



PROTOCOLE
THÉRAPEUTIQUE

CANCER COLORECTAL

TUMEURS MALIGNES
DU COLON,
DE LA JONCTION
RECTOSIGMOIDIENNE
ET DU RECTUM



Edition 2023



PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE CANCER COLORECTAL

PRÉFACE

La généralisation de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO), composante essentielle du Chantier Royal de généralisation de la protection sociale lancé par Sa Majesté le Roi Mohammed VI Que Dieu L'assiste, est une avancée sociale majeure sur la voie de la consécration du droit constitutionnel d'accès aux soins dans notre pays. Ce chantier d'envergure inédite ambitionne de faire bénéficier tous les marocains d'un accès équitable au juste soin, au juste coût, au moment le plus opportun et au niveau de la structure soignante la plus appropriée.

Dans cette conjoncture fortement marquée par la priorité gouvernementale accordée à la refonte du système de santé national conformément aux Hautes Orientations Royales afin d'accompagner les chantiers de la protection sociale et de la généralisation de l'AMO, et par les conclusions et recommandations du rapport sur le nouveau modèle de développement du Royaume qui promeut particulièrement l'amélioration de la gouvernance et la mise en place d'une politique de prévention et de promotion de la santé, une amélioration notable a été soulignée aussi bien au niveau des paramètres de gestion des différents régimes d'AMO, qu'au niveau de la qualité de prise en charge des assurés AMO et de leurs ayants droits.

Dans ce sens, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM), sous l'égide du Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, et conformément à ses missions de régulation et d'encadrement technique fixées au niveau de l'article 59 de la loi n°65-00, et afin d'accompagner cette dynamique, a procédé, à l'élaboration d'une série de protocoles thérapeutiques, diffusés auprès de la communauté médicale, des institutions concernées et des intervenants dans le domaine de la santé, et ce, dans un souci d'amélioration des conditions d'accès aux soins aux assurés AMO et de maîtrise médicalisée des dépenses du système.

Cette action s'inscrit également dans le cadre la convention de partenariat signée entre le Ministère de la Santé et de la Protection Sociale, la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM) et le Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM) relative à l'élaboration et la diffusion des protocoles thérapeutiques. Elle ambitionne, entre autres, à harmoniser les pratiques médicales, à organiser l'arsenal diagnostique et thérapeutique nécessaire à la prise en charge adéquate des malades, et à encadrer l'exercice du contrôle médical assigné légalement aux Organismes Gestionnaires de la couverture médicale.

Ces protocoles contribuent, entre autres, à la réussite de l'instauration de parcours coordonnés de soins spécifiques à la prise en charge des pathologies en vue de renforcer la synergie d'action entre les équipes soignantes à différents niveaux, ce qui permettra d'améliorer l'accès aux soins et prestations requises.

Elaborés par un groupe d'experts pluridisciplinaires et multiprofessionnels, ces référentiels ne sont pas figés; ils sont actualisés périodiquement. Il s'agit en effet, d'un processus dynamique et évolutif qui vise essentiellement de faire bénéficier les assurés de l'AMO d'un accès aux soins équitable, de qualité, et dans les meilleures conditions.

Un objectif qui se profile de plus en plus grâce à la mobilisation de l'ensemble des parties

prenantes dans une approche institutionnelle et consensuelle privilégiant une Couverture-Santé Universelle (CSU) pérenne et effective comme garante du développement humain de la Nation.

SOMMAIRE

I. COMMISSION D'ELABORATION DU PROJET DES PROTOCOLES THERAPEUTIQUES

- I.1 Groupe de travail
- I.2 Comité de lecture
- I.3 Comité de suivi

II. LISTE DES PROFESSIONNELS CONCERNENT

III. LISTE DES ABBREVIATIONS

IV. INTRODUCTION

- IV.1 Objet / définition
- IV.2 Contexte
- IV.3 Processus/méthodologie IV. 3.1. Cadre réglementaire IV.3.2. Méthodologie générale IV.3.3. Groupe de travail
- IV.3.4. Recherche bibliographique IV.3.5. Groupe de lecture
- IV.3.6. Validation
- IV.3.7. Procédure de mise à jour IV.3.8. Financement

V- CLASSIFICATIONS

VI. FACTEURS DE RISQUE ET AFFECTIONS PREDISPOSANTES

- VI.1. Facteurs de risque
- VI.2. Sujets à risque très élevé
 - VI.2.1 La polypose adénomateuse familiale (PAF)
 - VI.2.2 Le syndrome de Lynch ou carcinome colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC)
- VI.3. Sujets à risque élevé
 - VI.3.1. Antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou de cancer colorectal
 - I.3.2. Maladies inflammatoires chroniques intestinales
- VI.4. Sujets à risque moyen

VII. DIAGNOSTIC

- VII.1. Examen clinique



- VII.2. Le toucher rectal
- VII.3. La rectoscopie
- VII.4. La coloscopie
- VII.5 Diagnostic différentiel

VIII. ANATOMOPATHOLOGIE

- VIII.1. Critères macroscopiques
- VIII.2. Critères histologiques
 - VIII.2.1. Type histologique
 - VIII.2.2. Grades de l'OMS
 - VIII.2.3. Engainements péri nerveux et vasculolymphatiques
 - VIII.2.4. Profondeur de l'envahissement
 - VIII.2.5. Tumor budding ou bourgeonnement tumoral
 - VIII.2.6. Limites de l'exérèse chirurgicale
 - VIII.2.7. Nodules tumoraux adventitiels ou satellites
 - VIII.2.8. Métastases ganglionnaires
 - VIII.2.9. Réponse tumorale aux thérapies néoadjuvantes
 - VIII.2.10. Polypes colorectaux malins
- VIII.3. Les marqueurs moléculaires dans les cancers colo-rectaux

IX. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

- IX.1. Marqueurs tumoraux
- IX.2. Consultation anesthésique
- IX.3. Imagerie
 - IX.3.1. Bilan d'extension loco régional
 - IX.3.1.1. IRM pelvienne
 - IX.3.1.2. Echoendoscopie rectale (EER)
 - IX.3.1.3. Echographie endorectale (ERUS)
 - IX.3.2. Bilan d'extension général
 - IX.3.2.1. TDM abdominale
 - IX.3.2.2. TDM thoracique
 - IX.3.2.3. Radiographie du thorax
 - IX.3.2.4. Echographie abdominale

