

Cette référence de bonnes pratiques cliniques, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaborée par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels de santé des réseaux régionaux de cancérologie de Bourgogne-Franche-Comté (**OncoBFC**) et du Grand Est (**NEON**), en tenant compte des recommandations et réglementations nationales, conformément aux données acquises de la science au **22 février 2022**.

## 1. Généralités

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

## 2. Bilan initial

### 2.1. Bilan standard

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

### 2.2. Options

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

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

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

## 4. Anatomicopathologie

- Ce chapitre est destiné à aider les pathologistes dans l'**examen des pièces d'exérèse** pour cancers colorectaux. La résection chirurgicale est la thérapeutique la plus efficace pour traiter les cancers colorectaux et la meilleure estimation du pronostic est donnée par les constatations du pathologiste lors de l'examen de la pièce. Cet examen doit donc fournir les informations pertinentes qu'attend le clinicien pour la prise en charge ultérieure du patient.
- Chez tous les patients présentant un cancer colorectal, la recherche d'une **instabilité des microsatellites (MSI)** est indiquée. Il est recommandé que le **pathologiste** réalise l'immunohistochimie à la recherche d'une perte d'expression des gènes de réparation et adresse lui-même un prélèvement tumoral au laboratoire de plateforme de génétique moléculaire des cancers, sans attendre la demande du clinicien. (André, 2020).
- Chez les patients présentant un statut métastatique, le séquençage de *RAS*, *BRAF* et *HER2* est indiqué.
- Lorsque plusieurs prélèvements sont disponibles chez un même patient, il est recommandé de privilégier le prélèvement le plus riche en cellules tumorales et le plus récent.
- Il est recommandé de privilégier l'IHC pour évaluer le statut MMR tumoral sur des échantillons carcinomateux peu cellulaires, biopsiques de petite taille ou de cytoponction. Les techniques de biologie cellulaire nécessitent une cellularité tumorale minimale.
- Il est recommandé de privilégier le prélèvement réalisé avant tout traitement néoadjuvant ou d'induction (expression de MSH6 peut être modifiée après traitement pré-opératoire par radiothérapie et/ou chimiothérapie).
- Si RER et IHC sont incohérentes : relecture et si besoin refaire sur une nouvelle zone tumorale.

Le compte-rendu anatomicopathologique sera rédigé sur la base du formulaire de l'INCa ("**Données minimales à renseigner pour une tumeur primitive côlon-rectum**") dans sa version de décembre 2011. Ce fichier peut être téléchargé au [format PDF](#).

## 5. Classifications TNM 2017 (8<sup>ème</sup> édition) : cancers colorectaux

### 5.1. Classification clinique TNM

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

#### 5.1.1. T- Tumeur primitive

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

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

### 5.1.2. N- Adénopathies régionales

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

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

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

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

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

### 5.1.3. M-Métastases à distance

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

## 5.2. Classification histopathologique pTNM

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

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

## 5.3. Groupement par stade

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

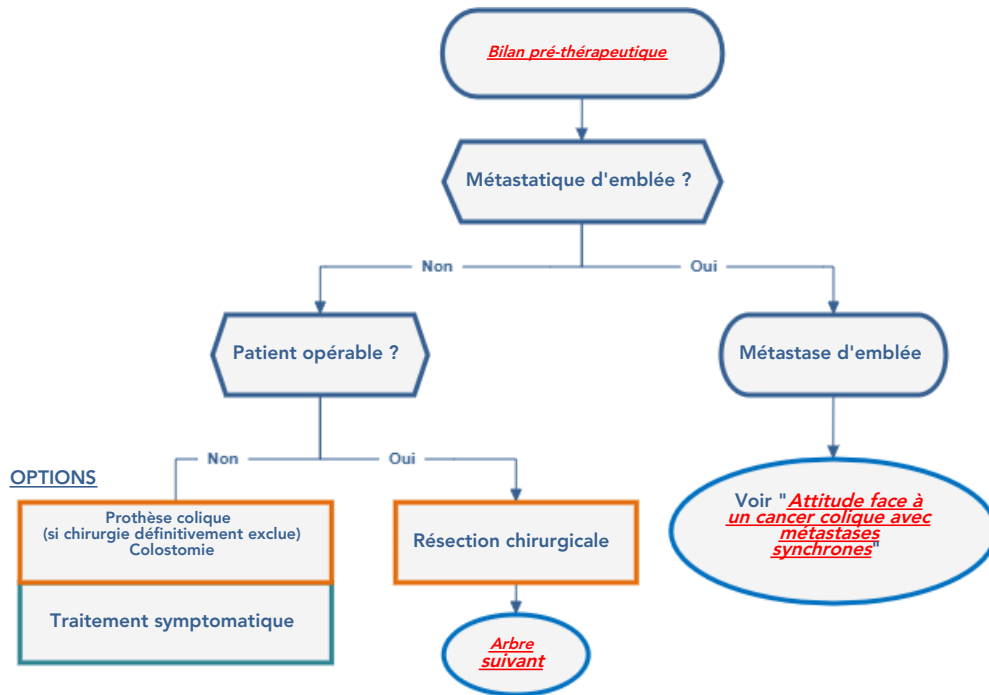
## 5.4. Classification OMS de l'état général

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

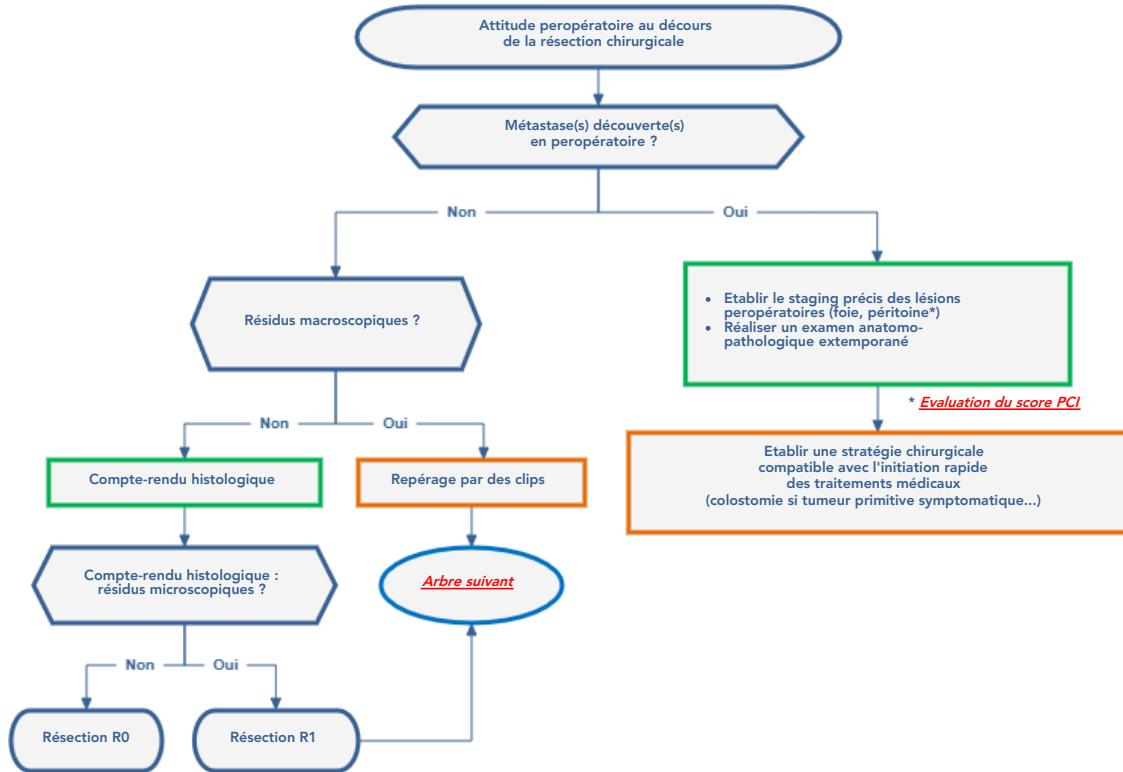
## 6. Cancer non métastatique

### 6.1. Conduite à tenir initiale

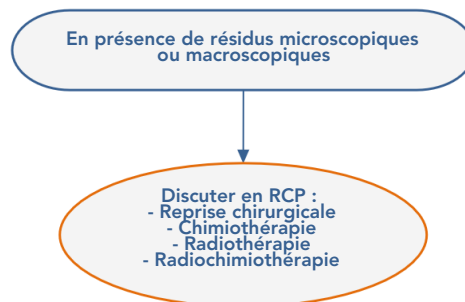
(Small, 2010 ; Van Hooft, 2014)



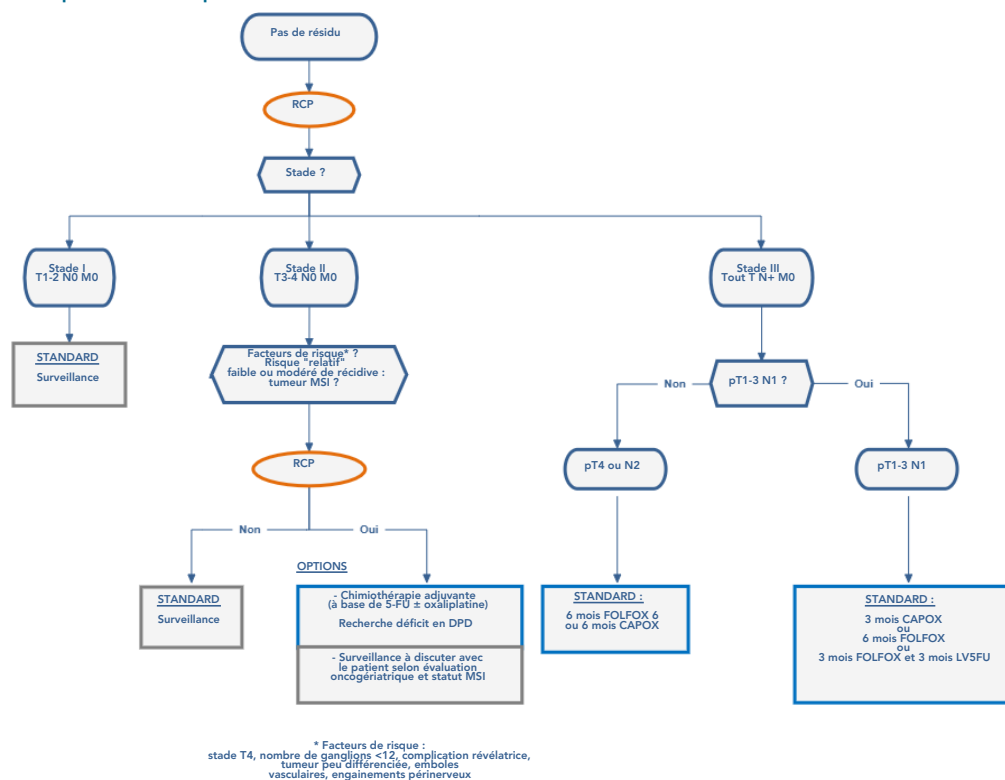
## 6.2. Attitude peropératoire



## 6.3. Attitude en présence d'un résidu tumoral



## 6.4. Attitude postopératoire pour un adénocarcinome localisé



## 6.5. Options de chimiothérapie adjuvante

Un dosage préalable de l'uracilémie est systématique pour rechercher un déficit partiel ou complet en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme du catabolisme des fluoropyrimidines.

(Haute Autorité de Santé, 2018)

### 6.5.1. Stade II

(Benson, 2004 ; André, 2009 ; Figueredo, 2004 ; Haller, 2011 ; Iveson, 2021 ; Gray, 2007 ; Ribic, 2003 ; Sargent, 2010)

- Validation de l'indication de chimiothérapie adjuvante éventuelle en **RCP**.  
Au stade II, une chimiothérapie adjuvante par fluoropyrimidine seule paraît délétère en cas d'instabilité des microsatellites (MSI). Cette notion d'un caractère délétère n'est pas retrouvée en cas d'utilisation d'oxaliplatine (XELOX ou FOLFOX). Par contre, la notion d'instabilité des microsatellites (MSI) est un facteur favorable, quelle que soit la cause du MSI, sporadique (perte d'expression protéique en immunohistochimie pour *MLH1* et *BRAF* muté) ou constitutionnel (syndrome de Lynch).

Les **options** ci-dessous sont décrites par ordre de préférence :

Si nombreux **facteurs de risque, notamment stade T4, et nombre de ganglions examinés <12** :

- **XELOX** 3 mois
- o u **FOLFOX** (12 cures). Surveillance attentive des complications neurologiques éventuelles : si paresthésies permanentes, arrêt FOLFOX et poursuite avec LV5FU2 sans oxaliplatine.
- ou **XELOX** (8 cures)
- options :
  - o **LV5FU2** (12 cures)
  - o **Capécitabine** (8 cycles).

Pour les tumeurs MSI de stade T3N0 avec au moins 12 ganglions examinés sur la pièce opératoire, une chimiothérapie adjuvante ne paraît pas indiquée.

En cas de cancer de stade II MSI pT4, une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines et d'oxaliplatine (FOLFOX6m pendant 6 mois ou CAPOX pendant 3 mois) constitue le standard du traitement. Une chimiothérapie par fluoropyrimidine seule n'est pas indiquée.

La pratique d'une activité physique d'intensité modérée, et adaptée à la condition du patient, doit être encouragée (niveau de la recommandation : grade C).

- Pour le détail des protocoles : voir le chapitre [Thésaurus](#).

## 6.5.2. Stade III

(André, 2003, 2009, 2020 ; Chau, 2005 ; Grothey, 2018 ; Haller, 2011 ; Saini, 2003 ; Schmoll, 2015 ; Twelves, 2005 ; Yothers, 2011 )

- Les **options** sont citées par ordre de préférence :
  - FOLFOX (12 cures), en particulier si T4 ou N2. Surveillance attentive des complications neurologiques éventuelles : si paresthésies permanentes, arrêt FOLFOX et poursuite avec LV5FU2 sans oxaliplatine
  - XELOX (8 cures)
  - XELOX 3 mois si T1-3 N1
  - Capécitabine, 8 cycles
  - LV5FU2 (12 cures).

La pratique d'une activité physique d'intensité modérée et adaptée à la condition du patient doit être encouragée (niveau de la recommandation : grade C).

- L'inclusion dans un **essai** est encouragée : voir le chapitre [Essais cliniques](#).
- Pour le détail des protocoles : voir le chapitre [Thésaurus](#).

