiro AS, Soares P, Oliveira C, Seruca R. BRAF provides proliferation and survival signals in MSI colorectal carcinoma cells displaying BRAF(V600E) but not KRAS mutations. *J Pathol* 2008;214(3):320-327.
228. Van Cutsem E, Bajetta E, Valle J, Kohne CH, Hecht JR, Moore M, Germond C, Berg W, Chen BL, Jalava T, Lebowitz D, Meinhardt G, Laurent D, Lin E. Randomized, placebo-controlled, phase III study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without PTK787/ZK 222584 in patients with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2004-2010.
229. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15(12):e711-718.
230. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, Agarwal A, Maru DM, Sieber O, Desai J. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117(20):4623-4632.
231. De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilas G, Kalogeras KT, Kotoula V, Papamichael D, Laurent-Puig P, Penault-Llorca F, Rougier P, Vincenzi B, Santini D, Tonini G, Cappuzzo F, Frattini M, Molinari F, Saletti P, De Dosso S, Martini M, Bardelli A, Siena S, Sartore-Bianchi A, Tabernero J, Macarulla T, Di Fiore F, Gangloff AO, Ciardiello F, Pfeiffer P, Qvortrup C, Hansen TP, Van Cutsem E, Piessevaux H, Lambrechts D, Delorenzi M, Tejpar S. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(8):753-762.
232. Koinuma K, Shitoh K, Miyakura Y, Furukawa T, Yamashita Y, Ota J, Ohki R, Choi YL, Wada T, Konishi F, Nagai H, Mano H. Mutations of BRAF are associated with extensive hMLH1 promoter methylation in sporadic colorectal carcinomas. *Int J Cancer* 2004;108(2):237-242.

RÉFÉRENCES

233. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* 2002;418(6901):934.
234. De Stefano A, Carlomagno C. Beyond KRAS: Predictive factors of the efficacy of anti-EGFR monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG* 2014;20(29):9732-9743.
235. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, Sorich MJ. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(12):1888-1894.
236. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pinter T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(14):1408-1417.
237. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, van Groeningen CJ, Sinnige HA, Richel DJ, Voest EE, Dijkstra JR, Vink-Borger ME, Antonini NF, Mol L, van Krieken JH, Dalesio O, Punt CJ. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360(6):563-572.
238. Tol J, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;361(1):98-99.
239. Karapetis CS, Jonker D, Daneshmand M, Hanson JE, O'Callaghan CJ, Marginean C, Zalberg JR, Simes J, Moore MJ, Tebbutt NC, Price TJ, Shapiro JD, Pavlakis N, Gibbs P, Van Hazel GA, Lee U, Haq R, Virk S, Tu D, Lorimer IA. PIK3CA, BRAF, and PTEN status and benefit from cetuximab in the treatment of advanced colorectal cancer--results from NCIC CTG/AGITG CO.17. *Clin Cancer Res* 2014;20(3):744-753.
240. Smith CG, Fisher D, Claes B, Maughan TS, Idziaszczyk S, Peuteman G, Harris R, James MD, Meade A, Jasani B, Adams RA, Kenny S, Kaplan R, Lambrechts D, Cheadle JP. Somatic profiling of the epidermal growth factor receptor pathway in tumors from patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy +/- cetuximab. *Clin Cancer Res* 2013;19(15):4104-4113.
241. Capper D, Preusser M, Habel A, Sahm F, Ackermann U, Schindler G, Pusch S, Mechttersheimer G, Zentgraf H, von Deimling A. Assessment of BRAF V600E mutation status by immunohistochemistry with a mutation-specific monoclonal antibody. *Acta Neuropathol* 2011;122(1):11-19.
242. Roskoski R, Jr. RAF protein-serine/threonine kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;399(3):313-317.
243. Samowitz WS, Sweeney C, Herrick J, Albertsen H, Levin TR, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. *Cancer Res* 2005;65(14):6063-6069.
244. Saridaki Z, Papadatos-Pastos D, Tzardi M, Mavroudis D, Bairaktari E, Arvanity H, Stathopoulos E, Georgoulas V, Souglakos J. BRAF mutations, microsatellite instability status and cyclin D1 expression predict metastatic colorectal patients' outcome. *Br J Cancer* 2010;102(12):1762-1768.
245. Thiel A, Heinonen M, Kantonen J, Gylling A, Lahtinen L, Korhonen M, Kytola S, Mecklin JP, Orpana A, Peltomaki P, Ristimäki A. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Virchows Arch* 2013;463(5):613-621.
246. Toon CW, Walsh MD, Chou A, Capper D, Clarkson A, Sioson L, Clarke S, Mead S, Walters RJ, Clendenning M, Rosty C, Young JP, Win AK, Hopper JL, Crook A, von Deimling A, Jenkins MA, Buchanan DD, Gill AJ. BRAFV600E immunohistochemistry facilitates universal screening of colorectal cancers for Lynch syndrome. *Am J Surg Pathol* 2013;37(10):1592-1602.
247. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, Kang GH, Widschwendter M, Weener D, Buchanan D, Koh H, Simms L, Barker M, Leggett B, Levine J, Kim M, French AJ, Thibodeau SN, Jass J, Haile R, Laird PW. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006;38(7):787-793.
248. Lagerstedt Robinson K, Liu T, Vandrovцова J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Peltomäki P, Kolodner RD, Nilbert M, Lindblom A. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):291-299.

RÉFÉRENCES

249. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007;18(2):299-304.
250. Blazer DG, 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5344-5351.
251. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Jr., Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P, Linehan DC. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998;227(4):566-571.
252. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759-766.
253. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008;248(4):626-637.
254. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309-318; discussion 318-321.
255. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery* 2008;143(3):384-393.
256. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241(5):715-722, discussion 722-714.
257. Steele G, Jr., Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991;9(7):1105-1112.
258. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, Maclean BJ, Foster JH, Daly JM, Fitzherbert D, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986;100(2):278-284.
259. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg* 2002;137(7):833-840.
260. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, Korita PV, Akazawa K, Ajioka Y, Hatakeyama K. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008;15(9):2472-2481.
261. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gonen M, Weiser MR, Paty PB, Kingham TP, Allen PJ, De Matteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica MI. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):148-154.
262. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009;302(21):2338-2344.
263. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(9):1287-1294.
264. Abengozar M, Fernandez-Acenero MJ, Chaves S, Celdran A. Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis. *Pathol Res Pract* 2012;208(4):235-239.

RÉFÉRENCES

265. Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Performance diagnostique des techniques d'imagerie utilisées pour la stadification locorégionale préchirurgicale du cancer du rectum - Revue systématique. (2007). http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/AETMIS/Rapports/Cancer/2007_07_res_fr.pdf. Consulté en ligne le 29 novembre 2012. 12 pages.
266. Trakarnsanga A, Ithimakin S, Weiser MR. Treatment of locally advanced rectal cancer: Controversies and questions. *World J Gastroenterol* 2012;18(39):5521-5532.
267. Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993;36(2):200-205.
268. Beets-Tan RG, Beets GL. Local staging of rectal cancer: a review of imaging. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(5):1012-1019.
269. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 2007;243(1):132-139.
270. Beets-Tan RG, Beets GL, Vliegen RF, Kessels AG, Van Boven H, De Bruine A, von Meyenfildt MF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357(9255):497-504.
271. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, Dallimore NS, Bourne MW, Williams GT. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90(3):355-364.
272. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ* 2006;333(7572):779.
273. Wang C, Zhou Z, Wang Z, Zheng Y, Zhao G, Yu Y, Cheng Z, Chen D, Liu W. Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390(4):312-318.
274. Dworak O. Number and size of lymph nodes and node metastases in rectal carcinomas. *Surg Endosc* 1989;3(2):96-99.
275. Spiegle G, Leon-Carlyle M, Schmocker S, Fruitman M, Milot L, Gagliardi AR, Smith AJ, McLeod RS, Kennedy ED. Development of a synoptic MRI report for primary rectal cancer. *Implement Sci* 2009;4:79.
276. Cancer Care Ontario. User's Guide for the Synoptic MRI Report for Rectal Cancer. 2011. <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=133269>, Consulté en ligne le 15 novembre 2012. 22 pages. .
277. Weber GF, Rosenberg R, Murphy JE, Meyer zum Buschenfelde C, Friess H. Multimodal treatment strategies for locally advanced rectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(4):481-494.
278. Chan K, Welch S, Walker-Dilks C, Raifu A. Evidence-based guideline recommendations on the use of positron emission tomography imaging in colorectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24(4):232-249.
279. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, Martus P, Tschmelitsch J, Hager E, Hess CF, Karstens JH, Liersch T, Schmidberger H, Raab R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-1740.
280. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, Becker H, Raab HR, Villanueva MT, Witzigmann H, Wittekind C, Beissbarth T, Rodel C. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1926-1933.
281. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373(9666):811-820.
282. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EK, Putter H, Wiggers T, Rutten H, Pahlman L, Glimelius B, Leer JW, van de Velde CJ. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246(5):693-701.

RÉFÉRENCES

283. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kranenbarg EM, Putter H, Wiggers T, Rutten HJ, Pahlman L, Glimelius B, van de Velde CJ. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011;12(6):575-582.
284. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(11):1114-1123.
285. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Briffaux A, Collette L. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5620-5627.
286. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouche O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, Untereiner M, Leduc B, Francois E, Maurel J, Seitz JF, Buecher B, Mackiewicz R, Ducreux M, Bedenne L. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006;24(28):4620-4625.
287. Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, Gonen M, Hollywood E, Cercek A, Reidy-Lagunes DL, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG, Temple LK, Paty PB, Saltz LB. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial. *J Clin Oncol* 2014;32(6):513-518.
288. Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, Oledzki J, Bebenek M, Kryj M. Postoperative complications in patients irradiated pre-operatively for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs chemoradiation. *Colorectal Dis* 2005;7(4):410-416.
289. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93(10):1215-1223.
290. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Pudelko M, Kryj M, Oledzki J, Szmeja J, Sluszniaik J, Serkies K, Kladny J, Pamucka M, Kukulowicz P. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72(1):15-24.
291. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoapanu C, Zalberg J, Mackay J. Randomized Trial of Short-Course Radiotherapy Versus Long-Course Chemoradiation Comparing Rates of Local Recurrence in Patients With T3 Rectal Cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012.
292. Pietrzak L, Bujko K, Nowacki MP, Kepka L, Oledzki J, Rutkowski A, Szmeja J, Kladny J, Dymekci D, Wieczorek A, Pawlak M, Lesniak T, Kowalska T, Richter P. Quality of life, anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial. *Radiother Oncol* 2007;84(3):217-225.
293. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, Vignal J, Grandjean JP, Partensky C, Souquet JC, Adeleine P, Gerard JP. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2396.
294. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, Fazio VW. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg* 2009;250(4):582-589.
295. Tulchinsky H, Shmueli E, Figer A, Klausner JM, Rabau M. An interval >7 weeks between neoadjuvant therapy and surgery improves pathologic complete response and disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2661-2667.
296. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pahlman L, Glimelius B, Martling A. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97(4):580-587.

