

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMÈRI DE TIZI-OUZOU

FACULTÉ DE MÉDECINE



THÈSE

Pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales

CHIMIOTHÉRAPIE ET THÉRAPIE CIBLÉE DANS LE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

Présentée par :

Docteur SEDKAOUI Cherifa

Maître assistante en Oncologie Médicale

Jury :

Président :	Pr. BELHOCINE Madjid	CHU de Tizi-Ouzou
Rapporteur :	Pr. BOUZID Kamel	EHS CPMC Alger
Membres:	Pr. FERHAT Rabah	CHU de Tizi-Ouzou
	Pr. BENSERAI Fatima-Zohra	CHU de Tizi-Ouzou
	Pr. HABAREK Meziane	CHU de Tizi-Ouzou

ó Année : 2015 ó

Dédicaces

*À la mémoire de mes patients décédés et
À mes malades.*

À mes parents :

Pour tous les sacrifices qu'ils ont consentis et pour l'éducation qu'ils m'ont inculquée, que dieu leur prête longue vie.

À ma belle famille :

Pour son soutien et ses encouragements, je lui témoigne mon grand respect.

À mon époux :

Qui a toujours su m'encourager, pour sa patience et son aide qui m'ont permis d'évoluer dans ma carrière professionnelle.

À mes enfants

Abdenour et Manel, les prunelles de mes yeux, que dieu me les protège et me les garde.

À mes frères et sœurs ainsi qu'à leurs familles

Pour votre soutien indéfectible car je sais pertinemment que je peux toujours compter sur vous, particulièrement ma sœur Fatíha et mon frère Nouredine qui m'ont prêté main forte durant la réalisation de ce projet.

Remerciements

À mon Maître et Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur BOUZID Kamel

Vous m'avez honoré en acceptant de diriger mon sujet de thèse.

Vous m'avez fait connaître et aimer l'oncologie médicale, grâce à vous, j'ai appris que quoi qu'on fasse aux malades, ce n'est jamais assez ! Et que dans cette pathologie spécialement, les patients ont plus besoin de notre savoir faire que de notre compassion. Votre rigueur professionnelle, votre capacité de travail et votre force de caractère m'ont toujours subjuguée.

Je vous exprime ici toute ma reconnaissance pour votre aide et vos précieux conseils ainsi que pour votre disponibilité malgré votre importante charge de travail.

En effet, sans vous cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À mon Maître et Président de Jury :

Monsieur le Professeur BELHOCINE Madjid

Vous me faites un grand honneur de présider ce jury.

En m'accueillant au sein de votre service en 2003, vous aviez compris la nécessité de lancer l'oncologie médicale à Tizi- ouzou. Vous avez cru en moi et m'avez soutenue. J'admire en vous votre sens de responsabilité, votre rigueur et votre professionnalisme. Votre confiance et votre précieuse aide ont contribué à ma progression et à l'aboutissement de ce travail.

Veillez trouver ici toute ma gratitude et mon grand respect.

À mes maîtres et honorables membres de Jury :

Monsieur le Professeur FERHAT Rabah

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens à vous remercier vivement pour toute la confiance que vous m'avez témoignée dès votre installation à la tête du service d'oncologie, et je vous réitère ma reconnaissance pour vos précieuses orientations et judicieux conseils ainsi que pour votre aide et compréhension que vous m'avez accordés de façon constante, qui ont contribué à la réalisation de ce projet.

Veillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de ma très haute considération.

Madame le Professeur BENSERAI Fatima-Zohra

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. On m'a fait part de votre sérieux, votre rigueur et votre ambition de promouvoir le service d'anatomie pathologie de Tizi-Ouzou. En attendant de futures collaborations, qui sont déjà fructueuses,

Veillez croire en mon profond respect.

Monsieur le Professeur HABAREK Meziane

Vous m'avez fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre sens de responsabilité, votre sérieux et votre simplicité ont toujours été pour moi un exemple.

Je vous remercie pour votre habituelle collaboration, pour votre aide et constante disponibilité.

Soyez assuré de ma respectueuse considération et de ma profonde reconnaissance.

À tous ceux qui m'ont aidé à la réalisation de cette thèse :

Je tiens à remercier particulièrement le Professeur C. BOUZID du service chirurgie CPMC d'Alger et mes collègues du CHU de Tizi-Ouzou pour leur précieuse contribution à la réalisation de ce travail : le Docteur N. KITOUS du service Epidémiologie, le Docteur H. AMMOUR du service Oncologie médicale, le Docteur A. HENAB du service Anatomie pathologie et le Docteur A. DEBIANE du service Radiologie.

Je remercie également tous les collègues et amis qui m'ont aidé directement ou indirectement à la concrétisation de ce projet et tout le personnel du service d'oncologie médicale du CHU de Tizi-Ouzou, particulièrement mes résidentes. Je ne peux vous citer tous ici, mais, mes pensées vont vers vous.

Sommaire

Sommaire

Abréviations

Figures

1. INTRODUCTION	1
2. ÉPIDEMIOLOGIE.....	4
2.1. Incidence.....	4
2.2. Mortalité.....	6
3. CARCINOGENESE COLORECTALE	7
3.1. Facteurs de risque des cancers colorectaux.....	7
3.2. Principaux mécanismes de la carcinogenèse colorectale	10
3.3. Principales voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse colorectale	14
3.4. Autres facteurs impliqués dans la carcinogenèse colorectale	16
3.5. Sous-groupes moléculaires de cancers colorectaux.....	18
4. ANATOMIE – ANATOMIE PATHOLOGIQUE	20
4.1. Rappels Anatomiques	20
4.2. Anatomie-pathologique.....	23
5. EXTENSION ET EVOLUTION	27
5.1. Extension locorégionale.....	27
5.2. Envahissement ganglionnaire.....	28
5.3. Métastases hématogènes.....	29
5.4. Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux	29
6. FACTEURS PRONOSTIQUES ET PREDICTIFS DE REPONSE.....	30
6.1. Facteurs pronostiques.....	30
6.2. Facteurs prédictifs de réponse au traitement.....	37
6.2.1. Facteur prédictif de l'IMS	37
6.2.2. Voie RAS	37
6.2.3. BRAF	38
6.3. Facteurs pronostics des cancers colorectaux métastatiques.....	39
7. CLASSIFICATION TNM ET EN STADES	41
7.1. CLASSIFICATION TNM (AJCC 2009) DU CANCER COLORECTAL	41
8. ÉTUDE CLINIQUE.....	43
8.1. Signes cliniques du cancer colorectal.....	43
8.2. Démarche diagnostique.....	43
8.3. Examens complémentaires	44
8.4. Bilan d'extension à distance (M).....	46
9. TRAITEMENTS	52
9.1. Traitements non spécifiques.....	52
9.2. Traitements spécifiques.....	54
10. CONCLUSION	87
1. INTRODUCTION	90
1.1. Rationnel de l'étude.....	90
1.2. Objectifs.....	91
1.2.1. Objectif principal	91
1.2.2. Objectifs secondaires.....	91
2. MATERIEL ET METHODES.....	92
2.1. Population de l'étude.....	92
2.2. Le recrutement des patients	92
2.3. Taille de l'échantillon	93
2.4. Type et durée de l'étude	93
2.5. Personnel impliqué	93
2.6. Services impliqués.....	93
2.7. Méthodes et organisation du travail	93
2.7.1. Bilan initial	94
2.7.2. Bilan durant l'étude	99
2.7.3. Durée du traitement.....	100

2.7.4. Évaluation de l'efficacité du traitement	101
2.7.5. Recueil et analyse des données	101
3. RESULTATS	103
3.1. Caractéristiques des patients.....	103
3.2. Tumeur primitive	108
3.3. Délai de prise en charge	112
3.4. Chirurgie	115
3.5. Histologie	120
3.6. Nombre de ganglions examinés (curage ganglionnaire)	125
3.7. Nombre de ganglions prélevés selon le lieu de la chirurgie	126
3.8. Statut PT	127
3.9. Statut PN.....	128
3.10. Résidu tumoral.....	129
3.11. Métastases	130
3.12. Traitement antérieur	135
3.13. Dosage des marqueurs tumoraux.....	136
3.14. Traitement	136
3.15. Évaluation de la toxicité de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée	139
3.16. Chimiothérapie de 2 ^e Ligne.....	146
3.17. Évaluation de la survie.....	149
4. DISCUSSION.....	182
4.1. Analyse des paramètres épidémiologiques cliniques et cytopathologiques.....	182
4.1.1. Les caractéristiques épidémiologiques.....	182
4.1.2. Analyse des données cliniques	183
4.1.3. Analyse des données anatomopathologiques	184
4.2. Analyse des sites métastatiques.....	190
4.3. Analyse de l'évolution des marqueurs tumoraux.....	190
4.4. Analyse de La réponse au traitement et de la survie	191
4.4.1. Réponse objective	191
4.4.2. Contrôle tumoral	191
4.4.3. Maladie progressive	191
4.4.4. Survie globale (SG).....	191
4.4.5. La Survie Sans Progression (SSP)	191
4.5. Évaluation de la toxicité de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée	194
4.6. Chirurgie après traitement :	195
4.7. Evolution des patients en réponse complète	197
5. CONCLUSION	198
6. REDCOMMANDATIONS	203

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXES

RESUMES

Abréviations

5-FU :	5Fluorouracil
ACE :	AntigèneCarcino-Embryonnaire
ADK :	Adénocarcinome
ADN	Acide désoxyribonucléique
AJCC :	American Joint Committee on Cancer
AMM	Autorisations de Mise sur le Marché
APC:	Adenomatous polyposis coli
ASCO :	American Society of Clinical Oncology
CCR :	Cancer Colorectal
CCRM :	Cancer Colorectal Métastatique
CIN :	<i>Chromosomal instability</i> : instabilité chromosomique
CT :	Contrôle Tumoral
DCC	Deleted in Colorectal Carcinoma
ECOG :	European Cooperative Oncology Group
EGF :	Epidermal Growth Factor
EGFR :	Epidermal Growth Factor Receptor
HR	Hazard Ratio
IASP	International Association for Study of Pain
INSP :	Institut National de Santé Publique
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
LOH	<i>Loss of heterozygosity</i> : perte d'hétérozygotie
MH :	Métastase Hépatique
MHCCR :	Métastase Hépatique d'un Cancer ColoRectal
MMR	Mismatch repair
MP :	Maladie en Progression
MS :	Maladie Stable
MSI-H :	Instabilité microsatellitaire
NCI :	National Cancer Institute
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PAF	Polypose adénomateuse familiale
PS :	Performance Status
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RC :	Réponse Complète
RO :	Réponse Objective
RP :	Réponse Partielle
SG :	Survie Globale
SSP :	Survie Sans Progression
TGF- β	Transforming growth factor β
TNM :	Tumor Node Metastasis
UICC :	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF :	Vascular Endothelial Growth Factor

Figures

Figures N°	Source
1 - 6	GLOBOCAN 2012
7	http://www.em-premium.com.www.sndll.arn.dz/article/905231
8, 10 - 11	http://umvf.univ-nantes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_18/site/html/1.html
9, 16 - 21	G. Manceau, M. Wagner « Cancer du colon », EMC Gastro-entérologie, 9-068-A-10
12	www.wikanatomie.com/colon.php
13 – 14, 22	http://www.chups.jussieu.fr/polys/anapath/TP/POLY.Chp.5.3.html
15	A.Brouquet, C. Penna « Cancers du rectum » EMC Gastro-entérologie, 4-0524. 2013
23 - 24	L.Rica, E. Vibert « traitement des métastases hépatiques de cancer du colon et du rectum », EMC Gastro-entérologie, 9-084-A-50, 2014
25	Tournigand et al. JCO 2014 « Survie Globale médiane »
90 - 94	Service Anatomie pathologie C.H.U Tizi-Ouzou
95	M. EL- Houari Service de chirurgie C.A.C Blida
96 - 99	C. BOUZID, Service de chirurgie « A » CPMC Alger, « Métastaséctomie du segment IV après 04 cures »

1. Introduction

En 2012, le fardeau mondial du cancer s'est élevé à 14,1 millions de nouveaux cas et à 8,2 millions de décès. Avec 1,4 millions de cas enregistrés (soit 9,7%), le CCR s'est classé au troisième rang parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués, après le cancer du poumon (1,8 millions de cas, soit 13%) et celui du sein (1,7 millions de cas, soit 11,9%) (Figure 1).

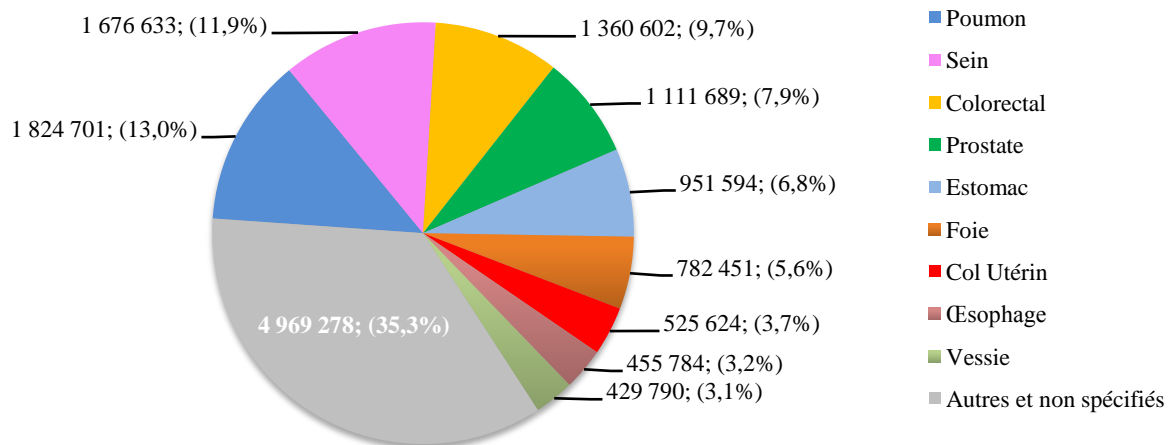


Fig. 1: Estimation de l'incidence des cancers dans le monde en 2012

Le CCR s'est classé à la quatrième position en mortalité avec 0,7 millions de décès (soit 8,5%) après les cancers du poumon, du foie et de l'estomac (Figure 2).

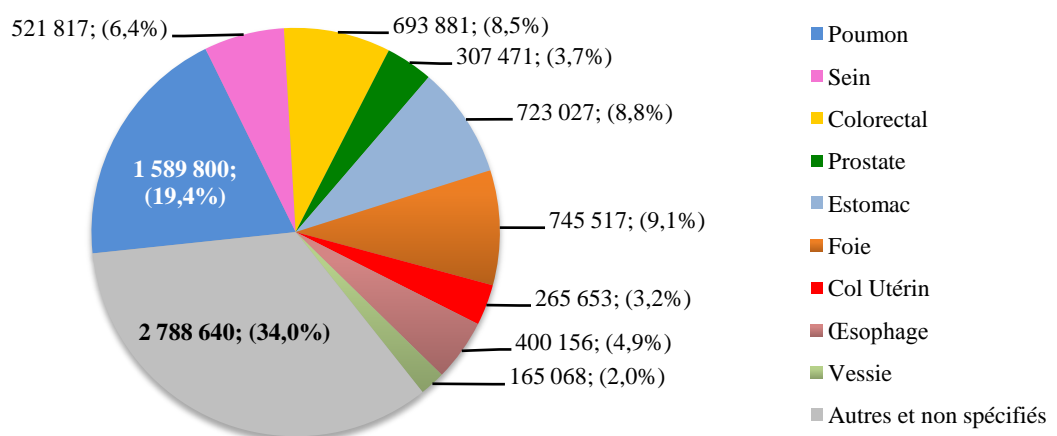


Fig. 2 : Estimation de la mortalité due aux cancers dans le monde en 2012

Un cancer colorectal (CCR) est diagnostiqué toutes les 3,8 minutes et un décès est enregistré toutes les 10,5 minutes aux états unis (2014) [1].

Le CCR constitue un problème de santé publique majeur dans des régions telles que l'Amérique du Nord, l'Europe ou l'Océanie (incidence supérieure à 50 pour 100.000h), au contraire, il est nettement plus rare dans certains pays d'Asie, d'Afrique ou d'Amérique du Sud (incidence inférieure à 10 pour 100.000h) [2].

Le fait que l'incidence chez les migrants ait tendance à rattraper celle chez les indigènes en moins d'une génération confirme que les facteurs environnementaux jouent un rôle prédominant dans la carcinogenèse des tumeurs colorectales [3].

Les hommes sont plus fréquemment touchés (sexe ratio de 1,5 [4]) que les femmes.

Avec une moyenne d'âge au diagnostic entre 65 et 70 ans, les premiers cas de CCR apparaissent à partir de 25 ans et l'incidence augmente de manière quasi exponentielle jusqu'à un âge de 75-80 ans, puis se stabilise [5].

Les cancers colorectaux surviennent, le plus souvent, de manière sporadique (80%), dans un contexte familial dans 15% des cas et sont liés à une prédisposition génétique dans 5% des cas. Ils se développent, le plus souvent, sur des adénomes préexistants dont environ 50% ont une morphologie polypoïde après une période de latence de plusieurs années, ce qui les rend accessibles au dépistage et à la prévention secondaire.

La survie relative à 5 ans est de 91% pour les stades localisés, et d'environ 11% dans les situations métastatiques qui représentent environ 25% des patients au moment du diagnostic [6].

Le 5-fluorouracile (5-FU) est la molécule la plus anciennement utilisée dans le traitement du CCR. Son administration en perfusion prolongée nécessite le recours à une chambre implantable, exposant le patient à des complications infectieuses ou thrombotiques, en plus des coûts en matériel et en personnel et des contraintes pouvant altérer la qualité de vie des patients. Les résultats positifs des essais cliniques et la tolérance des patients à la Capécitabine ont permis à cette dernière d'être une alternative valide au 5-FU intraveineux. L'arrivée de l'Irinotécan et de l'Oxaliplatine au cours des années quatre-vingt-dix est considérée comme une grande étape dans le traitement de cette maladie. Plus récemment encore, les thérapies ciblées ont fait leur apparition grâce au développement des techniques de biologie moléculaire qui a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer, ouvrant de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces et moins toxiques. La venue de ces thérapies a marqué une nouvelle ère dans le domaine de l'oncologie.

La prise en charge des cancers colorectaux métastatiques (CCRM) nécessite une approche multidisciplinaire qui voit la participation de : chirurgien, oncologue, gastroentérologue, radiologue et anatomopathologiste. Jusqu'à présent, en littérature comme en clinique, l'événement métastatique a été considéré comme prépondérant par rapport au siège de la tumeur primitive. À côté des facteurs pronostiques classiques, le traitement de cette pathologie doit prendre en compte les facteurs prédictifs moléculaires émergents grâce au développement de la recherche oncogénétique.

La chirurgie reste le seul traitement qui peut offrir une chance de guérison. La résecabilité est un objectif fondamental, notamment en cas de métastases hépatiques multiples et bilatérales. Elle peut être obtenue grâce à l'apport de la chimiothérapie avec biothérapies, et augmentée par d'autres moyens qui s'intègrent dans l'approche multimodale, tels que l'embolisation portale, l'hépatectomie en deux temps et l'association des procédures d'ablation thermique.

Le CCRM est une maladie pour laquelle les progrès thérapeutiques réalisés au cours de ces 50 dernières années sont phénoménaux. Il y a plus de 50 ans, la survie globale d'un patient atteint de cette maladie était de 4 mois alors qu'elle est maintenant de plus de 30 mois. Le défi actuel est de les dépasser et de faire mieux afin de rendre cette pathologie, quand elle est incurable, une maladie chronique telle le diabète ou l'hypertension.

Dans ce travail, on se propose d'évaluer l'association d'un antiangiogénèse (Bévacizumab) avec une chimiothérapie comportant de l'Irinotécan et de la Capécitabine chez des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques.

L'objectif de notre étude est l'évaluation des réponses objectives, de la tolérance, de la Survie sans progression (SSP) et de la Survie globale (SG).

2. Épidémiologie

2.1. Incidence

Dans le monde, on a estimé le nombre de nouveaux cas de cancers colorectaux à 1,4 millions en 2012 contre 1,2 millions en 2008. Ce qui montre une relative augmentation de l'incidence des cancers colorectaux.

Pour cette même période, par sa fréquence le CCR s'est classé troisième chez les hommes avec 746.000 nouveaux cas (10%) et deuxième chez les femmes avec 614.000 nouveaux cas (9,2%). Géographiquement, on a constaté une grande variation de son incidence à travers le monde ; près de 55% des cas surviennent dans les régions les plus développées. Ainsi, les plus hauts taux sont observés en Australie / Nouvelle-Zélande (44,8 et 32,2 par 100.000h chez les hommes et les femmes, respectivement), et les plus faibles en Afrique de l'Ouest (4,5 et 3,8 pour 100.000h).

En Algérie, l'incidence du CCR (3.380 cas/an soit 8,9%) est classée en deuxième position après le cancer du sein (8.177 cas/an soit 21,6%).

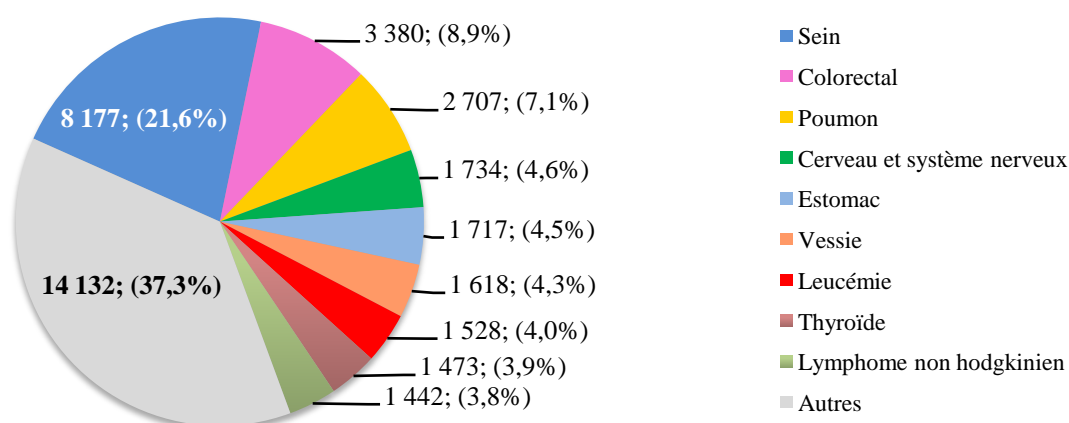


Fig. 3 : Estimation de l'incidence des cancers en Algérie en 2012

Il est le deuxième cancer chez les hommes (1.690 cas soit 10,3%) après le cancer du poumon, et le deuxième chez les femmes (1.690 cas soit 7,9%) après le cancer du sein. Le taux d'incidence en Algérie est 12,1 et 11 par 100.000 chez les hommes et les femmes respectivement.

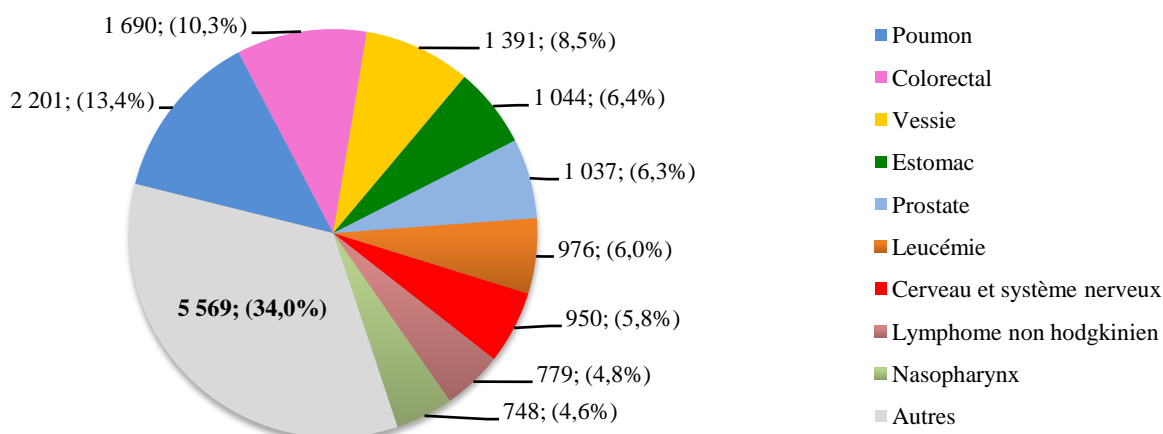


Fig. 4 : Estimation de l'incidence du CCR en Algérie en 2012, Hommes

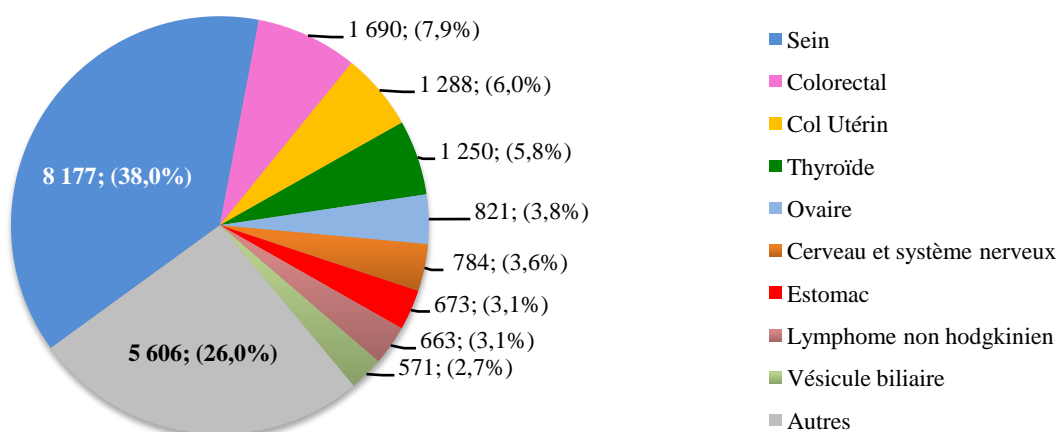


Fig. 5 : Estimation de l'incidence du CCR en Algérie en 2012, Femmes

Les projections Fondées sur les estimations de GLOBOCAN 2012 anticipent une augmentation substantielle ; environ 1,9 millions de nouveaux cas de CCR par an d'ici 2025 en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale. En Algérie, on en estime 5.373 nouveaux cas !

À Alger, selon le registre de l'INSP 2007, le CCR occupe la 2^e position pour les deux sexes avec une incidence brute de $12,3/10^5$ h après le cancer du poumon chez les hommes et $13,9/10^5$ h après le cancer du sein chez les femmes.

La wilaya de Tizi-Ouzou, en 2008, a enregistré 1.257 cas de cancers soit une incidence globale de $104,1/10^5$ h. Le CCR occupe le premier rang chez les hommes avec une incidence de $(15,4/10^5$ h) suivi du cancer du poumon, puis celui de la vessie. Et occupe le deuxième rang chez les femmes ($13,6/10^5$ h) après celui du sein.

L'analyse des localisations les plus fréquentes dans la Wilaya de Tizi-Ouzou (poumon, colorectal, vessie et SRHE), a montré la progression de leur incidence pour occuper la 1^{re} position en 2008; en passant de $8,5/10^5$ h en 2003 à $15,4 / 10^5$ h en 2008, alors que dans la wilaya d'Alger, il occupe la 4^e position avec une incidence brute de $12,5 / 10^5$ h. Cette situation pourrait être liée aux habitudes alimentaires et à l'hygiène de vie. (Registre des Tumeurs de la W. de TO - 2008)

2.2. Mortalité

On estime à 0,7 millions le nombre de décès survenus en 2012 dans le monde contre 0,6 millions en 2008.

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, et que les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, la mortalité est relativement beaucoup plus élevée dans les pays pauvres ; faute de détection précoce et d'accès au traitement. Plus de la moitié de tous les cancers (56,8%) et des décès par cancers (64,9%) en 2012 ont été enregistrés dans les régions les moins développées dans le monde et ces proportions augmenteront encore d'ici 2025. [GLOBOCAN 2012].

En Algérie, la mortalité par CCR est classée deuxième chez les hommes (1.005 décès soit 9,3%) après le cancer du poumon et la deuxième chez les femmes (1.011 décès soit 9,2%) après le cancer du sein. Le taux de mortalité en Algérie est $7,5/10^5$ h et $6,7/10^5$ h chez les hommes et les femmes respectivement. (Figure 6)

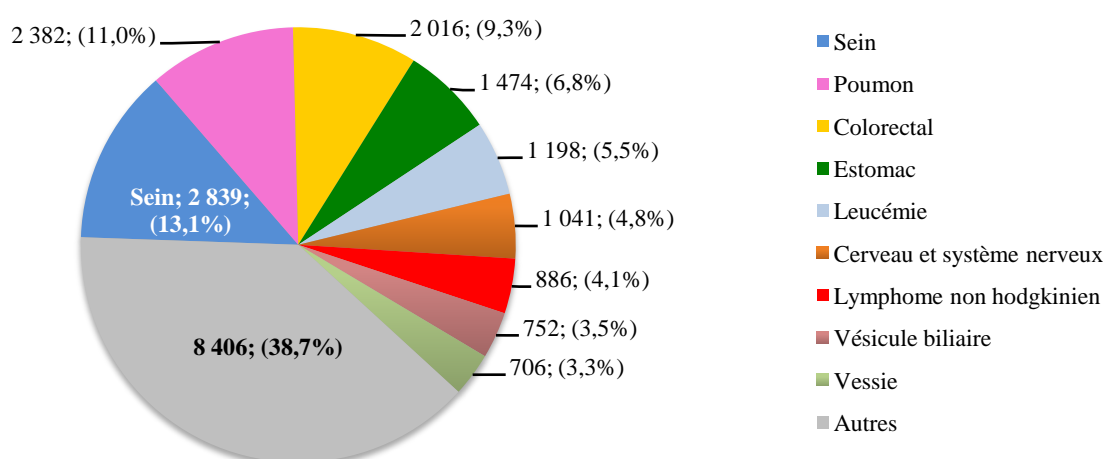


Fig. 6 : Estimation de la mortalité due aux cancers en Algérie en 2012

3. Carcinogénèse colorectale

La carcinogénèse colorectale est maintenant bien connue à chaque étape de la transformation maligne : cryptes aberrantes, adénome, dysplasie, cancer et métastases. En effet, d'après le modèle proposé par Vogelstein et al., la carcinogénèse est définie par une accumulation multi-étapes d'anomalies génétiques chronologiquement déterminées [7]. Au cours des deux dernières décennies, les nombreuses études des voies de carcinogénèse du CCR, des formes héréditaires et sporadiques ont permis une avancée considérable des connaissances.

Trois mécanismes principaux ont été décrits dans la carcinogénèse colorectale :

- * L'instabilité chromosomique,
- * l'instabilité microsatellitaire et, plus récemment,
- * l'hyperméthylation des îlots CpG.

Environ 5% des CCR sont liés à des anomalies génétiques constitutionnelles, mutation du gène *APC* (*adenomatous polyposis coli*) dans la polypose adénomateuse familiale (PAF) et mutation du système de réparation de l'ADN MMR (*mismatch repair*) dans le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*). Les autres formes de CCR sont favorisées par d'autres facteurs génétiques, environnementaux et/ou inflammatoires.

3.1. Facteurs de risque des cancers colorectaux

Les facteurs de risque des CCR sont bien connus et divisent la population entre :
Personnes à risque moyen (cas général), à risque élevé et à risque très élevé.

Cette classification permet de définir des stratégies de dépistage en fonction du niveau de risque [8].

3.1.1. Personnes à risque moyen

Sont les personnes de la population générale de plus de 50 ans (94% des CCR surviennent après 50 ans).

3.1.2. Personnes à risque élevé

Représentent 15 à 20% de la population.

- ♦ En cas d'antécédent personnel de CCR, le risque relatif d'en développer un métachrone double par rapport à la population générale,
- ♦ En cas d'antécédent personnel d'adénome avancé, le risque relatif de développer un CCR varie de 3,6 (si adénome > 1cm ou avec contingent villositaire) à 6,6 (en cas d'adénomes multiples) [9],

- ♦ En cas d'antécédent familial au premier degré de CCR, le risque relatif est de 2, d'autant plus que l'apparenté est jeune (risque relatif de 3,7 à 5,4 en cas de CCR < 45 ans),
- ♦ En cas d'antécédent familial d'adénome supérieur à 1cm survenu avant 60 ans,
- ♦ En cas de deux ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré quel que soit l'âge de survenue,
- ♦ En cas de maladie inflammatoire chronique intestinale, le risque relatif de CCR se situe entre 1,7 et 2,5 chez les patients atteints de rectocolite hémorragique et est fonction de l'étendue, de l'âge au diagnostic et de l'ancienneté de la maladie [10]. Le risque relatif est particulièrement élevé en cas de pancolite ou de cholangite sclérosante primitive associée. Dans la maladie de Crohn, le risque relatif de CCR est encore discuté mais pourrait atteindre jusqu'à 57 dans les formes étendues diagnostiquées avant 30 ans [11],
- ♦ En cas d'antécédent de radiothérapie abdominale notamment dans l'enfance, le risque augmente avec la dose et l'association à des agents alkylants ainsi qu'en cas de radiothérapie prostatique pour les cancers du rectum [12, 13],
- ♦ La cholécystectomie augmenterait le risque de cancer du côlon droit [14], l'acromégalie et la transplantation rénale seraient également des facteurs de risque de CCR.

3.1.3. Personnes à risque très élevé

Représentent 1 à 3% de la population.

Ce sont les patients qui ont une prédisposition héréditaire, à savoir :

- ♦ Le syndrome de Lynch (3%) est lié à une mutation d'un des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN et conduit à des cancers colorectaux avec instabilité microsatellitaire,
- ♦ La polypose adénomateuse familiale (1%). est liée à une mutation du gène APC et conduit à des cancers colorectaux avec instabilité chromosomique.

3.1.3.1. Syndrome HNPCC

Le syndrome de Lynch est responsable d'environ 3% des CCR [15] (Figure 7). Il a une transmission autosomique dominante à forte pénétrance (80-85%) et représente la forme la plus fréquente de CCR héréditaire. Le risque cumulé de CCR à 70 ans est de l'ordre de 40% pour les femmes et 70% pour les hommes.

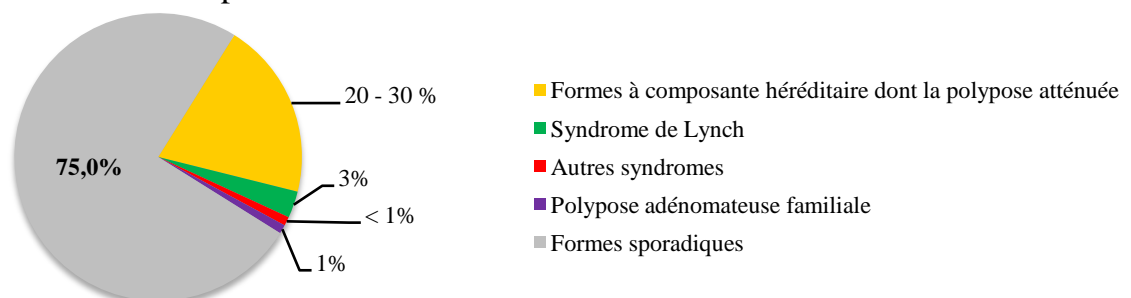


Fig. 7 : Répartition des formes héréditaires des cancers colorectaux

Le syndrome de Lynch est lié à une mutation germinale d'un des gènes impliqués dans le système de réparation des mésappariements qui surviennent au cours de la réplication de l'ADN (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, *PMS2*). Ces tumeurs ont un phénotype MSI+ (*microsatellite instability*). L'âge moyen au diagnostic est de 48 ans et le CCR siège le plus souvent dans le côlon droit. L'association des critères d'Amsterdam II, pour certains, trop restrictive, permet de porter le diagnostic de syndrome de Lynch [16] :

- ◆ au moins trois sujets atteints de cancers du spectre HNPCC (côlon-rectum, endomètre, ovaire, intestin grêle, estomac, voies biliaires, uretère ou cavités excrétrices rénales) dont un uni aux deux autres au premier degré,
- ◆ au moins deux générations successives concernées,
- ◆ et au moins un cancer diagnostiqué avant l'âge de 50 ans.
- ◆ Les formes incomplètes sont fréquentes et certains critères cliniques élargis nécessitent, d'emblée, la prescription d'une consultation d'oncogénétique :
 - ◆ personnes ayant deux parents atteints par un cancer du spectre dont un avant l'âge de 50 ans,
 - ◆ patients ayant un antécédent personnel de cancer du spectre HNPCC,
 - ◆ patients de moins de 40 ans,
 - ◆ présence d'une instabilité microsatellitaire chez un patient de moins de 60 ans ou quel que soit l'âge en cas d'antécédent au premier degré d'un cancer du spectre HNPCC.

3.1.3.2. Polyposes adénomateuses familiales

Une polypose familiale doit être suspectée dès qu'il existe à la coloscopie plus de dix adénomes colorectaux (plus de 100 adénomes pour la PAF et plus de dix pour la PAF atténuée). La PAF représente environ 1% des CCR [17]. La pénétrance de la PAF est complète (proche de 100%) et en l'absence de colectomie, tous les patients développeront un CCR vers 40 ans, voire beaucoup plus jeune. Pour la PAF atténuée, le risque d'évolution vers le CCR serait d'environ 80% (figure 8).

Deux gènes sont responsables des polyposes familiales : **le gène APC** (localisé sur le chromosome 5q21), avec une transmission autosomique dominante (PAF et PAF atténuée) et **le gène MYH**, avec une transmission autosomique récessive (PAF atténuée). Le risque de transmission à la descendance est de 50% pour chaque enfant. Cependant, 20 à 25% des cas de PAF observés sont des mutations de novo, c'est-à-dire des patients sans antécédents familiaux. Tous les CCR associés à la PAF présentent une instabilité chromosomique. Il existe un risque de tumeurs extra-coliques bénignes (polype glandulokystique gastrique et ostéome) et malignes (tumeur desmoïde, adénocarcinome duodéal et cancer thyroïdien). La PAF est dite « atténuée » car la majorité des patients ont un nombre de polypes colorectaux compris entre 10 et 100, avec un âge moyen au diagnostic de l'ordre de 47 ans [18]. Des manifestations extra coliques peuvent également être observées.

Il existe d'autres polyposes, plus rares, prédisposant également aux CCR :

- ♦ Le syndrome de Peutz-Jeghers est une polypose hamartomateuse de l'ensemble du tube digestif, qui s'accompagne d'une lentiginose (accumulation sur la peau et/ou les muqueuses de petites taches brunes). Deux gènes ont été identifiés LKB1 et STK11.
- ♦ La polypose juvénile est une autre polypose hamartomateuse liée à une mutation des gènes SMAD4 ou BMPRA1.
- ♦ La polypose hyperplasique est caractérisée par la présence de polypes hyperplasiques nombreux (> 20 polypes) et/ou de grande taille, d'étiologie inconnue, mais avec un risque de CCR augmenté [19].



Fig. 8 : Macroscopie : polypose colique (polypose adénomateuse)

3.1.3.3. Cancers colorectaux à composante héréditaire

Environ 25% des CCR auraient une composante héréditaire liée à des allèles à faible pénétrance (*APC*11307 K*, *TGFR1*6Ala* notamment) avec probablement une implication importante de facteurs environnementaux également. En effet, certaines agrégations familiales de CCR sans polypose, avec ou sans validation des critères cliniques d'Amsterdam, ne sont pas associées à une instabilité microsatellitaire [20]. Cela suggère la possibilité d'un autre mode de prédisposition génétique non mendélien, caractérisé par l'effet additif de polymorphismes dans différents gènes « mineurs » de susceptibilité. On parle alors de déterminisme « oligogénique » des cancers.

Deux allèles ont été particulièrement étudiés : l'allèle *APC*11307K* et l'allèle *TGFR1*6Ala*. L'allèle *11307 K* du gène *APC* semble, augmenter le risque de CCR en favorisant l'apparition d'adénomes [21]. Le TGF- β a une fonction antiproliférative et la voie du TGF- β est inactivée dans 80% des CCR. [22, 23,24].

3.2. Principaux mécanismes de la carcinogenèse colorectale

Le cancer est une maladie génétique multi étapes, correspondant à l'acquisition de propriétés caractéristiques telles qu'une autonomie de croissance, un échappement

à l'apoptose, une insensibilité aux signaux antiprolifératifs, une angiogenèse accrue, un potentiel de réplication illimité, une invasion métastatique, et un échappement à l'immunosurveillance.

La transformation maligne d'une cellule résulte de l'accumulation séquentielle d'altérations génétiques le plus souvent somatiques, c'est-à-dire restreintes aux cellules tumorales.

À ce jour, deux types d'instabilité génétique ont été clairement identifiés : l'instabilité chromosomique (*chromosomal instability* [CIN]) aussi appelée perte d'hétérozygotie (*loss of heterozygosity* [LOH]) et l'instabilité microsatellitaire (MSI-H).

Récemment, une troisième voie importante de carcinogenèse a été décrite, l'hyperméthylation des îlots CpG qui s'associe le plus souvent aux deux autres formes d'instabilité. Ainsi, les différentes voies de carcinogenèse colorectale sont complexes et non exclusives. (Figure 9)

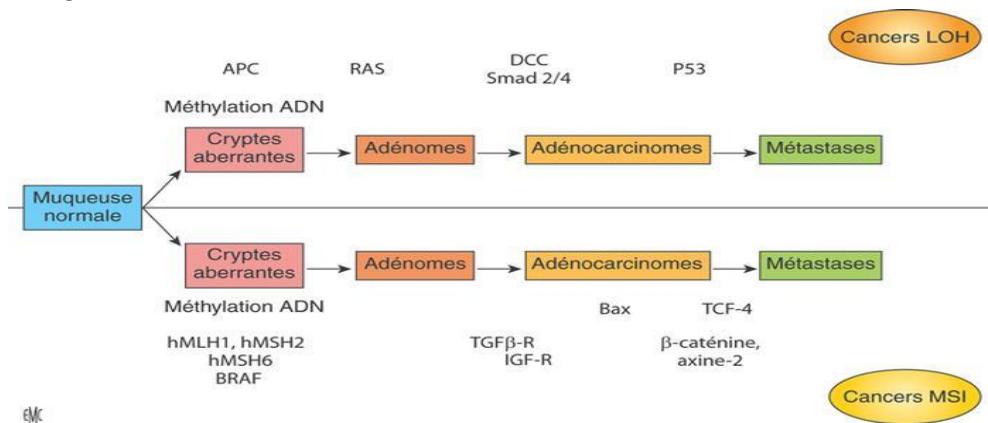


Fig. 9 : Deux mécanismes de carcinogenèse colique. La perte d'hétérozygotie et l'instabilité microsatellite

3.2.1. Lésions colorectales précancéreuses



Fig. 10 : Séquence adénome-cancer colorectal

La transformation de l'épithélium colique suit dans la majorité des cas la filiation adénome-dysplasie-cancer. Les CCR se développent à partir de lésions précancéreuses, la crypte aberrante qui représente la première lésion identifiable correspondant à une anomalie de l'abouchement des cryptes sous forme d'un élargissement de l'ouverture associée à une hyperplasie épithéliale, évoluant vers l'adénome (figure 10).

Les adénomes sont associés à des lésions de dysplasie plus ou moins sévère qui évoluent vers l'adénocarcinome intramuqueux, puis vers une tumeur invasive.

Dans les cryptes aberrantes, il est possible d'identifier certaines anomalies moléculaires comme une mutation de *KRAS* (*kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) ou de *APC*, une instabilité microsatellitaire ou une hyperméthylation des îlots CpG suggérant que ce sont des événements précoces dans la carcinogenèse (Figure 11).

L'adénome est une tumeur épithéliale bénigne, dont la croissance est définie par une perte du contrôle de la prolifération cellulaire et des degrés variés de dysplasie. Il existe quatre grands types histologiques d'adénome :

- ♦ Le premier type, l'adénome tubuleux (75% environ des adénomes) est une prolifération de tubes épithéliaux séparés par un tissu conjonctif peu abondant associé à une mucosécrétion diminuée et un aspect plus basophile du cytoplasme (dédifférenciation).
- ♦ L'adénome vilieux est constitué d'axes conjonctifs grêles tapissés de cellules cylindriques.
- ♦ L'adénome tubulovilleux associe des aspects tubuleux et vilieux. Un petit adénome mettrait six ans à devenir un adénome de plus de 1 cm, et cet adénome mettrait environ 17 ans à se transformer en adénocarcinome, puis environ deux ans à acquérir les propriétés aboutissant à la dissémination métastatique [25].
- ♦ Le quatrième type est représenté par l'adénome festonné, comportant un aspect festonné avec des lésions de dysplasie, plutôt localisés dans le côlon droit, surviennent préférentiellement chez la femme, et sont souvent multiples.

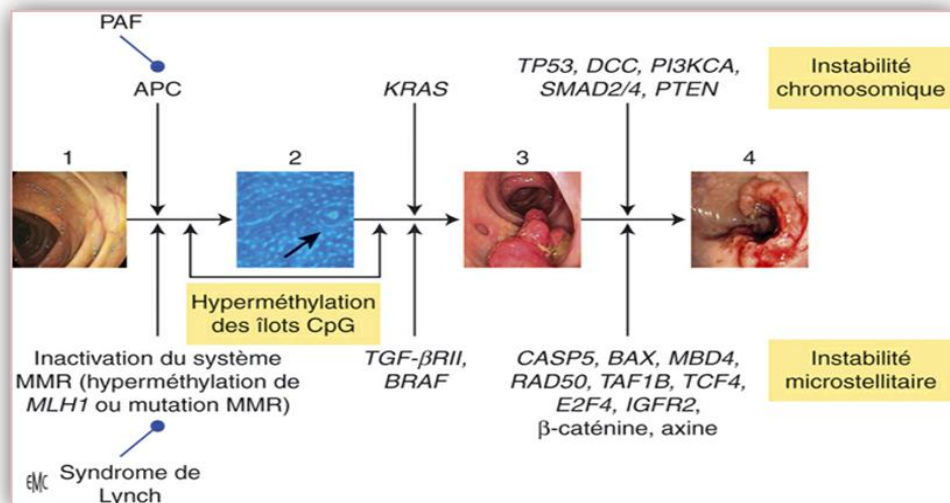


Fig. 11 : 1. Muqueuse normale ; 2. Cryptes aberrantes ; 3. Adénomes; 4. Cancer invasif.

3.2.2. Bases moléculaires de la carcinogenèse colorectale

L'instabilité génétique des cellules cancéreuses explique que le génome tumoral accumule de nombreuses altérations. Dans les CCR, mais seul un petit nombre de mutations (< 15)

est considéré comme précurseur de la carcinogenèse [26, 27]. Parmi les gènes impliqués dans la carcinogenèse colorectale, certains sont des proto-oncogènes (*KRAS*, β -caténine, *BRAF*). Leur activation [7], d'autres sont des gènes suppresseurs de tumeurs (*APC*, *TP53*, *DCC*, *SMAD4*, *SMAD2*, *TGF- β RII* [*TGF- β receptor type II*], *IGF2R* [*insulin-like growth factor 2 receptor*], *BAX* [*BCL2-associated X protein*], *MLH1*, *MSH2*, *PMS1*, *PMS2*, *MSH6*, *PTEN* [*phosphatase and tensin homolog*]). Ils maintiennent l'intégrité du génome, notamment la réparation de l'ADN.

3.2.3. Instabilité chromosomique

L'instabilité chromosomique (CIN) est retrouvée dans approximativement 75% des CCR sporadiques, mais aussi chez tous les patients atteints de PAF. Ces tumeurs sont préférentiellement localisées au niveau du côlon gauche et du rectum. Le phénotype CIN est caractérisé par des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes par gain ou perte de chromosomes entiers ou de segments de chromosomes conduisant à une aneuploïdie (perte d'hétérozygotie). Les régions les plus fréquemment délétées dans les CCR sont les chromosomes 5q, 8p, 17p, 18q et 22q [28, 29].

L'instabilité chromosomique contribue, par la perte ou le gain de matériel génétique, à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et à l'activation de proto-oncogènes [30]. Un certain nombre de gènes suppresseurs de tumeurs ont été identifiés dans ces régions délétées notamment *APC*, *TP53*, *DCC*, *Cables*, *SMAD2* et *SMAD4*.

L'instabilité chromosomique s'observe dès les stades précoces de la carcinogenèse comme en témoignent les pertes chromosomiques que l'on observe dans la majorité des adénomes [31]. Dans les tumeurs CIN, le processus tumoral débute le plus souvent par une mutation inactivatrice d'un des gènes de la voie Wnt/APC/ β -caténine (*APC* le plus souvent), puis une mutation activatrice de la voie KRAS/BRAF favorisant la croissance des cryptes aberrantes et des lésions adénomateuses (Figure 11).

3.2.4. Instabilité microsatellitaire

L'instabilité microsatellitaire (MSI-H), retrouvée dans 15% des CCR sporadiques, est une forme particulière d'instabilité génétique touchant les séquences répétées du génome, les microsatellites.

Les tumeurs MSI-H sont plus souvent localisées dans le côlon droit (moins de 5% des tumeurs coliques gauches sont MSI-H et plus de 90% des tumeurs du côlon droit sont MSI-H). Elles surviennent soit à un âge précoce (syndrome de Lynch), soit à un âge tardif (cas sporadiques). Elles sont souvent peu différenciées avec une composante colloïde muqueuse importante. Contrairement aux tumeurs CIN, ces tumeurs présentent rarement des mutations de *APC*, *KRAS* et *TP53* et sont diploïdes (Figure 11).

En revanche, il existe fréquemment une mutation de *BRAF* qui est présente dans plus de 80% des CCR MSI-H avec hyperméthylation de *MLH1* [32]. Les mutations du *TGF- β RII*

(récepteur de type II du TGF- β) et de *BRAF* sont des événements précoces dans ces tumeurs. Il est maintenant admis que les tumeurs MSI-H sporadiques dérivent des adénomes festonnés. Ce phénotype MSI-H est associé à un infiltrat lymphocytaire tumoral important, ainsi qu'à une meilleure survie après chirurgie curative [33, 34]. En revanche, ces tumeurs semblent être moins sensibles au 5-fluorouracile (5-FU) [35,36].

3.2.5. Hyperméthylation des îlots CpG

Les modifications épigénétiques sont transmissibles lors de la mitose. Il n'y a pas actuellement de consensus quant aux marqueurs à utiliser pour déterminer le phénotype méthylateur ou CIMP (*CpG island methylator phenotype*).

Comme pour les CCR MSI-H, les tumeurs CIMP se développent majoritairement à partir des adénomes festonnés. On retrouve le phénotype CIMP dans environ 20 à 30% des CCR et il est associé au phénotype MSI-H dans environ 50 à 60% des cas [37, 38].

Le phénotype CIMP est plus fréquent dans les tumeurs du côlon droit, dans les tumeurs peu différenciées et chez la femme. Le phénotype CIMP a été associé à un mauvais pronostic après chirurgie curative, mais ces tumeurs seraient en revanche sensibles au 5-FU [39]

Lors de la carcinogenèse colorectale, ce phénomène survient précocement dans des cellules précancéreuses des foyers de cryptes aberrantes, des adénomes festonnés et des polypes hyperplasiques de grande taille [40].

3.3. Principales voies de signalisation impliquées dans la carcinogenèse colorectale

Les études les plus récentes [26, 27], ont confirmé que les gènes dont l'altération contribue à l'oncogenèse colorectale appartiennent principalement à cinq voies de signalisation.

Même s'il existe différentes voies de carcinogenèse, les voies de signalisation impliquées dans la transformation maligne des CCR restent relativement identiques.

3.3.1. Voie Wnt/APC/ β -caténine

L'inactivation de la voie Wnt/APC est la voie principale de la carcinogenèse colorectale. Elle est altérée dans plus de 90% des CCR [26] et les mutations constitutionnelles du gène *APC* sont à l'origine de la PAF.

L'inactivation de l'APC conduit à un excès de β -caténine qui stimule alors de façon inappropriée la transcription de nombreux gènes cibles intervenant dans la prolifération cellulaire [41]. Ainsi, l'inactivation de la protéine APC semble impliquée à la fois dans l'initiation tumorale et la progression tumorale.

3.3.2. Voie du TGF- β

La voie TGF- β joue un rôle de régulation négative de la croissance de l'épithélium colique (inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose), mais elle a également un rôle dans la réponse immunitaire et dans la synthèse de la matrice extracellulaire [42].

L'excès de TGF- β favorise la réponse T régulatrice, supprime l'activité antitumorale de certaines populations de la réponse immunitaire et favorise ainsi le potentiel métastatique des tumeurs [43].

3.3.3. Voie RAS/RAF/MAPK

Le récepteur de l'EGF ou EGFR (*epidermal growth factor receptor*) appartient à la famille des récepteurs aux facteurs de croissance à activité tyrosine kinase. Il existe de nombreux ligands de l'EGFR qui induisent l'activation de protéines. Parmi ces protéines, grb2 active les voies RAS et PI3K. Ces voies ont de multiples fonctions cellulaires, notamment dans la prolifération, la migration et l'apoptose. L'EGFR est surexprimé dans la plupart des CCR. Les protéines RAS jouent un rôle majeur dans la transmission des signaux extracellulaires vers le milieu intracellulaire, la famille RAS comprend trois principaux membres : KRAS, NRAS et HRAS. BRAF est une sérine thréonine kinase en aval de KRAS.

Les mutations somatiques activatrices du proto-oncogène *KRAS* (mutation faux-sens essentiellement des codons 12 et 13) sont retrouvées dans environ 45% des CCR, alors que les mutations de *BRAF* (codon 600) sont plus rares (10%) [26]. Ces deux mutations ont des capacités oncogéniques en favorisant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose.

Les mutations de *KRAS*, *BRAF* semblent conférer toutes les deux une valeur pronostique péjorative dans les CCR après chirurgie curative [44].

3.3.4. Voie PI3K/AKT/mTOR

Elle intervient dans la prolifération et la survie cellulaires, l'inhibition de l'apoptose et l'angiogénèse (*vascular endothelial growth factor [VEGF]*) [45,46, 47].

3.3.5. Voie p53

Le gène *TP53* (sur le chromosome 17p), véritable gardien du génome, code pour un facteur de transcription activé lorsque la cellule est exposée à des agents génotoxiques.

C'est donc un gène suppresseur de tumeur intervenant dans la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN.

Les gènes cibles de *TP53* jouent un rôle crucial dans la régulation négative du cycle cellulaire, dans l'apoptose et dans la réparation de l'ADN [48]. Les altérations somatiques de *TP53* sont les altérations génétiques les plus fréquemment retrouvées dans les cancers humains, et sont détectées dans environ 50% des CCR, essentiellement dans les CCR CIN

[26]. La voie p53 est inactivée par perte allélique ou mutation ponctuelle du gène *TP53* dans les tumeurs CIN et par une mutation de *Bax* dans les tumeurs MSI-H.

3.4. Autres facteurs impliqués dans la carcinogenèse colorectale

3.4.1. Autres modifications épigénétiques

En dehors de l'hyperméthylation, les modifications des histones et la méthylation des îlots CpG contribuent à l'expression de *c-myc* et à l'inhibition de *MLH1* dans les CCR [49]. De nombreuses HDAC sont surexprimées dans les CCR et associées à un mauvais pronostic [50].

3.4.2. MicroARN

Les modifications d'expression des miARN dans les CCR sont liées à leur méthylation et/ou à des modifications des protéines régulant leur dégradation [51].

3.4.3. Génome mitochondrial

La mitochondrie permet de fournir de l'énergie à la cellule. Elle a aussi un rôle dans l'apoptose. Le nombre de CCR présentant des mutations de l'ADN mitochondrial est élevé (plus de 50%).

3.4.4. Cellules souches tumorales

Les cellules souches coliques résident dans des « niches » à la base des cryptes et permettent le renouvellement rapide de l'épithélium colique. Ainsi, une « niche » de cellules souches coliques serait progressivement colonisée par des cellules souches tumorales à l'origine des cryptes aberrantes. Ces cellules sont chimiorésistantes et semblent être à l'origine des récives tumorales, raison pour laquelle il est important de développer de nouveaux agents antitumoraux capables de les détruire [52].

3.4.5. Transition épithéliomésenchymateuse

La transition épithéliomésenchymateuse (EMT) est définie comme le processus au cours duquel une cellule épithéliale acquiert un phénotype invasif, mésenchymateux.

L'EMT intervient essentiellement durant la vie embryonnaire mais également dans l'initiation de la carcinogenèse et dans l'acquisition du potentiel métastatique par les cellules tumorales épithéliales. Le marqueur clé de l'EMT est la perte d'expression de l'E-cadhérine associée à l'acquisition d'une motilité cellulaire de mauvais pronostic [53].

3.4.6. Flore intestinale

La flore intestinale, ou microbiote intestinal, est impliquée dans de nombreuses pathologies et des données grandissantes rapportent un lien entre dysbiose (modification de la flore

intestinale) et CCR [54, 55]. Certaines bactéries commensales, notamment du groupe des *Bacteroides*, ont un rôle carcinogène démontré [56]. Les mécanismes supposés incluent l'altération de la muqueuse, les lésions à l'ADN, et l'inflammation [57]. Certaines bactéries pourraient également avoir un rôle dans les CCR associés aux MICI [55, 58]. À l'inverse, d'autres bactéries, comme les lactobacillus et bifidobactéries contenus dans le lait, pourraient avoir un rôle protecteur.

3.4.7. Cyclooxygénase 2

Une surexpression de la cyclooxygénase 2 (COX-2) est retrouvée dans plus de 75% des CCR [59]. Elle a un effet tumorigène via la production de prostaglandine E2 (PGE2) régulant la prolifération (voie Wnt, RAS et AKT), l'angiogenèse, la réponse immune, l'apoptose et la migration cellulaire. Ainsi, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine et inhibiteur sélectif de la COX-2), inhibant la COX-2 sont efficaces dans la prévention des adénomes et des CCR, notamment chez les patients à haut risque [60].

3.4.8. Inflammation et échappement à la réponse immune

Un lien fort entre inflammation et cancer est suspecté devant l'observation d'un lien entre maladie inflammatoire et cancer, ainsi que devant un effet protecteur de certains traitements anti-inflammatoires (dérivés aminosalicylés). Ainsi, les MICI sont associées à un risque élevé de CCR. Ce risque est d'autant plus important qu'il existe une pancolite, une durée de la maladie supérieure à huit ans, un mauvais contrôle de l'inflammation colique et/ou l'association avec d'autres facteurs pro-cancérigènes tels que l'existence d'une cholangite sclérosante associée [61].

La séquence adénome - cancer dans les formes sporadiques est remplacée par la séquence inflammation - dysplasie (souvent plane et multifocale) - cancer dans les CCR associés aux MICI.

Les cytokines, et plus largement l'inflammation, ont un rôle paradoxal en permettant à la fois le déclenchement d'une réponse immune anti tumorale, mais en jouant également un rôle important dans le développement et la progression des CCR.

Pour pouvoir poursuivre leur croissance, les tumeurs doivent échapper à la réponse immunitaire.

Les mécanismes d'échappement tumoral sont multiples et peuvent être inhérents aux cellules tumorales (perte du complexe majeur d'histocompatibilité [CMH], résistance à la lyse), à l'environnement tumoral (molécules immunosuppressives) et/ou aux cellules effectrices du système immunitaire (lymphocytes T régulateurs, tolérance) [62] [63].

3.4.9. Facteurs hormonaux, nutritionnels et environnementaux

Un pourcentage non négligeable des CCR, de l'ordre de 30%, serait lié à des facteurs nutritionnels. Cela expliquerait en partie les différences d'incidence selon les pays et

l'augmentation du risque chez les migrants d'un pays à bas risque vers un pays à haut risque. Les facteurs les mieux identifiés sont :

- ◆ La viande rouge est responsable d'une augmentation des composés N-nitroso responsable de dommages à l'ADN [64]. De plus, les amines hétérocycliques contenues dans les viandes grillées sont cancérigènes.
- ◆ L'excès d'alcool : Une consommation excessive d'alcool (plus de quatre verres par jour) augmenterait le risque relatif de CCR de 51% [65]. L'alcool pourrait agir via la production d'agents génotoxiques (acétaldéhyde) [66].
- ◆ Les fibres : qui ont un rôle favorisant et protecteur. Une consommation de plus de 10g de fibres par jour réduirait de 10% le risque de CCR [67]. Néanmoins, le type et la source des fibres semblent avoir une influence [68]. Les mécanismes par lesquels les fibres agissent restent controversés. Elles pourraient agir via une modification de la flore intestinale et/ou en diminuant le temps de transit des selles [68].
- ◆ Le calcium exerce un effet protecteur via sa liaison aux acides biliaires et aux acides gras libres, diminuant ainsi leur pouvoir carcinogène. En effet, il est démontré que l'acide ursodéoxycholique pris pour une pathologie biliaire diminue le risque de CCR [69]. Le calcium diminue également la prolifération des cellules épithéliales coliques et l'apoptose [70]. Une supplémentation en calcium réduit le risque de polypes adénomateux.
- ◆ D'autres facteurs alimentaires sont suspectés mais restent à être confirmés en raison d'études discordantes, avec soit un effet protecteur (folates, sélénium, vitamine D, poissons, fruits et légumes), soit un effet délétère (graisses animales).
- ◆ L'excès de poids et l'absence d'exercice physique sont également associés au risque de CCR et seraient ainsi responsables d'environ 10% des CCR, il semblerait que la diminution de l'adiponectine et l'augmentation de la leptine lors de la prise de poids influenceraient la carcinogenèse colorectale [71].
- ◆ Le syndrome métabolique : l'insulinorésistance (élévation de l'insuline, du glucose et de l'IGF1 [*insuline-like growth factor 1*]), l'inflammation (TNF- α et IL-6), ainsi que des modifications de la flore intestinale pourraient aussi être impliqués [72, 73].
- ◆ De même, l'augmentation de l'IGF1 induit par l'hormone de croissance (GH) serait responsable du risque augmenté de CCR chez les patients acromégales.
- ◆ L'insuline pourrait également avoir un rôle carcinogène direct en stimulant la prolifération cellulaire et en inhibant l'apoptose [74].

Une méta-analyse de 14 études retrouverait un risque de CCR 38 fois plus élevé chez les diabétiques que chez les non-diabétiques [75].

3.5. Sous-groupes moléculaires de cancers colorectaux

Les progrès dans la caractérisation de la carcinogenèse des CCR ont abouti à la proposition d'une classification moléculaire. En effet, compte tenu des progrès thérapeutiques actuels, il

est important d'identifier les altérations moléculaires pronostiques et/ou prédictives d'une réponse au traitement afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Les tumeurs CIN, MSI et CIMP représentent respectivement 75, 15 et 25% des CCR. Ce chevauchement permet d'envisager quatre groupes moléculaires distincts (Figure 12) :

- ♦ Les tumeurs MSI-H CIMP+ CIN- ($\approx 10\%$) sont, fréquemment, associées à une hyperméthylation de *MLH1*, une mutation de *BRAF*, et représentent les tumeurs MSI sporadiques du sujet âgé.
- ♦ Les tumeurs MSI-H CIMP- CIN- ($\approx 5\%$) sont associées au syndrome de Lynch
- ♦ Les tumeurs MSS CIMP+ CIN- ($\approx 10\%$) sont associées à une mutation de *BRAF*, une faible différenciation et un mauvais pronostic.
- ♦ Les tumeurs MSS CIMP- CIN+ ($\approx 75\%$) sont associées aux mutations *KRAS* et plutôt localisées dans le côlon gauche.

Cette classification est néanmoins évolutive dans le temps en fonction des découvertes incessantes de la biologie concernant la carcinogenèse colorectale.

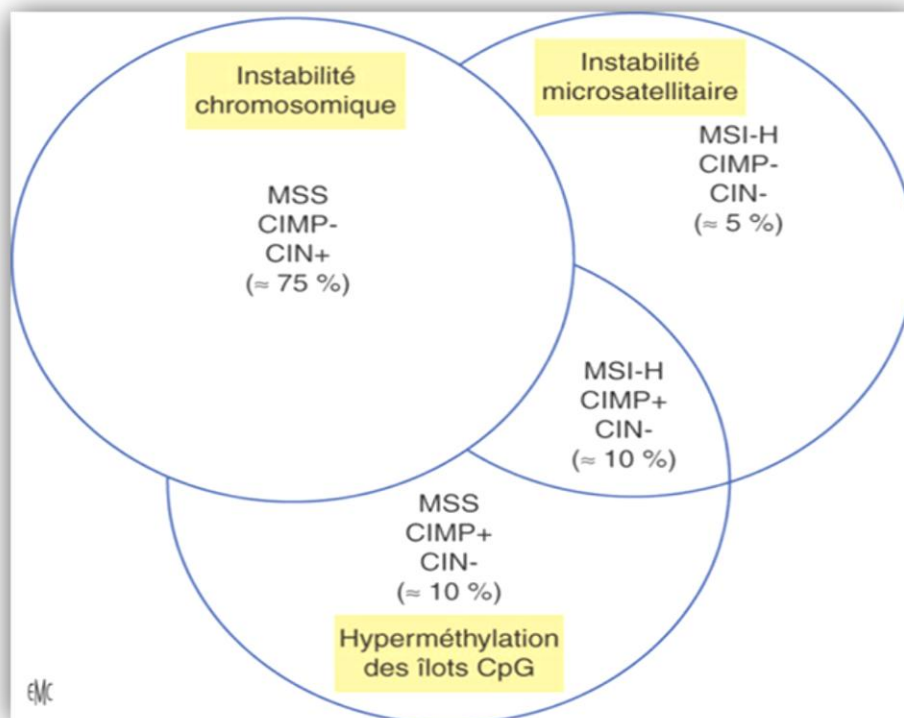


Fig. 12 : Sous groupe moléculaire des CCR.

4. Anatomie – Anatomie pathologique

4.1. Rappels Anatomiques [76]



Fig. 13 : Anatomie du côlon

4.1.1. Côlon

Le côlon, ou gros intestin, est la portion du tube digestif comprise entre la valvule iléo cæcale et le rectum.

4.1.1.1. Disposition générale

Le côlon débute dans la fosse iliaque droite par un volumineux cul de sac, le cæcum, auquel est appendu un petit diverticule, l'appendice, puis il monte verticalement contre la fosse lombaire sous forme d'un côlon ascendant.

Il se coude ensuite pour constituer le côlon transverse. Après un nouveau coude, il redescend verticalement dans le flanc gauche sous forme d'un côlon descendant.

A hauteur de la crête iliaque, il traverse obliquement le canal iliaque gauche et constitue le côlon iliaque, auquel fait suite le côlon pelvien (ou côlon sigmoïde) qui plonge dans le bassin, décrit une boucle devant le sacrum, et se continue par le rectum.

4.1.1.2. Disposition anatomo-chirurgicale

- ♦ Le côlon droit : irrigué par les vaisseaux mésentériques supérieurs. Il comprend le cæcum, le côlon ascendant, l'angle colique droit, et la partie droite du côlon transverse,
- ♦ Le côlon gauche : irrigué par les vaisseaux mésentériques inférieurs. Il comprend la partie gauche du côlon transverse, l'angle colique gauche, le côlon descendant, le côlon iliaque et le côlon sigmoïde.

4.1.1.3. Vascularisation du côlon

⇒ Vascularisation artérielle :

Elle est assurée pour le côlon droit par l'artère mésentérique supérieure, pour le côlon gauche par l'artère mésentérique inférieure, branches de l'aorte abdominale. Leur collatérales forment une arcade anastomotique le long du bord mésentérique du côlon. L'anastomose entre la colique moyenne (branche de la mésentérique supérieure) et la colique gauche (branche de la mésentérique inférieure) forme l'arcade de Riolian.

⇒ Vascularisation veineuse :

Les veines suivent les artères. Elles se drainent dans le système veineux porte.

⇒ Vascularisation lymphatique :

Les lymphatiques coliques suivent les pédicules artério-veineux. Ils sont drainés dans 5 groupes ganglionnaires successifs :

- ◆ le groupe épocolique au contact de la paroi intestinale,
- ◆ le groupe paracolique le long de l'arcade anastomotique,
- ◆ le groupe intermédiaire le long des vaisseaux coliques principaux,
- ◆ Le groupe principal à l'origine des branches coliques sur l'artère mésentérique,
- ◆ le groupe central, péri-aortico-cave, à la face postérieure de la tête pancréatique, il n'est pas accessible à l'exérèse.

⇒ Innervation :

Elle dépend du système nerveux autonome (fibres sympathiques et parasympathiques du nerf pneumogastrique).

4.1.2. Rectum

Le rectum, segment terminal du tube digestif, fait suite au côlon sigmoïde et se termine à la ligne ano-cutanée ou marge anale.

4.1.2.1. Topographie

Il comprend 02 segments:

- ◆ Un segment pelvien ou ampoule rectale mesure 12 à 15cm de longueur. Il est divisé en 03 parties :
 - * Le haut rectum (tiers supérieur) : péritonisé au niveau des faces antérieure et latérale
 - * Le moyen rectum (tiers moyen) : recouvert sur sa face antérieure seulement
 - * Le bas rectum (tiers inférieur) : est dépourvu de revêtement péritonéal
- ◆ Un segment périnéal ou canal anal. Il s'agit en fait de la zone sphinctérienne entourée de 2 muscles, sphincter anal interne et sphincter anal externe.

4.1.2.2. La vascularisation du rectum

⇒ La vascularisation artérielle

Elle est assurée par :

- ◆ L'artère hémorroïdale supérieure vascularise la partie supérieure de l'ampoule rectale.
- ◆ L'artère hémorroïdale moyenne vascularise la partie latérale de l'ampoule rectale.
- ◆ L'artère hémorroïdale inférieure vascularise le sphincter externe et le canal anal.

⇒ La vascularisation veineuse

- ◆ La veine hémorroïdale supérieure draine la partie supérieure de l'ampoule rectale, elle a un drainage portal.
- ◆ Les veines hémorroïdaires moyenne et inférieure drainent le canal anal, elle a un drainage cave inférieur.

En raison des nombreuses anastomoses veineuses, le tiers inférieur du rectum a un drainage à la fois portal et cave inférieur, ce qui explique la survenue de métastases non seulement hépatiques mais aussi pulmonaires.

⇒ La vascularisation lymphatique

Le drainage lymphatique des 2/3 supérieurs du rectum à travers le pédicule hémorroïdal supérieur se fait vers la chaîne mésentérique inférieure. C'est la principale voie de drainage. Le drainage de la partie inférieure, notamment celle située au dessous de la ligne pectinée, se fait dans 3 directions :

- ◆ vers le haut, dans le système hémorroïdal supérieur,
- ◆ latéralement, dans le système hémorroïdal moyen, rejoignant les ganglions iliaques internes mais aussi les ganglions obturateurs et les ganglions présacrés en dessous des iliaques communes et
- ◆ vers le bas, dans le système hémorroïdal inférieur qui rejoint les ganglions inguinaux superficiels et occasionnellement les ganglions inguinaux profonds.

⇒ L'innervation

L'innervation du sphincter anal est sous le contrôle du système nerveux sympathique et parasympathique hypogastrique qui est commun au rectum, à la vessie et les organes sexuels et dont les nerfs accompagnent les vaisseaux hémorroïdaux supérieurs et moyens et cheminent dans les lames sacro-recto-génito-pubiennes.

4.2. Anatomie-pathologique

4.2.1. Topographie

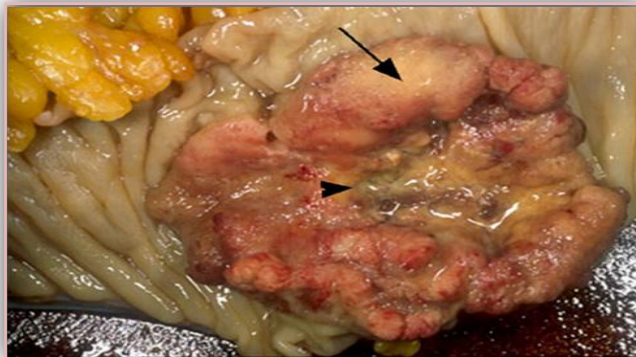
La majorité des CCR se localise au niveau du sigmoïde et du rectum, cependant, une tendance différente, avec une plus grande proportion au niveau du côlon proximal est observée ces dernières années [77].

Les études moléculaires ont montré des différences topographiques en fonction du profil moléculaire des CCR. Les CCR MSI-H et ceux présentant des mutations de RAS sont plus souvent localisés au ceacum, au côlon ascendant et au côlon transverse [78-79].

Ces tumeurs sont souvent uniques mais peuvent être doubles ou multiples (cancers synchrones). Leur taille varie de 1cm à 10cm.

4.2.2. Macroscopie

Les aspects macroscopiques sont influencés par l'histoire naturelle de ces tumeurs, le diamètre colique et la consistance des selles (la déshydratation des fèces favorise l'ulcération) [80]. À droite, les cancers sont végétant et exophytiques, peu ulcérés, souvent très volumineux. Dans le transverse et le côlon descendant, de diamètre étroit, une virole est rapidement constituée. Dans le rectum, ils forment le plus fréquemment un anneau autour d'une ulcération centrale (Figure 14). Ainsi, on distingue :



*Fig. 14 : Adénocarcinome colique (macroscopie)
Aspect bourgeonnant (flèche) et ulcéré (tête de flèche).*

4.2.2.1. Formes végétantes

Ce sont des masses exophytiques sessiles, faisant saillie dans la lumière colique, d'aspect souvent villositaire, souvent érodées en surface.

4.2.2.2. Formes ulcéro-infiltrantes

Elles sont faites d'une ulcération entourée d'un bourrelet d'extension grossièrement circulaire, et constituent ainsi la virole qui peut atteindre toute la circonférence aboutissant à une sténose de la lumière.

4.2.2.3. Formes mixtes

Elles sont fréquentes.

4.2.2.4. Linite plastique

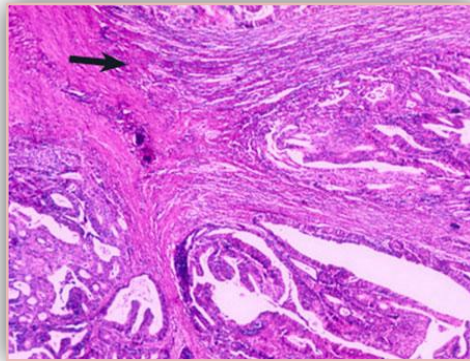
Est plus souvent secondaire à une linite gastrique, cependant, il existe quelques formes primitives : 50% sont rectales, les autres sont coliques gauches. Elles réalisent un segment épaissi et rigide de plusieurs centimètres.

4.2.3. Histopathologie

La classification de l'OMS individualise plusieurs types histologiques [81]. Seule celle de l'adénocarcinome sera traitée dans ce chapitre.

4.2.3.1. Adénocarcinomes

Les adénocarcinomes représentent près de 95% des CCR. L'adénocarcinome colorectal correspond à un adénocarcinome ayant envahi la sous muqueuse à travers la muscularis mucosae.



*Fig. 15 : Adénocarcinome colique (grossissement moyen)
Envahissement de la muqueuse (flèche).*

Les cellules sont cylindriques, hautes accolées par leurs faces latérales, leur pôle apical présente des microvillosités, leur sécrétion est variable, souvent diminuée, voire absente.

On distingue :

- ◆ Des aspects tubulo-papillaires où le stroma grêle, forme des axes conjonctifs revêtus de cellules cylindriques. Cette architecture villose semble avoir un bon pronostic [82],
- ◆ Des formes tubuleuses, à stroma à réaction plus importante. La lumière des glandes contient souvent des débris cellulaires ; la présence de nécrose dans la lumière serait assez spécifique des adénocarcinomes colorectaux et permet d'évoquer l'origine colorectale en cas de métastase hépatique [83],

4.2.3.2. Formes histologiques particulières

- ◆ Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) :

- * Représente 10 à 15% des adénocarcinomes colorectaux,
- * Défini par la présence de plus de 50% de la composante mucineuse,
- * L'aspect macroscopique est gélatineux colloïde,
- * Histologiquement, ils sont faits de larges plages de substance mucoïde pâle contenant des tubes glandulaires distendus et parfois rompus, des travées cellulaires et des cellules isolées en « bague à chaton »,
- ◆ Carcinome à cellules en « bague à chaton » :
 - * Appelé aussi carcinome à cellules isolées ou carcinome à cellules indépendantes,
 - * Il est rare, représente environ 1% des CCR, et doit faire rechercher un éventuel carcinome gastrique à cellules en « bague à chaton »,
 - * La tumeur infiltre la paroi, épargnant relativement la muqueuse, ce qui rend compte de la négativité fréquente des biopsies,
 - * Ces carcinomes infiltrent plus souvent le péritoine et les ovaires [84].
- ◆ Carcinome indifférencié :
 - * Tumeur rare ne montrant aucune différenciation particulière et présentant des aspects histologiques variés. On inclut, dans cette catégorie, le carcinome médullaire.
- ◆ Carcinome épidermoïde :
 - * Constitué uniquement de cellules malpighiennes, il est rare et de mauvais pronostic.
- ◆ Carcinome adéno-squameux :
 - * Défini par la présence de nombreux foyers malpighiens intriqués ou séparés de la composante adénocarcinomateuse,
 - * Le pronostic est également moins bon que celui de l'adénocarcinome.
- ◆ Carcinome à petites cellules :
 - * Il ressemble sur le plan morphologique, immunohistochimiques et évolutif au carcinome à petites cellules du poumon,
 - * Il est souvent diagnostiqué au stade de dissémination, la chirurgie est dans ce cas contre indiquée.
- ◆ Autres formes rares de CCR :
 - * Carcinome à cellules fusiformes,
 - * Carcinome à cellules géantes,
 - * Choriocarcinome,
 - * Carcinome pigmenté,
 - * Carcinome à cellules claires,
 - * Carcinome à « stem cells »,
 - * Carcinome riche en cellules de Paneth (Carcinome à cellules cryptiques),
 - * Carcinomes mixtes,
 - * Adénocarcinome festonné : entité récemment décrite, c'est une variété d'adénocarcinome caractérisée par une architecture festonnée qui représente 5,5% des

CCR et 17,5% des CCR proximaux ; il se développe sur des polypes festonnés. Son pronostic est plus mauvais lorsqu'il est de phénotype MSI (-) et de localisation distale [85],

* Adénocarcinome micropapillaire : de mauvais pronostic.