- IX.3.2.5. IRM hépatique
- IX.3.2.6. PET-scanner au FDG
- IX.3.2.7. Scintigraphie osseuse
- IX.3.2.8. IRM thoracique
- IX.3.2.9. Echo-doppler abdominal
- IX.3.2.10. Colo scanner avec coloscopie virtuelle
- IX.3.2.11. Ponction biopsie hépatique percutanée
- IX.3.2.12. Volumétrie hépatique et tumorale
- IX.3.3. Bilan post-thérapeutique

X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

- X.1. Traitement endoscopique
 - X.1.1. Cancer colorectal non métastatique
 - X.1.2. Cancer colorectal métastatique
 - X.1.2.1. Les prothèses coliques ou rectales
 - X.1.2.2. Technique endoscopique ou radiologique ?
 - X.1.2.3. Matériel prothétique
 - X.1.2.4. Les situations et localisations particulières
 - X.1.2.5. La prothèse colique en situation curative
 - X.1.2.6. La prothèse colique en situation palliative
 - X.1.2.7. Prothèse colique et anti-antigéniques
- X.2. Radiothérapie
 - X.2.1. Techniques d'irradiation : 3D, IMRT /Radio chimiothérapie
 - X.2.1.1. Radiothérapie externe (RT)
 - X.2.1.2. Radiothérapie / Radio chimiothérapie
- X.3. Chimiothérapie
 - X.3.1. Bilan pré thérapeutique
 - X.3.2. Chimiothérapie néoadjuvante
 - X.3.3. Chimiothérapie adjuvante dans le cancer colorectal localisé
 - X.3.4. Chimiothérapie dans la maladie métastatique
- X.4. Traitement chirurgical
 - X.4.1. Traitement chirurgical du cancer colique



- X.4.1.1. Critères d'opérabilité et de résectabilité
- X.4.1.2. Préparation des patients
- X.4.1.3. Préparation colique
- X.4.1.4. Programmes de réhabilitation améliorée
- X.4.1.5. L'abord laparoscopique
- X.4.1.6. Indications
 - X.4.1.6.1. Le cancer du colon ré sécable non occlusif
 - X.4.1.6.2. L'adénocarcinome du côlon synchrone résecable, non obstructif
 - X.4.1.6.3. L'adénocarcinome sténosant du côlon
 - X.4.1.6.4. Cancer du côlon héréditaire sans polypose
 - X.4.1.6.5. Récidive locorégionale
- X.4.2. Le traitement chirurgical du cancer du rectum
 - X.4.2.1. Programmes de réhabilitation améliorée
 - X.4.2.2. Intervalle entre la fin du traitement néo-adjuvant et la chirurgie curative
 - X.4.2.3. Résection transabdominale avec conservation sphinctérienne
 - X.4.2.3.1. Principes chirurgicaux
 - X.4.2.3.2. L'abord laparoscopie
 - X.4.2.4. Amputation abdomino-pelvienne
 - X.4.2.5. Exérèse locale transanale
 - X.4.2.6. Indications
 - X.4.2.6.1. Le traitement chirurgical en fonction du siège de la tumeur
 - X.4.2.6.2. Tumeur rectale localement avancée
 - X.4.2.6.3. Traitement chirurgical des récidives locales
- X.4.3. Chirurgie des métastases
 - X.4.3.1. Bilan pré thérapeutique
 - X.4.3.2. Critères de résecabilité et d'opérabilité des métastases hépatiques
 - X.4.3.3. Traitements chirurgicaux
 - X.4.3.3.1. Métastases résecables
 - X.4.3.3.2. Métastases potentiellement ré sécables et non ré sécables
 - X.4.3.4. Traitements loco-régionaux
 - X.4.3.4.1. Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH)

- X.4.3.4.2. Destruction focalisée
- X.4.3.4.3 La radiothérapie des métastases hépatiques en conditions stéréotaxiques

XI. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

- XI.1. Stratégie thérapeutique pour les tumeurs du rectum
 - XI.1.1. Tumeur classée T1 < 3 cm NO
 - XI.1.2. Tumeur classée cT2-3 a située à moins de 4 cm de la marge anale
 - XI.1.3. Tumeurs localisées : CT1-CT2; CT3a/b du moyen et haut rectum, NO (ou CN1 du haut rectum), fascia méso rectal non envahi, sans invasion veineuse (EMVI) sur IRM
 - XI.1.4. Indications de la radio-chimiothérapie adjuvante après chirurgie
 - XI.1.5. Formes localement avancées : > CT3b, EMVI+
 - XI.1.6. Que faut-il faire en post-opératoire chez les patients qui ont reçu une radio chimiothérapie ?
 - XI.1.7. Tumeurs borderlines ou non résecables d'emblée : CT4, CRM ≤ 1
- XI.2. Stratégie thérapeutique pour le côlon
 - XI.2.1. Stade I = T1-T2-NO = sous-séreuse intacte
 - XI.2.2. Stade II = T3-T4-NO = sous-séreuse(T3) ou dépassée (T4)
 - XI.2.3. Stade III = tous pT-N1 ou N2 = envahissement ganglionnaire
- XI.3. Stratégie thérapeutique en cas de métastases hépatiques synchrones
 - XI.3.1. Pour les patients asymptomatiques et ayant métastases hépatiques synchrones résecables
 - XI.3.2. Pour les patients asymptomatiques et ayant des métastases synchrones non résecables
 - XI.3.3. Pour les patients symptomatiques et ayant des métastases synchrones résecables
 - XI.3.4. Pour les patients symptomatiques et ayant des métastases synchrones non résecables

XII. SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT CURATIF

XIII. DEPISTAGE

- XIII.1. Dépistage de population : sujets à risque moyen
 - XIII.1.1. Pourquoi dépister ? Rationnel du dépistage
 - XIII.1.2. Qui dépister ?
 - XIII.1.3. Comment dépister ?