RÉFÉRENCES

297. Pettersson D, Lorinc E, Holm T, Iversen H, Cedermark B, Glimelius B, Martling A. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer. *Br J Surg* 2015;102(8):972-978; discussion 978.
298. Glimelius B, Tiet E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi81-88.
299. (SIGN) SIGN: Diagnosis and management of colorectal cancer. In.; 2011.
300. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer. www.nice.org.uk 2014.
301. Thésaurus national de cancérologie digestive. Cancer du rectum. www.tncc.org/ 2013.
302. Hayden DM, Jakate S, Pinzon MC, Giusto D, Francescatti AB, Brand MI, Saclarides TJ. Tumor scatter after neoadjuvant therapy for rectal cancer: are we dealing with an invisible margin? *Dis Colon Rectum* 2012;55(12):1206-1212.
303. Qu XD, Chen CS, Wang JH, Yan ZP, Chen JM, Gong GQ, Liu QX, Luo JJ, Liu LX, Liu R, Qian S. The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2012;12:263.
304. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Muller L, Link H, Moehler M, Kettner E, Fritz E, Hieber U, Lindemann HW, Grunewald M, Kremers S, Constantin C, Hipp M, Hartung G, Gencer D, Kienle P, Burkholder I, Hochhaus A. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(6):579-588.
305. Roh MS, Yothers MJ, O'Connell MJ, et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. 2011 ASCO Annual Meeting 2011.
306. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, Petrelli NJ, Allegra CJ, Sharif S, Pitot HC, Shields AF, Landry JC, Ryan DP, Parda DS, Mohiuddin M, Arora A, Evans LS, Bahary N, Soori GS, Eakle J, Robertson JM, Moore DF, Jr., Mullane MR, Marchello BT, Ward PJ, Wozniak TF, Roh MS, Yothers G, Wolmark N. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1927-1934.
307. Rodel C, Liersch T, Becker H, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Graeven U, Arnold D, Lang-Welzenbach M, Raab HR, Sulberg H, Wittekind C, Potapov S, Staib L, Hess C, Weigang-Kohler K, Grabenbauer GG, Hoffmanns H, Lindemann F, Schlenska-Lange A, Folprecht G, Sauer R. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):679-687.
308. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, Pinto C, Cordio S, Rosati G, Artale S, Tagliagambe A, Ambrosini G, Rosetti P, Bonetti A, Negru ME, Tronconi MC, Luppi G, Silvano G, Corsi DC, Bochicchio AM, Chiauloni G, Gallo M, Boni L. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2773-2780.
309. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, Martel-Laffay I, Hennequin C, Etienne PL, Vendrely V, Francois E, de La Roche G, Bouche O, Mirabel X, Denis B, Mineur L, Berdah JF, Mahe MA, Becouarn Y, Dupuis O, Lledo G, Montoto-Grillot C, Conroy T. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28(10):1638-1644.
310. Bockbrader M, Kim E. Role of intensity-modulated radiation therapy in gastrointestinal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(5):637-647.
311. Arbea L, Ramos LI, Martinez-Monge R, Moreno M, Aristu J. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) vs. 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in locally advanced rectal cancer (LARC): dosimetric comparison and clinical implications. *Radiat Oncol* 2010;5:17.
312. Nuytens JJ, Robertson JM, Yan D, Martinez A. The influence of small bowel motion on both a conventional three-field and intensity modulated radiation therapy (IMRT) for rectal cancer. *Cancer Radiother* 2004;8(5):297-304.
313. Li JL, Ji JF, Cai Y, Li XF, Li YH, Wu H, Xu B, Dou FY, Li ZY, Bu ZD, Wu AW, Tham IW. Preoperative concomitant boost intensity-modulated radiotherapy with oral capecitabine in locally advanced mid-low rectal cancer: a phase II trial. *Radiation Oncol* 2012;102(1):4-9.

RÉFÉRENCES

314. Hernando-Requejo O, Lopez M, Cubillo A, Rodriguez A, Ciervide R, Valero J, Sanchez E, Garcia-Aranda M, Rodriguez J, Potdevin G, Rubio C. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation. *Strahlenther Onkol* 2014;190(6):515-520.
315. Arbea L, Martinez-Monge R, Diaz-Gonzalez JA, Moreno M, Rodriguez J, Hernandez JL, Sola JJ, Ramos LI, Subtil JC, Nunez J, Chopitea A, Cambeiro M, Gaztanaga M, Garcia-Foncillas J, Aristu J. Four-week neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy with concurrent capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer patients: a validation phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(2):587-593.
316. Samuelian JM, Callister MD, Ashman JB, Young-Fadok TM, Borad MJ, Gunderson LL. Reduced acute bowel toxicity in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(5):1981-1987.
317. Vuong T, Devic S, Podgorsak E. High dose rate endorectal brachytherapy as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2007;19(9):701-705.
318. Chapuis PH, Yuile P, Dent OF, Sinclair G, Low L, Aggarwal G. Combined endoscopic laser and radiotherapy palliation of advanced rectal cancer. *ANZ J Surg* 2002;72(2):95-99.
319. Corner C, Bryant L, Chapman C, Glynne-Jones R, Hoskin PJ. High-dose-rate afterloading intraluminal brachytherapy for advanced inoperable rectal carcinoma. *Brachytherapy* 2010;9(1):66-70.
320. Fernandez-Martos C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, Vera R, Escudero P, Maurel J, Marcuello E, Mengual JL, Saigi E, Estevan R, Mira M, Polo S, Hernandez A, Gallen M, Arias F, Serra J, Alonso V. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cancer de recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28(5):859-865.
321. Marechal R, Vos B, Polus M, Delaunoit T, Peeters M, Demetter P, Hendlisz A, Demols A, Franchimont D, Verset G, Van Houtte P, Van de Stadt J, Van Laethem JL. Short course chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in locally advanced rectal cancer: a randomized multicentric phase II study. *Ann Oncol* 2012;23(6):1525-1530.
322. Borg C, Andre T, Manton G, Boudghene F, Mornex F, Maingon P, Adenis A, Azria D, Piutti M, Morsli O, Bosset JF. Pathological response and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in MRI-defined locally advanced T3 resectable rectal cancer: a randomized, noncomparative phase II study. *Ann Oncol* 2014;25(11):2205-2210.
323. Bosset J, Manton G, André T, Boudghène F, Piard F, Mornex F, Maingon P, Adenis A, Piutti M, Borg C. Efficacy and safety of two neoadjuvant strategies with bevacizumab in locally advanced resectable rectal cancer: interim results of a randomized, non comparative phase II study. *Congrès de l'ESMO* 2012 2012.
324. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, Solomon M, Goldstein D, Joseph D, Ackland SP, Schache D, McClure B, McLachlan SA, McKendrick J, Leong T, Hartoapeanu C, Zalberg J, Mackay J. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012;30(31):3827-3833.
325. Jakobsen A, Ploen J, Vuong T, Appelt A, Lindebjerg J, Rafaelsen SR. Dose-Effect Relationship in Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Randomized Trial Comparing Two Radiation Doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012.
326. Appelt AL, Vogelius IR, Ploen J, Rafaelsen SR, Lindebjerg J, Havelund BM, Bentzen SM, Jakobsen A. Long-term results of a randomized trial in locally advanced rectal cancer: no benefit from adding a brachytherapy boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(1):110-118.
327. El-Sayed ME, El-Taher ZH. Prospective phase II study of brachytherapy boost as a component of neo-adjuvant chemotherapy and external beam radiation therapy in locally advanced rectal cancer. *J Egypt Natl Canc Inst* 2008;20(1):10-16.
328. Jakobsen A, Mortensen JP, Bisgaard C, Lindebjerg J, Hansen JW, Rafaelsen SR. Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(2):461-465.

RÉFÉRENCES

329. Sun Myint A, Mukhopadhyay T, Ramani VS, Perkins K, Snee AJ, Jelley F, Wong H, Lee CD. Can increasing the dose of radiation by HDR brachytherapy boost following pre operative chemoradiotherapy for advanced rectal cancer improve surgical outcomes? *Colorectal Dis* 2010;12 Suppl 2:30-36.
330. Ishikawa H, Fujii H, Koyama F, Mukogawa T, Matsumoto H, Morita T, Hata M, Terauchi S, Kobayashi T, Nakao T, Nishikawa T, Yoshimura H, Ohishi H, Nakajima Y. Long-term results of high-dose extracorporeal and endocavitary radiation therapy followed by abdominoperineal resection for distal rectal cancer. *Surg Today* 2004;34(6):510-517.
331. Janjan NA, Crane CN, Feig BW, Cleary K, Dubrow R, Curley SA, Ellis LM, Vauthey J, Lenzi R, Lynch P, Wolff R, Brown T, Pazdur R, Abbruzzese J, Hoff PM, Allen P, Brown B, Skibber J. Prospective trial of preoperative concomitant boost radiotherapy with continuous infusion 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):713-718.
332. Krishnan S, Janjan NA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Wolff RA, Das P, Delclos ME, Chang GJ, Hoff PM, Eng C, Brown TD, Crane CH, Feig BW, Morris J, Vadhan-Raj S, Hamilton SR, Lin EH. Phase II study of capecitabine (Xeloda) and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):762-771.
333. Movsas B, Diratzouian H, Hanlon A, Cooper H, Freedman G, Konski A, Sigurdson E, Hoffman J, Meropol NJ, Weiner LM, Coia L, Lanciano R, Stein J, Kister D, Eisenberg B. Phase II trial of preoperative chemoradiation with a hyperfractionated radiation boost in locally advanced rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29(5):435-441.
334. Roeder F, Treiber M, Oertel S, Dinkel J, Timke C, Funk A, Garcia-Huttenlocher H, Bischof M, Weitz J, Harms W, Hensley FW, Buchler MW, Debus J, Krempien R. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1381-1388.
335. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pahlman L, Wiig JN, Bystrom P, Bujko K, Glimelius B. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3687-3694.
336. Piscatelli N, Hyman N, Osler T. Localizing colorectal cancer by colonoscopy. *Arch Surg* 2005;140(10):932-935.
337. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Petrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? *Am J Surg* 2008;196(6):904-908; discussion 908.
338. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer, version 2.2015. www.nccn.org 2014.
339. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jørgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(9):CD001544.
340. Cao F, Li J, Li F. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(6):803-810.
341. Zerey M, Hawver LM, Awad Z, Stefanidis D, Richardson W, Fanelli RD, Members of the SAGES Guidelines Committee. SAGES evidence-based guidelines for the laparoscopic resection of curable colon and rectal cancer. *Surg Endosc* 2013;27(1):1-10.
342. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of colorectal cancer - A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2011 (SIGN publication no. 126). Décembre 2011. Consulté en ligne <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>.
343. Eskicioglu C, Forbes SS, Fenech DS, McLeod RS, For the Best Practice in General Surgery Committee. Preoperative bowel preparation for patients undergoing elective colorectal surgery: a clinical practice guideline endorsed by the Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons. *Can J Surg* 2010;53(6):385-395.
344. Reshef A, Lavery I, Kiran RP. Factors associated with oncologic outcomes after abdominoperineal resection compared with restorative resection for low rectal cancer: patient- and tumor-related or technical factors only? *Dis Colon Rectum* 2012;55(1):51-58.
345. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):173-202.
346. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, Rutten HJT, Pahlman L, Glimelius B, van Krieken JHJM, Leer JWH, van de Velde CJH. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-646.