## 7. Cancer métastatique

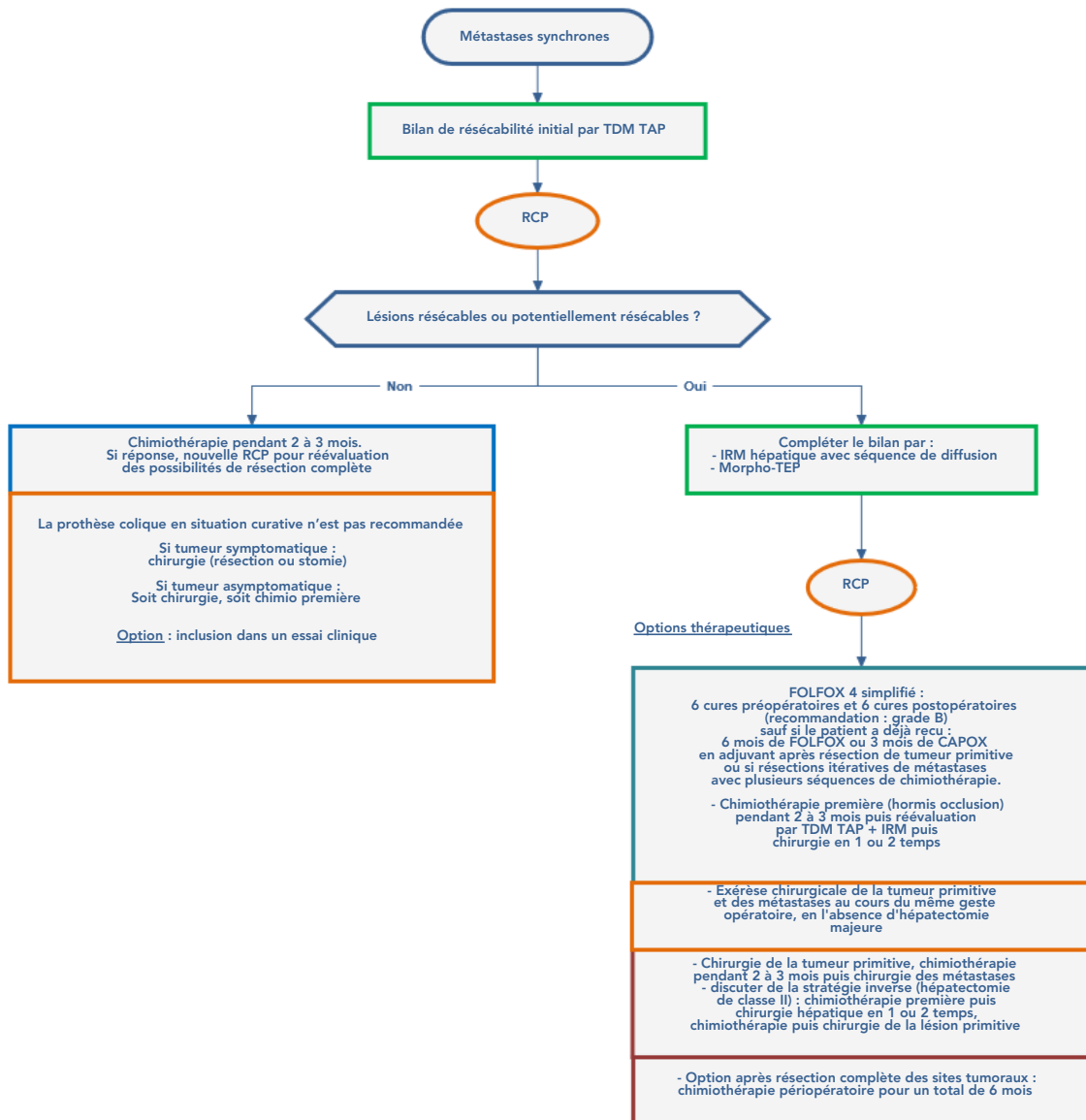
- En cas de métastases hépatiques, le dossier doit être discuté en RCP en présence d'un chirurgien hépatique avant toute chimiothérapie et avec un bilan d'imagerie complet (scanner, IRM hépatique +/- PET-Scan).
- Recherche de mutations *RAS*, *BRAF*, *HER2* et *MSI* (tumeur primitive ou métastases).

### 7.1. Recommandations techniques chirurgicales

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

Classe I	Résécabilité évidente	Folfox 3 mois réévaluation 4-6 cures puis résection hépatique
Classe II	Potentiellement résécable	Tri ou bichimiothérapie et biothérapie 3 mois et antiEGFR si RAS sauvage. Réévaluation après 4-6 cures. Résection hépatique en 1 ou 2 temps
Classe III	Jamais résécable	Chimiothérapie + biothérapie adaptée à l'état du patient

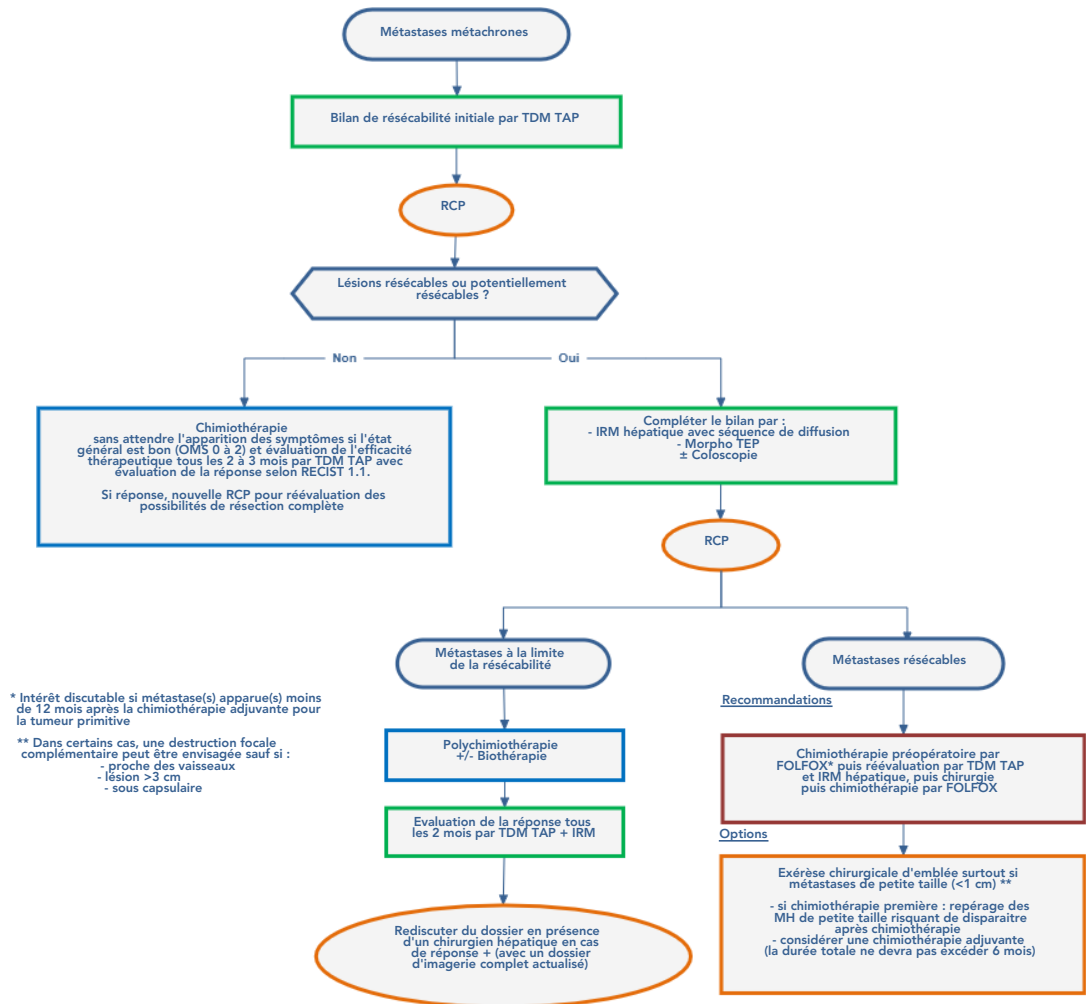
### 7.1.1. Métastases hépatiques synchrones



### 7.1.2. Métastases hépatiques métachrones

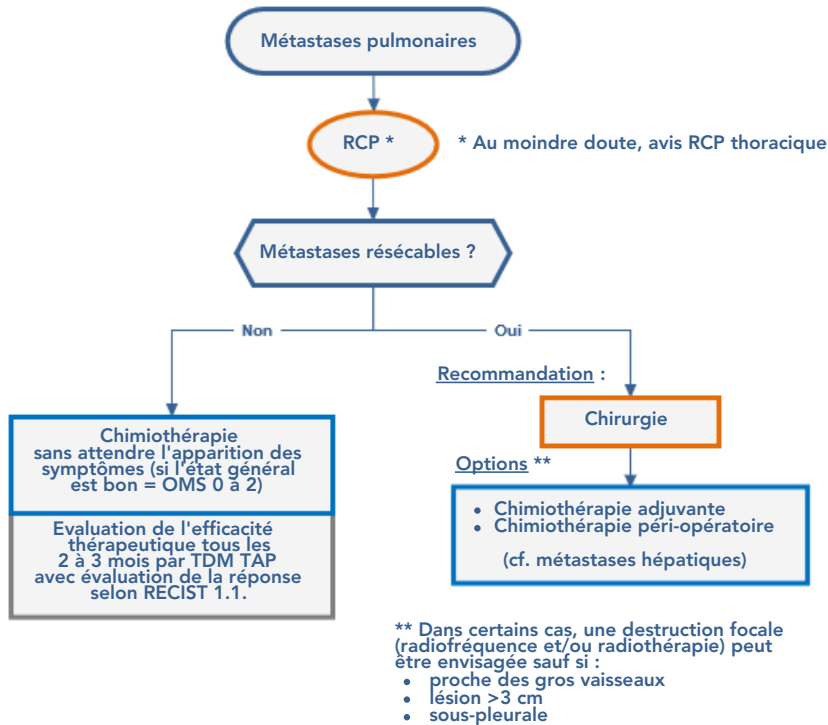
(Benoist, 2006 ; Bipat, 2005 ; Niekel, 2010 ; Nordlinger 2013)





- En cas de disparition des métastases hépatiques, la résection hépatique du site initial doit être discutée. La résection hépatique doit intéresser le site initial de la lésion disparue.

## 7.2. Métastases pulmonaires



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

A qui proposer une CHIP ? (Goéré, 2015)

- âge physiologique <70 ans
- statut OMS <2
- pas de localisation extrapéritonéale (<3 métastases hépatiques)
- carcinose résecable en totalité
- pas de progression sous chimiothérapie
- index péritonéal <17
- Le bévacizumab augmente les complications postopératoires d'un facteur 2 et doit être utilisé avec prudence (Eveno, 2014).

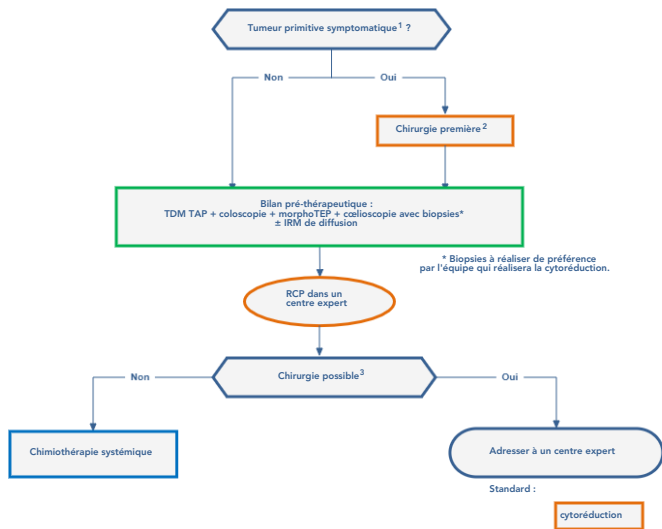
#### 7.3.1. Score

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

#### 7.3.2. Arbres décisionnels

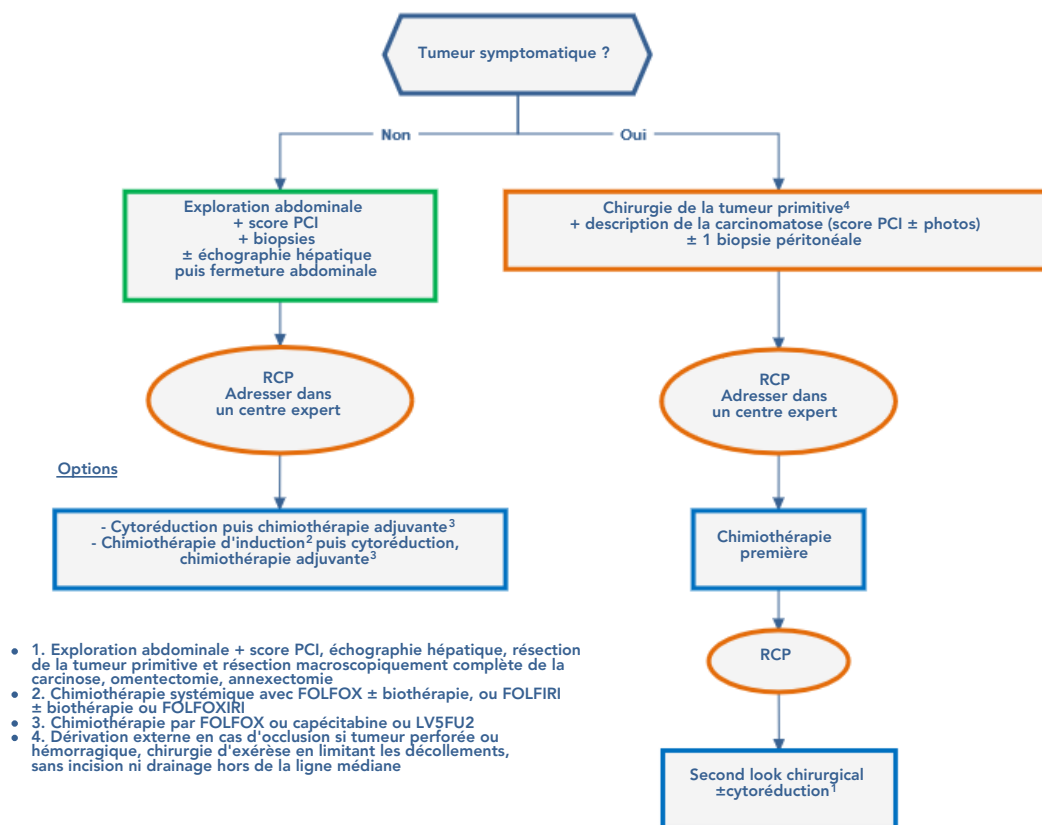
##### 7.3.2.1. Métastases péritonéales découvertes au diagnostic en préopératoire

(Haute Autorité de Santé, 2021 ; Kanemitsu, 2021)



- 1. Symptomatique = occlusion, perforation ou hémorragie active
- 2. Dérivation externe en cas d'occlusion (sauf si aucun projet de cytoréduction envisageable. Résection de la tumeur primitive en cas de perforation ou hémorragie active + exploration abdominale (score PCI) ± péritonéale, biopsies ± échographie hépatique
- 3. Maladie résecable et patient opérable

### 7.3.2.2. Métastases péritonéales découvertes lors de l'intervention chirurgicale curatrice



## 7.4. Métastases ovariennes

- Discuter d'une résection chirurgicale ± CHIP.
- Pour les métastases ovariennes : une ovariectomie à visée symptomatique pour métastases peut être proposée même en cas de métastases extra-ovariennes non résecables compte tenu de la chimio-résistance de cette localisation (accord d'experts). En cas de résection à visée curative, la CHIP n'est pas recommandée malgré un risque de lésions péritonéales synchrones de 50 %.