- XIII.1.4. rythmededépistage?
- XIII.2. Dépistage du cancer colorectal chez les personnes à risque élevé
 - XIII.2.1. Un antécédent personnel de cancer colorectal
 - XIII.2.2. Un antécédent d'adénome colorectal
 - XIII.2.3. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin MICI (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn)
 - XIII.2.4. Un antécédent familial au premier degré de cancer colorectal ou d'adénome de plus de 1 cm avant l'âge de 60 ans ou quelque soit l'âge si atteinte de deux parents au premier degré
- XIII.3. Dépistage du cancer colo-rectal chez les personnes à risque élevé
 - XIII.3.1. Polypose adénomateuse familiale
 - XIII.3.2. Syndrome de Lynch
- XIV. PREVENTION
- XV. RECOMMANDATIONS AUX PATIENTS XVI .BIBLIOGRAPHIE

I. COMMISSION D'ELABORATION DU PROJET DES PT

Le pilotage du processus d'élaboration du projet des Référentiels de Bonnes Pratiques Médicales (RBPM) a été réalisé sous l'égide du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale, **Pr. Khalid AIT TALEB**.

Le comité de pilotage comprend :

- Le Directeur Général de l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM),
Dr. Khalid LAHLOU : Président
- Le président du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM),
Dr. Mohammadin BOUBEKRI: Coprésident
- Le président de la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM),
Dr. My Said AFIF : Coprésident

I.1 Groupe de travail

- Pr. Wafaa Badre**, Gastroentérologue CHU, Casablanca (Président)
- Pr. Mohammed Tahiri**, Gastroentérologue CHU, Casablanca (Rapporteur)
- Pr. Farid Chehab**, Chirurgien viscéraliste CHU, Casablanca
- Pr. Abdelaziz Fadil**, Chirurgien viscéraliste CHU, Casablanca
- Pr. Khalid El Hattabi**, Chirurgien viscéraliste CHU, Casablanca
- Pr. Amine Benkabbou**, Chirurgien viscéraliste, Institut National d'Oncologie, Rabat
- Pr. Anass Majbar**, Chirurgien viscéraliste, Institut National d'Oncologie, Rabat
- Pr. Amine Souadka**, Chirurgien viscéraliste, Institut National d'Oncologie, Rabat
- Pr. Naïma El Benna**, Radiologue CHU, Casablanca
- Pr. Najwa Touil**, Radiologue CHU, Casablanca
- Pr. Mehdi Karkouri**, Anatomopathologiste CHU, Casablanca
- Pr. Nisrine Bennani Guebssi**, Anatomopathologiste CHU, Casablanca
- Pr. Souha Sahraoui**, Radiothérapeute CHU, Casablanca
- Pr. Nezha Tawfiq**, Radiothérapeute CHU, Casablanca
- Pr. Hind Mrabti**, Oncologue, Institut National d'Oncologie, Rabat
- Pr. Laïla Amrani**, Gastroentérologue, Institut National d'Oncologie, Rabat
- Dr. Mouad Guedira**, Gastroentérologue, secteur public, Salé
- Dr. Nadia Boukhouïma**, Médecin généraliste, secteur privé, Casablanca



I.2 Comité de lecture

Pr. Naïma Amrani, President Elect de l'Organisation Mondiale de la Gastroentérologie (WGO) Pr. Rhimou Alaoui, Présidente de la Société Africaine d'Hépatogastroentérologie (SAHGE)

Dr. Mohamed Boutaleb, Gastroentérologue, secteur privé, Casablanca

Dr. Fassi Fihri, Gastroentérologue, secteur privé, Rabat Pr. Khadija Krati, Gastroentérologue CHU, Marrakech Pr. Kabbaj nawal, Gastroentérologue CHU, Rabat

Dr. Mohamed Acharki, Gastroentérologue, secteur public, Rabat

Pr. Ahmed Benkirane, Gastroentérologue, HMIMV, Rabat

Pr. Abellatif Benider, radiothérapeute, CHU, Casablanca

Pr. Elfaydi Essaid, Gastroentérologue CHU, Rabat

Dr. Abdellatif Chabbak, Gastroentérologue, secteur privé, Béni-Mellal

Dr. Benacher El malki, Radiothérapeute, secteur public, Meknès

Pr. Driss Rguibi, Chirurgien viscéraliste CHU, Casablanca

Pr. Rachid Boufetal, Chirurgien viscéraliste CHU, Casablanca

Pr. Fatima Zahra Bensardi, Chirurgien viscéraliste CHU, Casablanca

Pr. Haddad Fouad, Gastroentérologue CHU Pr. Hliwa Wafaa; Gastroentérologue CHU

Dr. Latifa Badre, Anatomopathologiste, secteur privé, Casablanca

Pr. Mahi Mohammed, Radiologue, HMIMV Rabat

Pr. Nassar Ittimade, Radiologue, CHU Rabat

Pr. Amal Guensi, Médecin nucléaire CHU, Casablanca

Dr. Abdellatif Achibet, Médecin généraliste, secteur privé, Casablanca

Dr Bendahmane Asmaa, Gastroentérologue, secteur public, Casablanca

Dr Maaouni Salima, Gastroentérologue, secteur public, Casablanca

le Comité de suivi

Pr. Wafaa Badre, Gastroentérologue CHU, Casablanca (Président)

Pr. Mohammed Tahiri, Gastroentérologue CHU, Casablanca (Rapporteur)