RÉFÉRENCES

347. den Dulk M, Marijnen CA, Putter H, Rutten HJ, Beets GL, Wiggers T, Nagtegaal ID, van de Velde CJ. Risk factors for adverse outcome in patients with rectal cancer treated with an abdominoperineal resection in the total mesorectal excision trial. *Ann Surg* 2007;246(1):83-90.
348. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, Nordlinger B, van de Velde CJ, Balmana J, Regula J, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Arnold D, Ciardiello F, Hoff P, Kerr D, Köhne CH, Labianca R, Price T, Scheithauer W, Sobrero A, Tabernero J, Aderka D, Barroso S, Bodoky G, Douillard JY, El Ghazaly H, Gallardo J, Garin A, Glynne-Jones R, Jordan K, Meshcheryakov A, Papamichail D, Pfeiffer P, Souglakos I, Turhal S, Cervantes A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23(10):2479-2516.
349. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline CG131 - Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal cancer: full guideline. Novembre 2011. Consulté en ligne <http://guidance.nice.org.uk/CG131/Guidance/pdf/English>.
350. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer. www.nice.org.uk/ 2014.
351. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux. Résection du cancer du rectum : comparaison de la chirurgie par laparoscopie à la chirurgie ouverte. Mai 2011. Consulté en ligne http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/index.php?aid=29.
352. Liang X, Hou S, Liu H, Li Y, Jiang B, Bai W, Li G, Wang W, Feng Y, Guo J. Effectiveness and safety of laparoscopic resection versus open surgery in patients with rectal cancer: a randomized, controlled trial from China. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;21(5):381-385.
353. Huang MJ, Liang JL, Wang H, Kang L, Deng YH, Wang JP. Laparoscopic-assisted versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials on oncologic adequacy of resection and long-term oncologic outcomes. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(4):415-421.
354. Ohtani H, Tamamori Y, Azuma T, Mori Y, Nishiguchi Y, Maeda K, Hirakawa K. A meta-analysis of the short- and long-term results of randomized controlled trials that compared laparoscopy-assisted and conventional open surgery for rectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2011;15(8):1375-1385.
355. Ma Y, Yang Z, Qin H, Wang Y. A meta-analysis of laparoscopy compared with open colorectal resection for colorectal cancer. *Med Oncol* 2011;28(4):925-933.
356. Wu Z, Zhang S, Aung LH, Ouyang J, Wei L. Lymph node harvested in laparoscopic versus open colorectal cancer approaches: a meta-analysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22(1):5-11.
357. Martel G, Crawford A, Barkun JS, Boushey RP, Ramsay CR, Fergusson DA. Expert opinion on laparoscopic surgery for colorectal cancer parallels evidence from a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2012;7(4):e35292. Epub 32012 Apr 35220.
358. Racheva G, Elmusharaf H. A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies comparing laparoscopic and open abdominoperineal resection for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012 Sep 7 doi: 10.1111/codi.12007 [Epub ahead of print].
359. Kitano S, Inomata M, Sato A, Yoshimura K, Moriya Y, Group ftCCSGoJCO. Randomized controlled trial to evaluate laparoscopic surgery for colorectal cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0404. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(8):475-477.
360. Color II Study Group, Buunen M, Bonjer HJ, Hop WC, Haglund E, Kurlberg G, Rosenberg J, Lacy AM, Cuesta MA, D'Hoore A, Fürst A, Lange JF, Jess P, Bulut O, Poornoroosy P, Jensen KJ, Christensen MM, Lundhus E, Ovesen H, Birch D, Ilesalniks I, Jäger C, Kreis M, van riet Y, van der Harst E, Gerhards MF, Bemelman WA, Hansson BM, Neijenhuis PA, Prins HA, Balaque C, Targarona E, Luján Mompeán JA, Franco Osorio JD, Garcia Molina FJ, Skullman S, Läckberg Z, Kressner U, Matthiessen P, Kim SH, Poza AA. COLOR II. A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open surgery for rectal cancer. *Dan Med Bull* 2009;56(2):89-91.
361. Baik SH, Gincher M, Mutch MG, Birnbaum EH, Fleshman JW. Laparoscopic vs open resection for patients with rectal cancer: comparison of perioperative outcomes and long-term survival. *Dis Colon Rectum* 2011;54(1):6-14.
362. National Institute for Health and Clinical Excellence. Colorectal cancer : the diagnosis and management of colorectal cancer, December 2014. Consulté en ligne : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf>. 50 pages.
363. Haute autorité de santé (HAS) et Institut national du cancer (INC). Guide - Affection de longue durée. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Guide ALD no 30: Cancer colorectal - Adénocarcinome. Janvier 2012. Consulté en ligne http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_ccr_web.pdf.

RÉFÉRENCES

364. Rengan R, Paty P, Wong WD, Guillem J, Weiser M, Temple L, Saltz L, Minsky BD. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol* 2005;23(22):4905-4912.
365. Carrara A, Mangiola D, Pertile R, Ricci A, Motter M, Ghezzi G, Zappala O, Ciaghi G, Tirone G. Analysis of risk factors for lymph nodal involvement in early stages of rectal cancer: when can local excision be considered an appropriate treatment? Systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:438450.
366. Salinas HM, Dursun A, Klos CL, Shellito P, Sylla P, Berger D, Bordeianou L. Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. *Arch Surg* 2011;146(5):540-543.
367. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, Ben-Porat LS, Minsky BD, Cohen AM, Paty PB. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Ann Surg* 2005;242(4):472-477; discussion 477-479.
368. Bretagnol F, Rullier E, George B, Warren BF, Mortensen NJ. Local therapy for rectal cancer: still controversial? *Dis Colon Rectum* 2007;50(4):523-533.
369. Brodsky JT, Richard GK, Cohen AM, Minsky BD. Variables correlated with the risk of lymph node metastasis in early rectal cancer. *Cancer* 1992;69(2):322-326.
370. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, Morita T, Kotake K, Teramoto T, Kameoka S, Saito Y, Takahashi K, Hase K, Oya M, Maeda K, Hirai T, Kameyama M, Shirouzu K, Muto T. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery* 2007;141(1):67-75.
371. Blackstock W, Russo SM, Suh WW, Cosman BC, Herman J, Mohiuddin M, Poggi MM, Regine WF, Saltz L, Small W, Jr., Zook J, Konski AA. ACR Appropriateness Criteria: local excision in early-stage rectal cancer. *Curr Probl Cancer* 2010;34(3):193-200.
372. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Cancer du rectum.* www.tncc.org 2013.
373. Park JJ, Kim JC. Adequate length of the distal resection margin in rectal cancer: from the oncological point of view. *J Gastrointest Surg* 2010;14(8):1331-1337.
374. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999;86(9):1164-1170.
375. Chmielik E, Bujko K, Nasierowska-Guttmejer A, Nowacki MP, Kepka L, Sopylo R, Wojnar A, Majewski P, Sygut J, Karmolinski A, Huzarski T, Wandzel P. Distal intramural spread of rectal cancer after preoperative radiotherapy: the results of a multicenter randomized clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(1):182-188.
376. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, Suriawinata A, Riedel E, Moore HG, Minsky BD, Wong WD. A prospective pathologic analysis using whole-mount sections of rectal cancer following preoperative combined modality therapy: implications for sphincter preservation. *Ann Surg* 2007;245(1):88-93.
377. Mezhir JJ, Smith KD, Fichera A, Hart J, Posner MC, Hurst RD. Presence of distal intramural spread after preoperative combined-modality therapy for adenocarcinoma of the rectum: what is now the appropriate distal resection margin? *Surgery* 2005;138(4):658-663; discussion 663-654.
378. Kwak JY, Kim CW, Lim SB, Yu CS, Kim TW, Kim JH, Jang SJ, Kim JC. Oncologically safe distal resection margins in rectal cancer patients treated with chemoradiotherapy. *J Gastrointest Surg* 2012;16(10):1947-1954.
379. Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, Perez R. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):173-202.
380. Kang H, Kim HG, Ju JK, Kim DY. Multivisceral resection for locally advanced rectal cancer: adequate length of distal resection margin. *J Korean Surg Soc* 2012;82(2):87-93.
381. Kwok SP, Lau WY, Leung KL, Liew CT, Li AK. Prospective analysis of the distal margin of clearance in anterior resection for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1996;83(7):969-972.
382. Shirouzu K, Isomoto H, Kakegawa T. Distal spread of rectal cancer and optimal distal margin of resection for sphincter-preserving surgery. *Cancer* 1995;76(3):388-392.

RÉFÉRENCES

383. Williams NS, Dixon MF, Johnston D. Reappraisal of the 5 centimetre rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *Br J Surg* 1983;70(3):150-154.
384. Bujko K, Rutkowski A, Chang GJ, Michalski W, Chmielik E, Kusnierz J. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Ann Surg Oncol* 2012;19(3):801-808.
385. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, Soreide O. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89(3):327-334.
386. Rojo A, Sancho P, Alonso O, Encinas S, Toledo G, Garcia JF. Update on the surgical pathology standards on rectal cancer diagnosis, staging and quality assessment of surgery. *Clin Transl Oncol* 2010;12(6):431-436.
387. Bernstein TE, Endreth BH, Romundstad P, Wibe A. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96(11):1348-1357.
388. Bouzourene H, Bosman FT, Matter M, Coucke P. Predictive factors in locally advanced rectal cancer treated with preoperative hyperfractionated and accelerated radiotherapy. *Hum Pathol* 2003;34(6):541-548.
389. Luna-Perez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, Maffuz A, Rodriguez-Ramirez S, Gutierrez de la Barrera M, Labastida S. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection. *J Surg Oncol* 2005;90(1):20-25.
390. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, Kranenbarg EK, Noordijk EM, van Krieken JH, van de Velde CJ, Leer JW. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1311-1320.
391. Tilney HS, Rasheed S, Northover JM, Tekkis PP. The influence of circumferential resection margins on long-term outcomes following rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2009;52(10):1723-1729.
392. Kelly SB, Mills SJ, Bradburn DM, Ratcliffe AA, Borowski DW. Effect of the circumferential resection margin on survival following rectal cancer surgery. *Br J Surg* 2011;98(4):573-581.
393. Frykholm GJ, Pahlman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs. radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):427-434.
394. James RD, Schofield PF. Resection of 'inoperable' rectal cancer following radiotherapy. *Br J Surg* 1985;72(4):279-281.
395. Artioukh DY. Controversial aspects of rectal cancer surgery following preoperative chemoradiation. *Colorectal Dis* 2010;12 Suppl 2:25-29.
396. Wallace MH, Glynne-Jones R. Saving the sphincter in rectal cancer: are we prepared to change practice? *Colorectal Dis* 2007;9(4):302-308; discussion 308-309.
397. Vendrely V, Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, Mosnier H, Lelong B, Rivoire M, Faucheron JL, Portier G, Vanseymortier L, et al. Local excision versus total mesorectal excision in patients with good response after neoadjuvant radiochemotherapy for T2-T3 low rectal cancer: preliminary results of the GRECCAR 2 randomized phase 3 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(1):Supplement S20.
398. Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, Gama-Rodrigues J. Patterns of failure and survival for nonoperative treatment of stage c0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *J Gastrointest Surg* 2006;10(10):1319-1328; discussion 1328-1319.
399. Hughes R, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, Ashford R, Harrison RA, Livingstone JI, McDonald PJ, Meyrick Thomas J, Mitchell IC, Northover JM, Phillips R, Wallace M, Windsor A, Novell JR. Can pathological complete response in the primary tumour following pre-operative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for sterilisation of pelvic lymph nodes, a low risk of local recurrence and the appropriateness of local excision? *Int J Colorectal Dis* 2006;21(1):11-17.
400. Stipa F, Zerneck A, Moore HG, Minsky BD, Wong WD, Weiser M, Paty PB, Shia J, Guillem JG. Residual mesorectal lymph node involvement following neoadjuvant combined-modality therapy: rationale for radical resection? *Ann Surg Oncol* 2004;11(2):187-191.