4.2.3.3. Grading

Il est basé sur le pourcentage de glandes selon les critères de classification histologique (Grading) de l'OMS 2010, on distingue :

Critère	Catégorie de différenciation	N° du Grade ^a	Description du Grade
>95% avec formation de glande	Bien différencié	1	Faible
50-95% avec formation de glande	Moyennement différencié	2	Faible
>0-49% avec formation de glande	peu différencié	3	Elevée
Haut degré d'instabilité microsatellite ^b	Variable	Variable	Faible

^a La catégorie « carcinome indifférencié » (Grade 4) est réservée aux carcinomes Sans structure glandulaire, sans production de mucine ou aux carcinomes présentant une différenciation neuroendocrine squameuses ou sarcomatoïde.

^b MSI-H.

Tab. 1 : Classification histologique (Grading) de l'OMS 2010

4.2.3.4. Stroma tumoral

- ♦ Il est d'aspect et d'abondance variable,
- ♦ Le plus souvent desmoplastique, entourant et dissociant les glandes,
- ♦ Il peut être inflammatoire, constitué d'un infiltrat lymphocytaire plus ou moins marqué voire de follicules lymphoïdes (Crohn-like) et peut s'observer en intra et/ou en périphérie de la tumeur, ces aspects se voient particulièrement dans les tumeurs MSI+.

4.2.3.5. Immunophénotype

- ♦ Les CRC primitifs et/ou métastatiques peuvent être différenciés des autres carcinomes par l'expression : ACE (+), β caténine (marquage nucléaire +), cytokératine 20 (+), et négativité pour la cytokératine7,
- ♦ Le CDX2 est utile pour les distinguer des carcinomes non intestinaux,
- ♦ À noter que les CCR sporadiques MSI (+) peuvent ne pas exprimer CK20 ou β caténine [86].

5. Extension et évolution

5.1. Extension locorégionale

Le cancer progresse localement en envahissant les différentes couches de la paroi colorectale, le péritoine puis les organes de voisinage. Il atteint toute la circonférence de l'intestin en deux années environ (1/4 de circonférence tous les 6 mois).

- ♦ Extension à travers les différentes couches de la paroi :
 - * Carcinome intra épithélial : Difficile à distinguer d'une dysplasie sévère, il n'y a pas de rupture de la membrane basale.
 - * Cancer intra muqueux : Il y a rupture de la membrane basale et envahissement du chorion mais sans envahissement de la muqueuse.
 - * Le risque d'envahissement veineux existe compte tenu de la présence de vaisseaux dans le chorion, la probabilité de métastase ganglionnaire est nulle à ce stade.
 - * Extension à la sous muqueuse : à ce stade, il y a risque d'envahissement lymphatique : il est minime en cas d'extension superficielle de l'axe d'un polype, et atteint 27% en cas d'extension à la sous muqueuse colique. Les différentes couches de la paroi sont ensuite atteintes.
- ♦ **L'extension transversale** conduit à une tumeur circulaire responsable d'une sténose obstructive
- ♦ **L'extension longitudinale** microscopique au dessus et en dessous de la tumeur, se fait surtout dans la sous muqueuse, cette extension est rarement supérieure à 2cm. dans les résections rectales. Une marge de sécurité distale de 2cm est nécessaire [87].
- ♦ **L'extension régionale** se fait vers le péritoine et aux organes de voisinage par contiguïté de proche en proche, mais aussi par des greffes à distance. L'envahissement ou l'adhérence macroscopique à un organe de voisinage correspond dans 50 % à 75 % des cas à un envahissement tumoral histologique [88].

En fonction de sa localisation, le CCR peut envahir différents organes de voisinage.

En cas de cancer rectal, la progression microscopique distale peut s'observer dans le mésorectum jusqu'à 3-4cm au-delà du pôle inférieur de la tumeur sans extension tumorale intra pariétale. Elle est observée dans 10 à 20% des cas, et justifie l'exérèse de la totalité du mésorectum (Figure 16).

La propagation latérale vers les parois pelviennes s'observe surtout pour les tumeurs du bas rectum. La mesure de cette extension tumorale latérale est définie par ce que l'on appelle la clearance latérale : c'est la mesure en millimètres de la distance existant entre la zone d'extension maximale de la tumeur et la section chirurgicale. Si cette distance est inférieure à 1mm, on considère qu'il y a un envahissement tumoral de la marge radiaire et la résection est considérée de type R1.

La présence d'embolies dans les veines ou les lymphatiques péri-tumoraux est retrouvée dans 50% des cas. L'envahissement veineux a un caractère prédictif pour le développement de métastases hépatiques [87].

L'extension locale peut se faire également le long des nerfs, on la retrouve dans 30% à 60% des pièces d'exérèse, c'est un facteur de mauvais pronostic.

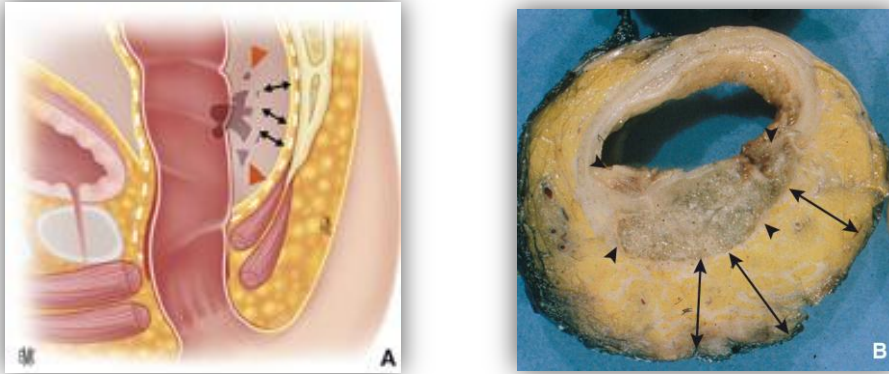


Fig. 16 : (A) Coupe sagittale de rectum et (B) coupe transversale d'une pièce opératoire de rectum avec un cancer du rectum occupant le tiers postérieur de la circonférence rectale. Les têtes de flèches indiquent les limites de la tumeur. Les flèches montrent la marge circonférentielle entre l'infiltration tumorale dans le mésorectum et le fascia recti.

5.2. Envahissement ganglionnaire

L'envahissement ganglionnaire à partir de la tumeur se fait de proche en proche. Les vaisseaux lymphatiques sont satellites des pédicules artériels

En principe, cet envahissement ganglionnaire est continu, progressif, anatomique et ne saute pas de relais. Il est lié au degré d'infiltration pariétale de la tumeur, mais aussi à son degré de différenciation ; les formes peu différenciées métastasent précocement.

Cependant dans moins de 5% des cas, des Skip-métastases peuvent être observées. Il s'agit de métastases qui sautent un ou plusieurs relais ganglionnaires pour atteindre directement les ganglions pédiculaires [89].

Dans les cancers coliques, il se fait d'abord dans les ganglions péri-tumoraux, puis les ganglions intermédiaires et ceux situés à l'origine des pédicules vasculaires.

Au rectum l'extension lymphatique se fait dans le méso rectum puis le long des relais ganglionnaires satellites des branches de l'artère mésentérique inférieure. Une exérèse plus ou moins large du mésorectum et un curage ganglionnaire mésentérique inférieur sont par conséquent nécessaires.

L'évaluation du statut ganglionnaire d'un CCR nécessite l'examen d'au moins 12 ganglions selon (UICC).

5.3. Métastases hématogènes

Dans $\frac{3}{4}$ des cas, les métastases se produisent d'abord dans le foie, puis dans le poumon et ensuite dans les autres organes. Les envahissements veineux sont observés dans la moitié des cas [90].

Les métastases hépatiques, principal site métastatique, sont présentes dans 15 à 20% des cas au moment du diagnostic. Le foie droit est plus souvent envahi que le foie gauche.

5.4. Classifications histopronostiques des adénocarcinomes colorectaux

L'extension intrapariétale de la tumeur et l'existence de métastases ganglionnaires sont les facteurs pronostiques indépendants les plus importants. Ceci a donné lieu à plusieurs classifications histopronostiques. Celle de Dukes pour les cancers du rectum et transposée par Simpson pour le côlon, est la plus simple et la plus ancienne (1932). La classification proposée par Astler-Coller en 1954 a l'avantage de séparer l'infiltration pariétale de l'envahissement ganglionnaire lesquels ne sont pas toujours liés entre eux. La classification TNM, la plus récente, est celle proposée par l'UICC (l'Union International Contre le Cancer) de l'année 2010 (**Annexe 8**). Elle précise au mieux l'envahissement pariétal et ganglionnaire. Elle est indiscutablement la meilleure classification histopronostique et faisant l'objet d'un consensus international, elle est sensiblement identique dans tous les segments du tube digestif. La classification TNM est la classification recommandée actuellement en pratique par les sociétés savantes.

6. Facteurs pronostiques et prédictifs de réponse

6.1. Facteurs pronostiques

Malgré les progrès réalisés ces dernières années, le pronostic des CCR reste sombre ; la survie à 5 ans varie de 35 à 50% selon les séries.

La connaissance des facteurs pronostiques cliniques et histologiques des CCR peut être utile dans la décision thérapeutique. Ces facteurs conditionnent le risque de rechute locale et métastatique ainsi que la survie.

De nombreux facteurs pronostics sont connus, d'autres sont en cours d'évaluation ; nous citerons les plus importants :

6.1.1. Variables sociodémographiques

- ♦ **L'âge** est un facteur indépendant de mauvais pronostic pour le CCR ; le risque de mortalité spécifique ajusté au stade, au moment du diagnostic, est de 30% supérieur pour les malades âgés de 60 à 75 ans, par rapport aux malades plus jeunes, et multiplié par 2,2 après 74 ans. [91]
- ♦ **Le sexe** féminin serait un facteur de mauvais pronostic selon certains auteurs et de meilleur pour d'autres.
- ♦ **Le niveau socio économique** : Le pronostic péjoratif des patients de faible niveau socio économique est observé dans différents pays du monde, ceci peut être expliqué par une différence d'exposition aux facteurs de risque en particulier alimentaires, à une inégalité d'accès aux soins ou à l'absence de mesures de prévention [92].

6.1.2. Critères cliniques

- ♦ **Le stade d'extension au diagnostic** est le facteur pronostique majeur ; les résections sont réalisées aux stades 0, I, II dans 51,7%, au stade III dans 24,3% et 20,1% dans le stade IV. La présence de métastases hépatiques synchrones au moment du diagnostic est de mauvais pronostic.
- ♦ **La révélation par un syndrome occlusif aigu** ou par une perforation apparaît comme un facteur indépendant de pronostic défavorable. Certains auteurs suggèrent que l'occlusion intestinale aiguë favoriserait l'extension tumorale lymphatique et veineuse [93, 94]. En ce qui concerne les CCR révélés par perforation aiguë, les auteurs opposent les perforations localisées et cloisonnées de meilleur pronostic dont la survie à 5 ans est estimée à 40%, aux perforations en péritoine libre dont la survie à 5 ans est estimée à moins de 10% [95].
- ♦ **Le site tumoral** serait un facteur pronostique indépendant. Une étude récente a montré que la localisation au côlon transverse et au côlon descendant était un facteur indépendant de mauvais pronostic [96].

6.1.3. Le chirurgien

Une étude publiée par Hermanek en 1995, concernant des chirurgiens allemands, montre que le taux de récurrence locorégionale dans les CCR varie de 5 à plus de 50% chez leurs patients [97] Cette étude a fait apparaître que le chirurgien était un facteur pronostic au même titre que le stade TNM et qu'une spécialisation des chirurgiens était souhaitable pour améliorer le pronostic des patients. Une étude multicentrique norvégienne confirme le rôle péjoratif d'une perforation tumorale survenant lors de l'exérèse d'un cancer du rectum. Cette perforation influençait la survenue des récurrences loco régionales (29 vs 10%) et grevait le pronostic à 5ans (41,5% vs 67%) de manière significative [98].

6.1.4. Facteurs histopronostiques

6.1.4.1. Niveau d'invasion de la tumeur dans la paroi

En l'absence d'envahissement ganglionnaire, la survie à 5ans est de 80% pour les tumeurs T1 contre 50% pour les tumeurs T4.

6.1.4.2. Les « dépôts » dans la graisse mésentérique

La présence de nodules tumoraux dans le mésorectum ou dans la graisse péricolique est associée à un mauvais pronostic. [99]

Goldstein suggère que ces dépôts ne doivent pas être considérés comme des ganglions métastatiques mais comme des entités à part. [100]

6.1.4.3. Envahissement ganglionnaire

C'est le facteur pronostic majeur : La découverte de ganglions métastatiques aggrave le pronostic ; celui-ci est d'autant plus défavorable que le nombre de ganglions envahis est élevé. [101]

De nombreux travaux ont montré que le pronostic était étroitement lié au nombre de ganglions examinés. [102 - 104]

Dans les CCR, la lymphadénectomie standard optimale est toujours de mise et doit toujours être complète et un minimum de 12 ganglions doivent être analysés.

6.1.4.4. Évaluation de la maladie résiduelle

Les limites d'exérèse considérées sont les limites longitudinales (proximale et distale) et la limite circonférentielle. Une marge de sécurité suffisante est garante du caractère complet de la résection chirurgicale.

6.1.4.5. Type histologique

Plusieurs études ont montré que le carcinome colloïde muqueux et le carcinome à cellules en bague à chaton avaient un mauvais pronostic, mais la différence n'est pas significative et non indépendante du stade. [105]

Le grade histologique : C'est un facteur prédictif aussi bien de l'envahissement locorégional, que de la dissémination métastatique.

La survie à 5ans passe de 77% dans les adénocarcinomes bien différenciés à 29% dans les tumeurs peu différenciées. [90]

6.1.4.6. Envahissement vasculaire

Il a été bien établi que l'incidence des embolies veineuses augmente avec le stade et est associée à l'extension distale de la tumeur. [106]

Ce paramètre n'est pas un facteur pronostique indépendant en analyse multivariée même si plusieurs travaux ont confirmé le rôle de l'invasion veineuse comme facteur prédictif de métastases hépatiques.

6.1.4.7. Engainement péri nerveux

Il favorise les récurrences et les métastases hématogènes. Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic indépendant des autres facteurs. [107, 108]

6.1.4.8. Mode d'infiltration tumorale

Une extension dans la paroi sous forme de prolongement tumoraux irréguliers sont plus agressifs que ceux ayant une extension expansive rectiligne en continuité avec le front d'invasion tumorale.

6.1.4.9. Stroma tumoral

Un stroma tumoral faiblement inflammatoire ou d'aspect desmoplasique est associé à un mauvais pronostic. [109]

La présence d'agrégats lymphoïdes dans la muqueuse ou la sous-séreuse, serait un facteur pronostique favorable.

6.1.4.10. Angiogenèse

L'angiogenèse est le processus de formation de néo-vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants.

La néovascularisation permet l'établissement d'échanges entre le cancer et son hôte, permettant d'une part, la croissance de la tumeur, et d'autre part, la dissémination de cellules tumorales et la formation de métastases.

Le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) joue un rôle déterminant dans l'angiogenèse et le système VEGF / VEGF-Récepteur est le système le mieux étudié dans la régulation positive de l'angiogenèse.

La famille de VEGF comprend le VEGF A, B, C, D, E et PlGF (Placenta Growth Factor).

Le VEGFA (VEGF-165) est le facteur angiogénique le plus important, il est surexprimé dans 40 à 60% des cas de CCR.

L'action du VEGF est sous la dépendance de deux récepteurs spécifiques principaux de type tyrosine kinase : le VEGFR1 et le VEGFR2, présents à la surface des cellules endothéliales où ils se lient au VEGF avec une forte affinité.

Le rôle pronostique de VEGF a fait l'objet de plusieurs travaux qui ont analysé l'impact de la surexpression du VEGF par IHC [110, 111, 112, 113].

Le collège des pathologistes américains a évalué les facteurs pronostiques et prédictifs dans les CCR et a défini 4 catégories en fonction de leur puissance scientifique : [114]

6.1.4.11. Classification TNM

Reste le « Gold standard » pour l'évaluation du pronostic qui est directement lié au stade anatomo-clinique de la tumeur (Tableau 2). [115]

AJCC 2 ^{ème} édition 2002	survie à 5 ans
I = T1 ou T2, N0	93,2%
IIa = T3, N0	84,7%
IIb = T4, N0	72,2%
IIIa = T1 ou T2, N1	83,4%
IIIb = T3 ou T4, N1	64,1%
IIIc = TxN2	44,3%
IV	8,1%

Tab. 2 : Pourcentage de survie à 5 ans en fonction des stades TNM (AJCC 2ème édition 2002) [116]

6.1.5. Biomarqueurs

On définit sous le nom de biomarqueurs du CCR, les marqueurs biologiques qui influencent sa prise en charge thérapeutique. Ceux-ci peuvent être sériques (ex : ACE, cellules tumorales circulantes, ADN circulant), tumoraux (ex : IMS, RAS, BRAF) ou constitutionnels (ex : DPD, UGT1A1, FcgRIIA). Les biomarqueurs sont issus d'une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogénèse colorectale.

6.1.5.1. Antigène carcino-embryonnaire (ACE)

Il s'agit d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire de la famille des super-immunoglobulines, impliquée dans l'adhésion cellulaire, l'apoptose et les mécanismes immunitaires.

Plusieurs études ont montré qu'un taux élevé d'ACE préopératoire était un facteur de mauvais pronostic indépendant [117, 118]. De plus, la persistance d'un taux élevé d'ACE dans les six semaines postopératoires est révélatrice d'une maladie résiduelle ou d'une maladie métastatique [119].

6.1.5.2. Facteurs génétiques

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, le processus multi-étapes de la carcinogenèse est mieux connu. Il repose sur une accumulation d'altérations génétiques et/ou épigénétiques de trois grandes classes de gènes : les gènes suppresseurs de tumeurs, les oncogènes et les gènes de réparation de l'ADN [120].

Dans les cancers colorectaux, deux mécanismes ont été identifiés à l'origine de ces altérations génétiques : une instabilité chromosomique avec des pertes alléliques (17p, 18q, 5q, 8p, 22) qui aboutissent à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et une instabilité des microsatellites à l'origine d'une instabilité génétique.

L'évaluation de la valeur pronostique des différents acteurs de ces anomalies a été à l'origine de multiples études.

♦ Perte allélique du bras long du chromosome 18 (18q) :

La mise en évidence de cette anomalie chromosomique est un facteur de mauvais pronostic. Plusieurs études ont montré une meilleure survie globale ainsi qu'une meilleure survie sans récurrence chez des patients de stades II et III qui ne présentaient pas cette aberration [121, 122]. Jen et al. ont, d'ailleurs, mis en évidence que les patients de stade II sans perte allélique avaient le même pronostic que ceux de stade I et que les patients de stade II avec perte allélique avaient le même devenir que ceux de stade III [123]. Enfin, Tanaka et al. ont récemment trouvé une association significative entre la perte allélique et la survenue de métastases hépatiques [124].

♦ SMAD 4 :

SMAD4 est considéré comme un gène suppresseur de tumeur dont la protéine est un transducteur clé de la voie de signalisation du TGF β . Il s'agit d'une voie de signalisation intracellulaire impliquée dans la différenciation, la prolifération et l'apoptose cellulaire [125]. Ce gène serait donc inactivé lors de la perte d'hétérozygotie [126]. Plusieurs études ont exploré sa valeur pronostique. Pour Alazzouzi et al., dans les stades III, les patients dotés d'un haut niveau d'expression de SMAD4 en immunohistochimie (IHC) ont une meilleure évolution tant en termes de survie sans récurrence qu'en termes de survie globale [127]. Pour l'équipe de Maitra et al, la progression tumorale est liée à la perte d'expression en IHC de la protéine SMAD4 [128, 129]. Ils ont trouvé une absence d'expression de SMAD4 dans 22% des stades IV, 8% des stades II. Enfin, une dernière étude rapporte l'association significative de la perte d'expression de la protéine SMAD4 en IHC et de la survenue de métastases hépatiques [124].

♦ DCC :

Le gène de DCC, situé au niveau du locus 18q21, a été initialement considéré comme un gène suppresseur de tumeur. L'absence d'expression de la protéine DCC en IHC avait été trouvée associée à un mauvais pronostic avec pour les stades II, qui n'exprimaient pas

DCC, une survie à cinq ans comparable à celle des stades III [130]. Cependant, d'autres études ont rapporté une délétion du 18q sans inactivation du gène DCC associé, suggérant l'implication d'autres gènes cibles de cette région [131].

♦ **Instabilité microsatellitaire (IMS) :**

À stade équivalent, la survie des patients présentant une instabilité des microsatellites est plus longue [33].

En 2003 le travail de Ribic a montré qu'au sein des CCR de stade II et III, ceux de phénotype IMS étaient de meilleur pronostic que les MSS [35]. Ces résultats ont ensuite été confirmés par de nombreuses études ou méta-analyses [132, 133], puis élargie aux stades avancés.

Plus récemment, il est apparu que la coexistence d'une mutation du gène BRAF doit être prise en compte. En effet, deux études montrent clairement qu'au sein des CCR IMS de stade II-III seuls, ceux sans mutation V600E BRAF sont de bon pronostic, alors que ceux avec mutation V600E BRAF ont un pronostic intermédiaire [134, 135].

♦ **p53 :**

Il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur qui joue le rôle de gardien du génome, activé lors de stress cellulaires. Ainsi, en cas de lésions de l'ADN, la p53 bloque le cycle cellulaire afin de permettre sa réparation et induit l'apoptose si ces lésions ne sont pas réparées [136]. Des mutations de ce gène sont trouvées dans environ 50% des cancers colorectaux et sont le plus souvent de type faux-sens [137, 138].

Ainsi, Iacopetta et al, ont récemment montré que plus que l'existence d'une mutation c'était le type de mutation qui avait une valeur pronostique. Ainsi, seules les mutations inactives, plus fréquentes dans les phénotypes agressifs (39,5% dans les stades IV vs 27,7% dans les stades III), auraient une valeur pronostique négative, et cela, uniquement dans les stades métastatiques (risque relatif de décès RR : 1,71) [139]. L'équipe de Mollevi et al. a rapporté, elle aussi, la valeur pronostique des mutations de la p53 au sein de métastases chez les patients présentant des métastases hépatiques opérées (HR=1,8) [140].

6.1.5.3. Voies de signalisation

♦ **Voie de l'EGF (Epidermal Growth Factor) :**

Le récepteur de l'EGF (EGF-R), ou HER1, est une protéine transmembranaire de la classe des récepteurs à activité tyrosine kinase et de la famille des récepteurs HER (HER1, HER2 ou ErbB2, HER3 et HER4). Il est composé d'un domaine extracellulaire assurant la fixation du ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine effecteur tyrosine-kinase intracellulaire.

La valeur pronostique de l'expression du REGF est controversée. Certaines études rapportent une corrélation entre l'expression du REGF et le stade tumoral, la survie sans

récidive ou la survie globale [141], tandis que d'autres études ne trouvent pas de telles associations [142].

Il existe plusieurs ligands, dont l'EGF, le TGF α , l'amphiréguline et l'épiréguline.

Une sur-activation de la voie de l'EGF est impliquée dans un grand nombre de CCR et le blocage de cette voie est devenu une arme thérapeutique ciblée efficace qui a mené, depuis 2004, à l'autorisation de mise sur le marché, de deux anticorps monoclonaux ciblant l'EGF-R : le Cetuximab (IgG1 chimérique) et le Panitumumab (IgG2 humain). Tous deux agissent comme des antagonistes dirigés contre le domaine extracellulaire de liaison de l'EGF-R, en compétition avec le ligand.

La prescription des anticorps anti-EGFR avait été initialement restreinte aux patients dont la tumeur exprimait l'EGFR en immunohistochimie. Toutefois, l'expression de la protéine ainsi mesurée n'était pas corrélée à l'obtention d'une réponse ou à la survie ; ce paramètre a donc été abandonné en 2008. De même, ni l'évaluation de l'amplification du gène de l'EGF-R par hybridation in situ, ni celle de l'expression de ligand tel que l'amphi- et l'épiréguline n'ont pu trouver de place en tant que biomarqueurs en pratique clinique [120]. En revanche, à partir de 2006, il est apparu qu'un facteur clé de la réponse aux anti-EGFR était le statut mutationnel des gènes codant pour les protéines RAS. Cette découverte a mené à des avancées remarquables en termes de ciblage des thérapies anti-EGFR.

♦ **Voie RAS :**

Les protéines RAS font partie de la famille des GTPases. Il en existe 4 isoformes codées par trois gènes différents : KRAS (Kirsten RAS), HRAS (Harvey RAS) et NRAS (Neuroblastoma RAS). Elles jouent un rôle important dans la transmission, vers le noyau, de signaux extracellulaires provenant de récepteurs membranaires et notamment de l'EGF-R.

Dans les CCR, le gène KRAS est fréquemment muté (40 à 50% des cas) ; la plupart des mutations (40%) se trouvent dans l'exon 2 du gène KRAS, le plus souvent au niveau des codons 12 et 13. Dans moins de 10% des cas, elles concernent l'exon 3 (codons 61 et 59) et l'exon 4 (codons 117 et 146). Le gène NRAS est beaucoup plus rarement porteur de mutations (environ 5 à 8% des cas). Enfin, il n'est pas décrit de mutation du gène HRAS au cours des CCR. Au total environ 50 à 60% des CCR présentent une mutation RAS

Il ne semble pas que le statut mutationnel RAS ait une valeur pronostique. Cependant la question fait encore débat.

♦ **BRAF :**

Les mutations du gène BRAF sont retrouvées dans 5 à 10% des CCR. Dans plus de 95% des cas, il s'agit d'une mutation à type de transversion T > A (remplacement d'une thymine en une adénine) appelée communément mutation BRAF V600E.

La protéine BRAF appartient à la voie de signalisation RAS / RAF / MEK / MAPK mise en jeu lors de l'activation de l'EGF-R. Son rôle est bien établi dans la carcinogenèse colorectale.

La valeur pronostique de la mutation BRAF V600E dans les CCR métastatiques est bien établie au travers de nombreuses études : elle confère à la tumeur un très mauvais pronostic, et ce quels que soient les traitements reçus. Sa présence est associée à une nette diminution de la survie globale (au moins deux fois plus de risque de décès), particulièrement pour les tumeurs MSS [125, 126].

6.1.5.4. Émergence de nouveaux biomarqueurs

Il est probable que d'autres biomarqueurs soient utilisés en pratique clinique à court terme. Quelques pistes sont largement ouvertes :

- ♦ La voie PI3K / AKT, activée entre autres par EGF-R, pourrait trouver sa place dans la prédiction de l'efficacité de l'aspirine dans le traitement adjuvant des CCR localisés. En effet, l'aspirine permettrait de diminuer considérablement le risque de rechute des CCR avec mutation de PIK3CA (gène codant pour la sous-unité catalytique de la PI3K) soit 15 à 20% des CCR [143].
- ♦ C-MET est un récepteur tyrosine kinase dont le gène est amplifié dans 10 à 20% des CCR. Il pourrait être un biomarqueur de mauvais pronostic et de résistance secondaire aux anti EGF-R.

6.2. Facteurs prédictifs de réponse au traitement

6.2.1. Facteur prédictif de l'IMS

L'IMS est un facteur de bon pronostic des CCR de stade localisé. Les cancers du côlon de stade II avec IMS n'ont pas d'indication à une chimiothérapie adjuvante même s'ils ont des facteurs dits « à haut risque ». [35, 132]

Ainsi, La détermination du statut microsatellite stable (MSS) ou instable (IMS) de la tumeur est devenue indispensable pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer de stade II avec facteurs de mauvais pronostic.

6.2.2. Voie RAS

Depuis 2008, l'obtention de l'AMM des anti-EGFR a été conditionnée par le génotypage KRAS, limitant l'indication aux CCR sans mutation KRAS des codons 12 et 13 de l'exon 2 [144, 145].

En 2013, le ciblage thérapeutique des anti-EGFR dans le CCR métastatique a connu une nouvelle avancée significative avec la validation de l'impact prédictif d'autres mutations situées sur les gènes KRAS et NRAS. En effet, des travaux récents réalisés chez des patients chimio-réfractaires traités par Panitumumab seul et en première ligne traités par

FOLFOX + Panitumumab (étude PRIME) ou FOLFIRI + Cetuximab (étude FIRE-3) ont permis de démontrer que la présence d'autres mutations KRAS (codons 61, 117 et 146) retrouvées chez environ 10% des patients et de mutations du gène NRAS (codons 12, 13, 61, 117 et 146), retrouvées chez environ 6%, étaient également prédictives de la non efficacité du traitement (Heinemann J, ESMO 2013 abst. 17). Ces résultats ont débouché sur une modification de l'AMM restreignant l'indication aux CCR dits « RAS sauvages » c'est-à-dire sans mutation KRAS ni NRAS sur l'ensemble des codons précités.

Ce meilleur ciblage, en excluant plus de 50% des CCR clairement résistants aux anti-EGFR, permet d'améliorer les résultats thérapeutiques de cette classe médicamenteuse dans le sous-groupe de patients sans facteur de résistance identifié. Il permet aussi de limiter les effets directement délétères d'un tel traitement. En effet, l'étude PRIME nous confirme que l'adjonction de Panitumumab au FOLFOX chez les patients porteurs de CCR RAS muté, non seulement n'améliore pas les résultats par rapport au FOLFOX seul mais, de surcroît, est délétère à la fois en terme de survie sans progression (10,1 mois vs 7,9 mois, HR = 0,72) et de survie globale (26 mois vs 20,2 mois) [146]. De même, l'étude FIRE-3 suggère que l'association FOLFIRI-Cetuximab est délétère, par rapport au FOLFIRI-Bévacizumab, chez les patients avec mutation RAS (SSP : 6,1 vs 12,2 mois, p = 0,004) (Heinemann J, ESMO 2013 abst. 17).

Les AMM des deux thérapies anti-EGFR (Panitumumab et Cetuximab) disponibles dans le traitement des CCR métastatiques ont été modifiées, respectivement, en juillet et décembre 2013. Il est précisé que la détermination du statut mutationnel RAS de type sauvage (exons 2, 3 et 4 du KRAS et du NRAS) est impérative avant l'instauration d'un tel traitement et qu'il doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode d'analyse validée.

Cependant, si la présence d'une mutation RAS est liée à une résistance au traitement par anti-EGFR voire à un effet délétère et contre-indique un tel traitement, l'absence de mutation RAS ne garantit pas une réponse aux anti-EGFR (30 à 40% des patients restent non répondeurs). Ainsi, d'autres mécanismes de résistance restent à identifier, potentiellement dans les étapes en aval de la voie de signalisation.

6.2.3. BRAF

Les mutations BRAF ont surtout une valeur pronostique péjorative dans le CCR métastatique.

En pratique et à l'heure actuelle, il n'y a donc pas de contre-indication de prescription des anti-EGFR en présence d'une mutation BRAF.

À ce jour, il n'y a pas de recommandation de prise en charge spécifique des patients porteurs de CCR métastatiques avec mutation BRAF. Notamment la prescription d'Ac anti-EGFR n'est pas contre-indiquée, contrairement aux CCR avec mutations RAS. Cependant, la connaissance de ce statut tumoral peut influencer la prise en charge en incitant à un

traitement de chimiothérapie intensifiée dès la 1^{re} ligne, compte tenu de l'agressivité de la maladie et peut-être à privilégier une trithérapie de type FOLFOXIRI [147].

6.3. Facteurs pronostics des cancers colorectaux métastatiques

6.3.1. Facteurs liés à la tumeur primitive

La présence de ganglions envahis et un intervalle libre de moins de 1 an entre la résection du primitif et les métastases hépatiques sont tous deux associés à un pronostic moins favorable. Le haut grade et le stade du primitif sont également corrélés à une moins bonne survie [148-150].

6.3.2. Facteurs liés aux métastases hépatiques

6.3.2.1. Nombre de métastases

Jusque dans les années 1990, il était classique de considérer que seuls les malades ayant trois métastases au plus étaient résécables [151]. Actuellement le nombre de métastases n'est plus une contre-indication sous réserve que l'exérèse des lésions soit complète. Le nombre de métastases reste un facteur pronostique souvent retrouvé dans les études [149, 152-155] encore que cela ne soit pas toujours le cas [150, 156].

6.3.2.2. Taille des métastases

Les patients ayant de petites métastases ont un pronostic plus favorable que ceux ayant une tumeur plus volumineuse. Néanmoins, ces derniers peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse. Bien que la valeur-seuil traditionnelle soit de 5 cm [154], les séries plus récentes montrent que ce sont surtout les tumeurs de plus de 10 cm qui sont associées à un pronostic défavorable [157]. Mais, plus que la taille, c'est le pourcentage de foie envahi par la tumeur qui a une vraie valeur pronostique [158, 159] avec une survie à 5 ans de seulement 15%, au-delà de 50% de foie envahi [159].

6.3.3. Facteurs biologiques

L'augmentation de l'ACE préopératoire est un facteur de pronostic défavorable [119, 154-156]. Le CA 19-9, souvent moins étudié, pourrait également avoir une valeur pronostique importante [157]. Les taux des phosphatases alcalines des leucocytoses des LDH se sont également révélées de pronostique péjoratif [155].

6.3.4. Marges de résection

Une équipe japonaise a récemment montré que 80% des récurrences locales se développent dans une marge de 2 mm par rapport à la métastase [160]. Une marge de 2 mm pourrait donc s'avérer suffisante dans la majorité des cas [160, 161].

6.3.5. Facteurs liés aux métastases extrahépatiques

C'est un autre facteur pronostique défavorable reconnu dans de nombreuses études. Néanmoins, la résection séquentielle des deux sites métastatiques, quand elle se révèle potentiellement complète, est compatible avec un bénéfice de survie à long terme [162]. Cela est particulièrement vrai pour les métastases pulmonaires dont l'exérèse séquentielle combinée à celle des métastases hépatiques offre une espérance de survie de 25 à 45 % à 5 ans [163-166]. Récemment, le nombre total de sites métastatiques (> 6) plus que leur localisation intra- ou extra-hépatique a été retrouvée comme le facteur de pronostic le plus défavorable [167].

7. Classification TNM et en STADES

7.1. Classification TNM (AJCC 2009) du cancer colorectal

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur
T0	Pas de signes de tumeur primitive
Tis ((1))	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la muqueuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-colique ou péri-réctaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures (2,3)
NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a Métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c Nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans le sous-séreuse ou dans les tissus mous non périnéotalisés péri-coliques ou péri-réctaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	Métastases dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
	N2a Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance
	M1a Métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux))
	M1b Métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine

Tab. 3: Classification TNM (AJCC 2009) du cancer colorectal

7.2. Regroupement par Stades

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1 T2	N0 N0	M0 M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2 T1	N1 N2a	M0 M0
Stade IIIB	T3, T4a T2, T3 T1, T2 T4a	N1 N2a N2b N2a	M0 M0 M0 M0
Stade IIIC	T3, T4a T4b	N2b N1, N2	M0 M0
Stade IVA	Tous T	Tous N	M1a
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1b

Tab. 4 : Regroupement par Stades

8. Étude clinique

8.1. Signes cliniques du cancer colorectal

La grande variété des signes cliniques illustre l'absence complète de parallélisme anatomoclinique et la grande latence qui caractérise le début de la maladie et ses premiers symptômes souvent aspécifiques.

Cancer du côlon :

Très longtemps asymptomatique, ce cancer peut se révéler par :

- ◆ des douleurs abdominales d'apparition récente,
- ◆ des troubles du transit intestinal d'apparition récente : diarrhée, constipation, alternance diarrhée-constipation,
- ◆ une anémie ferriprive,
- ◆ un méléna et des rectorragies,
- ◆ syndrome d'altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement involontaire),
- ◆ complication (syndrome occlusif par obstruction, péritonite aiguë par perforation),
- ◆ une tumeur abdominale ou un foie métastatique d'emblée à l'examen clinique.

Cancer du rectum :

Le syndrome rectal, qui associe faux besoins, douleurs pelviennes postérieures éventuellement déclenchées par la position assise, l'émission de mucus mélangé aux selles et à du sang (rectorragies).

Le nombre de tentatives de défécation peut augmenter assez rapidement pour passer de 2 ou 3 par jour à 10 voire plus.

Ce syndrome est fatigant et s'associe souvent à une perte de poids.

Les rectorragies isolées, indolores, sans caractère spécifique, sont trop souvent attribuées à des hémorroïdes. Elles peuvent être le premier signe d'un cancer du rectum et doivent faire pratiquer toucher rectal et rectoscopie.

8.2. Démarche diagnostique

À l'interrogatoire : il faut rechercher :

- ◆ des facteurs de risque, la présence de comorbidités,
- ◆ des antécédents personnels et familiaux sur les trois dernières générations et leur âge de survenue (CCR, adénome, cancers appartenant au spectre HNPCC, PAF, etc.).

À l'examen clinique

- ◆ Évaluation de l'état général et nutritionnel (score OMS ou échelle de Karnofsky, taille, poids, indice de masse corporelle),
- ◆ Examen de l'abdomen et touchers pelviens,

- ◆ Palpation des aires ganglionnaires (à la recherche d'une adénopathie sus-claviculaire gauche de Troisier).

Pour le rectum :

Le toucher rectal permet de préciser le caractère circonférentiel plus ou moins fixé de la tumeur (T4) et la distance de la tumeur par rapport au plan des muscles releveurs de l'anus. Ces données sont irremplaçables pour évaluer les possibilités de résection chirurgicale qui dépendent du caractère fixé ou non de la tumeur et des possibilités de conservation sphinctériennes qui dépendent de la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et le bord supérieur de l'appareil sphinctérien.

8.3. Examens complémentaires

8.3.1. Colonoscopie

Avec une sensibilité de 96,7% et une spécificité de 98% [168]. Elle visualise directement la muqueuse colique, permet les prélèvements, et la résection des lésions préneoplasiques ou néoplasiques. Elle explore la totalité du côlon dans 80 à 95% des cas. Elle est indispensable à la recherche des adénomes et adénocarcinomes synchrones. Cependant, 15 à 27% des adénomes plans ou de moins de 1 cm passent inaperçus.

10 à 42% des cancers synchrones sont diagnostiqués en préopératoire. La coloscopie est supérieure aux autres examens pour rechercher ces lésions, la colonoscopie est parfois impossible ou incomplète en préopératoire, et doit être réalisée de nouveau dans les 3 à 6 mois suivant l'intervention.

La perforation est une complication majeure, elle complique 0,2% des coloscopies, le plus souvent sur un côlon pathologique. Elle est plus fréquente lorsqu'un geste endoscopique est effectué.

8.3.2. Rectoscopie

La rectoscopie permet de visualiser la lésion souvent ulcérobourgeonnante, dure et saignant au contact et d'en réaliser des biopsies permettant de confirmer le diagnostic de cancer.

8.3.3. Lavement baryté (LB)

Il correspond à une opacification rétrograde du côlon par de la baryte. Le cadre colique est correctement visualisé dans 89 à 95% des cas.

Sa place s'est beaucoup restreinte, et concerne actuellement les situations dans lesquelles la coloscopie a été incomplète ou apparaît difficilement réalisable voire dangereuse (insuffisance respiratoire ou cardiaque sévère, volumineux anévrisme de l'aorte abdominale).

8.3.4. Coloscaner à l'eau

C'est la réalisation d'un scanner abdomino-pelvien après distension du cadre colique par lavement à l'eau et injection de produit de contraste iodé.

Son objectif est d'identifier la présence d'un cancer colique et non pas la présence de polypes. Il est donc réalisé sans préparation colique de propreté. Il est pour ces raisons plutôt réservé aux sujets très âgés.

Le cancer apparaît comme une image polypoïde intracolique ou un épaissement irrégulier de la paroi colique. Cet examen a une sensibilité et une spécificité élevées pour le diagnostic de cancer colique, évaluées à 93-95% et 95-98% respectivement. Sa valeur prédictive négative est également élevée, proche de 99% [169].

8.3.5. Coloscopie virtuelle par scanner

La coloscopie virtuelle (ou coloscaner à l'air, ou plus simplement dénommée coloscaner) est un examen non invasif qui peut être demandé en préopératoire en cas de coloscopie incomplète (tumeur sténosante non franchissable, raisons techniques), chez les patients refusant la coloscopie et en cas de contre-indication médicale à la coloscopie. Il a pour ambition l'identification des lésions cancéreuses et des lésions précancéreuses (polypes et lésions villeuses). Elle est réalisée après une parfaite préparation colique et un marquage opacifiant des éventuels résidus et insufflation mécanique automatisée de gaz carbonique (CO₂). Le cancer apparaît sous la forme d'une image bourgeonnante polypoïde, d'un épaissement irrégulier asymétrique de la paroi colique plus ou moins sténosant réalisant une véritable masse pariétale en cas de forme plus avancée. La coloscopie virtuelle va également permettre d'identifier d'autres lésions coliques et en particulier les polypes précancéreux, avec une sensibilité de 85 à 93% pour les polypes de plus de 10 mm, de 70 à 86% pour les polypes entre 6 et 9 mm, de 48 à 65% pour les polypes de moins de 5 mm, et une spécificité globale entre 95 et 97% [170, 171] (Figure 17).

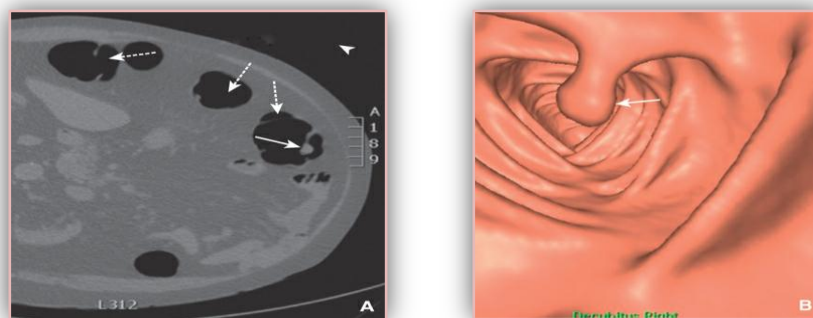


Fig. 17 : Exemple de polype vu en coloscopie virtuelle. A. Un polype est visible sur la coupe (flèche). B. Reconstruction tridimensionnelle endoscopique de la lumière colique qui montre un polype pédiculé qui pend dans la lumière (flèche)

8.3.6. Colo-IRM

Il s'agit d'une technique en cours de développement. Son apport dans le diagnostic et le bilan d'extension local des cancers coliques n'a été que très peu étudié. Une étude rapporte une excellente spécificité de cet examen pour le diagnostic des tumeurs coliques, évaluée à 100%, mais d'une faible sensibilité 44% [172].

8.3.7. Échoendoscopie

Où, l'échographie endorectale permet de déterminer le degré d'envahissement pariétal avec une sensibilité de 90% et une spécificité proche de 100%. Elle est particulièrement appropriée pour faire la distinction entre les lésions T1 et T2, et est peu performante pour évaluer le degré d'infiltration des tumeurs T3 dans la graisse. Elle permet, également, de visualiser des adénopathies périrectales supérieures à 5 à 10 mm.

8.3.8. IRM rectale

C'est l'examen de référence pour étudier le degré d'infiltration pariétale des cancers du rectum sur lequel se base l'indication d'un traitement préopératoire (radiothérapie ou radiochimiothérapie).

La précision de l'extension tumorale a surtout été étudiée pour le cancer du rectum avec des valeurs de 90% pour les stades T2, 85% pour les stades T3 et 95% pour les stades T4 [173]. Sa sensibilité et sa spécificité sont équivalentes à celles de l'échoendoscopie pour la détection des adénopathies périrectales.

8.3.9. Scanner abdominopelvien

En présence de contre-indication à l'IRM (pacemaker, implants métalliques), le scanner abdominopelvien peut représenter une alternative à l'IRM mais sa sensibilité et sa spécificité sont moins bonnes pour l'étude de l'infiltration pariétale et la mesure de la marge circonférentielle préthérapeutique. En cas de tumeur T4, il permet de préciser l'envahissement aux organes de voisinage.

8.4. Bilan d'extension à distance (M)

Des localisations secondaires synchrones sont présentes dans 20 à 30% des cas au moment du diagnostic. Elles sont de topographie hépatique ou pulmonaire dans la majorité des cas, plus rarement péritonéale.

Un scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste est l'examen à privilégier pour le bilan initial de la maladie (accord d'experts). Il permet avec une imagerie unique une exploration complète du thorax, de l'abdomen et du pelvis et donc la recherche des localisations secondaires les plus fréquentes (ganglionnaires, hépatiques, pulmonaires et péritonéales).

8.4.1. Diagnostic des métastases pulmonaires

♦ Radiographie thoracique :

Le cliché thoracique reste l'examen de première intention dans la détection des métastases pulmonaires en raison de sa facilité de réalisation. Sa fiabilité est inférieure à l'examen TDM.

♦ Le scanner thoracique :

Le scanner a une sensibilité de 99% mais il met aussi en évidence plus fréquemment des lésions bénignes (jusqu'à 90%) qui ne doivent pas modifier la prise en charge [174, 175]. Par conséquent, en raison de la faible fréquence des métastases pulmonaires au diagnostic, du nombre important de lésions pulmonaires bénignes et du faible retentissement sur la prise en charge, notamment en cas de métastases hépatiques associées, certaines équipes ne recommandent pas la réalisation systématique de cet examen [174-176].



Fig. 18 : Métastases pulmonaires de cancer colique au scanner thoracique. La coupe axiale de scanner thoracique en fenêtre parenchymateuse met en évidence de multiples lésions nodulaires, bien limitées correspondant à des lésions secondaires (flèches noires).

♦ Le PET-scanner :

Le PET-scanner au 18F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) présente une sensibilité plus élevée que le scanner seul (100% versus 78%) [177]. Cependant, tout comme pour le scanner, le faible retentissement sur la prise en charge de la mise en évidence de localisations secondaires pulmonaires au PET-scanner, notamment en cas de localisations hépatiques associées, fait que cet examen n'est pas réalisé en routine [174, 177].

8.4.2. Diagnostic des métastases hépatiques

♦ Echographie abdominale transpariétale :

C'est un examen simple et facile d'accès. Cependant sa sensibilité pour le diagnostic de métastase hépatique est faible, évaluée à 55% [178], mais augmente avec la taille de la lésion pouvant atteindre 95% pour des lésions de plus de 2 cm. L'examen est limité en cas de stéatose.

Les performances de l'échographie ont été améliorées depuis l'utilisation des produits de contraste avec une sensibilité évaluée entre 62 et 98% [179, 180].

♦ **Scanner abdomino pelvien :**

Le scanner est incontournable, sa sensibilité pour le diagnostic de métastases hépatiques est évaluée entre 64 et 74% dans la littérature [178, 181, 182]. Ses performances sont élevées pour les lésions de plus de 1 cm. Les métastases hépatiques apparaissent sous la forme de lésions spontanément hypodenses par rapport au parenchyme hépatique (Figure 19).

En cas de surcharge stéatosique, la densité du parenchyme hépatique chute, les métastases sont plus difficilement identifiables, avec une sensibilité évaluée entre 65 et 71% [183, 184].

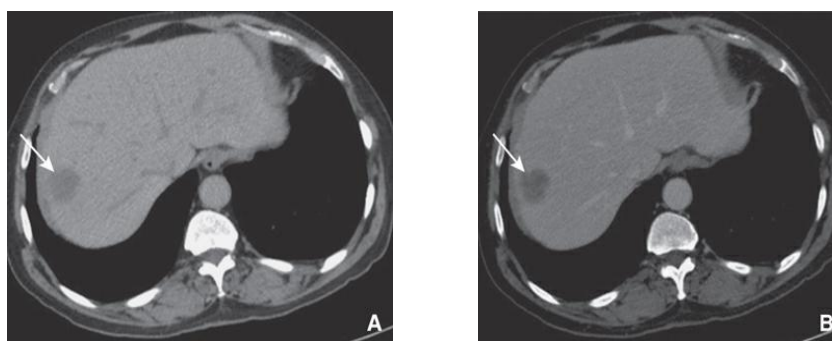


Fig. 19 : Métastase hépatique de cancer colique au scanner abdominal : acquisition avant injection de produit de contraste (A) et acquisition au temps portal (B) d'une injection de produit de contraste iodé. Une métastase est visible sous la forme d'une lésion hypodense (flèche blanche)

♦ **L'IRM conventionnelle :**

La sensibilité de l'IRM conventionnelle pour la détection des métastases hépatiques de CCR est évaluée entre 64 et 80% [178, 181, 182] dans la littérature. Pour des lésions de plus de 10 mm, ses performances sont similaires à celle du scanner mais pour des lésions de moins de 10 mm elles sont supérieures, y compris en cas de stéatose hépatique, d'origine métabolique ou chimio-induite [183].

L'IRM de diffusion a des performances diagnostiques supérieures à celles de l'IRM conventionnelle, avec une sensibilité évaluée entre 82 et 94% [185-188].

♦ **Le PET-scanner :**

Il présente des performances supérieures à celle du scanner seul pour la détection des métastases hépatiques mais également de la maladie extrahépatique. En effet, pour le diagnostic de métastases hépatiques, Patel et al. ont rapporté dans une méta-analyse récente une sensibilité de 91 à 100% et une spécificité de 75 à 100% pour le PET-scanner contre une sensibilité de 78 à 94% et une spécificité de 25 à 98% pour le scanner [189].

Recherche de critères de non-résécabilité :

Le rôle de l'imagerie consiste à définir les critères de résécabilité qui sont au nombre de quatre :

- * Le foie restant doit être indemne de lésion (résection R0),
- * Il ne doit pas y avoir de métastase extrahépatique non résécable,
- * Il faut pouvoir préserver au moins une veine sus-hépatique et le pédicule portal homolatéral dans le foie restant,
- * Le volume du parenchyme restant doit être au moins égal à 25 à 30% du volume hépatique initial.

Les deux premiers points concernent la précision du diagnostic de chacune des techniques d'imageries détaillées ci-dessus. En pratique, un scanner thoraco-abdomino-pelvien est toujours réalisé. Si des lésions secondaires ne sont identifiées que dans une partie du foie et semblent résécables, le caractère indemne du foie restant peut alors être confirmé par une IRM hépatique idéalement effectuée avec des séquences pondérées en diffusion. Enfin une ultime vérification en début d'intervention est habituellement effectuée sur le foie restant par une échographie peropératoire, ce qui permet l'identification de métastases non visibles sur les examens préopératoires dans 10 à 32% selon les études [190-192]. Ces constatations peropératoires modifient la prise en charge chirurgicale chez 9 à 18% des patients [190-192]. Cette imagerie peut être encore améliorée par l'emploi de produit de contraste ultrasonore qui permet de détecter des lésions non visibles par toutes les autres techniques chez 10 à 14% des patients [191, 193].

Si une hépatectomie majeure est envisagée, il est nécessaire d'estimer le volume du parenchyme hépatique restant. Les acquisitions axiales tomodynamométriques sont reconstruites en trois dimensions. Le foie est automatiquement identifié et extrait de même que les vaisseaux portes et sus hépatiques (non figurés ici) et la tumeur. L'opérateur pointe ensuite chaque structure vasculaire importante pour permettre au logiciel de calculer le volume de chaque segment du foie (selon la segmentation de Couinaud), ici figurés dans des couleurs différentes. Il ne reste ensuite qu'à simuler une hépatectomie en retirant les segments que le chirurgien va réséquer pour obtenir le volume de foie restant et son pourcentage par rapport au volume initial (Figure 20). Plusieurs études ont montré l'intérêt d'une telle technique et la bonne corrélation entre le volume mesuré et le volume réel du foie [194, 195].

En cas de volume hépatique insuffisant, on discutera alors en réunion de concertation pluridisciplinaire la réalisation d'une embolisation portale homolatérale à l'hépatectomie envisagée, afin d'induire une hypertrophie du foie controlatéral. Cette technique est réalisée par voie endovasculaire et utilise différentes techniques d'obstruction (colle biologique, coïl, etc.). Elle est bien tolérée avec peu d'effets secondaires et permet une hypertrophie maximale durant les 15 à 20 premiers jours suivants l'embolisation [196].

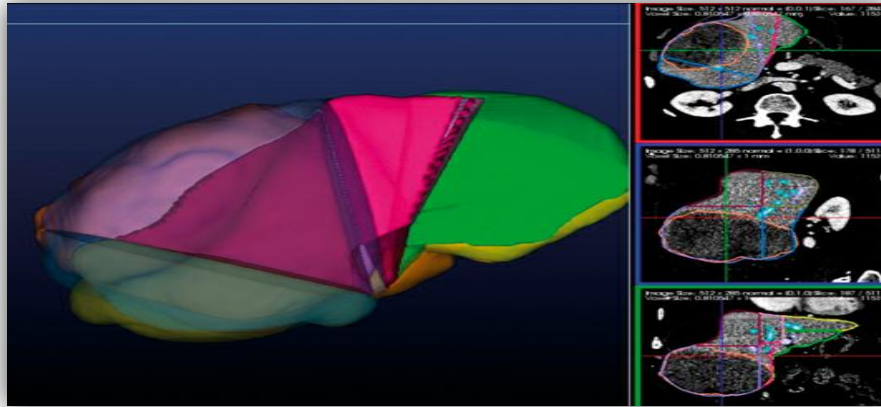


Fig. 20 : Exemple de volumétrie hépatique à l'aide d'un logiciel spécialisé

8.4.3. Diagnostic de la carcinose péritonéale

En cas de carcinose péritonéale, les zones les plus souvent atteintes sont le cul-de-sac de Douglas, le mésocolon sigmoïde, les gouttières pariétocoliques, la région péri-hépto-splénique, en regard du grand épiploon, du petit épiploon et du ligament rond. L'échographie est peu sensible pour le diagnostic. Elle retrouve une ascite dans environ 50% des cas, peu mobile, typiquement cloisonnée, marquant une empreinte sur le foie et parfois des implants péritonéaux nodulaires, hypoéchogènes.

Le scanner :

Le scanner est l'examen de référence. Sa spécificité et sa valeur prédictive positive pour le diagnostic sont satisfaisantes (75 à 97% et 50 à 100% respectivement), mais sa sensibilité est variable selon la localisation et l'importance de la carcinose (7-50%) [197-199]. Sa valeur prédictive négative est faible pour certaines localisations [197, 199].

Il retrouve une ascite dans 70% des cas, La carcinose peut apparaître sous différentes formes, plus ou moins associées : un épaissement du péritoine, se rehaussant après injection, diffus, en plaque ou nodulaire et, à un stade avancé, un aspect de gâteau épiploïque (« *omental cake* »); une augmentation de la densité de la graisse mésentérique (correspondant à une ascite débutante (Figures 21 et 22).



Fig. 21 : La carcinose apparaît sous la forme d'une infiltration du grand épiploon, avec un aspect de gâteau épiploïque (flèches blanches).

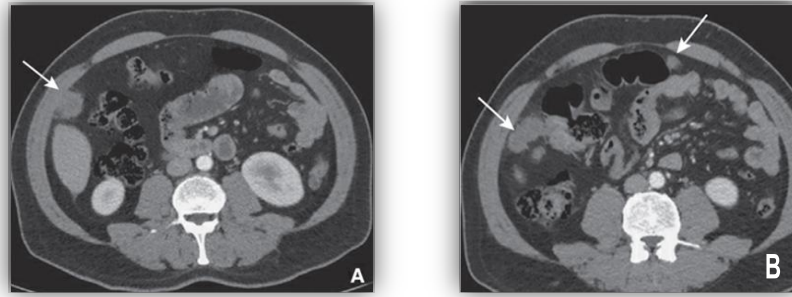


Fig. 22 : La carcinose est visible sous la forme de lésions nodulaires de contours irréguliers, situées dans la gouttière pariéocolique droite et au niveau du grand épiploon (flèches blanches), sur ces coupes axiales de scanner abdominal (A, B).

L'IRM :

L'IRM est plus performante que le scanner pour des lésions de moins de 1 cm et surtout en l'absence d'ascite [200].

L'IRM de diffusion [200, 201] est capable de mettre en évidence de très petits implants péritonéaux

PET-scanner :

Il a une sensibilité évaluée entre 82 et 88% supérieure à celle du scanner évaluée entre 30 et 38% [202, 203]. Il pourrait donc prendre à l'avenir une place plus importante.

8.4.4. Diagnostic des métastases osseuses

Les métastases osseuses concernent environ 4% des malades. Leur recherche n'est pas systématique. Elle s'impose devant des douleurs osseuses, des fractures ou tassements vertébraux pathologiques. Les clichés radiologiques standards sont associés à une scintigraphie osseuse. Le recours à la TDM et à l'IRM est parfois nécessaire, selon les localisations.

8.4.5. Diagnostic des métastases cérébrales

Leur recherche, motivée par la présence de signes neurologiques, repose sur l'examen TDM cérébral avec injection de produit de contraste, et de plus en plus souvent sur l'IRM.

9. Traitements

9.1. Traitements non spécifiques

9.1.1. Traitement de la douleur

l'IASP (International Association for Study of Pain) définit la douleur « Comme un vécu désagréable, à la fois sensoriel et émotionnel, associé à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou simplement décrit en termes d'un tel dommage » [204].

Sa prise en charge doit obéir à plusieurs impératifs :

- ◆ Évaluer son intensité avec l'échelle visuelle analogique (EVA),
- ◆ Préciser son mécanisme : nociceptif, neuropathique ou les deux,
- ◆ Rechercher la cause de la douleur et la traiter : le processus tumoral, douleur iatrogène (cathéter, Chirurgie, Radiothérapie,...),
- ◆ La prescription des antalgiques selon les paliers l'OMS [205]:
- * Premier palier : antalgiques non opioïdes (Paracétamol, Aspirine, AINS...),
- * Deuxième palier : Opioïdes faibles (Paracétamol codéiné, Dextropropoxyphène...),
- * Troisième palier : Opioïdes forts (Sulfate de morphine, Fentanyl, morphine sous cutanée...),
 - ◆ Les co-antalgiques :
 - * Les corticostéroïdes : Action antalgique non spécifique (HIC, compression médullaire ou nerveuse...),
 - * Les antidépresseurs (Amitriptyline) : Douleurs neuropathiques (TRT de fond),
 - * Les antiépileptiques : (Carbamazépine, Clonazépine...); Douleurs neuropathiques (TRT des paroxysmes),
 - * Les biphosphonates : (Pamidronate, Zoledronate, Ibandronate...): Douleurs des métastases osseuses,
 - ◆ Les moyens invasifs :
 - * La neurolyse : Interruption de la conduction nerveuse sensitive, proposée après échec des morphiniques. Elle est inefficace dans les douleurs neuropathiques,
 - * La neurochirurgie : Techniques de neurostimulation (douleur postradique, douleur du membre fantôme) et Techniques neuro-ablatives : cordotomie, drezotomie et décompression médullaire.

9.1.2. Traitements des effets secondaires de la chimiothérapie

9.1.2.1. Toxicité digestive

⇒ **Nausées et vomissements :**

Les vomissements aigus, sont actuellement bien contrôlés grâce à l'administration d'anti-HT3 (Ondansétron, Granisétron, Topisétron...) et des corticoïdes.

Les nausées/vomissements tardifs survenant vers le troisième/quatrième jour, sont malheureusement difficiles à contrôler (Prescription de corticoïdes).

⇒ **Diarrhée :**

Toxicité habituelle avec le et l'Irinotecan, elle peut être précoce (cholinergique) ou tardive. Le traitement de la diarrhée tardive repose essentiellement sur le Loperamide (deux gélules de 2 mg dès la 1^e selle liquide à répéter toutes les 2 heures si diarrhée persistante pendant au moins 12 heures sans dépasser 48 heures). Le Loperamide n'est pas prescrit à visée préventive car peut aggraver une neutropénie induite par la chimiothérapie [206]. Une hospitalisation avec réhydratation parentérale est indispensable en cas de diarrhée sévère ou dépassant 48 heures.

⇒ **Mucite et stomatite :**

Elle peut survenir sous forme de mucite et de stomatite, mais peut toucher l'ensemble du tube digestif. Elle est liée à une atteinte directe du médicament sur les muqueuses éventuellement associée à une infection fongique et/ou herpétique. Le traitement repose sur l'administration de bains de bouche associant bicarbonate, antiseptique et antifongique. En cas de dysphagie sévère, le patient doit être hospitalisé pour une réhydratation et nutrition parentérale.

9.1.2.2. Toxicité hématologique

⇒ **Leuconeutropénie**

Elle survient en général vers le 8^e-10^e jour (nadir). Sa gravité dépend de sa sévérité et de sa durée. Elle expose à un risque infectieux. Elle peut être prévenue par l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, par voie sous cutanée pendant 5 à 10 jours au décours immédiat de la chimiothérapie). Une **neutropénie fébrile** nécessite une hospitalisation en urgence, pour la réalisation de prélèvements infectieux (hémoculture, ECBU) et la mise en route d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre. Devant une **neutropénie sans fièvre**, un maintien à domicile est le plus souvent possible, avec une surveillance médicale répétée associée à une antibiothérapie orale.

⇒ **Anémie**

Elle peut être prévenue par l'administration d'érythropoïétine associée à une supplémentation en fer et en acide folinique. En cas d'anémie sévère et mal tolérée, une transfusion globulaire est nécessaire.

⇒ **Thrombopénie**

Elle entraîne un risque vital en cas de thrombopénie inférieure à 20.000/mm³. Elle nécessite alors une hospitalisation pour transfusion plaquettaire.

9.1.2.3. Toxicité neurologique

La neuropathie due à l'Oxaliplatine est une atteinte sensitive des nerfs périphériques [206], elle peut être classée en deux syndromes distincts : la neurotoxicité aiguë et la toxicité neurosensorielle cumulative.

La toxicité aiguë comprend des paresthésies ou dysesthésies au contact du froid au niveau des mains, des pieds ainsi qu'au niveau pharyngo-laryngé, qui peuvent être associées à des crampes musculaires, souvent de la mâchoire ou, rarement, des crampes des cordes vocales. Gamelin et al. [207] évoquent la possibilité d'un mécanisme qui passe par un blocage des canaux sodiques calcium-dépendants dans la membrane axonale ainsi qu'au niveau musculaire.

Le mécanisme de la neurotoxicité chronique semble lié à une baisse de la vitesse de conduction des nerfs sensitifs. La toxicité cumulée représente une dégénérescence axonale avec une démyélinisation et un remplacement des fibres par une fibrose [208]. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, un traitement de prévention de la neurotoxicité cumulative d'Oxaliplatine. Cependant, une stratégie entrecoupée par des fenêtres thérapeutiques peut permettre une meilleure gestion de cet effet secondaire.

9.1.2.4. Autres

♦ **Syndrome main-pied** : toxicité cutanée localisée aux extrémités des membres, fréquente avec le 5-FU et surtout avec la Capécitabine.

* **Les conseils de prévention**: utilisation de pains surgras en remplacement des savons ; éviter les expositions solaires, les douches et les bains très chauds, le port de gants, de chaussettes, de chaussures ou de vêtements trop serrés ou hermétiques, le port de bijoux serrés, les frottements vigoureux et les traumatismes des mains et des pieds (bricolage, jardinage, tâches ménagères importantes), l'application de gels ou des lotions.

* **L'alopécie** peut être prévenue en cas de risque faible ou modéré par le port d'un casque réfrigéré, en revanche, en cas de risque élevé la prévention s'avère le plus souvent inefficace.

9.2. Traitements spécifiques

Le 5-FU et l'acide folinique (LV) caractérisaient les premières combinaisons de traitement efficace du CCRM. L'arrivée de l'Irinotécan et de l'Oxaliplatine a marqué une grande étape dans le traitement de cette maladie. La Capécitabine permet le traitement de certains patients à l'extérieur du système hospitalier et celui des patients plus frêles. Les thérapies ciblées ont fait leur apparition dans un effort visant des effets thérapeutiques plus efficaces et moins toxiques. Leur apparition à l'origine d'une grande problématique liée à la pharmaco-économie dans un monde où les médicaments sont de plus en plus coûteux et les ressources financières limitées.

9.2.1. Chimiothérapie

9.2.1.1. 5-Fluorouracile/acide folinique

Le 5-FU (5-Fluorouracile) appartient à la famille des antimétabolites, c'est un analogue des pyrimidines. Il se transforme en deux métabolites :

- * L'un s'incorpore dans l'acide ribonucléique (ARN) en se substituant à la base uracile, ce qui en altère la fonction et empêche la synthèse des protéines cellulaires [209, 210],
- * L'autre inhibe la thymidilate synthétase, une enzyme essentielle à la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (ADN), plus précisément à la synthèse de la base thymine de l'ADN [209, 210]. Ce dernier mécanisme serait le plus important pour expliquer l'activité antitumorale du 5-FU.

Le 5-FU se présente sous forme d'ampoule injectable à 250 mg, 500 mg, et 1 000 mg.

Un taux de réponse de 10 à 15% et une survie totale d'environ 10 mois ont été atteints avec l'utilisation du 5-FU seul. Cette médication constituait, à l'origine, une amélioration des soins de soutien qui apportait une survie d'environ six mois [209, 211].

Le LV stabilise le lien entre le métabolite du 5-FU et la thymidilate synthétase, ce qui intensifie le pouvoir cytotoxique du 5-FU [209, 212]. Une méta-analyse publiée en 2004 a montré que l'association du 5-FU et du LV double le taux de réponse par rapport à l'utilisation du 5-FU seul, mais procure un faible gain quant à la survie globale [213].

Deux modes d'administration de la combinaison 5U/LV ont été utilisés, soit en bolus soit en perfusion continue. L'option d'administrer le 5-FU en perfusion continue vise à augmenter la dose tolérable délivrée au patient et à accroître l'exposition des cellules cancéreuses à cette molécule de courte demi-vie [209].

Les effets secondaires du 5-FU sont les nausées et vomissements, observés surtout avec les perfusions de courtes durées (bolus).

Il existe aussi une toxicité hématologique avec une baisse, en règle modérée, des leucocytes et des plaquettes 5 à 7 jours après la dernière administration et la récupération est complète en 15 jours.

Lors de l'administration en perfusion continue, des épisodes de mucite et de diarrhée sont fréquents, ainsi que des atteintes cutanées des mains et des pieds (syndrome main-pied) avec syndrome dysesthésique palmoplantaire.

Des manifestations neurologiques toxiques ont été rapportées, à type de syndrome cérébelleux ou de somnolence. Des complications cardiaques à type d'ischémie myocardique sont possibles quel que soit le type de perfusion, plus fréquentes semble-t-il lors de perfusions continues [206].

Une méta-analyse de six études de phase III comprenant plus de 1 200 patients a comparé les deux modalités d'administration du 5-FU dans le CCRM [214]. Le taux de réponse a été supérieur dans le groupe ayant été traité avec du 5-FU en perfusion continue

(22% vs 14% ; $p=0,0002$), et on a constaté une légère augmentation de la survie globale, (12,1 vs 11,3 mois ; $p=0,04$) [214].

Les régimes Mayo (5-FU/LV donnés en bolus) et de Gramont (5-FU/LV donnés en perfusion continue) étaient les combinaisons les plus largement employées. Une étude randomisée a d'ailleurs comparé les deux protocoles en première ligne du traitement du CCRM [215]. Elle a démontré un net avantage du taux de réponse des patients soumis au régime de Gramont, de même qu'une survie sans progression plus longue et moins de toxicités de grades 3 et 4 (incluant la neutropénie, la diarrhée et les mucosites : 11,1 vs 23,9% ; $p=0,0004$), sans toutefois montrer de différence pour la survie globale [215].

Certains patients ont une déficience en enzymes dihy-droypyrimidines déshydrogénases (DPD), ce qui empêche l'inactivation du 5-FU et augmente considérablement les toxicités [211].

9.2.1.2. Capécitabine

La Capécitabine, prodrogue du 5-FU, est une molécule qui a été développée dans le but d'améliorer la tolérance tout en augmentant les concentrations de 5-FU sur la tumeur.

La Capécitabine est transformée en 5-FU en trois étapes. L'étape ultime implique l'enzyme thymidine phosphorylase, enzyme qui est présente en plus grande quantité au foie et dans certains tissus tumoraux que dans les tissus normaux, minimisant ainsi la toxicité de la molécule tout en maximisant son efficacité.

La Capécitabine se présente sous forme de comprimés à 150 mg et 500 mg et présente une biodisponibilité de 100%, augmentée par la nourriture.

En raison des voies métaboliques et d'élimination, l'insuffisance hépatique sévère et l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/mn) sont des contre-indications.

Le schéma d'administration en monothérapie recommande une dose de 1 250 mg/m²/24h en deux prises matin et soir 30 mn après les repas. Les cycles de traitement de 14 jours sont suivis d'une période de repos de 7 jours.

Les principales toxicités sont l'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main pied), la fatigue [216], la toxicité hématologique : lymphopénie et anémie peu sévère ; la toxicité digestive : nausées, vomissements, stomatites, la diarrhée grade 2 à 4 ; l'alopécie et la toxicité cardiaque.

La Capécitabine a été comparée au 5-FU/LV dans deux études phase III en première ligne du traitement du CCRM.

- ◆ L'étude de Hoff et coll comptait 605 patients répartis aléatoirement pour recevoir l'un des deux régimes Capécitabine ou 5-FU/ LV selon le protocole MAYO ; la réponse à la Capécitabine a été supérieure au protocole Mayo clinic (26% Vs 12% $p=0,005$) avec absence de différence en terme de survie sans progression et de survie globale [217].

♦ L'étude de Van Cutsum et coll a regroupé 602 patients ; elle a montré une équivalence entre les deux régimes en terme de réponse (18,9% vs 15%) ; de survie sans progression (5,2 vs 4,7 mois) et la survie globale (13,2 versus 12,1 mois) [218]. Les études en qualité de vie plaidaient également pour une équivalence. Enfin, les études médico-économiques ont montré un coût moindre des traitements oraux par rapport aux traitements veineux avec en particulier une réduction des séjours hospitaliers et des examens biologiques.

9.2.1.3. Tegafur Uracile (UFT)

L'UFT est composé du Tegafur, précurseur du 5-FU, et de l'Uracile, inhibiteur de l'enzyme clef de son catabolisme, la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD).

Le Tegafur et l'Uracile sont absorbés de manière complète et rapide au niveau du grêle et est rapidement métabolisé en 5-FU au niveau du foie. L'Uracile, en inhibant la dégradation du 5-FU, entraîne une augmentation du taux intracellulaire de ce dernier.

Le Tegafur-Uracile, comme le 5-FU, est potentialisé par l'adjonction d'acide folinique. L'élimination du produit se fait par voie rénale (~ 20%) ou respiratoire (~ 80%).

Il est commercialisé sous forme de gélules contenant 100 mg de Tegafur et 224 mg d'Uracile. Le produit doit être administré à la dose de 360 mg/m²/24 h, répartie en une prise toutes les huit heures, une heure avant ou après le repas. Chaque prise est accompagnée de l'administration de 30 mg d'acide folinique. L'association Tegafur-Uracile plus acide folinique est administrée en cycles de 28 jours, suivis d'une période de repos de sept jours. L'insuffisance hépatique constitue une contre-indication à l'utilisation de cette association.

Les toxicités du Tegafur sont cutanées (alopécie, éruption cutanée, érythrodermie, décoloration de la peau, prurit, photosensibilité, anomalies des ongles, syndrome main-pied) et digestives (les plus fréquentes sont la diarrhée et la stomatite, les vomissements et les dyspepsies).

Deux essais randomisés de phase III ont comparé en 2002 l'association Tegafur-Uracile et acide folinique à l'association 5-FU-acide folinique selon le schéma de la Mayo Clinic en première ligne de traitement du CCRM [219,220]. Les taux de survie sans progression étaient comparables pour l'agent oral et le schéma intraveineux, de même que les survies médianes. Dans l'ensemble, les traitements par voie orale étaient mieux supportés que leurs équivalents veineux avec significativement moins de neutropénies de grade 3-4, de neutropénies fébriles ou de mucites de grade 3-4.

9.2.1.4. Irinotécan

L'apparition de l'Irinotécan a marqué une percée majeure dans la thérapie du CCRM. Cet antinéoplasique, lorsqu'il est converti en son métabolite actif, le SN-38, est un inhibiteur de la topoisomérase I [221]. La topoisomérase I est une enzyme active dans l'ouverture et la fermeture d'un simple brin d'ADN par des cassures et des réparations, ce qui permet le

processus normal de la réplication de l'ADN. Le SN-38 stabilise le lien topoisomérase I-ADN et empêche la fermeture ou la réparation de l'ADN, elle inhibe donc la réplication cellulaire [221, 222].

Il se présente sous forme de Flacons pour perfusion de 40 et 100 mg.

Les effets secondaires :

- ♦ **Syndrome cholinergique aigu :** Ce syndrome associe une diarrhée précoce, des sueurs profuses, des crampes abdominales, larmoiements, myosis et hypersalivation. Il survient au cours de la perfusion. Il doit être traité par une injection sous cutanée d'atropine (une ampoule à 1 mg) et doit inciter à la prudence pour la répétition des doses.

- ♦ **Diarrhée retardée (80%) :** se révélant sévères dans 40% des cas. Elle est imprévisible, dépendante de la dose et du schéma d'administration, mais non cumulative. Elle apparaît 4 à 5 jours après la perfusion et dure environ 5 jours. Elle nécessite parfois une réhydratation et une hospitalisation dans 10% des cas. Un traitement curateur à base de loperamide est indiqué.

- ♦ **Parfois des nausées,** des vomissements, alopecie, asthénie et/ou Neutropénie, anémie, thrombopénie.

- ♦ **Toxicité hépatique :** observée sous la forme de stéato-hépatite qui apparaît liée à l'administration d'Irinotécan. La stéato-hépatite liée à la chimiothérapie (CASH : chemotherapy associated steatohepatitis) a été définie par la présence combinée d'une stéatose sévère, d'une inflammation lobulaire et d'une ballonnisation des hépatocytes [223].

L'Irinotécan a démontré son efficacité en mono chimiothérapie dans les traitements des CCRM résistant au 5-FU : deux études clés publiés en 2000, ont évalué l'Irinotécan associé au 5-FU/LV : Étude de DOUILLARD et coll et l'étude de SALTZ et coll.

Dans l'essai multicentrique américain de phase III [224], réalisée par Saltz et coll, les patients ont été randomisés entre une chimiothérapie par IFL, une chimiothérapie par Irinotécan seul et une chimiothérapie par 5-FU/AF Mayo Clinic. Le taux de réponses objectives, le temps jusqu'à progression et la survie médiane étaient significativement plus élevés dans le bras IFL que dans le bras 5-FU/AF, respectivement 39% versus 21%, 7 versus 4,3 mois et 14,8 versus 12,6 mois.

L'essai multicentrique européen rapporté par Douillard [225], a inclus 385 patients (338 évaluables) randomisés entre un traitement par CPT11 + 5-FU/AF et un traitement par 5-FU/AF seul. Le taux de réponse, le temps jusqu'à progression et la survie globale étaient significativement plus élevés dans le bras CPT11 + 5-FU-AF que dans le bras 5-FU-AF seul, respectivement 35% versus 22%, 6,7 versus 4,4 mois et 17,4 versus 14,1 mois. Sur la base de ces données, le régime Douillard est devenu le protocole standard contenant l'Irinotécan.

Plusieurs phases II associant la Capécitabine et l'Irinotécan ont démontré des résultats encourageants en termes d'efficacité (tableau 5) [226–229]. Néanmoins, des adaptations de

dose ont été nécessaires pour améliorer le profil de tolérance de ces associations. Cette tolérance moyenne a été confirmée dans une étude de phase III qui comparait les schémas FOLFIRI, mIFL et CAPERI et qui est en défaveur du schéma CAPERI par rapport au schéma FOLFIRI en termes de tolérance mais également de survie sans progression [230]. Une autre étude de phase III, qui comparait le schéma FOLFIRI au schéma CAPERI, a été interrompue prématurément en raison d'un taux élevé de décès dans le bras CAPERI [231]. Ces données suggèrent donc que la dose et le schéma d'administration optimaux de l'association Capécitabine et Irinotécan n'ont pas encore été identifiés.