## 7.5. "Second-look" chirurgical

- Compte tenu des résultats négatifs mais controversés de l'étude PROPHYLOCHIP – PRODIGE 15, chez les patients atteints d'un cancer colorectal, traités initialement par chirurgie et chimiothérapie adjuvante, et présentant un haut risque de développer une carcinose péritonéale et de ceux également négatifs de l'étude hollandaise COLOPEC, une CHIP n'est pas recommandée en cas de risque de carcinose péritonéale (niveau de la recommandation : grade B) (Klaver, 2019 ; Goéré, 2020).
- Option :  
En cas de risque élevé de récurrence péritonéale chez un patient jeune (<65 ans) et sans co-morbidité majeure, la discussion d'une laparotomie exploratrice en vue d'une éventuelle exérèse de carcinose sans CHIP dans un centre expert peut être proposée au cas par cas (niveau de la recommandation : avis d'expert) (Pinto, 2017).

## 7.6. Options de chimiothérapie

### 7.6.1. Métastases opérables

(Nordlinger, 2013)

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

## 7.6.2. Métastases potentiellement résecables

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

- **Recommandations** de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) dans son thésaurus (TNCD) :
  - les métastases sont à opérer dès qu'elles deviennent résecables (sans attendre au-delà de 4 mois)
  - respect d'un délai de 4 à 6 semaines après la chimiothérapie avant d'opérer
  - pour les patients opérés, une chimiothérapie de 6 mois au total est recommandée (pré- et post-opératoire).
- FOLFOXIRI ou FOLFIRINOX (5FU, acide folinique, oxaliplatine et irinotécan) +/- bévacizumab (Avastin®) (recommandation : grade B) chez des patients sans comorbidité importante avec nouvelle discussion de la résecabilité en RCP après 4 à 6 cures. Ce schéma est à privilégier pour les tumeurs BRAF mutées.
- FOLFOXIRI (ou FOLFIRINOX) cétuximab ou panitumumab chez les patients avec une tumeur RAS non mutés (recommandation : grade C) avec nouvelle discussion de la résecabilité en RCP après 4 à 6 cures.
- FOLFIRI ou FOLFOX (XELOX) + bévacizumab (recommandation : grade C).
- FOLFOX 4 simplifié ou FOLFIRI 6 cures (recommandation : grade C).
- Pembrolizumab 200 mg IV toutes les 3 semaines si tumeur dMMR et MSI (en cas de contrôle de la maladie à 35 cycles un arrêt du traitement est à discuter) (recommandation grade B).
- Option : CT intraartérielle hépatique par oxaliplatine associée à LV5FU2 par voie IV +/- thérapie ciblée [90] (recommandation : grade C) si métastases uniquement hépatiques et dans les centres expérimentés.

## 7.6.3. Situation palliative avec métastases inopérables

(Kanemitsu, 2021)

- La résection de la tumeur primitive n'est pas recommandée à titre systématique en l'absence de symptômes.

### 7.6.3.1. Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne

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

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

Réévaluation après 2 à 3 mois de chimiothérapie

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

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

#### 7.6.3.2. Chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne

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

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

### 7.6.3.3. Chimiothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne ou au-delà

(Van Cutsem, 2007 ; Grothey, 2013)

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

## 8. Chirurgie

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

### 8.1. Type de chirurgie

(Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, 2004 ; Le Voyer, 2003)

- Le type de résection chirurgicale varie en fonction du siège de la tumeur et dans certaines situations particulières.
- La voie d'abord recommandée pour la colectomie est la coelioscopie sauf certains T4 et carcinose péritonéale résécable.
- En cas de suspicion de tumeur T4, l'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. La faisabilité d'une stratégie de traitement néo-adjuvant par chimiothérapie pour les tumeurs localement avancées a été rapportée dans plusieurs études de phase II randomisée avec des résultats intéressants en termes de downstaging ([Foxtrot Collaborative Group, 2012](#) ; [Karoui, 2020](#)). Un traitement néo-adjuvant systémique doit se discuter pour les tumeurs localement avancées jugées inextirpables ou à la limite de la résécabilité (avis d'expert).
- Mettre des clips si une radiothérapie complémentaire est à envisager.
- Préciser sur la demande d'anatomo-pathologie s'il existe ou non des métastases (pour l'établissement du TNM).
- Nombre minimum de ganglions à prélever : 12.

### 8.2. Indications particulières

(Jaeck, 2003)

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

### 8.3. Chirurgie des métastases hépatiques

- Avec une marge de sécurité de foie sain au mieux d'1 cm et d'au moins 5 mm (recommandation : grade C). Une marge de moins d'1 cm ou possiblement R1 n'est pas une contre-indication à la résection (recommandation : grade C). En effet, plusieurs études ont montré l'absence de différence des taux de rechute entre les patients ayant eu une résection R1 ou R0 si une chimiothérapie adjuvante est réalisée.
- L'intervention débute par l'exploration complète de la cavité abdominale puis l'exploration visuelle et manuelle du foie complétée par une échographie peropératoire +/- complétée par une échographie de contraste en cas de métastases manquantes après chimiothérapie ou de métastases peu échogènes (recommandation : grade C). Tout ganglion suspect doit être prélevé. La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toutes les métastases individualisées sur le bilan morphologique préopératoire, complété par l'échographie peropératoire. Les zones intéressantes des lésions qui auraient disparues sous chimiothérapie doivent aussi être réséquées dans la mesure du possible (accord d'experts).
- La résection est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) ou R1 "de nécessité" est possible (en 1 ou 2 temps).
- Le nombre des métastases n'est pas en soi un facteur limitant.
- Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases.
- Une résection atypique (wedge résection) offre les mêmes chances de guérison qu'une hépatectomie réglée.
- Intérêt de la thermoablation (RFA ou MWA) efficace pour les lésions <25-30 mm et permettant une épargne parenchymateuse.

## 9. Surveillance

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

### 9.1. Surveillance standard

<b>Examen clinique</b>	Tous les 3 mois pendant 3 ans, puis tous les 6 mois pendant 2 ans
------------------------	---

### 9.2. Recommandations

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

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

## 10. Oncogénétique

(INCa, 2009)

## 10.1. Formes familiales de cancers colorectaux

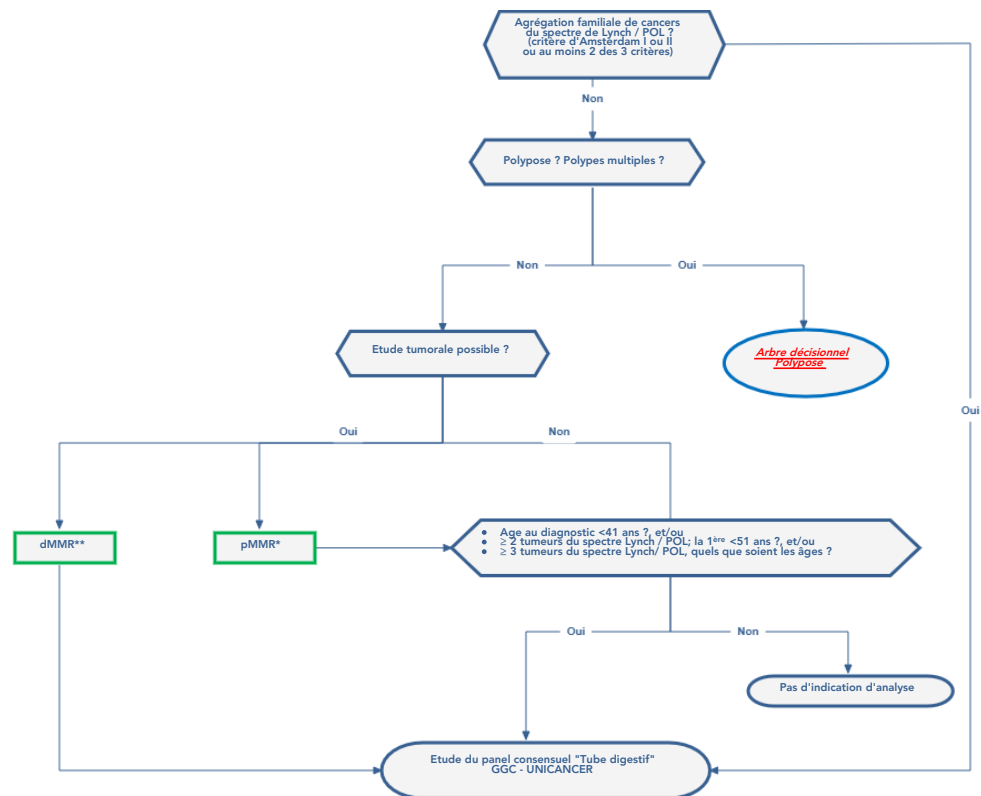
### 10.1.1. Recommandations à l'usage du clinicien

(Benamouzig, 2005 ; Buisine, 2020)

- Une consultation en oncogénétique est indispensable pour effectuer une évaluation familiale, prescrire l'analyse moléculaire constitutionnelle et établir le conseil génétique pour les apparentés.
- Le cas-index est la personne vivante atteinte de la maladie qui a la probabilité la plus élevée d'être porteuse d'une variation pathogène (le cas-index peut être le proposant).
- Le proposant est la première personne de la famille qui vient en consultation de génétique oncologique. C'est lui qui informe le reste de la famille et en particulier le cas-index si ce n'est pas lui qui est venu consulter le premier.
- Le diagnostic repose sur les constatations cliniques et endoscopiques et sera confirmé par l'analyse moléculaire. Celle-ci devra être effectuée après évaluation familiale soigneuse dans le cadre d'une consultation d'oncogénétique après obtention et signature d'un consentement éclairé. Cette évaluation nécessite de transmettre au consultant en oncogénétique les résultats des examens endoscopiques ainsi que les comptes-rendus anatomo-pathologiques du/des cancer(s) ou des polypes dont l'exérèse a été pratiquée.
- Une décision de chirurgie prophylactique doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire entre chirurgien, gastroentérologue et oncogénéticien.
- Sensibiliser les médecins traitants aux indications d'analyse moléculaire en oncogénétique.

#### 10.1.1.1. Critères d'indication d'étude du panel de gènes "Tube digestif" GGC - UNICANCER chez les cas-index suspectés de prédisposition génétique aux cancers colorectaux sans ou avec polyposse

D'après Buisine, 2020

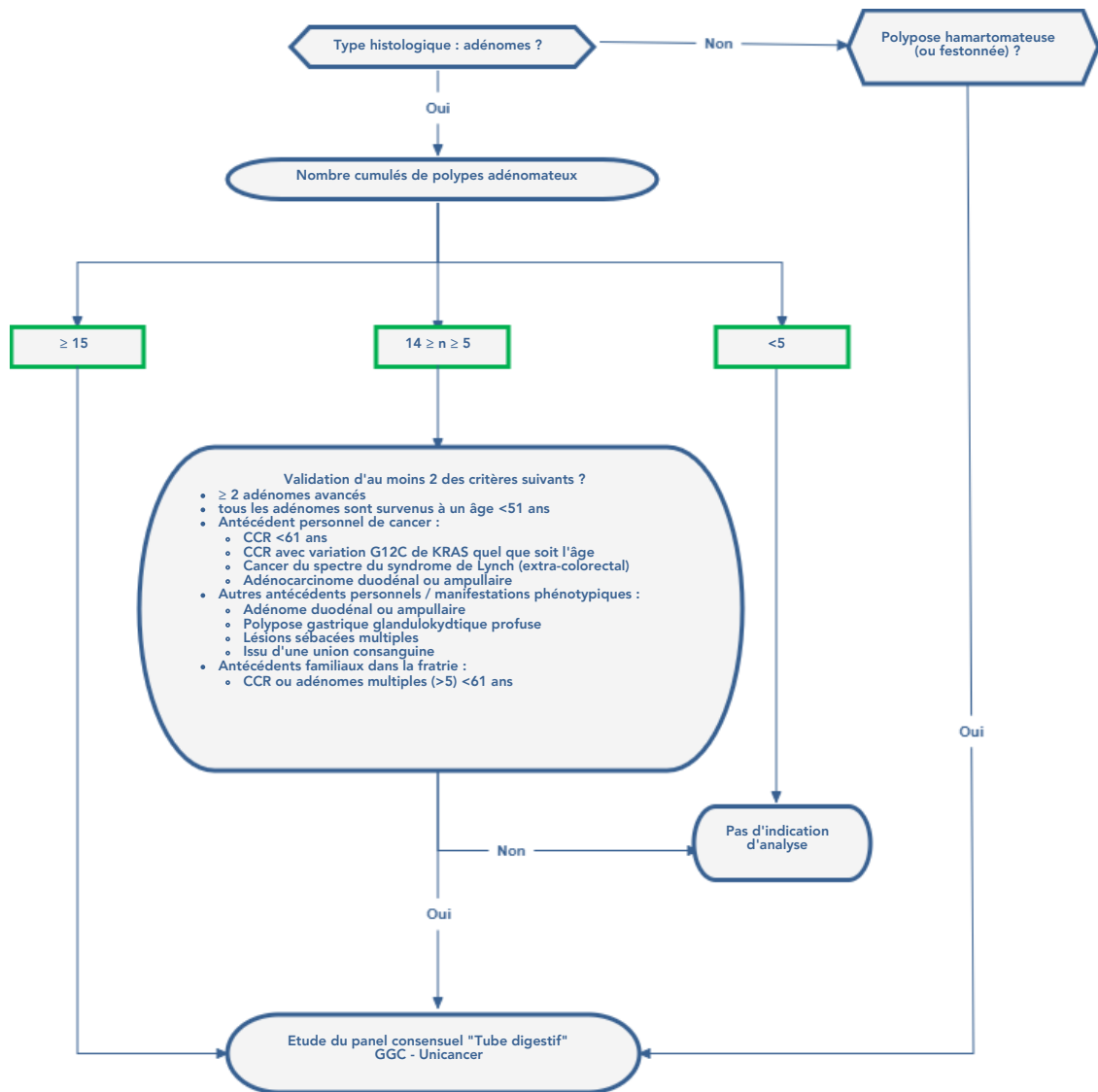


\* pMMR : proficient MMR  
\*\* dMMR : déficient MMR MMR (profil instable des microsatellites (MSI, Microsatellite instability) et/ou perte d'expression d'une des protéines MMR en immunohistochimie)

#### 10.1.1.2. Critères d'indication d'étude du panel de gènes "Tube digestif" GGC - UNICANCER chez les cas-index suspectés de prédisposition génétique aux polypes.