RÉFÉRENCES

401. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012;99(7):897-909.
402. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Nahas SC, Ribeiro U, Jr., Silva ESAH, Jr., Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Long-term results of preoperative chemoradiation for distal rectal cancer correlation between final stage and survival. *J Gastrointest Surg* 2005;9(1):90-99; discussion 99-101.
403. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, van Dam RM, Jansen RL, Sosef M, Leijtens JW, Hulsewe KW, Buijsen J, Beets GL. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4633-4640.
404. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Jr., Silva e Sousa AH, Jr., Campos FG, Kiss DR, Gama-Rodrigues J. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg* 2004;240(4):711-717; discussion 717-718.
405. Al Samaraee A, McCallum IJ, Kenny L, Isreb S, Macdougall L, Hayat M, Kelly S. Colorectal stents: do we have enough evidence? *Int J Surg* 2011;9(8):595-599.
406. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004;99(10):2051-2057.
407. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002;89(9):1096-1102.
408. Pirlet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2011;25(6):1814-1821.
409. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, Marinelli AW, Holzik MF, Grubben MJ, Sprangers MA, Dijkgraaf MG, Fockens P. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol* 2011;12(4):344-352.
410. Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, Wong JC, Yau KK, Li MK. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. *Arch Surg* 2009;144(12):1127-1132.
411. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, van Berkel AM, Bossuyt PM, Bemelman WA. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy* 2008;40(3):184-191.
412. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, Bononi M, Volpino P, Schillaci A, Cavallaro A, Cangemi V. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004;24(1):265-268.
413. Datye A, Hersh J. Colonic perforation after stent placement for malignant colorectal obstruction - causes and contributing factors. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2011;20(3):133-140.
414. Government of Western Australia. Department of Health. Colorectal cancer. 2008. http://www.healthnetworks.health.wa.gov.au/modelsofcare/docs/Cancer_Model_of_Care.pdf. Consulté en ligne le 19 octobre 2012.
415. Mirnezami AH, Sagar PM. Surgery for recurrent rectal cancer: technical notes and management of complications. *Tech Coloproctol* 2010;14(3):209-216.
416. Hogan NM, Joyce MR. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:464380.
417. Petersen SH, Harling H, Kirkeby LT, Wille-Jørgensen P, Mocellin S. Postoperative adjuvant chemotherapy in rectal cancer operated for cure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD004078.
418. Cihan S, Uncu D, Babacan NA, Ozdemir N, Odabas H, Aksoy S, Oksuzoglu B, Zengin N. Adjuvant modified FOLFOX-4 in patients with stage III rectum adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(4):967-970.

RÉFÉRENCES

419. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CB, Fokstuen T, Gelderblom H, Kapiteijn E, Leer JW, Marijnen CA, Martijn H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Nagtegaal ID, Pahlman L, Punt CJ, Putter H, Roodvoets AG, Rutten HJ, Steup WH, Glimelius B, van de Velde CJ. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2014.
420. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, Ledermann J, Sebag-Montefiore D. Chronicle: results of a randomised phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomising postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol* 2014;25(7):1356-1362.
421. Sainato A, Cernusco Luna Nunzia V, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupattelli M, Aristei C, Vidali C, Conti M, Galardi A, Ponticelli P, Friso ML, Iannone T, Osti FM, Manfredi B, Coppola M, Orlandini C, Cionini L. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol* 2014;113(2):223-229.
422. Bosset JF, Calais G, Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, Bardet E, Beny A, Ollier JC, Bolla M, Marchal D, Van Laethem JL, Klein V, Giral J, Clavere P, Glanzmann C, Cellier P, Collette L. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: long-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol* 2014;15(2):184-190.
423. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, Collette L, Sainato A, Cionini L, Glynne-Jones R, Counsell N, Bastiaannet E, van den Broek CB, Liefers GJ, Putter H, van de Velde CJ. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2015.
424. Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2014.
425. Bujko K, Glimelius B, Valentini V, Michalski W, Spalek M. Postoperative chemotherapy in patients with rectal cancer receiving preoperative radio(chemo)therapy: A meta-analysis of randomized trials comparing surgery +/- a fluoropyrimidine and surgery + a fluoropyrimidine +/- oxaliplatin. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(6):713-723.
426. Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, Bonnetain F, Bosset JF, Bujko K, Cionini L, Gerard JP, Rodel C, Sainato A, Sauer R, Minsky BD, Collette L, Lambin P. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011;29(23):3163-3172.
427. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, Nguyen F, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Pierart M, Calais G. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25(28):4379-4386.
428. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Crane CH, Capirci C, Rodel C, Nash GM, Kuo LJ, Glynne-Jones R, Garcia-Aguilar J, Suarez J, Calvo FA, Pucciarelli S, Biondo S, Theodoropoulos G, Lambregts DM, Beets-Tan RG, Beets GL. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer: Defining subgroups who may benefit after neoadjuvant chemoradiation and resection: A pooled analysis of 3,313 patients. *Int J Cancer* 2014.
429. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, Park JO, Kim SY, Kim TY, Kim JH, Ahn JB, Lim SB, Yu CS, Kim JC, Yun SH, Park JH, Park HC, Jung KH, Kim TW. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1245-1253.
430. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 2.2015 Colon Cancer. 143 pages. . 2014.
431. Chan AK, Wong A, Jenken D, Heine J, Buie D, Johnson D. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(3):665-677.

RÉFÉRENCES

432. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Hoff PM, Eng C, Wolff RA, Janjan NA, Delclos ME, Krishnan S, Levy LB, Ellis LM, Crane CH. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2006;29(3):219-224.
433. Kim NK, Kim YW, Min BS, Lee KY, Sohn SK, Cho CH. Factors associated with local recurrence after neoadjuvant chemoradiation with total mesorectal excision for rectal cancer. *World J Surg* 2009;33(8):1741-1749.
434. Lee JH, Jang HS, Kim JG, Cho HM, Shim BY, Oh ST, Yoon SC, Kim YS, Choi BO, Kim SH. Lymphovascular invasion is a significant prognosticator in rectal cancer patients who receive preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision. *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1213-1221.
435. 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(26):2696-2704.
436. Breugom AJ, Boelens PG, van den Broek CB, Cervantes A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Valentini V, van de Velde CJ. Quality assurance in the treatment of colorectal cancer: the EURECCA initiative. *Ann Oncol* 2014;25(8):1485-1492.
437. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Zaninelli M, Clingan P, Bridgewater J, Tabah-Fisch I, de Gramont A. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343-2351.
438. Andre T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Bridgewater J, Rivera F, de Gramont A. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109-3116.
439. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, Petrelli NJ, Findlay MP, Seay TE, Atkins JN, Zapas JL, Goodwin JW, Fehrenbacher L, Ramanathan RK, Conley BA, Flynn PJ, Soori G, Colman LK, Levine EA, Lanier KS, Wolmark N. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2198-2204.
440. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, Wolmark N. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29(28):3768-3774.
441. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, Park JO, Kim SY, Kim TY, Kim JH, Ahn JB, Lim SB, Yu CS, Kim JC, Yun SH, Park JH, Park HC, Jung KH, Kim TW. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(11):1245-1253.
442. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, Hill M, Gilberg F, Rittweger K, Schmoll HJ. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1465-1471.
443. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, Cohen AM, Guillem JG. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):80-85.
444. Wiggers T. Management of local recurrence of rectal cancer. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 3:S290-291.
445. Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17(5):1343-1356.
446. Henry LR, Sigurdson E, Ross E, Hoffman JP. Hydronephrosis does not preclude curative resection of pelvic recurrences after colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2005;12(10):786-792.
447. Cheng C, Rodriguez-Bigas MA, Petrelli N. Is there a role for curative surgery for pelvic recurrence from rectal carcinoma in the presence of hydronephrosis? *Am J Surg* 2001;182(3):274-277.

RÉFÉRENCES

448. Sun DS, Zhang JD, Li L, Dai Y, Yu JM, Shao ZY. Accelerated hyperfractionation field-involved re-irradiation combined with concurrent capecitabine chemotherapy for locally recurrent and irresectable rectal cancer. *Br J Radiol* 2012;85(1011):259-264.
449. Pacelli F, Tortorelli AP, Rosa F, Bossola M, Sanchez AM, Papa V, Valentini V, Doglietto GB. Locally recurrent rectal cancer: prognostic factors and long-term outcomes of multimodal therapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):152-162.
450. Rodel C, Grabenbauer GG, Matzel KE, Schick C, Fietkau R, Papadopoulos T, Martus P, Hohenberger W, Sauer R. Extensive surgery after high-dose preoperative chemoradiotherapy for locally advanced recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000;43(3):312-319.
451. Rades D, Kuhn H, Schultze J, Homann N, Brandenburg B, Schulte R, Krull A, Schild SE, Dunst J. Prognostic factors affecting locally recurrent rectal cancer and clinical significance of hemoglobin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1087-1093.
452. van den Brink M, Stiggelbout AM, van den Hout WB, Kievit J, Klein Kranenbarg E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Rutten HJ, Wiggers T, van de Velde CJ. Clinical nature and prognosis of locally recurrent rectal cancer after total mesorectal excision with or without preoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(19):3958-3964.
453. Koom WS, Choi Y, Shim SJ, Cha J, Seong J, Kim NK, Nam KC, Keum KC. Reirradiation to the pelvis for recurrent rectal cancer. *J Surg Oncol* 2012;105(7):637-642.
454. Das P, Delclos ME, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Eng C, Bedi M, Krishnan S, Crane CH. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77(1):60-65.
455. Mohiuddin M, Marks G, Marks J. Long-term results of reirradiation for patients with recurrent rectal carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):1144-1150.
456. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA, Mohiuddin M, Doglietto GB, Coco C, De Paoli A, Rossi C, Di Russo A, Valvo F, Bolzico G, Dalla Palma M. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: A multicentric phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1129-1139.
457. Glimelius B. Recurrent rectal cancer. The pre-irradiated primary tumour: can more radiotherapy be given? *Colorectal Dis* 2003;5(5):501-503.
458. Khalil HI, Patterson SA, Panicek DM. Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology* 2005;235(3):872-878.
459. Fowler KJ, Linehan DC, Menias CO. Colorectal Liver Metastases: State of the Art Imaging. *Ann Surg Oncol* 2012.
460. Sahani DV, Krishnamurthy SK, Kalva S, Cusack J, Hahn PF, Santilli J, Saini S, Mueller PR. Multidetector-row computed tomography angiography for planning intra-arterial chemotherapy pump placement in patients with colorectal metastases to the liver. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(4):478-484.
461. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, Desmet V, Roskams T. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of pretransplantation imaging examinations. *Liver Transpl* 2002;8(9):749-761.
462. Granito A, Galassi M, Piscaglia F, Romanini L, Lucidi V, Renzulli M, Borghi A, Grazioli L, Golfieri R, Bolondi L. Impact of gadoxetic acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance on the non-invasive diagnosis of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(3):355-363.
463. Park MJ, Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim YS, Kim SH, Choi D, Rhim H. Small hepatocellular carcinomas: improved sensitivity by combining gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted MR imaging patterns. *Radiology* 2012;264(3):761-770.
464. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2001;358(9290):1291-1304.
465. Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the management of primary hepatobiliary tumors, part 2. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):W260-265.
466. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology* 2010;254(1):47-66.
467. Chandarana H, Taouli B. Diffusion-weighted MRI and liver metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2010;18(3):451-464, x.