Auteur	Schéma	Nombre de patients	Taux de réponse objective (%)	Temps jusqu'à progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Bajetta (2004) [226]	XELIRI	140	47	8,3 mois	
Borner (2005) [227]	XELIRI hebdomadaire	75	34	6,9 mois	17,4 mois
Kim (2005) [228]	CAPIRI	47	49	7,5 mois	19,5 mois
Patt (2007) [229]	XELIRI	52	50	7,8 mois	16,8 mois
Fuchs (2007) [230]	FOLFIRI	144	47,2	7,6	23,1 mois
	mIFL	141	43,3	5,9 (p=0,004)	17,6 mois
	CAPERI	145	38,6	5,8 (p=0,015)	18,9 mois

CAPIRI=Capécitabine 1 000mg/m² on days 2 – 15 + Irinotécan 100mg/m² on days 1 and 8;

XELIRI=Capécitabine 2 000mg/m² on days 1 – 14 + Irinotécan 240mg/m² on day 1 every 3 weeks;

XELIRI hebdomadaire = Capécitabine 2 000mg/m² on days 1 – 14 + Irinotécan 70mg/m² on days 1, 8 and 15 every 3 weeks.

FOLFIRI : Irinotécan 180mg/m², AF 400mg/m², 5-FU 400mg/m² en bolus, 5-FU 2 400mg/m² en perfusion continue de 46 heures (J1=J14).

mIFL : Irinotécan 125mg/m², AF 20mg/m² et 5-FU bolus 500mg/m² à J1 et J8 (J1 = J21).

CAPERI : Irinotécan 250mg/m² à J1, Capécitabine 2 000mg/m² de J1 à J14 (J1=J21).

Tab. 5 : Efficacité de la Capécitabine en association avec l'Irinotécan dans le CCRM, résultats des études de phase II et III

9.2.1.5. Oxaliplatine

Tout comme l'Irinotécan, l'Oxaliplatine s'est octroyé une place importante dans l'arsenal thérapeutique du traitement du CCRM. C'est un agent alkylant, dérivé du platine, qui crée des liens anormaux entre les bases adénines et guanines d'un simple brin d'ADN ou entre deux brins d'ADN. Ces liens produisent des torsions qui empêchent alors la séquence normale de synthèse et de réplication de l'ADN.

Il se différencie du Cisplatine par sa faible toxicité digestive et auditive. Il est dénué de toxicité rénale et sa toxicité neurologique est transitoire, sensitive cumulative et réversible.

L'Oxaliplatine se présente sous la forme de flacons lyophilisés de 50 et 100 mg. Principales toxicités :

➤ **Toxicité neurologique aiguë :** Ces manifestations neurosensorielles aiguës débutent dans les heures suivant l'administration notamment lors d'une exposition au froid. Il s'agit de paresthésies transitoires, de dysesthésies ou hypoesthésies. Les fourmillements ressentis par le malade sont vifs, et touchent essentiellement les mains et les pieds.

Exceptionnellement, (1 à 2% des cas) on peut observer un syndrome aigu de dysesthésie pharyngo-laryngée, avec des sensations subjectives de dysphagie ou de dyspnée (sans signe objectif de détresse respiratoire), une contracture de la mâchoire, une dysesthésie linguale, une dysarthrie et une oppression thoracique.

Cette symptomatologie est rapidement réversible, même en l'absence de tout traitement. L'allongement de la durée de la perfusion dans les cycles suivants diminue l'incidence de ce syndrome.

Prémédication par Ca/Mg :

Une étude américaine a randomisé placebo vs Ca/Mg avant et après, vs Ca/Mg avant et placebo après perfusion de l'Oxaliplatine. L'analyse de la neurotoxicité reposait sur deux échelles différentes. Sur les 353 patients traités aucune différence de neurotoxicité n'était notée. Cette étude a confirmé l'inefficacité des deux électrolytes en perfusion sur la neurotoxicité [232],

➤ **Toxicité neurologique chronique :** Elle est beaucoup plus rare qu'avec le Cisplatine, mais doit faire l'objet d'une surveillance attentive,

➤ **Toxicité digestive :** les risques de vomissements sont moins importants qu'avec le Cisplatine, mais justifient la prescription systématique d'antiémétiques puissants. La diarrhée peut être sévère,

➤ **Un risque de réaction allergique** de degré variable existe avec l'Oxaliplatine justifiant une prémédication systématique avec des corticoïdes,

➤ **Toxicité sur le parenchyme hépatique non tumoral.** Le syndrome d'obstruction des sinusoides (SOS) qui a été montré être en relation principalement avec l'Oxaliplatine [233]. L'image histologique est une congestion érythrocytaire dans les sinusoides et peut être accompagnée d'une fibrose périsinusoïdienne et d'une occlusion fibrotique de la veinule de drainage. L'image histologique correspond macroscopiquement au « foie de chimiothérapie » ou « blue liver » terme utilisé aux États-Unis.

Pour ce qui est de l'association 5-FU et Oxaliplatine, une première étude comparative, publiée en 2000 par de Gramont et al, l'a évalué combinée au 5-FU/LV en perfusion continue (selon le régime de Gramont) en première ligne du traitement du CCRM [234]. Le régime d'Oxaliplatine employé dans cette étude est communément appelé FOLFOX-4, et le taux de réponse et la survie sans progression ont été supérieurs par rapport à l'administration de la combinaison 5-FU/LV seule, respectivement, 50,7 versus 22,3% et 9 versus 6,2 mois. La survie globale n'a cependant pas été statistiquement différente.

Une deuxième étude, publiée par Goldberg, a évalué trois groupes de traitement de première ligne, soit les régimes Saltz, FOLFOX-4 et IROX. Étant donné la toxicité liée au régime Saltz discutée précédemment, un amendement a été fait dans cette étude et les doses d'Irinotécan et de 5-FU ont été diminuées, ce qui a donné lieu à deux publications, l'une en 2004 et l'autre en 2006 [235,236]. Les résultats d'efficacité, y compris la survie globale, ont tous été statistiquement supérieurs pour le groupe ayant pris le FOLFOX-4 par rapport aux régimes Saltz et IROX.

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Temps jusqu'à progression (médiane)	Survie globale (médiane)
De Gramont (2000) [234]	420	Oxaliplatine + 5-FU/LV infusion	51	9 mois	16,2 mois
		5-FU/LV infusion	22	6,2 mois	14,7 mois (NS)
Goldberg (2006) [235]	795	Oxaliplatine + 5-FU/LV infusion	45	8,7 mois	19,5 mois
		Irinotécan + 5-FU/LV bolus	31	6,9 mois	15 mois
		Irinotécan + Oxaliplatine	35	6,5 mois	17,4 mois

Tab. 6 : Résultats des principales études de phase III étudiant l'association du 5-FU intraveineux avec l'Oxaliplatine

L'association Capécitabine-Oxaliplatine a fait l'objet de plusieurs essais de phase III la comparant à l'association Oxaliplatine et différents schémas optimisés de 5-FU intraveineux [237–240]. Ces différentes études vont dans le sens d'une efficacité comparable entre les différents bras, de même que les profils de tolérance (tableau 7). En outre, une méta-analyse récente [241] reprenant les résultats de 6 essais randomisés a conclu que le taux de réponse tumoral était meilleur avec le 5-FU IV mais que les survies étaient équivalentes. Les profils de tolérance étaient quant à eux différents, influencés par la forme de 5-FU administrée à savoir plus de neutropénies avec le 5-FU intraveineux et plus de thrombopénie et de syndrome main-pied avec la Capécitabine.

Auteur	Schéma	Nombre de patients	Taux de réponse objective (%)	Temps jusqu'à progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Diaz-Rubio (2007) [237]	XELOX	171	37	8,9 mois	18,1 mois
	FUOX	171	48	9,5 mois	20,8 mois
Porschen (2007) [238]	CAPOX	239	48	7,1 mois	16,8 mois
	FUOX	231	54	8 mois	18,8 mois
Cassidy (2008) [240]	XELOX	667	47	8	19,4 mois
	FOLFOX-4	668	48	8,5mois	19,6 mois
Ducreux (2011) [239]	XELOX	156	46	9,3 mois	20,5 mois
	FOLFOX-6	150	42	8,8 mois	19,9 mois

Tous les résultats présentés sont non statistiquement significatifs

XELOX : Capécitabine 1000mg/m² 2 fois par jour pendant 14 jours et Oxaliplatine 130mg/m² à J1, J1 = J21,
FUOX : 5-FU 2250 mg/m² en perfusion continue de 48 heures à J1, J8, J15, J22, J29 et J36 et Oxaliplatine 85mg/m² à J1, J15 et J29 toutes les 6 semaines.

CAPOX : Capécitabine 1000mg/m² 2 fois par jour de J1 à J14 et Oxaliplatine 70mg/m² à J1 et J8, J1 = J21,

FUFOX : Oxaliplatine 50mg/m², AF 500mg/m², 5-FU 2 000mg/m² en perfusion continue de 22 heures à J1, J8, J15 et J22, J1 = J36.

FOLFOX-4 : LV5-FU2 et Oxaliplatine 85mg/m², J1= J14.

FOLFOX-6 : LV5-FU2 simplifié et Oxaliplatine 100mg/m², J1= J14.

Tab. 7 : Efficacité de la Capécitabine associée à l'Oxaliplatine dans le traitement du CCRM : résultats des études de phase III.

9.2.2. Émergence des thérapies ciblées

Grâce au progrès de la biologie moléculaire, plusieurs protéines ont pu être identifiées comme jouant un rôle clé dans l'initiation et/ou la progression du CCR. Ils peuvent être classés en 2 groupes :

- ♦ les anticorps monoclonaux capables de se lier à des cytokines circulantes ou au domaine extracellulaire des récepteurs transmembranaires situés à la surface de la cellule cancéreuse.
- ♦ les inhibiteurs de tyrosine kinase capables d'interagir avec le domaine intracellulaire des récepteurs transmembranaires ou avec des protéines intracellulaires.

En inhibant ces protéines, ils bloquent la transduction du signal qui participe à la prolifération cellulaire, la dédifférenciation, l'inhibition de l'apoptose et la stimulation de la néo-angiogenèse, mécanismes aboutissant, à la fin, à la croissance tumorale.

9.2.2.1. Ciblage de l'angiogenèse

9.2.2.1.1. Bévacicumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé recombinant (93% humain et 7% murin) de type IgG1 se fixant sélectivement sur le VEGF-A et ses isoformes et dont la demi-vie est de 21 jours. Son efficacité a d'abord été démontrée dans les études pré-cliniques puisque, dès les premiers jours d'administration du produit, il était observé une diminution de la densité micro-vasculaire des tumeurs [242] et une réversion des anomalies morphologiques (taille, forme) et fonctionnelles (perméabilité) des vaisseaux tumoraux restants [243]. Après une administration prolongée, on observait aussi une inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux [244] très rapidement réversibles à l'arrêt du produit [245]. Ces résultats encourageants ont abouti à la réalisation d'essais cliniques associant le Bévacicumab à des chimiothérapies conventionnelles chez des patients atteints de CCRM qui exprime fortement le VEGF.

Le Bévacicumab se présente sous la forme de flacons de 100 mg et 400 mg pour perfusion IV, dilué exclusivement dans une solution de sérum salé. Il doit être conservé au réfrigérateur entre 4 et 8°C.

Les doses recommandées dans le traitement du CCRM sont de 5 mg/kg toutes les deux semaines ou de 7,5 mg/kg toutes les trois semaines.

Les effets indésirables à craindre sont les réactions liées à la perfusion, l'hypertension artérielle, les thromboses ainsi que les saignements [246].

Kabbinavar et al [247] ont été les premiers à publier une phase II randomisant l'ajout du Bévacicumab à une chimiothérapie de type 5-FU/LV chez 104 patients atteints de CCRM non prétraité et montrant une amélioration du taux de réponse et des survies sans progression et globale avec cette molécule.

Ceci a été confirmé par l'essai pivotale de phase III d'Hurwitz et al [248]. Dans cette étude, la survie globale était significativement améliorée quand on ajoutait l'anticorps anti-VEGF au schéma IFL en première ligne métastatique (20,3 vs 15,6 mois). Il permettait aussi une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression.

Fuchs et al ont ensuite démontré que son association avec un schéma de type FOLFIRI permettait d'obtenir un bénéfice significatif en survie globale par rapport à la même combinaison avec un schéma de type IFL [249].

Avec l'Oxaliplatine en 1^e ligne dans des schémas de type FOLFOX ou XELOX, l'ajout du Bévacicumab a également amélioré significativement la survie sans progression mais de manière plus modeste et sans effet sur la survie globale ou le taux de réponse [250].

Toujours en 1^e ligne, il a été testé en association de la Capécitabine seule avec, là aussi, un gain significatif en survie sans progression, objectif principal de ces études [251, 252].

Toutefois, des résultats contradictoires d'une étude italienne de phase III, ITACA, ont généré le doute sur le bénéfice réel du Bévacicumab en 1^e ligne [253]. Il n'y avait dans cette étude aucun gain à l'ajout de cette molécule à une chimiothérapie de type FOLFOX-4 ou FOLFIRI dans cette situation selon les auteurs (tableau 8).

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Hurwitz (2004) [248]	813	IFL + Bévacicumab	45	10,6 mois	20,3 mois
		IFL	35	6,2 mois	15,6 mois
Saltz (2008) [250]	1401	FOLFOX-4/ XELOX + Bévacicumab	38	9,4 mois	21,3 mois
		FOLFOX-4/XELOX	38 (NS)	8 mois	19,9 mois (NS)
Passardi ITACA (2013) [253]	376	FOLFOX-4/FOLFIRI + Bévacicumab	54,2	9,2 mois	20,6 mois
		FOLFOX-4/FOLFIRI	48,1 (NS)	8,4 mois (NS)	20,6 mois
Tebbutt (2010) [251]	471	Capécitabine + Bévacicumab	38,1	8,5 mois	18,9 mois
		Capécitabine	30,3 (NS)	5,7 mois	18,9 mois (NS)
Saunders AVEX (2013) [252]	280	Capécitabine + Bévacicumab	19,3	9,1 mois	20,7 mois
		Capécitabine	10	5,1 mois	16,8 (NS)

Tab. 8 : Résultats des principales études de phase III étudiant l'apport du Bévacicumab en 1^e ligne métastatique en association avec une bi-chimiothérapie à base d'Oxaliplatine ou d'Irinotécan ou avec une mono-chimiothérapie de type 5-FU

En 1^e ligne, pour finir, le Bévacicumab a été évalué en quadrithérapie avec le FOLFOXIRI chez des patients non résécables en bon état général. L'objectif principal, qui était l'amélioration de la survie sans progression par rapport à un bras FOLFIRI-Bévacicumab, a été atteint (12,2 vs 9,7 mois, $p=0,0006$). Le taux de réponse a également été augmenté mais pas les résections secondaires. De plus, le bras expérimental a généré plus de toxicités mais qui étaient globalement gérables [254].

En 2^e ligne (tableau 9), l'apport du Bévacicumab a été évalué seul ou en association avec l'Oxaliplatine chez des patients préalablement traités et progressifs sous 5-FU et Irinotécan. Dans le bras FOLFOX-Bévacicumab, les survies globale et sans progression et le taux de réponse étaient significativement meilleurs que dans les autres bras [123]. L'étude de phase III TML a également challengé la poursuite du Bévacicumab en 2^e ligne après échec d'une 1^e ligne de chimiothérapie associée au Bévacicumab. Les 820 patients ont été alors randomisés soit dans le bras chimiothérapie alterne seule (Switch

Irinotécan-Oxaliplatine ou vice versa) soit dans le bras où était poursuivi en plus le Bévacicumab. L'objectif principal de l'essai a été atteint, démontrant une amélioration significative de la survie globale dans le bras avec l'anticorps anti-VEGF (11,2 vs 9,8 mois) [256]. Il a ainsi validé le concept de blocage continu de l'angiogenèse pour le CCRM. Il est d'ailleurs conforté par les résultats de l'essai de phase III BEBYP.

Auteur	Nombre de patients	CT de 1 ^e ligne	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Giantonio (2007) [255]	829	Fluoropyrimidine + Irinotécan	FOLFOX-4 + Bévacicumab	22,7	7,3 mois	12,9 mois
			FOLFOX-4	8,6	4,3 mois	10,8 mois
			Bévacicumab	3,3	2,7 mois	10,2 mois
Bennouna (2013) [256]	820	Fluoropyrimidine + Irinotécan ou Oxaliplatine + Bévacicumab	FOLFOX-4/ FOLFIRI + Bévacicumab	5,4	5,7 mois	11,2 mois
			FOLFOX-4/ FOLFIRI	3,9 (NS)	4,1 mois	9,8 mois

Tab. 9 : Résultats des principales études de phase III étudiant l'effet du Bévacicumab en 2^e ligne métastatique

Au delà de la deuxième ligne, peu de données sont disponibles dans la littérature pour évaluer l'efficacité d'un traitement comportant du Bévacicumab. Une étude de phase II le couplant à du 5-FU réalisée chez des patients résistants à l'Irinotécan et l'Oxaliplatine a montré un taux de réponse faible (4%) avec des médianes de SSP et de SG de 3,5 et 9 mois respectivement [257].

Pas d'effet dose du Bévacicumab en deuxième ligne :

Concernant l'effet dose du Bévacicumab en 2^e ligne (Étude EAGLE, H. Tamagawa, A3516) et suite à la publication de l'étude E3200 de l'ECOG par Giantonio où l'ajout de Bévacicumab à la dose de 10 mg/kg tous les 14 jours a un FOLFOX permettait un gain de taux de réponse, de survie sans progression et de survie globale. L'essai EAGLE, réalisé au Japon ayant randomisé chez des patients atteints de CCRM et progressifs sous FOLFOX – Bévacicumab (au moins 4 cycles administrés) une chimiothérapie de deuxième ligne par FOLFIRI avec Bévacicumab 5 versus 10 mg/kg. L'objectif principal était la survie sans progression.

Au total 387 patients ont été inclus pour un résultat clair : aucun bénéfice en SSP, temps jusqu'à échec du traitement, taux de réponse ou même SSP depuis la première ligne

n'a été enregistré. Il n'y a donc pas d'intérêt à doubler les doses de Bévacicumab en deuxième ligne.

9.2.2.1.2. Autres stratégies de blocage de l'angiogenèse tumorale

⇒ Aflibercept :

Chimère soluble de type VEGF Trap. Dans le CCR, son effet a été étudié en 2^e ligne en combinaison au FOLFIRI (FOLFIRI-Aflibercept vs le bras FOLFIRI-placebo). Les résultats de cette étude de phase III [259] étaient positifs (survie globale : 13,5 vs 12,06 mois; survie sans progression : 6,9 vs 4,67 mois ; taux de réponse : 23,2 vs 16,4). Son efficacité reste à démontrer en 1^e ligne.

⇒ Les inhibiteurs d'activité tyrosine-kinase des VEGFR :

Plusieurs molécules de ce type ont été évaluées dans le CCRM.

➤ **Le Régorafenib** : est le plus avancé dans son développement clinique puisqu'il est en passe d'obtenir l'AMM suite aux résultats de l'étude de phase III CORRECT. Il s'agit d'un inhibiteur de tyrosine kinase multi cible. Il a donc montré chez des patients lourdement prétraités qu'il allongeait la survie globale et sans progression en comparaison au placebo (6,4 vs 5 mois, 1,9 vs 1,7 mois,). Il apportait aussi un bénéfice net en termes de taux de contrôle tumoral malgré un taux de réponse objective quasi nul (1%) [260]. Néanmoins, de nombreux agents de cette classe thérapeutique se sont montrés décevants en phase III et n'auront probablement pas d'avenir dans cette pathologie :

➤ **Le Cediranib** : est un inhibiteur de tyrosine-kinase des 3 récepteurs du VEGF. En association avec une chimiothérapie de type FOLFOX/CAPOX, où il a permis une amélioration modeste de la survie sans progression mais sans modifier la survie globale ou le taux de réponse [261]. D'autre part, en comparaison au Bévacicumab en association avec du FOLFOX il n'a pas pu démontrer une activité supérieure au Bévacicumab en sachant que les critères de non infériorité n'ont pas non plus été atteints [262]. Une toxicité accrue (diarrhée, neutropénie) pourrait expliquer, en partie, ces résultats négatifs.

➤ **Le Vatalanib** : également pan-inhibiteur des VEGFR, n'a pu améliorer les survies et le taux de réponse versus le placebo, en association avec le FOLFOX, chez des patients non prétraités [263].

➤ **Le Sunitinib** : dont l'étude de phase III, en combinaison avec le FOLFIRI en 1^e ligne, a été interrompue prématurément compte tenu d'une absence d'effet et une majoration des effets secondaires par rapport au placebo [264].

➤ **Le Brivanib** : inhibiteur des VEGFR2 et 3 et des FGFR1 à 3, dont l'utilisation couplée au Cetuximab chez des patients KRAS sauvage ayant déjà reçu 5-FU, Irinotécan, Oxaliplatine mais aussi possiblement un traitement anti-angiogénique vient également de décevoir [265]. De plus, il a entraîné plus de toxicités s'étant répercutées sur la qualité de vie des patients.

⇒ Les anticorps dirigés contre les VEGFR :

➤ **Ramucirumab** : anticorps monoclonal humain de type IgG1 dirigé contre le VEGFR2. Une étude de phase III versus placebo est actuellement en cours en association au FOLFIRI en 2^e ligne. Un anticorps ciblant le VEGFR1 est aussi en développement.

Auteur	Nombre de patients	Population	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Van Cutsem (2012) [259]	1226	Après 1 ^e ligne à base d'oxaliplatine ± Bévacicumab	FOLFIRI + Aflibercept	19,8	6,9 mois	13,5 mois
			FOLFIRI	11,1	4,67 mois	12,06 mois
Grothey (2013) [260]	760	Ayant reçu toutes les molécules validées pour leur pathologie	Régorafenib	1	1,9 mois	6,4 mois
			Placebo	0,4 (NS)	1,7 mois	5 mois

Tab. 10 : Résultats des principales études de phase III positives utilisant d'autres anti-angiogéniques que le Bévacicumab

9.2.2.2. Ciblage de la voie de l'EGFR

(Epidermal growth factor receptor)

Le récepteur à l'EGF, aussi connu sous le nom d'ErbB1 ou HER1, est un membre de la famille HER/Erb qui regroupe 4 récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase. Par l'intermédiaire de plusieurs ligands (EGF, TGF α , épiréguline, amphiréguline...), l'EGFR intervient dans l'activation de différentes voies intracellulaires de transduction du signal, parmi lesquelles RAS/Raf/MAPK et PI3K/Akt, qui jouent un rôle capital dans le contrôle de la prolifération, de la différenciation cellulaire, de l'apoptose ce qui explique que sa dérégulation soit impliquée dans le développement de nombreux cancers [266].

Dans la carcinogénèse colorectale plusieurs travaux in vitro et in vivo [267,268] ont démontré qu'EGFR avait un rôle oncogénique majeur par l'intermédiaire notamment des modifications de son expression retrouvées dans 25 à 82% des tumeurs humaines [141, 269, 270].

Le blocage de ce récepteur est donc rapidement devenu une piste thérapeutique évidente dans la prise en charge de ces cancers.

Plusieurs anticorps monoclonaux ont ainsi été développés dont deux sont actuellement disponibles :

9.2.2.2.1. Cetuximab

C'est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1, il se présente sous forme de flacons de 100 mg. La dose habituellement recommandée de Cetuximab en monothérapie ou en association avec l'Irinotécan est de 400mg/m² pour la première perfusion qui se déroule sur deux heures. La dose de maintenance hebdomadaire est de 250mg/m² [271].

Ses effets secondaires :

Des réactions aiguës très importantes ont été observées (2% des cas environ) lors de la première perfusion avec apparition rapide d'un bronchospasme, d'une urticaire et/ou d'une hypotension. Des réactions moins violentes (frissons, fièvre, dyspnée) sont observées pour environ 15% des malades lors de la première cure.

Sur la peau, un rash acnéiforme décrit comme de l'acné ou un rash maculo-papulaire ou pustuleux, ou un aspect de peau sèche desquamante est observé très fréquemment (jusqu'à près de 90% des malades) et s'explique facilement puisque l'anticorps atteint les cellules cutanées porteuses de récepteurs EGFR. Il peut être peu important, modéré, sévère et concerner le visage ou tout le corps. Une inflammation péri unguéale est parfois observée, notamment au niveau des pouces. Malheureusement, il semble que plus la réaction cutanée est importante, plus important est l'effet thérapeutique produit sur la tumeur. Ces troubles diminuent progressivement et en général totalement à l'arrêt du traitement.

Le rash cutané induit par les inhibiteurs HER1 n'est pas de l'acné (respect des glandes sébacées). La description recommandée est « adénite pustulo-papulaire associée à un traitement par inhibiteur HER1 ».

D'autres toxicités chroniques ont été décrites : un syndrome de poumon interstitiel, un syndrome septique, une insuffisance rénale, une déshydratation, des troubles ioniques, de la diarrhée. Ces symptômes sont cependant peu fréquents.

Avant d'être étudié en 1ère ligne de traitement, il a d'abord été évalué chez des malades en échec d'une ou plusieurs lignes de chimiothérapie. En effet, en deuxième ligne de traitement ou au delà, l'étude randomisée de phase II BOND l'a testé seul ou en association à l'Irinotécan. Les résultats ont montré une supériorité de l'association en ce qui concerne le taux de réponse (22,9% vs 10,8%, p=0,007) ainsi qu'un allongement du temps jusqu'à progression (4,1 vs 1,5 mois, p<0,001). La médiane de survie globale n'étaient pas par contre significativement différente (8,6 vs 6,9 mois, p=0,48) mais les patients du bras monothérapie ont pu bénéficier d'un cross over [271]. Cette étude a abouti à l'AMM du produit.

Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude de 2^e ligne EPIC (Irinotécan-Cetuximab versus Irinotécan seul) [272]. Enfin en monothérapie contre placebo, le Cetuximab a permis une amélioration du taux de réponse et de la survie sans progression avec en plus, dans cette étude, un gain significatif en survie globale dans le bras expérimental [273].

En 1^e ligne, dans l'étude CRYSTAL [274], la combinaison FOLFIRI-Cetuximab a permis de réduire le risque de progression de 15% et d'augmenter le taux de réponse d'environ 10% par rapport aux patients qui ne recevaient que le FOLFIRI.

Dans l'étude de phase II randomisée OPUS, l'ajout du Cetuximab au protocole FOLFOX-4 n'a initialement pas montré de bénéfice en faveur de l'anticorps sur l'objectif principal de l'étude qu'était le taux de réponse [275]. Cependant, ces différents résultats vont ensuite être réinterprétés par la découverte de mutations tumorales de la protéine KRAS. En cas de statut KRAS muté (entre 35 et 40% des cancers colorectaux), la probabilité de non-réponse aux anti-EGFR est supérieure à 95% [276].

À la lumière de ces constatations, une analyse rétrospective du statut tumoral KRAS a été effectuée pour certaines de ces études chez les patients pour lesquels on disposait de matériel tumoral et il a ainsi été démontré que l'apport du Cetuximab n'était significativement favorable que chez les patients KRAS sauvage avec des gains en survie et en taux de réponse amplifiés [277-279]. Il n'y avait par contre aucun bénéfice à administrer un tel traitement chez les patients KRAS muté avec même un effet délétère en association à une chimiothérapie avec oxaliplatine [279].

Dans l'étude COIN [280], l'ajout du Cetuximab n'a amélioré ni la survie globale, ni la survie sans progression. Les mêmes conclusions ont été tirées de l'étude NORDIC VII [281]. Pour expliquer cela, une des hypothèses serait l'utilisation dans ces études d'un 5-FU sous forme majoritairement orale (Capécitabine) dans l'étude COIN et administré en bolus dans l'étude NORDIC qui aurait alors moins de synergie avec l'anti-EGFR soulignant donc l'importance du schéma de chimiothérapie associé. Par conséquent, il est à ce jour recommandé de ne pas combiner les anti-EGFR avec de tels schémas (tableau 11).

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Van Cutsem CRYSTAL (2011) [278]	666	FOLFIRI + Cetuximab	57,3	9,9 mois	23,5 mois
		FOLFIRI	39,7	8,4 mois	20 mois
Bokemeyer OPUS (2011) [279]	179	FOLFOX4 + Cetuximab	57	8,3 mois	22,8 mois
		FOLFOX4	34	7,2 mois	18,5 mois (NS)
Maughan COIN (2011) [280]	729	FOLFOX/XELOX + Cetuximab	64	8,6 mois	17 mois
		FOLFOX / XELOX	57	8,6 mois (NS)	17,9 mois (NS)
Tveit NORDIC VII (2012) [281]	194	FLOX + Cetuximab	46	7,9 mois	20,1 mois
		FLOX	47	8,7 mois (NS)	22 mois (NS)
Douillard PRIME (2010) [285]	656	FOLFOX4 + Panitumumab	55	9,6	23,9
		FOLFOX4	48 (NS)	8	19,7 (NS)

FLOX = Oxaliplatine 85mg/m² à J1, 5-FU 500mg/m² en bolus sur 5 minutes suivi 30minutes plus tard par un bolus d'acide folinique 60mg/m² sur 10minutes à J1 et J2, J1=J14

Tab. 11 : Résultats des principales études sur l'effet d'un anticorps anti-EGFR : Cetuximab et Panitumumab dans la population KRAS sauvage, en 1^e ligne métastatique en association avec une bi-chimiothérapie à base d'Oxaliplatine ou d'Irinotécan.

Enfin, le bénéfice du Cetuximab, en 1^e ligne dans l'optique d'améliorer le taux de résection secondaire de métastases hépatiques initialement non résécables chez des patients KRAS sauvage, vient d'être publié dans une étude randomisée chinoise [282]. Outre une amélioration du taux de réponse objective et de la survie, elle montre une amélioration significative de taux de résection secondaire dans le groupe de patients traités par Cetuximab et ceci quel que soit le type de chimiothérapie associée (mFOLFOX6 ou FOLFIRI). Ces résultats confirment ce qui avait été suggéré par les résultats de l'analyse rétrospective des taux de résection secondaire de métastases dans les études CRYSTAL et OPUS.

9.2.2.2.2. Panitumumab

C'est également un anticorps monoclonal mais lui de type IgG2 et complètement humain.. La première étude a comparé le Panitumumab aux soins de confort seuls chez des patients en échec de traitements par 5-FU, Oxaliplatine et Irinotécan. Elle a abouti à une différence faible mais significative en faveur du groupe traité par le Panitumumab sur la survie sans progression et le taux de réponse (8 vs 7, 3 semaines, $p < 0,0001$) [283]. La survie globale était par contre semblable entre les 2 groupes. De plus, comme pour le Cetuximab, son efficacité est accentuée chez les patients KRAS sauvage [284].

En 1^e ligne, en association avec un schéma de type FOLFOX-4, il permet de diminuer le risque de progression de 20% sans traduction significative sur la survie globale chez des patients KRAS sauvage dans l'étude de phase III PRIME la comparant au FOLFOX-4 seul [285] (tableau 12).

En 2^e ligne, toujours chez des patients KRAS sauvage, une étude de phase III [286] regroupant 1186 patients a comparé le FOLFIRI à l'association FOLFIRI-Panitumumab et a conclu à une diminution du risque de progression de 27% et à une augmentation du taux de réponse dans le groupe de patients recevant l'anticorps. Des résultats similaires ont été publiés dans une étude randomisée [287] qui associait le Panitumumab à L'Irinotécan seul, administrés à une population de patients au profil proche (progression sous une 1^e ligne à base de fluoropyrimidine associée dans 95% des cas 2% des cas au Bévécizumab) (tableau 13).

Auteur	Nbre de patients	CT 1 ^e ligne	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Sobrero EPIC (2008) [272]	1298*	Fluoropyrimidine + Oxaliplatine ± Bévécizumab	Irinotécan + Cetuximab	16,4	4 mois	10,7 mois
			Irinotécan	4,2	2,6 mois	10 mois (NS)
Peeters (2010) [286]		Fluoropyrimidine ± Oxaliplatine ± Bévécizumab	FOLFIRI+ Panitumumab	35	5,9 mois	14,5 mois
			FOLFIRI	10	3,9 mois	12,5 mois (NS)
Seymour (2013) [287]	460	Fluoropyrimidine ± Oxaliplatine ± Bévécizumab	Irinotécan + Panitumumab	34		10,9
			Irinotécan	12		10,4 (NS)

Tab. 12 : Résultats des principales études de phase III étudiant l'effet d'un anticorps anti-EGFR en 1^e ligne métastatique

* Patients non sélectionnés sur la base du statut KRAS

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Survie sans progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Karapetis (2008) [277]	215	Cetuximab	12,8	3,7 mois	9,5 mois
		Soins de confort	0	1,9 mois	4,8 mois
Amado (2008) [284]	243	Panitumumab	17	12,3 semaines	8,1 mois
		Soins de confort	0	7,3 semaines	7,6 mois (NS)

Tab. 13 : Résultats des principales études de phase III sur l'effet d'un anticorps anti-EGFR chez des patients ayant progressé sous Fluoropyrimidine, Oxaliplatine et Irinotécan KRAS sauvage

Comme le Bévacicumab, les anticorps anti-EGFR ont aussi été évalués en combinaison avec les protocoles de trichimiothérapie (FOLFIRINOX, FOLFOXIRI) mais pour l'instant uniquement dans des phases II [288, 289] chez des patients présentant des cancers colorectaux métastatiques non résecables. Des résultats intéressants en termes de taux de réponse et de résections chirurgicales secondaires ont été obtenus.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase inhibant l'EGFR se sont par contre révélés jusque là décevants dans cette pathologie tout comme l'association Bévacicumab-anticorps anti-EGFR responsable d'un effet délétère en termes d'efficacité et de toxicité quelque soit le statut tumoral KRAS [290,291].

De plus, une des problématiques restantes avec l'utilisation des anti-EGFR est que l'absence de mutation tumorale KRAS a une sensibilité médiocre pour prédire leur efficacité témoignant du fait que d'autres acteurs interviennent dans l'activité de ces traitements

Ainsi, outre les mutations de l'exon 2 du gène KRAS (codons 12 et 13), il est maintenant recommandé de rechercher les mutations dans les exons 3 (codon 61 : 4,3% des patients) et 4 (codon 146 : 4,9%). Concernant NRAS, il s'agit des exons 2 (codons 12 et 13 : 3,8 %) et 3 (codons 59 et 61 : 2 %), voire de l'exon 4, mais avec un taux de mutation très faible, voire nul [146].

D'ailleurs, plusieurs études présentées à l'ASCO 2013 vont dans ce sens en définissant une population « super wild type » (KRAS pour tous les codons/N-RAS/B-raf sauvages) avec des gains de survie impressionnants dans le bras Panitumumab par rapport à la même chimiothérapie sans Panitumumab [292] ou la même chimiothérapie avec le Bévacicumab [293].

Ainsi, grâce à l'arrivée de ces différentes molécules, de plus en plus de combinaisons sont possibles pour traiter les patients atteints de CCRM que ce soit en 1e ligne et au delà. De plus, l'algorithme décisionnel est en train d'évoluer en passant d'un choix basé exclusivement sur la présentation clinico-biologique de la maladie et le terrain du patient à un choix prenant maintenant en compte, en plus, les caractéristiques moléculaires de la tumeur, gage à priori le plus sur d'efficacité.

9.2.3. Strategies thérapeutiques

On peut en effet se poser la question de la meilleure association de chimiothérapie conventionnelle en 1^e ligne métastatique et au delà. Mise à part dans la situation de métastases **résécables d'emblée** où le standard de traitement actuel est la réalisation d'une chimiothérapie péri-opératoire de six mois selon un schéma FOLFOX-4 depuis la publication de Nordlinger et al [294], il n'existe pas, dans les autres cas, de séquence optimale d'utilisation de l'Irinotécan et de l'oxaliplatine.

Le protocole FOLFOX-4 s'est par exemple montré supérieur à celui de Saltz, comme nous l'avons vu précédemment. Mais une autre étude plus récente de phase III randomisée comparant les régimes Douillard et FOLFOX-4 [295] ont montré des résultats d'efficacité similaires avec des profils de tolérance différents mais acceptables dans les 2 groupes de traitement. Une autre étude [296], réalisée par Tournigand et al, a évalué la séquence d'administration des régimes FOLFIRI et FOLFOX-6 en cross-over. La mesure de l'intervalle de temps entre le moment de la randomisation et la progression suite à la deuxième ligne de traitement n'a pas montré de différence significative. La survie globale n'a également pas été différente entre les deux bras (21,5 mois vs 20,6 mois (p=0,99)).

Dans le cas de maladies **potentiellement résécables**, il peut être utile d'intensifier les traitements afin d'améliorer le taux de réponse qui est corrélé au pourcentage de résection à visée curative en particulier en cas de métastases hépatiques isolées [297]. Cette intensification passe entre autre par l'utilisation de tri-chimiothérapie associant du 5-FU, de l'oxaliplatine et de l'Irinotécan. En effet, cette triple association (FOLFOXIRI) a été comparée au schéma FOLFIRI par Falcone et al [298] dans une étude randomisée portant sur 244 patients. Elle a permis d'obtenir une augmentation significative du taux de réponse tumorale objective (66 vs 41%) ainsi qu'une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale. Les pourcentages de résection secondaire étaient de 15% vs 6% et de 36% vs 12% en cas de métastases hépatiques exclusives. La toxicité était un peu augmentée en particulier la diarrhée (20 vs 12%) et la neutropénie de grade 3-4 (50 vs 28%). Ces résultats ont été confortés par une étude de phase II conduite par Ychou et al (68) qui a montré qu'avec une trithérapie similaire (FOLFIRINOX), chez 34 patients atteints de métastases hépatiques non résécables, on obtenait un taux de réponse objectif de 70,6% permettant une chirurgie hépatique dans 82,4% des cas avec un taux de résection R0 de 26,5%. Toutefois, une troisième étude grecque a obtenu des résultats beaucoup plus mitigés [299]. Le traitement intensifié n'a pas permis d'atteindre les objectifs de l'étude possiblement à cause de la majoration des effets secondaires dans le bras expérimental (tableau 14).

Auteur	Nombre de patients	Schéma	Taux de réponse objective (%)	Temps jusqu'à progression (médiane)	Survie globale (médiane)
Souglakos (2006) [299]	283	FOLFIRI	33,6	6,9 mois	19,5 mois
		FOLFOXIRI	43 (NS)	8,4 mois (NS)	21,5 mois (NS)
Falcone (2007) [297]	244	FOLFIRI	41	6,9 mois	16,7 mois
		FOLFOXIRI	66 (p=0,0002)	9,8 mois (0,0006)	22,6 mois (p=0,032)
Ychou (2008) [298]	34	FOLFIRINOX	70,6		36 mois

FOLFOXIRI (Souglakos) = Irinotécan 150mg/m² J1; Leucovorine 200mg/m² puis 5-FU Bolus 400mg/m² puis 5-FU continu sur 22h 600mg/m² à J2 et J3, J1=J14
 FOLFOXIRI (Falcone) = Irinotécan 165mg/m² J1, Oxaliplatine 85mg/m² J1, Leucovorine 200mg/m² J1, 5-FU continu sur 48h 3,200mg/m² à partir de J1, J1=J14
 FOLFIRINOX= Oxaliplatine 85mg/m², Irinotécan 180mg/m², Leucovorine 400mg/m², 5-FU bolus 400mg/m² J1 et 5-FU continu sur 46h 2400mg/m² à partir de J1, J1=J14

Tab. 14 : Efficacité de l'association 5-FU IV, Oxaliplatine et Irinotécan dans le traitement du CCRM : résultats des études de phase II et III

Dans le cas de CCRM non résécable, il est possible de ne débiter que par une fluoropyrimidine orale ou intraveineuse seule et de n'intensifier la chimiothérapie, en ajoutant l'oxaliplatine ou l'irinotécan, qu'à progression tumorale. Plusieurs études randomisées ont ainsi conclu qu'il n'y avait pas de détrimement sur la survie globale comparé à une bithérapie cytotoxique d'emblée [300–301]. Globalement, il est surtout important de recevoir les 3 molécules comme le prouve une méta- analyse de 2004 [302], incluant sept études de phase III, qui a montré une forte corrélation entre la durée de survie globale et le pourcentage de patients ayant reçu le 5-FU/LV, l'Irinotécan et l'oxaliplatine en cours de thérapie.

9.2.3.1. Traitement de première ligne

- ♦ **Le choix de la chimiothérapie** : à base d'Irinotécan ou d'Oxaliplatine ?

L'étude C97-3 fut la première à comparer l'ajout d'oxaliplatine (FOLFOX) ou d'Irinotécan (FOLFIRI) au 5-FU [303]. Dans cette étude, il n'y avait aucune différence en termes de taux de réponse et de survie sans progression (SSP) de première ligne, ni de survie globale (SG) entre les 2 bras. En revanche, les profils de tolérance étaient différents.

- ♦ Le choix de la thérapie ciblée à associer : antiangiogéniques ou anti-EGFR ?

➤ **Antiangiogéniques**

L'ajout de Bévécizumab à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (étude N016966) ou d'Irinotécan (étude AVF2107g) améliore la SSP des patients quel que soit le statut

mutationnel du gène KRAS [250, 248, 304]. L'amplitude du bénéfice apporté par ce médicament était plus importante avec l'Irinotécan (HR = 0,54) qu'avec l'oxaliplatine (HR = 0,83). Cela peut être dû soit à une meilleure synergie entre Irinotécan et Bévacizumab, soit à une durée d'exposition au Bévacizumab plus longue dans l'essai avec Irinotécan. Le Bévacizumab permet aussi d'améliorer l'efficacité d'une fluoropyrimidine seule, avec un bénéfice important en termes de SSP [305, 251].

➤ **Anti-EGFR**

L'ajout du Cétuximab ou du Panitumumab à une chimiothérapie de type FOLFIRI ou FOLFOX a montré un bénéfice en termes de SSP (étude CRYSTAL, HR = 0,68 ; étude PRIME, HR = 0,83), mais uniquement chez les patients n'ayant pas de mutation du gène KRAS [274, 275, 285, 306]. En revanche, un bénéfice en SG ne s'observait que dans l'étude CRYSTAL.

Ces résultats n'ont pas été retrouvés dans 2 larges études de phase III, dans lesquelles le Cétuximab était associé à une chimiothérapie à base d'oxaliplatine (étude COIN, schémas FOLFOX ou XELOX ; étude NORDIC VII, schéma FLOX) [280, 281]. En effet, la survie (SSP, SG) des patients ayant reçu le Cétuximab n'était pas améliorée quel que soit le statut KRAS, et la toxicité était plus importante.

➤ **Antiangiogéniques et anti-EGFR**

Deux études de phase III ont montré que l'association de 2 anticorps monoclonaux anti-VEGF (Bévacizumab) et anti-EGFR (Cétuximab ou Panitumumab) à une chimiothérapie se révélait délétère par rapport à la combinaison de la même chimiothérapie avec du Bévacizumab [290, 307].

➤ **Antiangiogéniques ou anti-EGFR ?**

Trois études (CALGB C80405, LM-UM FIRE-3 et Roche ML25686) de comparaison directe d'une chimiothérapie avec Bévacizumab ou Cétuximab sont similaires en termes d'efficacité, avec des SG prolongées (supérieure à 29 mois dans les deux bras, 66 mois en cas de resection secondaire à visée curative).

9.2.3.2. Traitement de deuxième ligne

Dorénavant, la majorité des patients en situation d'échec à une première ligne thérapeutique (soit pour progression, soit pour toxicité limitante) est à même de recevoir une deuxième ligne thérapeutique efficace. Le choix des médicaments utilisés pour une deuxième ligne est conditionné par le traitement administré en première ligne.

◆ **Après échec de l'oxaliplatine :**

- * Chimiothérapie

Une chimiothérapie à base d'Irinotécan est le traitement de choix après une première ligne à base d'oxaliplatine. Les résultats attendus avec un schéma de type FOLFIRI dans cette

situation sont un taux de réponse de l'ordre de 4 à 12 % et une SSP médiane de 2,5 à 4,7 mois [286, 303, 308].

* Agent antiangiogénique

Dans l'étude EFC10262-VELOUR, l'ajout d'Aflibercept au FOLFIRI a montré une amélioration du taux de réponse (de 11 à 19 %), de la SSP (HR = 0,76) et de la SG (HR = 0,82), critère principal de l'étude, au prix d'une toxicité plus importante (neutropénie, infection, mucite et hypertension) [308]. Ce bénéfice existait que les patients aient reçu ou non du Bévacicumab au préalable, et quel que soit le statut KRAS.

* Agents anti-EGFR

Dans l'étude EPIC, le Cétuximab était associé à l'Irinotécan après échec d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine [272]. Le taux de réponse ainsi que la SSP étaient améliorés. Le statut KRAS n'a pu être identifié rétrospectivement que chez 23 % des patients, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats obtenus dans le sous-groupe des patients KRAS sauvage (15 % de la population totale) : bénéfice en SSP, mais ni en taux de réponse ni en SG [309]. L'association de Panitumumab au FOLFIRI (étude 181) permet d'améliorer le taux de réponse et la SSP, mais pas la SG [286]. Dans ces 2 études, le manque de bénéfice en termes de SG malgré un gain en SSP peut s'expliquer par un taux de cross-over important dans le bras chimiothérapie seule [286, 272].

♦ **Après échec de l'Irinotécan :**

* Chimiothérapie :

Une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est le traitement de choix après une première ligne à base d'Irinotécan. Les résultats attendus avec un schéma de type FOLFOX sont un taux de réponse de 9 à 15 % et une SSP médiane de 4,2 à 4,7 mois [303, 310].

* Agents antiangiogéniques :

L'ajout de Bévacicumab au FOLFOX (étude E3200) a montré un bénéfice en termes de taux de réponse, de SSP (4,7 versus 7,3 mois) et de SG (10,8 versus 12,9 mois) [310]. Le Vatalanib a montré un bénéfice significatif en termes de SSP mais non de SG (étude CONFIRM 2) [311].

* Agents anti-EGFR :

Nous ne disposons pour le moment d'aucun résultat d'étude de phase III ayant évalué l'ajout d'un agent anti-EGFR à une chimiothérapie de type FOLFOX après échec d'une première ligne à base d'Irinotécan.

♦ **Après échec de l'Oxaliplatine ou de l'Irinotécan :**

L'étude TML posait la question de l'intérêt de poursuivre le Bévacicumab après progression sous l'association Bévacicumab + chimiothérapie à base d'oxaliplatine ou d'Irinotécan en première ligne [312]. Seul le schéma de chimiothérapie était modifié lors du passage à la deuxième ligne. Cette étude a montré des résultats positifs en termes de SSP et

de SG, critère principal de l'étude. Ainsi, chez des patients ayant reçu du Bévacizumab en première ligne thérapeutique, il est préférable de maintenir le Bévacizumab plutôt que d'administrer une chimiothérapie seule. La prochaine étape, qui est de comparer la stratégie TML à l'introduction d'un agent anti-EGFR dès la deuxième ligne, est en cours d'évaluation [313].

9.2.3.3. Traitement de troisième ligne

* Agents anti-EGFR

Chez les patients KRAS sauvage, un traitement de troisième ligne thérapeutique par anti-EGFR (Cétuximab ou Panitumumab) peut être actif. En effet, deux études de phase III ont montré un bénéfice par rapport aux soins de support [273, 314]. Par ailleurs, il existe une synergie entre l'Irinotécan et le Cétuximab (étude BOND) [271]. La combinaison de ces 2 médicaments améliorerait le taux de réponse (23 versus 11 %) et la SSP (HR = 0,54) par rapport au Cétuximab seul.

Dans une population ciblée (absence de mutations des gènes KRAS, BRAF et NRAS), l'association du Panitumumab et de l'Irinotécan (PIMABI) permet d'obtenir un taux de réponse de 46 % et une SSP de 8,7 mois [315].

* Agents antiangiogéniques

L'étude CORRECT a montré un bénéfice en termes de SSP et de SG chez les patients traités par Régorafénib comparativement à un Placebo [316]. Malgré des médianes extrêmement proches (1,7 et 1,9 mois), le bénéfice en termes de SSP était important (HR = 0,49). Dans cette situation, un biomarqueur prédictif de l'efficacité (biomarqueur prédictif positif) ou de l'absence d'efficacité (biomarqueur prédictif négatif) est nécessaire, d'autant que la tolérance de ce médicament est médiocre (asthénie majeure, diarrhées, rashs cutanés). À ce jour, aucune donnée de phase III concernant le Bévacizumab chez des patients réfractaires à tous les traitements standards n'est disponible.

* Agents antiangiogéniques et anti-EGFR

L'étude CO.20 n'a pas montré de bénéfice de l'association du brivanib (inhibiteur de l'activité tyrosine kinase des récepteurs du VEGF et du *Fibroblast Growth Factor* [FGF]) au Cétuximab en termes de SG (HR = 0,88 ; p = 0,12) malgré un gain en termes de SSP (HR = 0,72 ; p < 0,0001) : elle augmente en effet la toxicité et dégrade la qualité de vie des patients [317]. Dans cette étude, 97 % de la population était KRAS sauvage.

* Autres agents

Malgré des résultats prometteurs dans une large étude de phase II randomisée, la combinaison de Périfosine (inhibiteur de la transduction du signal via AKT, NF-kB et JNK) et de Capécitabine n'est pas plus efficace que la Capécitabine seule (HR_{SG} = 1,11) [318, 319].

9.2.3.4. Mode d'administration et séquences thérapeutiques

Une exposition continue des patients aux traitements anticancéreux jusqu'à progression a été considérée comme le standard thérapeutique dans le traitement du CCRM. Mais, désormais, de nombreuses stratégies peuvent être utilisées.

9.2.3.4.1. Traitements d'entretien

Un traitement d'entretien consiste à maintenir, chez des patients n'ayant pas de progression, une partie seulement d'un traitement d'induction afin d'en réduire les effets indésirables, tout en maintenant une pression sur les cellules cancéreuses résiduelles. Cette stratégie est particulièrement adaptée aux traitements ayant des toxicités cumulatives et pouvant devenir limitantes en imposant l'arrêt du médicament avant la progression de la maladie. Le caractère réversible de la neuropathie sensitive induite par l'oxaliplatine permet en revanche de réintroduire ce médicament au moment de la progression.

♦ Chimiothérapie seule

L'étude OPTIMOX1 a permis de valider le concept de "stop-and-go", qui consiste en un traitement d'induction (doublet de chimiothérapie), suivi d'une phase d'entretien (monothérapie), puis de la reprise du traitement d'induction ou "réintroduction" [320-322]. Cette stratégie était mieux tolérée qu'une administration continue de la chimiothérapie et montrait la même efficacité. L'ajout du Bévacicumab à la stratégie OPTIMOX a été évalué dans l'étude CONcePT, où la SSP atteignait 12,0 mois [323].

♦ Thérapie ciblée seule

Des études récentes ont évalué des traitements d'entretien avec thérapies ciblées seules, c'est-à-dire sans chimiothérapie, et leurs effets indésirables.

* Antiangiogéniques seuls

Un traitement d'entretien par Bévacicumab en monothérapie a été évalué dans l'étude MACRO [324]. Cette étude de non-infériorité avait pour critère de jugement principal la SSP, qui était de 10,4 mois dans le bras traitement (XELOX [Oxaliplatine et Capécitabine]-Bévacicumab) continu et de 9,7 mois dans le bras entretien (Bévacicumab seul après traitement d'induction par XELOX-Bévacicumab), avec un HR de 1,11. Par ailleurs, la SG était similaire, de l'ordre de 22 mois, dans les 2 groupes (HR = 1,04).

* Anti-EGFR seuls

Un traitement d'entretien par Cétuximab en mono-thérapie a été évalué dans l'étude NORDIC VII [281]. La SG des patients était similaire, que la chimiothérapie (schéma FLOX) ait été interrompue (bras entretien) ou non (bras continu).

* Antiangiogéniques associés aux anti-EGFR

Parmi les 700 patients inclus dans l'étude DREAM, 446 ont été randomisés après traitement d'induction à base de Bévacicumab (FOLFOX, XELOX ou FOLFIRI) en

2 groupes : traitement d'entretien par Bévacicumab seul ou en association avec de l'Erlotinib, agent anti-EGFR oral [324]. Le critère de jugement principal, qui était la SSP depuis le début de la phase d'entretien, était atteint (HR = 0,73).

9.2.3.4.2. Pauses thérapeutiques

Les périodes sans traitement, ou pauses thérapeutiques, sont fréquemment utilisées, pour plusieurs raisons : réponse tumorale ou stabilisation prolongées, toxicité et choix du patient d'arrêter transitoirement son traitement. Les pauses thérapeutiques ont ainsi fait l'objet de plusieurs évaluations dans des études prospectives. Deux d'entre elles ont évalué la pause thérapeutique complète (arrêt de tout traitement anticancéreux) après 3 mois de chimiothérapie d'induction à base d'oxaliplatine [326, 327]. Dans l'étude OPTIMOX2, la pause était comparée à un traitement d'entretien par 5-FU seul jusqu'à progression (stratégie OPTIMOX) [326]. Les résultats étaient en faveur du traitement d'entretien en termes de SSP et de durée de contrôle de la maladie (HR = 0,71), critère de jugement principal de l'étude. Dans l'étude COIN, la pause était comparée à une chimiothérapie continue (FOLFOX ou XELOX) jusqu'à progression [327]. Le bras "pause" était associé à une meilleure qualité de vie, à moins de chimiothérapie et moins de visites à l'hôpital. La différence modeste de SG en faveur du traitement continu doit être évaluée en fonction de l'avantage en termes de toxicité du bras "pause". Les critères connus pour isoler les patients susceptibles d'avoir une pause prolongée associent des paramètres préthérapeutiques (taux initial de plaquettes < 400 000/mm³), des paramètres sous traitement (taux d'ACE normal 3 mois après le début de la chimiothérapie, durée de la chimiothérapie avant la pause > 6 mois) et bien sûr l'absence de progression au moment de la pause [327, 328].

9.2.3.4.3. Réintroduction et sensibilité résiduelle à un médicament

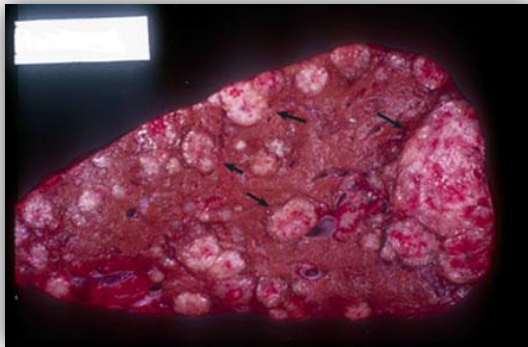
Dans l'étude OPTIMOX1, les patients randomisés dans le bras entretien avaient un arrêt complet de l'oxaliplatine [329]. La réintroduction de FOLFOX était planifiée au moment de la progression tumorale, pendant la phase d'entretien. Malgré un faible taux global de réintroduction (40 %), le taux de réintroduction par centre était un facteur pronostique indépendant en termes de SG : les centres ayant un fort taux de réintroduction avaient une SG plus élevée (HR = 0,59) [327]. Comme dans le cancer de l'ovaire, un intervalle sans oxaliplatine prolongé (> 6 mois) et la réponse initiale sous oxaliplatine sont les 2 critères qui définissent la sensibilité à l'oxaliplatine au moment de la réintroduction [330].

9.2.3.4.4. Traitements intermittents

Dans l'étude du GISCAD, il n'y avait pas de différence en termes de survie entre les patients traités par FOLFIRI en continu jusqu'à progression et les patients recevant la même chimiothérapie pendant des périodes de 2 mois séparées par des périodes de 2 mois sans traitement (HR_{SSP} = 0,88 ; HR_{SG} = 1,03) [331].

9.2.4. Traitement chirurgical

9.2.4.1. Métastases hépatiques



*Fig. 23 : Métastases hépatiques (macroscopie)
Nodules multiples (flèches), assez bien limités*

9.2.4.1.1. Stratégie globale

Dans une série extraite d'une cohorte de 1.099 malades ayant des MHCCR analysées entre 1980 et 1990 [158], la médiane de survie des patients non traités (n=484) était de 7,5 mois avec une survie à 1 an de 31,3%, à 3 ans de 2,6% et à 5 ans de 0,9% (trois malades). L'exérèse chirurgicale des métastases hépatiques est le seul traitement susceptible d'offrir une survie à long terme. Actuellement, la survie à 5 ans après chirurgie varie entre 37 et 58% [152, 332, 159, 156, 333, 153] avec une survie à 10 ans de l'ordre de 20 à 25% [157, 334, 154]. La chimiothérapie prolonge indiscutablement la survie à court et à moyen terme, mais la survie à 5 ans, en l'absence de chirurgie associée, est exceptionnelle [335]. Les traitements de destruction locale de type radiofréquence ou cryothérapie peuvent être efficaces sur des métastases isolées de petite taille et offrir une rémission prolongée [336-338]. Néanmoins, le consensus est de réserver ces traitements locaux aux situations où une exérèse chirurgicale n'est pas réalisable [339, 340].

9.2.4.1.2. Chirurgie d'exérèse

⇒ Principe :

Cela consiste à procéder à l'exérèse de toutes les lésions tumorales en laissant au moins 30% de parenchyme hépatique non tumoral bien vascularisé [341]. En effet, l'exérèse incomplète des métastases a un pronostic voisin de celui des malades non opérés [342]. La seule exception est représentée par les hépatectomies en deux temps [343].

⇒ Types d'exérèse hépatique :

Les résections hépatiques peuvent être anatomiques lorsqu'elles comportent l'ablation d'un ou plusieurs segments selon Couinaud [344, 345,346], en respectant les limites anatomiques de chaque segment, de chaque secteur ou de chaque hémifoie. Les résections sont dites non anatomiques lorsqu'elles concernent une portion de parenchyme ne

répondant pas à un plan anatomique l'exérèse mineure, enlève deux segments au maximum; l'exérèse majeure concerne trois segments ou plus, incluant notamment les hépatectomies droites ou gauches et les hépatectomies élargies (plus de quatre segments)... Dans tous les cas, l'exérèse de la tumeur doit idéalement comporter une marge de sécurité d'environ 1cm de tissu non tumoral afin de limiter au maximum le risque de récurrence locale [148].

⇒ **Mortalité et morbidité postopératoires :**

La mortalité postopératoire de la chirurgie des métastases est actuellement comprise entre 0 et 3,7% dans la plupart des séries récentes [159, 161, 347-349]. Quant aux complications postopératoires, leur fréquence varie entre 8,2 et 46% [159, 161, 333, 334, 342, 347-349]. Ce risque faible rend compte des indications de plus en plus poussées de ce type de chirurgie, seul traitement en mesure d'apporter un bénéfice de survie prolongée.

9.2.4.1.3. Chimiothérapie associée à la chirurgie

⇒ **Chimiothérapie préopératoire :**

Elle est qualifiée de « néoadjuvante » lorsqu'elle s'adresse à des patients d'emblée considérés comme résécables. C'est une chimiothérapie « d'induction » quand elle est administrée par nécessité devant des métastases non résécables. Dans ce dernier cas, c'est la réduction tumorale observée sous l'effet de la chimiothérapie qui peut rendre ces patients résécables.

⇒ **Chimiothérapie postopératoire :**

Nordlinger et al, ont mené une étude prospective sur 342 patients atteints de CCR avec au maximum quatre métastases hépatiques [294]. Ils ont montré que l'utilisation d'une chimiothérapie périopératoire comprenant six cycles de chimiothérapie de type Folfox-4, avant et après la chirurgie améliorait la survie sans rechute (28,1 vs 36,2%, $p < 0,05$).

La chimiothérapie périopératoire est devenue un standard dans les formes d'emblée résécables.

Le risque de récurrence après résection des métastases hépatiques est de 60 à 70% [154]. À ce jour, la seule étude ayant montré un réel bénéfice de la chimiothérapie postrésection est celle du Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York. Grâce à l'administration d'une chimiothérapie intra-artérielle utilisant le fluoro-uracile et le floxuridine (FUDR), la survie à 2 ans passait de 72% chez les patients uniquement traités par chimiothérapie systémique à 86% chez les patients recevant une chimiothérapie intra-artérielle combinée à la chimiothérapie systémique [350].

La chimiothérapie systémique avec l'utilisation de 5-FU s'est révélée bénéfique dans une étude rétrospective [351]. Elle a fait la preuve de son efficacité sur la survie sans récurrence dans une étude randomisée [352].

9.2.4.1.4. Embolisation portale

L'embolisation portale, consiste en l'obstruction complète d'une des deux branches portales principales (le plus souvent la droite) par une substance thrombogène [353].

Une hypertrophie compensatrice du futur foie restant est obtenue après trois et quatre semaines. Selon des travaux expérimentaux et cliniques, l'embolisation portale comporte l'inconvénient d'accélérer la croissance tumorale notamment des lésions présentes dans le foie controlatéral [354-356]. Pour cette raison, cette procédure est particulièrement adaptée à la stratégie d'hépatectomie en deux temps car elle est réalisée après avoir réséqué toutes les métastases présentes dans le foie controlatéral (voir infra).

9.2.4.1.5. Hépatectomie en deux temps

Si les métastases sont bilatérales et non résécables en un seul geste, car cela laisserait un foie résiduel insuffisant, on peut planifier une exérèse séquentielle dite « hépatectomie en deux temps » dès la prise en charge initiale [343, 357]. Cette stratégie consiste, lors d'une première hépatectomie, à réséquer les lésions de l'hémi-foie le moins atteint (plus souvent le foie gauche) et à préparer la seconde hépatectomie par une ligature ou embolisation de la branche portale controlatérale, afin d'obtenir une hypertrophie de l'hémi-foie déjà traité. La seconde hépatectomie, qui résèque l'hémi-foie embolisé, a lieu un à six mois plus tard selon que l'on réalise une chimiothérapie entre les deux gestes ou non (Figure 24).

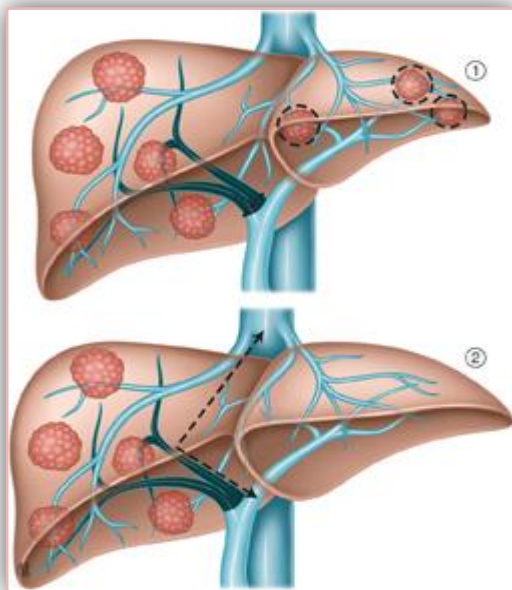


Fig. 24 : Hépatectomie en deux temps : stratégie mise en œuvre en cas de métastases hépatiques bilatérales non résécables au cours d'un seul geste chirurgical.

- 1. Premier temps : exérèse des lésions de l'hémi-foie moins atteint (plus souvent le foie gauche) et ligature ou embolisation de la branche portale controlatérale (droite) ;**
- 2. deuxième temps : résection de l'hémi-foie embolisé (après avoir obtenu l'hypertrophie du foie gauche traité et la relative atrophie du foie droit à traiter).**

Au total, cette stratégie a une morbidité qui varie selon les séries de 17 à 59% et une mortalité autour de 5%, mais elle est curative chez des patients autrement destinés à un traitement palliatif, avec une survie globale à cinq ans entre 42% et 51%, et une survie sans récurrence entre 13 et 22% [357-359].

9.2.4.1.6. Traitements locaux

⇒ Cryothérapie :

Le principe repose sur l'induction d'une nécrose induite par la congélation des tumeurs à des températures pouvant atteindre -180°C . Elle utilise le plus souvent des sondes de 3 à 5mm de diamètre, renfermant un circuit d'azote liquide injecté par un générateur. Un autre type d'appareil utilise le refroidissement induit par la compression d'argon couplé au réchauffement induit par la compression d'hélium [336].

⇒ Radiofréquence :

Le principe de la radiofréquence repose sur la destruction tumorale induite par la chaleur à des températures pouvant atteindre 100°C . Elle utilise des sondes à usage unique, de 2mm de diamètre, simples ou de type « parapluie » avec déploiement de plusieurs électrodes. Ces sondes conduisent un courant alternatif transmis par un générateur et provoquent localement une agitation ionique source de chaleur qui entraîne un effet de dessiccation tissulaire [360]. (Figure 25)

⇒ Indications :

Ces traitements sont habituellement réservés aux métastases hépatiques non résécables. Les indications concernent essentiellement les tumeurs de taille inférieure à 4cm et en nombre ≤ 3 [337, 338]. Pour les tumeurs inférieures à 25mm, une nécrose tumorale est observée dans plus de 90% des cas [361]. En revanche, pour les tumeurs de taille plus importante, la récurrence locale est fréquente [340]



Fig. 25 : Traitement de métastases hépatiques de cancer colorectal par ablation par radiofréquence (RFA).

9.2.4.1.7. Stratégies thérapeutiques

⇒ Concept de résécabilité :

L'évolution de ces dernières années s'est clairement faite vers une « agressivité » plus grande du traitement chirurgical et des stratégies dites « oncochirurgicales » combinant la chirurgie à la chimiothérapie [362].

Une tentative de classification des indications a été faite dans les recommandations sur le traitement des métastases hépatiques de CCR [363]. La résécabilité de classe I fait référence aux cas de résécabilité évidente par une hépatectomie classique de quatre

segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel. . Ainsi peut-on proposer schématiquement d'opérer d'emblée les malades de classe I.

La résécabilité de classe II est une résécabilité « possible » mais complexe ou très large, requérant une procédure difficile ou risquée et, en revanche, pour les malades de classe II, on proposera soit d'opérer d'emblée en centre très spécialisé, soit de les soumettre à une chimiothérapie néoadjuvante pour faire régresser la taille tumorale et rendre l'exérèse moins risquée et/ou plus complète.

En pratique, quatre grandes catégories de malades existent au moment du diagnostic des métastases :

- * les patients d'emblée résécables (métastases hépatiques uniques ou ≤ 3 de siège unilatéral, à distance des vaisseaux),
- * les patients marginalement résécables (contact vasculaire, marge prévisionnelle étroite, proportion de foie restant « limite »),
- * les patients non résécables mais susceptibles de le devenir en cas de réponse à la chimiothérapie (métastases hépatiques bilatérales mais à nette prédominance unilatérale, sans localisations extrahépatiques ou avec métastases extrahépatiques limitées et potentiellement résécables,
- * les patients définitivement non résécables (métastases multinodulaires étendues, localisations extrahépatiques multiples non résécables...).

⇒ **Métastases d'emblée résécables :**

La chirurgie doit être envisagée d'emblée car c'est le seul traitement à visée curative. Néanmoins, la prise en compte des facteurs pronostiques négatifs chez un malade donné, l'efficacité plus grande de la chimiothérapie ont fait émerger des nuances dans la prise en charge des malades résécables. L'utilité d'une chimiothérapie première peut se discuter dans au moins quatre situations cliniques.

Dans les formes multinodulaires (≥ 5 nodules), il semble que la réalisation d'une chimiothérapie néoadjuvante améliore le pronostic [364].

Dans les cas de résécabilité douteuse (classe II), une chimiothérapie première peut permettre la réalisation d'une hépatectomie moins importante, plus satisfaisante au plan carcinologique, moins risquée et permettant plus facilement la réalisation de résections itératives ultérieures [365].

Dans les situations d'évolutivité tumorale rapide, l'intérêt d'une chimiothérapie néoadjuvante est d'utiliser une période de traitement pour tester l'agressivité du cancer, sa réponse au traitement, éléments qui reflètent la biologie tumorale, non encore directement appréciable en pratique courante.

Dans les MHCCR synchrones, l'utilisation de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante après la résection de la tumeur primitive colique peut aussi être une source d'amélioration de la survie après résection des métastases hépatiques [366].

L'utilisation d'une chimiothérapie néoadjuvante chez des malades présentant des facteurs de pronostic défavorable, permet aussi de mieux sélectionner ceux pour lesquels la chirurgie a le plus de chances d'apporter un réel bénéfice de survie [233, 367, 368].

⇒ **Métastases d'emblée non résécables :**

Dans ces cas, la chimiothérapie est actuellement la référence thérapeutique [248-369]

L'objectif du traitement est clairement l'augmentation de la survie dans un cadre palliatif mais au-delà, de permettre à certains patients d'être réséqués de leurs métastases alors qu'elles étaient au départ non résécables [370].

⇒ **Métastases hépatiques synchrones :**

Malgré une riche littérature sur les MHCCR, il n'y a aucune évidence scientifique ni de consensus sur la prise en charge de ce type de patients. Dans cette situation, la stratégie thérapeutique est définie au cas par cas.

La résection de la tumeur primitive est prioritaire en cas de CCR symptomatique ou compliqué (hémorragie, occlusion, perforation). L'utilisation de « stents » coliques posés par voie endoscopique en alternative à la chirurgie colique en urgence est actuellement remise en cause. Outre le fait que la présence d'un « stent » interdit l'utilisation de Bévacizumab en raison d'un risque accru de perforation de 15,4% [371], une méta-analyse récente montre que cette stratégie ne présente pas d'avantage par rapport à un traitement chirurgical en urgence [372].

Si la tumeur primitive est asymptomatique, la chronologie des actes chirurgicaux dépend de la classe de résécabilité (type I ou II) des MHCCR.

En cas de résécabilité de classe I, deux approches sont possibles :

- la séquence thérapeutique classique, qui prévoit d'abord l'exérèse du primitif suivie par la CT puis par l'exérèse hépatique,
- la résection simultanée, qui implique l'exérèse des deux sites tumoraux au cours de la même opération. Plusieurs séries rétrospectives ont montré la faisabilité de l'approche simultanée [373-376] avec des résultats à long terme qui paraissent comparables à ceux de la stratégie séquentielle classique [375, 376, 377].

En cas de résécabilité de classe II où la diffusion métastatique hépatique importante conditionne le pronostic, deux stratégies sont possibles :

- * l'hépatectomie, en deux temps qui inclut l'exérèse du primitif au cours du premier temps d'hépatectomie en permettant de réduire le nombre d'interventions chirurgicales de trois à deux et de simplifier l'administration de la CT périopératoire [358],
- * la stratégie séquentielle inversée qu'implique d'abord la chirurgie hépatique puis la chirurgie colorectale. Cette deuxième option a été récemment proposée afin d'éviter la progression métastatique hépatique après chirurgie colorectale, qui préjugerait de la résécabilité globale de la maladie [378]. Cette stratégie, en train de se diffuser, montre des résultats oncologiques encourageants pour une maladie d'emblée avancée [379-381]

et paraît particulièrement adaptée en présence d'une tumeur du rectum (voir infra) nécessitant une chirurgie morbide avec parfois des conséquences fonctionnelles justifiées seulement si la maladie générale est contrôlée.

9.2.4.1.8. Récidives tumorales après hépatectomie

Lorsque la récurrence se produit, elle se fait sous forme de localisations hépatiques isolées dans un tiers des cas. Dans ces cas, le recours à une seconde hépatectomie comporte le même risque opératoire et les mêmes résultats de survie que les premières hépatectomies [149, 152, 349, 365, 383, 384].

Une évaluation récente que nous avons faite des troisièmes hépatectomies a permis d'établir des résultats analogues [349] : la mortalité opératoire est aussi faible et le bénéfice de survie à 5 ans (32%) comparable à celui des hépatectomies préalables.

9.2.4.2. Localisations extrahépatiques

Les plus fréquentes sont pulmonaires, ganglionnaire et péritonéale. Le traitement chirurgical des MHCCR associées à des MEH est faisable et donne, chez des patients sélectionnés, des résultats supérieurs aux traitements non chirurgicaux, avec une survie à 3 et 5 ans de 47% et 26% respectivement $P > I$. Cependant, les résultats sont différents en fonction du site métastatique extrahépatique.

- ◆ **L'exérèse des métastases pulmonaires** : donne de meilleurs résultats (médiane de survie de 40 mois). Le traitement chirurgical des métastases pulmonaires doit donc être systématiquement proposé, en particulier si leur apparition est métachrone par rapport à la maladie hépatique.

- ◆ **Prise en charge des carcinomes péritonéaux** : l'apport de la résection suivie d'une chimiothérapie hyperthermie intrapéritonéale (CHIP) est reconnu mais le résultat à long terme reste mal connu. Dans la série de 107 patients opérés par l'équipe de l'institut Gustave-Roussy de Villejuif, la guérison était définie par l'absence de rechute à cinq ans [385]. Une chirurgie de cytoréduction complète suivie d'une CHIP guérissait 16% des patients atteints de carcinome péritonéal de CCR. Ce taux de guérison était comparable à celui obtenu dans les études évaluant la résection à visée curative des métastases hépatiques. La survie et les facteurs pronostiques ont été évalués chez 37 patients opérés à visée curative de métastases hépatiques associées à un carcinome péritonéal synchrone appariés à 61 patients opérés de carcinome péritonéal isolé. À trois ans, la SG était de 40% et la SSP de 6%. Ces résultats étaient significativement moins bons que ceux obtenus dans les carcinomes péritonéaux isolés [386, 387]. Les facteurs pronostiques péjoratifs étaient : l'absence de chimiothérapie adjuvante, un index péritonéal supérieur à 12, une atteinte ganglionnaire et la présence de métastases hépatiques. Néanmoins, chez les patients ayant un index péritonéal inférieur à 12 et moins de trois métastases hépatiques, la SG médiane était de 40 mois, ce qui est un résultat intéressant dans le contexte.

10. CONCLUSION

Les cancers colorectaux (CCR) représentent un réel problème de santé publique avec une incidence en constante augmentation.

Le 5-fluorouracile (5-FU) est la molécule la plus anciennement utilisée dans le traitement du CCR. Son administration en perfusion prolongée nécessite le recours à une chambre implantable, exposant le patient à des complications infectieuses ou thrombotiques, en plus des coûts en matériel et en personnel et des contraintes pouvant altérer la qualité de vie des patients. Les résultats positifs des essais cliniques et la tolérance des patients à la Capécitabine ont permis à cette dernière d'être une alternative valide au 5-FU intraveineux.

L'arrivée de l'Irinotécan et de l'Oxaliplatine au cours des années quatre-vingt-dix est considérée comme une grande étape dans le traitement de cette maladie. Plus récemment encore, les thérapies ciblées ont fait leur apparition grâce au développement des techniques de biologie moléculaire qui a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer, ouvrant de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces et moins toxiques. La venue de ces thérapies a marqué une nouvelle ère dans le domaine de l'oncologie.

La prise en charge du cancer colorectal métastatique (CCRM), nécessite une approche multidisciplinaire qui voit la participation de : chirurgien, oncologue, gastroentérologue, radiologue et anatomopathologiste. Jusqu'à présent, en littérature comme en clinique, l'événement métastatique a été considéré comme prépondérant par rapport au siège de la tumeur primitive. À côté des facteurs pronostiques classiques, le traitement de cette pathologie doit prendre en compte les facteurs prédictifs moléculaires émergents grâce au développement de la recherche oncogénétique. Même si le progrès de la chimiothérapie a permis de prolonger la survie des patients ayant un cancer colorectal métastatique, la chirurgie reste le seul traitement qui peut offrir une chance de guérison. La résecabilité est un objectif fondamental, notamment en cas de métastases hépatiques multiples et bilatérales. Elle peut être obtenue grâce à l'apport de la chimiothérapie avec biothérapies, qui permet d'obtenir des taux de réponse jusqu'à 60-70 % des cas. La résecabilité peut être aussi augmentée par d'autres moyens qui s'intègrent dans l'approche multimodale, tels que l'embolisation portale, l'hépatectomie en deux temps et l'association des procédures d'ablation thermique. La prise en charge des métastases hépatiques synchrones avec la tumeur primitive en place représente un vrai défi thérapeutique pour les cliniciens.

♦ Au-delà de toutes ces améliorations, c'est surtout la combinaison des traitements qui constitue la révolution de ces dernières années. C'est cette multidisciplinarité qui est cruciale et qui permet de réaliser une combinaison thérapeutique potentiellement curative chez des patients ayant une maladie incurable autrement. Chaque discipline

contribue à l'amélioration des résultats oncologiques et à la définition d'une véritable stratégie thérapeutique adaptée à chaque cas, décidée conjointement à chaque moment de l'évolution du patient,

♦ Durant ces 30 dernières années, les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer la survie Globale (figure 26).