Pr. Khalid El Hattabi, Chirurgien viscéraliste CHU, Casablanca

Pr. Anass Majbar, Chirurgien viscéraliste, Institut National d'Oncologie, Rabat

Pr. Amine Souadka, Chirurgien viscéraliste, Institut National d'Oncologie, Rabat

Pr. Najwa Touil, Radiologue CHU, Casablanca

Pr. Nisrine Bennani Guebssi, Anatomopathologiste CHU, Casablanca

Pr. Nezha Tawfiq, Radiothérapeute CHU, Casablanca

Pr. Hind Mrabti, Oncologue, Institut National d'Oncologie, Rabat

Pr. Laïla Amrani, Gastroentérologue, Institut National d'Oncologie, Rabat

Dr. Mouad Guedira, Gastroentérologue, secteur public, Salé

II. LISTE DES PROFESSIONNELS CONCERNES

- Gastroentérologues

- Radiothérapeutes

- Oncologues

- Réanimateurs

- Urologues

- Radiologues

- Médecins généralistes

- Médecins nucléaires

- Médecins internistes

- Chirurgiens viscéralistes

- Chirurgiens plasticiens

- Chirurgiens thoraciques

- Anatomopathologistes

- Médecins biologistes

- Généticiens

- Autres médecins spécialistes en cas de complications ou selon tableau clinique



III. LISTE DES ABREVIATIONS

5FU : 5 fluorouracyl
ACE : Antigène carcinoembryonnaire
ACR : Appropriateness criteres radiology
ADK : Adénocarcinome
ADN : Acide désoxyribonucléique
ANAM : Agence nationale de l' assurance maladie
ANAES : Agence nationale accréditation évaluation santé
ASA : American society of anesthesiology
CCR : Cancer colorectal
CHIP : Chimiothérapie intrapéritonéale
CIAH : Chimiothérapie intra-artérielle hépatique
CR : Cancer rectal
EER : Echoendoscopie rectale
EGFR : Epidermal growth factor receptor
EMR : Exérèse mésorectum resection
EMC : Exérèse mésocolique complète
EMVI : Invasion veineuse
EURECCA : European registry of cancer care
EURS : Echographie endorectale
ESD : Endoscopic submucosal dissection
FDG : Fluorodesoxy glucose
FEVG : Fraction éjection du ventricule gauche
HAS : Haute autorité santé
HNPCC : Hereditary non polyposis colorectal cancer
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IMC : Indice masse corporelle
LVC : Ligature vaisseau central
Meta : Métastases
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMR : Mismatch repair

MSI : Microsatellite instability
MSS : Microsatellite stability
NFS : Numération formule sanguine
OMS : Organisation mondiale santé
PAF : Polypose adénomateuse familiale
PAL : Phosphatases alcalines
PBR : Polype bas risque
PCR : Pathological complete reponse
PCR : Polymerase chain reaction
PH : Polype hyperplasique
PHR : Polype haut risque
PT : Protocole thérapeutique
RCH : Rectocolite hémorragique
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RCT : Radiochimiothérapie
RSOS : Recherche de sang occulte dans les selles
RT : Radiothérapie
SL : Syndrome de Lynch
Sm : Sous muqueuse
SMMAD: Société marocaine maladie appareil digestif
SMSM : Société marocaine sciences médicales
SG : Survie globale
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie par emission de positons
Tis : Tumeur in situ
TM : Tumeur maligne
TME : Total mésorectum exérèse
TNCD : Thesaurus national français de cancérologie digestive
TRG : Tumor regression grade
UICC : Union Internationale control cancer



IV. INTRODUCTION

IV.1. OBJET

L'objet de ces recommandations est de proposer aux professionnels de santé une synthèse des données actuelles de la science en vue d'une aide à la décision médicale pour une prise en charge optimale d'un malade admis en affection de longue durée (ALD) au titre de l'ALD N°39: Tumeurs malignes, intitulées : «TM du colon», «TM de la jonction recto-sigmoïdienne», «TM du rectum : cancer colorectal.

Ces recommandations développées méthodiquement, discutées et validées par un groupe de travail pluridisciplinaire, permettent de définir une stratégie médicale optimale en fonction de l'état actuel des connaissances et précisent ce qu'il est utile, inutile, ou éventuellement dangereux de faire dans une situation clinique donnée.

Ces recommandations ne peuvent cependant pas envisager tous les cas spécifiques. Elles ne revendiquent pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles ni ne se substituent à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ces recommandations rapportent cependant la conduite essentielle de prise en charge d'un patient présentant un cancer colorectal et seront mises à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne qui peut se développer à partir de toutes les cellules qui constituent la paroi du colon et du rectum. L'adénocarcinome qui prend naissance à partir des glandes de Lieberkhun, en représente la forme la plus fréquente 90% de l'ensemble des CCR et c'est celui qui fera l'objet de ce référentiel. D'autres cancer, beaucoup plus rares, peuvent se voir au niveau du colon et du rectum comme les tumeurs carcinoïdes, les lymphomes, les sarcomes, les tumeurs stromales, les mélanomes... Ces tumeurs sont traitées différemment des adénocarcinomes et ne seront pas abordés dans ce guide.

IV.2. CONTEXTE

Avec une incidence de 1,8 million de cas dans le monde, le cancer colorectal (CCR) représente le troisième cancer le plus fréquent dans le monde après celui du poumon et du sein chez la femme dont l'incidence est de 2,1 million chacun (1).

Le CCR représente la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde avec 881 000 décès en 2018 après le cancer du poumon qui est responsable de 1,8 million de décès. (1). D'après les données du Registre des cancers du Grand Casablanca de 2008-2012, le CCR est en augmentation de fréquence puisque son incidence est passée de 5,5 pour 100000 habitants en 2004 à 9,9 pour 100000 habitants en 2012 (2). Le CCR au Maroc se situe en troisième position en termes d'incidence après les cancers du sein et du poumon. Il représente le troisième cancer après le cancer du poumon et de la prostate chez l'homme et le quatrième cancer après le cancer du

sein, du col utérin et de la thyroïde chez la femme (2, 3, 4, 5)

IV.3. PROCESSUS / METHODOLOGIE

IV.3.1. Cadre réglementaire

La convention de partenariat signée, le 08 Janvier 2007, entre le Ministère de la Santé, l'Agence Nationale de l'Assurance Maladie (ANAM) et la Société Marocaine des Sciences Médicales (SMSM), et intégrée par le Conseil National de l'Ordre des Médecins en tant que partie signataire le 30 Mai 2007, confiée à la SMSM et à son conseil d'administration (représentant l'ensemble des sociétés savantes à caractère national) la mission d'encadrer et de coordonner les travaux des groupes de travail chargés d'élaborer les protocoles thérapeutiques (PT).

Ces dernières, une fois validées, seront retenues comme référentiels de prise en charge de maladies dans le cadre de l'Assurance Maladie Obligatoire.

C'est dans ce cadre que le groupe de travail «ALD N°39: Tumeurs malignes, intitulées : «TM du colon», «TM de la jonction recto-sigmoïdienne», «TM du rectum « a été mis en place par le conseil d'administration de la SMSM et que la présidence de ce groupe a été confiée à la Société marocaine des maladies de l'appareil digestif (SMMAD).