RÉFÉRENCES

468. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, Taouli B. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008;246(3):812-822.
469. Chung WS, Kim MJ, Chung YE, Kim YE, Park MS, Choi JY, Kim KW. Comparison of gadoxetic acid-enhanced dynamic imaging and diffusion-weighted imaging for the preoperative evaluation of colorectal liver metastases. *J Magn Reson Imaging* 2011;34(2):345-353.
470. Hardie AD, Naik M, Hecht EM, Chandarana H, Mannelli L, Babb JS, Taouli B. Diagnosis of liver metastases: value of diffusion-weighted MRI compared with gadolinium-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2010;20(6):1431-1441.
471. Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA, Bruegel M, Rummeny EJ, Gaa J. Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: Value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods. *Abdom Imaging* 2012;37(1):74-82.
472. Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD, Chau I, Cunningham D, deSouza NM, Leach MO, Husband JE. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur Radiol* 2008;18(5):903-910.
473. Lowenthal D, Zeile M, Lim WY, Wybranski C, Fischbach F, Wieners G, Pech M, Kropf S, Rieke J, Dudeck O. Detection and characterisation of focal liver lesions in colorectal carcinoma patients: comparison of diffusion-weighted and Gd-EOB-DTPA enhanced MR imaging. *Eur Radiol* 2011;21(4):832-840.
474. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, Kuroki S, Tsukamoto T, Yamamoto S, Motoori K, Ueda T. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity-encoding versus SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006;239(1):122-130.
475. Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shibata T, Togashi K. Comparison of gadolinium-EOB-DTPA-enhanced and diffusion-weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases. *Eur Radiol* 2010;20(11):2690-2698.
476. Koh DM, Collins DJ, Wallace T, Chau I, Riddell AM. Combining diffusion-weighted MRI with Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI improves the detection of colorectal liver metastases. *Br J Radiol* 2012;85(1015):980-989.
477. Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim SH, Rhim H, Lim JH, Choi D, Kim YS, Jang KM, Lee SJ, Lim HK. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoxetic acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (≤ 1.5 cm in diameter). *Invest Radiol* 2012;47(3):159-166.
478. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, Chen LL, Podoloff DA, Benjamin RS. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753-1759.
479. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK, Hurwitz HI, Goldberg RM, Sargent DJ. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *J Clin Oncol* 2008;26(2):183-189.
480. Sathornsumetee S, Cao Y, Marcello JE, Herndon JE, 2nd, McLendon RE, Desjardins A, Friedman HS, Dewhirst MW, Vredenburg JJ, Rich JN. Tumor angiogenic and hypoxic profiles predict radiographic response and survival in malignant astrocytoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. *J Clin Oncol* 2008;26(2):271-278.
481. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzen F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-2019.
482. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26(10):1635-1641.
483. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13(10):1271-1280.
484. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, Curley SA, Vauthey JN. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002;137(6):675-680; discussion 680-671.

RÉFÉRENCES

485. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey JN. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg* 2009;250(4):540-548.
486. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, Tuorto S, Blumgart LH, Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7(3):325-330.
487. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, Hicks M, Alsfasser G, Lauwers G, Hawkins IF, Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127(5):512-519.
488. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey JN. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg* 2007;94(11):1386-1394.
489. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery. *Semin Liver Dis* 2001;21(1):105-113.
490. de Meijer VE, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JN. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. *Br J Surg* 2010;97(9):1331-1339.
491. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012;29(1):6-17.
492. Yamanaka J, Saito S, Fujimoto J. Impact of preoperative planning using virtual segmental volumetry on liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2007;31(6):1249-1255.
493. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, Corvera C, Weber S, Blumgart LH. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236(4):397-406; discussion 406-397.
494. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut* 2005;54(2):289-296.
495. Denys A, Prior J, Bize P, Duran R, De Baere T, Halkic N, Demartines N. Portal vein embolization: what do we know? *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35(5):999-1008.
496. van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W, Bipat S, Lameris JS, van Gulik TM, van Delden OM. Portal vein embolization before liver resection: a systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36(1):25-34.
497. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. The surgical treatment of hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(19):335-342.
498. *Thésaurus de cancérologie digestive. Cancer du colon métastatique*. 14 octobre 2011. <http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-4.pdf> Consulté en ligne le 24 janvier 2013.
499. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Dokmak S, Goasguen N, Sibert A, Vilgrain V, Belghiti J. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of the left liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2008;12(2):297-303.
500. Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, Schulte am Esch J, Rogiers X. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg* 2002;6(6):905-913; discussion 913.
501. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, Delpero JR. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg* 2008;143(10):978-982; discussion 982.
502. Maggiori L, Bretagnol F, Sibert A, Paradis V, Vilgrain V, Panis Y. Selective portal vein ligation and embolization induce different tumoral responses in the rat liver. *Surgery* 2011;149(4):496-503.
503. Goere D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg* 2006;10(3):365-370.
504. Beal IK, Anthony S, Papadopoulou A, Hutchins R, Fusai G, Begent R, Davies N, Tibballs J, Davidson B. Portal vein embolisation prior to hepatic resection for colorectal liver metastases and the effects of periprocedure chemotherapy. *Br J Radiol* 2006;79(942):473-478.

RÉFÉRENCES

505. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, Chang DZ, Curley SA, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110(12):2761-2767.
506. Nafidi O, Desy D, Letourneau R, Cote J, Plasse M, Vandenbroucke F, Roy A, Dagenais M, Lapointe RW. Hypertrophy of the non-embolized liver after chemotherapy. *HPB (Oxford)* 2009;11(2):103-107.
507. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol* 2005;23(5):1011-1027.
508. Adam R, Aloia TA. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2009;27(8):1343-1345; author reply 1345.
509. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2008;15(10):2765-2772.
510. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol* 2009;16(6):1553-1559.
511. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, Bechstein WO, Primrose JN, Walpole ET, Finch-Jones M, Jaeck D, Mirza D, Parks RW, Collette L, Praet M, Bethe U, Van Cutsem E, Scheithauer W, Gruenberger T. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-1016.
512. Bathe OF, Ernst S, Sutherland FR, Dixon E, Butts C, Bigam D, Holland D, Porter GA, Koppel J, Dowden S. A phase II experience with neoadjuvant irinotecan (CPT-11), 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) for colorectal liver metastases. *BMC Cancer* 2009;9:156.
513. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, Gruenberger T. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1830-1835.
514. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, Cunningham D, Cartwright TH, Hecht JR, Rivera F, Im SA, Bodoky G, Salazar R, Maindrault-Goebel F, Shacham-Shmueli E, Bajetta E, Makrutzki M, Shang A, Andre T, Hoff PM. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(12):1225-1233.
515. Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M, Valle JW, Sherlock D, al. e. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in K-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study. . 2013.
516. Up-to-date. Chemotherapy hepatotoxicity and dose modification in patients with liver disease. http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-hepatotoxicity-and-dose-modification-in-patients-with-liver-disease?source=search_result&search=chemotherapy+toxicity&selectedTitle=2%7E150#H2 Consulté en ligne le 16 avril 2013. 25 mars 2013.
517. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Levi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4983-4990.
518. Bilchik AJ, Poston G, Curley SA, Strasberg S, Saltz L, Adam R, Nordlinger B, Rougier P, Rosen LS. Neoadjuvant chemotherapy for metastatic colon cancer: a cautionary note. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9073-9078.
519. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200(6):845-853.
520. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels JP, Ceratti A, Canon JL, Gigot JF. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver Int* 2007;27(7):938-943.

RÉFÉRENCES

521. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7(8):1034-1044.
522. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003;7(8):1082-1088.
523. Pawlik TM, Olino K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11(7):860-868.
524. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):460-466.
525. Tisman G, MacDonald D, Shindell N, Reece E, Patel P, Honda N, Nishimura EK, Garris J, Shannahan W, Chisti N, McCarthy J, Nasser Moaddeli S, Sargent D, Plant A. Oxaliplatin toxicity masquerading as recurrent colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(15):3202-3204.
526. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Riso M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2065-2072.
527. Ward J, Guthrie JA, Sheridan MB, Boyes S, Smith JT, Wilson D, Wyatt JL, Treanor D, Robinson PJ. Sinusoidal obstructive syndrome diagnosed with superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in patients with chemotherapy-treated colorectal liver metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4304-4310.
528. Delaunoit T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, Fuchs C, Ramanathan RK, Williamson SK, Morton RF, Findlay BP. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol* 2005;16(3):425-429.
529. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Levi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):136-147.
530. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Ruckle-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Muller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4856-4865.
531. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, Carteni G, Agostara B, Pezzella G, Manzione L, Borsellino N, Misino A, Romito S, Durini E, Cordio S, Di Seri M, Lopez M, Maiello E, Montemurro S, Cramarossa A, Lorusso V, Di Bisceglie M, Chiarenza M, Valerio MR, Guida T, Leonardi V, Pisconti S, Rosati G, Carrozza F, Nettis G, Valdesi M, Filippelli G, Fortunato S, Mancarella S, Brunetti C. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4866-4875.
532. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22(2):229-237.
533. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(7):823-833.
534. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, Parmar MK, Meade AM. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2012;38(6):618-625.

RÉFÉRENCES

535. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, Sigurdsson F, Kure E, Ikdahl T, Skovlund E, Fokstuen T, Hansen F, Hofsl E, Birkemeyer E, Johnsson A, Starkhammar H, Yilmaz MK, Keldsen N, Erdal AB, Dajani O, Dahl O, Christoffersen T. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012;30(15):1755-1762.
536. Van Cutsem E, Kohne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D, Tejpar S, Schlichting M, Zubel A, Celik I, Rougier P, Ciardiello F. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-2019.
537. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):663-671.
538. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklmaier J, Weitz J, Konopke R, Stroszczyński C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Kohne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38-47.
539. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2335-2342.
540. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3697-3705.
541. Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, Koutantos J, Batzios S, Stathopoulos J, Legakis J, Armakolas A. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010;78(5-6):376-381.
542. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB, 3rd. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-1544.
543. Macedo LT, da Costa Lima AB, Sasse AD. Addition of bevacizumab to first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis, with emphasis on chemotherapy subgroups. *BMC Cancer* 2012;12:89.
544. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-1676.
545. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kourousis C, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006;94(6):798-805.
546. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Trenta P, Tomasello G, Ronzoni M, Ciuffreda L, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Valsuani C, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Marcucci L, Boni L, Falcone A. FOLFOXIRI plus bevacizumab (bev) versus FOLFIRI plus bev as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the phase III randomized TRIBE trial. *J Clin Oncol* 2013;30(suppl 34):abstr 336.
547. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg* 2012;255(2):237-247.

RÉFÉRENCES

548. National Institute for Health and Clinical Excellence. Colorectal cancer : the diagnosis and management of colorectal cancer, Full guideline. Consulté en ligne : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13597/56957/56957.pdf>. 2011.
549. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93(7):872-878.
550. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, Morel P, Rubbia-Brandt L, Majno PE. 'Liver first' approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg* 2008;25(6):430-435.
551. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232(6):777-785.
552. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuchschuber P, Rosso E, Pessaux P, Marzano E, Bachellier P. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2011;98(10):1463-1475.
553. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J Surg Oncol* 2013;107(2):211-216.
554. Tsim N, Healey AJ, Frampton AE, Habib NA, Bansi DS, Wasan H, Cleator SJ, Stebbing J, Lowdell CP, Jackson JE, Tait P, Jiao LR. Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key. *Ann Surg Oncol* 2011;18(7):1939-1946.
555. Muratore A, Zimmiti G, Ribero D, Mellano A, Vigano L, Capussotti L. Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? *Ann Surg Oncol* 2012;19(4):1310-1315.
556. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, Andreou A, Loyer EM, Madoff DC, Curley SA, Vauthey JN. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol* 2011;29(8):1083-1090.
557. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA, Schulick RD, Barroso E, Pawlik TM. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)* 2010;12(4):262-269.
558. Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A, Luciani A, Aglietta M, Delbaldo C, Cirillo S, Capussotti L, Cherqui D. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2010;97(9):1354-1362.
559. Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. Prospective evaluation of two-stage hepatectomy combined with selective portal vein embolisation and systemic chemotherapy for patients with unresectable bilobar colorectal liver metastases. *Dig Surg* 2008;25(5):387-393.
560. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2008;248(6):994-1005.
561. Togo S, Nagano Y, Masui H, Tanaka K, Miura Y, Morioka D, Endo I, Sekido H, Ike H, Shimada H. Two-stage hepatectomy for multiple bilobular liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52(63):913-919.
562. Lygidakis NJ, Singh G, Bardaxoglou E, Dedemadi G, Sgourakis G, Nestoridis J, Malliotakis A, Pedonomou M, Solomou EK, Safioleas M, Alamani M, Grigorakos L, Merikas EM. Two-stage liver surgery for advanced liver metastasis synchronous with colorectal tumor. *Hepatogastroenterology* 2004;51(56):413-418.
563. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M, Baldeyrou P, Levasseur P. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998;66(1):214-218; discussion 218-219.
564. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, Allen MS, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71(3):975-979; discussion 979-980.
565. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W, Kim RD, Greig PD, Grant DR, Taylor BR, Langer B, Gallinger S, Wei AC. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006;202(3):468-475.