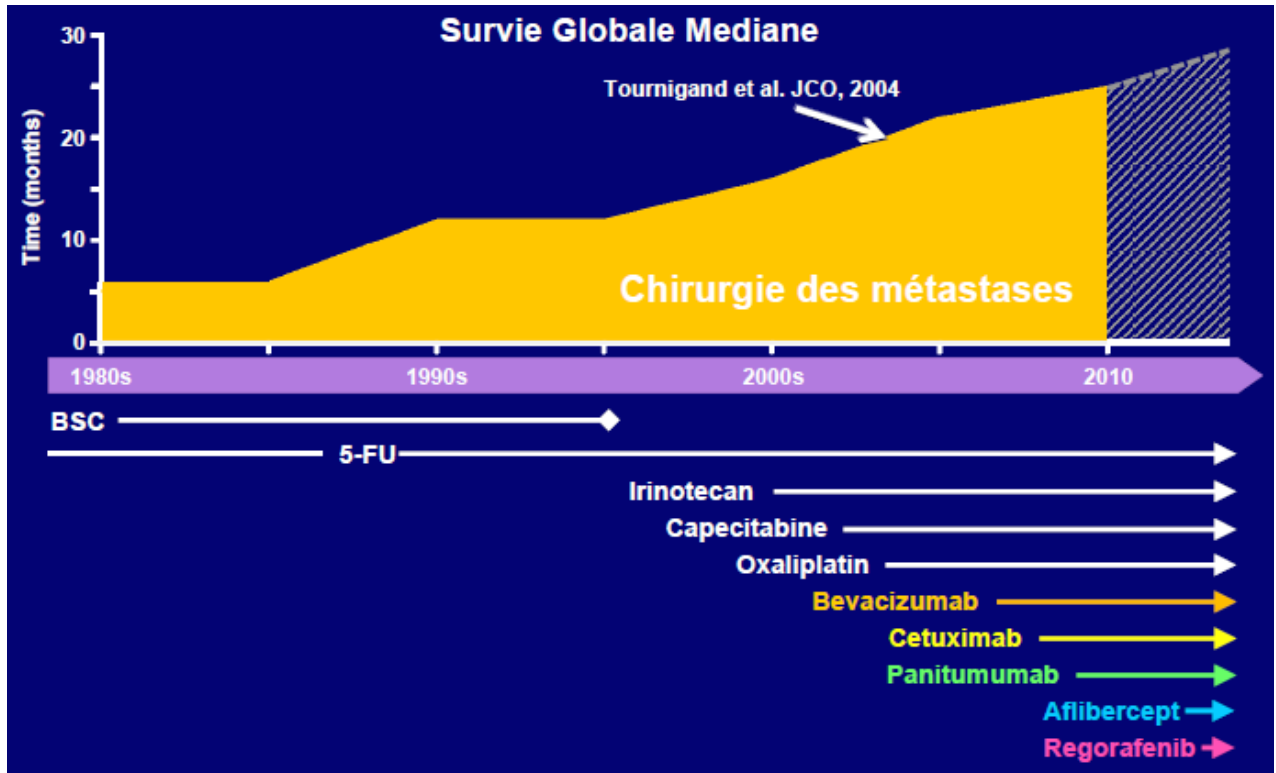


Fig. 26 : Progrès thérapeutiques de la survie globale.

Partie Pratique

1. Introduction

Le cancer colorectal (CCR) représente un problème majeur de santé publique dans les pays riches de la planète en raison de sa fréquence et surtout en raison de sa gravité. En Algérie, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés. Néanmoins, cette incidence est en constante croissance comme le prouve l'évolution de l'incidence de ce cancer à Tizi-Ouzou en 05 ans. Ainsi, selon le registre des cancers de cette wilaya du pays, l'incidence standardisée du cancer colorectal est passée de 8,5 cas/100000 habitants en 2003 à 15,4 cas/100000 habitants en 2008 pour les deux sexes confondus.

Le diagnostic est souvent tardif avec plus de 25% de patients métastatiques d'emblée au moment du diagnostic. La chirurgie reste le seul traitement qui peut offrir une chance de guérison. La résecabilité est un objectif fondamental, notamment en cas de métastases hépatiques multiples et bilatérales. Elle peut être obtenue grâce à l'apport de la chimiothérapie avec biothérapies, et augmentée par d'autres moyens qui s'intègrent dans l'approche multimodale, tels que l'embolisation portale, l'hépatectomie en deux temps et l'association des procédures d'ablation thermique.

1.1. Rationnel de l'étude

Le 5-fluorouracile (5-FU) est la molécule la plus anciennement utilisée dans le traitement du CCR. Son administration en perfusion prolongée nécessite le recours à une chambre implantable, exposant le patient à des complications infectieuses ou thrombotiques, en plus des coûts en matériel et en personnel et des contraintes pouvant altérer la qualité de vie des patients. Les résultats positifs des essais cliniques et la tolérance des patients à la Capécitabine ont permis à cette dernière d'être une alternative valide au 5-FU intraveineux. L'arrivée de l'Irinotécan et de l'Oxaliplatine, au cours des années quatre-vingt-dix, est considérée comme une grande étape dans le traitement de cette maladie. Plus récemment encore, les thérapies ciblées ont fait leur apparition grâce au développement des techniques de biologie moléculaire qui a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer, ouvrant de nouveaux horizons à la recherche thérapeutique en quête de nouvelles molécules toujours plus efficaces et moins toxiques. Il y a plus de 50 ans, la survie globale d'un patient atteint de cette maladie était de 4 mois alors qu'elle est maintenant de plus de 30 mois. Le défi actuel est de les dépasser et de faire mieux afin de rendre cette pathologie, quand elle est incurable, une maladie chronique. Seulement L'augmentation de la survie et la prolongation des traitements rendent de plus en plus contraignant ces protocoles de poly chimiothérapie utilisant un accès veineux central. Dans cette optique, dans ce travail, on se propose d'évaluer l'association d'un antiangiogénèse (Bévacizumab) avec une chimiothérapie comportant de l'Irinotécan et de la Capécitabine chez des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques.

1.2. Objectifs

1.2.1. Objectif principal

L'objectif principal est l'évaluation du taux des réponses objectives de l'association d'une chimiothérapie : capécitabine + Irinotécan (CAPIRI) à un anti-VEGF (Bévacizumab) en 1^e ligne de traitement des CCRM.

1.2.2. Objectifs secondaires

A – La tolérance : Évaluation de la tolérance du protocole en distinguant les toxicités liées à la chimiothérapie, et la toxicité liée à la thérapie ciblée,

B – La survie globale : Calcul de la médiane de survie globale toujours selon la courbe de Kaplan-Meier,

C – La survie sans progression : Calcul de la médiane de survie sans progression selon la courbe de Kaplan-Meier.

2. Matériel et méthodes

2.1. Population de l'étude

Ce travail prospectif a inclus tous les patients pour lesquels un diagnostic de Cancer Colorectal Métastatique (CCRM) a été établi avec preuve histologique.

Les critères d'inclusion étaient :

- ◆ Adénocarcinome métastatique du côlon ou du rectum prouvé histologiquement,
- ◆ Une ou plusieurs lésions mesurables,
- ◆ Lésions non résécables chirurgicalement,
- ◆ Age \geq 18 ans,
- ◆ Statut de Performance (PS) \leq 2,
- ◆ Hémogramme correct (Hémoglobine \geq 10g/dl, Polynucléaires Neutrophiles \geq 2.000/mm³, Plaquettes \geq 150.000/mm³),
- ◆ Fonction rénale correcte (Créatinine sanguine \leq 1,25 fois la limite supérieure),
- ◆ Bilan hépatique correct (Bilirubine totale \leq 1,25 fois la limite supérieure et Transaminases \leq 3 fois la limite supérieure),
- ◆ Aucune chimiothérapie antérieure, sauf adjuvante arrêtée depuis plus de 6 mois,
- ◆ Consentement éclairé.

Les critères d'exclusion :

- ◆ Toute autre tumeur que l'adénocarcinome du côlon ou du rectum,
- ◆ Grossesse et allaitement,
- ◆ Patient ou patiente en période d'activité génitale sans mesures contraceptives adéquates,
- ◆ Statut de performance $>$ 2,
- ◆ Une ligne ou plus de chimiothérapie palliative,
- ◆ Chimiothérapie adjuvante arrêtée depuis moins de 6 mois,
- ◆ Occlusion ou sub-occlusion intestinale,
- ◆ Infection intercurrente,
- ◆ Métastases cérébrales,
- ◆ Autres affections graves (Angor, Infarctus du myocarde...),
- ◆ Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

2.2. Le recrutement des patients

L'étude s'est déroulée au niveau du service d'oncologie médicale du Professeur FERHAT, unité Belloua du CHU de Tizi-Ouzou. Le recrutement des patients s'est effectué à partir des réunions hebdomadaires de concertation pluridisciplinaire au niveau du service de chirurgie générale du Professeur BELHOCINE, CHU de Tizi-Ouzou, et à partir de la consultation d'oncologie digestive au sein du service d'oncologie.

2.3. Taille de l'échantillon

Le nombre de sujets nécessaires aux essais cliniques de phase II_b est donné par le tableau de Gehan (Recherche clinique) :

- ♦ Pour un risque α de 5% (Risque d'erreur de 1^{ère} espèce) de déceler une efficacité qui n'est pas réelle (c'est-à-dire dans intervalle de confiance de 95% que l'efficacité soit réelle).
- ♦ Un risque β de 5% de ne pas déceler une efficacité pourtant réelle ($1-\beta = 95\%$ qui représente la puissance de l'essai).
- ♦ Un gradient d'efficacité de 10% (amélioration par rapport aux protocoles classiques).

Le nombre minimum de sujets ainsi calculé est : **n = 50 patients.**

2.4. Type et durée de l'étude

C'est une étude prospective de phase II_b non randomisée, d'une cohorte de 52 malades suivis pendant deux ans et demi (depuis le mois de janvier 2010 jusqu'au mois de juin 2012).

Le recrutement des patients a été arrêté le mois de janvier 2012 et l'évaluation des résultats s'est faite à compter du 30 juin 2012.

2.5. Personnel impliqué

Directeur de thèse : Professeur K. BOUZID.

Investigateur principal : D^r C. SEDKAOUI.

Le service d'Épidémiologie et de Prévention, CHU de Tizi-Ouzou D^r N. KITOUS.

2.6. Services impliqués

- ♦ Le service d'oncologie médicale, CHU de Tizi-Ouzou, Professeur R. FERHAT.
- ♦ Le service de Chirurgie viscérale, CHU de Tizi-Ouzou, Professeur M. BELHOCINE.
- ♦ Le service de Chirurgie Oncologie « A », Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, Professeur A. GRABA.
- ♦ Le service d'Anatomie Pathologie, CHU de Tizi-Ouzou, D^r A. HENEB.
- ♦ Le service d'Anatomie Pathologie, Centre Pierre et Marie CURIE d'Alger, Professeur N. TERKI.

2.7. Méthodes et organisation du travail

Tous les patients recrutés, durant la période allant du mois de janvier 2010 à janvier 2012, ont répondu aux critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. Tous ces patients ont bénéficié d'un bilan initial de base, réalisé dans le cadre de la prise en charge de routine des

malades admis dans le service comportant au minimum un examen clinique, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, un dosage des marqueurs tumoraux et un bilan biologique de routine (Hémogramme, bilan hépatique complet et fonction rénale).

Tous les patients ont été traités par le même protocole associant une chimiothérapie type CAPERI et un anti VEGF le Bévacicumab. Une évaluation a été pratiquée après 04 cures de traitement soit 3 mois. Le traitement a été poursuivi jusqu'à progression tumorale, toxicité inacceptable ou refus du patient de continuer le traitement.

Le protocole

Tous les patients inclus dans l'étude ont été traités avec le même protocole : CAPERI plus Bévacicumab

Irinotécan	250mg/m ² perfusion de 90mn dans 250cc de sérum salé isotonique j1=j22.
Capécitabine	1.000mg/m ² , 2fois par jour au milieu des repas pendant 14 jours j1=j22.
Bévacicumab	7,5mg/kg dans 100cc de sérum salé isotonique. La durée de la perfusion initiale est de 90 minutes et en cas de bonne tolérance, elle est réduite à 60 minutes puis à 30 minutes lors des perfusions suivantes.

2.7.1. Bilan initial

2.7.1.1. Interrogatoire

L'anamnèse précise l'identité du patient, son origine, son âge, le sexe, sa profession, ses antécédents pathologiques personnels (HTA, maladies cardio-vasculaires, ou thromboemboliques) et familiaux, notamment la notion de néoplasie familiale et les signes fonctionnels digestifs et extra digestifs et généraux.

L'intensité de la douleur a été appréciée par une échelle analogique allant de 0 à 10.

Une contraception efficace a été nécessaire chez les sujets en âge de procréer et/ou chez leurs conjoints pendant toute la durée d'administration de la chimiothérapie et jusqu'à 4 à 6 mois après son arrêt en raison du risque du potentiel tératogène de la chimiothérapie

2.7.1.2. Examen clinique

L'examen clinique a permis :

- * D'apprécier l'état général du patient selon le statut de performance de l'OMS (annexe1) et calculer la surface corporelle en fonction du poids et de la taille,
- * La palpation de l'abdomen à la recherche d'une masse, d'une hépatomégalie ou d'une ascite. Des adénopathies ont été recherchées en sus claviculaire et en inguinal,
- * Par ailleurs, il a permis la recherche de toute tare ou anomalie associée.

2.7.1.3. Bilan radiologique

- * Un scanner thoracique à la recherche de localisations secondaires pleuro-pulmonaires et mensurations des éventuelles lésions,
- * Un scanner abdomino-pelvien à la recherche de localisations secondaires abdominales notamment hépatiques,
- * Autres examens (Scintigraphie osseuse, scanner cérébral...) demandés en cas de signes d'appel,
- * Examen cardiovasculaire avec échographie cardiaque et calcul de la F.E.V.G (Fraction d'Ejection Systolique du Ventricule Gauche).

2.7.1.4. Examen biologique

Un bilan biologique qui a comporté :

- * Un hémogramme avec équilibre leucocytaire,
- * Un bilan hépatique avec dosage de la bilirubine totale, des transaminases hépatiques (GOT et GPT), des phosphatases alcalines et des γ GT,
- * Un bilan rénal avec dosage de l'urée et de la créatinine sanguine,
- * Une chimie des urines à la recherche de protéines a été systématiquement pratiquée avant chaque perfusion de Bévacicumab,
- * Dosage des marqueurs tumoraux CA 19-9 et les ACE.

2.7.1.5. Classification

Au terme de ce bilan initial, la tumeur de chaque patient a été classée selon la classification internationale TNM édition 2009 (Annexe 2) et histologique 2010 (Annexe 3). Tous les patients inclus dans l'étude ont été classés stade IV.

2.7.1.6. Traitements

2.7.1.6.1. Traitements spécifiques

La dose initiale de l'Irinotécan a été 250 mg/m^2 dans le protocole CAPERI+Bévacicumab annoncé dans la note de présentation. En raison de la toxicité grade 5 de l'Irinotécan survenue chez 03 patients, une réduction de la dose de l'Irinotécan à 200 mg/m^2 a été, par conséquent, décidée.

Après une prémédication systématique (prévention des vomissements, et d'éventuelles réactions allergiques), tous les patients inclus dans l'étude ont été traités avec le même protocole CAPERI+Bévacicumab.

2.7.1.6.2. Traitements symptomatiques

Ils permettent de prévenir et de traiter les effets secondaires liés au traitement et à la maladie.

⇒ **Traitement par agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)**

Il a été prescrit en cas d'hémoglobine: $8\text{g/dl} < \text{Hb} \leq 10\text{g/dl}$. En cas de nécessité d'une correction rapide (moins de trois semaines), une compensation par transfusion a été possible. Si le taux d'hémoglobine a été compris entre 100 et 110g/l, il y a eu recourt d'emblée à l'ASE en cas de fatigue.

⇒ **Traitement par facteurs de croissance leucocytaires (G-CSF)**

Il a été discuté en prévention pour les cures ultérieures, si antécédent de neutropénie fébrile.

⇒ **Traitement des nausées et vomissements**

Avec une fréquence de 30 à 90% de survenue, Les nausées et les vomissements débutent quelques minutes à quelques heures après le début de la chimiothérapie. Dans d'autres cas, le délai d'apparition est retardé au delà de 24 heures. La durée des vomissements varie de quelques heures à 48 heures. Notre protocole à base de la Capécitabine et de l'Irinotécan, est considéré comme moyennement émétogène.

Dans la prévention des nausées et des vomissements aigus, on a prescrit en première intention, l'association d'un antagoniste de récepteurs 5-HT3 à la sérotonine (Ondansétron) et d'un corticoïde (Méthylprednisolone).

Dans la prévention des nausées et des vomissements retardés, on a préconisé la poursuite de l'Ondansétron en monothérapie pendant une durée de 2 jours (J2 et J3). L'efficacité de ces traitements a été évaluée avant chaque nouvelle administration de la chimiothérapie. Une modification a été parfois nécessaire (introduction d'un antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type Métoprolamide ou de Phénothiazine).

La survenue de nausées et/ou de vomissements pendant l'intercure a fait recommander les règles hygiéno-diététiques suivantes : repas réguliers, de petits volumes, consommés frais ou à température ambiante, ingérés lentement et suivis d'une période de repos; éviction des aliments frits, gras, épicés et fortement odorants au profit d'aliments faciles à digérer ; yaourts, riz, pommes de terre, viandes maigres, fruits, glaces ... ; limitation du volume des boissons (eau) au cours des repas avec répartition des apports liquidiens tout au long de la journée. La prescription d'antiémétiques (essentiellement de type neuroleptique, en favorisant les lyophilisats oraux) et/ou d'anxiolytiques a été parfois utile. Dans les rares cas d'intolérance digestive avec impossibilité de prise de médicaments oraux, déshydratation et retentissement sur l'alimentation, une hospitalisation a été nécessaire pour réhydratation intraveineuse et prise en charge symptomatique.

En cas de survenue de vomissements au décours de la prise de XELODA®, une nouvelle prise est contre indiquée à court terme et la dose non doublée lors de la prise suivante.

⇒ **Traitement de la stomatite**

La stomatite est possible. Elle peut aller d'une simple irritation buccale à une aphtose majeure et douloureuse retentissant sur l'alimentation orale et être incompatible avec la poursuite du traitement par Capécitabine. Elle a été prévenue par la réalisation pluriquotidienne de bains de bouche avec une solution de bicarbonate de sodium à 1% et le respect d'une bonne hygiène bucco-dentaire (brossage des dents après chaque repas au moyen d'une brosse à dents souple).

Les mesures curatives ont comporté des bains de bouche antifongiques (Amphotéricine B suspension buvable de 40 ml, diluée dans 100 ml de sérum bicarbonaté) administré 3 à 6 fois par jour en gargarismes. La Nystatine, en application locale, en solution ou ovules gynécologiques, a été prescrite à raison de 3 à 6 prises par jour. Enfin, Le Fluconazole par voie générale à la dose de 3 à 6 mg/kg/jour pendant 10 jours a été prescrit dans les formes sévères. Les antalgiques administrés par voie générale (y compris morphiniques) ont été parfois nécessaires.

⇒ **Traitement de la diarrhée**

La diarrhée est une complication fréquente qui apparaît chez plus de 8 patients sur 10 avec une forme sévère dans 20% des cas. Elle est liée, en partie, à la Capécitabine, mais c'est principalement l'Irinotécan qui rend compte de sa gravité potentielle. En effet, elle peut être sévère, voire mettre en jeu le pronostic vital, en l'absence de prise en charge précoce, adaptée et «énergique».

Nos patients ont été avertis de ce risque potentiel, et informés de la conduite à tenir dans cette situation qui survient généralement quelques jours après l'administration de la chimiothérapie.

En effet, lors de survenue de diarrhée (plus de 05 selles/ Jour) :

- ◆ Le traitement par Capécitabine a été interrompu. Une bonne hydratation par voie orale a été conseillée et précocement un traitement par Lopéramide à la dose de 4 mg lors de la première prise puis de 2 mg toutes les 2 heures a été institué ultérieurement. Ce traitement a été poursuivi sans modification de posologie pendant au moins 12 heures après la dernière selle liquide et sans dépasser une durée de 48 heures. Il a été également nécessaire de surveiller la température, de réévaluer la situation clinique quotidiennement ainsi que de vérifier la FNS. Un traitement antibiotique probabiliste a été prescrit en cas de neutropénie de grade 4 associée (PNN < 500/mm³) (association Amoxicilline-acide clavulanique et Ciprofloxacine),
- ◆ L'indication d'une hospitalisation a été envisagée initialement puis périodiquement en fonction de l'évolution à court terme. Elle a été impérative en cas de :
 - * diarrhée profuse (avec déshydratation et à fortiori retentissement hémodynamique),
 - * diarrhée fébrile,

- * diarrhée persistante au-delà de 48 heures, après introduction d'un traitement par Fluoroquinolone,
- * diarrhée associée à des nausées ou à des vomissements incompatibles avec le maintien d'une bonne hydratation orale,
- * impossibilité de maintien à domicile pour des raisons de terrain ou d'environnement non favorable.

⇒ **Traitement du Syndrome cholinergique aigu**

Ce syndrome concerne 1,4% des malades traités et survient pendant ou dans les heures qui suivent la perfusion de l'Irinotécan. Il associe : hypersudation, hypersalivation, troubles visuels et myosis, diarrhée, douleurs abdominales à type de crampes, malaise général, frissons, vertiges... et cède habituellement à l'injection de sulfate d'atropine (0,25 ou 0,50 mg) par voie sous cutanée. Il n'existe pas d'indication de prévention primaire systématique. La survenue de cette complication a justifié en revanche l'administration préalable systématique d'atropine lors des administrations ultérieures d'Irinotécan (prévention secondaire).

⇒ **Traitement du Syndrome « main-pied »**

Les formes mineures sont caractérisées par un simple engourdissement/inconfort avec œdème des mains et/ou des pieds ; les formes plus sévères, par un érythème douloureux de la paume de mains et/ou de la plante des pieds, éventuellement associé à des desquamations humides et/ou à des ulcérations et à un retentissement fonctionnel franc. Il s'agit d'un effet secondaire indésirable fréquent et dose-dépendant qui peut justifier une réduction posologique voire une interruption transitoire du traitement.

Dans les formes mineures ou modérées, des soins locaux avec application de crèmes émoullientes ont suffi.

Dans tous les cas, des conseils de prévention ont été donnés aux patients : éviter les expositions solaires excessives, les douches et les bains très chauds, le port de gants, de chaussettes, de chaussures ou de vêtements trop serrés ou hermétiques, le port de bijoux serrés, les frottements vigoureux et les traumatismes des mains et des pieds (bricolage, jardinage, tâches ménagères importantes), l'application de gels ou de lotions (excipient alcoolique irritant)...

⇒ **Traitement de la douleur**

La douleur du cancéreux est souvent de nature complexe (physique et psychique). La cause principale est l'extension de la maladie qu'elle soit locale régionale ou métastatique. Les causes secondaires sont des douleurs associées au traitement du cancer (chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie). Enfin, des facteurs psychologiques sont impliqués dans le déclenchement, l'amplification et l'entretien des douleurs.

On distingue deux mécanismes de la douleur chez le cancéreux : Les douleurs par excès de nociception dues à une hyperstimulation des neurorécepteurs et les douleurs

de désafférentation. La Première étape du traitement a été l'évaluation de la douleur (type, localisation et intensité). La prescription des antalgiques a obéi aux règles de prescription recommandées par l'OMS : administration à horaire fixe, respect des 3 paliers, privilégier la voie orale et prescription personnalisée.

2.7.2. Bilan durant l'étude

Pendant toute la durée de la prise en charge thérapeutique et avant d'entamer une nouvelle cure de chimiothérapie les éléments suivants ont été précisés et notés dans le dossier du patient :

2.7.2.1. Interrogatoire

En inter-cure, un interrogatoire minutieux à la recherche des effets secondaires du protocole ou de tout autre incident survenu en inter cure : anorexie, nausées, vomissement, diarrhées, saignement, céphalées, intensité de la douleur...

Les effets secondaires ont été codifiés selon les critères de l'OMS (annexe 4).

2.7.2.2. Examen clinique

Un examen clinique complet, qui a précisé surtout l'état général du patient, a évalué selon le statut de performance de l'OMS (Annexe 1), le poids et la surface corporelle et a recherché la présence de mucite ou de syndrome mains pied. L'examen nous a permis par ailleurs de surveiller la tension artérielle qui a été prise systématiquement chez tous les patients de l'étude avant chaque perfusion de Bévacizumab.

2.7.2.3. Examens biologiques

Un bilan biologique systématique a été pratiqué avant d'entamer chaque nouvelle cure, il a comporté :

- * Un hémogramme complet avec équilibre leucocytaire,
- * Un bilan hépatique avec dosage de la bilirubine totale, des transaminases hépatiques (GOT et GPT), des phosphatases alcalines et des γ GT,
- * Un bilan rénal avec dosage de l'urée et de la créatinine sanguine,
- * Une chimie des urines à la recherche de protéines a été systématiquement pratiquée avant et après chaque perfusion de Bévacizumab.

2.7.2.4. Précautions et recommandations pour la gestion des effets secondaires

Les recommandations suivantes ont été appliquées pour gérer les différentes toxicités :

- ◆ **Statut de performance (PS):** La cure de chimiothérapie a été reportée d'au moins une semaine en cas de $PS \geq 3$,
- ◆ **Hypertension artérielle :** une HTA sévère non contrôlée par le traitement médical a imposé l'arrêt du Bévacizumab,
- ◆ Toxicité hématologique :

Neutropénie grade 3 : la cure a été reportée d'au moins une semaine et jusqu'à un taux de polynucléaires neutrophiles ≥ 1.500 . Neutropénie fébrile : Hospitalisation et mise en route d'une antibiothérapie à large spectre, et réduction de 25% des doses de l'Irinotécan lors des cures ultérieures,

Thrombopénie grade 3 : cure reportée plus réduction de 25% des doses de l'Irinotécan lors des cures ultérieures,

Anémie sévère grade 3 : cure reportée et transfusion sanguine.

♦ Toxicité digestive :

Nausées et vomissements : prévenus et traités par les sétrons (Ondansétron) associés aux corticoïdes à fortes doses.

La diarrhée grade 3 et 4 : Lopéramide pendant un maximum de 48 heures, en cas d'échec, hospitalisation et réhydratation parentérale. (Lopéramide 4 mg puis 2 mg/2 heures ; hospitalisation si fièvre ou > 48 heures) plus réduction de 25% des doses de l'Irinotécan lors des cures ultérieures.

La stomatite : traitée par les bains de bouche associés aux antifongiques locaux ou par voie générale,

Atropine si syndrome cholinergique (sauf glaucome, rétention urinaire, asthme),

Toxicité hépatique : adaptation des doses de l'Irinotécan à 60% si bilirubinémie 1,5 à 3N, Contre-indications : bilirubinémie supérieure à 3N, occlusion, MICI,

La survenue d'hémorragie sévère, de perforation d'organe creux ou de grave événement thrombo-embolique a imposé l'arrêt définitif du Bévacicumab.

♦ Toxicité rénale :

Adaptation des doses de la Capécitabine à 75% si clairance créatinine de 30 à 50 ml/min

Protéinurie > ++ impose le calcul de la protéinurie des 24 heures. En cas de syndrome néphrotique, le Bévacicumab a été arrêté.

2.7.3. Durée du traitement

Le traitement a été poursuivi tant qu'il était efficace et bien toléré. Par contre il a été arrêté dans les cas suivants :

- * Progression de la maladie dûment prouvée par les examens radiologiques,
- * Toxicité sévère inacceptable,
- * Refus du patient,
- * Réponse complète, dans ce cas le traitement est arrêté avec une surveillance régulière tous les 3 mois,
- * Réponse partielle rendant les lésions résécables chirurgicalement, dans ce cas, le traitement a été interrompue pendant 6 semaines et le patient a été confié au chirurgien. En cas de résection R0, un traitement de consolidation de 3 mois a été débuté 6 semaines après le geste chirurgical.

2.7.4. Évaluation de l'efficacité du traitement

2.7.4.1. Conditions d'évaluation

L'évaluation de l'efficacité du traitement pour chaque patient a été faite 21 jours après 4 cures de chimiothérapie ; soit 3 mois de traitement par un examen clinique, la réalisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et le dosage des marqueurs tumoraux.

2.7.4.2. Critères d'évaluation

L'évaluation de l'efficacité du traitement s'est basée sur les mensurations des lésions avant et après traitement.

Les lésions sont mesurées de façon bidimensionnelle sur les clichés des scanners thoraco-abdomino-pelviens effectués chez chaque patient avant et après traitement.

Les critères d'évaluation utilisés dans notre étude sont ceux de l'OMS (annexe 5).

2.7.4.3. Critères de jugement de l'efficacité

2.7.4.3.1. Taux de réponses objectives

Il se définit comme le pourcentage des patients ayant obtenu une réponse complète ou partielle. Il se calcule par l'addition des réponses complètes (RC) et des réponses partielles (RP) divisée par le nombre de malades évalués (n) : $RC + RP / n$.

2.7.4.3.2. Survie sans progression (PFS)

La survie sans progression se définit comme le délai écoulé entre la date de la première cure de traitement et la date de progression ou la date de point ou du décès quelque soit la cause.

2.7.4.3.3. Survie globale

Elle est définie comme le délai écoulé entre la date du début du traitement et la date de décès ou la date des dernières nouvelles pour les perdus de vue ou la date de point pour les patients toujours vivants à la fin de l'étude.

2.7.5. Recueil et analyse des données

2.7.5.1. Fiche d'inclusion

Pour tous les patients inclus dans l'étude une fiche d'inclusion a été remplie. Cette fiche comporte plusieurs rubriques (Annexe 6) :

- * État civil du patient,
- * Antécédents personnels et familiaux,
- * Diagnostic et extension de la maladie,
- * Le traitement,
- * L'évaluation de l'efficacité,
- * L'évaluation de la tolérance,
- * La progression,
- * L'état à la date du point.

2.7.5.2. Saisie et traitement des données

L'exploitation des données et l'analyse statistique ont été réalisées par les logiciels informatiques suivants :

- * Microsoft Access 2007,
- * Microsoft Excel 2007,
- * SPSS Version 21.

2.7.5.3. Analyse des données

L'analyse statistique des données a été réalisée au service d'épidémiologie C H U de Tizi-Ouzou.

Analyse uni variée : Fréquences, proportions, taux, moyennes avec leur intervalle de confiance pour les variables sociodémographiques, cliniques, pronostiques et les résultats.

Variables quantitatives : L'analyse de survie a été effectuée par la méthode de Kaplan Meier pour la survie sans progression et la survie globale.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients

Du 01/01/2010 au 01/01/2012 nous avons inclus dans notre étude 52 patients atteints du cancer colorectal métastatique. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau suivant :

		n	%
Nombre de patients	n	52	100
Âge (ans)	Médian	54	-
	Moyen	50.4	-
	Extrêmes	22-72	-
sexe	Hommes	30	57.7
	Femmes	22	42.3
	Sex-ratio	1.36	-
Statut de performance (PS)	0	13	25
	1	24	46.1
	2	15	28.8
Symptômes révélateurs	Troubles du transit	34	26.6
	Douleurs abdominales	32	25
	Hémorragie	27	21.1
	Amaigrissement	28	21.9
Tumeur primitive	Côlon	25	48.1
	Rectum	26	50
	Côlon & Rectum	1	1.9
Type Histologique	ADK bien différencié	24	46.2
	ADK moy différencié	18	34.6
	ADK peu différencié	3	5.8
	ADK mucineux	4	7.7
	ADK – B à Chaton	3	5.8
Sites métastatiques	Foie	36	38.3
	Poumons	15	16
	Ganglions	19	20.2
	Péritoine	17	18.1
	Os	4	4.3
	Ovaires	3	3.12
Métastases	Synchrones	44	84.60
	Métachrones	8	15.4
Nombre de Sites métastatiques	1	23	44
	2	19	37
	3	8	15
	4	2	4
Traitement Antérieur	Chimiothérapie Adjuvante	5	10
	RCC	2	3.8

3.1.1. Selon le sexe des patients

La répartition selon le sexe des 52 patients inclus dans l'étude donne une prédominance du sexe masculin avec un **ratio de 1,36**.

La répartition des patients selon le sexe est représentée dans le Tableau et graphe suivants :

Sexe	Fréquence	%
Hommes	30	57.7%
Femmes	22	42.3%
Total	52	100%

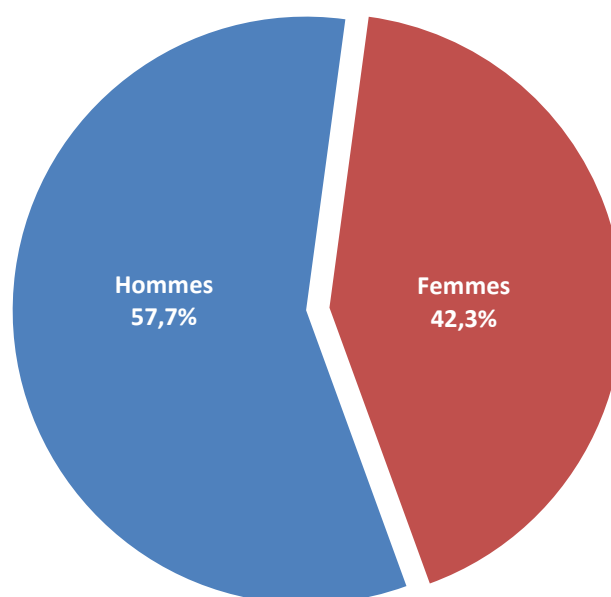


Fig. 27 : Répartition selon le sexe

3.1.2. Selon l'âge des patients

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude est de 50.4 ans, avec des extrêmes de 22 ans et 72 ans et une médiane de 54 ans.

Le Pic de fréquence survient entre 60 et 69 ans chez les hommes, tranche d'âge regroupant 19,2% des cas et entre 40 et 49 ans chez les femmes regroupant 11,5% des cas.

01 homme et 04 femmes ont un âge de moins de 30 ans.

Le cancer colorectal est survenu sur polypose familiale dans 03 cas : 01 femme et 02 hommes.

On note que 46,1% des cas surviennent avant l'âge de 50 ans ce qui laisse déduire l'âge d'atteinte jeune dans notre population.

Le tableau suivant représente la répartition des patients selon les facteurs sexe et âge par tranche de 10 ans.

Tranches d'âge	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Hommes (n= 30)	1	4	4	9	10	2
Femmes (n=22)	4	5	6	4	3	-
Total (n= 52)	5	9	10	13	13	2

La répartition des patients en fonction de la tranche d'âge est représentée sur le graphe (Figure 28) ci-dessous:

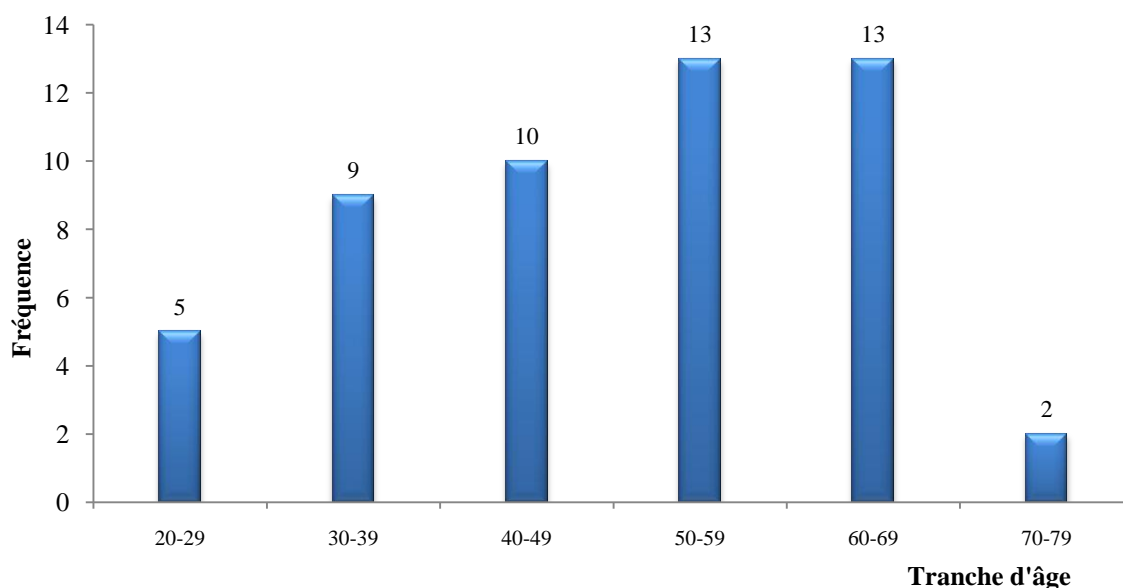


Fig. 28 : Répartition des patients en fonction de la tranche d'âge

La répartition des patients selon le sexe et par tranche d'âge de 10 ans est représentée sur le graphe (Figure 29) suivant :

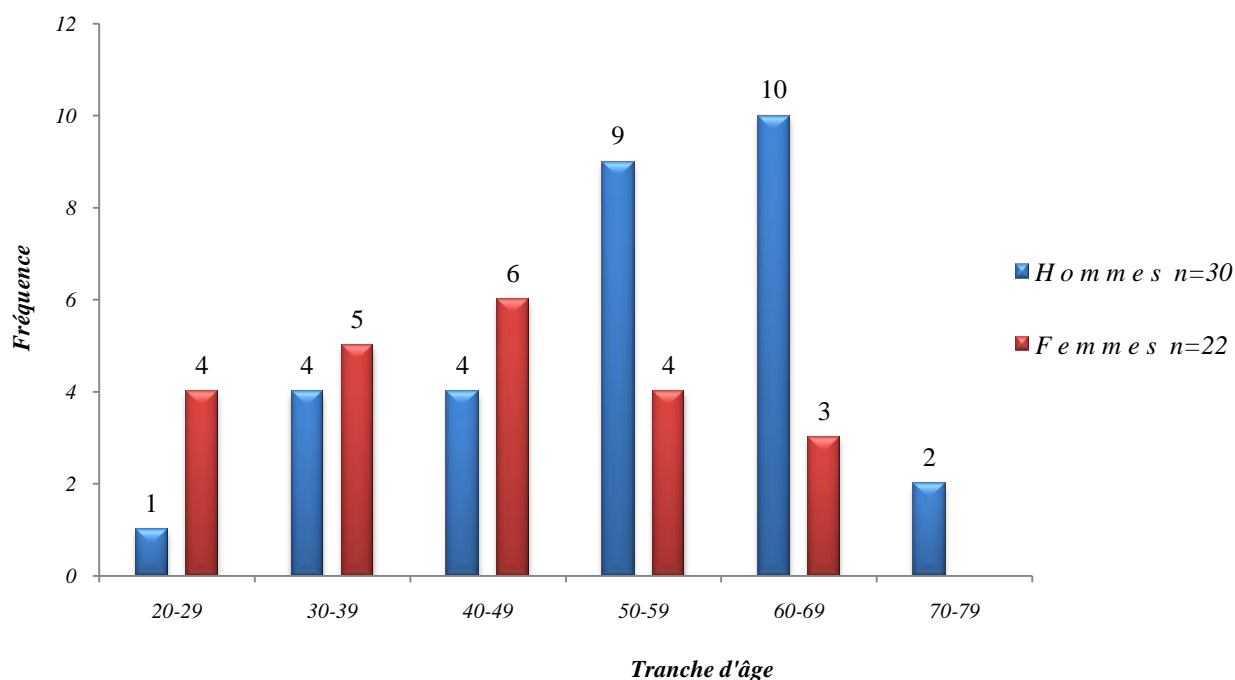


Fig. 29 : Répartition des patients selon le sexe et par tranche d'âge de 10 ans

3.1.3. Selon l'origine géographique des patients

La répartition des patients inclus dans notre étude selon leur origine géographique montre que 63,5% des malades sont de la région de Tizi-Ouzou, le détail de la répartition est regroupé dans le tableau et le graphe suivants :

Origine	n	%
Tizi-Ouzou	33	63.5%
Bouira	9	17.3%
Béjaïa	6	11.5%
Boumerdès	2	3.8%
Alger	1	1.9%
Bordj Bou Arreridj	1	1.9%
Total	52	100%

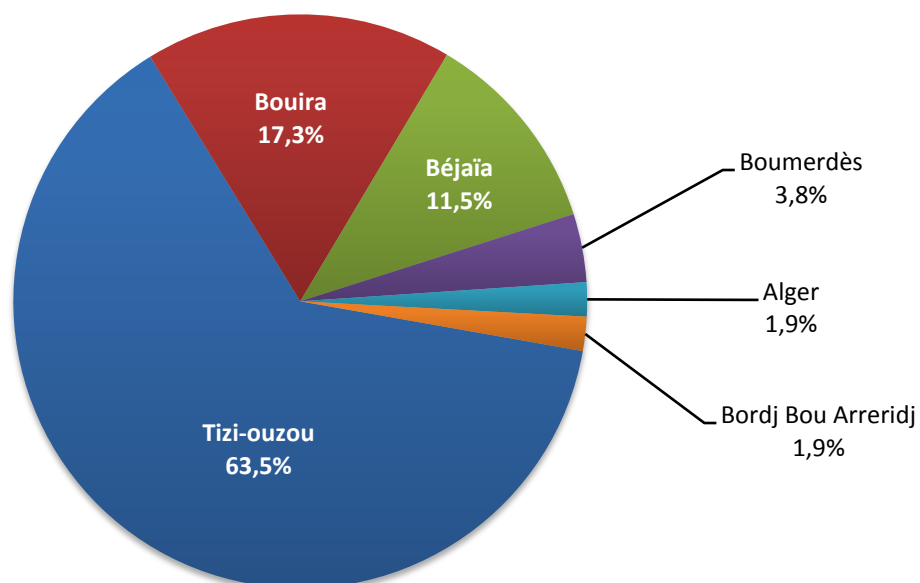


Fig. 30 : La répartition des patients selon l'origine géographique

3.1.4. Statut de performance (PS)

L'état général de tous les patients inclus dans l'étude est évalué à leur inclusion selon l'échelle de performance de l'OMS : Performance Status (PS) dont les résultats de l'évaluation sont représentés dans le tableau et le graphe ci-dessous:

PS	0	1	2
n	13	24	15
%	25	46.2	28.8

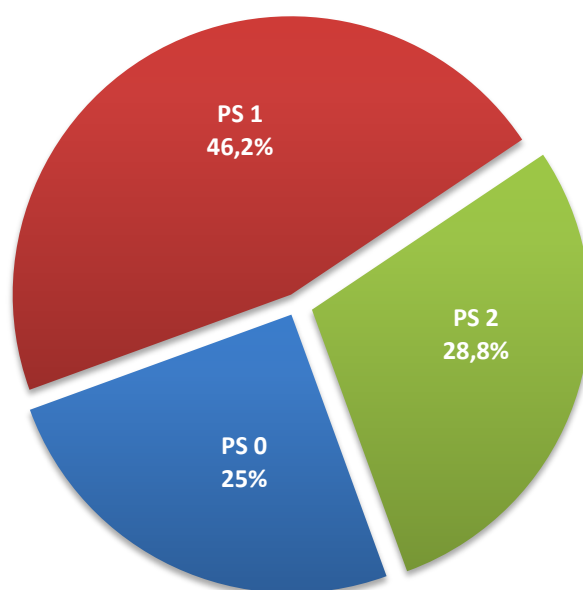


Fig. 31 : Le statut de performance

3.2. Tumeur primitive

Sur les 52 patients inclus dans l'étude, la tumeur primitive siège dans 48% des cas au côlon (25 cas) et 50% des cas au rectum (26 cas).

Un seul patient avait une double localisation colique et rectale.

La répartition selon la tumeur primitive est regroupée dans le tableau et le graphe suivants :

Tumeur Primitive	Fréquence	%
Côlon	25	48
Rectum	26	50
Côlon & Rectum	1	2
Total	52	100

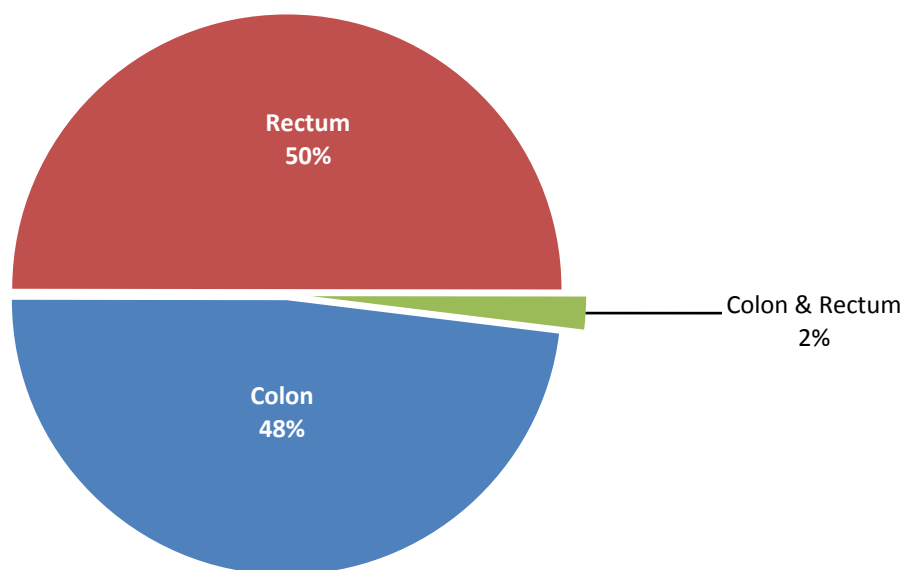


Fig. 32 : Répartition selon la tumeur

3.2.1. Selon la topographie de la tumeur primitive

Sur les 52 patients inclus dans notre étude 01 seul patient présente une topographie tumorale (côlon droit + moyen rectum), ce qui nous donnera 53 localisations pour 52 patients.

Les localisations sigmoïde et bas rectum sont les plus fréquentes dans notre étude avec respectivement 14 cas (26,4%) et 13 cas (24,5%) suivi du moyen rectum 09 cas (17%).

La répartition des patients en fonction de la topographie de la tumeur primitive sur le côlon ou le rectum est représentée sur le tableau et le graphe (Figure 33) suivants :

Tumeur	Fréquence	%
Cæcum	4	7.5%
Côlon Droit	3	5.7%
Transverse	2	3.8%
Côlon Gauche	4	7.5%
Sigmoïde	14	26.4%
Haut Rectum	4	7.5%
Moyen Rectum	9	17.0%
Bas Rectum	13	24.5%
Total	53	100%

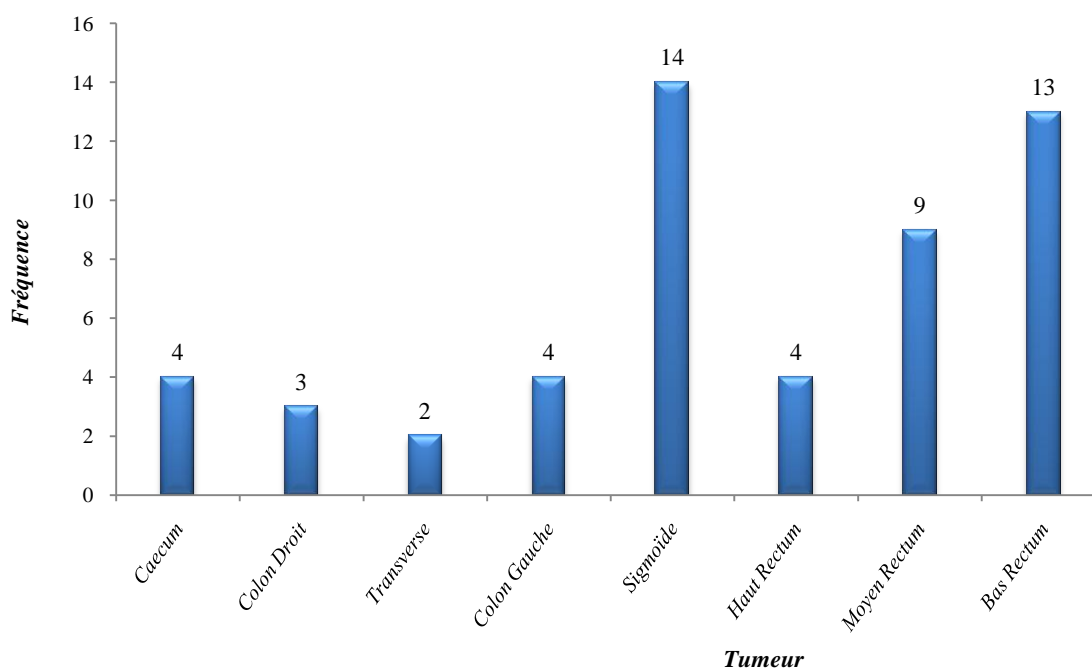


Fig. 33 : Répartition des patients en fonction de la topographie de la tumeur primitive

3.2.2. Répartition en fonction de la topographie de la tumeur primitive et du sexe

Les cancers du sigmoïde, du moyen et bas rectum sont les plus fréquents chez l'homme avec 07 cas par localisation soit 13,2%.

Tumeur	Hommes	%
Cæcum	1	1.9%
Côlon Droit	2	3.8%
Transverse	1	1.9%
Côlon Gauche	3	5.7%
Sigmoïde	7	13.2%
Haut Rectum	2	3.8%
Moyen Rectum	7	13.2%
Rectum Bas	7	13.2%
Total	30	56.6%

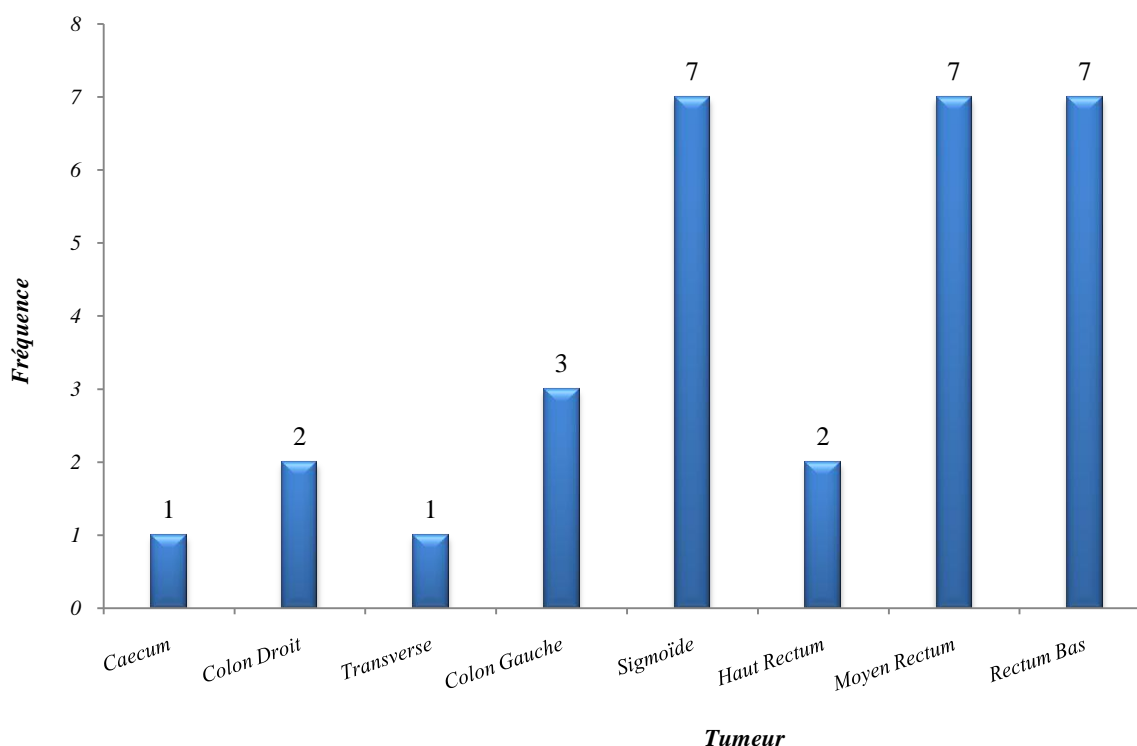


Fig. 34 : Répartition selon la topographie de la tumeur primitive chez les hommes

Les cancers du sigmoïde et du bas rectum sont le plus fréquents chez la femme avec respectivement 07 cas (13,2%) et 06 cas (11,3%).

Tumeur	Femmes	%
Cæcum	3	5.7%
Côlon Droit	1	1.9%
Transverse	1	1.9%
Côlon Gauche	1	1.9%
Sigmoïde	7	13.2%
Haut Rectum	2	3.8%
Moyen Rectum	2	3.8%
Bas Rectum	6	11.3%
Total	23	43.4%

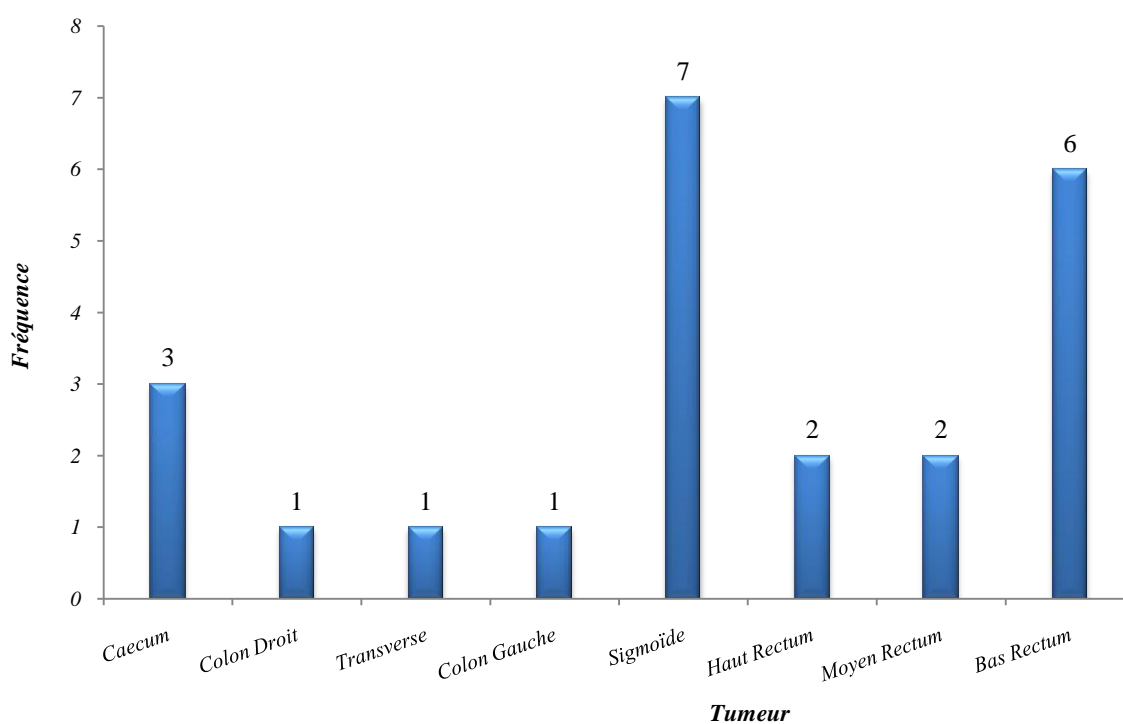


Fig. 35 : Répartition selon la topographie de la tumeur primitive chez les femmes

3.3. Délai de prise en charge

3.3.1. Symptômes révélateurs

Dans notre série, les symptômes révélateurs les plus fréquemment cités sont : les troubles du transit retrouvés chez 65,4% de nos patients (34 cas), les douleurs abdominales chez 61,5% (32 cas) ensuite l'amaigrissement chez 53,8% (28 cas) et l'hémorragie chez 51,9% (27 cas).

Symptômes révélateurs	n	%
Troubles du transit	34	65.4
Douleurs abdominales	32	61.5
Hémorragie	27	51.9
Amaigrissement	28	53.8
Anémie	6	11.5
Hématurie & Brûlures mictionnelles	1	1.9

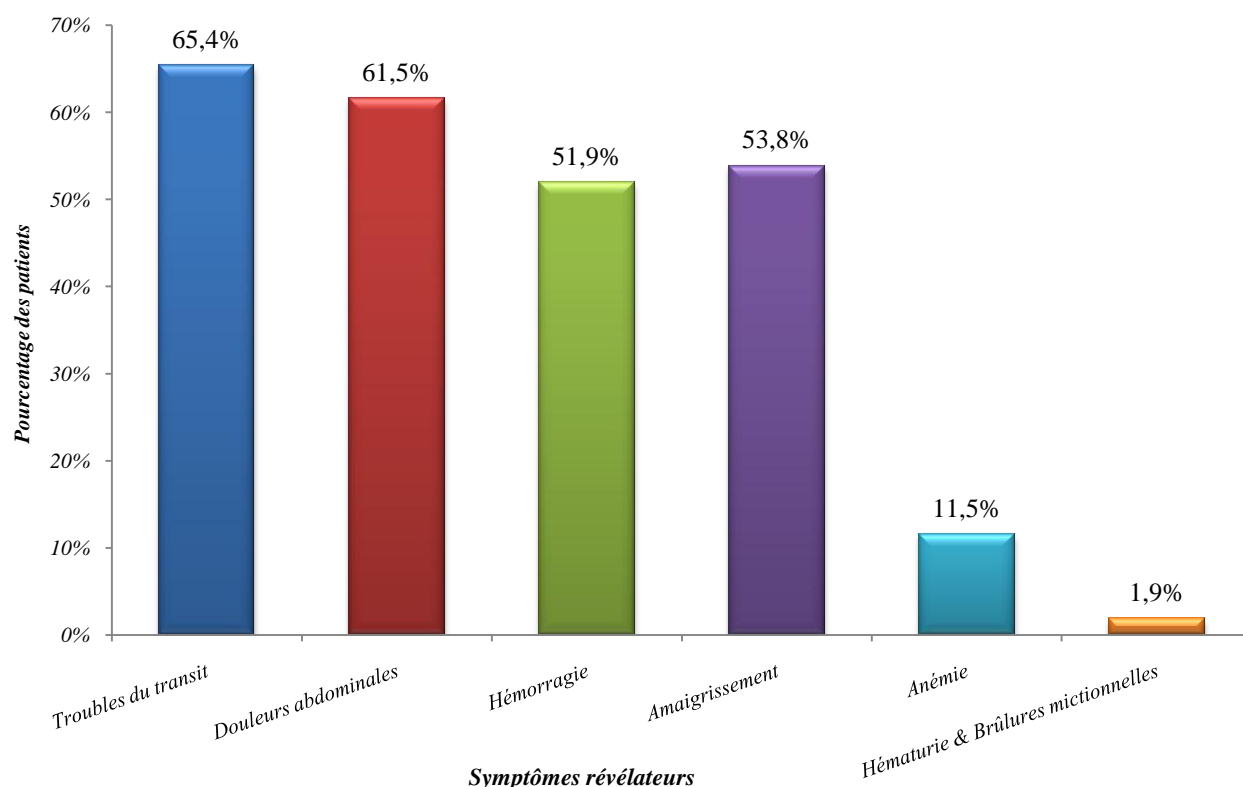


Fig. 36 : Les symptômes révélateurs

3.3.2. Délai Symptômes / Consultation

44,2% de nos patients n'ont consulté qu'après 06 mois.

Délai Symptômes / consultation (mois)	n	%
< 3	15	28.9
3-6	14	26.9
> 6	23	44.2
Total	52	100

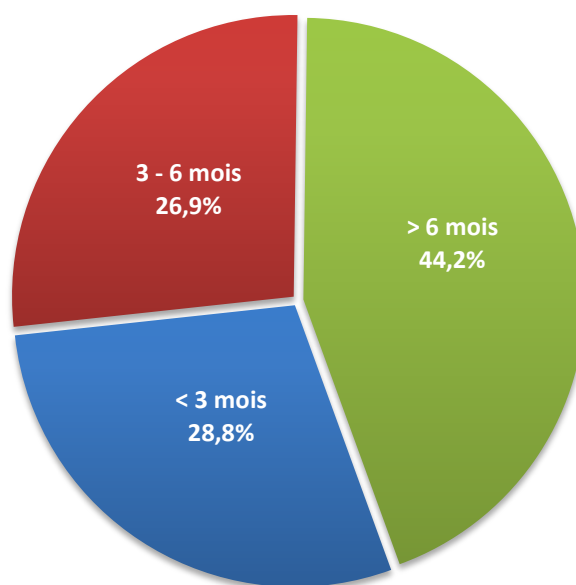


Fig. 37 : Délai Symptômes / Consultation

3.3.3. Délai diagnostic / Prise en charge

96,1% des patients ont été pris en charge dans un délai de moins de trois semaines.

Délai de prise en charge (Semaines)	n	%
0-3	50	96.1
6-9	2	3.8
Total	52	100

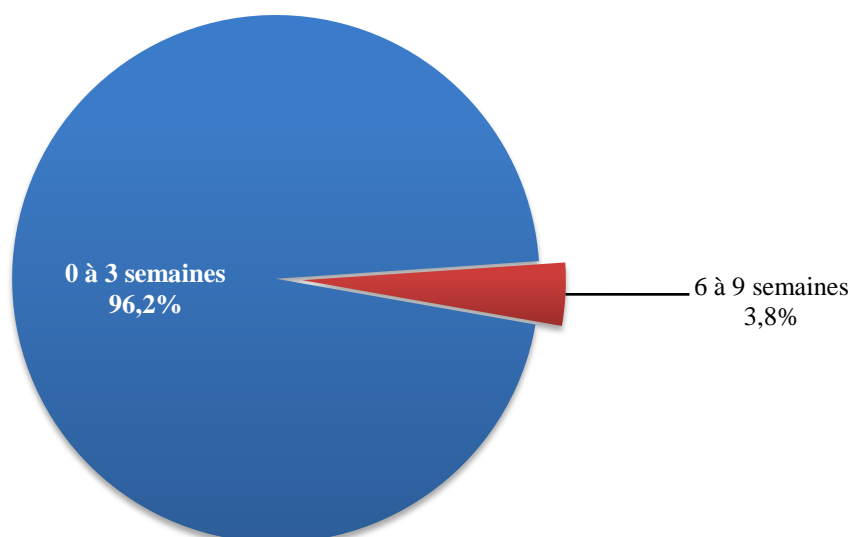


Fig. 38 : Délai Diagnostic / Prise en charge

3.4. Chirurgie

3.4.1. Conditions d'intervention chirurgicale

45% des patients soit 18 cas ont été opérés dans le cadre de l'urgence, les conditions d'intervention ont été détaillées dans le tableau suivant :

Conditions d'intervention	n	%
En Urgence	18	45
A Froid	22	55
Total	40	100

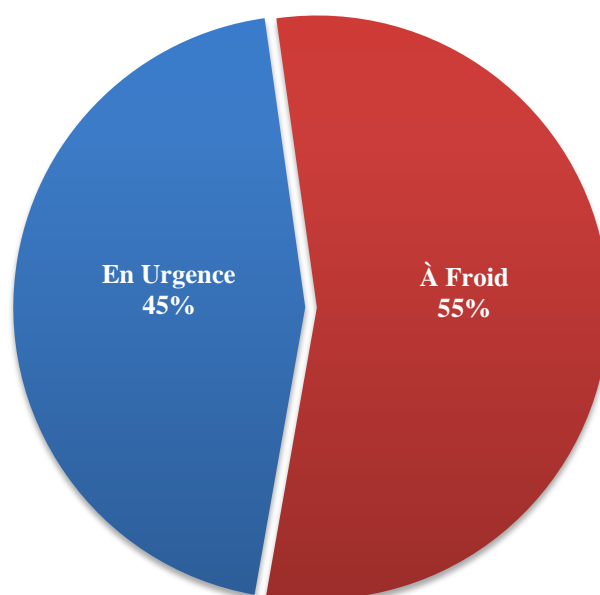


Fig. 39 : Conditions d'intervention

3.4.2. Lieu de chirurgie

Sur les 40 patients opérés, un taux de 67,5% a été effectué en milieu universitaire (CHU & EHS), le détail est rapporté sur le tableau suivant :

Lieu de chirurgie	n	%
CHU & EHS	27	67.5
Périphérie	13	32.5
Total	40	100

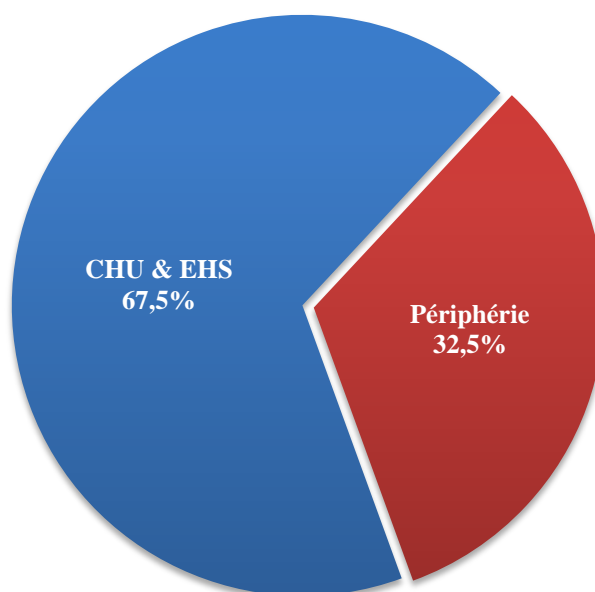


Fig. 40 : Lieu de chirurgie

3.4.3. Chirurgie de la Tumeur primitive

3.4.3.1. Nombre de patients opérés

Sur les 52 patients recrutés dans notre étude 40 patients ont bénéficié d'une chirurgie.

Chirurgie	n	%
Opérés	40	76.9
Non Opérés	12	23.1
Total	52	100

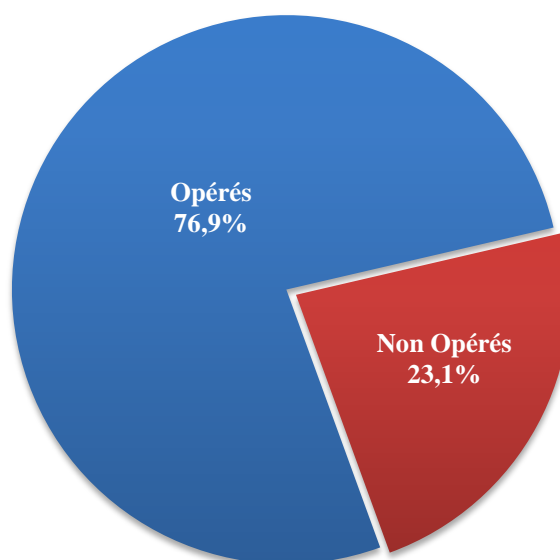


Fig. 41 : Nombre de patients opérés

3.4.3.2. Type de chirurgie

Le type de chirurgie pratiquée chez les patients inclus dans l'étude est rapporté dans le tableau suivant :

Type de chirurgie	n	%
Hémi colectomie droite (HDC)	7	13.5
Hémi colectomie gauche (HGG)	4	7.7
Résection colique Segmentaire (RCS)	7	13.5
Résection antérieure (RA)	7	13.5
Intervention de Hartmann	1	1.9
Amputation abdomino-périnéale (AAP)	8	15.4
Colostomie	5	9.6
Coloprotectomie	1	1.9
Non opéré	12	23.1
Total	52	100

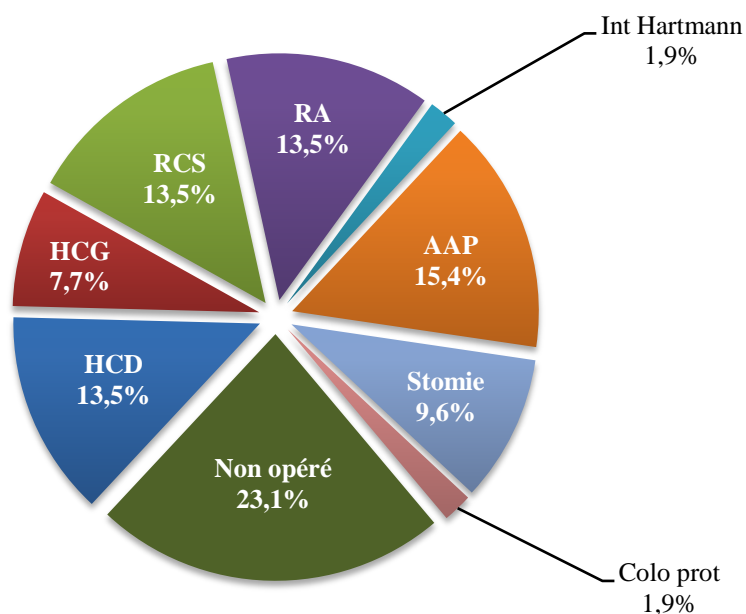


Fig. 42 : Type de chirurgie

3.4.3.3. Type de résection en fonction de la topographie de la tumeur

Sur les 52 malades inclus dans l'étude, 40 ont bénéficié d'une chirurgie dont 35 patients ont été opérés de leurs primitifs et 05 patients ont eu une simple colostomie.

12 patients n'ont pas été opérés.

Sur les 40 malades opérés 26 ont eu un geste carcinologique R0, 02 patients ont eu une chirurgie R1 (résidu microscopique) et 12 patients une résection type R2 (résidu macroscopique).

Le type de résection réalisé en fonction de la topographie de la tumeur chez les patients inclus dans l'étude est présenté dans le tableau suivant :

Type de Chirurgie	n	R0	R1	R2
Hémi colectomie droite (HCD)	7	4	1	2
Hémi colectomie gauche (HCG)	4	3	-	1
Résection colique Segmentaire (RCS)	7	6	-	1
Résection antérieure (RA)	7	6	-	1
Intervention de Hartmann	1	1	-	-
Amputation abdomino-périnéale (AAP)	8	6	1	1
Colostomie	5	-	-	5
Coloprotectomie	1	-	-	1
Non opéré	12	-	-	-
Total	52	26	2	12

R0 : Chirurgie Carcinologique

R1 : Résidu microscopique

R2 : Résidu macroscopique

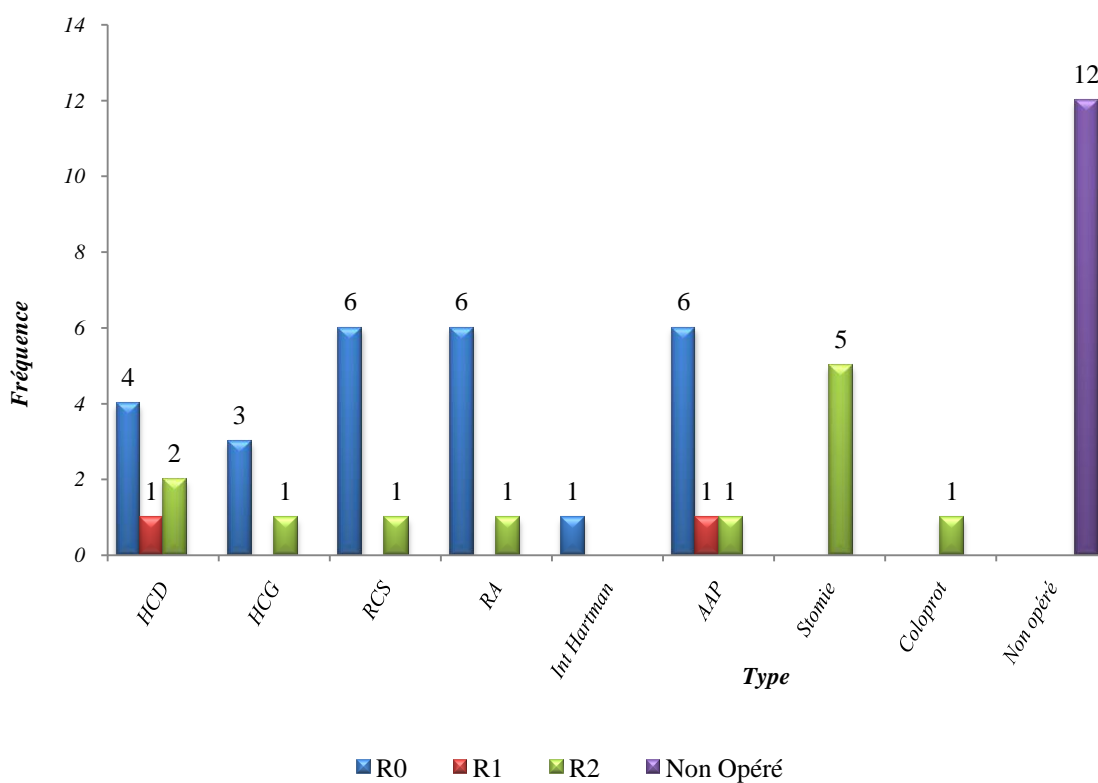


Fig. 43 : Type de résection en fonction de la topographie de la tumeur

3.5. Histologie

3.5.1. Histologie de la tumeur primitive

La répartition selon le grading histologique de l'OMS 2010 (Annexe 3) est détaillée dans le tableau suivant :

Histologie	n	%
Adénocarcinome bien différencié [G1] ; (ADK bien ≠)	24	46.1
Adénocarcinome moyennement différencié [G2] ;(ADK Moy ≠)	18	34.6
Adénocarcinome peu différencié [G3] ; (ADK peu≠)	3	5.8
Adénocarcinome Mucineux (ADK M)	4	7.7
Adénocarcinome à cellules en Bague à chaton (ADK B à C)	3	5.8
Total	52	100

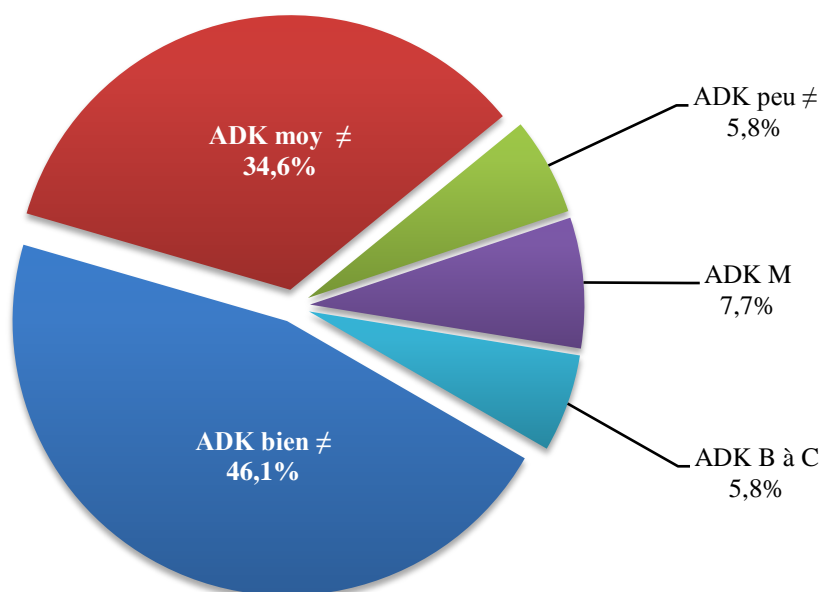


Fig. 44 : Histologie de la tumeur primitive

3.5.2. Histologie de la tumeur primitive selon le sexe

Sur les 52 patients inclus dans l'étude, l'aspect histologique le plus fréquent selon le sexe est : l'adénocarcinome bien différencié 14 hommes (26,9%) et 10 femmes (19,2%), vient ensuite l'adénocarcinome moyennement différencié : 12 hommes (23,1%) et 06 femmes (11,5%).