Cette convention stipule également que les PT doivent obéir aux termes de références et au canevas standard prévus par la dite-convention. Ces recommandations doivent être régulièrement actualisées, en fonction des données nouvelles de la science.

IV.3.2. Méthodologie générale

Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse rigoureuse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

IV.3.3. Groupe de travail

Le groupe de travail a été dirigé par un président. Tous les membres du groupe de travail ont, chacun dans la partie qui lui a été confiée, procédé à une synthèse de la littérature scientifique. Les recommandations ont été discutées et élaborées en travail de groupe. Le rapporteur a collecté l'ensemble des argumentaires et des recommandations et assuré la rédaction du document final. Toutes les réunions du groupe de travail ont fait l'objet de procès verbaux.

IV.3.4. Recherche bibliographique

Une recherche bibliographique automatisée a été effectuée par interrogation systématique des banques de données MEDLINE et Cochrane Library. Elle a identifié préférentiellement les recommandations thérapeutiques, les conférences de consensus, les méta-analyses, les essais cliniques, et les revues de synthèse, publiés en langue française ou anglaise sur une période de 5 ans. La bibliographie obtenue par voie automatisée a été complétée par une recherche manuelle. De plus, les références bibliographiques citées dans les articles identifiés dans les bases de



données ont fait l'objet d'une analyse. Enfin, les membres du groupe de travail ont synthétisé et adapté les recommandations des sociétés savantes déjà existantes et ont repris et validé celles qui sont applicables à notre contexte. Les mots-clés de la recherche automatisée étaient les suivants : rectal cancer, colon cancer, colorectal cancer, guidelines, consensus conference, meta-analysis, review literature, definition, classification, epidemiology, incidence, prevalence, risk factor, case control study, cohort studies, cross-sectional studies, etiologies, diagnosis, follow-up, prognosis, mortality, prevention, treatment, chemotherapy, radiotherapy, surgery, complications.

Les recommandations concernant ce thème ont été établies par le groupe de travail selon la méthodologie de la médecine fondée sur les preuves proposées par l'ANAES (ANAES: les recommandations pour la pratique clinique. base méthodologique pour leur réalisation en France. 1999 ; Guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations. 2000). Chaque article a été analysé en appréciant la qualité méthodologique des études afin d'affecter à chacun un niveau de preuve scientifique.

Les grades A, B, et C sont attribués aux recommandations selon le niveau de preuve scientifique attribué aux études sur lesquelles elles reposent (voir tableau I ci dessous).

Lorsque les données de la littérature ont été insuffisantes ou incomplètes, les recommandations ont été établies à partir d'un accord professionnel pour prendre en compte l'état des pratiques et les opinions d'experts.

Garde	Recommandation
A (niveau d'évidence Ia Ib)	Au moins une étude randomisée contrôlée, littérature de bonne qualité.
B (niveau d'évidence Iia IIb III)	Etudes non randomisées.
C (niveau d'évidence IV)	Comité d'experts et/ou avis d'experts.
GPP (Good Practice Point)	Absence d'études cliniques, expériences du groupe de travail

IV.3.5. Groupe de lecture

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier électronique et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

IV.3.6. Validation

Les recommandations ont été discutées par le Comité de Suivi de la SMMAD en vue de vérifier le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de références et du canevas standard. Les commentaires du comité de suivi ont été pris en compte dans la rédaction des recommandations. Le respect de la méthodologie d'élaboration, des termes de références et du canevas standard ont été vérifiés. Les

commentaires du comité de coordination ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte dans la rédaction des recommandations.

IV.3.7. Procédure de mise à jour

Les recommandations reflètent l'état actuel des connaissances. Les membres du groupe de travail assureront un suivi régulier des publications et de la littérature scientifique. Des réunions régulières pour mise au point sur l'état des connaissances seront tenues par le groupe de travail. Une mise à jour sera proposée tous les 2 à 5 ans selon la publication et la disponibilité de nouvelles données. Le comité de suivi des PT au niveau de la SMMAD sera chargé du suivi de ces mises à jour.

IV.3.8. Financement

Les réunions du groupe de travail ont été organisées et financées grâce au soutien de la SMMAD et de l'ANAM

Tous les membres du groupe de travail ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.



V- CLASSIFICATIONS

Classification de Haggitt (Haggitt RC et al. Gastroenterology 1985;89:328-36)

Sur polype pédiculé : 5 grades

Grade 0 : adénocarcinome limité à la muqueuse (0% de méta)

Grade 1 : infiltration de la sous-muqueuse en regard de la tête du polype (0%)

Grade 2 : infiltration de la sous-muqueuse jusqu'au collet (jonction entre le pied et la tête du polype) (risque minime)

Grade 3 : infiltration du pédicule du polype (risque métastatique 10-15%)

Grade 4 : infiltration de la sous-muqueuse de la paroi colique (risque de métastase 27%)

Sur polype sessile : un adénocarcinome infiltrant la sous-muqueuse est par définition de grade 4

Classification de Kikuchi : 3 grades (Kikuchi R et al. Dis Colon Rectum 1995;38:1286-95) Sm1 : 1/3 supérieur de la sous-muqueuse (moins de 1mm à partir de la musculaire muqueuse) Sm2 : 1/3 moyen de la sous-muqueuse Sm3 : 1/3 profond de la sous-muqueuse

Risque métastatique : Sm1 : 0-3% Sm2 : 8-10% Sm3 : 23-25% Classification TNM

TX Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive

T0 Pas de signe de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ : intra-épithélial ou envahissant la lamina propria

T1 Tumeur envahissant la sous-muqueuse

T2 Tumeur envahissant la musculature

T3 Tumeur envahissant la sous-séreuse ou les tissus péri-rectaux non péritonisés T4 Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures et/ou perforant le péritoine viscéral

T4a Tumeur perforant le péritoine viscéral

T4b Tumeur envahissant directement les autres organes ou structures 2-3

NX Renseignements insuffisants pour classer les adénopathies régionales N0 Pas de métastase ganglionnaire régionale

N1 Métastase dans 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux

N1a Métastases dans 1 ganglion lymphatique régional

N1b Métastases dans 2-3 ganglions lymphatiques régionaux

N1c Nodule(s) tumoral, satellite(s)* dans la sous-séreuse, ou dans les tissus non péritonisés péri-coliques ou péri-rectaux sans métastase ganglionnaire régionale

N2 Métastase dans ≥ 4 ganglions lymphatiques régionaux

N2a Métastase dans 4-6 ganglions lymphatiques régionaux

N2b Métastase dans ≥ 7 ganglions lymphatiques régionaux

• M0 : pas de métastase

• M1 : présence de métastase(s) 0 distance

M1a Métastase(s) localisée(s) à un seul organe (foie, poumon, ovaire, ganglion(s) lymphatique(s) autre que régional)

M1b Métastases dans plus d'un organe

M1c Métastases dans le péritoine avec ou sans atteinte d'autres organes

Les catégories pT et pN correspondent aux catégories T et N.