RÉFÉRENCES

566. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, D'Angelica M, Fong Y, Blumgart LH, DeMatteo RP. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2007;205(2):231-238.
567. Lee WS, Yun HR, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Park YS, Kang WK. Treatment outcomes of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23(8 Pt 2):e367-372.
568. Neeff H, Horth W, Makowiec F, Fischer E, Imdahl A, Hopt UT, Passlick B. Outcome after resection of hepatic and pulmonary metastases of colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2009;13(10):1813-1820.
569. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, Curley SA, Mehran RJ, Abdalla EK. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg* 2011;213(1):62-69; discussion 69-71.
570. Nojiri K, Tanaka K, Nagano Y, Ueda M, Matsuo K, Ota M, Ichikawa Y, Shimada H, Endo I. Efficacy of surgery for lung metastases from colorectal cancer synchronous to or following that for liver metastases. *Anticancer Res* 2011;31(3):1049-1054.
571. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984;119(6):647-651.
572. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986;73(9):727-731.
573. Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995;32(5):333-421.
574. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases--a systematic review. *Eur J Cancer* 2012;48(12):1757-1765.
575. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, Castaing D. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg* 2011;253(2):349-359.
576. Aoki T, Umekita N, Tanaka S, Noda K, Warabi M, Kitamura M. Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin. *Surgery* 2008;143(6):706-714.
577. Barlow AD, Nakas A, Pattenden C, Martin-Ucar AE, Dennison AR, Berry DP, Lloyd DM, Robertson GS, Waller DA. Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(3):307-312.
578. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003;90(5):567-574.
579. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2004;198(6):884-891.
580. Marudanayagam R, Ramkumar K, Shanmugam V, Langman G, Rajesh P, Coldham C, Bramhall SR, Mayer D, Buckels J, Mirza DF. Long-term outcome after sequential resections of liver and lung metastases from colorectal carcinoma. *HPB (Oxford)* 2009;11(8):671-676.
581. Oussoultzoglou E, Romain B, Panaro F, Rosso E, Pessaux P, Bachellier P, Jaeck D. Long-term survival after liver resection for colorectal liver metastases in patients with hepatic pedicle lymph nodes involvement in the era of new chemotherapy regimens. *Ann Surg* 2009;249(6):879-886.
582. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F, Schulick RD, Parks RW, Choti MA, Wigmore SJ, Gruenberger T, Pawlik TM. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2011;18(5):1380-1388.
583. Viana EF, Herman P, Siqueira SC, Taka T, Carvalho P, Coelho FF, Pugliese V, Saad WA, D'Albuquerque LA. Lymphadenectomy in colorectal cancer liver metastases resection: incidence of hilar lymph nodes micrometastasis. *J Surg Oncol* 2009;100(7):534-537.
584. Byam J, Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3064-3069.

RÉFÉRENCES

585. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, Serrano T, Fabregat J. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum* 2007;50(4):478-488.
586. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gonen M, Blumgart L, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009;16(8):2138-2146.
587. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, Imamura H. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000;231(4):487-499.
588. Niu R, Yan TD, Zhu JC, Black D, Chu F, Morris DL. Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(7):2078-2087.
589. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008;247(1):125-135.
590. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. Selective resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(2):174-182.
591. Tocchi A, Mazzoni G, Brozzetti S, Miccini M, Cassini D, Bettelli E. Hepatic resection in stage IV colorectal cancer: prognostic predictors of outcome. *Int J Colorectal Dis* 2004;19(6):580-585.
592. Mineo TC, Ambrogio V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D, Nofroni I. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(3):386-391.
593. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, Yokoyama N, Suda T, Hatakeyama K. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg* 2001;193(2):153-160.
594. Tanaka K, Ichikawa Y, Endo I. Liver resection for advanced or aggressive colorectal cancer metastases in the era of effective chemotherapy: a review. *Int J Clin Oncol* 2011;16(5):452-463.
595. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12(1):165-192, xi.
596. Maroulis I, Karavias DD, Karavias D. General principles of hepatectomy in colorectal liver metastases. *Tech Coloproctol* 2011;15 Suppl 1:S13-16.
597. Neeleman N, Andersson R. Repeated liver resection for recurrent liver cancer. *Br J Surg* 1996;83(7):893-901.
598. Shaw IM, Rees M, Welsh FK, Bygrave S, John TG. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg* 2006;93(4):457-464.
599. Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaux P. Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: a review of the literature. *J Visc Surg* 2012;149(2):e97-e103.
600. Cejas P, Lopez-Gomez M, Aguayo C, Madero R, de Castro Carpeno J, Belda-Iniesta C, Barriuso J, Moreno Garcia V, Larrauri J, Lopez R, Casado E, Gonzalez-Baron M, Feliu J. KRAS mutations in primary colorectal cancer tumors and related metastases: a potential role in prediction of lung metastasis. *PLoS One* 2009;4(12):e8199.
601. Losi L, Benhattar J, Costa J. Stability of K-ras mutations throughout the natural history of human colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1992;28A(6-7):1115-1120.
602. Park JH, Han SW, Oh DY, Im SA, Jeong SY, Park KJ, Kim TY, Bang YJ, Park JG. Analysis of KRAS, BRAF, PTEN, IGF1R, EGFR intron 1 CA status in both primary tumors and paired metastases in determining benefit from cetuximab therapy in colon cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68(4):1045-1055.
603. Weber JC, Meyer N, Pencreach E, Schneider A, Guerin E, Neuville A, Stemmer C, Brigand C, Bachellier P, Rohr S, Keding M, Meyer C, Guenot D, Oudet P, Jaeck D, Gaub MP. Allelotyping analyses of synchronous primary and metastasis CIN colon cancers identified different subtypes. *Int J Cancer* 2007;120(3):524-532.

RÉFÉRENCES

604. Knijn N, Mekenkamp LJ, Klomp M, Vink-Borger ME, Tol J, Teerenstra S, Meijer JW, Tebar M, Riemersma S, van Krieken JH, Punt CJ, Nagtegaal ID. KRAS mutation analysis: a comparison between primary tumours and matched liver metastases in 305 colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011;104(6):1020-1026.
605. Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, Floriani I, Stasi I, Canestrari E, Rulli E, Maltese PE, Andreoni F, Masi G, Graziano F, Baldi GG, Salvatore L, Russo A, Perrone G, Tommasino MR, Magnani M, Falcone A, Tonini G, Ruzzo A. High concordance of KRAS status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *The oncologist* 2008;13(12):1270-1275.
606. Siyar Ekinci A, Demirci U, Cakmak Oksuzoglu B, Ozturk A, Esbah O, Ozatli T, Celik B, Budakoglu B, Turker I, Bal O, Turan N. KRAS discordance between primary and metastatic tumor in patients with metastatic colorectal carcinoma. *J BUON* 2015;20(1):128-135.
607. Nash GM, Gimbel M, Shia J, Nathanson DR, Ndubuisi MI, Zeng ZS, Kemeny N, Paty PB. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17(2):572-578.
608. Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, Azad NS, Diaz LA, Jr., Donehower RC, Hirose K, Ahuja N, Pawlik TM, Choti MA. Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. *Cancer* 2013;119(23):4137-4144.
609. Stremtizer S, Stift J, Gruenberger B, Tamandl D, Aschacher T, Wolf B, Wrba F, Gruenberger T. KRAS status and outcome of liver resection after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab. *Br J Surg* 2012;99(11):1575-1582.
610. Vauthey JN, Zimmet G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, Curley SA, Aloia TA, Maru DM. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2013;258(4):619-626; discussion 626-617.
611. Brudevick KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2015;102(10):1175-1183.
612. Kastrinakis WV, Ramchurren N, Maggard M, Steele G, Jr., Summerhayes IC. K-ras status does not predict successful hepatic resection of colorectal cancer metastasis. *Arch Surg* 1995;130(1):9-14.
613. Russo A, Migliavacca M, Bazan V, Maturi N, Morello V, Dardanoni G, Modica G, Bazan P, Albanese I, La Farina M, Tomasino RM. Prognostic significance of proliferative activity, DNA-ploidy, p53 and Ki-ras point mutations in colorectal liver metastases. *Cell Prolif* 1998;31(3-4):139-153.
614. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Kohne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(1):80-87.
615. Teng HW, Huang YC, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Jiang JK, Yen CC, Li AF, Wang HW, Chang SC, Lan YT, Lin CC, Wang HS, Yang SH. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol* 2012;106(2):123-129.
616. Huang CJ, Teng HW, Chien CC, Lin JK, Yang SH. Prognostic significance of C-reactive protein polymorphism and KRAS/BRAF in synchronous liver metastasis from colorectal cancer. *PLoS One* 2014;8(6):e65117.
617. Umeda Y, Nagasaka T, Mori Y, Sadamori H, Sun DS, Shinoura S, Yoshida R, Satoh D, Nobuoka D, Utsumi M, Yoshida K, Yagi T, Fujiwara T. Poor prognosis of KRAS or BRAF mutant colorectal liver metastasis without microsatellite instability. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2013;20(2):223-233.
618. Isella C, Mellano A, Galimi F, Petti C, Capussotti L, De Simone M, Bertotti A, Medico E, Muratore A. MACC1 mRNA levels predict cancer recurrence after resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg* 2013;257(6):1089-1095.
619. Shoji H, Yamada Y, Taniguchi H, Nagashima K, Okita N, Takashima A, Honma Y, Iwasa S, Kato K, Hamaguchi T, Shimada Y. Clinical impact of c-MET expression and genetic mutational status in colorectal cancer patients after liver resection. *Cancer Sci* 2014;105(8):1002-1007.
620. Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Gewirtz AN, Cercek A, Kingham TP, Jarnagin WR, Fong YC, DeMatteo RP, Allen PJ, Shia J, Ang C, Vakiani E, D'Angelica MI. KRAS mutation influences recurrence patterns in patients undergoing hepatic resection of colorectal metastases. *Cancer* 2014;120(24):3965-3971.
621. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) de la Direction québécoise du cancer du ministère de la Santé et des Services sociaux. Guide d'utilisation de la thermodestruction par radiofréquence dans le traitement des métastases hépatiques d'origine colorectale Mars 2008. Consulté en ligne <http://www.geog.com/pub/documents/complementaires/48.pdf>.