L'aspect histologique de la tumeur primitive selon le sexe : Homme / Femme et rapportée dans le tableau suivant :

Histologie	Hommes (n)	%	Femmes (n)	%
Adénocarcinome bien différencié [G1]	14	26.9	10	19.2
Adénocarcinome moyennement différencié [G2]	12	23.1	6	11.5
Adénocarcinome peu différencié [G3]	1	1.9	2	3.8
Adénocarcinome Mucineux	1	1.9	3	5.8
Adénocarcinome à cellules en Bague à chaton	2	3.8	1	1.9
Total	30	57.7	22	42.3

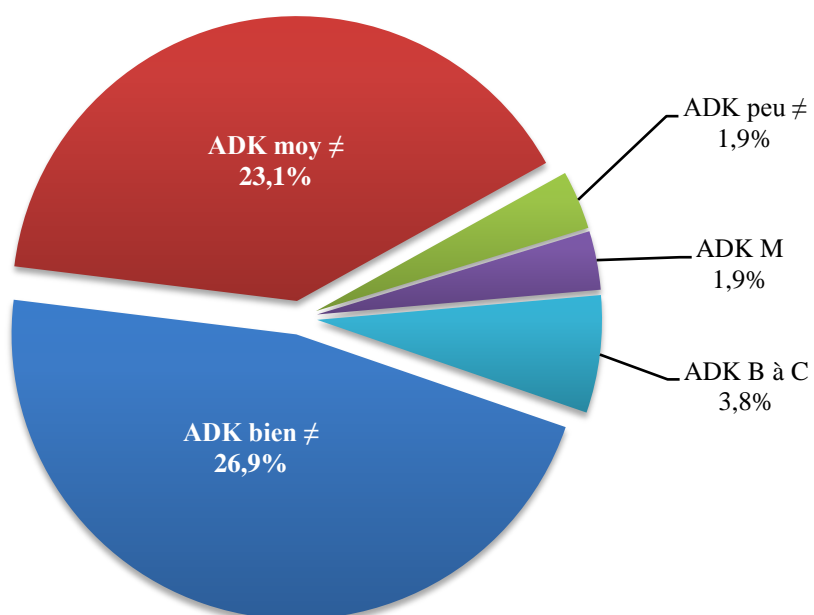


Fig. 45 : Histologie de la tumeur primitive chez l'homme

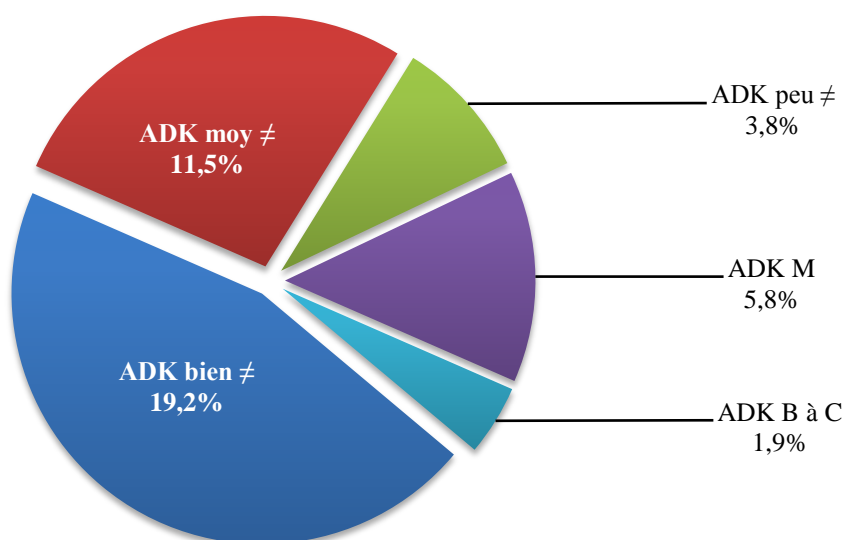


Fig. 46 : Histologie de la tumeur primitive chez la femme

3.5.3. Histologie de la tumeur primitive chez l'homme selon la tranche d'âge

L'histologie de la tumeur primitive chez l'homme selon l'âge par tranches de 10 ans est détaillée dans le tableau suivant :

	Tranches d'Âge						Total	%
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79		
Adénocarcinome bien différencié [G1]	-	2	1	7	4	-	14	26.9
Adénocarcinome moyennement différencié [G2]	1	1	2	-	6	2	12	23.1
Adénocarcinome peu différencié [G3]	-	1	-	-	-	-	1	1.9
Adénocarcinome Mucineux	-	-	1	-	-	-	1	1.9
Adénocarcinome à cellules en Bague à chaton	-	-	-	2	-	-	2	3.8
Hommes (n= 30)	1	4	4	9	10	2	30	57.7

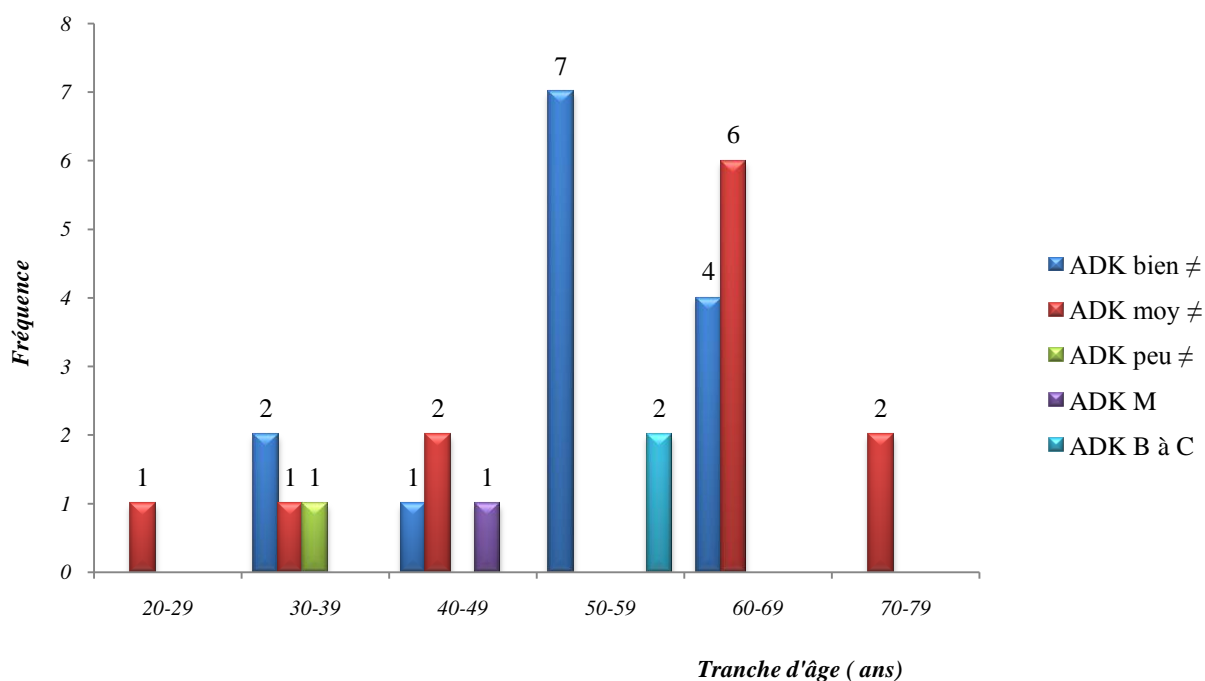


Fig. 47 : Histologie de la TP chez l'homme selon l'âge par tranche de 10 ans

3.5.4. Histologie de la tumeur primitive chez la femme selon la tranche d'âge

L'histologie de la tumeur primitive chez la femme selon l'âge par tranches de 10 ans est détaillée dans le tableau suivant :

	Tranches d'Âge						Total	%
	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79		
Adénocarcinome bien différencié [G1]	1	2	4	2	1	-	10	19.2
Adénocarcinome moyennement différencié [G2]	1	1	2	1	1	-	6	11.5
Adénocarcinome peu différencié [G3]	2	-	-	-	-	-	2	3.8
Adénocarcinome Mucineux	-	1	-	1	1	-	3	5.8
Adénocarcinome à cellules en Bague à chaton	-	1	-	-	-	-	1	1.9
Femmes (n=22)	4	5	6	4	3	-	22	42.3

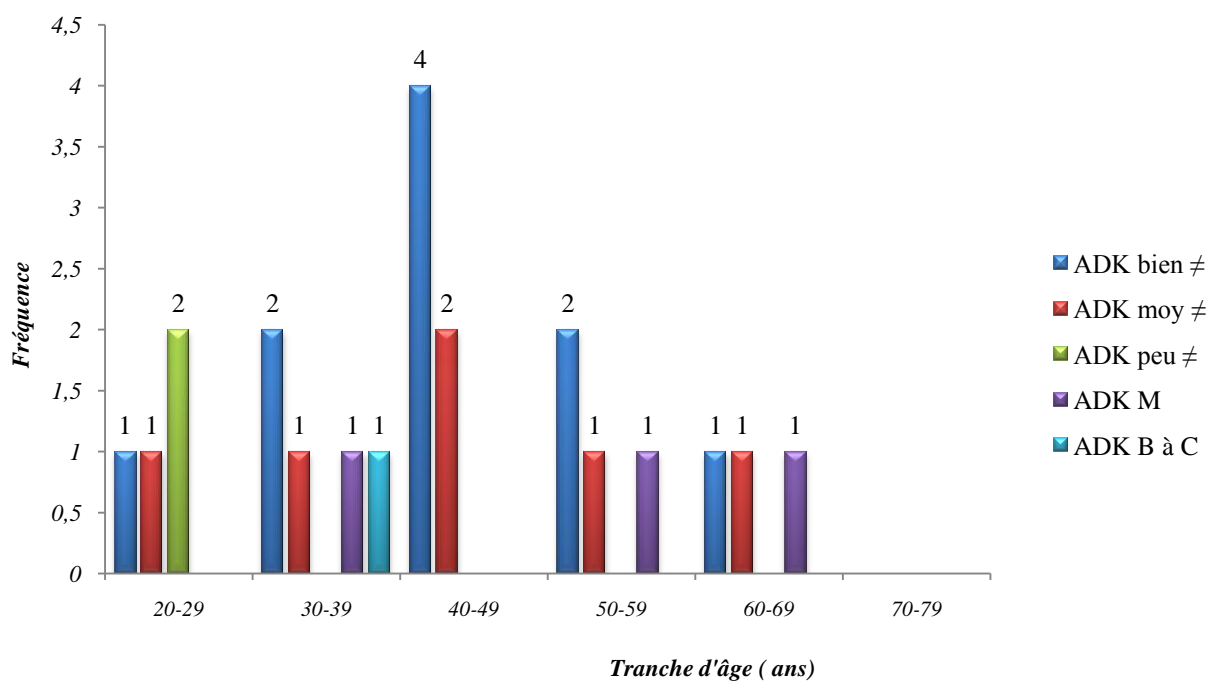


Fig. 48 : Histologie de la TP chez la femme selon l'âge par tranche de 10 ans

3.6. Nombre de ganglions examinés (curage ganglionnaire)

L'étude anatomopathologique est faite sur les pièces opératoires des 35 patients opérés de leurs tumeurs primitives.

A noter que sur les 52 patients recrutés :

- * 05 malades ont eu une Stomie
- * 12 malades n'ont pas été opérés

Le nombre de ganglions examinés à l'étude anatomopathologie des pièces opératoires est regroupé dans le tableau ci- après :

Nombre de Ganglions	n	%
≥ 12	18	34.6
< 12	17	32.7
Non précisé	17	32.7
Total	52	100

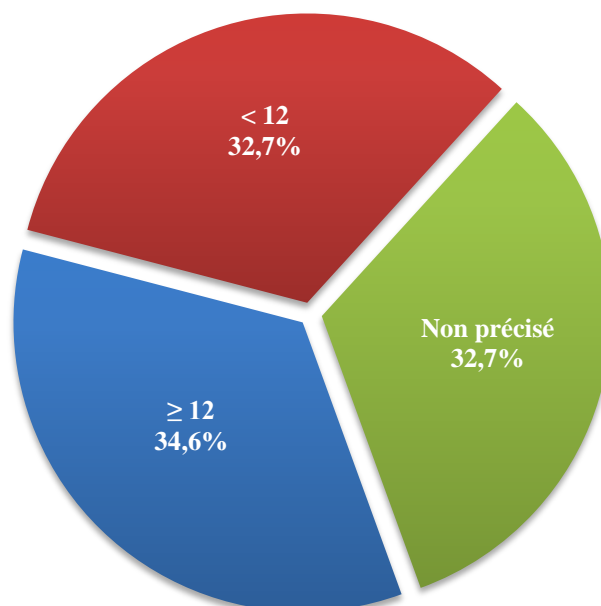


Fig. 49 : Nombre de ganglions examinés (curage ganglionnaire)

3.7. Nombre de ganglions prélevés selon le lieu de la chirurgie

Nombre de Ganglions	Lieu de la chirurgie	n	%
≥ 12	CHU & EHS	11	21.2
	Périphérie	4	7.7
< 12	CHU & EHS	13	25.0
	Périphérie	7	13.5
Non précisé		17	32.7
Total		52	100

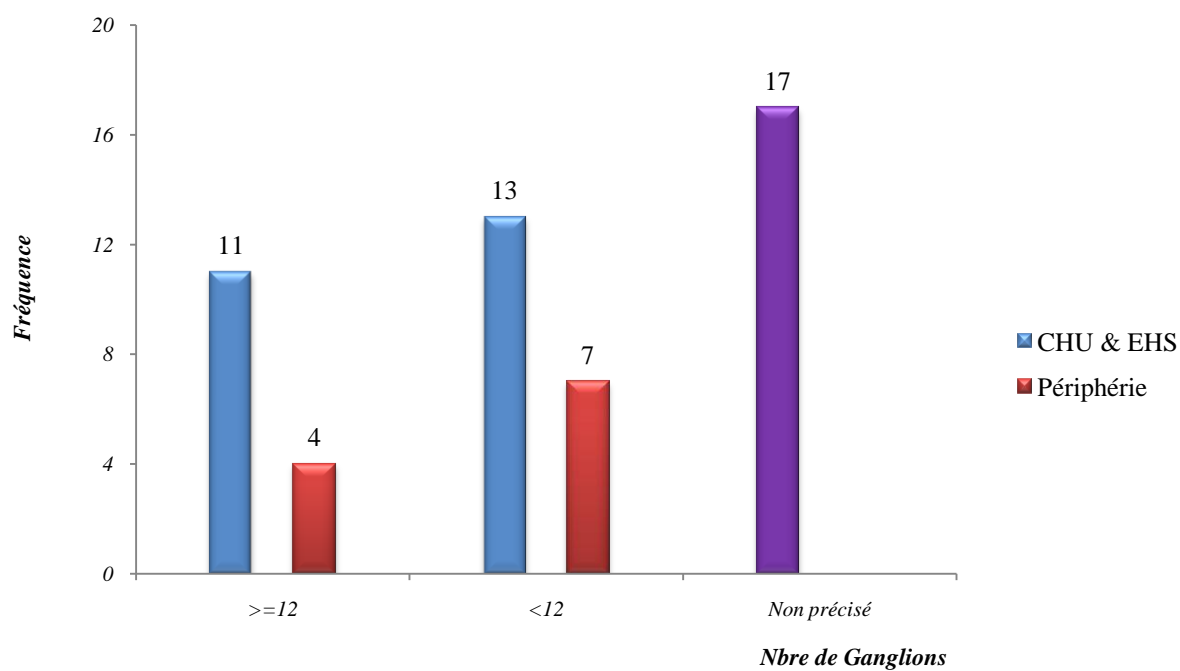


Fig. 50 : Nombre de ganglions prélevés selon le lieu de la chirurgie

3.8. Statut PT

Plus de trois quarts (3/4) des 35 patients opérés de leurs primitifs, dans notre étude ont un statut PT3 au moment du diagnostic.

Rappelons que sur les 52 patients recrutés 17 patients n'ont pas été opérés du primitif. (12 non opérés et 05 colostomisés).

Statut	n	%
TX	17	32.7
PT2	1	1.9
PT3	27	51.9
PT4	7	13.5

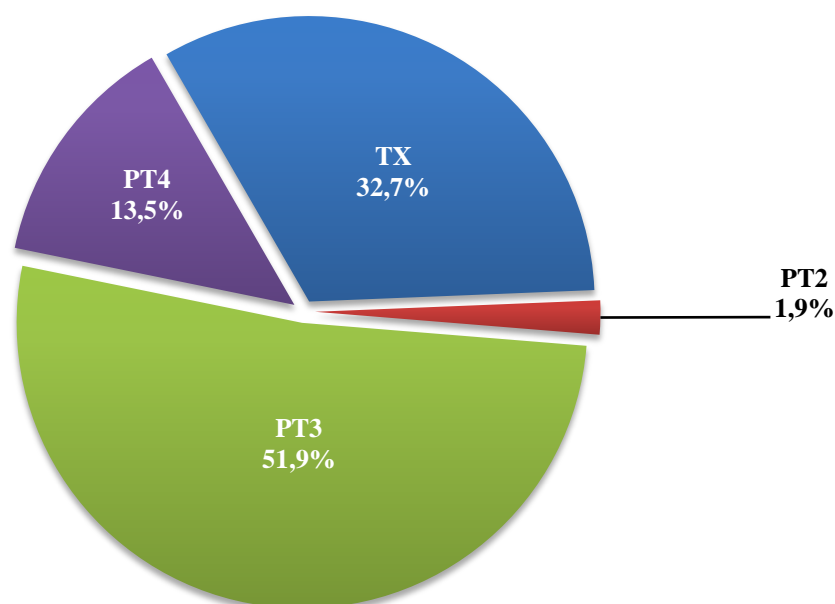


Fig. 51 : Statut PT

3.9. Statut PN

Notre classification a été effectuée selon la classification TNM 2009 (Annexe2).

*Rappelons que 17 patients n'ont pas bénéficié d'un curage
(12 non opérés et 05 colostomies).*

Statut	n	%
PNX	17	32.7
PN0	5	9.6
PN1	16	30.8
PN2	14	26.9

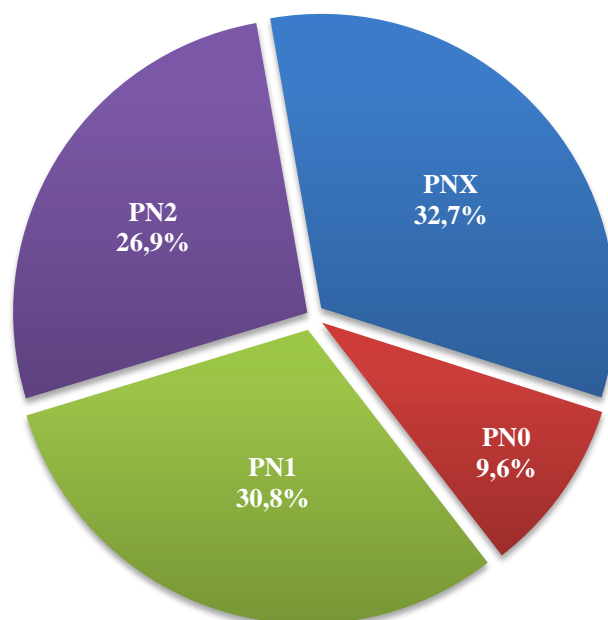


Fig. 52 : Statut PN

3.10. Résidu tumoral

Sur les 52 patients inclus dans notre étude 40 patients ont été opérés.

L'absence ou la présence de résidu tumoral est représenté sur le Tableau suivant :

Type de résidu	n	%
R0	26	65%
R1	2	5%
R2	12	30%

R0 : Chirurgie Carcinologique

R1 : Résidu microscopique

R2 : Résidu macroscopique

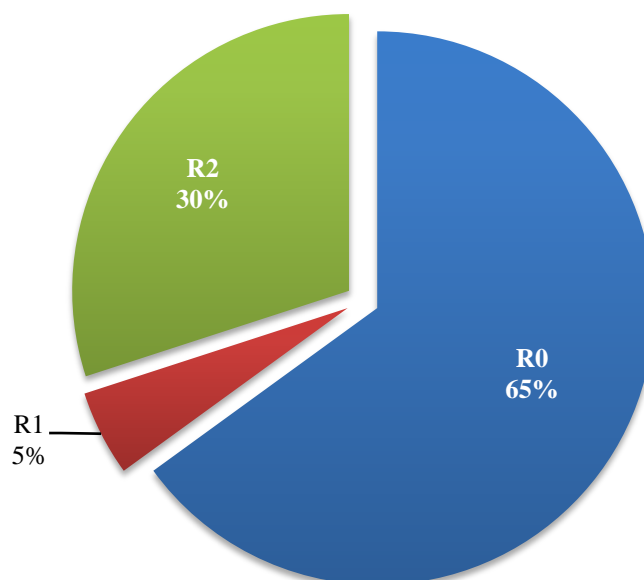


Fig. 53 : Le résidu tumoral

3.11. Métastases

3.11.1. Sites métastatiques

La localisation secondaire la plus fréquente est le foie suivi des ganglions, le péritoine, le poumon, puis l'os et enfin l'ovaire.

La répartition est détaillée dans le tableau ci-après :

Site métastatique	n	%
Foie	36	38.3
Poumons	15	16
Ganglions	19	20.2
Péritoine	17	18.1
Os	4	4.3
Ovaires	3	3.2

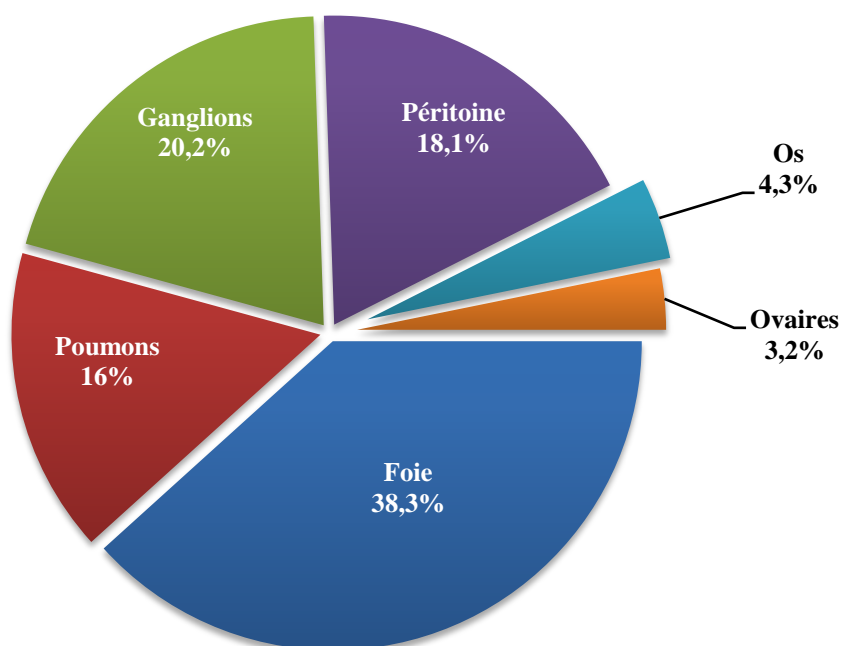


Fig. 54 : Les Sites métastatiques

3.11.2. Caractère synchrone ou métachrone des métastases

La répartition des métastases et le pourcentage selon leur caractère synchrone ou métachrone est représenté dans le tableau suivant :

	n	%
Métastases Synchrones	44	84.6
Métastases Métachrones	8	15.4
Total	52	100

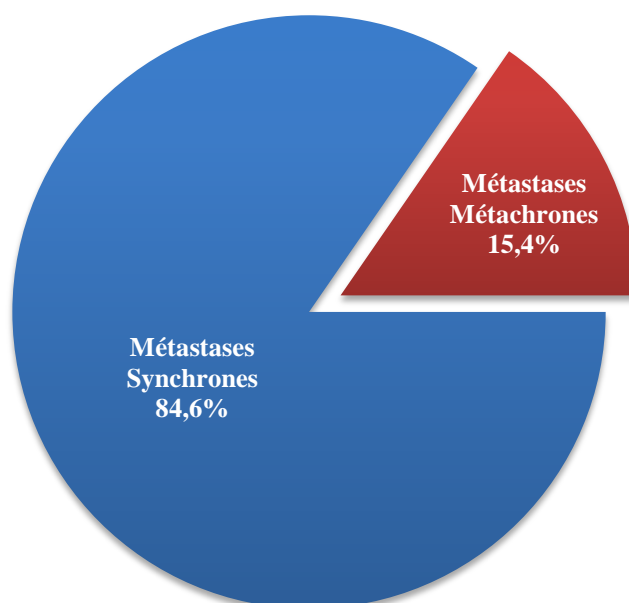


Fig. 55 : Le caractère synchrone ou métachrone des métastases

3.11.3. Caractère synchrone/métachrone des métastases en fonction de la tumeur primitive

La répartition du caractère synchrones / métachrone des métastases en fonction de la tumeur primitive est détaillée dans le tableau et le graphe ci-dessous :

	Côlon	Rectum	Côlon & Rectum
Synchrone	21	22	1
Métachrone	4	4	-
Total	25	26	1

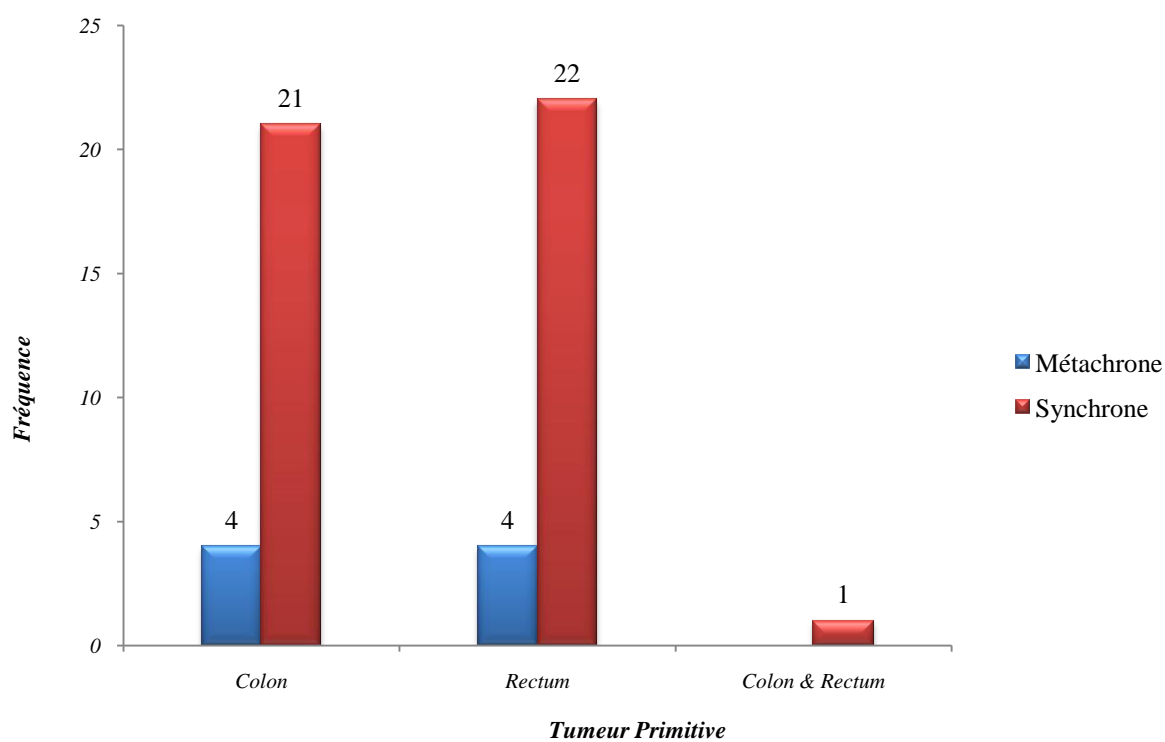


Fig. 56 : Caractères synchrone/métachrone des métastases en fonction de la tumeur primitive

3.11.4. Caractère synchrone/métachrone des métastases hépatiques en fonction de la tumeur primitive

Sur les 36 malades ayant des métastases hépatiques, 33 sont synchrones et 03 sont métachrones.

Sur les 33 cas de métastases hépatiques synchrones 14 patients ont une localisation primitive colique et 19 une localisation rectale

Sur les 03 cas de métastases hépatiques métachrones 02 patients ont une localisation primitive colique et 01 patient a une localisation rectale.

	Côlon	Rectum
Synchrone	14	19
Métachrone	2	1
Total	16	20

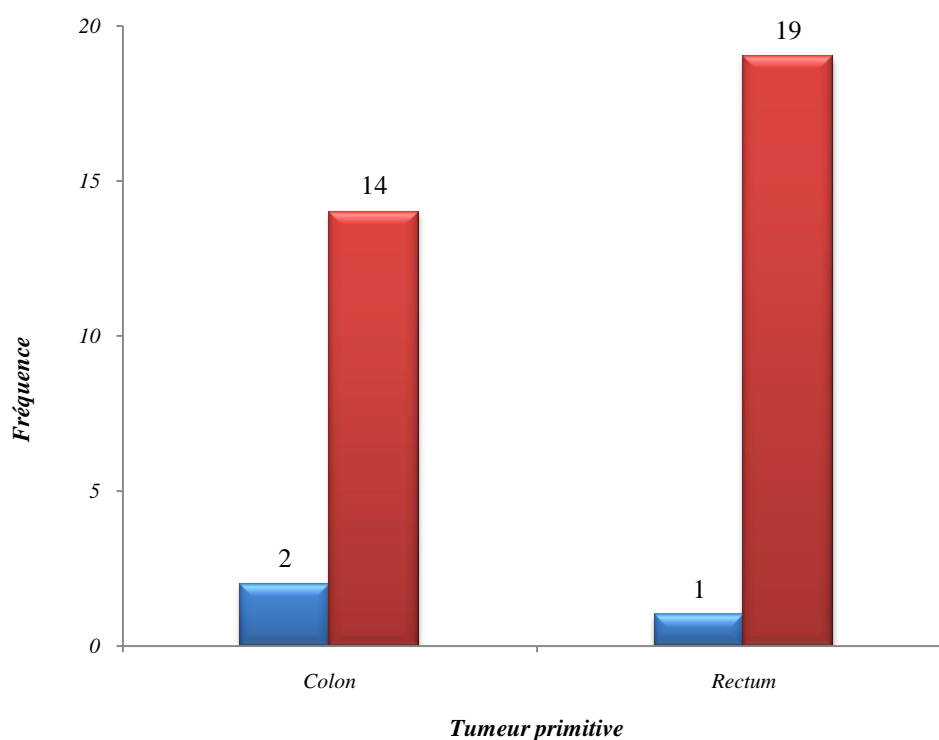


Fig. 57 : Caractères synchrone / métachrone des métastases hépatiques en fonction de la tumeur primitive

3.11.5. Délai de récurrence chez les patients porteurs de métastases métachrones :

05 patients ont récidivé dans la première année à partir de la fin du traitement de la tumeur primitive.

02 malades ont récidivé à 01 année et à 15 mois de rémission, respectivement.

01 malade a récidivé après 03 ans de rémission.

Délai de récurrence (mois)	Siège de la tumeur	Nombre de patients
06 < délai < 09	Colon droit	1
	Bas rectum	2
09	Colon gauche	1
10	Colon Sigmoidé	1
15	Haut rectum	1
12	Colon transverse	1
36 mois	Bas rectum	1

3.11.6. Nombre de patients par nombre de localisations métastatiques

Le nombre de localisations métastatiques par patient varie de 1 à 4 localisations.

Le tableau suivant rapporte le nombre de patients par le nombre de localisations métastatiques.

Nombre de localisations secondaires	Nombre de Patients	%
1	23	44
2	19	37
3	8	15
4	2	4

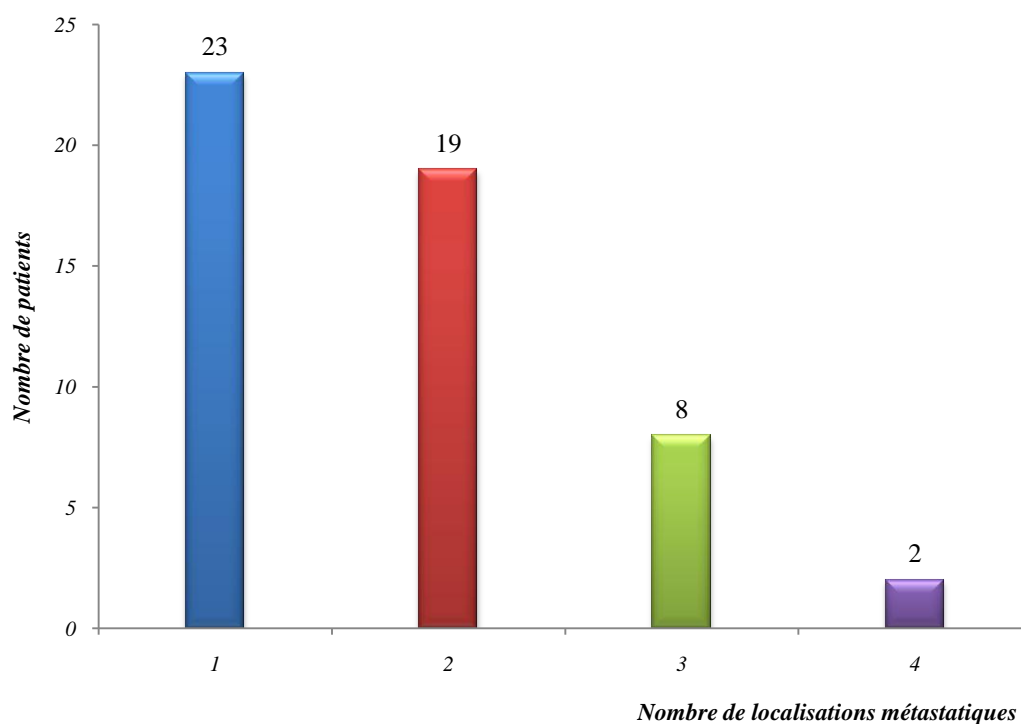


Fig. 58 : Nombre de patients par nombre de localisations métastatiques

3.12. Traitement antérieur

3.12.1. Chimiothérapie adjuvante

Sur les 52 patients inclus dans l'étude, 05 patients des 08 porteurs de métastases métachrones ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante avant de récidiver.

Les protocoles utilisés en adjuvant étaient : Xelox ou Xeloda en monothérapie.

	n	%
C.T. Adjuvante	5	10

3.12.2. Association de la radio chimiothérapie

Sur les 52 patients de notre étude, 04 patients ont reçu la radio-chimiothérapie en néo adjuvant.

	n	%
RT.CT - néo adjuvante	4	8

3.13. Dosage des marqueurs tumoraux

Tous les patients inclus dans notre étude ont eu, au moment de l'inclusion (diagnostic), un dosage sanguin des marqueurs tumoraux (ACE et CA 19-9).

L'ACE était élevé chez 29 patients soit 56% et le CA 19-9 était élevé chez 24 patients soit 46%.

		n	%
ACE	élevés	29	56
	normaux	23	44
CA 19-9	élevés	24	46
	normaux	28	54

3.14. Traitement

3.14.1. Nombre de cures

Les 52 patients que nous avons inclus dans l'étude ont reçu un total de 331 cures, dont une moyenne de 06 cures de traitement avec des extrêmes de 01 à 16 cures.

3.14.2. Évaluation de la réponse thérapeutique

Sur les 52 malades inclus dans l'étude, l'évaluation a pu être effectuée chez 47 patients, 05 patients n'ont pas pu être évalués :

- * Un patient a été perdu de vue après une cure,
- * 03 patients sont décédés suite à la toxicité grade 4 (diarrhée grade 4 ayant engendré une insuffisance rénale aigüe et une aplasie) de la chimiothérapie dont un après la 2^e cure et deux après la 1^e cure,
- * 01 patient est décédé d'une embolie pulmonaire après la 3^e cure.

Les réponses ont été évaluées selon les critères de l'OMS (Annexe 5). Les résultats d'évaluation sont rapportés sur le tableau suivant :

	n	%
Réponse complète (RC)	5	11
Réponse partielle (RP)	23	49
Maladie Stable (MS)	8	17
Maladie en progression (MP)	11	23
Total	47	100

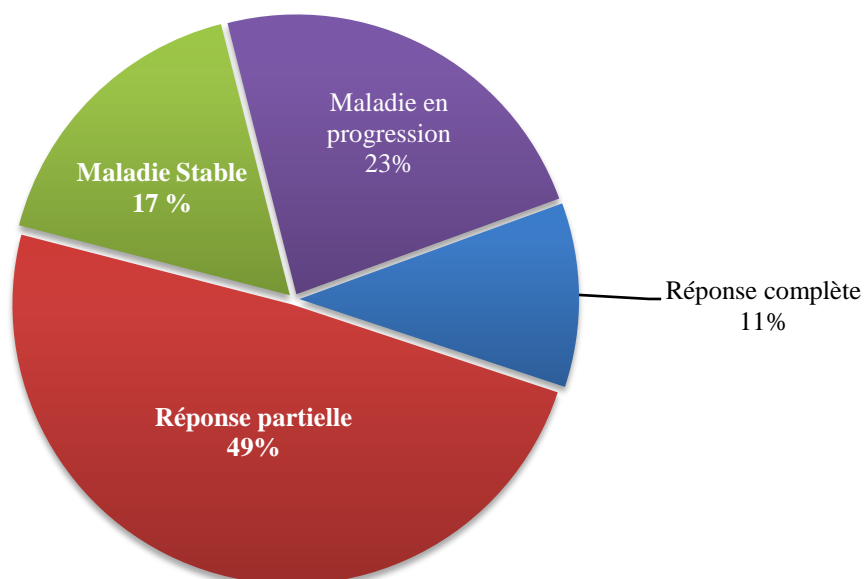


Fig. 59 : Évaluation de la réponse thérapeutique

3.14.2.1. Les réponses objectives (RO)

La réponse objective représente la somme des réponses partielles et des réponses complètes (**RO = RC + RP**).

La réponse objective a été obtenue chez 28 patients soit 59,6%.

Le détail des réponses est regroupé sur le tableau suivant :

	n	%
Réponses Objectives (RO=RC+RP)	28	59.6
Maladie stable (MS)	8	17
Maladie en progression (MP)	11	23.4
Total	47	100

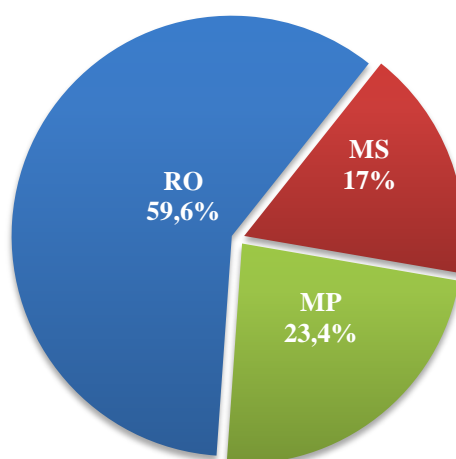


Fig. 60 : Les réponses objectives (RO)

3.14.2.2. Le contrôle Tumoral (CT)

Le contrôle tumoral est la somme des réponses complètes, des réponses partielles et des maladies stables (CT= RC+ RP+ MS).

Dans notre étude, sur les 47 cas évaluables, nous avons obtenu un contrôle tumoral chez 36 patients soit 76,6%.

La répartition des patients en fonction du contrôle tumoral est représentée sur le tableau et (Figure 61) suivants :

	n	%
Control tumoral (CT=RC+RP+MS)	36	76.6
Maladie en progression (MP)	11	23.4
Total	47	100

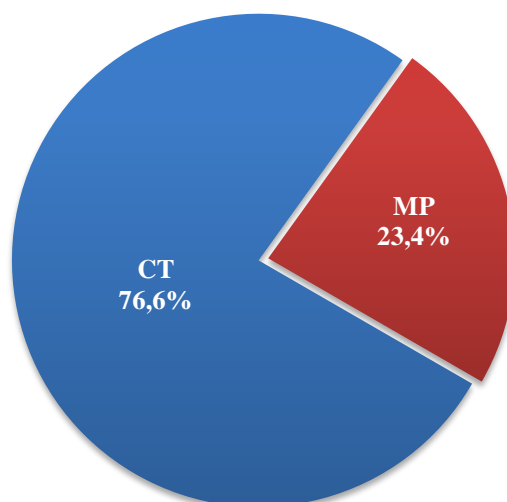


Fig. 61 : Le contrôle Tumoral (CT)

3.14.3. Évaluation de la réponse clinique

Amélioration du PS chez 30 patients (20 du PS1 à PS0 et 10 du PS2 à PS1)

Amélioration de l'appétit et prise de poids chez 25 patients

Réduction de l'utilisation des antalgiques chez 17 patients

3.14.4. Évolution des marqueurs Tumoraux (ACE et CA 19-9)

L'évolution des marqueurs tumoraux après chimiothérapie des 47 patients inclus dans l'étude à l'admission et après 04 cures de chimiothérapie est représentée sur le tableau suivant :

		Avant		Après	
		n	%	n	%
ACE	élevés	25	53	12	26
	normaux	22	47	35	74
CA 19-9	élevés	22	47	12	26
	normaux	25	53	35	74

Nous avons noté des dosages élevés des ACE (53%) et des CA 19-9 (47%); après chimiothérapie et évaluation, les résultats constatés sont les suivants :

- * 13 patients soit (27%) ont eu une normalisation des ACE,
- * 10 patients soit (21%) ont eu une normalisation des CA 19-9.

3.14.5. Chirurgie après traitement

Sur les 47 patients évaluables de l'étude, on a noté que 28 patients (59,6%) avaient une réponse objective, 15 patients (32%) ont été jugés opérables sur l'imagerie.

3.14.6. Chimiothérapie après chirurgie

- * 03 patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante type Xelox.
- * 02 patients ont progressé 06 et 09 mois après fin de l'adjuvant, 01 patient a progressé pendant la chimiothérapie adjuvante.

3.14.7. Radiothérapie après chirurgie

Un patient a reçu une radiothérapie sur le pelvis en adjuvant après disparition des métastases hépatiques. Ce patient est toujours en rémission

3.15. Évaluation de la toxicité de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée

3.15.1. Adaptation des doses de la Capécitabine & de l'Irinotécan

		n	%
Adaptation des doses de la Capécitabine	50%	2	0.6
	75%	15	4.5
	100%	314	94.9

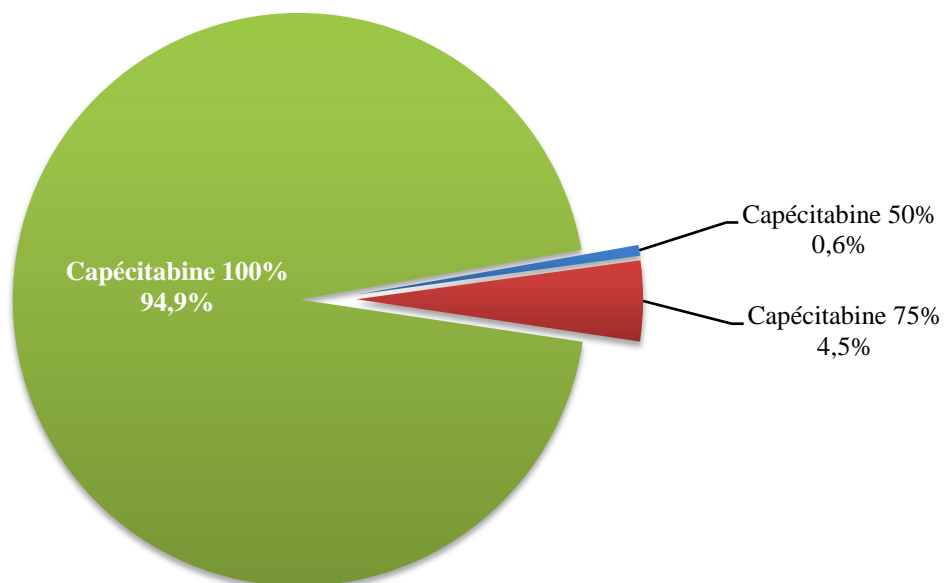


Fig. 62 : Adaptation des doses de la Capécitabine

		n	%
Adaptation des doses de l'Irinotécan	75%	79	23.9
	100%	252	76.1

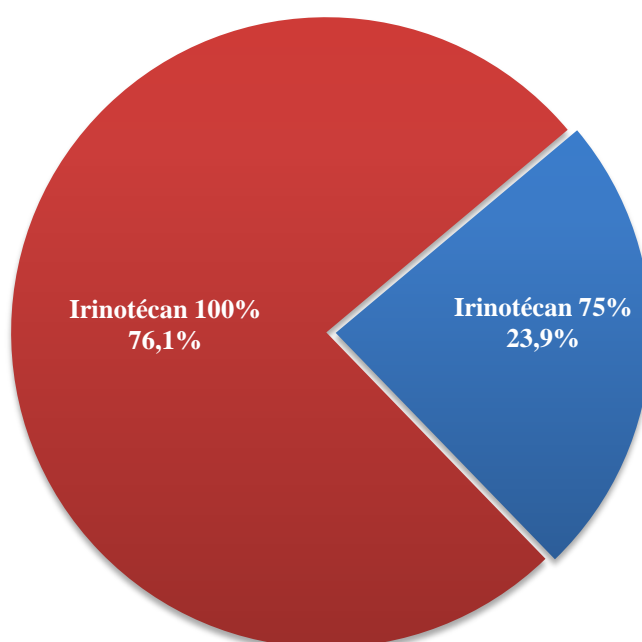


Fig. 63 : Adaptation des doses de l'Irinotécan

3.15.2. Toxicité liée à la chimiothérapie

La toxicité a été évaluée par rapport aux 331 cures de chimiothérapie administrées. Nous avons deux toxicités : la toxicité liée à la chimiothérapie et la toxicité liée au Bévécizumab.

L'évaluation des effets secondaires de la toxicité a été effectuée selon les critères du CTC/NCI (Annexe 4).

3.15.2.1. Toxicité Hématologique

3.15.2.1.1. Neutropénie

Sur les 331 cures administrées, la neutropénie a été notée 180 fois, soit un taux de 54 %.

La répartition selon les grades de l'OMS est détaillée sur le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	105	68	5	2	180
%	31.7	20.5	1.5	0.6	54

3.15.2.1.2. L'Anémie

Sur les 331 cures administrées l'anémie tout grade confondu a été notée 269 fois soit 81,3%.

La répartition de l'Anémie selon les grades de l'OMS est représentée sur le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	221	43	5	-	269
%	66.8	13.0	1.5	-	81.3

3.15.2.1.3. Thrombopénie

Sur les 331 cures administrées la thrombopénie tous grades confondus a été notée 61 fois soit 18,4%.

La répartition de l'Anémie selon les grades de l'OMS est représentée sur le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	42	18	1	-	61
%	12.7	5.4	0.3	-	18.4

3.15.2.2. Toxicité digestive

La toxicité digestive est représentée principalement par les nausées ; les vomissements, la diarrhée et la mucite (ou Stomatite).

3.15.2.2.1. Nausées

Sur les 331 cures administrées, les nausées ont été notées 197 fois soit 59,5%

La répartition selon le grading de l’OMS est représentée dans le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	116	78	3	-	197
%	35.0	23.6	0.9	-	59.5

3.15.2.2.2. Vomissements

Sur les 331 cures administrées, les vomissements ont été notés 210 fois soit 63,4%.

La répartition selon le grading de l’OMS est représentée dans le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	123	82	5	-	210
%	37.2	24.8	1.5	-	63.4

3.15.2.2.3. Diarrhée

Sur les 331 cures administrées, la diarrhée a été notée 249 fois soit 75,2%

La répartition selon le grading de l’OMS est représentée dans le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	91	130	23	5	249
%	27.5	39.3	6.9	1.5	75.2

3.15.2.2.4. Mucite (ou stomatite)

Sur les 331 cures administrées, la mucite a été notée 117 fois soit 35,3%

La répartition selon le grading de l’OMS est représentée dans le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	84	30	3	-	117
%	25.4	9.1	0.9	-	35.3

3.15.2.3. Toxicité cutanée

3.15.2.3.1. Syndrome main pied

Sur les 331 cures administrées, le syndrome main pied a été observé 193 fois soit 58,3%.

La répartition selon le grading de l’OMS est représentée dans le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	91	92	10	-	193
%	27.5	27.8	3.0	-	58.3

3.15.2.3.2. Syndrome cholinergique

Le syndrome cholinergique est représenté essentiellement par des larmoiements ; des crampes, et la diarrhée précoce.

Le syndrome cholinergique a été observé chez 38 patients sur les 52 patients recrutés dans notre étude soit 73,1%.

Sur les 331 cures administrées, on a enregistré :

- * 34 cas de larmoiement soit 10,3%
- * 38 cas de crampes soit 11,5%
- * 08 cas de diarrhée précoce soit 2,4%

La répartition selon le grading de l'OMS est représentée dans le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	%
Larmoiement	16	16	2	-	34	10.3
Crampes	4	26	8	-	38	11.5
Diarrhée précoce	05	03	-	-	8	2.4

3.15.2.4. Autres toxicités liées à la chimiothérapie

Les autres toxicités sont l'alopecie, les réactions allergiques, l'asthénie et l'insuffisance rénale.

Les 02 réactions allergiques sont en rapport avec la perfusion de l'**Irinotécan**.

	Grade1		Grade2		Grade3		Grade4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Alopecie	56	16.9	52	15.7	7	2.1	-	-	115	34.7
Asthénie	89	26.9	96	29	24	7.3	-	-	209	63.1
Allergie	1	0.3	1	0.3	-	-	-	-	2	0.6
Insuffisance rénale	-	-	-	-	-	-	3	0.9	3	0.9

3.15.2.5. Toxicités sévères liées à la chimiothérapie

Les toxicités **Grade3** et **Grade 4** sont résumées dans le tableau ci après :

Type de Toxicité		n	%
Toxicité hématologique	Neutropénie	7	2.1
	Anémie	5	1.5
	Thrombopénie	1	0.3
Toxicité digestive	Nausées	3	0.9
	Vomissements	5	1.5
	Diarrhée	28	8.5
	Mucite (stomatite)	3	0.9
Toxicité cutanée	Syndrome mains pieds	10	3.0
Syndrome cholinergique	Larmoiement	2	0.6
	Crampes	2	0.6
	Diarrhée précoce	-	-
Autres toxicités	Alopécie	7	2.1
	Asthénie	24	7.3
	Allergie	-	-
	Insuffisance rénale	3	0.9

La toxicité liée à la chimiothérapie de grade3 a été jugulée sans difficulté soit par traitement en ambulatoire soit à l'hôpital (hospitalisation de 05 patients pour transfusion et/ou antibiothérapie et/ou réhydratation).

Au début du recrutement, la survenue de toxicités grade 04 (aplasie, insuffisance rénale aigue) léthales pour 03 patients, a justifié un réajustement des doses de l'Irinotecan.

3.15.3. Toxicité liée au Bévacicumab

La toxicité du Bévacicumab est différente de la toxicité habituelle de la chimiothérapie. Il s'agit essentiellement d'hémorragies, d'hypertension artérielle, de toxicité rénale (protéinurie) et de maladie thromboembolique.

Les critères du NCI/CTC ont été utilisés pour la cotation de ces effets secondaires liés au Bévacicumab.

Les différentes toxicités ont été évaluées et rapportées aux 331 cures administrées.

L'ensemble des toxicités ont été réversibles sauf pour 01 patient qui est décédé après la 3^e cure d'une embolie pulmonaire (Grade 5).

3.15.3.1. Hémorragies

Il s'agit essentiellement d'épistaxis et rarement de rectorragies, gingivorragies et d'hématémèse.

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Épistaxis	40	12.1	19	5.7	-	-	-	-	59	17.8
Gingivorragies	16	4.8	-	-	-	-	-	-	16	4.8
Rectorragies	19	5.7	4	1.2	-	-	-	-	23	6.9
Hématémèse	1	0.3	-	-	-	-	-	-	1	0.3

3.15.3.2. Hypertension artérielle (HTA)

Sur les 52 patients inclus dans notre étude 07 patients soit 13,5% avaient des antécédents d'HTA, équilibrées sous traitement médical.

Des augmentations de tension (Pic HTA) ont été notées 60 fois soit 18,1% des 331 cures administrées dont 02 de Grade 3 qui ont été équilibrés sous traitement médical et n'ont pas obligé l'arrêt du traitement par Bevacizumab.

L'hypertension artérielle évaluée selon les critères du CTC/NCI est présentée dans le tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
n	38	20	2	-	60
%	11.5	6	0.6	-	18.1

3.15.3.3. Protéinurie

Recherchée systématiquement avant chaque perfusion de Bévacicumab la protéinurie est notée 67 fois sur les 331 cycles administrés.

La protéinurie évaluée selon les critères du CTC/NCI est rapportée dans le tableau suivant :

	Grade 1 (Traces/+)	Grade 2 (++/+++)	Grade 3 (++++)	Grade 4 (Syndrome néphrotique)	Total
N	62	5	-	-	67
%	18.5	1.5	-	-	20.2

3.15.3.4. Autres Toxicités liées au Bévacicumab

Les différentes autres toxicités liées au Bévacicumab ont été évaluées et rapportées aux 331 cures administrées.

Ces toxicités sont représentées sur le Tableau suivant :

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Allergie	12	1	-	-	13
Cutanée	32	27	2	-	61
Thrombose	1	-	-	1	2

3.16. Chimiothérapie de 2^e Ligne

Après progression, 17 patients ont reçu une chimiothérapie de deuxième ligne type **Axelo** :

- * Capécitabine 1000mg/m², deux prises par jour après les repas pendant quatorze jours,
- * Oxaliplatine 130mg/m², tous les 21 jours,
- * Avastin 7,5mg/kg, tous les 21 jours.

63 cures de chimiothérapie type **Axelo** ont été administrées avec une moyenne de 04 cycles par patient et des extrêmes de 01 et 08 cycles.

3.16.1. Évaluation de la réponse clinique de la chimiothérapie de 2^e ligne

Amélioration du PS chez 06 patients (du PS2 à PS1)

3.16.2. Évolution des marqueurs Tumoraux (ACE et CA 19-9) de 2^e ligne

L'évolution des marqueurs tumoraux après chimiothérapie de la 2^e ligne a intéressée 14 patients sur les 17 (03 patients ayant reçu une seule cure chacun ne sont pas évaluables).

Le dosage des marqueurs tumoraux ACE et CA 19-9 est résumé dans le tableau suivant :

		Avant		Après	
		n	%	n	%
ACE	élevés	6	43	8	57
	normaux	8	57	6	43
CA 19-9	élevés	7	50	8	57
	normaux	7	50	6	43

Après chimiothérapie de 2^e ligne sur les 14 patients évaluable dans l'étude nous avons constaté des dosages normaux des ACE dans 57% des cas ; et des CA 19-9 dans 50% des cas.

Après chimiothérapie de 2^e ligne et évaluation, les résultats constatés sont les suivants :

- * 02 patients soit (14%) ont eu une élévation des ACE,
- * 01 patient soit (7 %) a eu une élévation des CA 19-9.

3.16.3. Évaluation de la réponse thérapeutique de la chimiothérapie de 2^e ligne

Sur les 17 patients qui ont reçu une chimiothérapie de 2^e ligne, 03 patients n'ont reçus qu'une seule cure chacun ce qui les rends non évaluable.

Sur les 14 cas des patients évaluable, nous avons obtenu les résultats suivants :

- * Aucune réponse complète n'a été obtenue,
- * 01 patient, soit 7%, a eu une réponse partielle,
- * 05 patients, soit 36%, étaient stables,
- * 08 patients, soit 57%, étaient en progression,
- * La réponse objective a été obtenue chez 01 patient, soit 07%,
- * Nous avons obtenu un contrôle tumoral chez 06 patients soit 43%.

La répartition des patients en fonction de la réponse thérapeutique 2^e ligne est rapportée sur le tableau suivant :

	n	%
Réponse complète (RC)	-	-
Réponse partielle (RP)	1	7
Réponses Objectives (RO=RC+RP)	1	7
Maladie Stable (MS)	5	36
Contrôle tumoral (CT=RC+RP+MS)	6	43
Maladie en progression (MP)	8	57

3.16.4. Toxicité de la chimiothérapie de 2^e ligne

3.16.4.1. Toxicité hématologique

Sur les 63 cures de chimiothérapies administrées nous avons noté :

- * Aucune Toxicité Grade 4 n'a été observée,

- * 11 cas (17,5%) de neutropénie Grade 1, 19 cas (30,2%) Grade 2 et 01 cas (1,6%) Grade 3,
- * Nous avons observé l'anémie Grade 1 : 34 cas (54%) ; Grade 2 : 20 cas (31,7%) et Grade 3 : 02 cas (3,2%),
- * 06 cas (9,5%) de thrombopénie Grade 1 et 07 cas (11,1%) Grade 2.

La répartition de la toxicité hématologique de la 2^e ligne selon les grades de l'OMS a été rapportée dans le tableau suivant :

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Neutropénie	11	17.5	19	30.2	1	1.6	-	-	31	49.2
Anémie	34	54	20	31.7	2	3.2	-	-	56	88.9
Thrombopénie	6	9.5	7	11.1	-	-	-	-	13	20.6

3.16.4.2. Toxicité non hématologique

Sur les 63 cures de chimiothérapies administrées nous avons observé :

- * 39 (61,9%) cas de neuropathie due à l'utilisation de l'Oxaliplatine,
- * 52 (82,5%) cas de nausées dont 20 Grade 1 et 32 Grade 2,
- * 54 (8,7%) cas de vomissements dont 21 Grade 1 et 33 Grade 2,
- * 24 (38,1%) cas de diarrhée Grade 1 ; Grade 2 et Grade 3,
- * 38 (60,3%) cas de mucite Grade 1 ; Grade 2 et Grade 3,
- * 47 (74,6%) cas de syndrome main pied Grade 1 ; Grade 2 et Grade 3,
- * 43 (68,3%) cas d'asthénie Grade 1 ; Grade 2 et Grade 3.

La toxicité non hématologique de 2^{ème} ligne est regroupée sur le tableau ci après :

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Neuropathie	12	19.0	24	38.1	3	4.8	-	-	39	61.9
Nausées	20	31.7	32	50.8	-	-	-	-	52	82.5
Vomissements	21	33.3	33	52.4	-	-	-	-	54	85.7
Diarrhée	12	19	9	14.3	3	4.8	-	-	24	38.1
Mucite	12	19	24	38.1	2	3.2	-	-	38	60.3
Syndrome main pied	8	12.7	38	60.3	1	1.6	-	-	47	74.6
Asthénie	8	12.7	21	33.3	14	22.2	-	-	43	68.3

3.16.5. Toxicité liée au Bévacicumab de 2^e ligne

Sur les 63 cycles de Bévacicumab administrées nous avons noté ce qui suit :

- * Aucune Toxicité Grade 4 n'a été observée,
- * Le saignement G1, G2 et G3 a été observé 44 fois soit 69,8%,
- * Des augmentations de tension (Pic d'HTA) ont été notés 19 fois soit 30,2%,
- * 37 cas soit 58,7% de Protéinurie Grade 1 et Grade 2 ont été enregistrés,
- * 01 cas (1,6%) de thrombose Grade 1 a été noté,
- * Nous avons enregistré 01 cas de perforation d'organe soit 1,6%.

	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Saignement	20	31.7	10	15.9	14	22.2	-	-	44	69.8
Pic HTA	13	20.6	5	7.9	1	1.6	-	-	19	30.2
Protéinurie	35	55.6	2	3.2	-	-	-	-	37	58.7
Thrombose	1	1.6	-	-	-	-	-	-	1	1.6
Perforation d'organe									1	1.6

3.17. Évaluation de la survie

La survie globale et la SSP sont calculées selon la courbe de Kaplan-Meier.

Le suivi :

- * La durée moyenne de suivi est de $15,26 \pm 5,87$ mois,
- * La durée minimale de suivi est de 3 mois,
- * La durée maximale de suivi est de 30 mois,
- * La durée médiane de suivi est de 16mois.

3.17.1. Survie globale :

La survie globale est calculée selon la méthode de Kaplan-Meier.

La médiane de Survie Globale est de 16 mois avec des extrêmes de 14,5 et 17,6 mois.

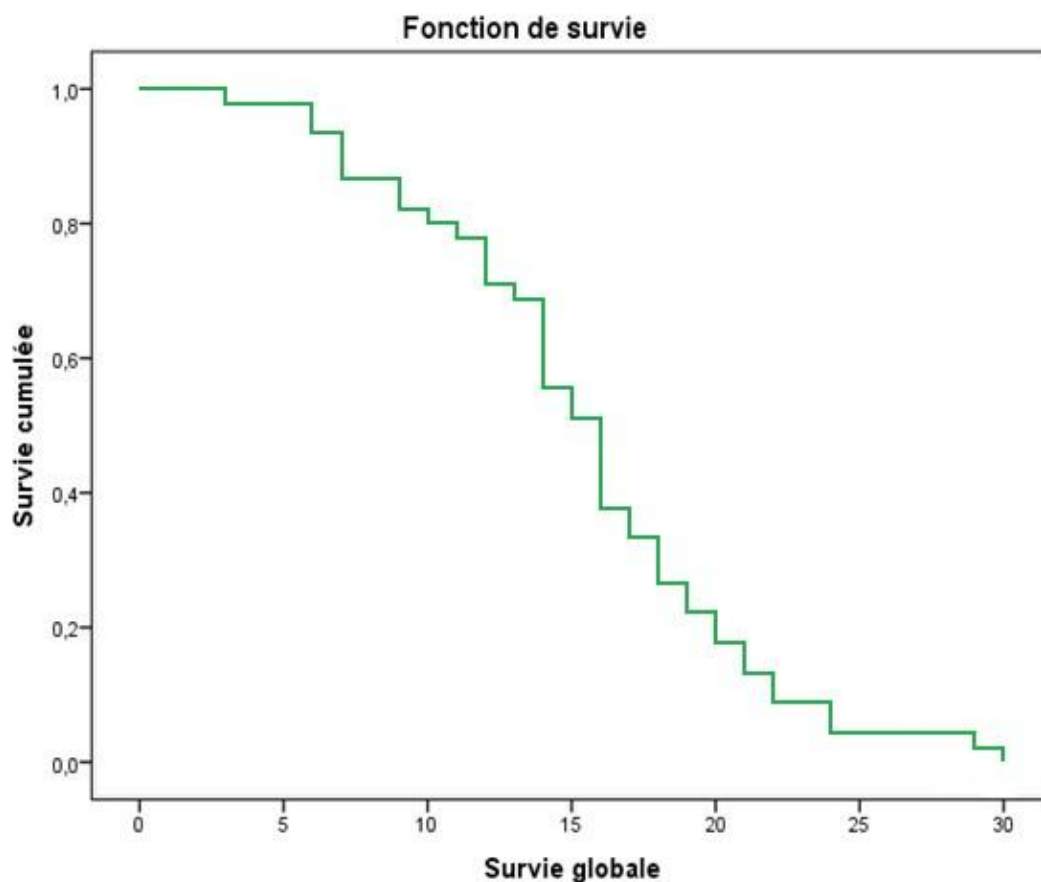


Fig. 64 : Courbe de la survie globale

3.17.1.1. Survie globale en fonction du sexe

- * La médiane de survie globale est de 15 mois chez les hommes avec des extrêmes de 13 et 17 mois,
- * La médiane de survie globale est de 16 mois chez les femmes avec des extrêmes de 13,3 et 18,7 mois.

La comparaison des deux courbes de survie globale ne montre pas de différence significative selon le sexe ($p= 0,57$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Hommes	15	13 - 17	0.57
Femmes	16	13.3 - 18.7	

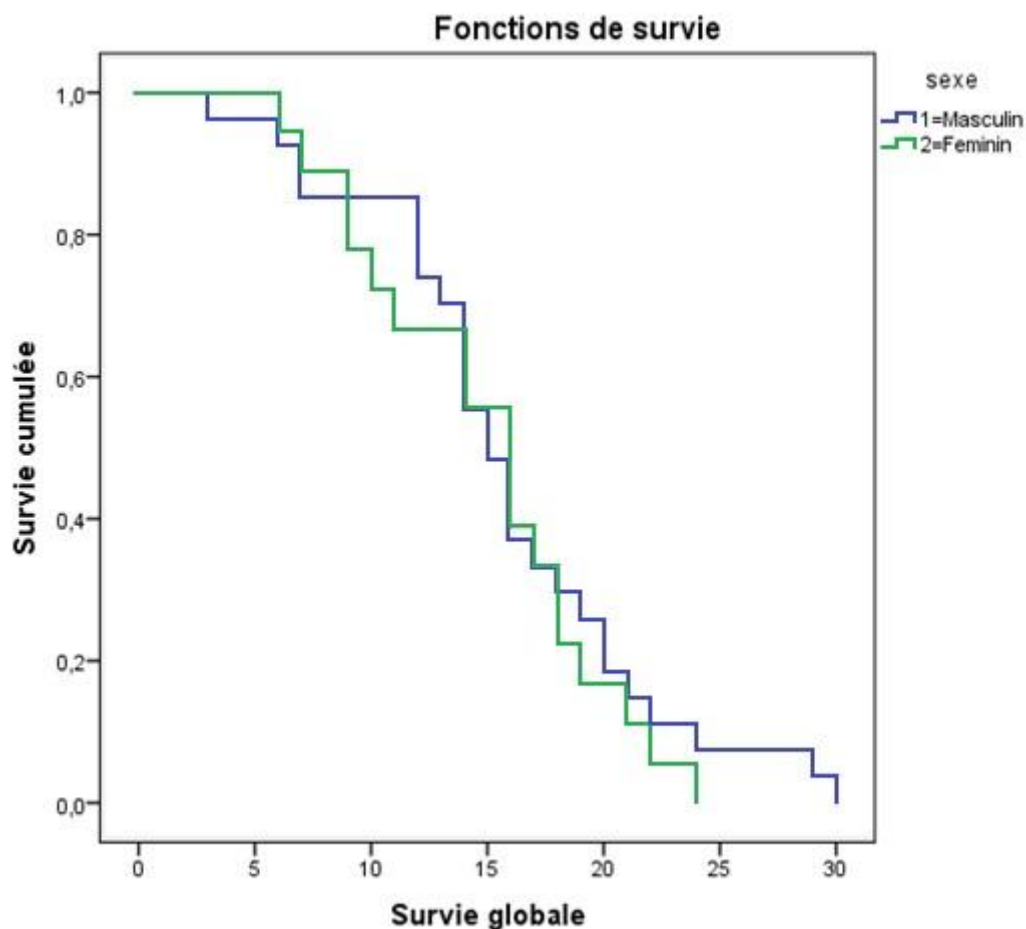


Fig. 65 : Courbe de la survie globale selon le sexe

3.17.1.2. Survie globale en fonction de l'âge

- * La médiane de survie globale est de 18 mois quand l'âge est < **40ans** avec des extrêmes de 14,6 et 21,4 mois.
- * La médiane de survie globale est de 14 mois quand l'âge est > **60** ans avec des extrêmes de 12,1 et 15,9 mois.
- * La comparaison des deux courbes de survie globale ne montre pas de différence significative selon l'âge ($p= 0,05$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
< 40 ans	18	14.6 - 21.4	0.05
> 60 ans	14	12.1 - 15.9	

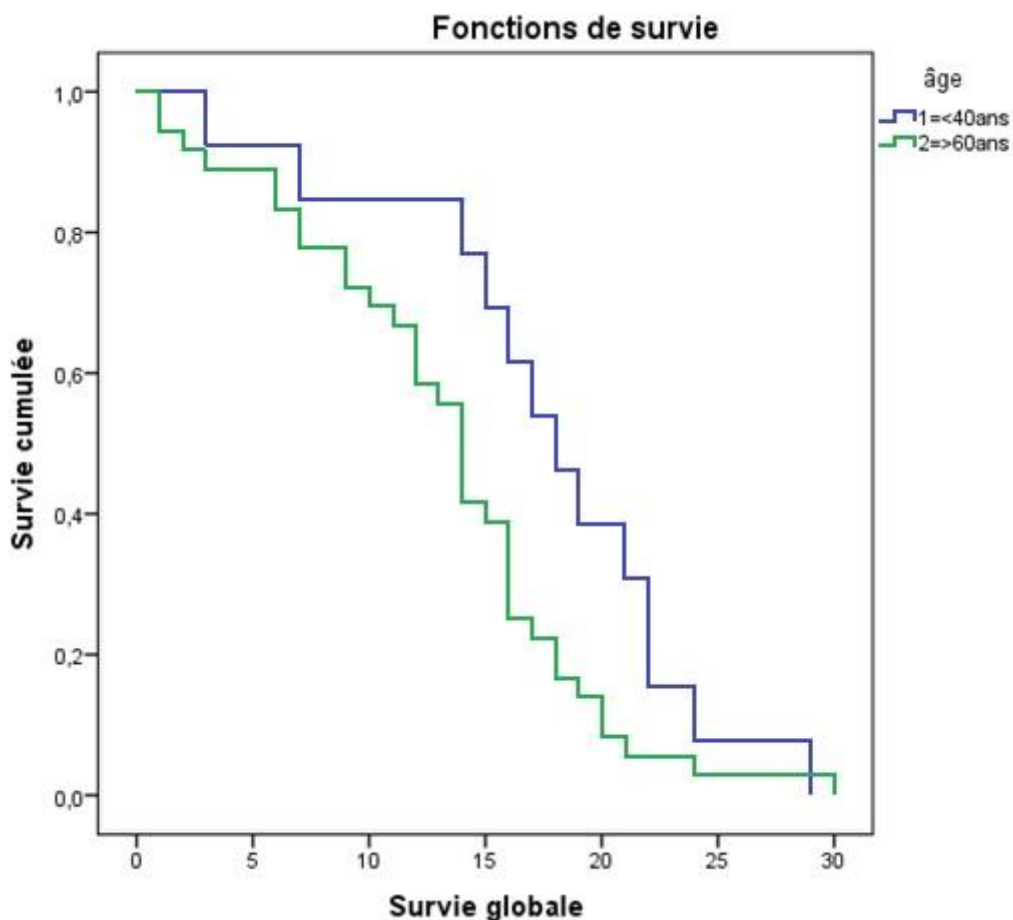


Fig. 66 : Courbe de la survie Globale en fonction de l'âge

3.17.1.3. Survie globale en fonction du délai symptômes révélateurs

3.17.1.3.1. Troubles du transit

- * En cas de troubles de transit associés, la médiane de survie Globale est de 16 mois avec des extrêmes de 13,4 et 18,6 mois,
- * La médiane de survie Globale est de 15 mois avec des extrêmes de 12,6 et 17,4 en absence de troubles de transit.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie Globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,5$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Troubles de transit	16	13.4 - 18.6	0.5
Sans troubles de transit	15	12.6 – 17.4	

3.17.1.3.2. Hémorragie

- * En cas d'hémorragie associée, la médiane de survie Globale est de 16 mois avec des extrêmes de 12,7 et 19,2 mois,

- * La médiane de survie Globale est de 15 mois avec des extrêmes de 12,8 et 17,2 mois en absence d'hémorragie.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie Globale ne montre pas une différence significative ($p = 0,06$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Hémorragie	16	12.7 – 19.2	0.06
Absence d'hémorragie	15	12.8 – 17.2	

3.17.1.3.3. Douleurs abdominales

- * En cas de douleurs abdominales associées, la médiane de survie Globale est de 14 mois avec des extrêmes de 11,8 et 16,1 mois,
- * La médiane de survie Globale est de 16 mois avec des extrêmes de 13,2 et 18,8 mois en absence de douleurs abdominales.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie Globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,10$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Douleurs abdominales	14	11.8 – 16.1	0.10
Absence de douleurs abdominales	16	13.2 – 18.8	

3.17.1.3.4. Amaigrissement

- * En cas d'amaigrissement associé, la médiane de survie Globale est de 16 mois avec des extrêmes de 15,1 et 16,9 mois,
- * La médiane de survie Globale est de 14 mois avec des extrêmes de 12,2 et 15,8 mois en absence d'amaigrissement.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,84$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Amaigrissement	16	15.1 – 16.9	0.84
Absence d'amaigrissement	14	12.2 – 15.8	

3.17.1.4. Survie globale en fonction du délai de consultation

- * La médiane de survie globale est de 16 mois et des extrêmes de 14,8 et 17,2mois quand le délai de consultation est < 03mois.
- * La médiane de survie globale est de 14 mois et des extrêmes de 12,3 et 15,7mois quand le délai de consultation est entre 03 et 06mois.
- * La médiane de survie globale est de 15 mois et des extrêmes de 12,2 et 17,8mois quand le délai de consultation est > 06mois.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,79$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
< 03 mois	16	14.8 – 17.2	0.79
Entre 03 mois et 06 mois	14	12.3 – 15.7	
> 06 mois	15	12.2 – 17.8	

3.17.1.5. Survie globale en fonction du délai de prise en charge

- * La médiane de survie globale est de 16 mois et des extrêmes de 14,2 et 17,8 mois quand le délai de prise en charge est < 03 semaines.
- * La médiane de survie globale est de 14 mois quand le délai de prise en charge est entre 06 et 09 semaines.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,62$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
< 03 semaines	16	14.2 – 17.8	0.62
Entre 06 et 09 semaines	14	-*	

3.17.1.6. Survie globale en fonction du lieu de la chirurgie

- * La médiane de survie globale est de 16 mois et des extrêmes de 14 et 18 mois quand le patient est opéré au niveau d'un CHU ou un EHS,
- * La médiane de survie globale est de 16 mois quand le patient est opéré au niveau d'une structure périphérique.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,74$).

* Il s'agit d'un seul patient

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
< 03 semaines	16	14 – 18	0.74
Entre 06 et 09 semaines	16	8.8 -23.2	

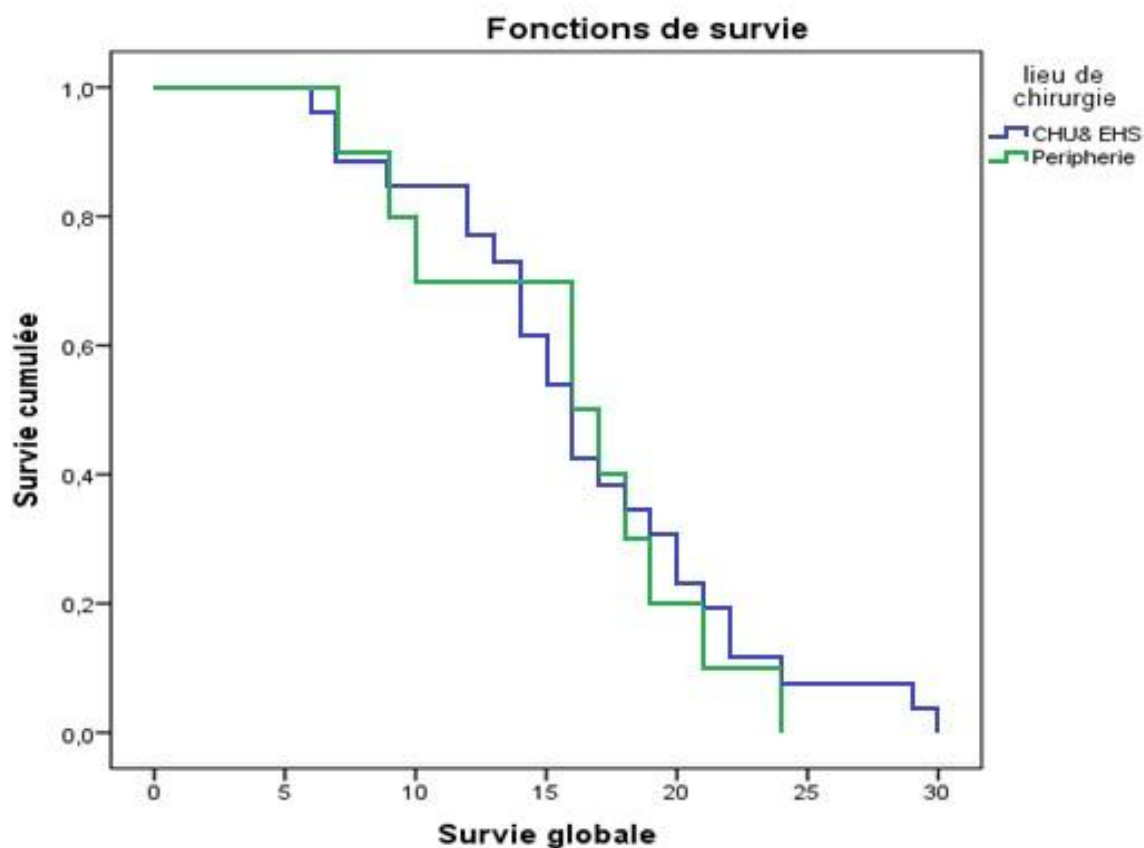


Fig. 67 : La survie globale en fonction du lieu de la chirurgie

3.17.1.7. Survie globale en fonction du siège de la tumeur primitive

- * La médiane de survie globale est de 16 mois pour les cancers rectaux avec des extrêmes de 13,8 et 18,2 mois,
- * La médiane de survie globale est de 16 mois pour les cancers coliques avec des extrêmes de 13,7 et 18,3 mois.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie globale ne montre pas de différence significative ($p = 0,17$) entre les deux localisations

La médiane de survie Globale **diminue très significativement** à 03mois quand les deux localisations sont associées ($p = 0,001$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Cancers rectaux	16	13.8 – 18.2	0.001
Cancers coliques	16	13.7 – 18.3	

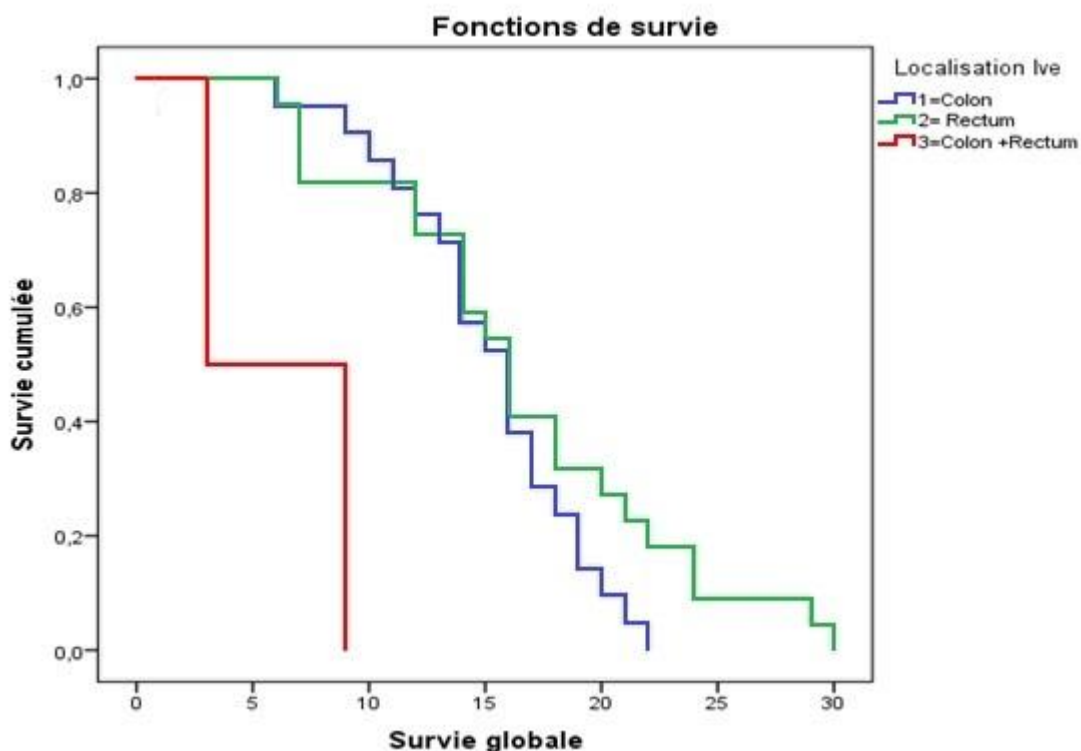


Fig. 68 : Courbe de survie Globale en fonction du siège de la tumeur primitive

3.17.1.8. Survie globale en fonction du statut T

- * La médiane de survie globale est de 14 mois quand la tumeur est PT2,
- * La médiane de survie globale est de 16 mois avec des extrêmes de 14,8 et 17,2 mois quand la tumeur est PT3,
- * La médiane de survie globale est de 18 mois avec des extrêmes de 13,1 et 22,9 mois quand la tumeur est PT4.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du statut T est non significative ($p= 0,43$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
PT2	14	-*	0.43
PT3	16	14.8 – 17.2	
PT4	18	13.1 – 22.9	

* Il s'agit d'un seul patient

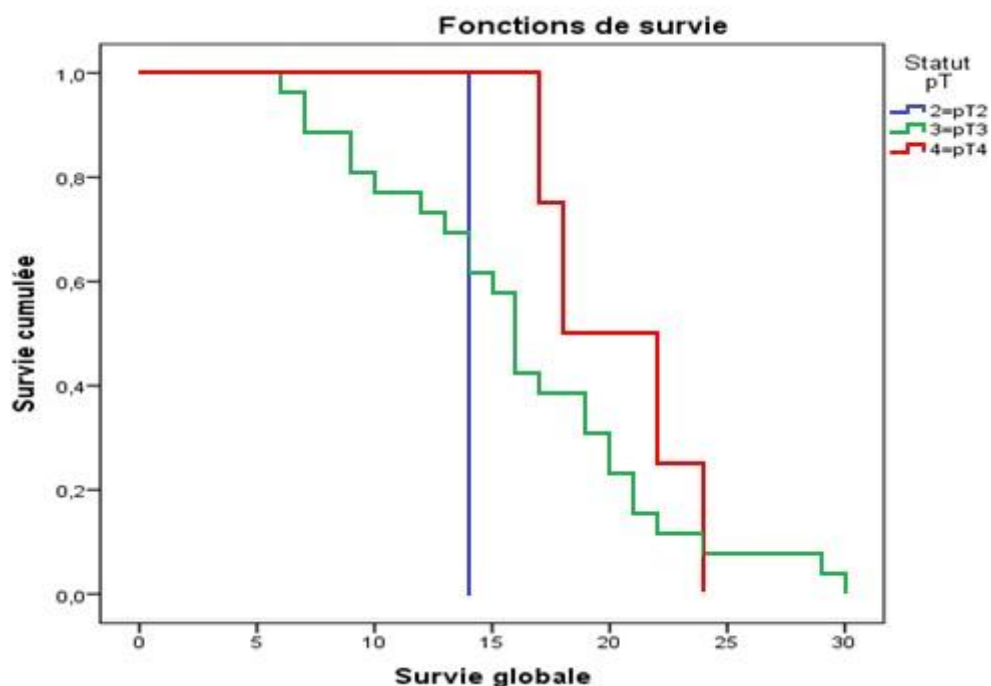


Fig. 69 : Courbe de survie Globale en fonction du statut T.