D'après Buisine, 2020

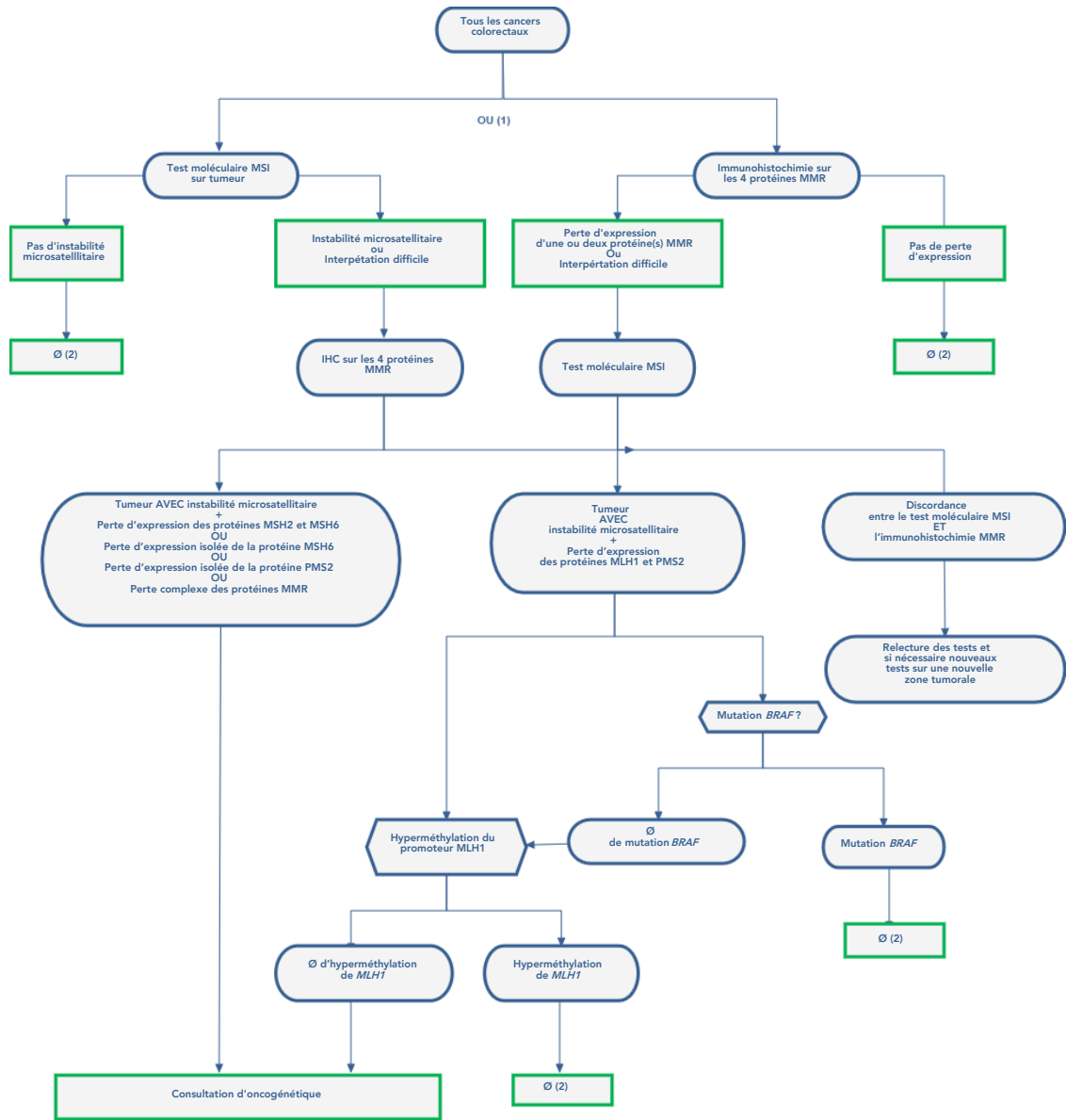




## 10.1.2. Analyse somatique

### 10.1.2.1. Diagnostic moléculaire

- Le **consentement n'est pas nécessaire** pour l'analyse immunohistochimique et la recherche d'instabilité des microsatellites sur les fragments tumoraux ; il **est obligatoire** pour toute analyse génétique constitutionnelle. Il sera demandé par l'oncogénéticien / généticien.
- Selon les dernières [recommandations de l'Inca 2021](#), l'évaluation du statut MMR tumoral est recommandée pour tout patient, indépendamment de l'âge et du contexte familial et personnel, présentant un cancer colorectal, ou un cancer oeso-gastrique, ou un cancer de l'intestin grêle, ou un cancer de l'endomètre, ou un cancer endométrioïde ou à cellules claires, ou un cancer des voies excrétrices, ou une tumeur sébacée.
- Pour les autres cancers du [syndrome de Lynch](#), une évaluation systématique du statut MMR tumoral à visée oncogénétique n'est pas efficace, mais elle doit être demandée sur justification d'un contexte personnel et/ou familial évocateur d'un [syndrome de Lynch](#).
- Une RCP de recours en oncogénétique permet de discuter des indications de consultation d'oncogénétique pour les cas complexes.



(1) En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch ou pour les patients métastatiques potentiellement éligibles à un essai d'immunothérapie, les 2 tests moléculaire et immunohistochimique doivent être réalisés d'emblée. Une stratégie d'analyse combinée des deux techniques d'emblée est également possible.  
 (2) Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique à une pathologie digestive autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.  
 (3) Si une discordance persiste le cas doit être discuté en centre expert entre cliniciens, anatomopathologistes, biologistes moléculaires et/ou oncogénéticiens.

### 10.1.2.2. Evaluation du statut MMR tumoral

- MSS : stabilité des microsatellites
- MSI : instabilité des microsatellites (statut déterminé par biologie moléculaire)
- pMMR-IHC : maintien de l'expression des 4 protéines MMR en immunohistochimie
- dMMR-IHC : perte d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR en immunohistochimie
- pMMR : système MMR fonctionnel (stabilité des microsatellites et maintien de l'expression des 4 protéines MMR)
- dMMR : système MMR déficient (instabilité des microsatellites et/ou défaut d'expression d'une ou plusieurs protéines MMR :

Une instabilité des microsatellites (MSI) est retrouvée dans environ 15 % des CCR : 3 % correspondent à des syndromes de Lynch, 12 % à des formes sporadiques (non familiales) avec hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* (et souvent mutation V600E du gène *BRAF*).

L'instabilité des microsatellites (MSI) n'est donc pas spécifique du [syndrome de Lynch](#) mais doit faire poursuivre les investigations par une analyse immunohistochimique.

- **En présence d'une tumeur MSI**, l'analyse immunohistochimique de la pièce tumorale peut révéler une perte d'expression isolée de la protéine MLH1 ou couplée des protéines MLH1 et PMS2.
- Une analyse génétique complémentaire est alors nécessaire sur la pièce tumorale : recherche de la variation **V600E du gène *BRAF*** et recherche d'une **hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1***, qui si elles sont présentes, sont en faveur du caractère sporadique de la tumeur.
- Il existe des cas de faux-positifs à l'immunohistochimie (patients porteurs de variation délétère du gène *MSH6* après chimiothérapie néo-adjuvante). De même, il existe des risques de faux-négatifs : cas des variations faux-sens entraînant la production d'une protéine dysfonctionnelle mais détectée en immunohistochimie ; cas des cancers rectaux MSS après radiothérapie. **Il est donc préférable de demander la recherche d'instabilité des microsatellites (RER) et l'analyse par immunohistochimie pour tout CCR. Il est recommandé de réaliser les deux analyses d'emblée en cas de suspicion de [syndrome de Lynch](#).**
- En cas de statut dMMR, la conclusion de l'analyse somatique doit indiquer si les résultats sont évocateurs d'un [syndrome de Lynch](#) ou pas et si une consultation d'oncogénétique est indiquée.

Exemples de conclusions selon les recommandations de l'Inca 2021 :

- Ce phénotype est plus souvent associé à un [syndrome de Lynch](#) qu'à une forme sporadique. Une consultation génétique doit être proposée à ce (cette) patient(e).
- Ce phénotype est en faveur d'une tumeur non liée au [syndrome de Lynch](#) (toutefois, le résultat est à interpréter en fonction du contexte personnel et familial).
- Des analyses moléculaires supplémentaires doivent être réalisées dans cette tumeur pour orienter le caractère sporadique ou potentiellement constitutionnel de cette tumeur.

### 10.1.3. Syndrome de Lynch : définitions

(Boland, 2010 ; Olschwang, 2004)

Le syndrome de Lynch est une prédisposition génétique à transmission autosomique dominante liée à une altération constitutionnelle d'un gène codant une protéine du système MMR. Cinq gènes sont essentiellement touchés : *MLH1* et *MSH2*, responsables d'au moins deux tiers des cas, *MSH6*, *PMS2* et *EPCAM*, plus rarement impliqués. Les principales tumeurs de ce syndrome sont le CCR et le cancer de l'endomètre. Ces mutations peuvent aussi entraîner, plus rarement, des cancers de l'intestin grêle, des voies excrétrices urinaires (bassin et uretère essentiellement), des voies biliaires, ainsi que des cancers de l'estomac, de l'ovaire, des tumeurs sébacées, des tumeurs cérébrales et du pancréas dans une moindre mesure.

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

## 10.1.4. Autres diagnostics

### 10.1.4.1. Syndrome Lynch-like

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

### 10.1.4.2. Cancer du côlon familial (Syndrome X)

(Lindor, 2005 ; Vasen, 2010)

- Définition
  - Agrégation familiale de cancers colorectaux.
  - Critères d'Amsterdam II remplis.
  - Pas de défaillance du système MMR : pas d'instabilité des microsatellites (MSS) et/ou expression normale des protéines codées par les gènes MMR en immunohistochimie.
- Une consultation de génétique est alors nécessaire pour adapter la surveillance clinique.

## 10.1.5. Surveillance

- La surveillance doit être systématiquement discutée en RCP d'oncogénétique en fonction du résultat de l'analyse génétique et de l'arbre généalogique.
- Des réseaux d'accompagnement du suivi des personnes prédisposées héréditairement aux cancers sont mis en place avec des consultants en oncogénétique sous l'égide de l'INCa.
  - Réseau **GENECAL** :
    - Réseau GENECAL Alsace : 03.88.11.52.53 / 03.88.11.52.51
    - Réseau GENECAL Lorraine : 03.83.15.50.83 / 03.83.15.50.84
  - Réseau **ONCOGENE** :
    - Réseau ONCOGENE Bourgogne : 03.80.29.53.13 (CHU Dijon) / 03.45.34.80.82 (CGFL Dijon)
    - Réseau ONCOGENE Champagne-Ardenne : 03.26.36.94.07
    - Réseau ONCOGENE Franche-Comté : 03.70.63.21.62
- Plus d'informations sur le site de l'[association HNPCC-LYNCH](#).

### 10.1.5.1. Personnes concernées

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

#### 10.1.5.2. Examens à réaliser

- Une **coloscopie totale HD avec coloration (chromo-endoscopie à l'indigo carmin)** réalisée dès l'âge de 20-25 ans<sup>\*\*\*</sup>, avec un intervalle maximum de 2 ans, si coloscopie normale avec préparation Boston >7 (selon les [recommandations de la SFED](#)). En cas de préparation insuffisante, refaire la coloscopie dans les plus brefs délais. L'utilisation des techniques de chromoendoscopie virtuelle (NBI, LCI, I-scan) est actuellement en cours d'évaluation et ne peut, pour l'instant, remplacer la chromoendoscopie à l'indigo-carmin\*.
- Une **endoscopie haute lors de la première coloscopie avec recherche ± éradication d'*Helicobacter pylori* tous les 4 ans**<sup>\*\*</sup> (tous les 2 ans en cas d'antécédent personnel de gastrite atrophique / métaplasie intestinale / adénome ou antécédents familiaux de cancers gastrique).
- Une cytologie urinaire et échographie vésicorénale tous les 1 à 2 ans à partir de 35-40 ans (ou 5 ans avant l'âge au diagnostic de cancer urothélial le plus précoce dans la famille). Le dépistage est différent en cas d'antécédent personnel de tumeur urothéliale. Attention particulière en cas de variation MSH2 du fait d'un risque supérieur démontré\*.
- Un examen cutané au moment du diagnostic, puis au moins tous les 2 à 4 ans et à partir de 35 ans chez tous les patients. Le dermatologue précisera individuellement le rythme de suivi adapté (antécédents personnels, familiaux).
- Un **examen gynécologique** à partir de l'âge de 30 ans :
  - avec échographie endo-vaginale avec mesure de l'épaisseur endométriale **tous les ans**<sup>\*\*</sup>.
  - avec prélèvement endométrial avec aspiration par pipelle de Cornier **tous les 2 ans**. En cas de dysplasie avérée, l'hystérectomie doit être réalisée.
- Une numération formule sanguine et ferritinémie annuelle, à la recherche d'une anémie ferriprive\*.

\* Selon les recommandations du Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHE) - [Fiche GENMAD de septembre 2017](#).

\*\* Selon les recommandations du [Réseau PRED - Ile De France](#) et le Conseil national Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHE), 2017.

\*\*\* Selon le réseau [PRED-IDF](#) : 20-25 ans ; selon les recommandations du Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHE) - fiche GENMAD de septembre 2017 : 20 ans ; Guideline européenne 2019 ([ESGE](#)) : at the age of 25 years for *MLH1* and *MSH2* mutation carriers and at the age of 35 years for *MSH6* and *PMS2* mutation carriers.

#### 10.1.5.3. Chirurgie prophylactique d'un syndrome de Lynch

([Bonadona, 2011](#) ; [INCa, 2009](#))

- **Chirurgie prophylactique en l'absence de cancer**
  - La colectomie prophylactique n'est pas indiquée.
  - Discuter hystérectomie et annexectomie bilatérale après accomplissement du projet parental à partir de 40-45 ans<sup>\*\*</sup> (ou 5 ans avant le cancer le plus précoce).
- **Chirurgie prophylactique colorectale en cas de cancers coliques**
  - Deux interventions sont possibles : colectomie segmentaire ou colectomie subtotal avec anastomose iléo-rectale (décision après concertation en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il ait été informé des risques et bénéfices de ces techniques).
- **Chirurgie prophylactique colorectale en cas de cancer rectal**
  - La décision doit être discutée en RCP d'organe en tenant compte essentiellement de l'âge du patient et de son choix après qu'il ait été informé des risques et bénéfices de ces techniques.

\*\* Selon les recommandations du [Réseau PRED - Ile De France](#) et le Conseil national Professionnel d'Hépatogastroentérologie (CNPHE), 2017.

#### 10.1.5.4. Surveillance des formes familiales d'un cancer colorectal non MMR

(Olschwang, 2004 ; INCa, 2009 ; Vasen, 2010 ; Haute Autorité de Santé, 2017)

- Coloscopie tous les 5 ans (tous les 3 ans en cas de détection de polypes) à partir de 45 ans (ou 10 ans avant l'âge de diagnostic du cas-index).

Suivi spécialisé chez le sujet à risque très élevé de cancer colorectal.