RÉFÉRENCES

622. Van Tilborg AA, Meijerink MR, Sietses C, Van Waesberghe JH, Mackintosh MO, Meijer S, Van Kuijk C, Van Den Tol P. Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol* 2011;84(1002):556-565.
623. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):11-17.
624. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, Eng C, Fong Y, Giusti AF, Lu D, Marsland TA, Michelson R, Poston GJ, Schrag D, Seidenfeld J, Benson AB, 3rd. American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(3):493-508.
625. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009;45(10):1748-1756.
626. Kornprat P, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. Role of intraoperative thermoablation combined with resection in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Arch Surg* 2007;142(11):1087-1092.
627. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10(9):1059-1069.
628. Aliberti C, Tilli M, Benea G, Fiorentini G. Trans-arterial chemoembolization (TACE) of liver metastases from colorectal cancer using irinotecan-eluting beads: preliminary results. *Anticancer Res* 2006;26(5B):3793-3795.
629. Fiorentini G, Aliberti C, Turrise G, Del Conte A, Rossi S, Benea G, Giovanis P. Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: results of a phase II clinical study. *In Vivo* 2007;21(6):1085-1091.
630. Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, Bosnjakovik P, Derner M, Padr R, Rocce M, Scupchenko A, Tatum C. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):192-198.
631. Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, O'Hara R, Tatum C. Transarterial Chemoembolization of Metastatic Colorectal Carcinoma with Drug-Eluting Beads, Irinotecan (DEBIRI): Multi-Institutional Registry. *J Oncol* 2009;2009:539795.
632. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Valek V, Boudny J, Andrasina T, Tatum C, Martin RC. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. *HPB (Oxford)* 2010;12(1):31-36.
633. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P, Mambrini A, Montagnani F, Alessandrini P, Catalano V, Coschiera P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res* 2012;32(4):1387-1395.
634. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R. Integrating radioembolization ((90)Y microspheres) into current treatment options for liver tumors: introduction to the international working group report. *Am J Clin Oncol* 2012;35(1):81-90.
635. Hong K, McBride JD, Georgiades CS, Reyes DK, Herman JM, Kamel IR, Geschwind JF. Salvage therapy for liver-dominant colorectal metastatic adenocarcinoma: comparison between transcatheter arterial chemoembolization versus yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(3):360-367.
636. Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Ibrahim SM, Sato KT, Ryu RK, Atassi B, Newman S, Talamonti M, Omary RA, Benson A, 3rd, Salem R. Radioembolization of colorectal hepatic metastases using yttrium-90 microspheres. *Cancer* 2009;115(9):1849-1858.
637. Wong CY, Salem R, Qing F, Wong KT, Barker D, Gates V, Lewandowski R, Hill EA, Dworkin HJ, Nagle C. Metabolic response after intraarterial 90Y-glass microsphere treatment for colorectal liver metastases: comparison of quantitative and visual analyses by 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2004;45(11):1892-1897.
638. Hendlitz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannote J, De Keuleleire K, Verslype C, Defreyne L, Van Cutsem E, Delatte P, Delaunoit T, Personeni N, Paesmans M, Van Laethem JL, Flamen P. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3687-3694.

RÉFÉRENCES

639. Hoyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Mendez Romero A, Kavanagh B, Goodman KA, Okunieff P, Dawson LA. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(3):1047-1057.
640. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, Dinniwell R, Brierley J, Kavanagh BD, Dawson LA, Schefter TE. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117(17):4060-4069.
641. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, Kiil Berthelsen A, Grau C, Aage Engelholm S, Von der Maase H. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):823-830.
642. Stintzing S, Hoffmann RT, Heinemann V, Kufeld M, Muacevic A. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2010;46(6):1026-1032.
643. van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, Heijmen BJ, Levendag PC, Verhoef C, Ijzermans JN. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010;97(3):377-382.
644. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, Oppitz U, Mueller G, Baier K, Flentje M. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):838-847.
645. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, Bahner ML, Rhein B, Fritz P, Hoss A, Schlegel W, Wannenmacher MF. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2001;19(1):164-170.
646. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, Milano MT, Schell MC, Okunieff P. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):793-798.
647. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, Cummings B, Ringash J, Tse RV, Knox JJ, Dawson LA. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1585-1591.
648. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, Chidel MA, Pugh TJ, Franklin W, Kane M, Gaspar LE, Schefter TE. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1572-1578.
649. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, Francescon P, Guglielmi R, Zanco P, Casamassima F, Febbraro A, Gerunda G, Lumachi F. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009;29(8):3381-3384.
650. Kim MS, Kang JK, Cho CK, Choi CW, Seo YS, Hwang DY, Moon SM, Kang HJ, Kim YH, Oh N. Three-fraction stereotactic body radiation therapy for isolated liver recurrence from colorectal cancer. *Tumori* 2009;95(4):449-454.
651. Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, Schwarz RE, Weatherall P, Chinsoo Cho L. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18(4):1081-1087.
652. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, Navarria P, Fogliata A, Clerici E, Mancosu P, Reggiori G, Rimassa L, Torzilli G, Tomatis S, Santoro A, Cozzi L. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014.
653. Herfarth KK, Debus J. [Stereotactic radiation therapy for liver metastases]. *Chirurg* 2005;76(6):564-569.
654. N. Ohri AJ, A. Mendez Romero, M. Miften, R. K. Ten Haken, L. A. Dawson, J. Grimm, E. D. Yorke, W. A. Tome, Local Control Following Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Tumors: A Preliminary Report of the AAPM Working Group for SBRT. <http://online.mjiwf.com/astro2014/Abstract.aspx>. 2014.
655. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4976-4982.
656. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, Nitti D, Torri V, Elias D, O'Callaghan C, Langer B, Martignoni G, Bouche O, Lazorthes F, Van Cutsem E, Bedenne L, Moore MJ, Rougier P. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008;26(30):4906-4911.

RÉFÉRENCES

657. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, Shacham-Shmueli E, Rivera F, Kwok-Keung Choi C, Santoro A. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009;20(12):1964-1970.
658. Ciliberto D, Prati U, Roveda L, Barbieri V, Staropoli N, Abbruzzese A, Caraglia M, Di Maio M, Flotta D, Tassone P, Tagliaferri P. Role of systemic chemotherapy in the management of resected or resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Rep* 2012;27(6):1849-1856.
659. Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Ghaneh P. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2012;99(4):477-486.
660. Metcalfe M, Mann C, Mullin E, Maddern G. Detecting curable disease following hepatectomy for colorectal metastases. *ANZ J Surg* 2005;75(7):524-527.
661. Yan TD, Padang R, Xia H, Zhao J, Li J, Morris DL. Management of involved or close resection margins in 120 patients with colorectal liver metastases: edge cryotherapy can achieve long-term survival. *Am J Surg* 2006;191(6):735-742.
662. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, Langer C, Ghadimi BM, Becker H, Lorf T. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation--towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 2009;24(4):409-418.
663. Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD, Catton CN, McLean M, Catton P, Hao Y. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma--results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(2):427-435.
664. Gollinopoulos V, Salanti G, Pavlidis I, Ioannidis JP. Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(10):898-911.
665. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Rougier P, Gasmi M, Castaing M, Abbas M, Michel P, Gargot D, Azzedine A, Lombard-Bohas C, Geoffroy P, Denis B, Pignon JP, Bedenne L, Bouche O. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(11):1032-1044.
666. Hospers GA, Schaapveld M, Nortier JW, Wils J, van Bochove A, de Jong RS, Creemers GJ, Erjavec Z, de Gooyer DJ, Snee PH, Gerrits CJ, Smit JM, Mulder NH. Randomised Phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17(3):443-449.
667. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938-2947.
668. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):143-152.
669. Gennatas C, Papaxoinis G, Michalaki V, Mouratidou D, Andreadis C, Tsavaris N, Pafiti A. A prospective randomized study of irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV) and 5-fluorouracil (5FU) versus leucovorin and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Chemother* 2006;18(5):538-544.
670. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(13):905-914.
671. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-1047.

RÉFÉRENCES

672. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Goldberg RM. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. *J Clin Oncol* 2008;26(35):5721-5727.
673. Kalofonos HP, Aravantinos G, Kosmidis P, Papakostas P, Economopoulos T, Dimopoulos M, Skarlos D, Bamias A, Pectasides D, Chalkidou S, Karina M, Koutas A, Samantas E, Bacoyiannis C, Samelis GF, Basdanis G, Kalfarentzos F, Fountzilas G. Irinotecan or oxaliplatin combined with leucovorin and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a multicenter, randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2005;16(6):869-877.
674. Zhuang L, Bai J, Huang H, Tang C, Yang J, Zhou B, Gong Y, Duanmu Z, Chen J. Meta-analysis of chemotherapy with irinotecan or oxaliplatin-involved regimen for untreated metastatic advanced colorectal cancer. *Oncol Res* 2010;18(9):437-444.
675. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, Salvatore L, Cremolini C, Stasi I, Brunetti I, Fabbri MA, Puglisi M, Trenta P, Granetto C, Chiara S, Fioretto L, Allegrini G, Crino L, Andreuccetti M, Falcone A. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(1):21-30.
676. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Colorectal cancer : the diagnosis and management of colorectal cancer, December 2014. Consulté en ligne : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf>. 50 pages.
677. Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):60-65.
678. Tebbutt NC, Wilson K, Gebbski VJ, Cummins MM, Zannino D, van Hazel GA, Robinson B, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Forgeson G, Cunningham D, Saunders MP, Stockler MR, Chua Y, Zalberg JR, Simes RJ, Price TJ. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3191-3198.
679. Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, Cuppone F, Milella M, Carlini P, Cremolini C, Salvatore L, Falcone A, Muti P, Sperduti I, Giannarelli D, Cognetti F. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:58.
680. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer, NICE technology appraisals [TA212]. Consulté en ligne: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA212>. 2012.
681. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Consulté en ligne : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11612/33930/33930.pdf>. 2007.
682. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370(9582):135-142.
683. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hiescher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Hoffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014;15(10):1065-1075.
684. Bokemeyer C, Cutsem EV, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, Celik I, Kohne CH. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer* 2012;48(10):1466-1475.
685. Ibrahim EM, Abouelkhair KM. Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Med Oncol* 2011;28 Suppl 1:S310-317.

RÉFÉRENCES

686. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassé J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-4705.
687. National institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Consulté en ligne : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf>. 2009.
688. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004;90(6):1190-1197.
689. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, O'Mahony MS, Maughan TS, Parmar M, Langley RE. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011;377(9779):1749-1759.
690. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, de Gramont A, Tournigand C, Andre T, Rothenberg ML, Green E, Sargent DJ. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4085-4091.
691. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, Maughan TS, Van Cutsem E, Rougier P, Mitry E, Schubert U, Kohne CH. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1443-1451.
692. Cunningham D, Lang I, Lorusso V, Ocvirk J, Shin D, Jonker DJ, Osborne S, Andre NA, Waterkamp D, Saunders MP. Bevacizumab (bev) in combination with capecitabine (cape) for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of a randomized international phase III trial (AVEX). In: *Gastrointestinal Symposium de l'ASCO* 2013. 2013.
693. Saunders MP, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin D, Jonker DJ, Osborne S, Loeffler M, Waterkamp D, Cunningham D. Efficacy and safety according to age subgroups in AVEX, a randomized trial of bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. In: *Gastrointestinal Cancer Symposium de l'ASCO* 2013. 2013.
694. Price TJ, Zannino D, Wilson K, Simes RJ, Cassidy J, Van Hazel GA, Robinson BA, Broad A, Ganju V, Ackland SP, Tebbutt NC. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Ann Oncol* 2012;23(6):1531-1536.
695. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009;27(2):199-205.
696. Berry SR, Cosby R, Asmis T, Chan K, Hammad N, Krzyzanowska MK. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2014.
697. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Hodgkinson E, Pope M, Rogers P, Wasan H, Falk S, Gollins S, Hickish T, Bessell EM, Propper D, Kennedy MJ, Kaplan R, Maughan TS. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet Oncology* 2011;12(7):642-653.
698. Alexopoulos CG KA. Continuous versus intermittent chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(18 suppl): 3582.
699. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, Andre T, Bennamoun M, Mabro M, Artru P, Carola E, Flesch M, Dupuis O, Colin P, Larsen AK, Afchain P, Tournigand C, Louvet C, de Gramont A. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-5733.