3.17.1.9. Survie globale en fonction de grading histologique

- * La médiane de survie globale est de 16 mois pour les adénocarcinomes bien différenciés avec des extrêmes de 14,5 et 17,5 mois,
- * La médiane de survie globale est de 14 mois pour les autres sous types histologiques avec des extrêmes de 11,6 et 16,4 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du grading histologique ne montre pas une différence significative ($p = 0,56$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Adénocarcinomes bien différenciés	16	14.5 – 17.5	0.56
Autres sous types histologiques	14	11.6 – 16.4	

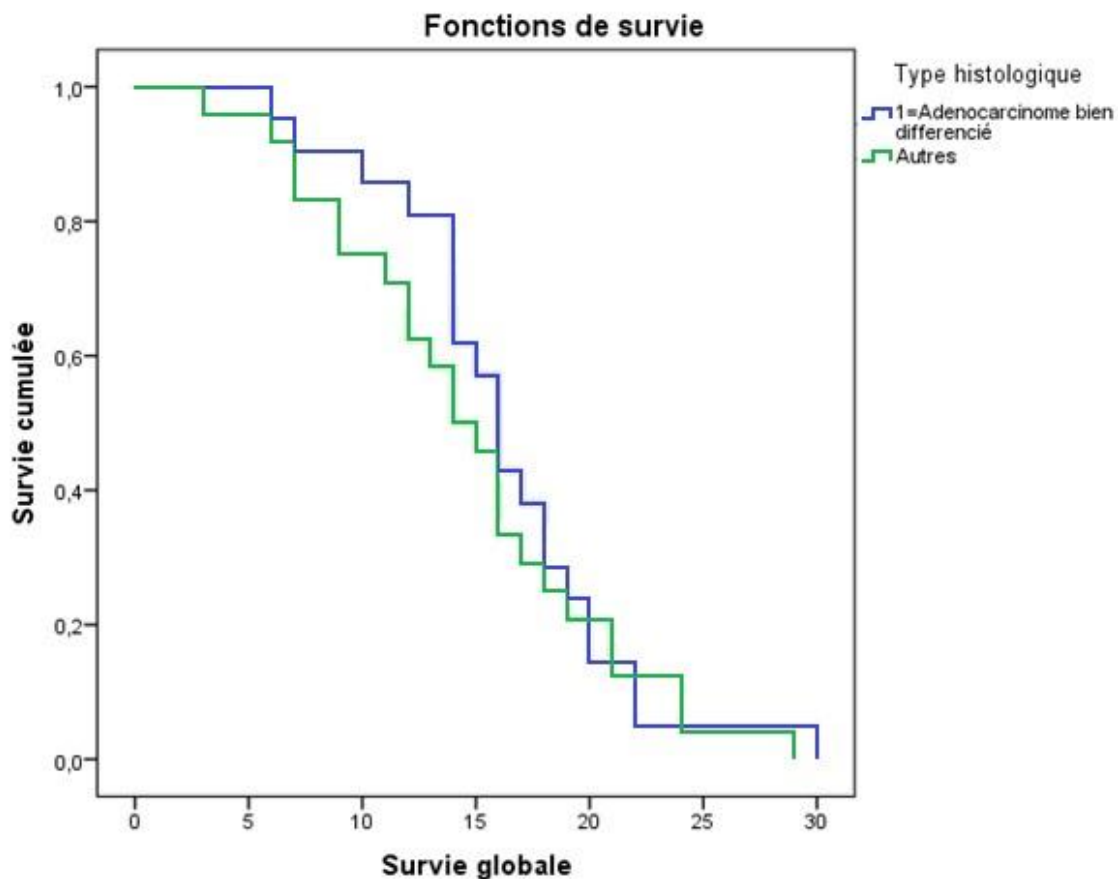


Fig. 70 : Courbe de survie Globale en fonction du grading histologique

3.17.1.10. Survie globale en fonction du résidu tumoral

- * La médiane de survie globale est de 16 mois en cas de R0, avec des extrêmes de 13,7 et 18,3 mois,
- * La médiane de survie globale est de 03 mois en cas de R1,
- * La médiane de survie globale est de 16 mois en cas de R2 avec des extrêmes de 5,1 et 26,9 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction de la présence de résidu tumoral est non significative ($p = 0,84$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
R0	16	13.7 – 18.3	0.84
R1	03	-*	
R2	16	5.1 – 26.9	

* Il s'agit d'un seul patient

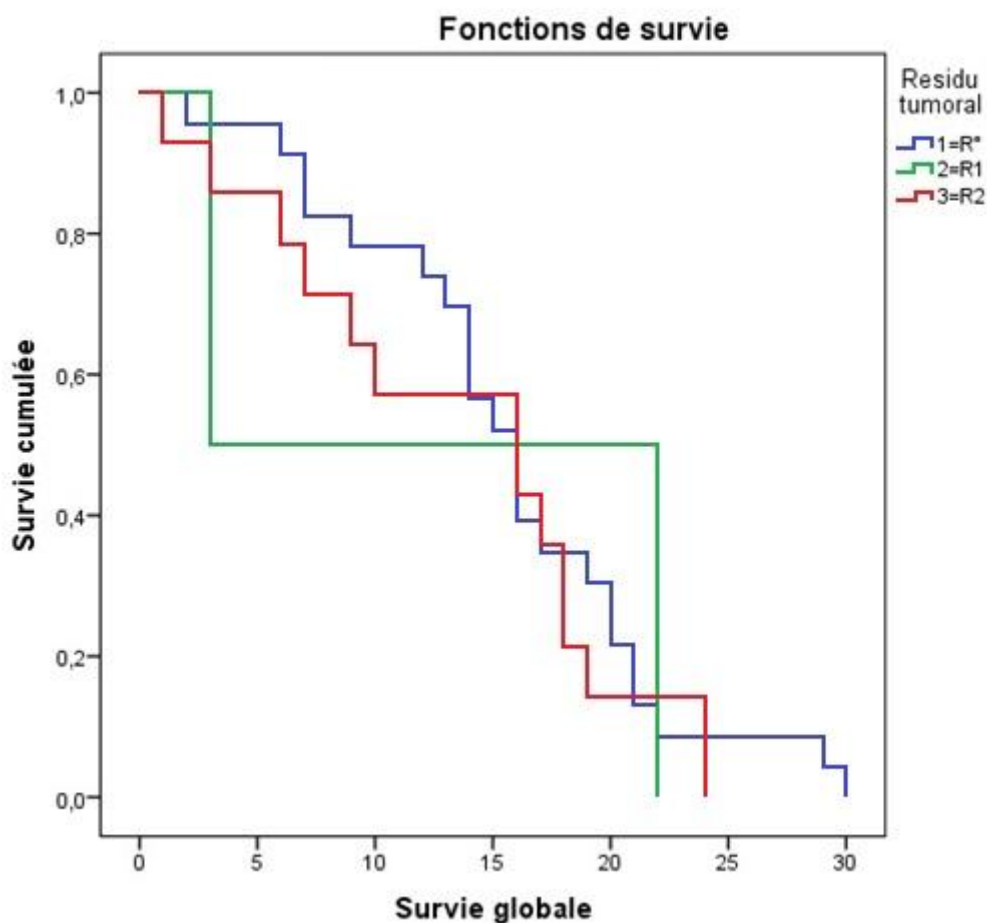


Fig. 71 : Courbe de survie Globale en fonction du résidu tumoral.

3.17.1.11. Survie globale en fonction du curage ganglionnaire

- * La médiane de survie globale est de 17 mois avec des extrêmes de 13,2 et 20,8 mois quand le nombre de ganglions prélevés est < 12 .
- * La médiane de survie globale est de 14 mois avec des extrêmes de 12,2 et 15,8 mois quand le nombre de ganglions prélevés est ≥ 12 .

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction de nombre de ganglions prélevés n'est pas significative ($p = 0,09$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Nombre de Ganglions < 12	17	13.2 – 20.8	0.09
Nombre de Ganglions ≥ 12	14	12.2 – 15.8	

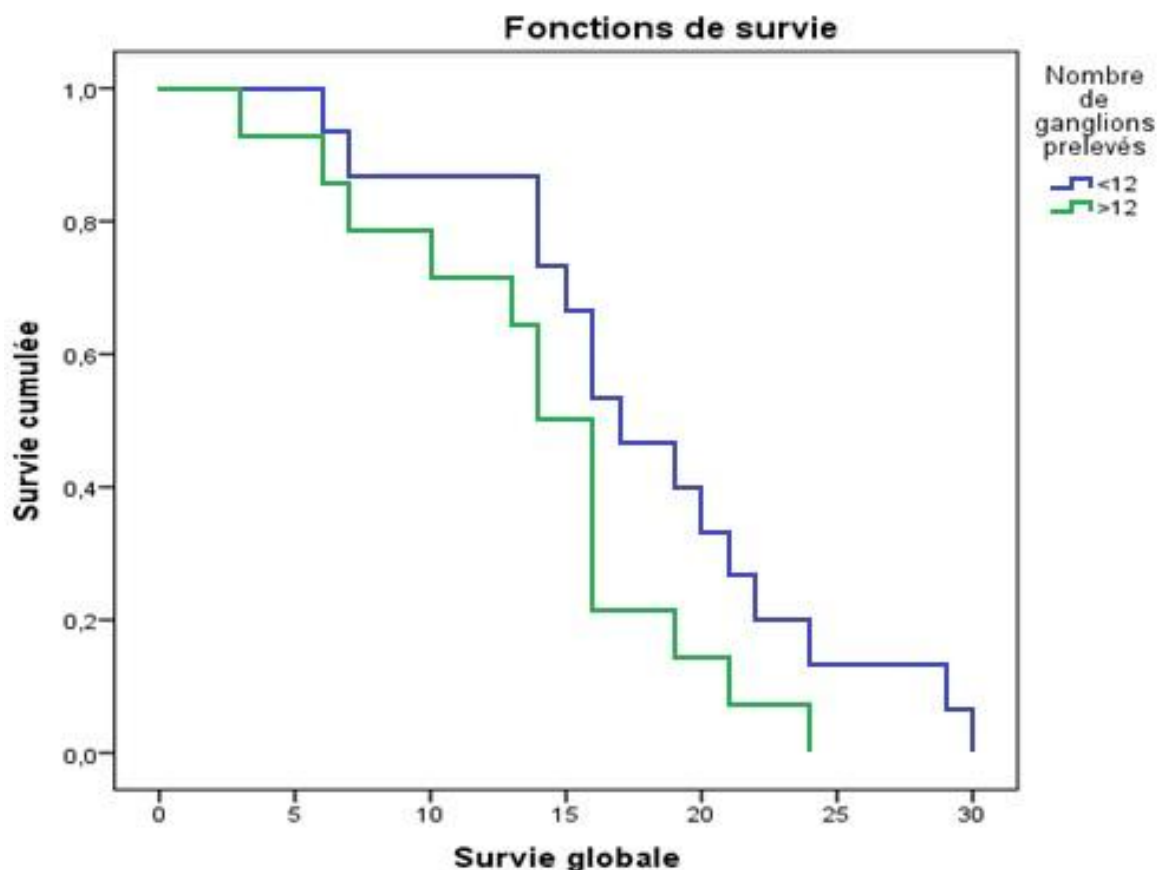


Fig. 72 : Courbe de survie Globale en fonction du curage ganglionnaire.

3.17.1.12. Survie globale en fonction des ganglions infiltrés

- * La médiane de survie globale est de 14 mois avec des extrêmes de 3,3 et 24,7 mois quand le nombre de ganglions infiltrés est PN0,
- * La médiane de survie globale est de 17 mois avec des extrêmes de 12,6 et 21,7 mois quand le nombre de ganglions infiltrés est PN1,
- * La médiane de survie globale est de 16 mois avec des extrêmes de 12,4 et 19,6 mois quand le nombre de ganglions infiltrés est PN2.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction de nombre de ganglions infiltrés est non significative ($p = 0,4$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
PN0	14	3.3– 24.7	0.4
PN1	17	12.6 – 21.7	
PN2	16	12.4 – 19.6	

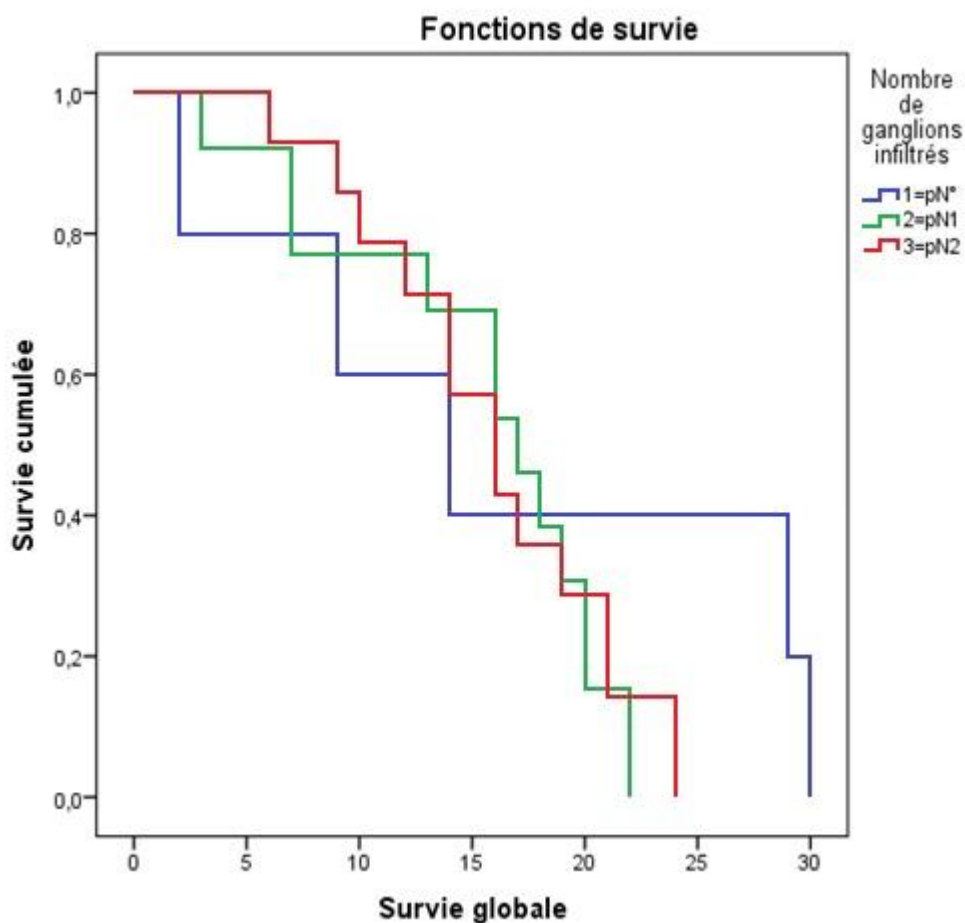


Fig. 73 : Courbe de survie Globale en fonction des ganglions infiltrés

3.17.1.13. Survie Globale en fonction du nombre de sites métastatiques

- * La médiane de survie Globale est de 16 mois quand on est en présence d'un seul site métastatique avec des extrêmes de 14,6 et 17,4 mois,
- * La médiane de survie globale est de 15 mois quand on a plus de 02 sites métastatiques avec des extrêmes de 12,2 et 17,8 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du nombre de sites métastatique ne montre pas une meilleure survie globale pour le cas d'un seul site métastatique ($p = 0,23$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
01 site métastatique	16	14.6 – 17.4	0.23
Plus de 02 sites métastatiques	15	12.2 – 17.8	

3.17.1.14. Survie Globale en fonction du caractère synchrone/métachrone des métastases

- * La médiane de survie Globale est de 16 mois quand les métastases sont synchrones de la tumeur primitive, vec des extrêmes de 14,1 et 17,9 mois,
- * La médiane de survie globale est de 15 mois quand les métastases sont métachrones de la tumeur primitive, avec des extrêmes de 12,1 et 17,9 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases, ne montre pas de différence significative ($p = 0,30$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Métastases synchrones	16	14.1 – 17.9	0.30
Métastases métachrones	15	12.1 – 17.9	

3.17.1.15. Survie globale en fonction du taux des ACE au recrutement (élevé/normal)

- * La médiane de survie globale est de 15 mois quand le taux des ACE au recrutement est normal avec des extrêmes de 12,1 et 17,9 mois,
- * La médiane de survie globale est de 16 mois quand le taux des ACE au recrutement est élevé avec des extrêmes de 13,7 et 18,3 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du taux des ACE au recrutement ne montre pas une différence significative ($p = 0,6$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
ACE normal	15	14.6 – 17.4	0.6
ACE élevé	16	13.7 – 18.3	

3.17.1.16. Survie globale en fonction du taux des CA 19-9 au recrutement (élevé/normal)

- * La médiane de survie globale est de 16 mois quand le taux des CA 19-9 au recrutement est normal avec des extrêmes de 14,1 et 17,9 mois,
- * La médiane de survie globale est de 14 mois quand le taux des CA 19-9 au recrutement est élevé avec des extrêmes de 10,7 et 17,3 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du taux des CA 19-9 au recrutement ne montre pas une différence significative ($p = 0,29$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
CA 19-9 normal	16	14.1 – 17.9	0.29
CA 19-9 élevé	14	10.7 – 17.3	

3.17.1.17. Survie globale en fonction du taux des ACE après traitement (élevé/normal)

- * La médiane de survie globale est de 16 mois quand le taux des ACE après traitement est normal avec des extrêmes de 14,9 et 17,1 mois.
- * La médiane de survie globale est de 10 mois quand le taux des ACE après traitement est élevé avec des extrêmes de 2,3 et 17,7 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du taux des ACE après traitement ne montre pas une différence significative ($p = 0,17$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
ACE normal	16	14.9 – 17.1	0.17
ACE élevé	10	2.3 – 17.7	

3.17.1.18. Survie globale en fonction du taux des CA 19-9 après traitement (élevé/normal)

- * La médiane de survie globale est de 16 mois quand le taux des CA 19-9 après traitement est normal avec des extrêmes de 14,2 et 17,8 mois,
- * La médiane de survie globale est de 14 mois quand le taux des CA 19-9 après traitement est élevé avec des extrêmes de 7,2 et 20,8 mois.

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction du taux des CA 19-9 après traitement ne montre pas une différence significative ($p = 0,21$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
CA 19-9 normal	16	14.2 – 20.8	0.21
CA 19-9 élevé	14	7.2 – 20.8	

3.17.1.19. Survie globale selon la réponse objective

La médiane de survie globale diminue **très significativement** en fonction du type de réponse ($p < 0,001$), avec :

- * Une médiane de survie Globale est de 16 mois pour la réponse objective (réponse complète et réponse partielle) avec des extrêmes de 14,8 et 17,2 mois,
- * une médiane de survie Globale est de 18 mois avec des extrêmes de 11,9 et 24,1 mois quand la maladie est stable,
- * Une médiane de survie globale est de 09 mois, avec des extrêmes de 4,8 et 13,2 mois quand la maladie est en progression.

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
RO = RC + RP	16	14.8 – 17.2	< 0.001
MS	18	11.9 – 24.1	
MP	09	4.8 – 13.2	

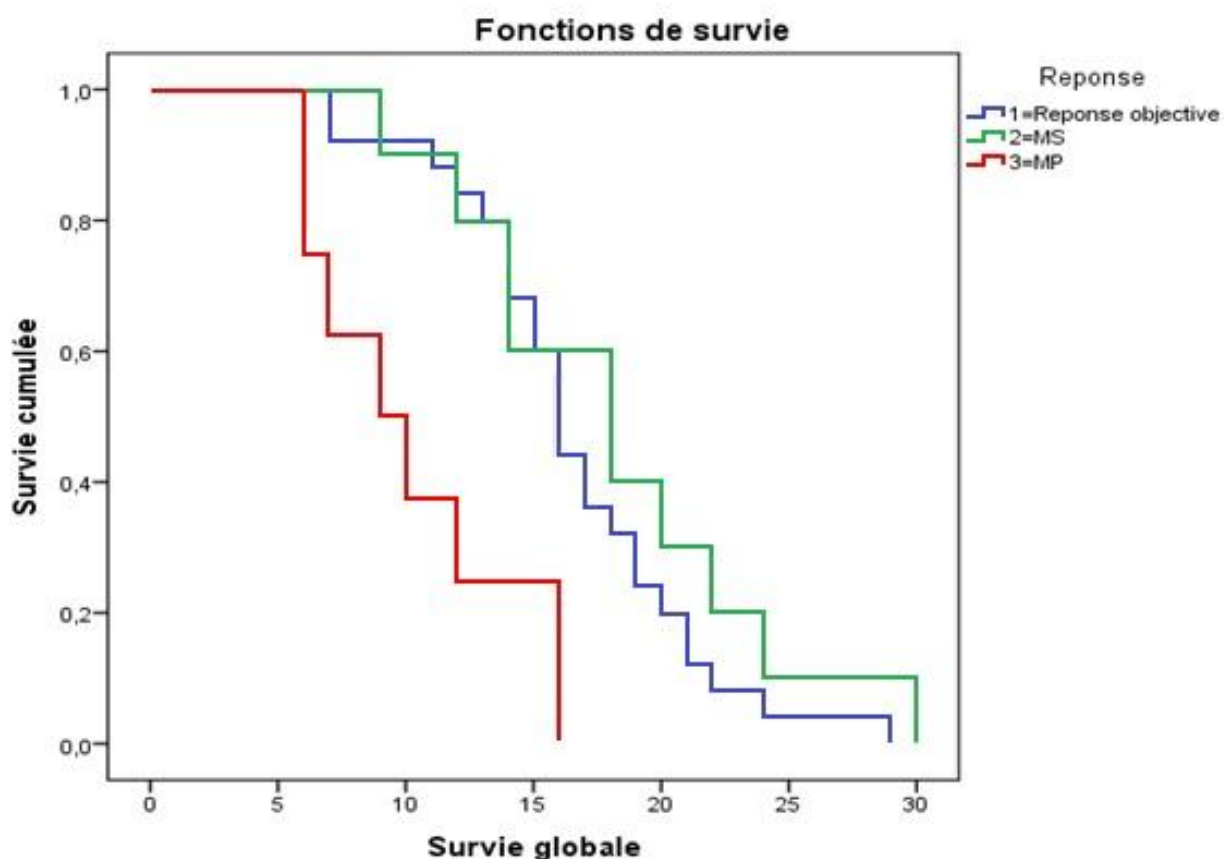


Fig. 74 : Courbe de survie Globale selon la réponse objective

3.17.1.20. Survie globale selon le contrôle tumoral

- * La médiane de survie globale est de 16 mois pour le contrôle tumoral (réponse complète, réponse partielle et maladie stable) avec des extrêmes de 14,1 et 17,9 mois,
- * La médiane de survie globale est de 09 mois en cas de maladie en progression avec des extrêmes de 4,8 et 13,2 mois.

La comparaison de la moyenne de survie globale en fonction du contrôle tumoral montre une différence **très significative** ($p < 0,0001$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
CT = RC + RP+MS	16	14.1 – 17.9	< 0.0001
MP	09	4.8 – 13.2	

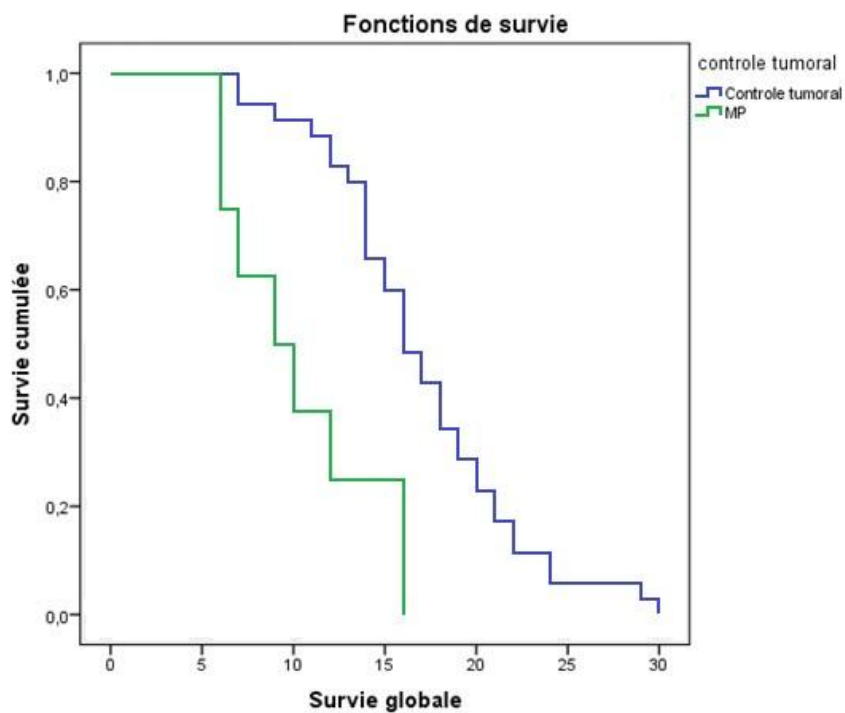


Fig. 75 : Courbe de survie Globale selon le contrôle tumoral

3.17.2. Survie Sans Progression

Dans notre étude, la médiane de SSP est de 09 mois avec des extrêmes de 7,2 mois et 10,8 mois.

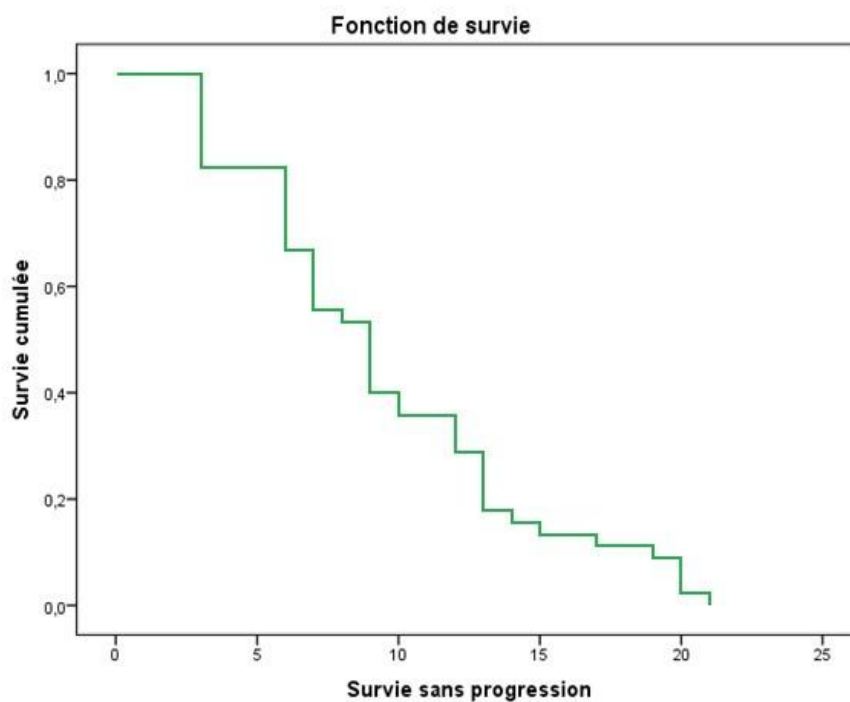


Fig. 76 : Courbe de survie sans progression

3.17.2.1. Survie sans progression en fonction du sexe

- * Chez les hommes la médiane de survie sans progression est de 09 mois avec des extrêmes de 5,6 et 12,4 mois,
- * Chez les femmes la médiane de survie sans progression est de 09 mois avec des extrêmes de 07 et 11 mois.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie sans progression en fonction du sexe ne montre pas de différence significative ($p = 0,59$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Hommes	09	5.6 – 12.4	0.59
Femmes	09	07 - 11	

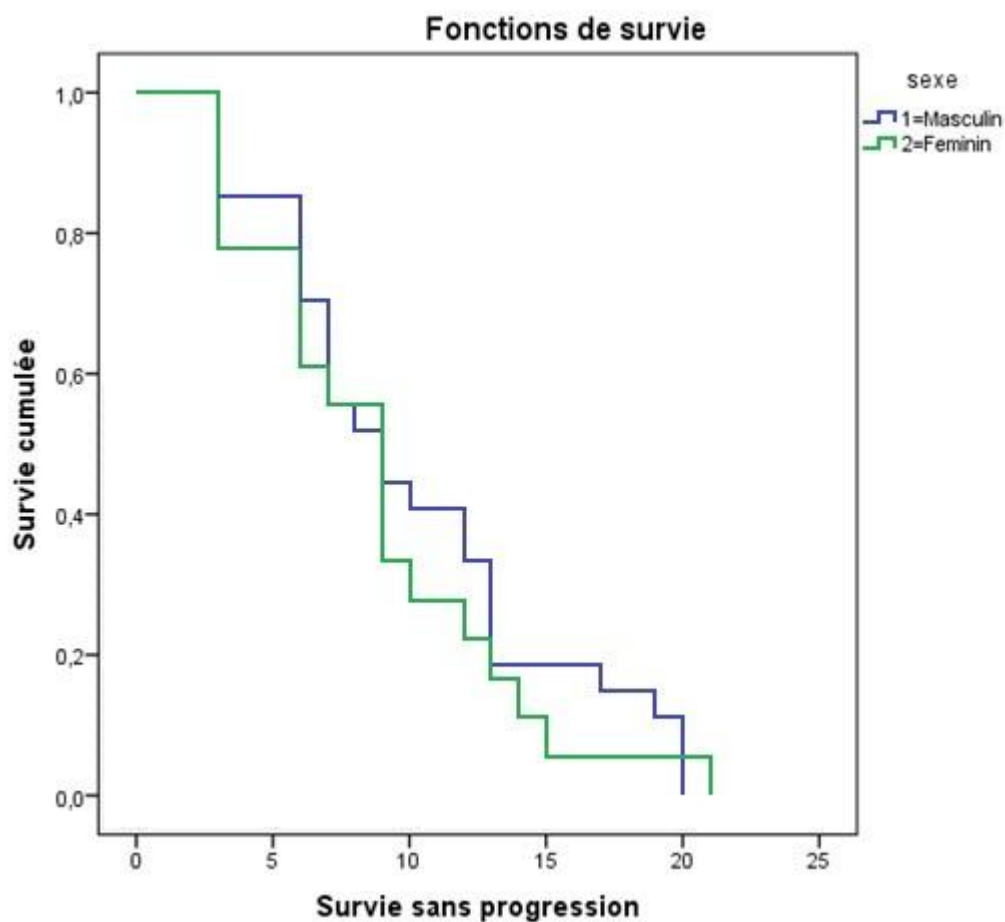


Fig. 77 : Courbe de survie sans progression selon le sexe

3.17.2.2. Survie sans progression en fonction de l'âge

- * La médiane de survie sans progression est de 13 mois quand l'âge des patients est inférieur à 40 ans avec des extrêmes de 11,9 et 14,01 mois,
- * La médiane de survie sans progression est de 08 mois quand l'âge des patients est supérieur à 60 ans avec des extrêmes de 6,5 et 9,5 mois.

La comparaison de la courbe de survie sans progression en fonction de l'âge ne montre pas une différence significative ($p = 0,06$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
< 40 ans	13	11.9 - 14.01	0.06
> 60 ans	08	6.5 – 9.5	

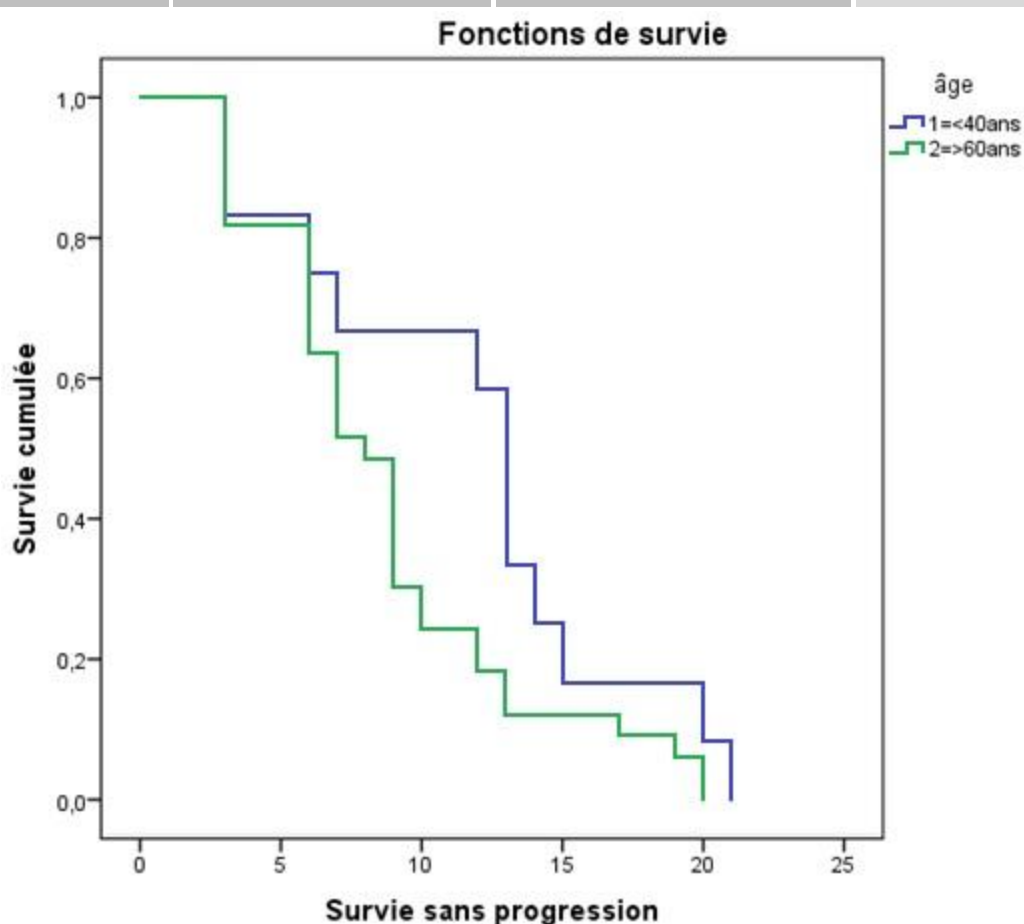


Fig. 78 : Courbe de survie sans progression en fonction de l'âge

3.17.2.3. Survie sans progression en fonction des symptômes révélateurs

3.17.2.3.1. Troubles du transit

- * En cas de troubles de transit associés, la médiane de survie sans progression est de 07 mois avec des extrêmes de 5,3 et 8,7 mois,

* La médiane de survie sans progression est de 09 mois avec des extrêmes de 05 et 13 mois en absence de troubles de transit.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie sans progression ne montre pas de différence significative ($p = 0,95$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Troubles de transit	07	5.3 – 8.7	0.95
Sans troubles de transit	09	05 – 13	

3.17.2.3.2. Hémorragie

* En cas d'hémorragie associée, la médiane de survie sans progression est de 08 mois avec des extrêmes de 6,2 et 9,8 mois,

* La médiane de survie sans progression est de 09 mois avec des extrêmes de 6,1 et 11,9 mois en absence d'hémorragie.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie sans progression ne montre pas de différence significative ($p = 0,82$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Hémorragie	08	6.2 – 11.9	0.82
Absence d'hémorragie	09	6.1 – 11.9	

3.17.2.3.3. Douleurs abdominales

* En cas de douleurs abdominales associées, la médiane de survie sans progression est de 07 mois avec des extrêmes de 04 et 10 mois.

* La médiane de survie sans progression est de 09 mois avec des extrêmes de 7,9 et 10 mois en absence de douleurs abdominales.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie sans progression ne montre pas de différence significative ($p = 0,4$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Douleurs abdominales	07	04 – 10	0.4
Absence de douleurs abdominales	09	7.9 – 10	

3.17.2.3.4. Amaigrissement

- * En cas d'amaigrissement associé, la médiane de survie sans progression est de 09 mois avec des extrêmes de 8,1 et 9,9 mois,
- * La médiane de survie sans progression est de 07 mois avec des extrêmes de 3,6 et 10,4 mois en absence d'amaigrissement.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie sans progression ne montre pas de différence significative ($p = 0,9$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Amaigrissement	09	8.1 – 9.9	0.9
Absence d'amaigrissement	07	3.6 – 10.4	

3.17.2.4. Survie sans progression en fonction du délai de consultation

- * Une médiane de survie sans progression de 10 mois et des extrêmes de 5,1 et 14,9 mois quand le délai de consultation est < 03 mois,
- * Une médiane de survie sans progression est de 07 mois et des extrêmes de 3,6 et 10,4 mois quand le délai de consultation est entre 03 et 06 mois,
- * Une médiane de survie sans progression est de 06 mois et des extrêmes de 2,8 et 11,2 mois quand le délai de consultation est > 06 mois.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie sans progression ne montre pas de différence significative ($p = 0,11$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
< 03 mois	10	5.1 – 14.9	0.11
Entre 03 mois et 06 mois	07	3.6 – 10.4	
> 06 mois	06	2.8 – 11.2	

3.17.2.5. Survie sans progression en fonction du délai de prise en charge

- * Une médiane de survie sans progression de 09 mois et des extrêmes de 9,1 et 10,9 mois quand le délai de prise en charge est < 03 semaines,
- * Une médiane de survie sans progression est de 08 mois quand le délai de prise en charge est entre 06 et 09 semaines.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de survie sans progression ne montre pas de différence significative ($p = 0,56$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
< 03 semaines	09	9.1 – 10.9	0.56
Entre 06 et 09 semaines	08	- *	

01 Malade = 14mois et

01 Malade = 16mois.

3.17.2.6. Survie sans progression en fonction du lieu de prise en charge chirurgicale

- * Une médiane de SSP de 12 mois et des extrêmes de 7,9 et 16,1 mois quand la prise en charge chirurgicale a lieu au niveau d'un CHU ou un EHS,
- * Une médiane de SSP est de 09 mois quand la prise en charge chirurgicale a lieu au niveau d'un établissement périphérique.

La comparaison de la moyenne et de la médiane de SSP ne montre pas de différence significative (p = 0,28).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
CHU ou EHS	12	7.9 – 16.1	0.28
Périphérie	9	7.1 - 10.9	

3.17.2.7. Survie sans progression en fonction du siège de la tumeur primitive

- * La médiane de SSP est de 10 mois pour les cancers rectaux avec des extrêmes de 8,2 et 11,8 mois,
- * La médiane de SSP est de 07 mois pour les cancers coliques avec des extrêmes de 4,7 et 9,3 mois. sans différence significative (p= 0,28). entre les deux localisations,
- * La médiane de SSP **diminue très significativement** à 03 mois quand les deux localisations sont associées (p = 0,005).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Cancers rectaux	10	8.2 – 11.8	0.005
Cancers coliques	07	4.7 – 9.3	

* Il s'agit d'un seul patient

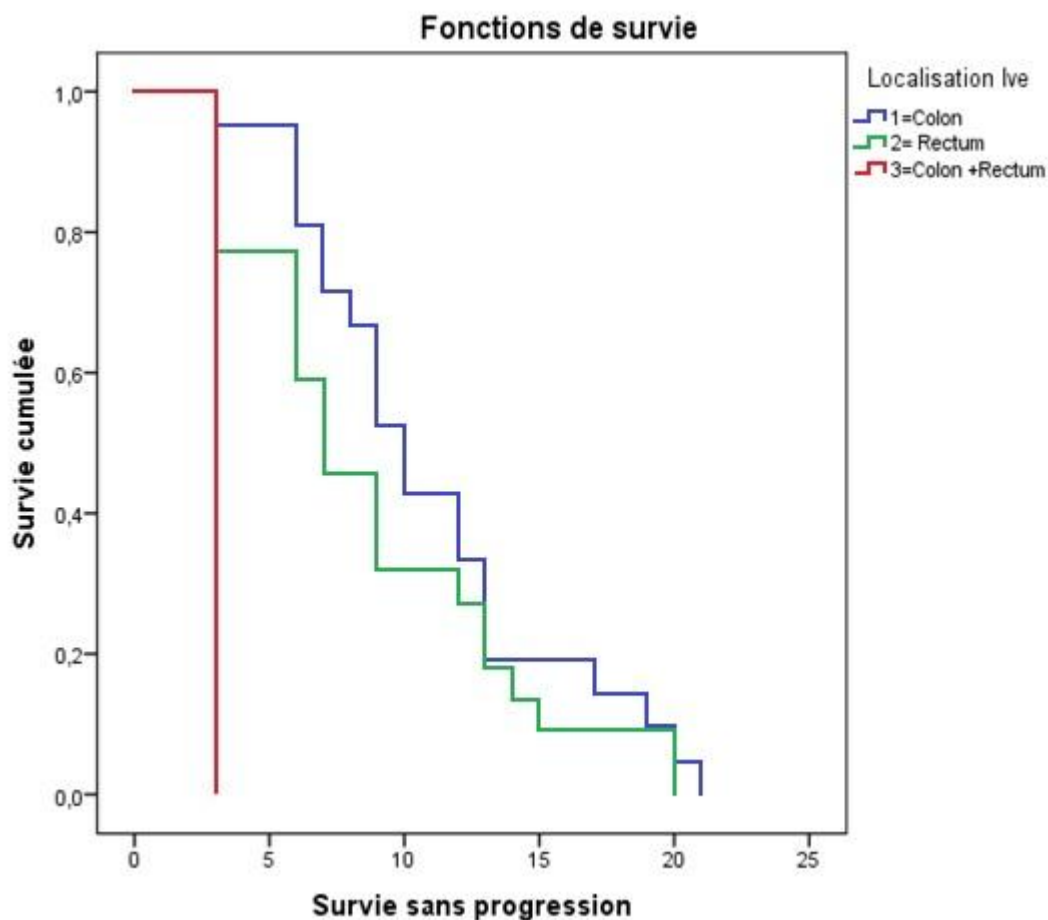


Fig. 79 : Courbe de Survie sans progression selon le siège de la tumeur primitive

3.17.2.8. Survie Sans Progression en fonction du statut T

- * La médiane de survie Sans Progression est de 07 mois quand le Statut T est PT2,
- * La médiane de survie Sans Progression est de 09 mois avec des extrêmes de 5,9 et 12,1 mois quand le statut T est PT3,
- * La médiane de survie Sans Progression est de 12 mois avec des extrêmes de 1,2 et 22,8 mois quand le statut T est PT4.

La comparaison de la courbe de survie Sans Progression en fonction du statut T est non significative ($p = 0,26$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
PT2	07	01	0.26
PT3	09	5.9 – 12.1	
PT4	12	1.2 – 22.8	

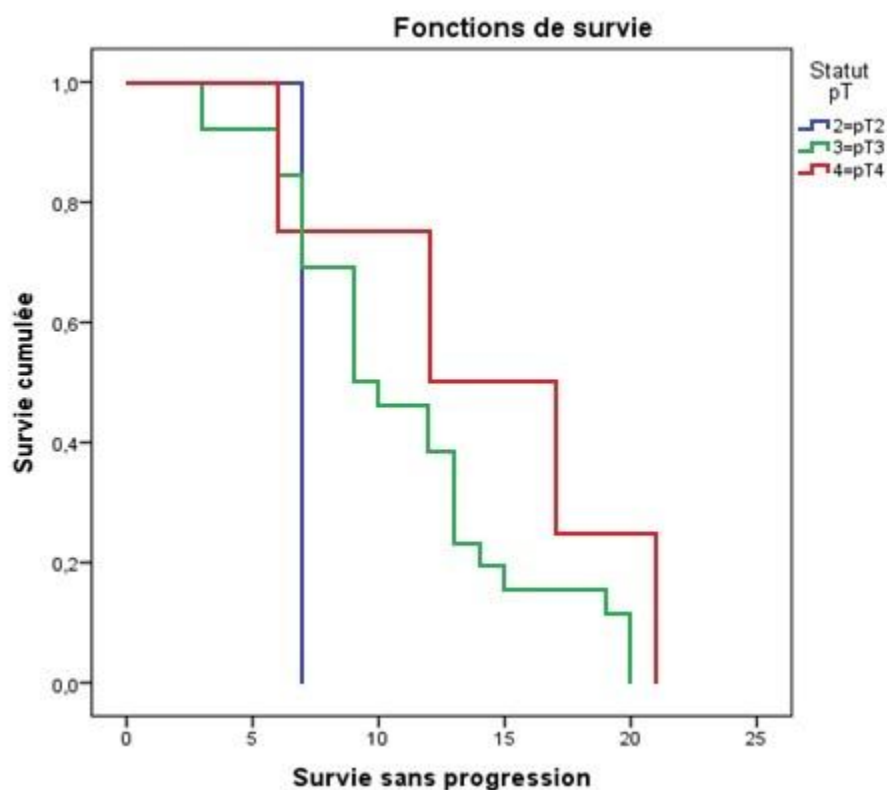


Fig. 80 : Courbe de SSP en fonction du statut T.

3.17.2.9. Survie sans progression en fonction du grading histologique

- * La médiane de SSP est de 09 mois pour les adénocarcinomes bien différenciés avec des extrêmes de 06 et 12 mois,
- * La médiane de SSP est de 09 mois pour les autres types histologiques avec des extrêmes de 6,7 et 11,3 mois, sans différence significative ($p=0,4$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Cancers rectaux adénocarcinomes bien différenciés	09	06 – 12	0.4
Autres sous types histologiques	09	6.7 – 11.3	

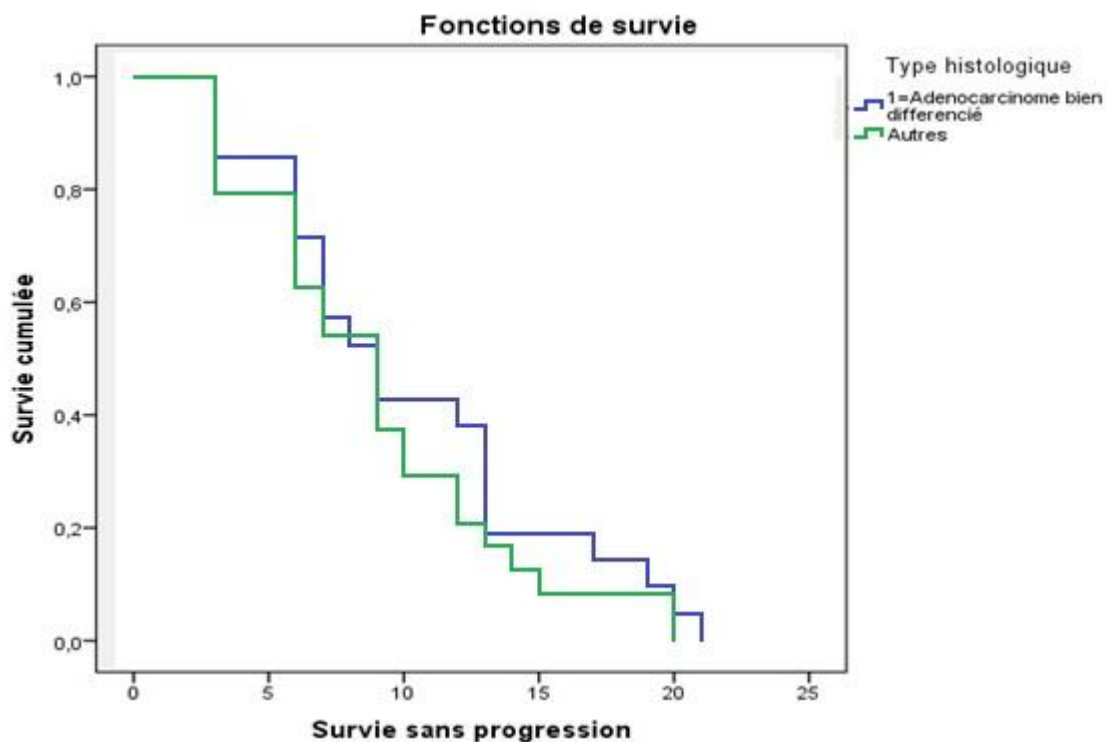


Fig. 81 : Courbe de SSP selon le grading histologique.

3.17.2.10. Survie Sans Progression en fonction des ganglions prélevés

- * La médiane de survie globale est de 09 mois avec des extrêmes de 3,7 et 14,3 mois quand le nombre de ganglions prélevés est < 12 ,
- * La médiane de survie globale est de 07 mois avec des extrêmes de 2,6 et 11,4 mois quand le nombre de ganglions prélevés est ≥ 12 .

La comparaison de la courbe de survie globale en fonction de nombre de ganglions prélevés est non significative ($p = 0,11$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Nombre de Ganglions < 12	09	3.7 – 14.3	0.11
Nombre de Ganglions > 12	07	2.6 – 11.4	

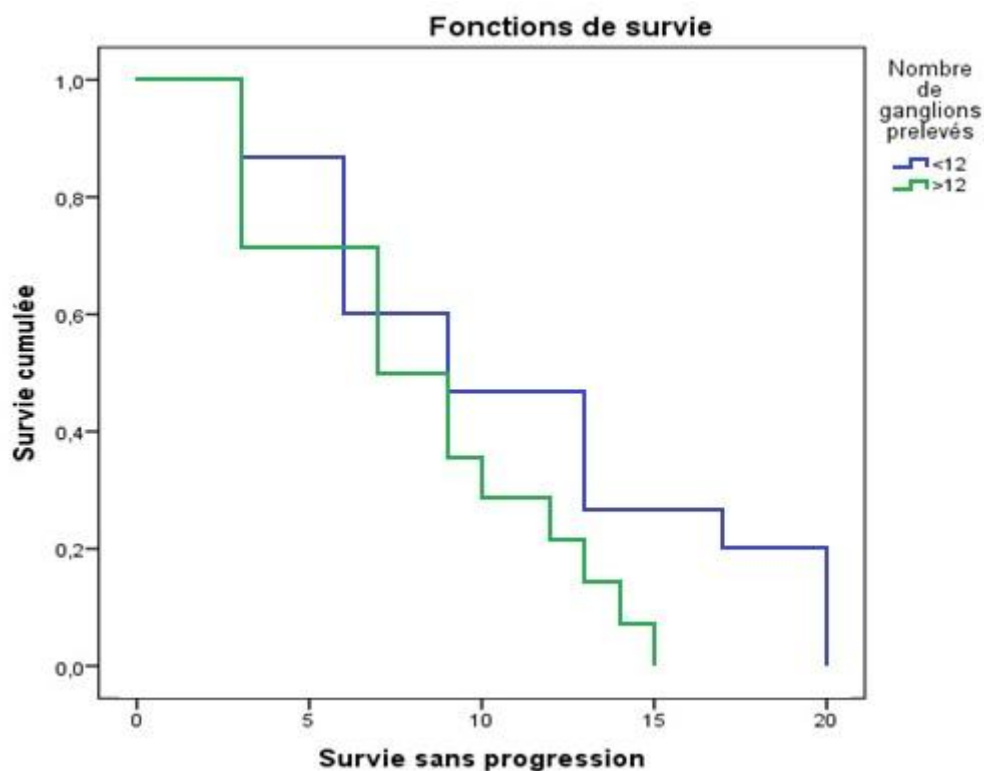


Fig. 82 : Courbe de SSP en fonction des ganglions prélevés

3.17.2.11. Survie Sans Progression en fonction des ganglions infiltrés

- * La médiane de survie Sans Progression est de 09 mois avec des extrêmes de 4,7 et 13,3 mois quand le nombre de ganglions infiltrés est PN0,
- * La médiane de survie globale est de 12 mois avec des extrêmes de 7,7et 16,3 mois quand le nombre de ganglions infiltrés est PN1.
- * La médiane de survie globale est de 09 mois avec des extrêmes de 3,5 et 14,5 mois quand le nombre de ganglions infiltrés est PN2.

La comparaison de la courbe de survie Sans Progression en fonction de nombre de ganglions infiltrés est non significative ($p = 0,6$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
PN0	09	4.7 – 13.3	0.6
PN1	12	7.7 – 16.3	
PN2	09	3.5 – 14.5	

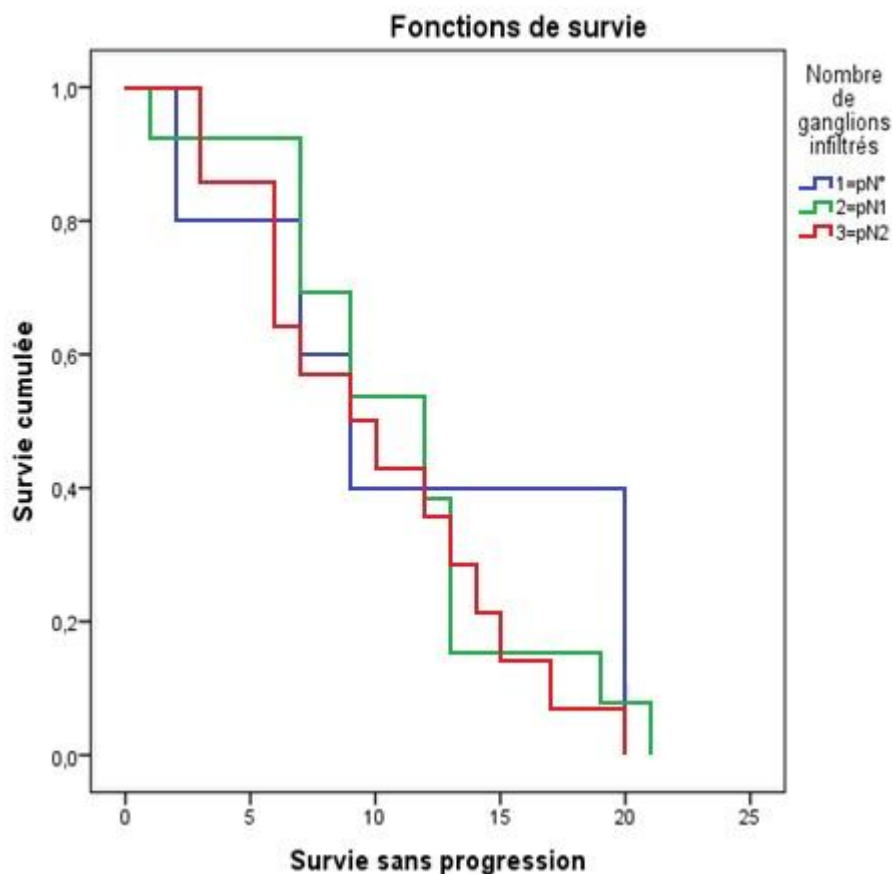


Fig. 83 : Courbe de SSP en fonction des ganglions infiltrés

3.17.2.12. Survie Sans Progression en fonction du résidu tumoral

- * La médiane de survie Sans Progression est de 09 mois en cas de R0, avec des extrêmes de 6,2 et 11,8 mois,
- * La médiane de survie Sans Progression est de 01 mois en cas de R1,
- * La médiane de survie Sans Progression est de 03 mois en cas de R2, avec des extrêmes de 0,7 et 5,3 mois.

La comparaison de la courbe de survie Sans Progression en fonction de la présence de résidu tumoral est non significative ($p = 0,06$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
R0	09	6.2 – 11.8	0.06
R1	01	-*	
R2	3	0.7 – 5.3	

* Il s'agit de deux patients

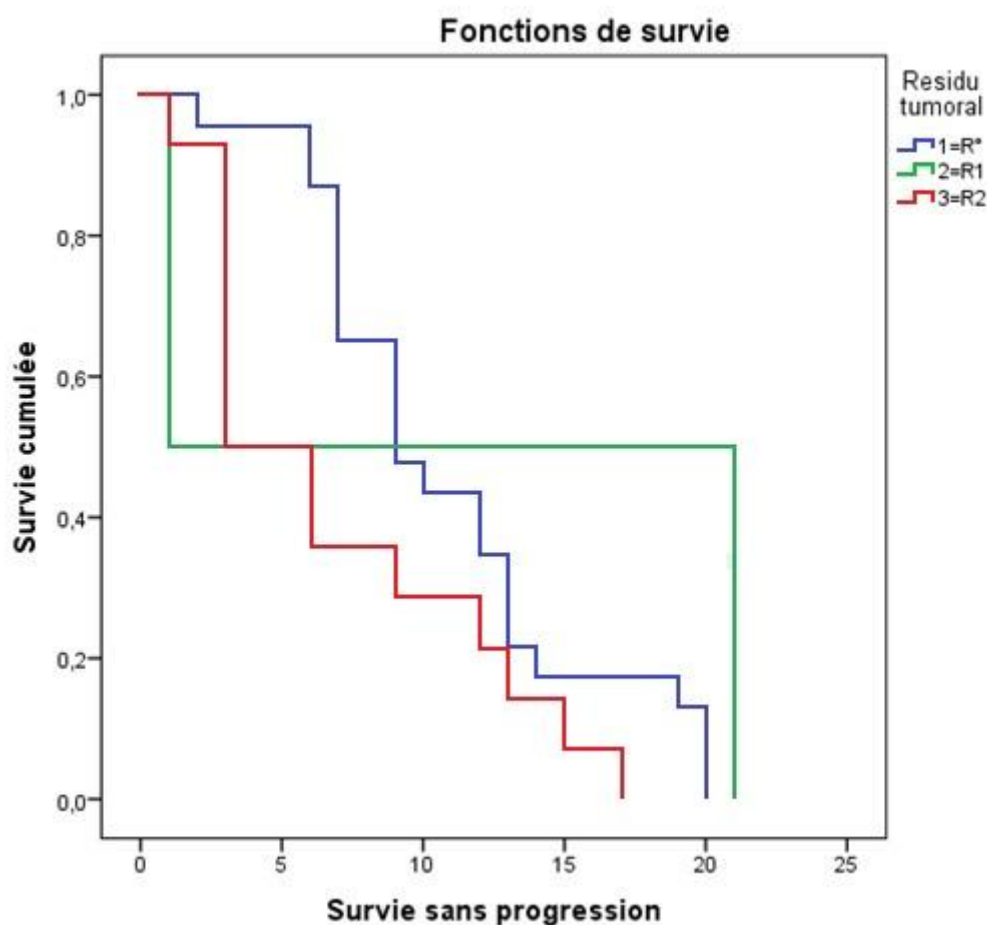


Fig. 84 : Courbe de SSP en fonction du résidu tumoral

3.17.2.13. Survie sans progression en fonction du nombre de sites métastatiques

- * La médiane de SSP est de 10 mois quand on est en présence d'un seul site métastatique avec des extrêmes de 7,8 et 12,2 mois,
- * La médiane de SSP est de 06 mois quand on a plus de 02 sites métastatiques avec des extrêmes de 3,2 et 8,8 mois.

La comparaison de la courbe de SSP en fonction du Nombre de sites métastatique ne montre pas de différence significative ($p = 0,06$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
01 site métastatique	10	7.8 – 12.2	0.06
02 sites métastatiques	06	3.2 – 8.8	

3.17.2.14. Survie sans progression en fonction du caractère synchrone/métachrone des métastases

- * La médiane de SSP est de 09 mois quand les métastases sont synchrones de la tumeur primitive, avec des extrêmes de 7,8 et 10,2 mois,
- * La médiane de SSP est de 07 mois quand les métastases sont métachrones de la tumeur primitive, avec des extrêmes de 5,5 et 8,5 mois

La comparaison de la courbe de SSP en fonction du caractère synchrone des métastases ne montre pas de différence significative ($p = 0,47$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
Métastases Synchrones	09	7.8 – 10.2	0.47
Métastases métachrones	07	5.5 – 8.5	

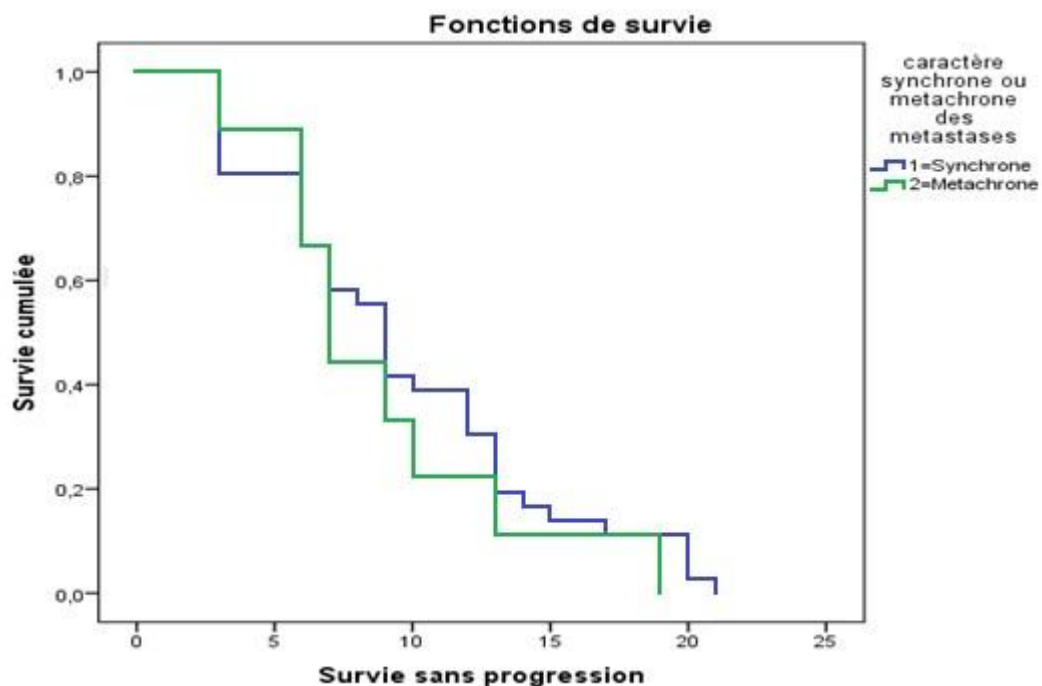


Fig. 85 : Courbe de Survie sans progression selon le caractère synchrone/métachrone des métastases.

3.17.2.15. Survie sans progression en fonction du taux des ACE au recrutement (élevé ou normal)

- * La médiane de SSP est de 07 mois quand le taux des ACE au recrutement est normal avec des extrêmes de 3,3 et 10,7 mois,
- * La médiane de SSP est de 09 mois quand le taux des ACE au recrutement est élevé avec des extrêmes de 8,1 et 9,9 mois, sans différence significative ($p = 0,45$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
ACE normal	07	3,3 – 10,7	0,45
ACE élevé	09	8,1 – 9,9	

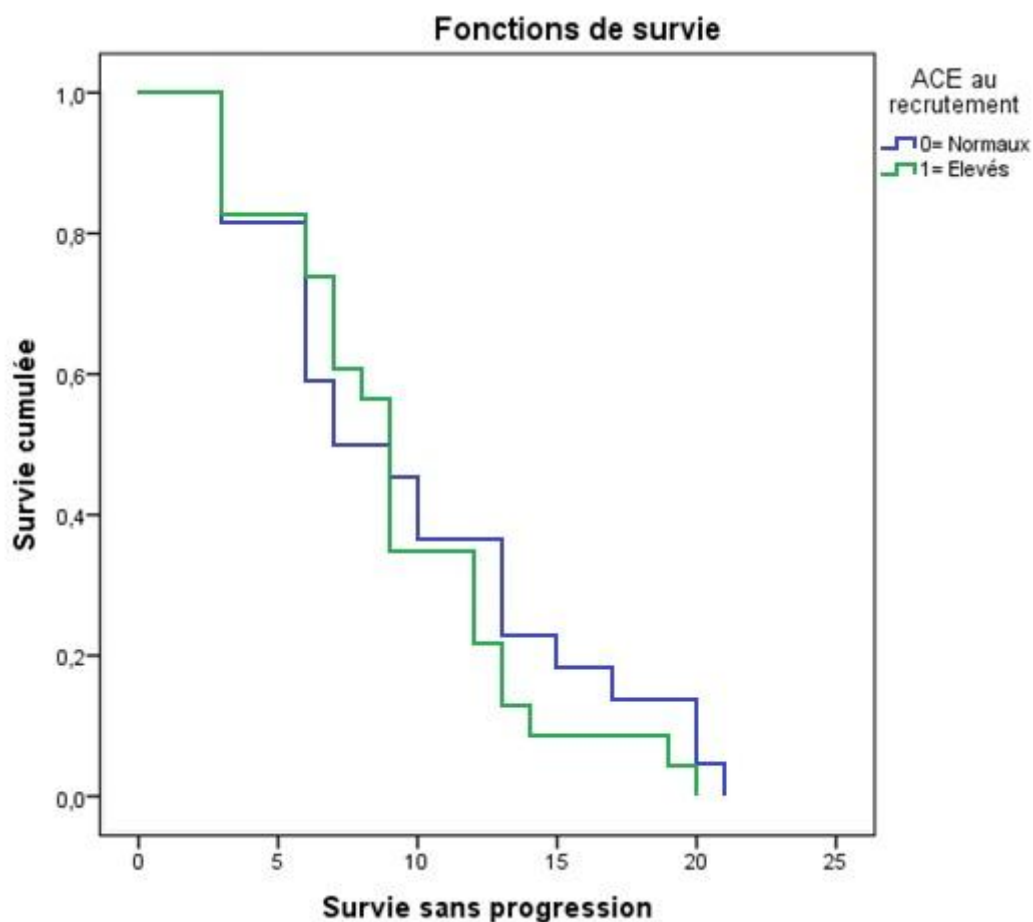


Fig. 86 : Courbe de Survie sans progression en fonction du taux des ACE au recrutement

3.17.2.16. Survie sans progression en fonction du taux des CA 19-9 au recrutement (Élevé ou normal)

- * La médiane de SSP est de 09 mois quand le taux des CA 19-9 au recrutement est normal avec des extrêmes de 5,7 et 12,3 mois,
- * La médiane de SSP est de 08 mois quand le taux des CA 19-9 au recrutement est élevé avec des extrêmes de 4,7 et 11,3 mois ($p = 0,65$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
CA 19-9 normal	09	5.7 – 12.3	0.65
CA 19-9 élevé	08	4.7 – 11.3	

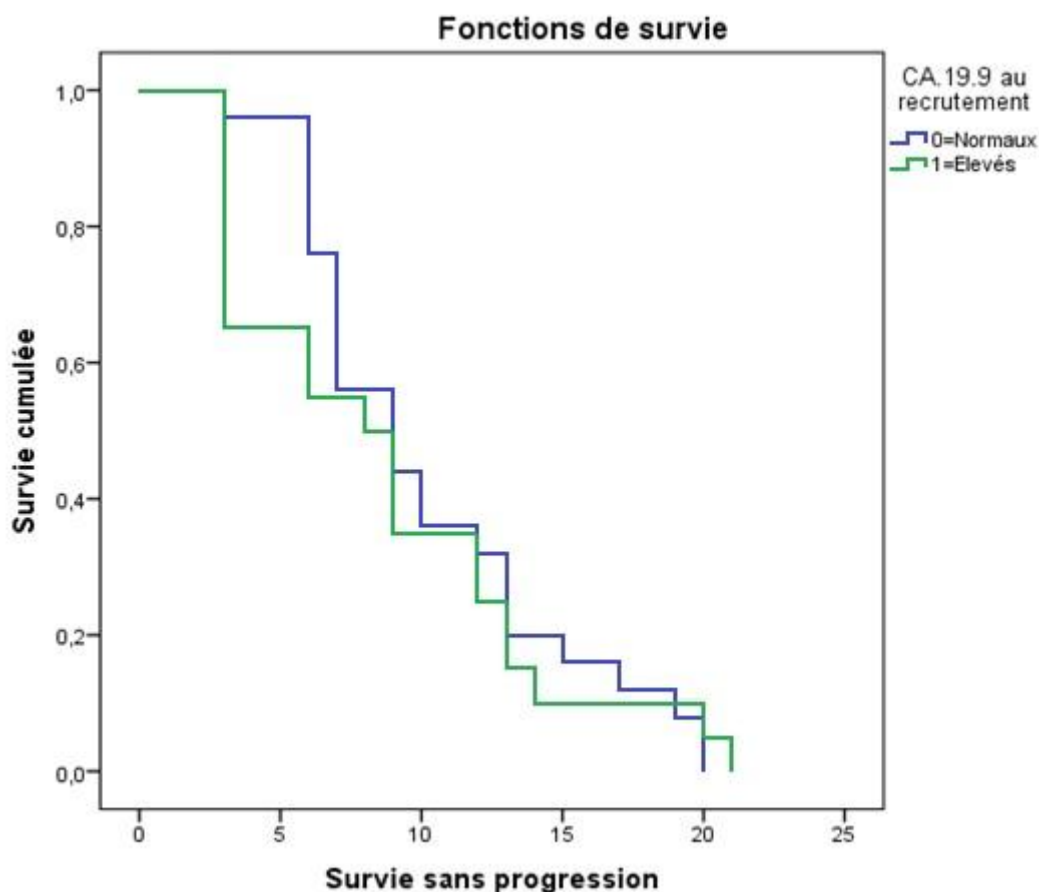


Fig. 87 : Courbe de SSP en fonction du taux des CA 19-9 au recrutement.

3.17.2.17. Survie Sans Progression en fonction du taux des ACE après traitement (élevé/normal)

La SSP diminue **très significativement** quand le taux des ACE après traitement est élevé ($p < 0,0001$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
ACE normal	10	7.5 – 12.5	0.0001
ACE élevé	06	4.2 – 7.9	

3.17.2.18. SSP en fonction du taux des CA 19-9 après traitement (élevé/normal)

- * La médiane de SSP est de 10 mois quand le taux des CA 19-9 après traitement est normal avec des extrêmes de 7,6 et 12,4 mois,
- * La médiane de SSP est de 03 mois quand le taux des CA 19-9 après traitement est élevé.

La comparaison de la courbe de SSP en fonction du taux des CA 19-9 après traitement montre **une différence significative** ($p < 0,015$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
CA 19-9 normal	10	7.6 – 12.4	0.015
CA 19-9 élevé	03	1.5 - 4.5	

3.17.2.19. SSP selon la réponse

La médiane de SSP diminue **très significativement** en fonction du type de réponse ($p < 0,0001$), avec :

- * une médiane de SSP est de 10 mois pour la réponse objective (réponse complète et réponse partielle) avec des extrêmes de 7,1 et 12,9 mois,
- * Une médiane de SSP est de 09 mois avec des extrêmes de 06 et 12 mois quand la maladie est stable,
- * Une médiane de SSP est de 03 mois quand la maladie est en progression.

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
RO = RC + RP	10	7.1 – 12.9	< 0.0001
MS	09	06 – 12	
MP	03	1.5 - 4.5	

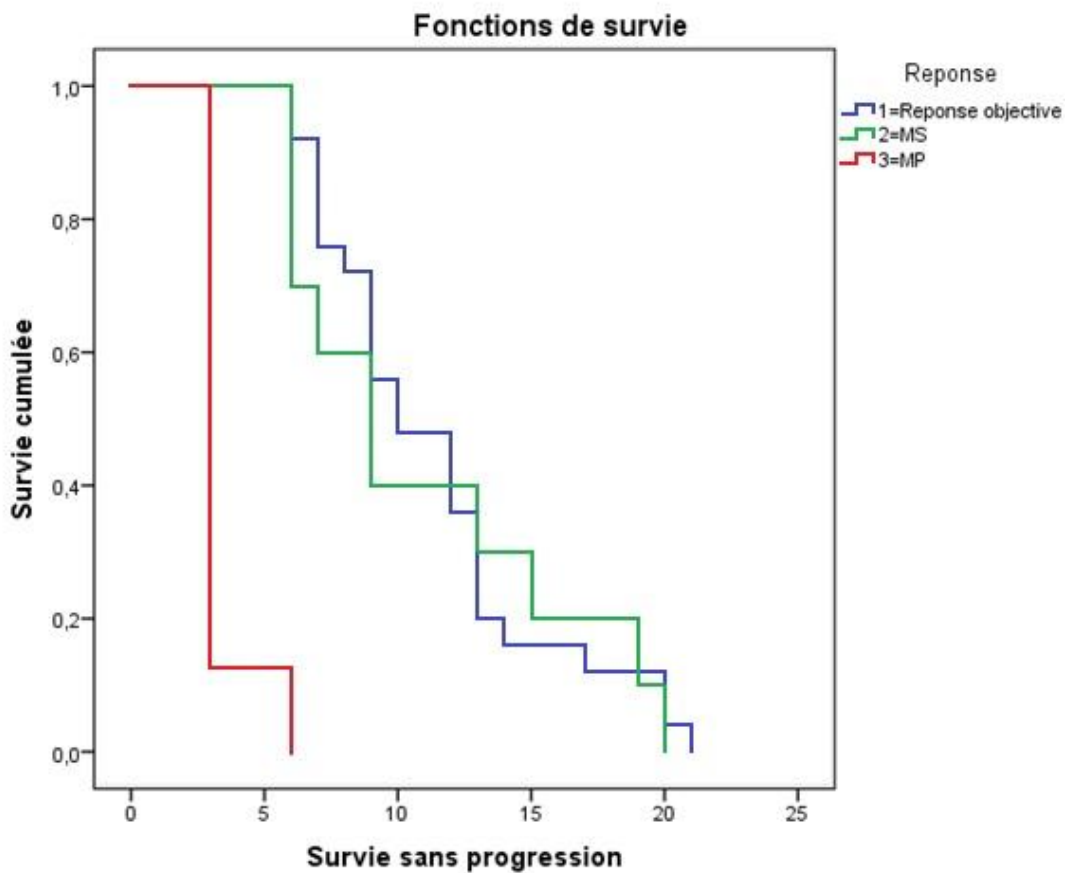


Fig. 88 : Courbe de SSP selon la réponse

3.17.2.20. SSP selon le contrôle tumoral

- * La médiane de SSP est de 10 mois pour le contrôle tumoral (réponse complète + réponse partielle + maladie stable) avec des extrêmes de 7,9 et 12,1 mois,
- * La médiane de SSP est de 03 mois quand la maladie est en progression.

La comparaison de la moyenne de SSP en fonction du contrôle tumoral montre une SSP supérieure dans le groupe avec contrôle tumoral par rapport au groupe en progression, avec **une différence très significative** ($p < 0,0001$).