VI. FACTEURS DE RISQUE ET AFFECTIONS PREDISPOSANTES

De nombreux facteurs de risque sont associés au cancer colorectal (CCR). A côté des formes de cancers colorectaux héréditaires, il est actuellement admis que le risque de CCR est aussi lié au régime alimentaire.

VI.1. FACTEURS DE RISQUE

Ils sont actuellement bien identifiés : L'âge avancé (> 50 ans), les antécédents de polypes coliques ou de cancer colorectal, le régime diététique déséquilibré (alimentation hypercalorique, riche en viande rouge ou en graisse, régime alimentaire pauvre en fibres), obésité, alcool, tabac, et sédentarité.

Les maladies inflammatoires de l'intestin (Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) constituent un facteur de risque pour le CCR, le risque augmente avec la durée de la maladie et l'extension de l'atteinte.

Classiquement, le cancer colorectal est divisé en cas sporadiques et cas familiaux (proportion pouvant atteindre les 30%), des mutations des gènes majeurs de prédisposition causant des syndromes à transmission dominante (mutations du gène APC causant la PAF, mutation d'un gène MMR à l'origine du syndrome de lynch, mutation du gène MUTYH) peuvent être retrouvés dans 5% des cas (6.7).

VI.2. SUJETS A RISQUE TRES ELEVE

VI.2.1 La polypose adénomateuse familiale (PAF)

Affection rare dont l'incidence est estimée à 1/8000 à 1/14000 naissances.

Le PAF est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante dont la pénétrance est élevée.

Elle est responsable de moins de 1% des CCR.

La dégénérescence des polypes en CCR est inéluctable et est observée dans 100% des cas en l'absence de traitement chirurgical.

VI.2.2 Le syndrome de Lynch ou carcinome colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC)

C'est une affection génétique à transmission autosomique dominante causée par une mutation des gènes de réparation de l'ADN (MMR) ; il représente la forme héréditaire la plus fréquente du CCR ainsi il est responsable d'environ 3 à 5 % des CCR. Le syndrome de lynch prédispose aux cancers de l'endomètre, de l'intestin

grêle et des voies urinaires supérieures.

Le risque de CCR durant la vie est de 20-70% aussi bien chez l'homme que chez la femme.

VI.3. SUJETS A RISQUE ELEVE

VI.3.1. Antécédents personnels ou familiaux d'adénome ou de cancer colorectal

L'adénome est une prolifération bénigne fréquente responsable de 60 et 80 % des cas du cancer colorectal. L'âge est le premier facteur de survenue des adénomes ainsi sa prévalence est estimée entre 6-29% dans les méta analyses, elle est différente selon les régions, ainsi la prévalence la plus importante sont notées en Europe, Amérique du nord et Australie

Le potentiel de transformation maligne est plus important en cas de polypes adénomateux dits avancés (architecture tubulo-villeuse ou villeuse exclusive, taille \geq à 1 cm ou présence de dysplasie de haut grade).

VI.3.2. Maladies inflammatoires chroniques intestinales

La présence d'une inflammation colorectale chronique observée au cours des maladies inflammatoires intestinales (RCH et la maladie de Crohn) est associée à une augmentation du risque relatif du cancer colorectal de 2 à 3 par rapport à la population générale.

Dans la maladie de Crohn, l'âge de début de la maladie détermine le risque de la survenue du CCR ; risque du CCR atteint 10% si la maladie de Crohn a débuté lors de la 4^{ème} décennie de la vie.

Pour la RCH, le risque de CCR est augmenté à partir de 7-10 ans d'évolution de la maladie colique. Le risque est proportionnel à la durée d'évolution de la RCH, le risque peut atteindre 20% après 30 ans d'évolution.

VI.4. SUJETS A RISQUE MOYEN

Âge > 50 ans

L'âge est le facteur de risque le plus significatif pour le cancer colorectal. Ainsi, le risque du CCR est faible avant l'âge de 50 ans et augmente de façon très importante après l'âge de 50 ans.



VII. DIAGNOSTIC

Le diagnostic du CCR peut se faire à l'occasion de symptômes digestifs liés à la tumeur, de symptômes liés à une complication en rapport avec la tumeur ou à l'occasion d'une localisation métastatique symptomatique de la tumeur. Ailleurs, le CCR peut se manifester par des signes généraux (6) où il peut être diagnostiqué à l'occasion d'un examen de dépistage chez un patient complètement asymptomatique mais ayant des facteurs de risque : âge > 50 ans, des antécédents de CCR familial ou d'autres cancer du spectre du syndrome de Lynch (cancer utérus, ovaires, voies urinaires, voies biliaires, estomac, duodénum...) (8, 9).

- Symptômes digestifs liés à la tumeur

Les CCR restent longtemps silencieux avant de donner lieu à des troubles digestifs d'où l'importance du dépistage de ce cancer. Les symptômes révélateurs peuvent être à type de :

- Troubles de transit à type de constipation surtout si d'apparition ou d'aggravation récente, diarrhée persistante.
- Les sensations de ténésmes, épreintes ou faux besoins, une sensation de rectum plein ou d'évacuation incomplète de la selle se voient dans les tumeurs rectales.
- Les évacuations anormales glaireuses ou glairo-sanglantes.
- Sensation de ballonnements, gargouillements intestinaux, associées à des nausées et/ou vomissements cédant après une débâcle diarrhéique (crises subocclusives).
- Saignements à type de rectorragies (qui ne doivent pas être facilement mise sur le compte d'hémorroïdes qui constituent un diagnostic d'élimination) ou de méléna (8,9).
- Symptômes liés à une complication de la tumeur

Le diagnostic du CCR peut se faire à l'occasion d'une complication nécessitant une chirurgie en urgence comme :

- une occlusion intestinale avec distension douloureuse abdominale, nausées et/ou vomissements et un arrêt des matières et des gaz. Une radiographie d'abdomen sans préparation face debout mettra en évidence des niveaux hydro-aériques qui confirment l'occlusion intestinale nécessitant une prise en charge urgente.
- Une péritonite par perforation intestinale en amont d'une sténose négligée. Il faut alors une intervention chirurgicale en urgence.