RÉFÉRENCES

700. Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Abad A, Valladares M, Rivera F, Safont MJ, Martinez de Prado P, Gallen M, Gonzalez E, Marcuello E, Benavides M, Fernandez-Martos C, Losa F, Escudero P, Arrivi A, Cervantes A, Duenas R, Lopez-Ladron A, Lacasta A, Llanos M, Tabernero JM, Anton A, Aranda E. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *The oncologist* 2012;17(1):15-25.
701. Grothey A HL, Rowland KM et al., Intermittent oxaliplatin (oxali) administration and time-to-treatment-failure (TTF) in metastatic colorectal cancer (mCRC): final results of the phase III CONcePT trial. *J Clin Oncol* 2008; 26(15 suppl): 4010.
702. Koopman M SL, May A et al., Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2014; 32(3 suppl): LBA388.
703. Labianca R, Sobrero A, Isa L, Cortesi E, Barni S, Nicoletta D, Aglietta M, Lonardi S, Corsi D, Turci D, Beretta GD, Fornarini G, Dapretto E, Floriani I, Zaniboni A. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1236-1242.
704. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, Seymour MT, Topham C, McArdle C, Cain D, Stephens RJ. Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003;361(9356):457-464.
705. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med* 1998;17(24):2815-2834.
706. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, Andre T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24(3):394-400.
707. Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, Buyukberber S, Camci C, Sencan O, Kilickap S, Ozdener F, Cevik D. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III 'Stop and Go' study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology* 2013;85(6):328-335.
708. Punt CJA SL, May A et al., Updated results including quality of life of the phase III CAIRO3 study of the Dutch Colorectal Cancer Group(DCCG): maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *Eur J Cancer* 2013; 49(2 suppl): S486.
709. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, Morvan F, Louvet C, Guillot T, Francois E, Bedenne L. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997;15(2):808-815.
710. Lokich JJ, Ahlgren JD, Cantrell J, Heim WJ, Wampler GL, Gullo JJ, Fryer JG, Alt DE. A prospective randomized comparison of protracted infusional 5-fluorouracil with or without weekly bolus cisplatin in metastatic colorectal carcinoma. A Mid-Atlantic Oncology Program study. *Cancer* 1991;67(1):14-19.
711. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Madi A, Fisher D, Kenny SL, Kay E, Hodgkinson E, Pope M, Rogers P, Wasan H, Falk S, Gollins S, Hickish T, Bessell EM, Propper D, Kennedy MJ, Kaplan R, Maughan TS. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7):642-653.
712. Kim GP, Sargent DJ, Mahoney MR, Rowland KM, Jr., Philip PA, Mitchell E, Mathews AP, Fitch TR, Goldberg RM, Alberts SR, Pitot HC. Phase III noninferiority trial comparing irinotecan with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in patients with advanced colorectal carcinoma previously treated with fluorouracil: N9841. *J Clin Oncol* 2009;27(17):2848-2854.

RÉFÉRENCES

713. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, Hart LL, Gupta S, Garay CA, Burger BG, Le Bail N, Haller DG. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2059-2069.
714. Segelov E, Chan D, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, Pavlakakis N. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. *Br J Cancer* 2014;111(6):1122-1131.
715. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, Andre T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4706-4713.
716. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy. Consulté en ligne : <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf>. 2012.
717. Arnold D AT, Bennis J, Sastre J, Osterlund PJ, Greil R, Van Cutsem E VM, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, Kubicka S. (2012) Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: results of a randomized phase III intergroup study (TML study). *J Clin Oncol* 30(suppl): abstract CRA3503.
718. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-3506.
719. Masi G, Loupakis F, Salvatore L, Cremolini C, Fornaro L, Schirripa M, Fea E, Granetto C, Antonuzzo L, Gionmonni E, Allegrini G, Cupini S, Boni C, Banzi M, Chiara S, Sonaglio C, Valsuani C, Bonetti A, Boni L, Falcone A. A randomized phase III study evaluating the continuation of bevacizumab (BV) beyond progression in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) who received BV as part of first-line treatment: results of the BEBYP trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2012;23(Supplement 9):abstr LBA17.
720. Bendell JC TC, Bednarczyk M, Swieboda-Sadlej A, Chung I, Barone C, Tarazi JC, Rosbrook B, Ricart AD, Sobrero AF. (2011) Axitinib or bevacizumab (bev) plus FOLFOX or FOLFIRI as second-line therapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 29(suppl 4): abstract 478.
721. Hecht JR CA, Dakhil SR, Saleh MN, Piperdi B, Cline-Burkhardt VJM, Tian Y, Go WY. (2012) SPIRITT (study 20060141): A randomized phase II study of FOLFIRI with either panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as second-line treatment (tx) in patients (pts) with wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 30(Suppl 34): abstract 454.
722. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie. Utilisation des anticorps monoclonaux de la classe des anti-EGFR pour le traitement de troisième intention ou plus du cancer colorectal métastatique. 2011.
723. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouche O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-312.
724. T.W. Kim RX, T.C.C. Yau, B. Ma, H. Pan, J. Xu, Y. Bai, Y. Chi, L. Wang, K. Yeh, F. Bi, Y. Cheng, A.T. Le, J. Lin, T. Liu, D. Ma, J. Shapiro, J. Kalmus, S.K. Qin, J. Li. . CONCUR: A randomized, placebo-controlled phase 3 study of regorafenib (REG) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl_4): iv167-iv209.
725. Wen F, Zhou Y, Wang W, Hu QC, Liu YT, Zhang PF, Du ZD, Dai J, Li Q. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013;24(1):171-178.

RÉFÉRENCES

726. Wu Z, Ouyang J, He Z, Zhang S. Infusion of calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2012;48(12):1791-1798.
727. Ao R, Wang YH, Li RW, Wang ZR. Effects of calcium and magnesium on acute and chronic neurotoxicity caused by oxaliplatin: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2012;4(5):933-937.
728. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Stella PJ, Atherton PJ, D.K. S, Qamar R, Lewis GC, Grothey A: Phase III, placebo (PL)-controlled, double-blinded study of intravenous calcium/magnesium (CaMg) to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT), N08CB: An alliance for clinical trials in oncology study. In: ASCO 2013. 2013.
729. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen PM. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist* 2007;12(3):312-319.
730. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, Xu F, Yassine M. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(8):1351-1357.
731. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, Novotny PJ, Schaefer PL, Johnson DB, Tschetter LK, Loprinzi CL. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008;113(4):847-853.
732. Scope A, Agero AL, Dusza SW, Myskowski PL, Lieb JA, Saltz L, Kemeny NE, Halpern AC. Randomized double-blind trial of prophylactic oral minocycline and topical tazarotene for cetuximab-associated acne-like eruption. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5390-5396.
733. Burtneiss B, Anadkat M, Basti S, Hughes M, Lacouture ME, McClure JS, Myskowski PL, Paul J, Perlis CS, Saltz L, Spencer S. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:S5-21; quiz S22-24.
734. Goldberg RM. Intensive surveillance after stage II or III colorectal cancer: is it worth it? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(3):330-331.
735. Koo SL, Wen JH, Hillmer A, Cheah PY, Tan P, Tan IB. Current and emerging surveillance strategies to expand the window of opportunity for curative treatment after surgery in colorectal cancer. *Expert review of anticancer therapy* 2013;13(4):439-450.
736. Young PE, Womeldorph CM, Johnson EK, Maykel JA, Brucher B, Stojadinovic A, Avital I, Nissan A, Steele SR. Early detection of colorectal cancer recurrence in patients undergoing surgery with curative intent: current status and challenges. *Journal of Cancer* 2014;5(4):262-271.
737. Rosati G. Intensive or not surveillance of patients with colorectal cancer after curative resection. *World journal of gastroenterology : WJG* 2010;16(12):1427-1429.
738. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, Burt RW, Byers T, Fletcher RH, Hyman N, Johnson D, Kirk L, Lieberman DA, Levin TR, O'Brien MJ, Simmam C, Thorson AG, Winawer SJ. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *CA: a cancer journal for clinicians* 2006;56(3):160-167; quiz 185-166.
739. Otchy D, Hyman NH, Simmam C, Anthony T, Buie WD, Cataldo P, Church J, Cohen J, Dentsman F, Ellis CN, Kilkenny JW, 3rd, Ko C, Moore R, Orsay C, Place R, Rafferty J, Rakinic J, Savoca P, Tjandra J, Whiteford M. Practice parameters for colon cancer. *Diseases of the colon and rectum* 2004;47(8):1269-1284.
740. Group NZG. Clinical practice guidelines for the management of early colorectal cancer. 2011.
741. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26.
742. Arnaud JP, Koehl C, Adloff M. Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Diseases of the colon and rectum* 1980;23(3):141-144.

RÉFÉRENCES

743. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224(3):748-756.
744. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007(1):CD002200.
745. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324(7341):813.
746. Chau I, Allen MJ, Cunningham D, Norman AR, Brown G, Ford HE, Tebbutt N, Tait D, Hill M, Ross PJ, Oates J. The value of routine serum carcino-embryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2004;22(8):1420-1429.
747. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Diseases of the colon and rectum* 2007;50(11):1783-1799.
748. Votruba J, Belohlavek O, Jaruskova M, Oliverius M, Lohynska R, Trskova K, Sedlackova E, Lipska L, Stahalova V. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colorectal cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006;33(7):779-784.
749. Winawer SJ. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. *Colorectal cancer screening. Best practice & research Clinical gastroenterology* 2007;21(6):1031-1048.
750. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Colon Cancer. Version 2.2015 http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/pdf/coloncancer.pdf, consulté en ligne le 2 décembre 2014. 143 p. 2014.
751. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, George S, Mant D. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(3):263-270.
752. Wang T, Cui Y, Huang WS, Deng YH, Gong W, Li CJ, Wang JP. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointestinal endoscopy* 2009;69(3 Pt 2):609-615.
753. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A, Boadas J, Pinol V, Bessa X, Batiste-Alentorn E, Lacy AM, Delgado S, Maurel J, Pique JM, Castells A. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2006;24(3):386-393.
754. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. *Diseases of the colon and rectum* 1998;41(9):1127-1133.
755. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *The British journal of surgery* 1997;84(5):666-669.
756. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Archives of surgery* 1995;130(10):1062-1067.
757. Kim HJ, Park SH, Pickhardt PJ, Yoon SN, Lee SS, Yee J, Kim DH, Kim AY, Kim JC, Yu CS, Ha HK. CT colonography for combined colonic and extracolonic surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Radiology* 2010;257(3):697-704.
758. Vrieling A, Kampman E. The role of body mass index, physical activity, and diet in colorectal cancer recurrence and survival: a review of the literature. *The American journal of clinical nutrition* 2010;92(3):471-490.
759. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, Zheng Y, Green E, Labianca R, O'Callaghan C, Seitz JF, Francini G, Haller D, Yothers G, Goldberg R, de Gramont A. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(6):872-877.
760. Scheer A, Auer RA. Surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Clinics in colon and rectal surgery* 2009;22(4):242-250.

RÉFÉRENCES

-
761. Pita-Fernandez S, Alhayek-Ai M, Gonzalez-Martin C, Lopez-Calvino B, Seoane-Pillado T, Pertega-Diaz S. Intensive follow-up strategies improve outcomes in non-metastatic colorectal cancer patients after curative surgery. A systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014.
762. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, Bonfante P, Baldi E, Ravera G, Derchi L, Ferraris R. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2002;28(4):418-423.
763. Augestad KM, Rose J, Crawshaw B, Cooper G, Delaney C. Do the benefits outweigh the side effects of colorectal cancer surveillance? A systematic review. *World journal of gastrointestinal oncology* 2014;6(5):104-111.
764. Sinclair P, Singh A, Riaz AA, Amin A. An unsolved conundrum: the ideal follow-up strategy after curative surgery for colorectal cancer. *Gastrointestinal endoscopy* 2012;75(5):1072-1079.