	Médiane (mois)	IC à 95% (mois)	p
CT = RC + RP+MS	10	7.9 – 12.1	< 0.0001
MP	03	1.5 - 4.5	

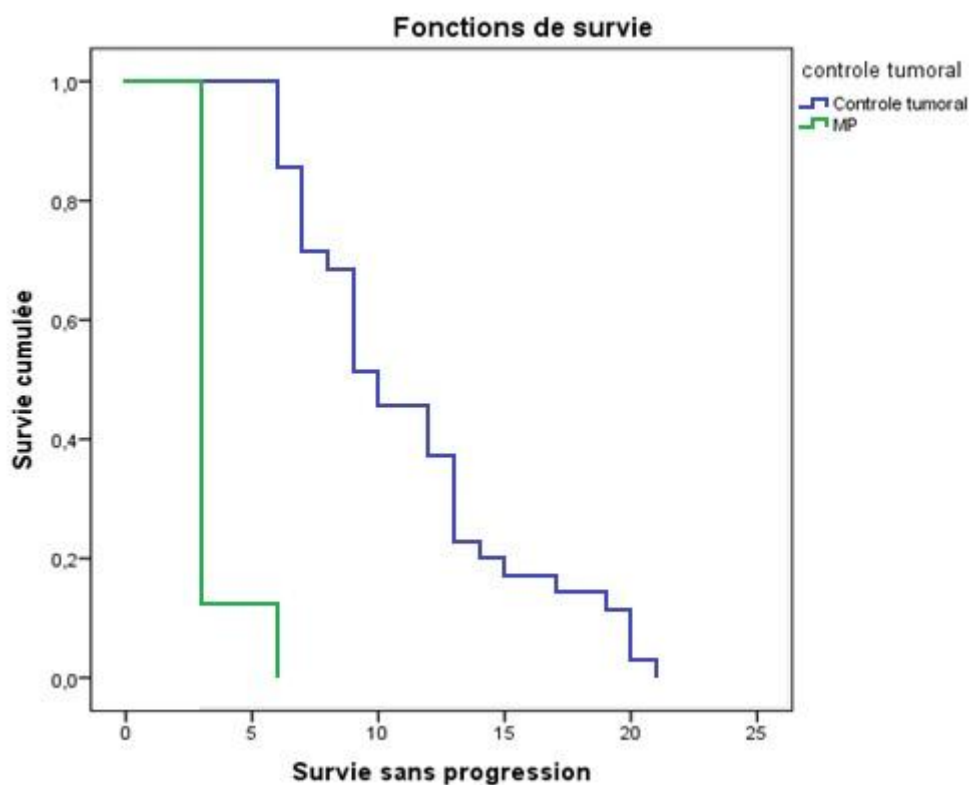


Fig. 89 : Courbe de SSP selon le contrôle tumoral

4. Discussion

4.1. Analyse des paramètres épidémiologiques cliniques et cytopathologiques

Plus de la moitié (63,5%) des malades inclus dans notre étude, sont issus de la région de Tizi-Ouzou.

4.1.1. Les caractéristiques épidémiologiques

4.1.1.1. Âge au diagnostic et sexe

4.1.1.1.1. Âge au diagnostic

Dans notre série, on constate que le cancer colorectal apparaît à un âge plus précoce que celui rapporté dans la littérature. En effet, l'âge moyen au diagnostic est inférieur d'une dizaine d'années par rapport à l'âge moyen dans la littérature occidentale, il est de 50,4 ans dans notre série contre un âge moyen qui se situe entre 65 et 75 ans dans la littérature occidentale [388]. Une étude rétrospective réalisée par K. Bouzid et al sur une série de 1186 patients porteurs d'un cancer colorectal admis au service d'oncologie médicale du centre de Pierre et Marie Curie à Alger entre les années 1994 et 2002, a trouvé un âge moyen voisin de celui de notre série (55 ans). Dans l'étude de Oukkal en 2008 l'âge moyen au diagnostic est de 50,2 ans.

Le Pic de fréquence survient entre 60-69 ans chez les hommes (19,2%) et entre 40-49 ans chez les femmes (11,5%).

4.1.1.1.2. Proportion des sujets jeunes au diagnostic

Dans notre série, les patients âgés de moins de 50 ans représentent 46,1% (24 cas/52) de l'ensemble des patients atteints d'un cancer colorectal. Dans les pays occidentaux comme les Etats-Unis, la France, le cancer colorectal du sujet jeune représente 1% à 4% [389,390], cela peut s'expliquer par le fait que la population algérienne est plus jeune que la population en occident. Dans la série de Bounedjar 2012 [414] les sujets de moins de 50ans représentent 18%.

4.1.1.1.3. Répartition du cancer colorectal selon le sexe

Dans notre série, le nombre de cas de cancer colorectal hommes dépasse le nombre de cas femmes. Le sex-ratio est de 1,36, résultat similaire dans la littérature occidentale où la prédominance masculine est plus marquée : sex-ratio compris entre 1,5 et 2. On constate le même phénomène pour le cancer du côlon seul et le cancer du rectum seul. Le sex-ratio hommes/femmes dans le cancer du côlon est légèrement supérieur à 1(1,1). Dans la littérature occidentale, le sex-ratio pour le cancer du côlon est de 1,5 [391]. Dans le cancer du rectum, le sex-ratio hommes/femmes est de 1,6. Dans la littérature le sex-ratio pour le cancer du rectum est de 1,5 [392].

4.1.1.2. Antécédents

La polypose adénomateuse colorectale :

♦ Dans notre série, 03patients (5,7%) ont présenté un CCR sur polypose adénomateuse colorectale. La dégénérescence maligne a concerné un polype rectal dans 01 cas et un polype colique dans 2 cas. L'âge moyen au moment du diagnostic de la transformation carcinomateuse est 43,6 ans. Aucun patient n'a un antécédent familial de cancer. Aucun patient dans notre série, n'a subi les tests génétiques préconisés chez les patients présentant une polypose colorectale adénomateuse. Ces tests permettent de préciser l'origine familiale (la PAF) ou non familiale. Le but de ces tests génétiques qui signent le diagnostic de la PAF par la mise en évidence d'une mutation du gène APC, est de réaliser un dépistage familial, pour autoriser un accès au diagnostic pré-symptomatique. Ces tests font appel à des techniques de biologie moléculaire (séquençage complet du gène, PCR, etc...). Les laboratoires de biologie moléculaires à vocation médicale sont inexistantes en Algérie et la réalisation de ces tests dans des laboratoires à l'étranger revient excessivement chère.

Les formes familiales de cancer colorectal (HNPCC et PAF) comme les autres cancers familiaux, ne sont certainement pas rares dans notre pays, ils seraient même fréquents, étant donné, la fréquence des mariages consanguins. Cependant, leur dépistage et leur prise en charge adéquate ne sont pas encore à l'ordre du jour.

4.1.2. Analyse des données cliniques

4.1.2.1. Statut performance

Tous les patients de l'étude avaient un statut de performance (PS) ≤ 2 au moment de l'inclusion à l'étude ; les malades avec un PS > 2 ont été exclus.

Le PS0 a été retrouvé chez 25% de nos malades (13 cas), le PS2 chez 28,9% des patients (15 cas), la plus part ont eu un PS1 de 46,2% (24 cas).

4.1.2.2. Caractéristiques cliniques

♦ Dans notre série, le diagnostic de cancer colorectal a été porté dans tous les cas (100%) devant des symptômes. Dans la littérature, la proportion des cancers colorectaux diagnostiqués à la phase asymptomatique dans les pays occidentaux est estimée à 27%. C'est-à-dire à un stade précoce où le pronostic est de loin meilleur. On explique l'absence de diagnostic à la phase asymptomatique dans notre série, par l'absence d'une politique nationale de dépistage de masse des cancers accessibles dont le cancer colorectal fait partie et une certaine négligence des patients et de certains praticiens devant une symptomatologie relativement non alarmante,

♦ Dans notre série, le cancer du côlon se démarque sur le plan clinique par une fréquence particulièrement élevée des cancers du côlon opérés au stade de complication (occlusion

intestinale aiguë). Ceux-ci représentent 45% (18cas) de l'ensemble des cancers coliques dans notre étude contre 10% à 15% dans la littérature [393]. On attribue, essentiellement, l'importance des formes compliquées du cancer du côlon dans notre étude au retard important du diagnostic qui fait que beaucoup de patients aboutissent à cette complication.

Le cancer du rectum quant à lui, est dominé par les réctorragies qui le révèlent dans 70% des cas. Dans la littérature, les 3/4 des patients atteints d'un cancer du rectum présentent des réctorragies. Dans la série de cancers du rectum de Abid et al. [394], les réctorragies sont également le signe majeur. Elles sont décrites chez 87% des patients.

4.1.2.3. Répartition des symptômes

- ◆ le tableau clinique est dominé par les troubles du transit 65,4%,
- ◆ l'altération de l'état général liée aux troubles digestifs chez la majorité des patients est associée principalement à une perte de poids (53,8%), plus rarement, à une anémie (11,5%),
- ◆ les hémorragies digestives basses extériorisées sont des manifestations cliniques fréquentes dans notre série puisqu'elles se sont manifestées chez 51,9% de nos patients,
- ◆ les douleurs abdominales rapportées par les 2/3 des patients (61,5%).

4.1.3. Analyse des données anatomopathologiques

4.1.3.1. Étude histologique de la tumeur

Dans notre série, l'adénocarcinome lieberkühnien est la forme histologique, de loin, la plus fréquente. Elle représente 96,5% de l'ensemble des adénocarcinomes. Cette proportion rejoint celle rapportée dans la littérature (80%) [395]. En revanche, la proportion des adénocarcinomes mucineux (colloïde muqueux) est de 7,7% et est proche de celle rapportée dans la littérature qui varie souvent entre 10% et 15% [396]. L'adénocarcinome à cellules en bague à chaton (5,8% dans notre série) représente une proportion bien supérieure à celle décrite dans la littérature (1%). Les autres formes rares et particulières d'adénocarcinomes (les carcinomes anaplasiques, les carcinomes malpighiens, adénocarcinomes à cellules claires) ne sont pas retrouvées dans notre série.

4.1.3.2. Degré de différenciation des adénocarcinomes colorectaux

Les adénocarcinomes bien différenciés, comme dans la littérature, sont majoritaires dans notre série, ils représentent 53,3% (70% à 75% dans littérature [396]). Les adénocarcinomes moyennement et peu différenciés, sont retrouvés dans respectivement : 26,6% et 6,6% contre 10% et 5% dans la littérature [391].

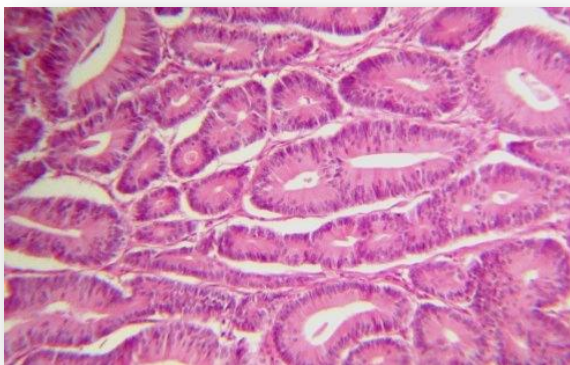


Fig. 90 : Adénocarcinome bien différencié

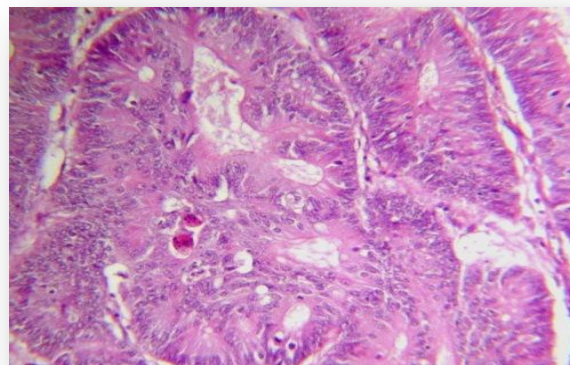


Fig. 91 : Adénocarcinome moyennement différencié

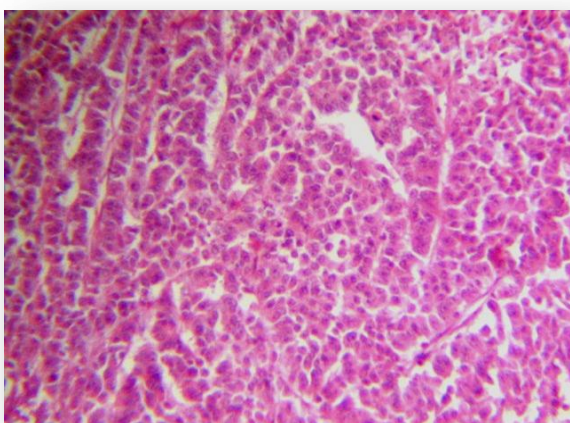


Fig. 92 : Adénocarcinome peu différencié

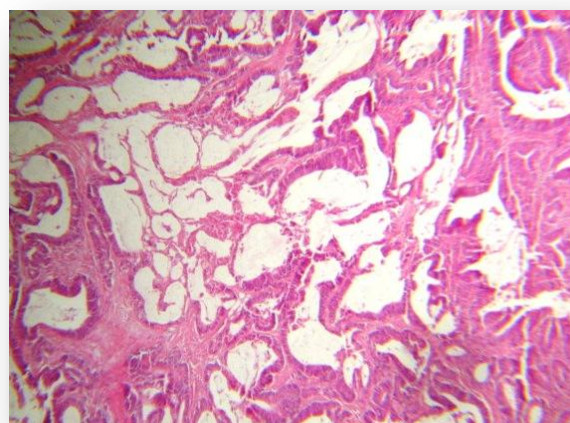


Fig. 93 : Composante mucineuse d'un adénocarcinome bien différencié

4.1.3.3. Étude de la topographie de la tumeur

4.1.3.3.1. Proportion des cancers du côlon et du rectum

Dans notre série, le cancer du côlon constitue la majorité des cancers colorectaux. Ils représentent 59,7% des cas. Le cancer du rectum, moins fréquent représente 40,3%. Dans la littérature, les cancers du côlon représentent globalement 2/3 et le cancer du rectum un 1/3.

4.1.3.3.2. Cancer du côlon

La répartition topographique du cancer du côlon :

La répartition par ordre de fréquence décroissant du siège de la tumeur sur les différents segments du côlon est comparable à celle de la littérature. Ainsi, le cancer du côlon sigmoïde occupe la première place, suivi par le cæcum et le côlon gauche, le côlon droit vient en 3^e position et le transverse en dernier.

Nous avons comparé la répartition topographique du cancer du côlon de notre série à celle de l'étude faite par Oukkal, l'année 2008 [397].

On a constaté que dans les deux séries, le sigmoïde est le site le plus fréquent et que la localisation du côlon droit ne vient qu'en 3^e position dans notre série, en outre il y'a beaucoup plus de côlon droit dans la série de Oukkal que dans notre série (35.5% vs 11.1%). Par contre on a constaté que les fréquences des cancers du côlon gauche, cæcum et transverse sont pareilles dans les deux séries.

Depuis les années 80, il y a eu un glissement progressif des cancers du côlon gauche et du rectum au profil du côlon droit en Europe et aux États-Unis d'Amérique. La localisation sur le côlon proximal tend à devenir plus fréquente que la localisation sur le côlon distal quand le niveau de développement socioéconomique d'un pays s'élève [398]. Cette tendance n'est pas retrouvée dans notre série.

Siège de la tumeur	Série Oukkal	Notre série
Cæcum	10.7%	14.8%
Côlon Droit	35.7%	11.1%
Transverse	7.1%	7.4%
Côlon Gauche	10.7%	14.8%
Sigmoïde	35%	51.8%

Tableau : Étude comparative du siège de la tumeur colique.



Fig. 94 : Pièce de résection colique

4.1.3.3.3. Cancer du rectum

Dans les deux séries, le cancer du bas rectum vient au premier rang. Il précède le cancer du moyen rectum dans notre série seulement. Le cancer du moyen rectum occupe la dernière position dans la série de Oukkal. Selon la littérature, 75% des cancers du rectum siègent à moins de 10 cm de la marge anale. Ces données sont retrouvées dans notre série.

Siège de la tumeur	Série Oukkal	Notre série
Haut Rectum	42.1%	14.8%
Moyen Rectum	15.7%	34.6%
Bas Rectum	42.1%	50%

Tableau : Étude comparative du siège de la tumeur rectale



Fig. 95 : Pièce de résection rectale

4.1.3.4. Étude des ganglions

Selon les recommandations de l'UICC de 1997, l'évaluation correcte du statut ganglionnaire d'un cancer colorectal nécessite l'examen d'au moins 12 ganglions par pièce opératoire. D'après les travaux de Harmanek P et al. L'examen de 12 ganglions permet de stadifier correctement 92% des patients, et celui de 20 ganglions, 100% des patients [399].

Dans notre série, le nombre de ganglions examinés était ≥ 12 ganglions par pièce opératoire dans seulement 51,4% des cas il était < 12 ganglions dans 17 cas sur 35 (48,5%). Dans la littérature, le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire est < 8 dans 20 à 30% [400].

Le nombre de ganglions examinés sur une pièce opératoire dépend de plusieurs facteurs : la qualité de l'exérèse chirurgicale (volume du méso réséqué), de l'entraînement de l'anatomopathologiste et de la technique utilisée. Enfin, il dépend également d'un éventuel

traitement préopératoire par radiothérapie avec ou sans chimiothérapie concomitante (cancer du rectum).

Dans notre étude, on constate qu'il existe une sous-évaluation du statut ganglionnaire sur la pièce opératoire chez 1/3 des patients ayant bénéficié d'une résection de la tumeur primitive. Plusieurs facteurs sont incriminés :

La chirurgie dans un tableau d'occlusion intestinale aiguë était le mode opératoire d'un grand nombre de patients (13 cas soit 32,5%). L'absence d'un bilan d'extension, l'altération de l'état général, la chirurgie sur côlon distendu non préparé, souvent le manque d'expérience de jeunes chirurgiens qui assuraient la garde, sont autant de facteurs qui ont influé la qualité du curage ganglionnaire. En plus, l'existence des métastases et/ou l'importance de l'extension locorégionale avec résection incomplète du tissu tumoral, font que le chirurgien ne juge pas utile un curage ganglionnaire complet. Enfin, les pathologistes se plaignent souvent de la mauvaise qualité des pièces opératoires mal orientées ainsi que l'insuffisance de la taille du mésentère réséqué.

4.1.3.5. Qualité de la résection

Parmi les 40 patients opérés, 35 (87,5%) ont bénéficié d'une exérèse de la tumeur primitive. Les 05 patients restants, ont bénéficié d'une stomie de décharge ou prophylactique. La résection a été carcinologique chez 26 patients des 35 opérés soit 74,2%, elle a été de type R2 chez 06 patients (17,1%) et de type R1 chez 02 patients (5,7%).

Dans notre étude, 20 résections carcinologiques ont été faites dans un centre spécialisé (CPMC, CHU).

La mesure de la marge circonférentielle a fait partie de l'étude histopathologie de la pièce opératoire de tous nos patients opérés du fait que l'étude anatomo-pathologique s'est effectuée dans des centres spécialisés (CHU, CPMC).

La qualité de l'exérèse est évaluée selon le schéma de Hermanek [401] : absence de résidu tumoral microscopique (R0), présence d'un résidu tumoral microscopique (R1), présence d'un résidu tumoral macroscopique (R2). Les limites d'exérèse considérées sont les limites longitudinales (proximale et distale) mesurées le long du tube digestif et la limite circonférentielle. La limite circonférentielle (ou latérale, ou radiaire ou clearance pour les anglo-saxons) se définit comme la mesure en millimètres de la distance existant entre la zone d'extension maximum de la tumeur et la section chirurgicale. La notion de limite (ou marge) circonférentielle découle directement des travaux de Heald et al. [402, 403] sur l'ablation complète du mésorectum, en raison de l'intérêt pronostique de sa résection totale. En effet, la fréquence des récurrences locorégionales apparaît directement liée à la qualité de la résection locale [402, 403] et à la présence ou non de résidus tumoraux après exérèse du mésorectum. Avec cette technique, Heald et al. [402, 403] ont rapporté un taux de récurrence locorégionale de 4 % à 5 ans chez des malades opérés d'un cancer du rectum. Pour les cancers du côlon, le problème est plus complexe.

D'après Shepherd et al. [404], le risque de récurrence intra-péritonéale des adénocarcinomes coliques serait directement lié à l'extension tumorale par rapport à la surface péritonéale. Les auteurs distinguent 4 groupes :

- * les tumeurs à distance du revêtement péritonéal,
- * les tumeurs proches,
- * les tumeurs atteignant ce revêtement,
- * les tumeurs le dépassant.

Il a été démontré que l'examen cytologique du liquide de lavage de la cavité péritonéale révélait des cellules malignes dans 26% des cancers classés T3 sur le seul examen histologique [404, 405]. La marge circonférencielle doit donc faire l'objet d'un contrôle histologique et il paraît essentiel que les pathologistes précisent son état dans leurs comptes-rendus. Cette limite est considérée comme saine si la distance mesurée est supérieure ou égale à 1 mm.

4.1.3.6. Envahissement de la paroi

Dans notre série, chez 97,1% (34 cas) des patients, la tumeur présente un envahissement transpariétal (pT3, pT4) au moment du diagnostic. Ainsi, pour la grande majorité de nos patients, le diagnostic est fait à un stade avancé de l'évolution de la tumeur. Comme on le sait, le degré d'infiltration de la tumeur dans la paroi est l'un des principaux facteurs pronostiques des cancers colorectaux. Il influe fortement sur l'envahissement lymphatique et la survenue de métastases à distance. En effet, seuls 13% des cancers qui ne dépassent pas la musculature (T2) présentent des adénopathies, contre 50% lorsque la tumeur la dépasse (T3, T4) [406]. L'adhérence macroscopique de la tumeur à un organe de voisinage correspond dans 50% à 75% des cas à un envahissement tumoral histologique (T4) [88]. Cette découverte tardive du cancer rend compte de la gravité du pronostic dans notre étude.

4.1.3.7. Évaluation du statut ganglionnaire régional

Bien que 60% de patients (24 cas) de notre série aient été opérés dans une structure spécialisée, 57,1% de ces patients opérés, ont un statut ganglionnaire non évaluable (Nx). Car, le nombre de ganglions examinés sur la pièce opératoire est inférieur à 12 avec absence d'infiltration tumorale des éventuels ganglions examinés. L'absence d'une évaluation correcte du statut ganglionnaire chez la grande majorité des patients, a rendu difficile une stadification TNM correcte.

Dans notre série, 17 patients (36,2%) parmi les 52 inclus dans l'étude, n'ont pas été classés pour les raisons suivantes :

- ◆ 12 patients n'ont pas été opérés du fait que la tumeur primitive n'était pas symptomatique,
- ◆ 05 patients traités par chirurgie palliative sans résection du primitif, ce qui ne permet pas de déterminer la classe pTNM du cancer,

♦ La grande majorité des patients opérés (85%) avaient au moment du diagnostic, au moins une extension transpériéale de la tumeur (pT3, pT4). Là encore, le diagnostic de cancer est fait à stade avancé. Le retard diagnostique pour le cancer du rectum est plus important que pour le cancer du côlon, puisque un tiers des patients atteints de cancer du rectum n'ont pas été opérés en raison, le plus souvent, du caractère étendu et inextirpable de la tumeur. Ceci, explique comme pour le cancer du côlon, la sévérité du pronostic.

4.2. Analyse des sites métastatiques

Des localisations secondaires synchrones sont présentes dans 20 à 30 % des cas au moment du diagnostic. Dans notre série elles sont de 85%

♦ L'atteinte hépatique concerne, selon Sugihara et Uetake 10% des patients en phase synchrone et 15% des patients en phase métachrone [391]. Dans notre série, Le foie est de loin le siège de prédilection des métastases ; il représente 38,3% de l'ensemble des sites métastatiques. Sur les 36 malades ayant des métastases hépatiques, 33 sont synchrones dont 14 patients ont une localisation primitive colique et 19 une localisation rectale. 03 des métastases hépatiques, sont métachrones dont 02 patients ont une localisation primitive colique et 01 patient une localisation rectale,

♦ Selon la littérature, environ 10 à 15% des patients présenteront des métastases pulmonaires au moment du diagnostic et environ 50% des patients en développeront ultérieurement [405]. Les métastases pulmonaires sont de 16% dans notre série. Cette proportion rejoint celle rapportée dans la littérature,

♦ Les métastases péritonéales sont présentes au moment du diagnostic dans 17cas sur 52 soit chez 18% de nos patients, la proportion est retrouvée à 11% dans la série de Oukkal [397],

♦ Les métastases ganglionnaires dans notre série viennent en 2e position après le foie avec 19 cas sur 52 (20,2%) pareil que dans la série de Oukkal avec une proportion de 15% [397],

♦ 23 patients (44%) de notre série ont eu une seule localisation métastatique,

♦ 19 patients (37%) ont eu deux localisations métastatiques,

♦ et 10 patients (19%), trois localisations métastatiques ou plus.

4.3. Analyse de l'évolution des marqueurs tumoraux

♦ Plusieurs études ont montré qu'un taux élevé d'ACE préopératoire était un facteur de mauvais pronostic indépendant [119, 407, 408]. De plus, la persistance d'un taux élevé d'ACE dans les six semaines postopératoires est révélatrice d'une maladie résiduelle ou d'une maladie métastatique [409]. Dans notre série, L'ACE était élevé chez 29 patients soit 56% et le CA 19-9 était élevé chez 24 patients soit 46% après 04 cures de chimiothérapie,

♦ 13 patients soit (27%) ont eu une normalisation des ACE,

- ♦ 10 patients soit (21%) ont eu une normalisation des CA 19-9.

4.4. Analyse de La réponse au traitement et de la survie

47 patients étaient évaluables sur la réponse thérapeutique et selon les critères de l'OMS.

05 patients n'ont pas pu être évalués :

- * Un patient a été perdu de vue après une cure,
- * 03 patients sont décédés suite à la toxicité grade 5 (diarrhée grade 5 ayant engendré une insuffisance rénale aigüe) de la chimiothérapie dont un après la 2^e cure et deux (02) après la 1^e cure,
- * 01 patient est décédé d'une embolie pulmonaire après la 3^e cure.

4.4.1. Réponse objective

La réponse objective (RO=RC+RP) a été obtenue chez 28 patients soit 59,6% dans notre série.

4.4.2. Contrôle tumoral

Le contrôle tumoral est la somme des réponses complètes, des réponses partielles et des maladies stables (CT= RC+ RP+ MS). Il est trouvé chez 36 patients soit 76,6%.

4.4.3. Maladie progressive

Nous avons noté une progression de la maladie chez 11 patients soit 23%.

4.4.4. Survie globale (SG)

La médiane de SG est de 16 mois avec des valeurs minimale et maximale de 3 mois et 30 mois et IC à 95% de 14,5 et 17,6 mois.

4.4.5. La Survie Sans Progression (SSP)

- ♦ Dans notre étude, la médiane de SSP est de 09 mois avec des valeurs minimale et maximale de 3 et 21 mois et IC à 95% de 7,2 mois et 10,8 mois.

Les données concernant XELIRI (Capécitabine + Irinotécan) combiné avec le Bevacizumab sont rares dans la littérature.

L'essai de phase II randomisé ACCORD 13, mené par la FNCLCC dans 15 centres, a évalué chez 145 patients avec cancer colorectal métastatique deux schémas thérapeutiques de première ligne :

Bevacizumab et XELIRI (Irinotécan 200 mg/m² J1, la Capécitabine 1000 mg/m² deux fois par jour de J1-J14, plus Bevacizumab 7,5 mg/kg J1, toutes les 3 semaines),

Bevacizumab plus FOLFIRI (Irinotécan 180 mg/m² J1 et 5-FU 400 mg/m², plus Leucovorine 400mg/m² J1 suivie de 5-FU 2400 mg/m² en perfusion de 46 heures et Bevacizumab 5mg/1 kg J1, toutes les 2 semaines) [410].

Les taux de réponse objective proches (54% et 59% respectivement) et les données de survie strictement égales (SSP : 9 mois ; survie globale : 23 mois) montrent que les deux schémas XELIRI et FOLFIRI sont, en association au Bevacizumab jusqu'à progression, deux options d'efficacité similaires en première ligne de traitement du cancer colorectal métastatique.

En comparaison avec les résultats obtenus par Ducreux, les données ici rapportées dans notre série en termes de taux de réponse objective (59,6%), de SSP (09mois) et de taux de contrôle de la maladie (76,6%) sont similaires à ce qui a été rapporté par le schéma de FNCLCC ACCORD, mais avec une SG médiane de 16 mois inférieure dans notre série à celle obtenu par Ducreux (23mois).

Schmiegel dans une étude randomisée de phase II a comparé CapeOX + Bevacizumab (Bevacizumab 7,5 mg / kg J1 plus Oxaliplatine 130mg / m² J 1 et Capécitabine 1000 mg / m² 1-14 à CapeIRI + Bevacizumab (Bevacizumab 7,5 mg / kg J1 plus Irinotécan 200mg / m² J1 et Capécitabine 800mg / m² J 1-J14) dans CCRm. [411] Les taux de réponse objectives étaient similaires, 45% contre 47%. , tandis que les taux préliminaires PFS à 6 mois sont 74 contre 80%.

⇒ **Dans notre série :**

- ♦ La médiane de SG de 15 mois chez les hommes et de 16mois chez les femmes ne montre pas de différence significative ($p= 0.57$) dans notre série. De même pour la SSP de 09 mois pour les deux sexes ($p = 0,59$),
- ♦ Une différence significative de La médiane de SG selon l'âge ($p= 0,05$) est retrouvée en faveur des sujets de moins de 40 ans (18 vs 14mois) dans notre série. La médiane de SSP ne montre pas de différence significative ($p= 0,06$),
- ♦ La médiane de SG et la médiane de SSP ne semblent pas être influencées par la présence d'un symptôme précis cela est dû au fait que ces symptômes traduisent tous une maladie évoluée,
- ♦ Bien que La médiane de la SG soit plus importante (16 vs 14 mois) quand le délai de prise en charge est < 03 semaines, la différence n'a pas été significative sur le plan statistique ($p = 0,62$). La différence dans La médiane de SSP est non significative ($p = 0,56$) non plus,
- ♦ Avec une médiane de 16 mois dans les deux cas, le lieu de la chirurgie ne semble pas influencer la SG ni la SSP où la médiane de survie bien que plus importante quand la chirurgie a été effectuée dans un centre spécialisé (12 vs 09 mois) la différence n'est pas significative ($p = 0,28$),

- ♦ Dans notre série La médiane de SG (16mois) est identique dans les deux localisations colon/rectum. Par contre, La SSP de 10 mois dans le cancer du colon est plus importante que dans le cancer du rectum (07 mois) mais sans différence significative ($p= 0,28$),
- ♦ En fonction de l'étendue de la tumeur primitive et probablement en raison de la taille des sous groupes on constate la supériorité de La médiane de SG (18 vs16 vs 14mois) pour les tumeurs classées PT4 / PT3 / PT2 respectivement ($p= 0,43$), ainsi que pour la médiane de SSP mais insignifiante statistiquement ($p = 0,26$),
- ♦ La comparaison des médianes de SG en fonction du grading histologique montre une meilleure médiane pour les ADK bien différenciés par rapport aux autres adénocarcinomes (16 vs 14 mois) sans pour autant que ce soit significatif sur le plan statistique ($p = 0,56$),
- ♦ La médiane de SG en fonction du résidu tumoral est identique pour R0 R2 (16 mois), elle est de trois mois pour R1 sans pour autant que ce soit significatif sur le plan statistique ($p = 0,84$). cela peut s'expliquer par l'exigüité du sous groupe R1 et par le fait que le pronostic été en rapport avec les métastases. La comparaison de la courbe de SSP en fonction de la présence de résidu tumoral R0/R2est meilleur en cas de R0 (09 vs 03 mois) mais non significative ($p = 0,006$),
- ♦ La comparaison des courbes de SG et SSP en fonction de nombre de ganglions infiltrés /PN0PN1/PN2 (14 mois vs16 vs 16) (09 mois vs 12 vs 09) montre des différences mais sans signification statistique ($p = 0,4$), ($p = 0,6$) respectivement, cela peut s'expliquer par le fait que le pronostic été en rapport avec les métastases.
- ♦ La SG en fonction du nombre de sites métastatiques ne montre pas une meilleure médiane de SG pour le cas d'un seul site métastatique (16 vs 15mois), contrairement à la médiane de la SSP qui est meilleure (10 vs 06 mois),
- ♦ La comparaison des médianes de SG et de SSP selon le caractère synchrone ou métachrone des métastases, ne montre pas de différence significative (16 vs 15 mois), (09 vs 07 mois) respectivement,
- ♦ Les marqueurs ne semblent pas influencer sur les deux survies dans notre série avant le traitement. Par contre, La SSP diminue très significativement quand le taux des ACE, après traitement, reste élevé ($p < 0,0001$),
- ♦ La médiane de SG diminue **très significativement** en fonction du type de réponse ($p < 0,001$), avec : une médiane de SG de 16 mois pour la réponse objective, de 18 mois quand la maladie est stable, et de 09 mois quand la maladie est en progression.

La comparaison de la médiane de SG en fonction du contrôle tumoral montre une SG supérieure dans le groupe avec contrôle tumoral (16 mois) par rapport au groupe en progression (09 mois), avec une différence très significative ($p < 0,0001$).

♦ La médiane de SSP diminue très significativement en fonction du type de réponse ($p < 0,0001$), elle est de 10 mois pour la réponse objective, 09 mois quand la maladie est stable et de 03 mois quand la maladie est en progression.

La comparaison de la médiane de SSP en fonction du contrôle tumoral montre une SSP (10mois) supérieure dans le groupe avec contrôle tumoral par rapport au groupe en progression (03mois), avec une différence très significative ($p < 0,0001$).

4.5. Évaluation de la toxicité de la chimiothérapie et de la thérapie ciblée

L'étude BICC-C, a été mise à jour à l'ASCO 2007. Cette étude, initialement conçue comme une étude à trois bras du FOLFIRI par rapport au bolus IFL modifiée par rapport à Capécitabine plus Irinotécan (Cap / IRI) \pm Célécoxib, a été modifiée en Avril 2004 pour ajouter le Bevacizumab à FOLFIRI et IFL en bolus modifiée et à cesser le bras Cap / IRI en raison de la toxicité accrue de ce régime (toxicité grade 3-4: la diarrhée (47%), la neutropénie (32%), la déshydratation (19%), nausées (18%) et de vomissements (16%). 25% des patients ont arrêté le traitement et le traitement a été mis à fin prématurément.

Dans notre série à cause du décès de 03 de nos patients nous avons jugé nécessaire d'ajuster la dose de L'Irinotécan en fonction des données de la littérature. Ainsi la dose administrée a été de 200mg/m², par la suite des adaptations des doses ont été effectuées en fonction de la tolérance : en effet des réajustements de la dose de la Capécitabine ont été enregistrées dans 17 cures et celle de l'Irinotécan dans 79 cures.

⇒ la toxicité liée à la chimiothérapie :

Dans notre série et après 331 cures, la toxicité de la chimiothérapie a été évaluée selon les critères de CTC/NCI.

⇒ La toxicité hématologique grade 3/4 :

- * anémie dans 1,2%,
- * neutropénie dans 5,4% et
- * thrombopénie dans 0,5% des cas.

⇒ La toxicité non hématologique grade 3/4 :

- * diarrhée dans 8,5%,
- * nausées 0,9% vomissements dans 1,5%,
- * mucite dans 5,3%,
- * de syndrome main-pied dans 6% et
- * insuffisance rénale 0,9%

⇒ La toxicité liée au Bevacizumab :

Les critères du NCI/CTC ont été utilisés aussi pour la cotation des effets secondaires liés au Bevacizumab. Nous avons enregistré 29,8% de toxicité liée au Bevacizumab avec 1,2% de

toxicité grade 3/4 (on a enregistré un cas d'embolie pulmonaire 0,3%, et un cas de perforation d'organe 0,3%, des augmentations de la tension artérielle dans 0,6% des cas).

Dans l'essai de phase II randomisé ACCORD 13 La toxicité a été aisément gérable avec les deux schémas de traitement, avec un peu plus de diarrhée grade 3/4 dans le bras avec Capécitabine (12 % vs 5 %), mais moins de neutropénies sévères (18 % vs 27 %). Globalement, 21 % des patients dans le bras XELIRI-Bevacizumab et 16 % dans le bras FOLFIRI-Bevacizumab ont eu un effet indésirable spécifique au Bevacizumab et 13 % des patients dans le bras XELIRI-Bevacizumab et 7% dans le bras FOLFIRI-Bevacizumab ont arrêté le traitement du fait de sa toxicité.

Dans notre étude en général, le protocole après adaptation des doses de l'Irinotécan a été relativement bien toléré. Dans l'essai BICC-C, le bras XELIRI a été associé à une incidence significativement plus élevée de la diarrhée de grade 3/4, 48% contre 8,5% dans notre série, la neutropénie 32% vs 5,4% dans notre série [230].

Dans l'essai clinique 40015 mené par le groupe EORTC, XELIRI a été associé à une mortalité accrue avec une diarrhée grade 3/4 de 40% [231]. Dans ces deux essais cliniques les doses de XELIRI, utilisés dans ces études, étaient plus élevées que celles utilisées dans notre protocole

En résumé, cette étude suggère que notre protocole est un régime prometteur qui a sa place en première ligne dans le traitement du CCRM. L'Irinotécan combiné avec le 5-Fluorouracile et le Bévacicumab, constitue une option établie dans le traitement de cancer colorectal métastatique. Toutefois, ce régime nécessite une hospitalisation ou la mise en place d'un cathéter veineux central. En revanche, la combinaison d'Irinotécan Capécitabine avec Bevacizumab semble être plus commode.

4.6. Chirurgie après traitement :

Sur les 47 patients évaluables de l'étude, on a noté que 28 (59,6%) patients avaient une réponse objective, 15 patients (32%) ont été jugés opérables sur l'imagerie.

- ♦ 04 patients ont été opérés de leurs métastases hépatiques :
 - * résection des segments I et II sur primitif réséqué en urgence pour OIA la patiente a progressé a la fin de la chimiothérapie adjuvante,
 - * résection des segments IV, V, VI, VIII (métastases métachrones) le patient a progressé sur d'autres sites 06 mois plus tard,
 - * résection des segments V et VI, primitif réséqué initialement à la périphérie de la wilaya (à l'étude anatomopathologique, il n'avait pas de cellules tumorales viables) avec rémission de 18 mois,
 - * hépatectomie gauche sur primitif opéré en occlusion remissions de 10mois,
 - * résection des segments II III VII VIII métastases métachrones avec remissions de 06 mois.

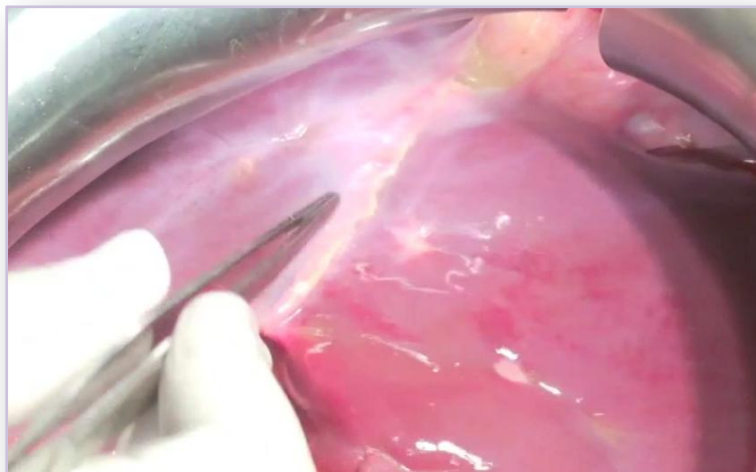


Fig. 96 : Nodules hépatiques avant résection

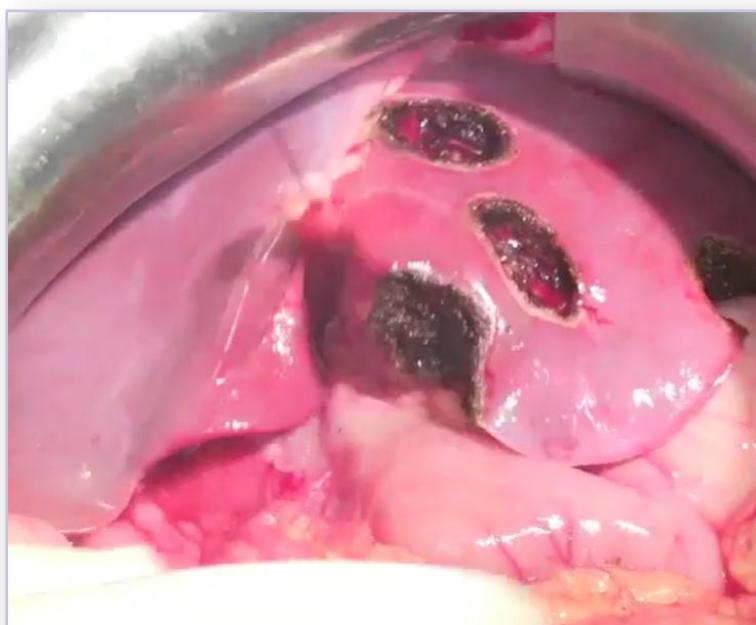


Fig. 97 : Métastases hépatiques atypiques

- ◆ 05 malades ont été opérés de leurs tumeurs primitives et des métastases
 - * En un seul temps chez un patient qui a progressé après 12 mois du geste chirurgical,
 - * de manière différée chez 04 patients : 02 ont progressé à 06 mois, un après une année le dernier est à 20mois de rémission,
- ◆ 03 malades ont été opérés de leurs tumeurs primitives après une première chirurgie limitée à une stomie par la présence d'une tumeur étendue avec carcinose localisée :
 - * les patients sont à 18, 20 mois et 26 mois de rémission. Parmi ces 03 patients, une patiente a eu une résection de la métastase ovarienne,

♦ 02 malades ont été opérés de leurs primitifs complétés par une chimiothérapie intrapéritoniale, l'anapath d'une pièce opératoire est revenue négative. La patiente est toujours en rémission (20 mois), l'autre patient a progressé au 2^e contrôle (04 mois plus tard),

* 01 patient a été opéré pour ses métastases pulmonaires il a progressé après 9 mois de rémission.

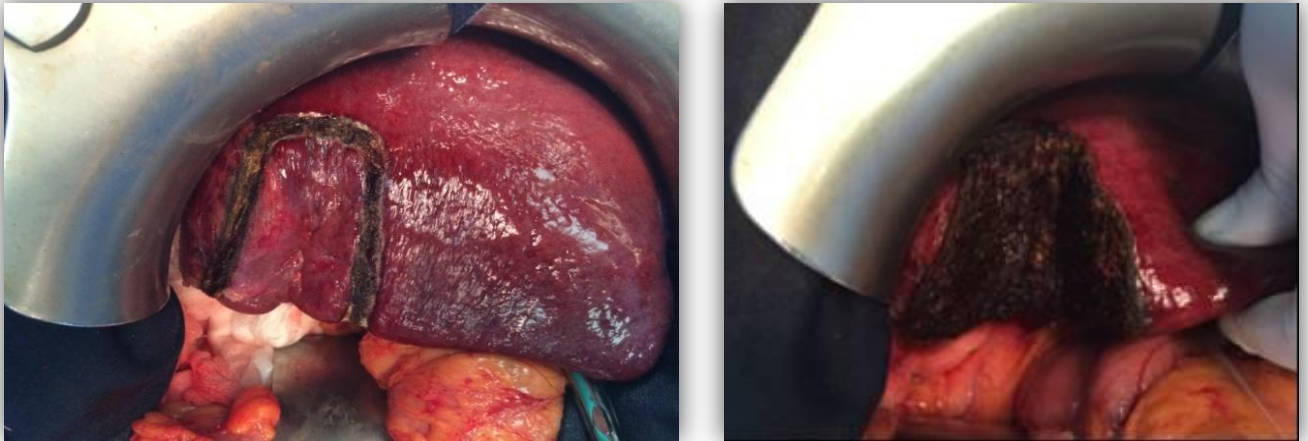


Fig. 98: Métastaséctomie du segment IV après 04 cures

4.7. Evolution des patients en réponse complète

♦ On a enregistré la disparition des métastases hépatiques dans 04 cas. Elles sont, réapparues chez 02 patients à 04 et 06 mois et sont restées absentes jusqu'au jour de pointe chez les deux autres dont un a progressé après 02ans et l'autre est resté toujours en rémission,

♦ disparition des nodules de carcinose confirmée lors de la reprise chirurgicale qui a permis, d'ailleurs, de réséquer le primitif. Le patient est toujours vivant.

Des métastases disparaissent pendant le traitement et ne sont pas retrouvées lors de la chirurgie malgré l'échographie peropératoire. En effet, la disparition radiologique ne veut pas dire disparition histologique des cellules cancéreuses. Une étude française récente [412] a montré que du tissu cancéreux macroscopique ou microscopique résiduel persistait dans 83 %, c'est-à-dire dans 55 métastases sur les 66 qui avaient totalement disparu à l'imagerie. Dans une autre étude après chimiothérapie néo-adjuvante, seuls 4,5 % des patients n'avaient plus de cellules tumorales résiduelles dans l'ensemble de leurs métastases hépatiques [413].

5. Conclusion

L'incidence du cancer colorectal en Algérie, même si elle demeure faible par rapport à celle des pays occidentaux, a connu une ascension fulgurante ces dernières années. Le CCR occupe la 2^e position pour les deux sexes. Ainsi, selon le registre de cancer de tizi ouzu, entre 2003 et 2008, l'incidence du cancer colorectal est passée respectivement de $8,5/10^5$ en 2003 à $15,4/10^5$ en 2008. Le CCR se développe habituellement sur une lésion préexistante évoluant souvent depuis plusieurs années, ce qui le rend théoriquement accessible à une stratégie de prévention efficace quasi inexistante dans notre pays.

La moyenne d'âge de nos patients est de 50,4 ans, 46,1% des cas surviennent avant l'âge de 50ans ce qui laisse déduire l'âge d'atteinte jeune dans notre population.

Avec un ratio de 1,36, L'atteinte est plus fréquente chez l'homme.

Le cancer du côlon représente 48% des cas, celui du rectum 50% des cas et une seule patiente a eu une double localisation colique et rectale.

Sur le plan clinique on a noté la fréquence particulièrement élevée des cancers révélés par une occlusion intestinale aiguë. 45% des patients (18 cas) ont été opérés dans le cadre de l'urgence.

La prise en charge des patients métastatiques a beaucoup évolué ces dernières années grâce à des stratégies médicochirurgicales permettant une résecabilité secondaire de métastases jugées initialement non résécables. La dernière décennie a été une ère de la prolifération rapide de nouveaux médicaments et des régimes pour le cancer colorectal métastatique (CCRM). Sept médicaments actifs sont maintenant disponibles dont quatre agents chimiothérapeutiques : 5-fluorouracile, la Capécitabine, l'Irinotécan et l'Oxaliplatine, et trois agents ciblés : Bévacizumab, Cetuximab et Panitumumab, il existe de nombreuses possibilités de combinaisons.

La prise en charge de ces patients ne peut être optimale que si l'ensemble de ces progrès sont conjugués dans un cadre de concertation pluridisciplinaire où chaque patient est discuté en présence de compétences aussi variées que complémentaires.

L'utilisation de la Capécitabine associée à l'Irinotécan (protocole qui dure 02 heures en moyenne en association au Bévacizumab) à doses rajustées a confirmé l'efficacité de ce protocole, sa tolérance et surtout son acceptation par sa pratique d'administration par bon nombre de nos patients qui souvent à cause des déplacements multiples de zones difficiles d'accès (les montagnes) sont toujours pressés de finir leurs cures afin de rentrer chez eux.

Boundedjar, dans son travail en 2012, a estimé que la cure revenait moins chère avec la Capécitabine qu'avec les perfusions en continue de 5-fluorouracile [414].

Nous démontrons une nouvelle fois dans cette étude, l'intérêt de l'adaptation de doses de l'Irinotécan combiné à la Capécitabine. Le schéma ACAPERI adapté obtient ainsi des taux de réponses tout à fait acceptables par rapport aux données déjà publiées avec des maladies contrôlées dans 76% des cas. Les survies globale et sans progression étaient de 16 et

09 mois respectivement. Dans un tiers des cas une chirurgie secondaire a pu être réalisée sur les métastases transformant ainsi le pronostic des patients.

Ces résultats sont corrélés à des taux de toxicités tout à fait acceptables : environ 22% de grade 3-4 ce qui est identique aux taux habituellement rapportés dans la littérature. Par ailleurs, des situations cliniques telles les cas de maladies définitivement inopérables, pourraient tirer profit de ce schéma qui offre un très bon contrôle des symptômes avec un moindre risque de toxicité.

6. Recommandations

À la lumière des nombreuses carences constatées dans la prise en charge du cancer colorectal dans la wilaya de Tizi-Ouzou et certainement ailleurs dans le reste du pays, nous proposons un certain nombre de recommandations que nous estimons nécessaires pour améliorer le pronostic du CCR dans notre région et dans notre pays.

Il est nécessaire d'organiser des journées de formation médicales périodiques à l'intention des médecins généralistes et des médecins spécialistes, auxquelles participeront des oncologues médicaux, chirurgiens oncologues, radiothérapeutes, gastroentérologues etc. Ces journées auront pour objectif principal de sensibiliser ces médecins par rapport aux signes cliniques d'alarme qui pourraient être détectés chez leurs patients en consultation et qui doivent faire évoquer le diagnostic de cancer colorectal et préconiser aussitôt une endoscopie digestive basse afin d'accélérer le diagnostic, pour ne pas compromettre le pronostic. Il faut mettre à la disposition des unités d'endoscopie digestive au niveau des structures de santé publique des équipements d'endoscopie de qualité et en quantité afin d'accroître l'accès au diagnostic, surtout pour les patients les plus démunis.

Assurer la formation de radiologues spécialisés dans l'interprétation et l'évaluation radiologique des cancers, maîtriser l'interprétation de l'IRM, développer l'utilisation de l'Échographie endorectale quasi inexistante dans notre pays dont l'intérêt a été depuis longtemps démontré en particulier pour les petites tumeurs du rectum.

Désigner des chirurgiens au niveau du service de chirurgie viscérale (CHU) dans le but de les spécialiser dans le domaine de la chirurgie colorectale. Ces chirurgiens seront détachés dans des services de référence dans la chirurgie oncologique digestive afin d'apprendre notamment, les différentes techniques de chirurgie du cancer du rectum et des métastases hépatiques. Introduire les différentes techniques de prise en charge des métastases hépatiques (radiofréquence, cryothérapie...) et du traitement des carcinomes péritonéaux (cytoréduction, CHIP...) afin d'assurer une prise en charge complète de proximité aux patients et par conséquent désengorger les grands centres de soins.

Inciter le chirurgien et le pathologiste à travailler en coopération car la qualité des résultats de l'examen histopathologie de la pièce opératoire dépend du travail conjoint de ces deux praticiens. Si l'un ou l'autre fait mal son travail, le résultat de l'examen anatomopathologique sera incomplet. Le chirurgien est tenu de préparer la pièce opératoire avant de l'adresser au laboratoire de cytopathologie. Il doit remplir une fiche de liaison standardisée qui renferme les renseignements cliniques et chirurgicaux nécessaires à la prise en charge de la pièce opératoire par le pathologiste qui rédigera à son tour le résultat de l'examen anatomopathologique sur une fiche standardisée comportant le protocole d'examen des pièces de résections. Le pathologiste doit fournir toutes les informations

nécessaires au clinicien afin qu'il puisse évaluer correctement le pronostic et décider de la prise en charge ultérieure du patient. Aussi, nos pathologistes doivent intégrer dans leurs pratiques :

- ◆ les techniques qui permettent d'améliorer l'évaluation du statut ganglionnaire pour une stadification correcte du cancer colorectal,
- ◆ les techniques de biologie moléculaire pour l'étude de marqueurs tels que : le RAS, BRAF, et le statut MSI.

En effet, les progrès enregistrés dans la compréhension de la carcinogenèse colorectale aboutissent de plus en plus à une classification moléculaire de ces cancers avec l'individualisation d'entités ayant des caractéristiques cliniques et biologiques propres permettant des thérapies individualisées.

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) s'impose pour la prise de décision de tous les malades, elles regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge. De plus, pour être jugée valable, une RCP à visée diagnostique ou thérapeutique doit se faire en présence d'au moins 3 médecins de spécialités différentes permettant d'avoir un avis pertinent sur toutes les procédures envisagées. L'avis de la RCP comporte la date, la proposition thérapeutique ainsi que les noms et qualifications des participants. Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient. Cette prise en charge est intégrée dans le dossier du patient et doit être enregistrée et archivée.

Construire de nouveaux centres de lutte contre le cancer dans les différentes régions du pays afin de désengorger les centres existants saturés, de rapprocher les structures de soins du patient et d'améliorer la qualité de prise en charge des patients

Des services de radiothérapie sont exigés en nombre et qualité afin de réduire les délais d'attente et assurer aux patients une meilleure prise en charge de leurs maladies.

Instaurer des consultations d'oncogénétique au sein des centres de cancérologie pour le dépistage et la prise en charge préventive des formes familiales du cancer colorectal.

Créer des laboratoires de biologie moléculaire dans les grands centres hospitalo-universitaires afin de prendre en charge le diagnostic génétique des formes familiales du cancer, entre autres, le cancer colorectal.

Créer, enfin, des unités de soins palliatifs inexistantes jusqu'à lors qui vont apporter aux patients, en phase terminale, un ensemble de soins revêtant une importance capitale pour assurer leur accompagnement et ce sur les plans physique, psychique, social et moral durant le temps qu'il leur reste à vivre. Dans notre service, 25% des cancéreux relèvent des soins palliatifs. Ils sont livrés à eux même dans la gestion de leurs souffrances auxquelles s'ajoute le manque de moyens financiers.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
- [2] Center, M.M., A. Jemal, R.A. Smith, et al., *Worldwide variations in colorectal cancer*. CA Cancer J Clin, 2009. 59(6): p. 366-78.
- [3] Stirbu, I., A.E. Kunst, F.A. Vleems, et al., *Cancer mortality rates among first and second generation migrants in the Netherlands: Convergence toward the rates of the native Dutch population*. Int J Cancer, 2006. 119(11): p. 2665-72.
- [4] Levi, F., L. Randimbison, and C. La Vecchia, Trends in the subsite distribution of colorectal carcinomas and polyps: an update. Cancer, 1998. 83(9): p. 2040-2.
- [5] La Vecchia, C., C. Bosetti, F. Lucchini, et al., Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. Ann Oncol, 2010. 21(6): p. 1323-60.
- [6] Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux – INCa - Avril 2010
- [7] Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis Cell 1990 ; 61 : 759-767
- [8] ANAES. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. 1998.
- [9] Atkin W.S., Morson B.C., Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas N Engl J Med 1992 ; 326 : 658-662
- [10] Ekblom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study N Engl J Med 1990 ; 323 : 1228-1233
- [11] Gillen C.D., Andrews H.A., Prior P., Allan R.N. Crohn's disease and colorectal cancer Gut 1994 ; 35 : 651-655
- [12] Nottage K., McFarlane J., Krasin M.J., Li C., Srivastava D., Robison L.L., et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer J Clin Oncol 2012 ; 30 : 2552-2558
- [13] Baxter N.N., Tepper J.E., Durham S.B., Rothenberger D.A., Virnig B.A. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study Gastroenterology 2005 ; 128 : 819-824
- [14] Lagergren J., Ye W., Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? Gastroenterology 2001 ; 121 : 542-547
- [15] Lynch H.T., Lynch P.M., Lanspa S.J., Snyder C.L., Lynch J.F., Boland C.R. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications Clin Genet 2009 ; 76 : 1-18 [inter-ref]
- [16] Vasen H.F., Watson P., Mecklin J.P., Lynch H.T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC Gastroenterology 1999 ; 116 : 1453-1456
- [17] Galiatsatos P., Foulkes W.D. Familial adenomatous polyposis Am J Gastroenterol 2006 ; 101 : 385-398
- [18] Poulsen M.L., Bisgaard M.L. MUTYH associated polyposis (MAP) Curr Genomics 2008 ; 9 : 420-435
- [19] Boparai K.S., Mathus-Vliegen E.M., Koornstra J.J., Nagengast F.M., van Leerdam M., van Noesel C.J., et al. Increased colorectal cancer risk during follow-up in patients with hyperplastic polyposis syndrome: a multicentre cohort study Gut 2010 ; 59 : 1094-1100
- [20] Llor X., Pons E., Xicola R.M., Castells A., Alenda C., Pinol V., et al. Differential features of colorectal cancers fulfilling Amsterdam criteria without involvement of the mutator pathway Clin Cancer Res 2005 ; 11 : 7304-7310
- [21] Lamlum H., Al Tassan N., Jaeger E., Frayling I., Sieber O., Reza F.B., et al. Germline APC variants in patients with multiple colorectal adenomas, with evidence for the particular importance of E1317Q Hum Mol Genet 2000 ; 9 : 2215-2221
- [22] de la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer Nat Rev Cancer 2004 ; 4 : 769-780
- [23] Kaklamani V.G., Hou N., Bian Y., Reich J., Offit K., Michel L.S., et al. TGFBR1*6A and cancer risk: a meta-analysis of seven case-control studies J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3236-3243
- [24] Peters U., Jiao S., Schumacher F.R., Hutter C.M., Aragaki A.K., Baron J.A., et al. Identification of genetic susceptibility loci for colorectal tumors in a genome-wide meta-analysis Gastroenterology 2013 ; 144 : 799-807 e24.
- [25] Jones S., Chen W.D., Parmigiani G., Diehl F., Beerenwinkel N., Antal T., et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution Proc Natl Acad Sci USA 2008 ; 105 : 4283-4288
- [26] Sjoblom T., Jones S., Wood L.D., Parsons D.W., Lin J., Barber T.D., et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers Science 2006 ; 314 : 268-274
- [27] Wood L.D., Parsons D.W., Jones S., Lin J., Sjoblom T., Leary R.J., et al. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers Science 2007 ; 318 : 1108-1113
- [28] Gerdes H., Chen Q., Elahi A.H., Sircar A., Goldberg E., Winawer D., et al. Recurrent deletions involving chromosomes 1, 5, 17, and 18 in colorectal carcinoma: possible role in biological and clinical behavior of tumors AntiCancer Res 1995 ; 15 : 13-24

- [29] Thiagalingam S., Lengauer C., Leach F.S., Schutte M., Hahn S.A., Overhauser J., et al. Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers *Nat Genet* 1996 ; 13 : 343-346
- [30] Jefford C.E., Irminger-Finger I. Mechanisms of chromosome instability in cancers *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 ; 59 : 1-14
- [31] Shih I.M., Zhou W., Goodman S.N., Lengauer C., Kinzler K.W., Vogelstein B. Evidence that genetic instability occurs at an early stage of colorectal tumorigenesis *Cancer Res* 2001 ; 61 : 818-822
- [32] Olschwang S., Paraf F., Laurent-Puig P., Wang Q., Lecuru F., Hamelin R., et al. Recent advances for the identification and screening of Lynch syndrome *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 136-140 [inter-ref]
- [33] Gryfe R., Kim H., Hsieh E.T., Aronson M.D., Holowaty E.J., Bull S.B., et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 69-77
- [34] Smyrk T.C., Watson P., Kaul K., Lynch H.T. Tumor-infiltrating lymphocytes are a marker for microsatellite instability in colorectal carcinoma *Cancer* 2001 ; 91 : 2417-2422
- [35] Ribic C.M., Sargent D.J., Moore M.J., Thibodeau S.N., French A.J., Goldberg R.M., et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 247-257
- [36] Dorard C., de Thonel A., Collura A., Marisa L., Svrcek M., Lagrange A., et al. Expression of a mutant HSP110 sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy and improves disease prognosis *Nat Med* 2011 ; 17 : 1283-1289
- [37] Hawkins N., Norrie M., Cheong K., Mokany E., Ku S.L., Meagher A., et al. CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability *Gastroenterology* 2002 ; 122 : 1376-1387
- [38] Weisenberger D.J., Siegmund K.D., Campan M., Young J., Long T.I., Faasse M.A., et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer *Nat Genet* 2006 ; 38 : 787-793
- [39] Shen L., Catalano P.J., Benson A.B., O'Dwyer P., Hamilton S.R., Issa J.P. Association between DNA methylation and shortened survival in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil based chemotherapy *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 6093-6098
- [40] Kondo Y., Issa J.P. Epigenetic changes in colorectal cancer *Cancer Metastasis Rev* 2004 ; 23 : 29-39
- [41] Fodde R., Smits R., Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer *Nat Rev Cancer* 2001 ; 1 : 55-67
- [42] Yang L., Moses H.L. Transforming growth factor beta: tumor suppressor or promoter? Are host immune cells the answer? *Cancer Res* 2008 ; 68 : 9107-9111
- [43] Chaput N., Louafi S., Bardier A., Charlotte F., Vaillant J.C., Menegaux F., et al. Identification of CD8+CD25+Foxp3+ suppressive T cells in colorectal cancer tissue *Gut* 2009 ; 58 : 520-529
- [44] Roth A.D., Tejpar S., Delorenzi M., Yan P., Fiocca R., Klingbiel D., et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 466-474
- [45] von Manteuffel S.R., Dennis P.B., Pullen N., Gingras A.C., Sonenberg N., Thomas G. The insulin-induced signalling pathway leading to S6 and initiation factor 4E binding protein 1 phosphorylation bifurcates at a rapamycin-sensitive point immediately upstream of p70s6k *Mol Cell Biol* 1997 ; 17 : 5426-5436
- [46] Ikenoue T., Kanai F., Hikiba Y., Obata T., Tanaka Y., Imamura J., et al. Functional analysis of PIK3CA gene mutations in human colorectal cancer *Cancer Res* 2005 ; 65 : 4562-4567
- [47] Goel A., Arnold C.N., Niedzwiecki D., Carethers J.M., Dowell J.M., Wasserman L., et al. Frequent inactivation of PTEN by promoter hypermethylation in microsatellite instability-high sporadic colorectal cancers *Cancer Res* 2004 ; 64 : 3014-3021
- [48] Lane D.P. Cancer. P53, Guardian of the genome *Nature* 1992; 358:15-16 [5cross-ref]
- [49] Fahrner J.A., Eguchi S., Herman J.G., Baylin S.B. Dependence of histone modifications and gene expression on DNA hypermethylation in cancer *Cancer Res* 2002 ; 62 : 7213-7218
- [50] Weichert W., Roske A., Niesporek S., Noske A., Buckendahl A.C., Dietel M., et al. Class I histone deacetylase expression has independent prognostic impact in human colorectal cancer: specific role of class I histone deacetylases in vitro and in vivo *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 1669-1677
- [51] Bandres E., Agirre X., Bitarte N., Ramirez N., Zarate R., Roman-Gomez J., et al. Epigenetic regulation of microRNA expression in colorectal cancer *Int J Cancer* 2009 ; 125 : 2737-2743
- [52] Barker N., van Es J.H., Kuipers J., Kujala P., van den Born M., Cozijnsen M., et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene *Lgr5* *Nature* 2007 ; 449 : 1003-1007
- [53] Zlobec I., Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget *Oncotarget* 2010 ; 1 : 651-661
- [54] Greer J.B., O'Keefe S.J. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer *Front Physiol* 2011 ; 1 : 168
- [55] Balish E., Warner T. *Enterococcus faecalis* induces inflammatory bowel disease in interleukin-10 knockout mice *Am J Pathol* 2002 ; 160 : 2253-2257

- [56] Wu S., Rhee K.J., Albesiano E., Rabizadeh S., Wu X., Yen H.R., et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 cell responses *Nat Med* 2009 ; 15 : 1016-1022
- [57] Sobhani I., Tap J., Roudot-Thoraval F., Roperch J.P., Letulle S., Langella P., et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients *PLoS One* 2011 ; 6 : e16393
- [58] Kado S., Uchida K., Funabashi H., Iwata S., Nagata Y., Ando M., et al. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 double-knockout mice *Cancer Res* 2001 ; 61 : 2395-2398
- [59] Karnes W.E., Shattuck-Brandt R., Burgart L.J., DuBois R.N., Tester D.J., Cunningham J.M., et al. Reduced COX-2 protein in colorectal cancer with defective mismatch repair *Cancer Res* 1998 ; 58 : 5473-5477
- [60] Mathers J.C., Movahedi M., Macrae F., Mecklin J.P., Moeslein G., Olschwang S., et al. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 1242-1249 [inter-ref]
- [61] Aust D.E., Terdiman J.P., Willenbacher R.F., Chang C.G., Molinaro-Clark A., Baretton G.B., et al. The APC/beta-catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: a mutational analysis *Cancer* 2002 ; 94 : 1421-1427
- [62] Naugler W.E., Karin M. NF-kappaB and cancer-identifying targets and mechanisms *Curr Opin Genet Dev* 2008 ; 18 : 19-26
- [63] Grivennikov S., Karin E., Terzic J., Mucida D., Yu G.Y., Vallabhapurapu S., et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer *Cancer Cell* 2009 ; 15 : 103-113
- [64] Cross A.J., Pollock J.R., Bingham S.A. Haem, not protein inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat cancer *Res* 2003; 63:2358-2360
- [65] Fedirko V., Tramacere I., Bagnardi V., Rota M., Scotti L., Islami F., et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies *Ann Oncol* 2011 ; 22 : 1958-1972
- [66] Schernhammer E.S., Giovannucci E., Kawasaki T., Rosner B., Fuchs C.S., Ogino S. Dietary folate, alcohol and B vitamins in relation to LINE-1 hypomethylation in colon cancer *Gut* 2010 ; 59 : 794-799
- [67] Aune D., Chan D.S., Lau R., Vieira R., Greenwood D.C., Kampman E., et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies *Br Med J* 2011 ; 343 : d6617
- [68] Ferguson L.R., Chavan R.R., Harris P.J. Changing concepts of dietary fiber: implications for carcinogenesis *Nutr Cancer* 2001 ; 39 : 155-169
- [69] Pardi D.S., Loftus E.V., Kremers W.K., Keach J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 889-893
- [70] Chakrabarty S., Radjendirane V., Appelman H., Varani J. Extracellular calcium and calcium sensing receptor function in human colon carcinomas: promotion of E-cadherin expression and suppression of beta-catenin/TCF activation *Cancer Res* 2003 ; 63 : 67-71
- [71] Yamaji T., Iwasaki M., Sasazuki S., Tsugane S. Interaction between adiponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma *Cancer Res* 2010 ; 70 : 5430-5437
- [72] Bardou M., Barkun A.N., Martel M. Obesity and colorectal cancer *Gut* 2013 ; 62 : 933-947
- [73] LeRoith D., Roberts C.T. The insulin-like growth factor system and cancer *Cancer Lett* 2003 ; 195 : 127-137
- [74] Sandhu M.S., Dunger D.B., Giovannucci E.L. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 972-980
- [75] Yuhara H., Steinmaus C., Cohen S.E., Corley D.A., Tei Y., Buffler P.A. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106 : 1911-1921[quiz 1922].
- [76] D Gaillot. Anatomie Chirurgicale du colon EMC (Elsevier SAS, Paris), Techniques chirurgicales. Appareil digestif, 40 – 535, 2006.
- [77] Thomas RM, Sobin LH (1995) Gastro intestinal cancer. *Cancer* 75 : 154-170
- [78] Tang WY, Elnatan J, Lee YS, Goh HS, Smith DR (1999).c-Ki-RAS mutations in Colorectal carcinomas from a country with a rapidly changing colorectal cancer incidence. *Br J cancer* 81: 237-241.
- [79] Jass JR, Doka, Simms LA, Lino H, Wynter C, pilloy SP et al ; (1998) ; Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replications errors. *Gut* 42: 673-679X
- [80] F Potet. Histopathologie du tube digestif Edition Masson (2eme) (1998).
- [81] Hamilton S.R. LA Aaltonen. Pathology and Genetics of the digestive System. World health organization classification of tumors. IARC Press 2000.
- [82] Loy TS, Kaplan PA (2004) Villous adenocarcinoma of the colon and rectum: aclinicopathologic study of 36 cases. *Am J Surg Pthol* 28: 1460-1465
- [83] NACS Wong, LP Neville .Specificity of intra-acinar necrosis as a marker of colorectal liver metastasis *Histopathology* ,51,709-731(2007) [correspondence]

- [84] R Pande , A Sunga, C LeVeae, GE Wilding, et al. significance of Signet- Ring Cells in Patients with Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum* Vol 51: 50-55 (2008).
- [85] Mäkinen MJ; Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007, 50,131-150.
- [86] Jass JR; Tumors of small and large intestine p 329- *Histopathology of tumors*. CDM Fletcher. Churchill Livingstone Elsevier, 3 th edition (2007).
- [87] P Rousselot. Anatomie-pathologique des cancers colorectaux. *Tumeurs colorectales*. J Faivre, M Gignoux ; Doin-éditeurs Paris 1995.
- [88] Sugarbaker PH, Mac Donald JS, Gunderson LL « Colorectal cancer in: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer, principles and practice of oncology Philadelphia* : jβ lippincott, 1982 : 643 –723.
- [89] Malassagne B, Valeur P, Serra J ,Sarnacki S et al. Relationship of apical lymph node involvement to survival in resected colon carcinoma. *Dis colon rectum* 1993, 36: 645 –653.
- [90] Morson BC, Dawson IMP. *Gastrointestinal pathology*. Day DW, Jass JR , Price AB, Shepherd NA, Slown JM, Talbot JC, Waren BF Williams GT. 4 th Ed. Malden Oxford : Blackwell Science 2003.
- [91] Roncucci, Fante R, Losi L et al. Survival for colon and rectum cancer in a population. *Based cancer registry Eur J Cancer* 1996; 32: 295 – 302.
- [92] E Mitry, B Rachet. Pronostic des cancers colorectaux et inégalités socio-économiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2006 ; 30 : 589 – 603.
- [93] Wied U, Nilsson T, Knudsen JB, Sprechler M, Johansen « A postoperative survival of patients with potentially curable cancer of the colon » *Dis Colon Rectum* 1985 ; 28 :333 – 5.
- [94] Fielding LP, Philips RK, Fry JS, Hittinger R « Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer » *Lancet* 1986 ; 18 : 904-6.
- [95] Glenn F, McSherry CK « Obstruction and perforation in colorectal cancer » *Ann Surg* 1971; 173 :983 -992.
- [96] O.H Sjo, O.C Lunde, K. Nygaard et al. Tumor location is a prognostic factor for survival in colonic cancer patients. *Colorect Dis* (2007), 10, 33 – 40.
- [97] Hermanek P, Wieblet H, Staimmer D, Riedl S, and the German Study Group Colo-Rectal Carcinoma (1995). Prognostic factors of rectum carcinoma – Experience of the German multicentre study SGSRC. *Tumori* 81 (Supp): 60.
- [98] P Lasser. *Cancers du rectum*. Actualisation EMC (Elsevier SAS, Paris), Gastroentérologie 9 – 084 A – 12, 2006.
- [99] ID Nagtgaal, P Quirke. Colorectal tumour deposits in the mesorectum and pericolon ; a critical review. *Histopathology* 2007, 51, 141 – 145.
- [100] Goldstein NS, Turner JR. Pericolonic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM Classification. *Cancer* 2000) 5; 88(10): 2228 – 38.
- [101] FL Greene, AK Stewart, HJ Norton. A new TNM Staging Strategy for Node- Positive (Stage III) Colon Cancer. *An Analyse of 50,042 Patients Ann Surg*. 2002, 236(4): 416 – 421.
- [102] Chen S. L., A Bilchik. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer. *Am Surg* 2006, vol 244, 4, 602- 610.
- [103] J Murphy, M Pocard, JR Jass, FRC Path, et al. Number and size of lymph nodes recovered from Dukes B rectal cancer / correlation with prognosis and histologic antitumor immune response. *Dis Colon Rectum* (2007):50; 1526- 1534.
- [104] Wang, JM Hasset, MT Dayton, MN kulayat. Lymph node ratio: role in the staging of node positive colon cancer. *Ann of Surg Oncol* (2008) 15 (6), 1600-1608.
- [105] Sasaki P, Atkin WS, Jass NR. 1987. Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology* 11: 259 – 272.
- [106] Bayar S, Saxena R, Emir B, Salem PR. Venous invasion may predict lymph node metastasis in early rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2002 Jun; 28 (4): 413 – 7.
- [107] Compton CC. Pathology report in colon cancer : what is prognostically important ? *Dig. Dis*. 1999; 17(2):65-6.
- [108] V C Petersen, K J Baxter, S B Love and N A Shepherd Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes B colon cancer. *Gut* 2002; 51: 65 – 69.
- [109] Halvorsen TB, Selm E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol*. 1989 Feb; 42(2): 162 – 6.
- [110] Lee JC, Chow NH, Wang ST, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2000, 36: 748 – 753.
- [111] Berney C, Fisher R, Yang J, et al. Protein markers in colorectal cancer. Predictors of liver metastasis. *Ann Surg* 1999; 230: 179 84.
- [112] Cascinu S, Staccioli MP, Gasparini et al. Expression of vascular endothelial growth factor can predict event free survival in stage II colon cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6: 2803 – 2807.
- [113] G Des Guetz, B Uzzan, P Nicolas, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. *Meta analysis of the literature Br J Cancer* (2006) 94, 1823 – 1832.

- [114] CC Compton, LP Fielding, LJ Burgart, B Conley, HS. Cooper, et al. Prognostic factors in Colorectal Cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch Pathol Laborat Med, Vol 124, No 7, pp 979 – 994.
- [115] Carolyn C. Compton, Frederick L. Greene. The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond. CA Cancer J Clin 2004; 54: 295 – 308.
- [116] JB O'Connell, MA Maggard, Clifford Y. Ko. Colon Cancer Survival Rates With the New American Joint Committee on Cancer Sixth Addition Staging. Jour Nat Can Inst, Vol. 96, No. 19, 1420 – 1425, October 6, 2004.
- [117] McLeod HL, Murray GI. Tumor markers of prognosis in colorectal cancer. Br J Cancer 1999 ; 79 : 191-203.
- [118] Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. J Am Coll Surg 1997 ; 185 : 55-9.
- [119] Filella X, Molina R, Piqué JM, Grau JJ, Garcia-Valdecasas JC, Biete A, et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. Anticancer Res 199 4 ; 14 : 705-8.
- [120] Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. Cancer 2005 ; 104 : 2035-47.
- [121] Lanza G, Matteuzzi M, Gafa R, Orvieto E, Maestri I, Santini A, et al. Chromosome 18q allelic loss and prognosis in stage II and III colon cancer. Int J Cancer 1998 ; 79 : 390-5.
- [122] Ogunbiyi OA, Goodfellow PJ, Herfarth K, Gagliardi G, Swanson PE, Birnbaum EH, et al. Confirmation that chromosome 18q allelic loss in colon cancer is a prognostic indicator. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 427-33.
- [123] Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1994 ; 331 : 213-21.
- [124] Tanaka T, Watanabe T, Kazama Y, Tanaka J, Kanazawa T, Kazama S, et al. Chromosome 18q deletion and Smad4 protein inactivation correlate with liver metastasis: a study matched for T- and N- classification. Br J Cancer 2006 ; 95 : 1562-7.
- [125] Massague J. TGF- β signal transduction. Annu Rev Biochem 1998 ; 67 : 753-91.
- [126] Pardali K, Moustakas A. Actions of TGF-beta as tumor suppressor and prometastatic factor in human cancer. Biochim Biophys Acta 2007 ; 1775 : 21-62.
- [127] Alazzouzi H, Alhopuro P, Salovaara R, Sammalkorpi H, Jarvinen H, Mecklin JP, et al. SMAD4 as a prognostic marker in colorectal cancer. Clin Cancer Res 2005 ; 11 : 2606-11.
- [128] Maitra A, Molberg K, Albores-Saavedra J, Lindberg G. Loss of DPC4 expression in colonic adenocarcinomas correlates with the presence of metastatic disease. Am J Pathol 2000 ; 157 : 1105-11.
- [129] Wilentz RE, Su GH, Dai JL, Sparks AB, Argani P, Sohn TA, et al.
- [130] Shibata D, Reale MA, Lavin P, Silverman M, Fearon ER, Steele Jr. G, et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1727-32.
- [131] Cho KR, Oliner JD, Simons JW, Hedrick L, Fearon ER, Preisinger AC, et al. The DCC gene: structural analysis and mutations in colorectal carcinomas. Genomics 1994 ; 19 : 525-31.
- [132] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, French AJ, Kabat B, Foster NR, Torri V, Ribic C, Grothey A, Moore M, Zaniboni A, Seitz JF, Sinicrope F, Gallinger S. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28(20):3219-26
- [133] Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, d'Ario G, Cisar L, Labianca R, Cunningham D, Nordlinger B, Bosman F, Van Cutsem E. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2012;104(21):1635-46.
- [134] Ogino S, Shima K, Meyerhardt JA, McCleary NJ, Ng K, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, Schaefer P, Whittom R, Hantel A, Benson AB 3rd, Spiegelman D, Goldberg RM, Bertagnolli MM, Fuchs CS. Predictive and prognostic roles of BRAF mutation in stage III colon cancer: results from intergroup trial CALGB 89803. Clin Cancer Res 2012;18(3): 890-900.
- [135] Gavin PG, Colangelo LH, Fumagalli D, Tanaka N, Remillard MY, Yothers G, Kim C, Taniyama Y, Kim SI, Choi HJ, Blackmon NL, Lipchik C, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Wolmark N, Paik S, Pogue-Geile KL. Mutation profiling and microsatellite instability in stage II and III colon cancer: an assessment of their prognostic and oxaliplatin predictive value. Clin Cancer Res 2012;18(23):6531-41.
- [136] Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. Nature 2000 ; 408 : 307-10
- [137] Soussi T, Beroud C. Assessing TP53 status in human tumors to evaluate clinical outcome. Nat Rev Cancer 2001 ; 1 : 233-40
- [138] Kato S, Han SY, Liu W, Otsuka K, Shibata H, Kanamaru R, et al. Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100 : 8424-9.
- [139] Iacopetta B, Russo A, Bazan V, Dardanoni G, Gebbia N, Soussi T, et al. Functional categories of TP53 mutation in colorectal cancer: results of an International Collaborative Study. Ann Oncol 2006 ; 17 : 842-7
- [140] Mollevi DG, Serrano T, Ginesta MM, Valls J, Torras J, Navarro M, et al. Mutations in TP53 are a prognostic factor in colorectal hepatic metastases undergoing surgical resection. Carcinogenesis 2007 ; 28 : 1241-6.