D'après Haute Autorité de Santé, 2017

	Début surveillance	Population	Suivi et rythme
Antécédent personnel d'adénome	Après résection	Les niveaux de risque après polypectomie sont définis selon le nombre, la taille, le type : polype adénomateux (PA) et/ou polype festonné (PF), les antécédents familiaux.  Cas particulier : pour les polypes hyperplasiques (PH), se référer à l'outil d'amélioration des pratiques professionnelles : « Quand faut-il faire une coloscopie de contrôle après une polypectomie » HAS, 2014.	
		Polype à haut risque  Nombre > 3 ou taille > 1 cm ou PA avec dysplasie haut grade ou PF avec dysplasie.	Coloscopie de contrôle  À 3 ans, puis tous les 3 à 5 ans selon les résultats et le niveau de risque. Après 2 coloscopies normales : 5-10 ans ou arrêt à discuter.
		Polype bas risque  Nombre < 3 et taille < 1cm et PA de dysplasie bas grade ou PF sans dysplasie.	Coloscopie de contrôle  À 5 ans, puis tous les 3 à 5 ans selon les résultats et le niveau de risque. Après 2 coloscopies normales : 5-10 ans ou arrêt à discuter.
Antécédent personnel de CCR	Après résection		Coloscopie  À 1 an de la résection (ou sous 3-6 mois si coloscopie incomplète) Puis tous les 5 ans (si résultats précédents normaux).
Antécédent familial de CCR au 1er degré  Antécédent familial d'adénome avancé (>1 cm) au 1er degré	À partir de 45 ans (ou 10 ans avant l'âge de diagnostic du cas index)		Coloscopie  Tous les 5 ans

## 10.2. Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) et Polypose Associée à MUTYH (MAP)

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

(Stoffel, 2015 ; INCa, 2009)

Les situations suivantes constituent des indications d'étude du panel de gènes associés au risque de polyposes (identique au panel de gènes associés au risque de cancers colo-rectaux) :

- **Les polypes adénomateux multiples ou polypose adénomateuse** sont définis par :
  - $\geq 15$  adénomes colorectaux quel que soit l'âge, les caractéristiques des adénomes (« avancés » ou non) et l'histoire familiale, surtout s'ils sont synchrones
  - De 5 à 14 adénomes colorectaux et  $\geq 2$  des critères secondaires suivants :
    - Antécédent de cancer colorectal ou d'adénomes colorectaux multiples ( $>5$ ) dans la fratrie diagnostiqué(s) à un âge  $<61$  ans
    - Antécédent personnel de cancer colorectal diagnostiqué à un âge  $<61$  ans
    - $\geq 2$  adénomes avancés
    - Tous les adénomes sont survenus à un âge  $<51$  ans
    - Antécédent personnel d'autre cancer du spectre du syndrome de Lynch (extra-colorectal)
    - Cancer colorectal avec variant G12 C de *KRAS* quel que soit l'âge au diagnostic
    - $\geq 1$  adénome ou adénocarcinome duodénal ou ampullaire
    - Polypose gastrique glandulokystique profuse
- **Polypose adénomateuse gastrique**
- **Polypose hamartomateuse ou festonnée**
- **Patient avec tumeur desmoïde ou hépatoblastome ne présentant pas de variation pathogène tumorale de la bêta-caténine (gène *APC*)**
  - Lésions sébacées multiples
  - Parents issus d'une union consanguine
- La recherche de la variation causale doit être idéalement réalisée sur le cas-index, porteur de la polypose.
- La recherche de la variation identifiée chez le cas-index peut être proposée chez les apparentés dès l'âge de **10-12 ans** dans le cadre des formes classiques sévères de polypose liée au gène *APC*.

#### 10.2.1.1. Examens cliniques annuels

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

#### 10.2.1.2. Surveillance coloscopique et chirurgie

- Une surveillance au cas par cas peut être requise, selon l'avis de l'oncogénéticien (ORPHANET).
- **La surveillance coloscopique annuelle devra commencer dès l'âge de 12 ans (entre 10 et 12 ans, si le patient est porteur de la variation familiale ou de façon systématique en cas d'impossibilité d'identifier la mutation familiale) ou dès l'âge de 20 ans et tous les 2 ans pour les formes atténuées de PAF (à valider avec les oncogénéticiens / généticiens).**
  - **Coloscopie complète HD, indigo carmin pancolique**, avec résection des plus volumineux polypes en privilégiant la résection à l'anse froide.
- **L'âge de la chirurgie (colectomie) prophylactique dépend du phénotype colorectal**
  - Avant 20 ans, si le risque de dégénérescence apparaît élevé : nombre de polypes, dysplasie de haut grade, lésion ulcérée ou de grande taille (>15 mm).
  - Vers 25-30 ans, seulement si peu de polypes (moins de 20 avec coloration, petite taille <5 mm et dysplasie de bas grade), mais attention **le risque de dégénérescence devient significatif à partir de 25 ans.**
- **Le type de chirurgie est fonction de la sévérité de l'atteinte rectale :**
  - Si atteinte sévère avec adénomes rectaux non surveillables ou non résécables **après coloration**, discussion en RCP pour résection ou surveillance.
  - La laparoscopie doit être privilégiée notamment chez la femme jeune du fait du risque d'infertilité.
  - **Après anastomose iléo-rectale : surveillance annuelle du rectum restant en débutant 6 mois après la chirurgie.** La coloration de la totalité du rectum à l'indigo carmin est recommandée, de même que la pratique systématique de biopsies (au moins 10), traitement des adénomes de petite taille, en privilégiant l'anse froide.
  - En cas de croissance incontrôlable des polypes (>30 et/ou polypes >1 cm et/ou de dysplasie de haut grade), la surveillance est rapprochée à 6 mois et une proctectomie est à discuter.
  - **Surveillance du réservoir iléal après coloproctectomie et anastomose iléo-anale :** suivi endoscopique avec chromoendoscopie à l'indigo carmin à 6 mois, 1 an puis tous les 2 ans en l'absence d'adénome ou de muqueuse rectale résiduelle. Biopsies multiples. Traitement endoscopique : en fonction du nombre, de la taille et de l'existence de dysplasie de haut grade.

#### 10.2.1.3. Surveillance du tube digestif haut

- Gastroskopie lors de la première coloscopie (ou au moins à 15 ans : gastroscopie de référence) pour détecter des lésions ampullaires précoces, puis oesogastroduodénoscopie à partir de 20 ans.
  - **Estomac :** pas de surveillance particulière pour les polyposes fundiques glandulokystiques. En revanche, surveillance de l'antré et biopsies des lésions suspectes.
  - **Duodénum et jéjunum proximal :** la surveillance requiert un **endoscope long** pour l'exploration jéjunale proximale et une **exploration duodénale ampullaire.**
- Il est recommandé de réaliser l'examen sous anesthésie générale **avec coloration à l'indigo carmin (la majorité sont des adénomes plans).**
- Il est recommandé de réséquer toutes les lésions >10mm en privilégiant l'utilisation de l'anse froide.
- L'intervalle de surveillance peut être défini en fonction du stade de Spiegelman, le **délai maximum entre 2 endoscopies étant de 3 ans** pour les stades les moins sévères, **tous les ans pour les polyposes sévères**, tous les 6 mois en cas de dysplasie de haut grade. Une cartographie des polypes doit être réalisée. En cas de dysplasie de haut grade confirmée, un contrôle endoscopique avec nouvelles biopsies rapproché à 6 semaines est recommandé et un traitement spécifique doit être discuté.



#### 10.2.1.4. Classification de Spiegelman

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

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

#### 10.2.1.5. Modalités de surveillance duodéno-jéjunale et indications thérapeutiques

- La prise en charge de ces patients est recommandée en centre expert.

### 10.2.2. Polypose associée au gène MUTYH (hérédité autosomique récessive)

#### 10.2.2.1. Patients porteurs de variations bi-alléliques du gène MUTYH

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

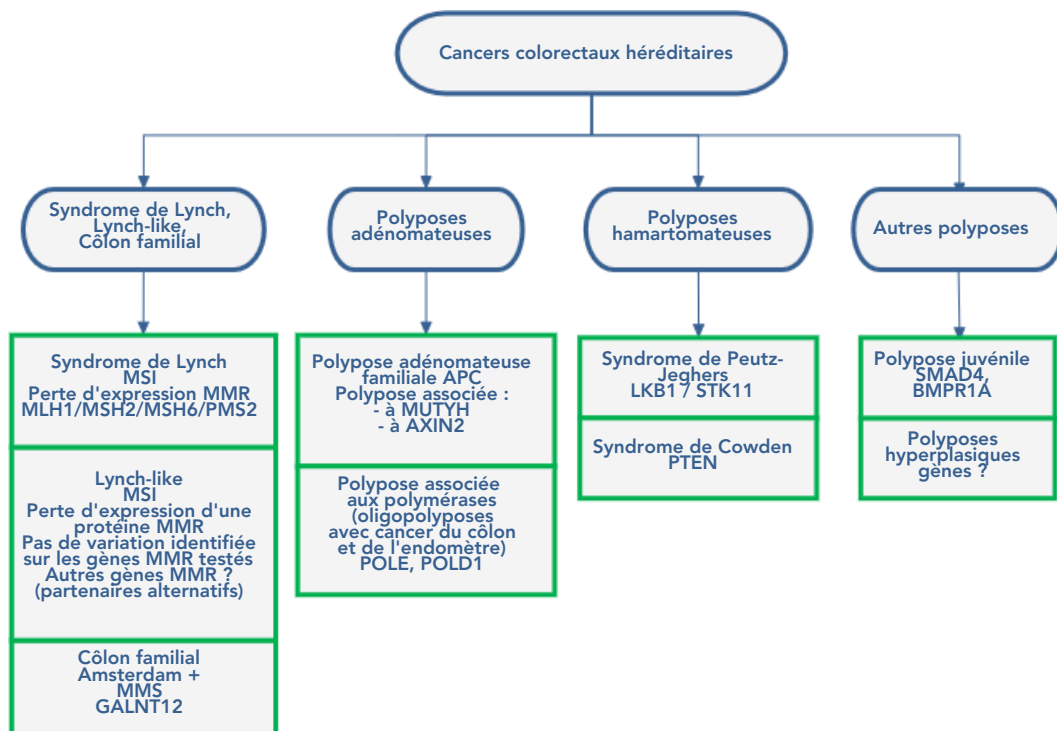
#### 10.2.2.2. Apparentés au premier degré de personnes avec polypose associée à MUTYH porteurs d'une des 2 variations identifiées chez le cas-index

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

### 10.2.3. Parmi les polyposes adénomateuses

- Dans les formes à hérédité dominante (variation monoallélique), outre le gène *APC* (responsable de la PAF), il existe les formes plus rares liées aux gènes *POLE* et *POLD1* (Polymerase proofreading–associated polyposis) avec polypose modérée, cancer colorectal de survenue précoce et pour *POLD1* risque de cancer de l'endomètre et de tumeurs cérébrales.
- Dans les formes à hérédité récessive (variations bi-alléliques), outre le gène *MUTYH*, il existe des formes plus rares liées au gène *NTHL1* et celles liées aux variations bi-alléliques des gènes *MMR* (CMMRD : Constitutional mismatch repair deficiency) pour lesquelles, à côté de polyposes et de cancers colorectaux de survenue précoce il existe un risque d'hémopathie et de tumeur cérébrale dans l'enfance, mais aussi de sarcome et d'anomalies pigmentaires cutanées.
- Plus rares sont les polyposes hamartomateuses qui prédisposent aussi au cancer colorectal. Ce sont des affections génétiques récurrentes à un mode d'hérédité autosomique dominant parmi lesquelles on distingue le syndrome de Peutz-Jeghers (lié au gène *STK11*) prédisposant entre autres au cancer du sein, le syndrome de polypose juvénile (lié aux gènes *BMPR1A* et *SMAD4*) et les syndromes liés au gène *PTEN* (syndrome de Cowden et syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba).
- Certaines polyposes festonnées (serrated polyposis) prédisposant au cancer colorectal ont été reliées au gène *RNF43* et certaines polyposes mixtes (associant des polypes de morphologie variée, hamartomateuse, festonnée et adénomateuse avec un risque de cancer colorectal) ont été reliées au gène *GRIM1*.

Toutes ces situations rares doivent faire l'objet d'une consultation d'oncogénétique qui, selon les données personnelles, familiales et les informations anatomo-pathologiques, orienteront les explorations génétiques à effectuer afin d'adapter le suivi médical du cas-index et de sa famille.



### 10.2.4. Autres syndromes

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

## 11. Thésaurus de chimiothérapie

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

## 11.1. Protocoles utilisés en adjuvant et en maladie métastatique

### 11.1.1. FOLFOX 4

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

**Reprise à J15  
12 cures en adjuvant**

#### Traitement associé

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

#### Adaptation de doses

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

#### Référence

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

### 11.1.2. FOLFOX 6 modifié

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

**Reprise à J15**

#### Références

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

### 11.1.3. LV5FU2

**Acide folinique** 200 mg/m<sup>2</sup> (ou **Acide L-folinique** 100 mg/m<sup>2</sup>) en 2h dans 250 mL G5 % à **J1 et J2**  
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min à **J1 et J2**  
puis **5-Fluorouracile** 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 22h à **J1 et J2**

**Reprise à J15**  
**12 cures en adjuvant**

#### Adaptation de doses

- **Selon toxicité dans l'intercure**
  - Neutropénie <1 000/mm<sup>3</sup> (>grade 2) ou thrombopénie <50 000/mm<sup>3</sup> (>grade 2) : Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m<sup>2</sup>
  - Diarrhée ou mucite >grade 2 : Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m<sup>2</sup>  
Réduire le 5-Fluorouracile/22h à 450 mg/m<sup>2</sup>
  - Attendre résolution des toxicités en cas de grade 3 ou 4 avant reprise du cycle.
- **Le jour de la reprise du cycle J1**
  - Il faut 1 500 PNN/mm<sup>3</sup> et 100 000 plaquettes/mm<sup>3</sup> pour reprendre le cycle.

#### Référence

- André T, Colin P, Louvet C *et al.*  
Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial.  
*J Clin Oncol* 2003; 21: 2896-903.

### 11.1.4. LV5FU2 simplifié

**Acide folinique** 400 mg/m<sup>2</sup> (ou **Acide L-folinique** 200 mg/m<sup>2</sup>) en 2h dans 250 mL G5 %  
puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m<sup>2</sup> en 10 min  
puis **5-Fluorouracile** 2400 mg/m<sup>2</sup> en perfusion continue de 46h

**Reprise à J15**  
**12 cures en adjuvant**

#### Référence

- André T, Louvet C, Raymond E, Tournigand C, de Gramont A.  
Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX3) for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen.  
*Ann Oncol.* 1998;9(11):1251-1253.

### 11.1.5. Capécitabine (XELODA®)

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

**2 semaines sur 3**  
**8 cures en adjuvant**

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

#### Référence

- Twelves C, Wong A, Nowacki MP *et al.*  
Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer.  
*N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704.

## 11.2. Protocoles utilisés exclusivement en maladie métastatique

### 11.2.1. FOLFIRI

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

Reprise à **J15**

#### Référence

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

### 11.2.2. Pembrolizumab

**Pembrolizumab** 200 mg en 30 minutes

Reprise à **J22**

#### Référence

- André, T., Shiu, K.-K., Kim, T. W., Jensen, B. V., Jensen, L. H., Punt, C., et al. (2020).  
 Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer.  
*The New England Journal of Medicine, 383(23), 2207–2218.*

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

#### 11.2.3.1. Toxicité hématologique

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

### 11.2.3.2. Diarrhée

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

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

### 11.2.3.3. Syndrome « main-pied »

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

### 11.2.3.4. Elévation de la bilirubine

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

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

### 11.2.3.5. Toxicité cardiaque sévère

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

### 11.2.3.6. Autres toxicités

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

#### Référence

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

## 11.2.4. FOLFIRI 3

**Irinotécan** 100 mg/m<sup>2</sup> à **J1** et à **J3** en 90 min (à J3 sur les 90 dernières minutes de la perfusion de 5-Fluorouracile)

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

**5-Fluorouracile** en perfusion continue à 2 000 mg/m<sup>2</sup> sur 46h, à **J1** et **J2**

#### Référence

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

### 11.2.5. FOLFOX 6

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

**Reprise à J15**

#### Référence

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

### 11.2.6. TOMOX

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

**Reprise à J22**

#### Référence

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

### 11.2.7. AFLIBERCEPT + FOLFIRI

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

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

**Reprise à J15**

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

**PROTEINURIE (BANDELETTE) et TENSION ARTERIELLE avant chaque cure.**

#### Référence

- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H *et al.*  
Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.  
*J Clin Oncol.* 2012;30:3499-506.