- Un abcès péri-colique fréquent dans la forme évoluée localisée au niveau du caecum
- Abcès à distance dans le foie en particulier.
- Symptômes liés à la diffusion métastatique
- Douleurs de l'hypochondre droit avec ou sans ictère en rapport avec une localisation métastatique hépatique de la tumeur colorectale. Parfois c'est à l'occasion d'un examen d'imagerie qui met en évidence des métastases hépatiques que se fait le diagnostic de la tumeur primitive colorectale.
- Une distension abdominale liée à une ascite en rapport avec une diffusion métastatique péritonéale (carcinose péritonéale).
- Une adénopathie sus claviculaire gauche témoignant d'une diffusion métastatique (ganglion de Troisier).
- Signes généraux

Ils peuvent être à type de syndrome anémique avec asthénie, vertiges et palpitations, ou bien une altération de l'état général qui se voit aux stades tardifs de la maladie.

- Dépistage

Le CCR peut être diagnostiqué chez un patient complètement asymptomatique à l'occasion d'un dépistage qui se fait par la recherche de sang dans les selles et/ou coloscopie dans la population à risque de ce cancer : les patients âgés de plus de 50 ans, les patients ayant des antécédents de polypes ou de CCR. Chez les apparentés au premier degré (parents, fratrie, enfants) le risque est d'autant plus important que le cancer est survenu avant 45 ans ou qu'il existe deux apparentés au premier degré atteints (9), les patients atteints de cancers colorectaux héréditaires (polypose adénomateuse familiale et syndrome de Lynch) ou les patients suivis pour maladie inflammatoire chronique du tube digestif (Rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn colique).

VII.1. EXAMEN CLINIQUE

Recommandation n°1

Le CCR reste souvent asymptomatique en début de son évolution d'où la nécessité du dépistage dans les populations à risque. (Accord professionnel)

Recommandation n°2

Les symptômes révélateurs de CCR peuvent être à type de troubles de transit (diarrhée ou constipation), évacuations anormales glaireuses ou glairo-sanglantes, faux besoins, rectorragies, épreintes, ténésmes ou bien de complications à type d'occlusion intestinale, de péritonite ou d'abcès ou à l'occasion de diffusion métastatique hépatique ou péritonéale. (Accord professionnel)

L'examen clinique est le plus souvent pauvre en début d'évolution. Il devra rechercher une masse abdominale palpable, une hépatomégalie dure nodulaire et douloureuse, un épanchement péritonéal ou un ganglion de troisier



VII.2. LE TOUCHER RECTAL

Le toucher rectal est un temps primordial de l'examen clinique, en particulier pour le cancer du rectum. Il peut être fait en position genu-pectorale, en décubitus dorsal, cuisses fléchies ou en décubitus latéral gauche sur un rectum préalablement préparé. Il permet de préciser l'aspect de la tumeur (bourgeonnant et/ou ulcéré), sa localisation sur les différentes faces du rectum, l'étendue en circonférence, sa fixité par rapport aux plans pariétaux profonds (organes pelviens et paroi pelvienne), sa consistance, la présence ou non de nodules indurés secondaires dans le méso-rectum et enfin d'évaluer la distance du pôle inférieur de la tumeur par rapport au bord supérieur du sphincter (la sangle pubo-rectale), élément important pour la décision de la conservation sphinctérienne ou pas pour le chirurgien (10,11).

VII.3. LA RECTOSCOPIE

Recommandation n°3

Au niveau du rectum, il est important de situer la tumeur par rapport à la marge anale ou par rapport au plancher pelvien car cela permet d'évaluer les possibilités de conservation sphinctérienne. Cette distance est au mieux évaluée par le toucher rectal et la rectoscopie rigide (la rectoscopie souple expose à des erreurs). Cette distance peut également être évaluée par l'échographie endorectale et l'IRM pelvienne. Grade A.

Elle permet de faire le diagnostic des tumeurs localisées au niveau du rectum. De la situer au niveau du rectum, de faire les biopsies, de préciser son aspect macroscopique et de préciser la distance entre la tumeur et le sphincter anal. La rectoscopie doit toujours être complétée par une coloscopie pour faire un bilan lésionnel sur le reste du cadre colique : rechercher d'autres localisations synchrones qui peuvent être présentes dans 5% des cas et peuvent passer inaperçues lors de la chirurgie (12,13) ou des polypes coliques.

La longueur du canal anal est variable, 2 à 4 centimètres d'un individu à l'autre et la distance tumeur-marge anale est faite entre le pôle inférieur de la tumeur et la marge anale ou le bord supérieur du sphincter anal (11).

Une tumeur du bas rectum : est située entre 0 et 5 cm de la marge anale ou à 2 cm ou moins du bord supérieur du sphincter

Une tumeur du moyen rectum : est située entre 5 et 10 cm de la marge anale ou de > 2 à 7 cm du bord supérieur du sphincter

Une tumeur du haut rectum : est située entre 10 et 15 cm de la marge anale ou à plus de 7 cm du bord supérieur du sphincter

Une tumeur de la jonction rectum-sigmoïde est située à partir de 15 cm ou au-dessus du corps de la 3ème vertèbre sacrée.