- [141] Radinsky R, Risin S, Fan D, Dong Z, Bielenberg D, Bucana CD, et al. Level and function of epidermal growth factor receptor predict the metastatic potential of human colon carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1995 ; 1 : 19-31.
- [142] Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 102-8.
- [143] Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. *N Engl J med* 2012;17: 1596-606.
- [144] Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Côté JF, Tomasic G, Penna C, Ducreux M, Rougier P, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. KRAS mutation status is predictive of response to Cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66(8): 3992-5.
- [145] Di Fiore F, Blanchard F, Charbonnier F, Le Pessot F, Lamy A, Galais MP, Bastit L, Killian A, Sesboué R, Tuech JJ, Queuniet AM, Paillot B, Sabourin JC, Michot F, Michel P, Frebourg T. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *Br J Cancer* 2007;96(8):1166-9.
- [146] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11):1023-34.
- [147] Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, Michelucci A, Pfanner E, Brunetti I, Lupi C, Antoniotti C, Bergamo F, Lonardi S, Zagonel V, Simi P, Fontanini G, Falcone A. FOLFOXIRI plus Bévacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014; 50(1):57-63.
- [148] Jaeck D., Bachellier P., Guiguet M., Boudjema K., Vaillant J.C., Balladur P., et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie Br. J. Surg.* 1997 ; 84 : 977-980
- [149] Nordlinger B., Guiguet M., Vaillant J.C., Balladur P., Boudjema K., Bachellier P., et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie Cancer* 1996 ; 77 : 1254-1262
- [150] Tanaka K., Shimada H., Fujii Y., Endo I., Sekido H., Togo S., et al. Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver *Langenbecks Arch. Surg.* 2004 ; 389 : 371-379
- [151] Ekberg H., Tranberg K.G., Andersson R., Lundstedt C., Hagerstrand I., Ranstam J., et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries *Br. J. Surg.* 1986 ; 73 : 727-731
- [152] Yamamoto J., Shimada K., Kosuge T., Yamasaki S., Sakamoto M., Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases *Br. J. Surg.* 1999 ; 86 : 332-337
- [153] Mann C.D., Metcalfe M.S., Leopardi L.N., Maddern G.J. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases *Arch. Surg.* 2004 ; 139 : 1168-1172
- [154] Fong Y., Fortner J., Sun R.L., Brennan M.F., Blumgart L.H. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases *Ann. Surg.* 1999 ; 230 : 309-321
- [155] Schindl M., Wigmore S.J., Currie E.J., Laengle F., Garden O.J. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases: development and validation *Arch. Surg.* 2005 ; 140 : 183-189
- [156] Choti M.A., Sitzmann J.V., Tiburi M.F., Sumetchotimetha W., Rangsri R., Schulick R.D., et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases *Ann. Surg.* 2002 ; 235 : 759-766
- [157] Adam R., Delvart V., Pascal G., Valeanu A., Castaing D., Azoulay D., et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival *Ann. Surg.* 2004 ; 240 : 644-658
- [158] Stangl R., Altendorf-Hofmann A., Charnley R.M., Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases *Lancet* 1994 ; 343 : 1405-1410
- [159] Ercolani G., Grazi G.L., Ravaoli M., Cescon M., Gardini A., Varotti G., et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival *Arch. Surg.* 2002 ; 137 : 1187-1192
- [160] Kokudo N., Miki Y., Sugai S., Yanagisawa A., Kato Y., Sakamoto Y., et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection *Arch. Surg.* 2002 ; 137 : 833-840
- [161] Pawlik T.M., Scoggins C.R., Zorzi D., Abdalla E.K., Andres A., Eng C., et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases *Ann. Surg.* 2005 ; 241 : 715-724

- [162] Elias D., Ouellet J.F., Bellon N., Pignon J.P., Pocard M., Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases *Br. J. Surg.* 2003 ; 90 : 567-574
- [163] Ike H., Shimada H., Togo S., Yamaguchi S., Ichikawa Y., Tanaka K. Sequential resection of lung metastasis following partial hepatectomy for colorectal cancer *Br. J. Surg.* 2002 ; 89 : 1164-1168
- [164] Girard P., Ducreux M., Baldeyrou P., Rougier P., Le Chevalier T., Bougaran J., et al. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors *J. Clin. Oncol.* 1996 ; 14 : 2047-2053
- [165] Inoue M., Ohta M., Iuchi K., Matsumura A., Ideguchi K., Yasumitsu T., et al. Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma *Ann. Thorac. Surg.* 2004 ; 78 : 238-244
- [166] Vogelsang H., Haas S., Hierholzer C., Berger U., Siewert J.R., Prauer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer *Br. J. Surg.* 2004 ; 91 : 1066-1071
- [167] Elias D., Liberale G., Vernerey D., Pocard M., Ducreux M., Boige V., et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect *Ann. Surg. Oncol.* 2005 ; 12 : 900-909
- [168] Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS , et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1977-1981 [crossref]
- [169] Ridereau-Zins C., Aube C., Luet D., Vielle B., Pilleul F., Dumortier J., et al. Assessment of water enema computed tomography: an effective imaging technique for the diagnosis of colon cancer: colon cancer: computed tomography using a water enema *Abdom Imaging* 2010 ; 35 : 407-413
- [170] Halligan S., Altman D.G., Taylor S.A., Mallett S., Deeks J.J., Bartram C.I., et al. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting *Radiology* 2005 ; 237 : 893-904
- [171] Mulhall B.P., Veerappan G.R., Jackson J.L. Meta-analysis: computed tomographic colonography *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 635-650
- [172] Sambrook A., McAteer D., Yule S., Phull P. MR colonography without bowel cleansing or water enema: a pilot study *Br J Radiol* 2012 ; 85 : 921-924
- [173] Rao S.X., Zeng M.S., Xu J.M., Qin X.Y., Chen C.Z., Li R.C., et al. Assessment of T staging and mesorectal fascia status using high-resolution MRI in rectal cancer with rectal distention *World J Gastroenterol* 2007 ; 13 : 4141-4146
- [174] Parnaby C.N., Bailey W., Balasingam A., Beckert L., Eglinton T., Fife J., et al. Pulmonary staging in colorectal cancer: a review *Colorectal Dis* 2012 ; 14 : 660-670
- [175] Kronawitter U., Kemeny N.E., Heelan R., Fata F., Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma *Cancer* 1999 ; 86 : 229-235
- [176] Grossmann I., Avenarius J.K., Mastboom W.J., Klaase J.M. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 2045-2050
- [177] Selzner M., Hany T.F., Wildbrett P., McCormack L., Kadry Z., Clavien P.A. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004 ; 240 : 1027-1034[discussion 1035-6].
- [178] Kinkel K., Lu Y., Both M., Warren R.S., Thoeni R.F. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis *Radiology* 2002 ; 224 : 748-756
- [179] Rafaelsen S.R., Jakobsen A. Contrast-enhanced ultrasound vs multidetector-computed tomography for detecting liver metastases in colorectal cancer: a prospective, blinded, patient-by-patient analysis *Colorectal Dis* 2011 ; 13 : 420-425
- [180] Larsen L.P., Rosenkilde M., Christensen H., Bang N., Bolvig L., Christiansen T., et al. The value of contrast enhanced ultrasonography in detection of liver metastases from colorectal cancer: a prospective double-blinded study *Eur J Radiol* 2007 ; 62 : 302-307
- [181] Niekel M.C., 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 : 674-684
- [182] Bipat S., van Leeuwen M.S., Comans E.F., Pijl M.E., Bossuyt P.M., Zwinderman A.H., et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis *Radiology* 2005 ; 237 : 123-131
- [183] Kulemann V., Schima W., Tamandl D., Kaczirek K., Gruenberger T., Wrba F., et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol* 2011 ; 79 : e1-e6
- [184] Angliviè B., Benoist S., Penna C., El Hajjam M., Chagnon S., Julie C., et al. Impact of chemotherapy on the accuracy of computed tomography scan for the evaluation of colorectal liver metastases *Ann Surg Oncol* 2009 ; 16 : 1247-1253
- [185] Coenegrachts K., Delanote J., Ter Beek L., Haspelslagh M., Bipat S., Stoker J., et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques *Br J Radiol* 2007 ; 80 : 524-531

- [186] Parikh T., Drew S.J., Lee V.S., Wong S., Hecht E.M., Babb J.S., et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging *Radiology* 2008 ; 246 : 812-822
- [187] Zech C.J., Herrmann K.A., Dietrich O., Horger W., Reiser M.F., Schoenberg S.O. Black-blood diffusion-weighted EPI acquisition of the liver with parallel imaging: comparison with a standard T2-weighted sequence for detection of focal liver lesions *Invest Radiol* 2008 ; 43 : 261-266
- [188] Soyer P., Boudiaf M., Place V., Sirol M., Pautrat K., Vignaud A., et al. Preoperative detection of hepatic metastases: comparison of diffusion-weighted, T2-weighted fast spin echo and gadolinium-enhanced MR imaging using surgical and histopathologic findings as standard of reference *Eur J Radiol* 2011 ; 80 : 245-252
- [189] Patel S., McCall M., Ohinmaa A., Bigam D., Dryden D.M. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review *Ann Surg* 2011 ; 253 : 666-671
- [190] Hata S., Imamura H., Aoki T., Hashimoto T., Akahane M., Hasegawa K., et al. Value of visual inspection, bimanual palpation, and intraoperative ultrasonography during hepatic resection for liver metastases of colorectal carcinoma *World J Surg* 2011 ; 35 : 2779-2787
- [191] Ruzzenente A., Conci S., Iacono C., Valdegamberi A., Campagnaro T., Bertuzzo F., et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography (CE-IOUS) in Patients with colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy *J Gastrointest Surg* 2013 ; 17 : 281-287
- [192] van Vledder M.G., Pawlik T.M., Munireddy S., Hamper U., de Jong M.C., Choti M.A. Factors determining the sensitivity of intraoperative ultrasonography in detecting colorectal liver metastases in the modern era *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 2756-2763
- [193] Takahashi M., Hasegawa K., Arita J., Hata S., Aoki T., Sakamoto Y., et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases *Br J Surg* 2012 ; 99 : 1271-1277
- [194] Karlo C., Reiner C.S., Stolzmann P., Breitenstein S., Marincek B., Weishaupt D., et al. CT- and MRI-based volumetry of resected liver specimen: comparison to intraoperative volume and weight measurements and calculation of conversion factors *Eur J Radiol* 2010 ; 75 : e107-e111
- [195] Vauthey J.N., Chaoui A., Do K.A., Bilimoria M.M., Fenstermacher M.J., Charnsangavej C., et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations *Surgery* 2000 ; 127 : 512-519
- [196] Farges O., Denys A. Portal vein embolization prior to hepatectomy. Techniques, indications and results *Ann Chir* 2001 ; 126 : 836-844 [inter-ref]
- [197] de Bree E., Koops W., Kroger R., van Ruth S., Witkamp A.J., Zoetmulder F.A. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement *J Surg Oncol* 2004 ; 86 : 64-73
- [198] Elias D., Goere D., Di Pietrantonio D., Boige V., Malka D., Kohneh-Shahri N., et al. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis *Ann Surg* 2008 ; 247 : 445-450
- [199] Jacquet P., Jelinek J.S., Steves M.A., Sugarbaker P.H. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis *Cancer* 1993 ; 72 : 1631-1636
- [200] Low R.N., Sebrechts C.P., Barone R.M., Muller W. Diffusion-weighted MRI of peritoneal tumors: comparison with conventional MRI and surgical and histopathologic findings--a feasibility study *AJR Am J Roentgenol* 2009 ; 193 : 461-470
- [201] Qayyum A. Diffusion-weighted imaging in the abdomen and pelvis: concepts and applications *Radiographics* 2009 ; 29 : 1797-1810
- [202] Bamba Y., Itabashi M., Kameoka S. Clinical Use of PET/CT in peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer *Hepatogastroenterology* 2012 ; 59 : 1408-1411
- [203] Tanaka T., Kawai Y., Kanai M., Taki Y., Nakamoto Y., Takabayashi A. Usefulness of FDG-positron emission tomography in diagnosing peritoneal recurrence of colorectal cancer *Am J Surg* 2002 ; 184 : 433-436 [inter-ref]
- [204] American pain society quality of care committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain and cancer pain. *JAMA* 1995 ; 274 : 1874-1880.
- [205] Meynadier J. La prescription des morphiniques. *Quotidien Med* 1997 ; 6163 : 1-7.
- [206] Boige V, Taïeb J et Ducreux M. Chimiothérapie des cancers digestifs : généralités et principaux cytotoxiques utilisés. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gastro-entérologie, 9-120-A-10, 2001, 4 p.*
- [207] Lainé-Cessac P, Boisdron-Celle M, Girault C, Allain P, Gamelin E. Acute oxaliplatin neurotoxicity dramatically improved with intravenous calcium and magnesium salts. *Société française de pharmacologie, 2e congrès annuel, Nancy 23-25 mars 1998 : A132.*
- [208] Screnci D, McKeage MJ, Galettis P, et al. Relationships between hydrophobicity, reactivity, accumulation and peripheral nerve toxicity of a series of platinum drugs. *Br J Cancer* 2000 ; 82 : 966-72.

- [209] Medina PJ, Davis LE. Colorectal cancer. Dans: Dipro JT, rédacteurs. Pharmacothérapie ; a pathologic approach. De éd. New York : McGraw-Hill; 2005. p2383-2419
- [210] Kummar S, Noronha V, Chu E. Pharmacology of cancer chemotherapy: Antimetabolites. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.358-74.
- [211] Clark JW. (Page consultée le 1er août 2006). Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer. [En ligne]. Adresse URL : www.uptodate.com
- [212] Libutti SK, Saltz LB, Rustgi AK, Tepper JE. Cancers of the gastrointestinal tract : Cancer of the colon. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1061-1109.
- [213] The Meta-analysis group in cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:3766-75.
- [214] Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-8
- [215] De Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et coll. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer : A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997;15:808-15.
- [216] Walko CM, Lindley C, Capecitabine : a review. *Clin Ther* 2005 ; 27 : 23-44
- [217] Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001 Apr 15 ; 19(8) : 2282-92.
- [218] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF, Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper P; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:4097-106.
- [219] Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3605-16.
- [220] Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 3617-27.
- [221] Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada ; 2006. Monographie du CamptosarMD (Irinotecan) : p. 409-19.
- [222] Johnson SW, O'Dwyer, PJ. Pharmacology of cancer chemotherapy: Cisplatin and its analogues. Dans: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, rédacteurs. Cancer : principles & practice of oncology. 7e éd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 344-58.
- [223] Vauthey JN, Pawlik TM, Ribeiro D. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2065-72.
- [224] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et coll. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 43:905-14.
- [225] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et coll. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
- [226] Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, Cassata A, Artale S, Frustaci S, et al. Randomized multicenter Phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2004;100(2):279-87.
- [227] Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, Popescu R, Wernli M, Saletti P, et al. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol*. 2005 Feb 1;16(2):282-8.
- [228] Kim TW, Kang WK, Chang HM, Park JO, Ryoo BY, Ahn JS, et al. Multicenter phase II study of oral capecitabine plus irinotecan as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer: A Korean Cancer Study Group Trial. *Acta Oncologica*. 2005 Jan;44(3):230-5.
- [229] Patt YZ, Lee F-C, Liebmann JE, Diamandidis D, Eckhardt SG, Javle M, et al. Capecitabine Plus 3-Weekly Irinotecan (XELIRI Regimen) as First-Line Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 2007 Aug;30(4):350-7.

- [230] Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, 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. *JCO*. 2007 Oct 20;25(30):4779-86.
- [231] Kohne C-H, Greve JD, Hartmann JT, Lang I, Vergauwe P, Becker K, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol*. 2008 May 1;19(5):920-6.
- [232] Lettre du ffcd N°20, août 2013
- [233] Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15 : 460-6,
- [234] DE Gramont A de, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *JCO*. 2000 Aug 16;18(16):2938-47.
- [235] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2004 Jan 1;22(1):23-30.
- [236] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. Randomized Controlled Trial of Reduced-Dose Bolus Fluorouracil Plus Leucovorin and Irinotecan or Infused Fluorouracil Plus Leucovorin and Oxaliplatin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A North American Intergroup Trial. *JCO*. 2006 Jul 20;24(21):3347-53.
- [237] Dfaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-Espafia A, Massutf B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With 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. *JCO*. 2007 Sep 20;25(27):4224-30.
- [238] Porschen R, Arkenau H-T, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, et al. Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Leucovorin Plus Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer: A Final Report of the AIO Colorectal Study Group. *JCO*. 2007 Sep 20;25(27):4217-23.
- [239] Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *International Journal of Cancer*. 2011;128(3):682-90.
- [240] Cassidy J, Clarke S, Dfaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2008 Apr 20;26(12):2006-12.
- [241] Arkenau H-T, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard J-Y, Hochster H, et al. Efficacy of Oxaliplatin Plus Capecitabine or Infusional Fluorouracil/Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of Randomized Trials. *JCO*. 2008 Dec 20;26(36):5910-7.
- [242] Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody Bévacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med*. 2004 Feb;10(2):145-7.
- [243] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: A new paradigm for combination therapy. *Nat Med*. 2001 Sep;7(9):987-9.
- [244] Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2005 Feb;15(1):102-11.
- [245] Vosseler S, Mirancea N, Bohlen P, Mueller MM, Fusenig NE. Angiogenesis Inhibition by Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Blockade Reduces Stromal Matrix Metalloproteinase Expression, Normalizes Stromal Tissue, and Reverts Epithelial Tumor Phenotype in Surface Heterotransplants. *Cancer Res*. 2005 Feb 15;65(4):1294- 305.
- [246] Audrey Bernier, Mélanie Simard. Le traitement du cancer colorectal métastatique - Partie 1. *Pharmactuel* Vol. 40 N° 3 Mai - Juin - Juillet 2007. 138-147.
- [247] Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, et al. Phase II, Randomized Trial Comparing Bévacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2003 Jan 1;21(1):60-5.
- [248] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bévacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(23):2335-42.
- [249] Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J. Randomized, Controlled Trial of Irinotecan Plus Infusional, Bolus, or Oral Fluoropyrimidines in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Updated Results From the BICC-C Study. *JCO*. 2008 Feb 1;26(4):689-90.
- [250] Saltz LB, Clarke S, Dfaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bévacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. *JCO*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9.

- [251] Tebbutt NC, Wilson K, GebSKI VJ, Cummins MM, Zannino D, Hazel GA van, et al. Capecitabine, BÉvacizumab, and Mitomycin in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: Results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *JCO*. 2010 Jul 1;28(19):3191-8.
- [252] Saunders MP, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin D, et al. Efficacy and safety according to age subgroups in AVEX, a randomized phase III trial of BÉvacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15_suppl):3521.
- [253] Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Fontana A, Vertogen B, Ruscelli S, et al. Effectiveness of BÉvacizumab added to gold standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Final results from the Itaca randomized clinical trial. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15_suppl):3517.
- [254] Falcone A, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI/BÉvacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group. *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15_suppl):3505.
- [255] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. BÉvacizumab in Combination With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin (FOLFOX4) for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Results From the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *JCO*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
- [256] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Osterlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of BÉvacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jan;14(1):29-37.
- [257] Chen HX, Mooney M, Boron M, Vena D, Mosby K, Grochow L, et al. Phase II Multicenter Trial of BÉvacizumab Plus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Advanced Refractory Colorectal Cancer: An NCI Treatment Referral Center Trial TRC- 0301. *JCO*. 2006 Jul 20;24(21):3354-60.
- [258] (Giantonio B J. et al., *J Clin Oncol*. 2007; 25(12) : 1539-44)
- [259] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Sep 4;30(28):3499-506.
- [260] Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
- [261] Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, Tebbutt NC, Li J, Kim TW, et al. Cediranib Plus FOLFOX/CAPOX Versus Placebo Plus FOLFOX/CAPOX in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized, Double-Blind, Phase III Study (HORIZON II). *JCO*. 2012 Oct 10;30(29):3596-603.
- [262] Schmoll H-J, Cunningham D, Sobrero A, Karapetis CS, Rougier P, Koski SL, et al. Cediranib With mFOLFOX6 Versus BÉvacizumab With mFOLFOX6 As First-Line Treatment for Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Double-Blind, Randomized Phase III Study (HORIZON III). *JCO*. 2012 Oct 10;30(29):3588-95.
- [263] Hecht JR, Trarbach T, Hainsworth JD, Major P, Jiger E, Wolff RA, et al. Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study of First-Line Oxaliplatin-Based Chemotherapy Plus PTK787/ZK 222584, an Oral Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients With Metastatic Colorectal Adenocarcinoma. *JCO*. 2011 May 20;29(15):1997-2003.
- [264] Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, Lim R, Roman L, Shparyk Y, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Either Sunitinib or Placebo in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized, Phase III Trial. *JCO*. 2013 Apr 1;31(10):1341-7.
- [265] Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Simes J, et al. Phase III Randomized, Placebo-Controlled Study of Cetuximab Plus Brivanib Alaninate Versus Cetuximab Plus Placebo in Patients With Metastatic, Chemotherapy-Refractory, Wild-Type KRAS Colorectal Carcinoma: The NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO.20 Trial. *JCO*. 2013 Jul 1;31(19):2477-84.
- [266] Scaltriti M, Baselga J. The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy. *Clin Cancer Res*. 2006 Sep 15;12(18):5268-72.
- [267] Roberts RB, Min L, Washington MK, Olsen SJ, Settle SH, Coffey RJ, et al. Importance of epidermal growth factor receptor signaling in establishment of adenomas and maintenance of carcinomas during intestinal tumorigenesis. *PNAS*. 2002 Feb 5;99(3):1521-6.
- [268] Malecka-Panas E, Fligel SEG, Relan NK, Dutta S, Majumdar APN. Azoxymethane enhances ligand-induced activation of EGF receptor tyrosine kinase in the colonic mucosa of rats. *Carcinogenesis*. 1996 Feb 1;17(2):233-7.

- [269] McKay J., Murray L., Curran S, Ross V., Clark C, Murray G., et al. Evaluation of the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal tumours and lymph node metastases. *European Journal of Cancer*. 2002 Nov;38(17):2258-64.
- [270] Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma. *Cancer*. 2001;92(5):1331-46.
- [271] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(4):337-45.
- [272] Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: Phase III Trial of Cetuximab Plus Irinotecan After Fluoropyrimidine and Oxaliplatin Failure in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2008 May 10;26(14):2311-9.
- [273] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(20):2040-8.
- [274] Van Cutsem E, Kohne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(14):1408-17.
- [275] Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F de, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2009 Feb 10;27(5):663-71.
- [276] Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, De Luca A, Van Cutsem E, Ciardiello F. Implications for KRAS status and EGFR-targeted therapies in metastatic CRC. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009 Sep;6(9):519-27.
- [277] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. KRAS mutations and benefit from Cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(17):1757-65.
- [278] Cutsem EV, Kohne C-H, Ling I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *JCO*. 2011 May 20;29(15):2011-9.
- [279] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, Braud F de, Schuch G, Zube A, et al. Efficacy according to biomarker status of Cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol*. 2011 Jul 1;22(7):1535-46.
- [280] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of Cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet*. 2011;377(9783):2103-14.
- [281] Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, 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. *JCO*. 2012 May 20;30(15):1755-62.
- [282] Ye L-C, Liu T-S, Ren L, Wei Y, Zhu D-X, Zai S-Y, et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. *JCO*. 2013 Jun 1;31(16):1931-8.
- [283] Cutsem EV, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, 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. *JCO*. 2007 May 1;25(13):1658-64.
- [284] Amado RG, Wolf M, Peeters M, Cutsem EV, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2008 Apr 1;26(10):1626-34.
- [285] Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, 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. *JCO*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.
- [286] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, 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. *JCO*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13.
- [287] Seymour MT, Brown SR, Middleton G, Maughan T, Richman S, Gwyther S, et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2013 Jul;14(8):749-59.
- [288] Assenat E, Desseigne F, Thezenas S, Viret F, Mineur L, Kramar A, et al. Cetuximab Plus FOLFIRINOX (ERBIRINOX) as First-Line Treatment for Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Phase II Trial. *The Oncologist*. 2011 Nov 1;16(11):1557-64.

- [289] Fornaro L, Lonardi S, Masi G, Loupakis F, Bergamo F, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI in combination with Panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013 May 10;24(8).
- [290] Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, Bévacizumab, and Cetuximab in metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(6):563-72.
- [291] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bévacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bévacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *JCO*. 2009 Feb 10;27(5):672-80.
- [292] Oliner KS, Douillard J-Y, Siena S, Tabernero J, Burkes RL, Barugel ME, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of Panitumumab (pmab) plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15_suppl):3511.
- [293] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon J-L, Yu H, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus Panitumumab (pmab) or Bévacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *ASCO Meeting Abstracts*. 2013 Jun 17;31(15_suppl):3631.
- [294] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2012;371(9617):1007-16.
- [295] Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *JCO*. 2005 Aug 1;23(22):4866-75.
- [296] Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *JCO*. 2004 Jan 15;22(2):229-37.
- [297] Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab H-R, Kohne C-H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. 2005 Aug 1;16(8):1311-9.
- [298] Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, 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. *JCO*. 2007 May 1;25(13):1670-6.
- [299] Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Feb 28;94(6):798-805.
- [300] Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;370(9582):135-42.
- [301] Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne P-L, Texereau P, Auby D, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2011 Oct;12(11):1032-44.
- [302] Grothey A, Sargent D. Overall Survival of Patients With Advanced Colorectal Cancer Correlates With Availability of Fluorouracil, Irinotecan, and Oxaliplatin Regardless of Whether Doublet or Single-Agent Therapy Is Used First Line. *JCO*. 2005 Dec 20;23(36):9441-2.
- [303] Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
- [304] Rosen O, Yi J, Hurwitz H, Ince W, Novotny W, Holmgren E. Clinical benefit of Bévacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of KRAS mutation status: analysis of a phase III study of Bévacizumab with chemotherapy in previously untreated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 6):vi19, abstract 0-035.
- [305] Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of Bévacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer. Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-705.
- [306] Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2011-
- [307] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, Bévacizumab, and Panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;27:672-80.

- [308] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Intravenous (IV) Aflibercept versus placebo in combination with irinotecan/5-FU (FOLFIRI) for second-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): results of a multinational phase III trial (EFC10262- VELOUR). *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 5): v10-v18.
- [309] Langer C, Kopit J, Awad M et al. Mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving Cetuximab in combination with irinotecan: results from the EPIC trial. *ESMO 2008*, abstract 385P. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl. 8):viii133
- [310] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. BÉvacizumab 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
- [311] Kohne C, Bajetta E, Lin E et al. Final results of CONFIRM 2: a multinational, randomized, double-blind, phase III study in 2nd line patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo. *J Clin Oncol* 2007;18S:403.
- [312] Arnold D, Andre T, Bennouna J et al. BÉvacizumab (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* 2012;30 (Suppl.):abstr. CRA3503.
- [313] UNICANCER PRODIGE 18/ACCORD 22/0906. Phase II, multicentric randomized trial, evaluating the efficacy of fluoropyrimidine-based standard chemotherapy, associated to either Cetuximab or BÉvacizumab, in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer patients with progressive disease after receiving first-line treatment with bevacizumab. Available at : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01442649> (accessed July 26th, 2012).
- [314] 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 Oncol* 2007;25:1658-64.
- [315] André T, Blons H, Mabro M et al. Panitumumab combined to irinotecan for patients with KRAS wild type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy: a GERCOR efficacy, tolerance, and translational molecular study. *Ann Oncol* 2012 (sous presse).
- [316] Grothey A, Sobrero AF, Siena S et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 4): abstr. LBA385.
- [317] Siu LL, Shapiro JD, Jonker DJ et al. Phase III randomized trial of Cetuximab (CET) plus either brivanib alaninate (BRIV) or placebo in patients (pts) with metastatic (MET) chemotherapy refractory KRAS wild-type (WT) colorectal carcinoma (CRC): The NCIC Clinical Trials Group and AGITG CO.20 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 4);abstr. 386.
- [318] Bendell JC, Nemunaitis J, Vukelja SJ et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of perifosine plus capecitabine as second- or third-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(33):4394-400.
- [319] Bendell JC, Ervin TJ, Senzer NN et al. Results of the X-PECT study: a phase III randomized double-blind, placebo-controlled study of perifosine plus capecitabine (P-CAP) versus placebo plus capecitabine (CAP) in patients (pts) with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl.):abstr. LBA3501.
- [320] De Gramont A. Oxaliplatin stop-and-go treatment regimens. United States Patent Application. Publication. Pub. No. 2008/0085881 A1.
- [321] Tournigand C, Cervantes A, Figer A et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer – a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24:394-400.
- [322] Maindrault-Goebel F, De Gramont A, Louvet C et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer* 2001;37:1000-5.
- [323] Grothey A, Hart L, Rowland K et al. Intermittent oxaliplatin administration improves time-to-treatment failure in metastatic colorectal cancer: final results of the phase III of the CONcept Trial. *J Clin Oncol* 2008;26:4010.
- [324] Diaz-Rubio E, Gomez-Espana A, Massuti B et al. First-line XELOX plus BÉvacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent BÉvacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist* 2012;17(1):15-25.
- [325] Tournigand C, Samson B, Scheitauer W et al. Bevacizumab (Bev) with or without erlotinib as maintenance therapy, following induction first-line chemotherapy plus Bev, in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): efficacy and safety results of the International GERCOR DREAM phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl.):abstr. LBA3500
- [326] Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27:5727-33.

- [327] 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.
- [328] Perez-Staub N, Chibaudel B, Figer A et al. Who can benefit from chemotherapy holidays after first-line therapy for advanced colorectal cancer? A GERCOR study. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 4037.
- [329] De Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3224-9.
- [330] De Gramont A, Chibaudel B, Bourges O et al. Definition of oxaliplatin sensitivity in patients with advanced colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl.):15s.
- [331] 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):1236-42.
- [332] Minagawa N., Nakayama Y., Hirata K., Onitsuka K., Inoue Y., Nagata N., et al. Correlation of plasma level and immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in patients with advanced colorectal cancer *Anticancer Res.* 2002 ; 22 : 2957-2963
- [333] Abdalla E.K., Vauthey J.N., Ellis L.M., Ellis V., Pollock R., Broglio K.R., et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases *Ann. Surg.* 2004 ; 239 : 818-827
- [334] Minagawa M., Makuuchi M., Torzilli G., Takayama T., Kawasaki S., Kosuge T., et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results *Ann. Surg.* 2000 ; 231 : 487-499
- [335] Conroy T., Gory-Delabaere G., Adenis A., Bosquet L., Bouche O., Louvet C., et al. Clinical practice guideline: 2003 update of Standards, Options et Recommendations for first line palliative chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer (summary report) *Bull. Cancer* 2004 ; 91 : 759-768
- [336] Adam R., Akpınar E., Johann M., Kunstlinger F., Majno P., Bismuth H. Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors *Ann. Surg.* 1997 ; 225 : 39-48(discussion 48-50).
- [337] Oshowo A., Gillams A., Harrison E., Lees W.R., Taylor I. Comparison of resection and radiofrequency ablation for treatment of solitary colorectal liver metastases *Br. J. Surg.* 2003 ; 90 : 1240-1243
- [338] Berber E., Pelley R., Siperstein A.E. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study *J. Clin. Oncol.* 2005 ; 23 : 1358-1364
- [339] Adam R., Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases *Ann. Oncol.* 2004 ; 15 (suppl4) : iv103-iv106
- [340] Mulier S., Ni Y., Jamart J., Ruers T., Marchal G., Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors *Ann. Surg.* 2005 ; 242 : 158-171
- [341] Yigitler C., Farges O., Kianmanesh R., Regimbeau J.M., Abdalla E.K., Belghiti J. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl.* 2003 ; 9 : S18-S25
- [342] Scheele J., Stangl R., Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history *Br. J. Surg.* 1990 ; 77 : 1241-1246
- [343] Adam R., Laurent A., Azoulay D., Castaing D., Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors *Ann. Surg.* 2000 ; 232 : 777-785
- [344] Couinaud C. *Le foie : étude anatomiques et chirurgicales* Paris: Masson (1957).
- [345] Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver *World J. Surg.* 1982 ; 6 : 3-9
- [346] Chiche, Laurence Quelles métastases hépatiques sont résecables d'emblée ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 (Suppl. 2) : B11-B13 [B41-61].
- [347] Kooby D.A., Stockman J., Ben-Porat L., Gonen M., Jarnagin W.R., Dematteo R.P., et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases *Ann. Surg.* 2003 ; 237 : 860-870
- [348] Elias D., Baton O., Sideris L., Boige V., Malka D., Liberale G., et al. Hepatectomy plus intraoperative radiofrequency ablation and chemotherapy to treat technically unresectable multiple colorectal liver metastases *J. Surg. Oncol.* 2005 ; 90 : 36-42
- [349] Adam R., Pascal G., Azoulay D., Tanaka K., Castaing D., Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy *Ann. Surg.* 2003 ; 238 : 871-884
- [350] Kemeny N., Huang Y., Cohen A.M., Shi W., Conti J.A., Brennan M.F., et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer *N. Engl. J. Med.* 1999 ; 341 : 2039-2048
- [351] Figueras J., Valls C., Rafecas A., Fabregat J., Ramos E., Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases *Br. J. Surg.* 2001 ; 88 : 980-985
- [352] Portier G., Elias D., Bouche O., Rougier P., Bosset JF., Saric J., et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial *J Clin Oncol.* 2006 ; 24 : 4976-4982

- [353] Azoulay D., Raccuia J.S., Castaing D., Bismuth H. Right portal vein embolization in preparation for major hepatic resection *J Am Coll Surg* 1995 ; 181 : 266-269
- [354] Pamecha V., Levene A., Grillo F., Woodward N., Dhillion A., Davidson B.R. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 617-622
- [355] Maggiori L., Bretagnol F., Sibert A., Paradis V., Vilgrain V., Panis Y. Selective portal vein ligation and embolization induce different tumoral responses in the rat liver *Surgery* 2011 ; 149 : 496-503
- [356] Hoekstra L.T., van Lienden K.P., Doets A., Busch O.R., Gouma D.J., van Gulik T.M. Tumor progression after preoperative portal vein embolization *Ann Surg* 2012 ; 256 : 812-817 [discussion 817-8].
- [357] Wicherts D.A., Miller R., de Haas R.J., Bitsakou G., Vibert E., Veilhan L.A. , et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases *Ann Surg* 2008 ; 248 : 994-1005
- [358] Karoui M., Viganò L., Goyer P., Ferrero A., Luciani A., Aglietta M. , et al. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases *Br J Surg* 2010 ; 97 : 1354-1362
- [359] Brouquet A., Abdalla E.K., Kopetz S., Garrett C.R., Overman M.J., Eng C. , et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1083-1090
- [360] de Baere T. Radiofrequency in cancerology *Bull. Cancer* 2005 ; 92 : 65-74
- [361] de Baere T., Elias D., Dromain C., Din M.G., Kuoeh V., Ducreux M., et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year *AJR Am. J. Roentgenol.* 2000 ; 175 : 1619-1625
- [362] Topham C., Adam R. Oncosurgery: a new reality in metastatic colorectal carcinoma *Semin. Oncol.* 2002 ; 29 (5suppl15) : 3-10
- [363] Lazorthes F., Navarro F., Ychou M., Delpero J.R., Rougier P. Therapeutic management of hepatic metastases from colorectal cancers *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2003 ; 27 (suppl2) : B7 [inter-ref]
- [364] Tanaka K., Adam R., Shimada H., Azoulay D., Levi F., Bismuth H. Role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of multiple colorectal metastases to the liver *Br. J. Surg.* 2003 ; 90 : 963-969
- [365] Adam R., Bismuth H., Castaing D., Waechter F., Navarro F., Abascal A., et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases *Ann. Surg.* 1997 ; 225 : 51-62
- [366] Allen P.J., Kemeny N., Jarnagin W., DeMatteo R., Blumgart L., Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases *J. Gastrointest. Surg.* 2003 ; 7 : 109-117
- [367] Fernandez F.G., Ritter J., Goodwin J.W., Linehan D.C., Hawkins W.G., Strasberg S.M. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases *J. Am. Coll. Surg.* 2005 ; 200 : 845-853 [inter-ref]
- [368] Sebahg M., Plasse M., Levi F., Adam R. Severe hepatic sinusoidal obstruction and oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a real entity? *Ann. Oncol.* 2005 ; 16 : 331(author reply 332-3).
- [369] Taberno J.M., Van Cutsem E., Sastre J. An international phase II study of Cetuximab in combination with FOLFOX4 in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal (CRC) expressing epidermal growth factor receptor (EGFR): Preliminary results *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2004 ; 22 : 248
- [370] Vibert E., Canedo L., Adam R. Strategies to treat primary unresectable colorectal liver metastases *Semin. Oncol.* 2005 ; 32 (6suppl8) : 33-39
- [371] Small A.J., Coelho-Prabhu N., Baron T.H. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 560-572
- [372] [167] Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; CD007378
- [373] Martin R.C., Augenstein V., Reuter N.P., Scoggins C.R., McMasters K.M. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases *J Am Coll Surg* 2009 ; 208 : 842-850 [discussion 850-2]. [inter-ref]
- [374] Yin Z., Liu C., Chen Y., Bai Y., Shang H., Yin R. , et al. Timing of hepatectomy in resectable synchronous colorectal liver metastases (SCRLM): Simultaneous or delayed? *Hepatology* 2013 ; 57 : 2346-2357
- [375] De Santibañes E., Fernandez D., Vaccaro C., Quintana G.O., Bonadeo F., Pekolj J. , et al. Short-term and long-term outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases *World J Surg* 2010 ; 34 : 2133-2140
- [376] Mayo S.C., Pulitano C., Marques H., Lamelas J., Wolfgang C.L., de Saussure W. , et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: a multicenter international analysis *J Am Coll Surg* 2013 ; 216 : 707-716 [inter-ref]
- [377] Capussotti L., Ferrero A., Viganò L., Ribero D., Lo Tesoriere R., Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14 : 195-201
- [378] Mentha G., Roth A.D., Terraz S., Giostra E., Gervaz P., Andres A. , et al. "Liver first" approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases *Dig Surg* 2008 ; 25 : 430-435

- [379] Verhoef C., van der Pool A.E., Nuyttens J.J., Planting A.S., Eggermont A.M., de Wilt J.H. The "liver-first approach" for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases *Dis Colon Rectum* 2009 ; 52 : 23-30
- [380] Andres A., Toso C., Adam R., Barroso E., Hubert C., Capussotti L. , et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study *Ann Surg* 2012 ; 256 : 772-778 [discussion778-9].
- [381] Ayez N., Burger J.W., van der Pool A.E., Eggermont A.M., Grunhagen D.J., de Wilt J.H. , et al. Long-term results of the "liver first" approach in patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases *Dis Colon Rectum* 2013 ; 56 : 281-287
- [382] Kemeny N., Jarnagin W., Gonen M., Stockman J., Blumgart L., Sperber D., et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer *J. Clin. Oncol.* 2003 ; 21 : 3303-3309
- [383] Fernandez-Trigo V., Shamsa F., Sugarbaker P.H. Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat Hepatic Metastases Registry Surgery 1995 ; 117 : 296-304
- [384] Fong Y., Blumgart L.H., Cohen A., Fortner J., Brennan M.F. Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer *Ann. Surg.* 1994 ; 220 : 657-662
- [385] Goere D, Malka D, Tzani D, *et al.* Peut-on guérir les patients atteints de carcinose péritonéale ? (abstract). *JFHOD* 2012 : P257 (presented at *JFHOD* 2012, March 2012, available at <http://www.snfge.com/jfhod2012/6100.html>, accessed 6 April 2012).
- [386] Eveno C, Lo Dico **26**, Millet G, Truant S, Boleslawski E, *et al.* Le Bévacicumab n'influence pas la régénération hépatique après hépatectomie majeure : étude cas-témoin sur 64 patients (abstract). *JFHOD* 2012 : P249 (presented at *JFHOD* 2012, March 2012, available at <http://www.snfge.com/jfhod2012/6530.html>, accessed 6 April 2012).
- [387] Maggiori L, Goere D, Tzani D, *et al.* Faut-il opérer les patients ayant une carcinose péritonéale et des métastases hépatiques synchrones ? (abstract). *JFHOD* 2012 : P253 (presented at *JFHOD* 2012, March 2012, available at <http://www.snfge.com/jfhod2012/6117.html>, accessed 6 April 2012).
- [388] Boutron Ruault MC, Laurant Puig P « Épidémiologie, cancérogénèse, facteurs de risque, prévention et dépistage du cancer colorectal » *Traité de gastro-entérologie*. Deuxième édition Flammarion. 2005: 538 – 550.
- [389] O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY « Rates of colon and rectal cancers are increasing in young adults » *Am Surg* 2003 ; 69 (10) : 866 – 72.
- [390] Steele GD « The national cancer data base report on colo-rectal cancer » *Cancer* 1994 ; 74 : 1979-89
- [391] Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De Calan I, Danquechin Dorval E. « Cancer du côlon » *Encycl méd Chir, Gastro-entérologie*, 9-068-A-10, 2003 18 p.
- [392] A.Brouquet, C. Penna « Cancers du rectum » *EMC Gastro-entérologie*, 4-0524. 2013 10 p
- [393] Benamouzig R, Chaussade S, Olschwang S « Les polyposes coliques. Attitudes pratiques » *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ; 29 : 1035 – 1039.
- [394] Abid I, Ali Benamara F, Bouaza A, Lachouri A « Les cancers colorectaux : à propos de 269 cas » Santé Maghreb. Com.
- [395] Bouyry M, Rambaud J-C « Tumeurs intestinales » *Traité de Médecine*, 4ème édition Flammarion Médecine-Science 2004. Chapitre 375 : 1439 -1443.
- [396] Barth X, Leclercq T « Cancer du côlon » *La Revue du Praticien* 1997 ; 47 : 1575 – 1581
- [397] Oukkal, application thérapeutique de l'identification de la surexpression du VEGF dans les cancers colorectaux localement évolués et/ou métastatiques thèse de DESM soutenue à Alger le 12 juillet 2008.
- [398] Lambert R « Épidémiologie du cancer colorectal » *Cancerodigest* 2009 ; Vol 1 N° 1 :2 -6.
- [399] Harmanek P, Henson DE, Hutter RV, Sobin LH « In : TNM. A commentary on uniform use » Berlin : Springer – Verlag ; 1993.
- [400] P Lasser « généralités sur la chirurgie d'exérèse des cancers coliques. Problèmes techniques généraux et stratégie thérapeutique » *EMC* 2006. Techniques chirurgicales appareil digestif ; 40- 555.
- [401] Hermanek P, Henson D, Hutter R, Sobin L. TNM supplement 1993. A commentary on uniform use. Berlin : Springer, 1993.
- [402] Heald R, Husband E, Ryall R. The mesorectum in rectal cancer surgery. The clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-6.
- [403] Heald R, Ryall R. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.
- [404] Shepherd N, Baxter K, Love S. Prognostic importance of peritoneal involvement on colonic cancer : a prognostic evaluation. *Gastroenterology* 1997;112:1096-102.
- [405] Leather A, Kocjan G, Savage F, Hu W, Yiu C, Boulos P et al. Detection of free malignant cells in the peritoneal cavity before and after resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;38:814-9.
- [406] Grinnell RS « Lymphatic metastases of carcinoma of colon and rectum » *Ann Surg* 1950; 131: 494 – 506.
- [407] McLeod HL, Murray GI. Tumor markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 191-203.

- [408] Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcome in node negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997 ; 185 : 55-9.
- [409] Filella X, Molina R, Piqué JM, Grau JJ, Garcia-Valdecasas JC, Biete A, et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994 ; 14 : 705-8.
- [410] Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, François E, Boucher E, Chauffert B, et al. Efficacy and safety of Bévacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : Randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). *J Clin Oncol* 2009 ; 27 (suppl) : abstr 4086
- [411] Schmiegel W, Reinacher-Shick A, Freier W., et al. Taux comparable de sécurité et la réponse avec le Bévacizumab en association avec la capécitabine / oxaliplatine (CAPOX / Bev) comparativement à la capecitabine / Irinotécan (Capiri / Bev) à l'avance CRC (CCRM): Une étude randomisée de phase II du groupe d'étude de la tumeur AIO GI. Actes de l'American Society of Clinical Oncology Conférence. Chicago, IL. 2007. Abstract # 4034
- [412] Benoist S, Brouquet A, Penna C. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy : does it mean cure ? *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 3939-45.
- [413] Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C. Importance of histological tumour response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007 ; 18 : 299-304.
- [414] Boundedjar : l'association Capecitabine + Irinotecan en première ligne de traitement des cancers colorectaux localement avancé et/ou métastatique Thèse de DESM soutenue le 07/02/2012 à Blida.

ANNEXES

Annexe 1

Indice de performance ou Performance status (PS) Echelle de l'OMS

vc	Maintien de toutes les activités sans restriction
1	Diminution de l'activité physique mais possibilités d'accomplir des travaux légers ou sédentaires
2	Capacité de se prendre en charge et reste debout plus de 50% de la journée mais incapacité d'effectuer un travail.
3	Capacité de prise en charge limitée, patient couché ou assis plus de 50% de la journée
4	Incapacité totale de se prendre en charge, patient couché ou assis 100% de la journée (Moribond)
5	Décès

Annexe 2

Classification TNM (AJCC 2009) du cancer colorectal

TX	Renseignements insuffisants pour classer la tumeur
T0	Pas de signes de tumeur primitive
Tis ((1))	Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria (chorion de la muqueuse)
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la muqueuse
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-colique ou péri-réctaux non péritonisés
T4	Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures et/ou perforant le péritoine viscéral
	T4a : Tumeur perforant le péritoine viscéral
	T4b : Tumeur envahissant directement d'autres organes ou d'autres structures (2,3)
NX	Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1a Métastases dans 1 seul ganglion régional
	N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux
	N1c Nodules tumoraux (c'est-à-dire satellites) dans le sous-séreuse ou dans les tissus mous non périnéotalisés péri-coliques ou péri-réctaux sans atteinte ganglionnaire lymphatique
N2	Métastases dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux
	N2a Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux
	N2b Métastase dans 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance
	M1a Métastases dans un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) non régional (aux)
	M1b Métastases dans plus d'un organe ou dans le péritoine

Regroupement par Stades

Stade	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1 T2	N0 N0	M0 M0
Stade IIA	T3	N0	M0
Stade IIB	T4a	N0	M0
Stade IIC	T4b	N0	M0
Stade III	Tous T	N1, N2	M0
Stade IIIA	T1, T2 T1	N1 N2a	M0 M0
Stade IIIB	T3, T4a T2, T3 T1, T2 T4a	N1 N2a N2b N2a	M0 M0 M0 M0
Stade IIIC	T3, T4a T4b	N2b N1, N2	M0 M0
Stade IVA	Tous T	Tous N	M1a
Stade IVB	Tous T	Tous N	M1b

Annexe 3

Critères de classification (Grading) histologique des carcinomes colorectaux OMS 2010.

Critère	Catégorie de différenciation	N° du Grade ^a	Description du Grade
>95% avec formation de glande	Bien différencié	1	Faible
50-95% avec formation de glande	Moyennement différencié	2	Faible
>0-49% avec formation de glande	Peu différencié	3	Elevée
Haut degré d'instabilité microsatellite ^b	Variable	Variable	Faible

^a La catégorie « carcinome indifférencié » (Grade 4) est réservée aux carcinomes Sans structure glandulaire, sans production de mucine ou aux carcinomes présentant une différenciation neuroendocrine squameuses ou sarcomatoïde. ^b MSI-H.

Annexe 4

Critères d'évaluation de la toxicité CTC/NCI 3.0

Toxicité hématologique					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hémoglobine (g/dL)	<LLN – 10	<10 - 8.0	<8.0 – 6.5	<6.5	décès
Leucocytes (10 ³ /mm ³)	<LLN – 3.0	<3,0 – 2.0	<2.0 – 1.0	<1.0	décès
Neutrophiles (10 ³ /mm ³)	<LLN – 1.5	<1.5 – 1.0	<1.0 – 0.5	<0.5	décès
Plaquettes (10 ³ /mm ³)	<LLN - 75	<75 – 50	<50 – 25	<25	décès

Toxicité digestive					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte d'appétit	↘ de l'alimentation orale sans perte de poids ni déshydratation	↘ des aliments et des liquides oraux réhydratation ≥ 24h	Pronostic vital en jeu	Décès
Vomissements	1 épisode/24h	2 à 5 épisodes /24h réhydratation IV < 24h	≥ 6 épisodes/24h réhydratation IV ≥ 24h	Pronostic vital en jeu	Décès
Diarrhée	↗ <4 selles/J	↗ de 4 a 6 selles/j	↗ >7 selles/j	Collapsus	Décès
Stomatite	Douleur et érythème	Erythème et ulcération alimentation solide possible	Symptômes et alimentation solide ou liquide impossible	Symptômes et pronostic vital en jeu	Décès

Toxicité neurologique					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Neuropathie périphérique	Paresthésies et/ou baisse des ROT	Paresthésies sévères et/ou affaiblissement modéré	Paresthésies intolérables et/ou ↘ importantes de la force motrice	Paralysie	Décès

Toxicité métabolique					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Bilirubine	>ULN – 1.5xULN	> 1.5 – 3.0xULN	>3.0 – 10xULN	>10xULN	–
Transaminases	>ULN – 2.5xULN	>2.5 – 5.0xULN	>5 – 20xULN	>20xULN	–
Phosphatases alcalines	>ULN – 2.5xULN	>2.5 – 5.0xULN	>5.0 – 20xULN	>20xULN	–
Créatinine sg	>ULN – 1.5xULN	>1.5 – 3.0xULN	>3.0 – 6.0xULN	>6.0xULN	Décès
Protéinurie	1+ (<3g/l)	2ou3+ (3-10g/l)	4+ (>10g/l)	Syndrome néphrotique	Décès

Autres toxicités					
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hémorragies	Légère	Modérée	Moyenne	Sévère et pronostic vital en jeu	Décès
HTA	Asymptomatique et \nearrow de >20 mmHg (diastolique) ou	Symptomatique et \nearrow >20 mmHg	Nécessite plus d'un anti HTA	Pronostic vital en jeu	Décès

Annexe 5

Critères de l'OMS pour l'évaluation de la réponse tumorale

- ✓ Réponse complète (RC) : disparition totale de toute lésion, de tout signe fonctionnel ou biologique de la maladie confirmée par deux examens à 4 semaines d'intervalle.
- ✓ Réponse partielle (RP) : diminution de plus de 50% de la somme des plus grands diamètres de chaque lésion mesurable confirmée par deux examens à 4 semaines d'intervalle. Aucune lésion ne doit avoir progressé et aucune nouvelle lésion n'est apparue.
- ✓ Maladie stable (MS) : Diminution inférieure à 50% ou augmentation inférieure à 25% d'une ou plusieurs lésions sans toutefois qu'il y est apparition de nouvelles lésions.
- ✓ Maladie en progression (MP) : Augmentation de plus de 25% d'au moins une lésion mesurable ou apparition de nouvelles lésions.

Annexe 6

Fiche de recrutement

1 - Anamnèse

- Nom et prénom :
- Origine géographique :
- Antécédents : - Personnels - Familiaux
- Etat général (PS) :
- Date de début :
- Mode de début aigue : Chronique :
- Date de naissance (Age) :
- Sexe (M/F) :
- Date de diagnostic
- Symptômes révélateurs :

2-Tumeur primitive :

- Topographie :
- Date de diagnostic :
- Type d'intervention initiale :
- Histologie :
- Nombre de ganglions prélevés :
- Classification TNM:
- Histologie :
- Chirurgie de la tumeur primitive (Date) :
- Lieu de l'intervention :
- Limite de résection :
- Nombre de ganglions infiltrés
- Stade :

3- Traitement Antérieur

- Chirurgie sur le primitif :
- Chimiothérapie adjuvante :
- Radiothérapie néo adjuvante :
- Association chimiothérapie :

Localisations secondaires :

- Siège des métastases
- Synchrones
- Métachrones

Marqueurs tumoraux :

ACE

CA-19.9

Traitement de 1^{ère} ligne :

- Protocole : *ACAPIRI* :
- Date de la 1ere cure :
- Nombre de cures :

Toxicité de la chimiothérapie :

- Toxicité hématologique
- Toxicité digestive
- Syndrome cholinergique
- Autres

Toxicité de la thérapie ciblée :

- HTA
- Evénement thromboembolique
- Protéinurie

- Hémorragie

EVALUATION :

Examen clinique

TDM :

ACE :

CA-19.9 :

REPONSE :

RC RP MS MP

DECISION :

Chimiothérapie

Chirurgie

Arrêt traitement :

Chimiothérapie de 2ème ligne :

- Protocole : *AXELOX* :
- Date de la 1ere cure :
- Nombre de cures :

Toxicité de la chimiothérapie :

- Toxicité hématologique
- Toxicité digestive
- Toxicité neurologique
- Autres

Toxicité de la thérapie ciblée :

- HTA
- Evénement thromboembolique
- Protéinurie
- Hémorragie

EVALUATION:

TDM :

ACE :

CA-19.9 :

REPONSE:

RC RP MS MP

DECISION :

Date de la progression : Etat à la date de point :

- Vivant en rémission
- Vivant malade
- Décédé (Date de décès)
- Perdu de vue (Date des dernières nouvelles)

Annexe 7

1 - Classification TNM (AJCC 2002) :

1.1 - La tumeur primitive (T) :

- **Tx** : Tumeur non évaluable.
- **T0** : Pas d'évidence de tumeur primitive
- **Tis** : Carcinome in situ
- **T1** : Atteinte de la sous muqueuse
- **T2** : Atteinte de la muscularispropria
- **T3** : Atteinte de la sous séreuse ou du tissu péri colique /péri rectal non péritonéalisé.
- **T4** : Perforation du péritoine viscéral ou envahissement des organes de voisinage.

1.2 - Ganglions lymphatiques régionaux (N) :

- **Nx** : Les ganglions lymphatiques régionaux ne sont pas évaluables.
- **N0** : Pas d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
- **N1** : Atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux.
- **N2** : Atteinte de 4 ou plus de ganglions lymphatiques régionaux.

Le nombre de ganglions indispensable pour déterminer le statut est estimé à 12 ganglions.
Si moins de 12 ganglions sont examinés

le patient est classé Nx.

1.3 - Les métastases à distance (M) :

- **Mx** : Métastases à distance non évaluables.
- **M0** : Absence de métastases à distance.
- **M1** : Présence de métastases à distance

2 - Regroupement par stades :

Stade	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-2	N1	M0
IIIB	T3-4	N1	M0
IIIC	Tout T	N2	M0
IV	Tout T	Tout N	M1

Annexe 8

Classification TNM et EN STADES (UICC, AJCC 2010. 7e édition)

1. TNM

1.1. La tumeur primitive (T) :

- Tx** : Tumeur non évaluable.
- T0** : Pas d'évidence de tumeur primitive
- Tis** : Carcinome in situ
- T1** : Envahissement du chorion ou de la sous - muqueuse ou taille < 2cm :
 - T1a** : < 1cm
 - T1b** : 1 à 2cm
- T2** : Envahissement de la musculuse ou taille > 2cm
- T3** : Envahissement de la sous -séreuse ou des tissus péricolorectaux
- T4** : Atteinte de la séreuse ou des structures adjacentes
 - T4a** : perforation du péritoine viscéral
 - T4b** : adhésion ou invasion d'un organe de voisinage

1.2. Ganglions lymphatiques régionaux (N) :

- N0** : pas de métastase ganglionnaire
- Nx** : ganglions non évalués
- N1** 1 à 3 : ganglions métastatiques régionaux
 - N1a** : 1 ganglion métastatique
 - N1b** : 2 ou 3 ganglions métastatiques
- N2** : 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus
 - N2a** : 4 à 6 ganglions métastatiques
 - N2b** : 7 ganglions ou plus

1.3. Les métastases à distance (M) :

- M0** : pas de métastase
- M1** : métastases à distance (dont ganglions sus - claviculaires).

Le nombre de ganglions examinés ainsi que le ratio nombre de ganglions métastatiques / nombre de ganglions examinés ne sont pas pris en compte dans cette nouvelle classification.

2. Stades de la classification :

Stade I : pT1-T2 N0 M0 : sous -séreuse intacte sans métastase ganglionnaire

Stade II :

Stade II A : pT3 N0 M0 : sous - séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire

Stade II B : pT4a N0 M0 : séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase ganglionnaire

Stade II C : pT4b N0 M0

Stade III

Stade III A : p T1 - T2 N1a;

p T1 -T2 N1b;

p T1 N2a;

Stade III B : p T1 N2b;

p T2 N2a-N2b;

p T3 N1a -N1b -N2a;

p T4a N1a- N1b;

Stade III C : p T3 N2b;

p T4a N2a -N2b;

pT4b N1a - N1b;
p T4b N2a -N2b;

Stade IV :

Tous T, tous N, M1 : métastases à distance

Annexe 9

Prise en charge macroscopique de la pièce opératoire d'un cancer colorectal

- **Préciser le Type de pièce chirurgicale**

- Colectomie droite
- Colectomie gauche
- Colectomie totale
- Sigmoidectomie

Donner les dimensions (longueur et circonférence)

Orientation

Aspect macroscopique

- **Tumeur**

Préciser le site anatomique

- Colon droit, Colon gauche, Colon transverse, Colon sigmoïde, Rectum

Donner l'aspect macroscopique : exophytique, pédiculée ou sessile, ulcérée, infiltrante, ulcéro bourgeonnante, ulcéro infiltrante.

Donner la taille dans les 03 dimensions et rapport avec la circonférence

Apprécier à la tranche de section

- Profondeur de l'invasion tumorale dans la paroi colorectale

Apprécier l'aspect de la séreuse en regard de la tumeur

Evaluation des Berges d'exérèse chirurgicale

- Proximale et distale
- Profonde
- Appréciation du méso rectum

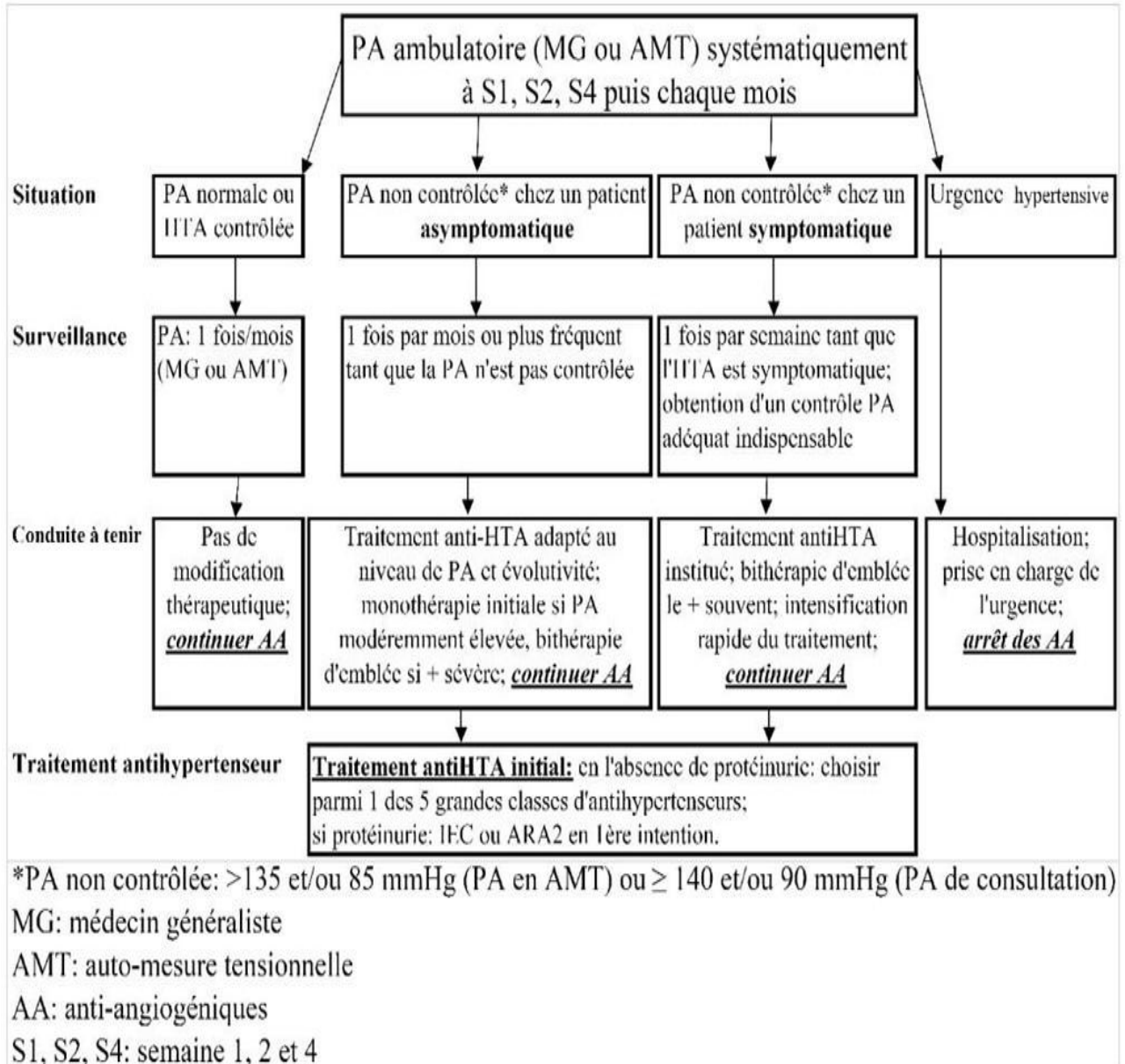
Prélever tous les ganglions lymphatiques ou nodules tumoraux à distance de la tumeur qui doivent être inclus en totalité quand ils sont d'apparence macroscopique non envahis.

Prélèvement du pédicule vasculaire

Autres lésions macroscopiques : polypes, aspect inflammatoire de la muqueuse.

Annexe 10

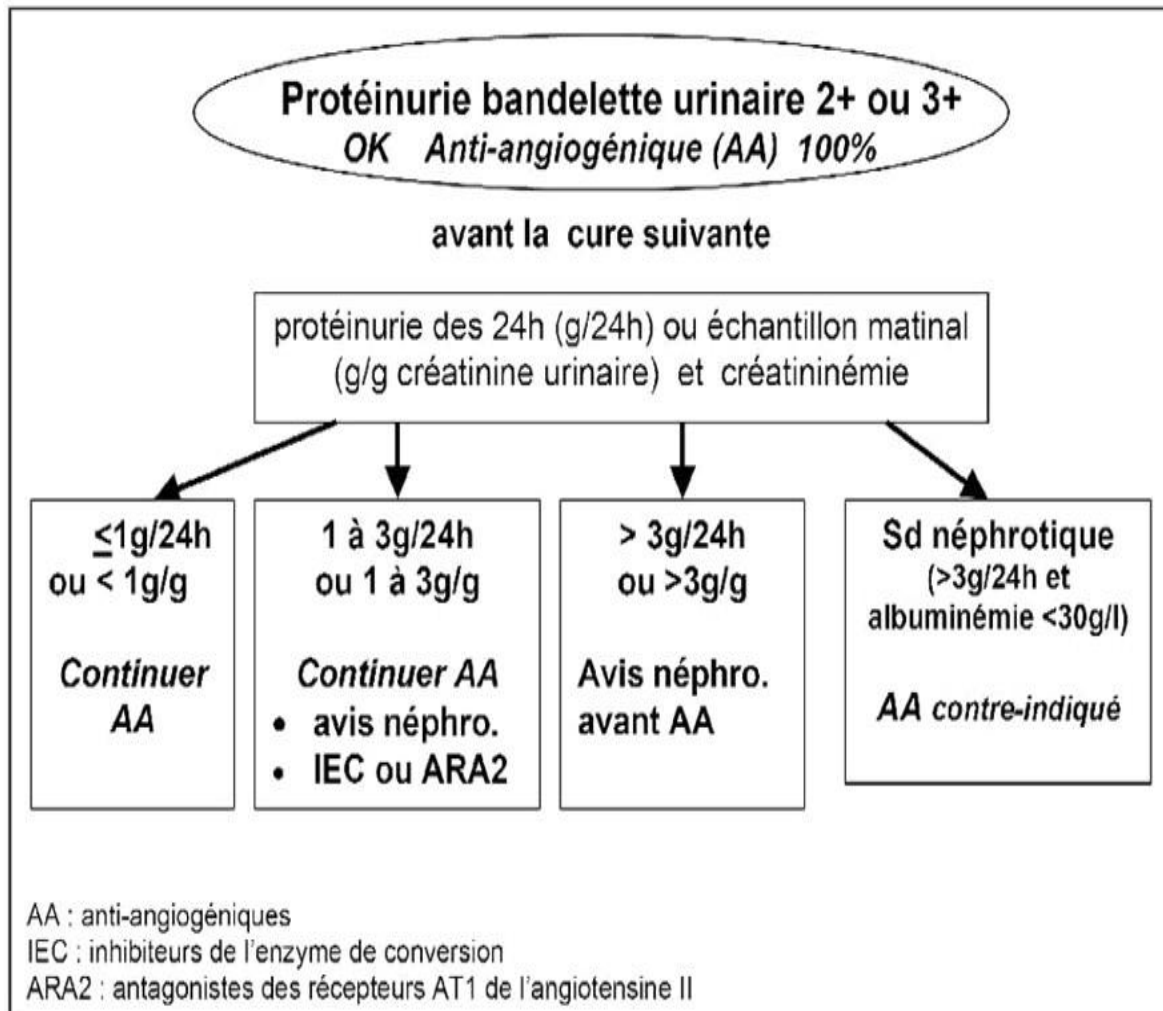
Prise en charge de la pression artérielle PA (d'après Recommandations de Pratiques Cliniques)



Référence : Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O et al. Effets vasculaire et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : Recommandations Française pour la pratique. Nephrol ther 2008 ; 4 :602-15.

Annexe 11

Conduite à Tenir en cas de protéinurie à la bandelette urinaire 2+ ou 3+ (d'après recommandations de pratiques cliniques).



Référence : Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O et al. Effets vasculaire et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : Recommandations Françaises pour la pratique. *Nephrol ther* 2008 ; 4 :602-15.

RESUME

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique dans les pays riches de la planète, en raison de sa fréquence et surtout en raison de sa gravité. En Algérie, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés. Néanmoins, cette incidence est en constante croissance.

Le 5-fluorouracile (5-FU) est la molécule la plus anciennement utilisée. Les résultats positifs des essais cliniques et la tolérance des patients à la Capécitabine ont permis à cette dernière d'être une alternative valide au 5-FU intraveineux.

L'arrivée de l'Irinotécan et de l'Oxaliplatine ont renforcé le traitement de cette maladie, les thérapies ciblées ont fait leur apparition grâce au développement des techniques de biologie moléculaire qui a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer. Le défi actuel est de les dépasser et de faire mieux afin de rendre cette pathologie, quand elle est incurable, une maladie chronique.

La prise en charge des cancers colorectaux métastatiques (CCRM) nécessite une approche multidisciplinaire qui voit la participation de : chirurgien, oncologue, gastroentérologue, radiologue et anatomopathologiste. Jusqu'à présent, en littérature comme en clinique, l'événement métastatique a été considéré comme prépondérant par rapport au siège de la tumeur primitive.

Dans notre étude nous avons évalué l'association d'une chimiothérapie à base de Capécitabine, Irinotécan (protocole CAPERI) à un anti VEGF le Bévacizumab chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Les objectifs de l'étude sont l'évaluation des réponses thérapeutiques, la tolérance, la SSP, et la survie globale.

52 patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été inclus dans l'étude durant la période allant de janvier 2010 à janvier 2012 : 30 hommes et 22 femmes.

L'évaluation après 04 cures de traitement retrouve un taux de réponses objectives de 59,6% et un contrôle tumoral de 76% ; une médiane de SSP calculée selon la courbe de Kaplan Meier de 09 mois (7,2 – 10,8 mois) et une médiane de survie globale de 16 mois (14,5 – 17,6 mois).

La tolérance du protocole est acceptable après adaptation de la dose de l'Irinotecan.

Mots clés : Cancer colorectal métastatique – Capécitabine –Irinotecan-Bévacizumab.

Auteur : Docteur SEDKAOUI Cherifa
Service d'Oncologie Médicale
CHU de Tizi-Ouzou
E-mail :csedkaoui@yahoo.fr

Directeur de thèse : Professeur BOUZID Kamel
Service d'Oncologie Médicale
EHS CPMC d'Alger.

SUMMARY

Chemotherapy and Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer:

Colorectal cancer is a major public health problem in rich countries of the world, because of its frequency and mostly because of its severity. In Algeria, the incidence of this cancer remains low compared to developed countries. However, this impact is growing steadily.

5-fluorouracil (5-FU) is the most formely used molecule. The positive results of clinical tests and patient's tolerance to Capécitabine have allowed to this latter to be a valid alternative to intravenous 5-FU. The coming of Irinotécan and Oxaliplatin have reinforced the treatment of this disease, targeted therapies have emerged through the development of molecular biology techniques which allowed a better understanding of the genesis of this cancer. The current challenge is to exceed and improve in order to make of this pathology a chronic disease when it is incurable.

The management of metastatic colorectal cancer (MCRC) requires a multidisciplinary approach that sees the participation of: surgeon, oncologist, gastroenterologist, radiologist and pathologist. So far, in literature as in clinical, the metastatic event was considered to be predominant according to the site of the primary tumor. In our study we assessed the combination of chemotherapy with Capécitabine, Irinotécan (CAPERI protocol) to an anti VEGF Bévacicumab for patients with metastatic colorectal cancer. The aims of the study are the evaluation of therapeutic responses, tolerance, progression-free survival, and overall survival.

52 patients responding to the inclusion and exclusion criteria were included in the study during the period from January 2010 to January 2012: 30 men and 22 women. Evaluation after 04 cures of treatment found an objective response rate of 59.6% and 76% of tumor control; median progression-free survival calculated by the Kaplan-Meier curve of 09 months (7.2 to 10.8 months) and a median overall survival of 16 months (14.5 - 17.6 months).

Tolerance of the protocol is acceptable after dose adjustment of Irinotecan.

Keywords: Metastatic Colorectal Cancer – Capécitabine –Irinotecan-Bévacicumab.

Author : Doctor SEDKAOUI Cherifa
Medical Oncology department
CHU of Tizi-Ouzou
E-mail :

Director : Professor BOUZID Kamel
Medical oncology department
Pierre & Marie Curie center – Algiers.
csedkaoui@yahoo.fr

الملخص:

يشكل سرطان القولون و المستقيم مشكلا رئيسيا بالنسبة للصحة العمومية في البلدان المتقدمة عبر العالم بسبب تفرده وحدته.

الجزائر من البلدان التي يعتبر فيها عدد حالات الإصابة بهذا السرطان منخفضا نسبيا مقارنة مع الدول المتقدمة ورغم ذلك فهو في تزايد مستمر.

5- فليوروراسيل (5-FU) هو أول دواء أستعمل في علاج هذا الورم ولقد سمحت النتائج الإيجابية في استخدام كبيستابين (Capecitabine) وتقبلها من طرف المريض أن تكون بديلا صالحا ل(5-FU) عن طريق الوريد. وصول إيرينوتكون (Irinotecan) و أوكزالوبلاتين (Oxaloplatine) عززت علاج هذا المرض وظهرت بعدها العلاجات المستهدفة من خلال تطور تقنيات البيولوجية الجزيئية.

التحدي الحالي يتمثل في تجاوز الصعاب لجعل هذا الداء مرضا مزمنًا إذا كان شفاؤه غير ممكنا.

التكفل بسرطان القولون والمستقيم المنتشر (CCRM) يتطلب مشاركة عدة تخصصات : طب الجراحة، طب الأورام، طب الجهاز الهضمي، طب الأشعة وطب التشريح (Anatomopathologie).

في دراستنا هذه حاولنا تقدير فعالية بروتوكول يجمع بين علاج كيميائي (CAPERI) و دواء مضاد لعامل التطور الوعائي الدموي (VEGF) في حالات سرطان القولون والمستقيم المنتشر.

أهداف الدراسة تتمثل في تقدير الاستجابة الموضوعية (RO)، التحمل (Tolérance)، الحياة بدون انتكاس (SSP)، و الحياة الإجمالية (SG).

52 مريض كلهم متجاوبون مع خصائص الدراسة أدرجوا خلال الفترة : جانفي 2010 إلى جانفي 2012.

التقدير بعد 04 دورات من العلاج : نسبة الاستجابة الموضوعية 59,6% ونسبة التحكم الورمي 76%.

متوسط الحياة بدون انتكاس حسب منحنى كابلان وماير 09 أشهر (7.2 – 10.8 شهر)، ومتوسط الحياة الإجمالية 16 شهر (14.5 – 17.6 شهر).

التحمل كان على العموم مقبولا بعد تعديل جرعات إيرينوتكون (Irinotecan).

مفاتيح البحث : سرطان القولون و المستقيم المنتشر- كبيستابين (Capecitabine) - إيرينوتكون (Irinotecan) – بيفاسيزوماب (Bevacizumab).

المؤلف : الدكتورة صدقاوي شريفة مدير الأطروحة : الأستاذ بوزيد كمال

مصلحة طب الأورام مصلحة طب الأورام

مستشفى ندير محمد – تيزي وزو مستشفى بيار وماري كوري - الجزائر

Résumé :

Le cancer colorectal représente un problème majeur de santé publique dans les pays riches de la planète, en raison de sa fréquence et surtout en raison de sa gravité. En Algérie, l'incidence de ce cancer demeure faible par rapport aux pays développés. Néanmoins, cette incidence est en constante croissance.

Le 5-fluorouracile (5-FU) est la molécule la plus anciennement utilisée. Les résultats positifs des essais cliniques et la tolérance des patients à la Capécitabine ont permis à cette dernière d'être une alternative valide au 5-FU intraveineux.

L'arrivée de l'Irinotécan et de l'Oxaliplatine ont renforcé le traitement de cette maladie, les thérapies ciblées ont fait leur apparition grâce au développement des techniques de biologie moléculaire qui a permis de mieux comprendre la genèse de ce cancer. Le défi actuel est de les dépasser et de faire mieux afin de rendre cette pathologie, quand elle est incurable, une maladie chronique.

La prise en charge des cancers colorectaux métastatiques (CCRM) nécessite une approche multidisciplinaire qui voit la participation de : chirurgien, oncologue, gastroentérologue, radiologue et anatomopathologiste. Jusqu'à présent, en littérature comme en clinique, l'événement métastatique a été considéré comme prépondérant par rapport au siège de la tumeur primitive.

Dans notre étude nous avons évalué l'association d'une chimiothérapie à base de Capecitabine, Irinotécan (protocole CAPERI) à un anti VEGF le Bevacizumab chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Les objectifs de l'étude sont l'évaluation des réponses thérapeutiques, la tolérance, la survie sans progression, et la survie globale.

52 patients répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été inclus dans l'étude durant la période allant de janvier 2010 à janvier 2012 : 30 hommes et 22 femmes.

L'évaluation après 04 cures de traitement retrouve un taux de réponses objectives de 59,6% et un contrôle tumoral de 76% ; une médiane de survie sans progression calculée selon la courbe de Kaplan Meier de 09 mois (7,2 à 10,8 mois) et une médiane de survie globale de 16 mois (14,5 à 17,6 mois).

La tolérance du protocole est acceptable après adaptation de la dose de l'Irinotécan.

Mots clés: Cancer colorectal métastatique ó Capecitabine ó Irinotécan-Bevacizumab.

Summary:

Colorectal cancer is a major public health problem in rich countries of the world, because of its frequency and mostly because of its severity. In Algeria, the incidence of this cancer remains low compared to developed countries. However, this impact is growing steadily.

5-fluorouracil (5-FU) is the most formerly used molecule. The positive results of clinical tests and patients' tolerance to Capecitabine have allowed to this latter to be a valid alternative to intravenous 5-FU.

The coming of Irinotecan and Oxaliplatin have reinforced the treatment of this disease, targeted therapies have emerged through the development of molecular biology techniques which allowed a better understanding of the genesis of this cancer. The current challenge is to exceed and improve in order to make of this pathology a chronic disease when it is incurable.

The management of metastatic colorectal cancer (MCRC) requires a multidisciplinary approach that sees the participation of: surgeon, oncologist, gastroenterologist, radiologist and pathologist. So far, in literature as in clinical, the metastatic event was considered to be predominant according to the site of the primary tumor.

In our study we assessed the combination of chemotherapy with Capecitabine, Irinotecan (CAPERI protocol) to an anti VEGF Bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer.

The aims of the study are the evaluation of therapeutic responses, tolerance, progression-free survival and overall survival.

52 patients responding to the inclusion and exclusion criteria were included in the study during the period from January 2010 to January 2012: 30 men and 22 women.

Evaluation after 04 cures of treatment found an objective response rate of 59.6% and 76% of tumor control; median progression-free survival calculated by the Kaplan-Meier curve of 09 months (7.2 to 10.8 months) and median overall survival of 16 months (14.5 - 17.6 months).

Tolerance of the protocol is acceptable after dose adjustment of Irinotecan.

Keywords: Metastatic Colorectal Cancer ó Capecitabine ó Irinotecan ó Bevacizumab.

Auteur: Docteur SEDKAOUI Cherifa
Service d'Oncologie Médicale
CHU de Tizi-Ouzou.
E-mail : csedkaoui@yahoo.fr

Directeur de thèse: Professeur BOUZID Kamel
Service d'Oncologie Médicale
EHS CPMC d'Alger.