### 11.2.8. BEVACIZUMAB + FOLFIRI

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

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

**Reprise à J15**

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

**PROTEINURIE (BANDELETTE) et TENSION ARTERIELLE avant chaque cure.**

**ADAPTATION DE DOSES POUR LE BEVACIZUMAB**

- **Hypertension artérielle :**  
Un suivi fréquent est recommandé. La pression artérielle devra être mesurée après un repos d'au moins 5 minutes. Une seconde mesure devra être effectuée si la valeur initiale est  $\geq 140$  mm Hg pour la pression systolique et/ou  $\geq 90$  mm Hg pour la diastolique.
  - **Hypertension de grade 1 :** patient asymptomatique, augmentation transitoire (<24h) de  $>20$  mm Hg (diastolique) ou à  $>150/100$  mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale.

Intervention non indiquée.

- **Hypertension de grade 2** : augmentation récidivante, persistante (>24h) ou symptomatique de >20 mm Hg (diastolique) ou à >150/100 mm Hg si la pression artérielle était précédemment dans les limites de la normale. Un antihypertenseur en monothérapie pourra être indiqué. Après obtention du contrôle tensionnel à <150/100 mm Hg, le patient pourra poursuivre le traitement par bévacizumab.
  - **Hypertension de grade 3** : nécessité d'au moins deux antihypertenseurs ou d'une intensification du traitement en cours. Le traitement par bévacizumab devra être suspendu en cas d'hypertension persistante ou symptomatique, et définitivement arrêté si la tension n'est pas contrôlée.
  - **Hypertension de grade 4** : conséquences potentiellement fatales, par exemple crise hypertensive. La survenue d'une hypertension de grade 4 nécessitera l'arrêt définitif du bévacizumab.
- **Protéinurie**
    - **Première survenue d'une protéinurie**
      - Protéinurie <2+ (bandelette) : administrer le bévacizumab comme prévu.
      - Protéinurie 2 ou 3 + (bandelette) : administrer le bévacizumab comme prévu et recueillir les urines de 24h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab.
        - Protéinurie sur 24h ≤ 2 g : administrer la dose suivante de bévacizumab de la façon prévue.
        - Protéinurie sur 24h >2 g : ne pas administrer la dose suivante de bévacizumab et recueillir les urines de 24h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab. Différer l'administration du bévacizumab tant que la protéinurie n'a pas diminué à ≤ 2 g. Recueillir les urines de 24 h avant chaque perfusion prévue tant que la protéinurie n'a pas diminué à ≤ 1 g/24h ; ne pas administrer le bévacizumab si elle est >2 g de protéines/24h.
      - Syndrome néphrotique (grade 4) : arrêt définitif du traitement par bévacizumab.
    - **Seconde survenue d'une protéinurie et épisodes ultérieurs**
      - Protéinurie <3+ (bandelette) : administrer le bévacizumab de la façon prévue.
      - Protéinurie 3 + (bandelette) : administrer le bévacizumab de la façon prévue et recueillir les urines de 24h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours qui précèdent l'administration suivante prévue du bévacizumab.
        - Protéinurie sur 24 h ≤ 2 g : administrer la dose suivante de bévacizumab de la façon prévue.
        - Protéinurie sur 24 h >2 g : ne pas administrer la dose suivante de bévacizumab et recueillir les urines de 24h pour détermination des protéines totales dans les 3 jours précédant l'administration suivante prévue du bévacizumab. Différer l'administration du bévacizumab tant que la protéinurie n'a pas diminué à ≤ 2 g. Recueillir les urines de 24h avant chaque perfusion prévue tant que la protéinurie n'a pas diminué à ≤ 1 g/24h ; ne pas administrer le bévacizumab si elle est >2 g de protéines/24h.
      - Syndrome néphrotique (grade 4) : arrêt définitif du traitement par bévacizumab.
- **Thrombose/embolie**
    - Arrêt définitif du bévacizumab en cas d'accident thrombo-embolique artériel.
    - Thrombose veineuse de grade 3 ou asymptomatique de grade 4 : suspendre le bévacizumab. Suspendre l'administration du bévacizumab jusqu'à la fin du traitement anticoagulant si anticoagulant pour <2 semaines. Si cette durée est ≥ 2 semaines, suspendre l'administration du bévacizumab pendant 2 semaines puis la reprendre pendant la période de traitement anticoagulant à dose thérapeutique dès que les critères suivants seront satisfaits :
      - La dose d'anticoagulant devra être stable et, s'il s'agit de la warfarine, l'INR devra se situer dans la zone cible (habituellement entre 2 et 3) avant la réinstauration du bévacizumab.
      - Le patient ne devra pas avoir présenté un événement hémorragique de grade 3 ou 4 depuis le début du protocole.
    - Le patient ne devra présenter aucun signe de tumeur envahissant ou jouxtant un vaisseau sanguin majeur à l'un des scanners précédents.
    - Thrombose symptomatique de grade 4 : arrêt définitif du bévacizumab.
- **Hémorragie**

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

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



#### Référence

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

### 11.2.9. FOLFOXIRI

**Irinotécan** 165 mg/m<sup>2</sup> à **J1** en une heure  
**Oxaliplatine** 85 mg/m<sup>2</sup> à **J1** en deux heures  
**Acide folinique** 200 mg/m<sup>2</sup> à **J1** en deux heures (simultanément à l'oxaliplatine)  
**5-Fluorouracile** en perfusion continue 3 200 mg/m<sup>2</sup> sur 48h (1 600 mg/m<sup>2</sup> à **J1** et à **J2**)

**Reprise à J15**

#### Références

- Falcone A, Ricci S, Brunetti I *et al.*  
Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and Irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : the Gruppo Oncologico Nord Ovest.  
*J Clin Oncol* 2007; 25:1670-6
- Masi G, Cupini S, Marcucci L *et al.*  
Treatment with 5-Fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and Irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer  
*Ann Surg Oncol* 2006; 13: 58-65.

### 11.2.10. FOLFIRINOX

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

**Reprise à J15**

#### 11.2.10.1. ADAPTATION DE DOSES

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

## 11.2.10.2. Toxicité hématologique

## 11.2.10.3. Selon le bilan biologique à J15

NFS à J15	RETARD DE CYCLE	REDUCTION DE DOSE		
		Irinotécan	Oxaliplatine	LV5FU
PNN $\geq 1.5 \times 10^9/L$ et Plaq $\geq 75 \times 10^9/L$	Pas de retard de cycle	Pas de réduction de dose		
PNN $< 1.5 \times 10^9/L$	Retarder le traitement jusqu'à PNN $\geq 1\ 500$ (jusqu'à J22 ou J29 si nécessaire).  En cas de non récupération à J29, <b>arrêt du traitement</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> réduction de dose à 150 mg/m <sup>2</sup>  <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> maintien de la dose à 150 mg/m <sup>2</sup>  <b>3<sup>ème</sup> épisode :</b> arrêt du traitement	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> pas de réduction de dose  <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> réduire la dose à 60 mg/m <sup>2</sup>  <b>3<sup>ème</sup> épisode :</b> arrêt du traitement	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> supprimer le bolus de J1
Plaq $< 75 \times 10^9/L$	Retarder le traitement jusqu'à récupération (plaq $\geq 75 \times 10^9/L$ ).  En cas de non récupération à J29, <b>arrêt du traitement</b>	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> pas de réduction de dose  <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> diminuer la dose à 150 mg/m <sup>2</sup>  <b>3<sup>ème</sup> épisode :</b> arrêt du traitement	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> diminuer la dose à 60 mg/m <sup>2</sup>  <b>2<sup>ème</sup> épisode :</b> maintien de la dose réduite  <b>3<sup>ème</sup> épisode :</b> arrêt du traitement	<b>1<sup>er</sup> épisode :</b> diminuer la dose du bolus et de la perfusion continue de 25 %

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

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

## 11.2.10.5. Toxicités digestives

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

#### 11.2.10.6. Mucites ou syndrome « main-pied »

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

#### 11.2.10.7. Toxicité cardiaque

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

#### 11.2.10.8. Neuropathie périphérique

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

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

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

#### 11.2.10.9. Elévation de la bilirubine

- Au diagnostic, une élévation de la bilirubine incite à une extrême prudence sur les doses d'irinotécan. La présence d'une maladie de Gilbert (génotype UGT1A1 28/28) doit faire réduire les doses d'irinotécan (au plus 150 mg/m<sup>2</sup>).
- En cours de traitement, une élévation de la bilirubine doit faire rechercher une progression tumorale. Il est prudent de surseoir à la chimiothérapie et en particulier ne pas administrer d'irinotécan, éliminé par voie biliaire.

#### 11.2.10.10. Autres toxicités

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

#### Références

- Ychou M, Viret F, Kramar A *et al.*  
Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, Irinotécan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) : a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases.  
*Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:195-201.
- Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J, *et al.*  
Capecitabine/oxaliplatin, a safe and active first-line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of a large phase II study.  
*Clin Colorectal Cancer*. 2005;5(2):101-107.

### 11.2.11. XELOX

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

Toutes les 3 semaines

#### Références

- Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A *et al.*  
Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer : Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial.  
*J Clin Oncol.* 2007; 25: 4224-30
- Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J *et al.*  
Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer : a planned safety analysis in 1,864 patients.  
*J Clin Oncol.* 2007; 25: 102-9.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J *et al.*  
Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer.  
*J Clin Oncol.* 2011; 10;29:1465-71.

### 11.2.12. Cétuximab (ERBITUX®) + irinotécan

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

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

#### Référence

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

#### Alternative

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

#### Référence

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

### 11.2.13. FOLFIRI + cétuximab

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

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

#### Référence

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

### 11.2.14. FOLFOX + bévacizumab (AVASTIN®)

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

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

**Reprise à J15**

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

#### Références

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

### 11.2.15. Fluorouracile continu + mitomycine C

**Mitomycine C** 7 mg/m<sup>2</sup> en 15 minutes à **J1 toutes les 6 semaines**  
**5-Fluorouracile** 250 mg/m<sup>2</sup>/j en IV **continu** dans infuseur, pompe ou pousse-seringue portable au long cours jusqu'à toxicité ou progression.

#### Référence

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

### 11.2.16. LV5FU2 + mitomycine C

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

#### Référence

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

### 11.2.17. LV5FU2 + bévacicumab

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

à J1 et J2,

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

Reprise à J15

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

### 11.2.18. Panitumumab (VECTIBIX®)

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

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

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

#### Référence

- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y *et al.*  
Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.  
*J Clin Oncol.* 2007; 25: 1658-64

### 11.2.19. FOLFOX + panitumumab

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

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

Reprise à J15

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

#### Référence

- Douillard JY, Siena S, Cassidy J *et al.*  
Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.  
*J Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4697-705

### 11.2.20. FOLFIRI + panitumumab

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

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

Reprise à J15

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

#### Référence

- Peeters M, Price TJ, Cervantes A *et al.*  
Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.  
*J Clin Oncol.* 2010 ; 28:4706-13.

### 11.2.21. Raltitrexed (TOMUDEX®)

**Raltitrexed 3 mg/m<sup>2</sup> en 15 min dans 250 mL de G5 % (voie périphérique et administration à domicile possible) à J1**

**Reprise du cycle à J22**

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

#### Référence

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

### 11.2.22. Irinotécan monothérapie

**Irinotécan 350 mg/m<sup>2</sup> en 90 min dans 500 mL de G5 % tous les 21 jours**

**Reprise à J22**

**Irinotécan 180 à 200 mg/m<sup>2</sup> tous les 14 jours**

**Reprise à J15**

#### Référence

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

### 11.2.23. Régorafénib (STIVARGA®)

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

**A renouveler**

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

#### Référence

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

### 11.2.24. TAS 102 (LONGSURF®)

**TAS 102 35mg/m<sup>2</sup> J1 à J5 puis J8 à J12, cycle de 28 jours.**

#### Référence

- Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al.  
Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer.  
[N Engl J Med. 2015;372\(20\):1909-1919.](#)

## 12. Essais cliniques

- **AAS-Lynch** : Effet de la chimio-prévention par aspirine à faible dose sur la récurrence des adénomes colorectaux chez les patients porteurs du syndrome de Lynch
- **AGENT / ISO-CC-007** : Une étude de phase III randomisée, multicentrique, en groupes parallèles, pour comparer l'efficacité de l'arfolitoxorine par rapport à la leucovorine en association avec 5 fluorouracile, oxaliplatine et bevacizumab chez des patients atteints d'un cancer colorectal avancé.
  - Status : Ouvert (18-12-2018 - 31-01-2023)
  - Promoteur : Isofol Medical AB
- **API-CAT** : Apixaban et thrombose associée au cancer.
  - Status : Ouvert (30-10-2018 - 30-11-2022)
  - Promoteur : Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

- **ASPIK French** : étude randomisée de phase 3 comparant la prise d'aspirine à un placebo chez des patients opérés d'un adénocarcinome du colon de stade 3 ou de stade 2 à haut risque de récurrence avec mutation PI3K.
  - Status : Ouvert (14-02-2018 - 14-02-2025)
  - Promoteur : Hôpitaux de Rouen
- **BEVAMAINT** : Etude de phase III randomisée comparant le traitement d'entretien par fluoropyrimidine associée au bévacizumab par rapport à la fluoropyrimidine seule, après chimiothérapie d'induction, chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique.
  - Status : Ouvert (30-12-2019 - 15-09-2022)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Dijon
- **BP29842** : Etude de phase Ia/Ib visant à évaluer la sécurité, la pharmacocinétique et l'activité thérapeutique du RO6874281, une immunocytokine, variante de l'interleukine-2 (IL-2V) ciblant la protéine d'activation des fibroblastes- $\alpha$  (FAP), administré en monothérapie (partie A) ou en association avec le trastuzumab ou le cétuximab (partie B ou C).
  - Statut : Ouvert (29-01-2018 - 30-06-2021)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **CHECKMATE 8HW / CA 209-8HW** : Essai randomisé de phase IIIb évaluant le nivolumab seul, le nivolumab en combinaison avec l'ipilimumab, ou une chimiothérapie au choix de l'investigateur, chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)
  - Status : Ouvert (29-07-2019 - 30-10-2024)
  - Promoteur : Bristol-Myers Squibb
- **CLAVSYN** : étude de phase 2 randomisée évaluant l'intérêt d'une intensification thérapeutique chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique non préalablement traité et avec un taux élevé de lactate déshydrogénase et de syndecan-1 soluble
  - Status : Ouvert (04-08-2017 - 30-04-2021)
  - Promoteur : CHU Besançon
- **CO39612 / MORPHEUS-CRC** : Etude de phase Ib-II randomisée évaluant l'efficacité et la sécurité de plusieurs associations d'immunothérapies chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique.
  - Status : Ouvert (19-02-2020 - 23-05-2021)
  - Promoteur : Hoffmann-La Roche
- **COLOMIN2** : Cohorte nationale de cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire
  - Status : Ouvert (01-12-2015 - 01-12-2021)
  - Promoteur : FFCD
- **COLONPREP** : Essai de phase 3 randomisé en double aveugle évaluant la corrélation entre une préparation colique (PC) préopératoire et antibiotiques oraux et le développement d'une infection du site opératoire (ISO) ou d'autres complications après chirurgie colorectale élective.
  - Status : Ouvert (08-08-2018 - 31-08-2021)
  - Promoteur : AP-HP
- **COMBO / MS201781-0031** : Etude de phase Ib évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'avélumab en association avec du NHS-IL12 chez des patients ayant des tumeurs solides localement avancées non résécables ou métastatiques.
  - Status : Ouvert (10-07-2019 - 22-08-2022)
  - Promoteur : Merck-Serono
- **CRONOS- EMR 062202-570** : Etude observationnelle pour décrire les décisions de traitement en première ligne du cancer colorectal métastatique et l'utilisation du cetuximab chez la population RAS sauvage en général et en fonction de l'âge
  - Status : Clos aux inclusions (07-06-2016 - 28-02-2021)
  - Promoteur : Laboratoire MERCK SERONO S.A.S.
- **DENACAPST** : Etude non interventionnelle DeNaCaPST pour étudier le suivi des recommandations chez les adultes guéris d'un cancer dans l'enfance, concernant le risque de second cancer (sein et thyroïde)
  - Status : Ouvert (10-10-2017 - 23-06-2021)
  - Promoteur : INSERM
- **DESTINY-CRC02** : Trastuzumab Deruxtecan chez les participants atteints d'un cancer colorectal avancé ou métastatique surexprimant HER2 (DESTINY-CRC02)
  - Statut : Ouvert (05-03-2021 - 01-08-2023)
  - Promoteur : Daiichi Sankyo, Inc.



- **EOLE** : Regards croisés sur les représentations sociales et les logiques de choix des patients, médecins et aidants vis-à-vis de la prise en charge des patients en situation de cancer du côlon et du poumon métastatique non résécable
  - Status : Ouvert (23-04-2018 - 31-12-2020)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire Dijon
- **EPITOPES - CRC01** : Etude des paramètres immunologiques cellulaires et génomiques prédictifs de la survie sans récurrence chez les patients atteints de cancers métastatiques
  - Status : Ouvert (01-06-2012 - 30-06-2022)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **EXOMA** : Etude exploratoire visant à évaluer l'impact d'une analyse du profil génétique par la technique « Next Generation sequencing » (NGS) à haut débit sur la décision thérapeutique chez des patients ayant une tumeur solide
- **EXPRESS** : Etude exploratoire visant à étudier le degré d'altération des gènes comme prédicteur des réponses exceptionnelles et inattendues aux thérapies ciblées chez des patients ayant des tumeurs solides.
  - Status : Ouvert (15-02-2016 - 01-01-2021)
  - Promoteur : UNICANCER
- **FOLFIRINOX 3** : Etude de phase I/II évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par FOLFIRINOX3 Bevacizumab chez des patients porteurs d'un cancer colorectal en échec des protocoles de chimiothérapie standards
  - Status : Ouvert (04-10-2018 - 07-01-2023)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **FOLFIRINOX-R** : Etude de phase I/II avec escalade de dose évaluant la sécurité, l'efficacité et la tolérance de l'association du Folfirinox avec le régorafenib chez des patients porteurs d'une tumeur colorectale métastatique RAS muté
  - Status : Ouvert (11-12-2019 - 30-03-2022)
  - Promoteur : Institut du Cancer de Montpellier - Val d'Aurelle
- **GESPACE** : Gestion des patients avec protéine C réactive élevée après chirurgie colorectale programmée : étude pilote sur une attitude diagnostique et thérapeutique proactive
  - Status : Ouvert (01-06-2018 - 30-04-2021)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire Dijon
- **IROCAS - PRODIGE 52** : Étude de phase III randomisée visant à comparer l'efficacité du mFOLFIRINOX (oxaliplatine, acide folinique, irinotécan et 5-fluorouracile) au mFOLFOX (oxaliplatine, acide folinique et 5-fluorouracile) en traitement adjuvant chez des patients ayant un cancer du côlon de stade III à haut risque.
  - Status : Ouvert (27-03-2017 - 30-06-2024)
  - Promoteur : UNICANCER
- **ITHER** : Etude visant à évaluer l'intérêt de la réponse immunitaire anti-téломérase des lymphocytes auxiliaires T CD4+ comme marqueur prédictif de l'efficacité des immunothérapies ciblant PD-1/PD-L1
  - Status : Ouvert (01-07-2016 - 22-06-2021)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **K130901 CELL** : essai multicentrique randomisé comparant la laparoscopie et la laparotomie pour la chirurgie du cancer du côlon chez des patients de plus de 75 ans
  - Status : Clos aux inclusions (04-07-2017 - 01-06-2020)
  - Promoteur : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
- **KEYLYNK-007 / MK-7339-007** : Étude de phase II sur l'olaparib (MK-7339) en association avec le pembrolizumab (MK-3475) pour le traitement de patients atteints d'un cancer de stade avancé présentant une mutation des gènes de réparation par recombinaison homologue (RRH) ou un déficit de recombinaison homologue (DRH)
  - Status : Ouvert (18-11-2019 - 11-12-2023)
  - Promoteur : Merck Sharp & Dohme
- **LEANOX** : Essai de phase II multicentrique évaluant l'impact de la dose d'oxaliplatine adaptée à la masse musculaire (sarcopénie) sur la neurotoxicité des patients traités par chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine dans le cancer du côlon stade III
  - Status : Ouvert (11-12-2017 - 01-04-2022)
  - Promoteur : Institut du Cancer de Montpellier- Val d'Aurelle
- **LONGBOARD** : LONsurf et utilisation de G-CSF : être à la bonne dose-intensité pour optimiser l'efficacité du traitement
  - Statut : Ouvert (20-05-2020 - 15-06-2022)
  - Promoteur : GERCOR - Multidisciplinary Oncology Cooperative Group

- **MEDITREME COLON** : Etude de phase Ib avec une cohorte d'expansion évaluant la tolérance et l'activité immunologique du durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) plus tremelimumab (Anti-CTLA-4) associé au FOLFOX chez des patients atteints d'un cancer colo-rectal métastatique
  - Status : Ouvert (27-07-2017 - 29-08-2020)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **OPTIMAG** : Evaluation de l'intérêt d'une eau riche en magnésium en prévention de l'hypomagnésémie des patients traités par un anticorps monoclonal anti-EGFR
  - Status : Ouvert (04-07-2017 - 01-11-2021)
  - Promoteur : Weprom
- **OPTIPRIME** : étude de phase 2 visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du FOLFOX (acide folinique, 5-fluorouracile et oxaliplatine) associé au panitumumab en première ligne selon une stratégie de « stop and go » avec boucle de réintroduction après progression sous fluoropyrimidine en traitement d'entretien chez des patients ayant un adénocarcinome colorectal métastatique sans mutation RAS.
  - Status : Ouvert (26-04-2018 - 01-12-2020)
  - Promoteur : Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
- **PANIRINOX** : Etude de phase II comparant FOLFORINOX + Panitumumab versus mFOLFOX6 + Panitumumab dans les cancers colorectaux métastatiques chez des patients dont le statut B-RAF et RAS sauvage a été déterminé à partir de l'analyse de l'ADN tumoral ».
  - Status : Ouvert (31-12-2016 - 31-12-2020)
  - Promoteur : UNICANCER
- **PK-MAB** : Etude de l'impact relatif de différents facteurs de variabilité de l'élimination des anticorps monoclonaux : implication du FcRn (récepteur néonatal pour la partie Fc des anticorps) et de l'historique thérapeutique.
  - Status : Ouvert (19-03-2015 - 30-09-2020)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Besançon
- **Polar A** : Étude de phase 3, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo évaluant le PledOx utilisé en association avec le FOLFOX6 modifié (5-FU/acide folique et oxaliplatine) comme traitement adjuvant chez les patients atteints d'un cancer colorectal de stade III ou de stade II à haut risque afin de prévenir la neuropathie périphérique chimio-induite (NPCI)
  - Status : Ouvert (01-11-2018 - 30-09-2021)
  - Promoteur : PledPharma
- **POLAR-M** : étude de phase 3 randomisée évaluant l'efficacité du calmangafodipir associé à une chimiothérapie FOLFOX6 modifié (5-fluorouracile, acide folique et oxaliplatine), dans la prévention de la neuropathie périphérique induite par une chimiothérapie de 1re ligne, chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique.
  - Status : Clos aux inclusions (01-10-2018 - 31-03-2021)
  - Promoteur : PledPharma
- **PREDISARC** : Validation d'une signature génétique de prédisposition au développement d'un sarcome.
  - Status : Ouvert (01-06-2018 - 24-06-2021)
  - Promoteur : Centre Georges François Leclerc
- **PRIORITY** : Attentes et priorités des patients âgés atteints de cancer pour un premier traitement médical
  - Status : Ouvert (01-01-2016 - 31-07-2020)
  - Promoteur : Institut Bergonié
- **PRODIGE 25 - FOLFA** : Etude de phase II, randomisée et multicentrique, évaluant l'efficacité de l'aflibercept associé à une chimiothérapie par LV5FU2 en première ligne de traitement, chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique non résecable.
  - Status : Ouvert (15-05-2015 - 31-12-2020)
  - Promoteur : Federation Francophone de Cancerologie Digestive
- **PRODIGE 34 – ADAGE** : Étude de phase III randomisée évaluant la chimiothérapie adjuvante après résection d'un adénocarcinome colique de stade III chez les patients de 70 ans et plus.
  - Status : Ouvert (01-01-2015 - 01-08-2025)
  - Promoteur : UNICANCER
- **PRODIGE 54 - SAMCO** : Etude de phase II multicentrique randomisée comparant l'efficacité et la tolérance de l'avélumab versus un traitement standard en 2ème ligne chez les patients avec cancer colorectal métastatique et instabilité microsatellitaire (MSI).
  - Status : Ouvert (13-05-2018 - 31-12-2024)
  - Promoteur : FFCD

- **PRODIGE 70 - CIRCULATE** : Etude de phase III randomisée évaluant l'efficacité de la décision de traitement adjuvant des cancers coliques de stade II basée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant.
  - Status : Ouvert (15-12-2019 - 15-12-2026)
  - Promoteur : Centre Hospitalier Universitaire de Dijon
- **PROMETCO** : Etude de cohorte prospective dans le monde réel sur la prise en charge du cancer colorectal métastatique
  - Status : Ouvert (08-03-2019 - 31-01-2023)
  - Promoteur : Servier
- **SAR408701 TED13751** : Etude de phase I/II, évaluant la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité anti-tumorale de SAR408701, chez des patients ayant une tumeur solide avancée
  - Statut : Ouvert (22-03-2018 - 31-03-2021)
  - Promoteur : SANOFI
- **SOLSTICE - CL3-95005-006** : Etude de phase III, randomisée comparant l'efficacité et la sécurité d'emploi du trifluridine/tipiracil (S95005) associé au bévacizumab par rapport à la capécitabine associée au bévacizumab, comme traitement de première intention, chez des patients ayant un cancer colorectal métastatique non éligibles pour un traitement intensif.
  - Status : Ouvert (21-03-2019 - 18-09-2022)
  - Promoteur : Servier
- **STELLAR-001** : Etude de phase I évaluant l'innocuité, la tolérance et l'activité antitumorale du IPH5401 associé à du durvalumab chez des patients adultes ayant des tumeurs solides avancées sélectionnées
- **TRAP** : Etude de phase I visant à étudier l'innocuité, la tolérabilité, la pharmacocinétique, l'activité biologique et clinique du MSB0011359C chez des sujets atteints de tumeurs solides métastatiques ou localement avancées et l'expansion vers des indications sélectionnées
  - Status : Ouvert (31-08-2015 - 31-07-2020)
  - Promoteur : EMD Serono Research & Development Institute
- **ZETA** : Etude de cohorte observationnelle non-comparative prospective décrivant la tolérance et l'efficacité de ZALTRAP® administré en association avec FOLFIRI après échec sous un traitement à base d'oxaliplatine + anti-EGFR dans le traitement de patients atteints de cancer colorectal métastatique en pratique clinique courante
  - Status : Ouvert (21-03-2018 - 08-01-2021)
  - Promoteur : Institut Sainte Catherine d'Avignon

## 13. Bibliographie

- Adams RA, Meade AM, Seymour MT et al.  
Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial.  
*Lancet Oncol.* 2011; 12:642-53.
- Akiyoshi T, Oya M, Fujimoto Y et al.  
Comparison of preoperative whole-body positron emission tomography with MDCT in patients with primary colorectal cancer.  
*Colorectal Dis.* 2009; 11:464-9.
- Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR et al.  
Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial.  
*JAMA.* 2012; 307:1383-93.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S et al.  
Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08.  
*J Clin Oncol.* 2011; 29:11-6.
- André T, Louvet C, Raymond E, Tournigand C, de Gramont A.  
Bimonthly high-dose leucovorin, 5-fluorouracil infusion and oxaliplatin (FOLFOX3) for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and 5-fluorouracil regimen.  
*Ann Oncol.* 1998; 9(11):1251-1253.
- André T, Colin P, Louvet C et al.  
Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer : results of randomized trial.  
*J Clin Oncol* 2003; 21 :2896-903
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al.  
Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer.

*N Engl J Med* 2004; 350 : 2343-51.

- André T, Boni C, Navarro M *et al.*  
Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial.  
*J Clin Oncol.* 2009 ; 27:3109-16.
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al.  
Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer.  
*N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-2218.
- André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al.  
Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials.  
*Lancet Oncol.* 2020;21(12):1620-1629.
- Arnold D, Andre T, Bennouna J *et al.*  
Bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) previously treated with BEV plus CT: Results of a randomized phase III intergroup study (TML study).  
*J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr CRA3503)
- Barton JB, Langdale LA, Cummins JS *et al.*  
The utility of routine pre-operative computed tomography scanning in the management of veterans with colon cancer.  
*Am J Surg* 2002; 183:499-503
- Bastiaenen VP, Klaver CEL, Kok NFM, et al.  
Second and third look laparoscopy in pT4 colon cancer patients for early detection of peritoneal metastases; the COLOPEC 2 randomized multicentre trial.  
*BMC Cancer.* 2019;19(1):254. Published 2019 Mar 21.
- Benamouzig R, Chaussade S, Olschwang S.  
Les polyposes coliques. Attitudes pratiques.  
*Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29:1035-9.
- Benoist S, Brouquet A, Penna C *et al.*  
Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?  
*J Clin Oncol.* 2006; 24:3939-45
- Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR *et al.*  
American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer.  
*J Clin Oncol* 2004; 22:3408-19.
- Bidard FC, Tournigand C, André T *et al.*  
Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study.  
*Ann Oncol.* 2009; 20: 1042-7.
- Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME *et al.*  
Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis.  
*Radiology.* 2005; 237:123-31.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT *et al.*  
Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.  
*J Clin Oncol.* 2009; 27:663-71.
- Boland CR, Goel A.  
Microsatellite instability in colorectal cancer.  
*Gastroenterology* 2010; 138:2073-87.
- Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S *et al.*  
Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome.  
*JAMA.* 2011; 305:2304-10.
- Buisine MP, Bonadona V, Baert-Desurmont S, et al.  
La polypose associée à MUTYH : synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa)  
*Bull Cancer.* 2020;107(5):586-600.
- Chau I, Norman AR, Cunningham D *et al.*  
Longitudinal quality of life and quality adjusted survival in a randomised controlled trial comparing six months of bolus fluorouracil/leucovorin vs. twelve weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer.  
*Eur J Cancer* 2005; 41:1551-9.
- Chester JD, Dent JT, Wilson G *et al.*  
Protracted infusional 5-fluorouracil (5FU) with bolus mitomycin C in 5-Fluorouracil-resistant colorectal cancer.

*Ann Oncol* 2000; 11:235-7.

- Chibaudel B, Maindault-Goebel F, Lledo G *et al.*  
Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 Study.  
*J Clin Oncol.* 2009; 27:5727-33
- Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group.  
A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer.  
*N Engl J Med* 2004; 350:2050-9.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S *et al.*  
Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer.  
*N Engl J Med.* 2004; 351:337-45.
- Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR *et al.*  
Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology Practice guideline.  
*J Clin Oncol* 2005; 23:8512-9.
- Dhooge M, Baert-Desurmont S, Corsini C, Caron O, Andrieu N, Berthet P, Bonadona V, Cohen-Haguenaer O, De Pauw A, Delnatte C, Dussart S, Lasset C, Leroux D, Maugard C, Moretta-Serra J, Popovici C, Buecher B, Colas C, Noguès C; GGC-Unicancer Group.  
National recommendations of the French Genetics and Cancer Group - Unicancer on the modalities of multi-genes panel analyses in hereditary predispositions to tumors of the digestive tract.  
*Eur J Med Genet.* 2020 Dec; 63(12):104080.
- Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A *et al.*  
Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Versus Continuous-Infusion Fluorouracil Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer : Final Report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial.  
*J Clin Oncol.* 2007; 25:4224-30.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J *et al.*  
Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study.  
*J Clin Oncol.* 2010; 28:4697-705.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, *et al.*  
Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer.  
*N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-1034.
- Ducreux M, Gil-Delgado M, André T *et al.*  
Irinotecan in combination for colon cancer.  
*Bull Cancer* 1998; Spec No:43-6.
- Ducreux M, Malka D, Mendiboure J *et al.*  
Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial.  
*Lancet Oncol.* 2011; 12:1032-44.
- Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, *et al.*  
Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer.  
*Int J Cancer.* 2011;128(3):682-690.
- Eche N, Pichon M-F, Quillien V *et al.*  
Standards, Options, Recommendations. Marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon. SOR, Marqueurs tumoraux sériques dans les cancers du côlon.  
*Bull Cancer* 2001, 88:1177-206
- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A *et al.*  
Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.  
*J Clin Oncol.* 2009; 27:681-5.
- Eveno C, Passot G, Goéré D *et al.*  
Bevacizumab doubles the early postoperative complication rate after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.  
*Ann Surg Oncol.* 2014; 21:1792-800.
- Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E *et al.*  
Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer = The Gruppo Oncologico Nord Ovest.  
*J Clin Oncol* 2007; 25:1670-6
- Figueredo A, Charette ML, Maroun J *et al.*

Adjuvant therapy for stage II colon cancer : a systematic review from the cancer care Ontario program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group.

*J Clin Oncol* 2004; 22:3395-407.

- Figueredo A, Rumble RB, Maroun J et al.  
Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline.  
*BMC Cancer* 2003, 6; 3:26.
- Foxtrot Collaborative Group.  
Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial.  
*Lancet Oncol.* 2012;13(11):1152-1160.
- Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA et al.  
Treatment of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis With Systemic Chemotherapy : A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Phase III Trials N9741 and N9841.  
*Journal of Clinical Oncology* 2012; 30:263–267.
- Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R et al.  
Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study.  
*J Clin Oncol.* 2007; 25:4779-86
- Gauthé M, Richard-Molard M, Cacheux W et al.  
Role of fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in gastrointestinal cancers.  
*Dig Liver Dis.* 2015, 19:51590-8658
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al.  
Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.  
*J Clin Oncol.* 2007; 25:1539-44.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, O'Dwyer PJ et al.  
Impact of bevacizumab dose reduction on clinical outcomes of patients treated on the Eastern Cooperative Oncology Group's study E3200.  
*J Clin Oncol* 2006; 24:3538.
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al.  
Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200.  
*J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539-1544.
- Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V et al.  
Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy?  
*Ann Surg.* 2013; 257:1065-71.
- Goéré D, Souadka A, Faron M, Cloutier AS et al.  
Extent of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis: Attempt to Define a Threshold Above Which HIPEC Does Not Offer Survival Benefit: A Comparative Study.  
*Ann Surg Oncol.* 2015 Jan 29. [Epub ahead of print]
- Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al.  
Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study.  
*Lancet Oncol.* 2020;21(9):1147-1154.
- Goéré D, Ducreux M.  
Results from the PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15 trial - Authors' reply.  
*Lancet Oncol.* 2020;21(11):e498.
- Gray R, Barnwell J, McConkey C et al/(QUASAR Collaborative group)  
Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer : a randomised study.  
*Lancet* 2007; 370:2020-29.
- Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S et al.  
Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.  
*Lancet.* 2013; 381:303-12.
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al.  
Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer.  
*N Engl J Med.* 2018;378(13):1177-1188.
- Haller DG, Taberner J, Maroun J et al.

Capecitabine plus oxaliplatine comparé avec fluorouracil et acide folinique comme thérapie adjuvante pour le cancer colorectal en stade III.  
*J Clin Oncol. 2011; 10:29:1465-71.*

- Haute Autorité de Santé.  
Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé.  
*Saint-Denis La Plaine: HAS; 2017.*
- Haute Autorité de Santé.  
Méthodes de recherche d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase visant à prévenir certaines toxicités sévères associées aux traitements incluant une fluoropyrimidine (5-fluorouracile ou capecitabine).  
*Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.*
- Haute Autorité de Santé.  
Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable.  
*Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.*
- Hochster HS, L. Hart L, K. Ramanathan R *et al.*  
Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer : results of the TREE study.  
*J Clin Oncol 2008; 26:3523-29.*
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T *et al.*  
Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer.  
*N Engl J Med 2004; 350:2335-42.*
- Institut National du Cancer.  
Avis et recommandations.  
*Chirurgie prophylactique dans les cancers avec prédisposition génétique (août 2009)*
- Institut National du Cancer  
Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch.  
*Outils pour la pratique. 2016. 15p.*
- International Multicenter Pooled Analysis of B<sub>2</sub> Colon Cancer Trials (IMPACT B2) investigators-  
Efficacy of adjuvant Fluorouracil and folinic Acid in B2 colon Cancer.  
*J Clin Oncol 1999; 17:1356-63.*
- Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, *et al.*  
Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer  
*J Clin Oncol. 2021;39(6):631-641.*
- Jaeck D, Bachellier P, Weber JC *et al.*  
Progrès dans la chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux.  
*Bull Acad. North Med. 2003; 187:863-79.*
- Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, *et al.*  
Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial.  
*J Clin Oncol. 2021;39(10):1098-1107.*
- Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa J, *et al.*  
Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial.  
*J Clin Oncol. 2021;39(34):3789-3799.*
- Karoui M, Rullier A, Piessen G, *et al.*  
Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22).  
*Ann Surg. 2020;271(4):637-645.*
- Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, *et al.*  
Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial.  
*Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(10):761-770.*
- Koopman M, Antonini NF, Douma J *et al.*  
Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO) : a phase III randomised controlled trial.  
*Lancet 2007; 370:135-42.*
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C *et al.*  
Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy.  
*J Clin Oncol. 2009; 27:3677-83*
- Labianca R, Beretta GD, Kildani B, *et al.*

Colon cancer.

*Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;74(2):106-133.

- Labianca R, Sobrero A, Isa L, et al.  
Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial.  
*Ann Oncol.* 2011;22(5):1236-1242.
- Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL *et al.*  
Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed : a secondary survey of intergroup trial INT-0089.  
*J Clin Oncol.* 2003; 21:2912-9.
- Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, Haile R *et al.*  
Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency : familial colorectal cancer type X.  
*JAMA.* 2005; 293:1979-85.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J *et al.*  
ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer.  
*J. Clin Oncology* 2006; 24:5313-27.
- Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S *et al.*  
Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer.  
*N Engl J Med.* 2014; 371:1609-18.
- Masi G, Cupini S, Marcucci L *et al.*  
Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer.  
*Ann Surg Oncol* 2006; 13:58-65.
- Masi G, Vasile E, Loupakis F *et al.*  
Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis.  
*J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:21-30.
- Mauchley DC, Lynge DC, Langdale LA *et al.*  
Clinical utility and cost-effectiveness of routine operative computed tomography scanning in patients with colon cancer.  
*Am J Surg* 2005; 189:512-7.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ *et al.*  
Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer : a multicentre randomised trial.  
*Lancet* 2002; 359 : 1537-8.
- Maughan TS, James RD, Kerr DJ *et al.*  
Comparison of intermittent and continuous palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer : a multicentre randomised trial  
*Lancet* 2003; 361:457-64
- Mayer R. *Et al.*  
Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer.  
*NEJM* 2015;372:1909-19.
- Niekel MC, Bipat S, Stoker J.  
Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment.  
*Radiology.* 2010; 257:674-84.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B *et al.*  
Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial.  
*Lancet Oncol.* 2013; 14:1208-15.
- Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J *et al.*  
Identification et prise en charge du syndrome HNPCC (hereditary non polyposis colon cancer), prédisposition héréditaire aux cancers du côlon, du rectum et de l'utérus.  
*Bull Cancer* 2004; 91:303-15.
- Peeters M, Price TJ, Cervantes A *et al.*  
Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer.  
*J Clin Oncol.* 2010; 28:4706-13.
- Pinto A, Eveno C, Pocard M.  
Update on clinical trials in colorectal cancer peritoneal metastasis.  
*Int J Hyperthermia.* 2017;33(5):543-547.



- Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK, von der Recke P *et al.*  
Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation.  
*Acta Radiol.* 2007; 48:369-78.
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN *et al.*  
Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer.  
*N Engl J Med* 2003; 349:247-57.
- Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E *et al.*  
Randomised trial of Irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer.  
*Lancet* 1998; 352:1407-12.
- Ruiz-Millo O, Albert-Mari A, Sendra-García A, Jimenez-Torres NV.  
Comparative cost-effectiveness of bevacizumab-irinotecan-fluorouracil versus irinotecan-fluorouracil in first-line metastatic colorectal cancer.  
*J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(5):341-350.
- Saini A, Norman AR, Cunningham D, Chau I *et al.*  
Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-Fluorouracil) is as effective as 6 months of bolus 5-Fluorouracil and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer.  
*Br J Cancer* 2003; 88:1859-65.
- Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN *et al.*  
Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer.  
*J Clin Oncol.* 2010; 28:3219-26.
- Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J *et al.*  
Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer : a planned safety analysis in 1,864 patients.  
*J Clin Oncol.* 2007; 25:102-9.
- Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, *et al.*  
Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial.  
*J Clin Oncol.* 2015;33(32):3733-3740.
- Seitz JF, Perrier H, Giovannini MJ *et al.*  
5-Fluorouracil, high-dose folinic acid and mitomycin C combination chemotherapy in previously treated patients with advanced colorectal carcinoma.  
*J Chemother.* 1998; 10:258-65.
- Seitz JF, Bennouna J, Paillot B *et al.*  
Multicenter non-randomized phase II study of raltitrexed (TOMUDEX) and oxaliplatin in non-pretreated metastatic colorectal cancer patients.  
*Ann Oncol* 2002; 13:1072-9.
- Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA *et al.*  
Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS) : a randomised controlled trial.  
*Lancet* 2007; 370:143-52.
- Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH.  
Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors.  
*Gastrointest Endosc.* 2010; 71:560-72.
- Steffen T, Eden J, Bijelic L, *et al.*  
Patient Selection for Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Cancer: Consensus on Decision Making Among International Experts.  
*Clin Colorectal Cancer.* 2020;19(4):277-284.
- Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, Hamilton SR *et al.*  
Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines.  
*J Clin Oncol.* 2015; 33:209-17.
- Tabernero J, Cervantes A, Martinelli E *et al.*  
Optimal dose of cetuximab (C) given every 2 weeks (q2w) : A phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of weekly (q1w) and q2w schedules in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC).  
*J Clin Oncol.* 2006; 24:3085.
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y *et al.*  
Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.  
*J Clin Oncol.* 2007; 25:4575-80.
- Tournigand C, André T, Achille E *et al.*

Folfiri followed by Folfox 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer : a randomized GERCOR study

*J Clin Oncol* 2004; 22:229-37.

- Tsikitis VL, Malireddy K, Green EA *et al.*  
Postoperative surveillance recommendations for early stage colon cancer based on results from the clinical outcomes of surgical therapy trial.  
*J Clin Oncol.* 2009; 27:3671-6
- Tveit KM, Guren T, Glimelius B *et al.*  
Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study.  
*J Clin Oncol.* 2012; 30:1755-62
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M *et al.*  
Capecitabine as adjuvant treatment for Stage III colon cancer.  
*N Engl J Med* 2005; 352:2696-704.
- Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J, *et al.*  
Capecitabine/oxaliplatin, a safe and active first-line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of a large phase II study.  
*Clin Colorectal Cancer.* 2005;5(2):101-107.
- Umar A, Boland R, Terdiman JP *et al*  
Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability.  
*J Natl Cancer Inst* 2004; 96:261-8.
- Van Cutsem E, Peeters M, Siena S *et al.*  
Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer.  
*J. Clin Oncology* 2007; 25:1658-64
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E *et al.*  
Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer.  
*N Engl J Med.* 2009; 360:1408-17.
- Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R *et al.*  
Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen.  
*J Clin Oncol.* 2012; 30:3499-506
- Van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G *et al.*  
Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline.  
*Endoscopy.* 2014; 46:990-1053
- Vasen HFA, Abdirahman M, Brohet R, Langers AM, *et al.*  
One to 2-year surveillance intervals reduce risk of colorectal cancer in families with Lynch syndrome.  
*Gastroenterology* 2010; 138:2300-6.
- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW *et al.*  
Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.  
*J Clin. Oncol.* 2003; 21:3737-3743
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H.  
8-year follow-up of randomized trial : cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.  
*Ann Surg Oncol.* 2008;15:2426-32..
- Weber T, Roitman M, Link KH.  
Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.  
*Clin Colorectal Cancer* 2012; 11:167-176'.
- Ychou M, Viret F, Kramar A *et al.*  
Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) : a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases  
*Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 195-201
- Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, *et al.*  
A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial.  
*Ann Surg Oncol.* 2013;20(13):4289-4297.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP *et al.*

Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses.

*J Clin Oncol.* 2011; 29:3768-74