VII.4. LA COLOSCOPIE

Recommandation n°4

La coloscopie est l'examen clé pour le diagnostic du CCR. La rectoscopie permet le diagnostic du cancer du rectum mais la coloscopie reste nécessaire car elle permet en plus de rechercher des localisations synchrones qui peuvent modifier la prise en charge thérapeutique ou des lésions associées (polypes) dont elle permet la résection. Grade A

Recommandation n°5

Si la coloscopie est incomplète du fait d'une tumeur sténosante, un colo scanner peut être fait pour examiner le colon en amont de la tumeur avant la chirurgie d'exérèse. La coloscopie devra être refaite dans les 3 à 6 mois en postopératoire. Grade A

C'est l'examen clé pour la confirmation du diagnostic du CCR. Elle permet en outre de rechercher d'autres localisations colorectales synchrones ou de lésions polyploïdes qui doivent être réséquées si elles ne sont pas situées dans le segment intestinal réséquable (11).

Si la coloscopie est incomplète avant la chirurgie d'exérèse elle devra être refaite dans les 3 à 6 mois en post-opératoire (14, 15), ou bien on pourra avoir recours au colo scanner avec distension à l'eau (15).

La coloscopie a pour but de confirmer la présence du cancer, de le situer sur le cadre colique : colon droit, colon gauche, sigmoïde ou rectum, de préciser si la tumeur est sténosante ou pas, son aspect macroscopique, de rechercher d'autres localisations coliques tumorales synchrones ou des lésions polyploïdes associées et de faire des biopsies pour confirmer le diagnostic.

Il faut un minimum de 10 à 15 biopsies devant la nécessité croissante de tests de biologie moléculaire utiles à la prise en charge du CCR (la recherche d'extinction des protéines MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2 en immunohistochimie ou la recherche d'une instabilité des microsatellites en cas de suspicion de syndrome de Lynch, détermination des statuts mutationnels des gènes KRAS, NRAS et BRAF en cas de cancer avancé) (15).

Outre son rôle pour le diagnostic positif, la coloscopie permet aussi de traiter les CCR superficiels classés Tis ou T1 (voir chapitre traitement endoscopique).

VII.5 DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel du cancer colorectal peut se poser à l'étape clinique avec :

- Une appendicite, sigmoïdite du sujet âgé
- Une occlusion sur bride ou sténose bénigne telle qu'une sténose post colite inflammatoire (Maladie de Crohn ou Tuberculose intestinale)
- Un amoebome qui est une tumeur inflammatoire colique pouvant se voir dans le cadre d'une amibiase intestinale
- Une hémorragie d'origine hémorroïdaire, par angiodysplasie ou diverticule coliques

Devant tous ces tableaux cliniques, la coloscopie avec biopsies permettent de retenir



le diagnostic de cancer colorectal et d'éliminer les autres diagnostics différentiels

VIII. ANATOMOPATHOLOGIE

Le compte rendu anatomopathologique sert de guide pour la prise en charge personnalisée des patients atteints d'un CCR, qu'il s'agisse d'une forme localisée, localement avancée ou métastatique.

Les points essentiels à inscrire dans le compte-rendu sont : les critères macroscopiques, histologiques, immunohistochimiques, moléculaires et la classification TNM en vigueur.

Ces critères sont complémentaires et doivent être clairement présentés pour une utilisation optimale en réunion de concertation multidisciplinaire.

VIII.1. CRITERES MACROSCOPIQUES :

Recommandation n°6

La biopsie perendoscopique permet de confirmer le diagnostic initial du cancer colorectal, son type histologique et son degré de différenciation (grade A)

La pièce opératoire doit être examinée de manière systématique et rigoureuse afin d'assurer l'exhaustivité et l'exactitude des données macroscopiques ; les points suivants doivent être détaillés :

- Conditionnement de la pièce - Type de pièce opératoire
 - Mensurations
 - Taille tumorale
 - Aspect de la tumeur
 - Pourcentage de l'envahissement par rapport à la circonférence de la paroi
 - Distance de la tumeur par rapport aux limites d'exérèse longitudinales
 - Présence de perforation
 - Polype : absents/ présents : nombre et taille
 - Nodules de carcinose
 - Etat du mésorectum
- [Accord professionnel]

Idéalement la pièce opératoire doit parvenir au laboratoire à l'état frais non ouverte et dans un délai court (16), mais dans la majorité des cas elle est reçue fixée.

Le type de fixateur doit être identifié, le formol est le fixateur le plus utilisé.

La fixation de la pièce dans le liquide de Bouin est à proscrire car responsable d'une dégradation de l'ADN.

La durée de fixation est de 24 à 48 H (17).

Le type de pièce opératoire doit être précisé en se basant sur les informations fournies par le chirurgien ; la prise en charge d'une pièce colique diffère de celle d'un rectum vu que l'histoire naturelle et le traitement des cancers du bas et du moyen rectum sont différents significativement des cancers du colon.



La distance entre la tumeur et les limites d'exérèse longitudinales doit être précisée, l'atteinte d'une de ces limites est rare en pratique mais considérée de mauvais pronostic.

Il est recommandé d'évaluer l'état du mésorectum, sur une pièce fraîche non ouverte par le chirurgien, en cas de tumeur du rectum non péritonisé.

Cette évaluation doit être appréciée selon les recommandations de Quirke et al (18).

Une résection avec mésorectum incomplet est source de récurrences locales du fait de la persistance de dépôts tumoraux non réséqués.

Tableau I. Critères d'évaluation de la qualité d'exérèse du mésorectum selon Quirke et al.

	Complet	Presque complet	Incomplet
Aspect du mésorectum	Intact	Modérément épais, irrégulier	Peu épais
Plaie du mésorectum	Moins de 5 mm	Plus de 5 mm et musculuse non visible	Musculuse visible
Effet de cône	Absent	Modéré	Présent
Marge de résection circonférentielle	Lisse ; régulière	Irrégulière	Irrégulière

La présence d'une perforation en zone tumorale est un facteur pronostique péjoratif au niveau du colon (19) et du rectum (20). Elle doit être confirmée histologiquement et fait classer la tumeur en pT4 indépendamment des autres facteurs.

VIII.2. CRITERES HISTOLOGIQUES

Recommandation n°7

Les critères histologiques ci-dessous doivent figurer sur le compte-rendu anatomopathologique dans un but diagnostique, pronostique et thérapeutique :

- Type histologique et grade
- Profondeur de l'envahissement pariétal
- Bourgeonnement tumoral - Etat des limites d'exérèse
- Curage ganglionnaire
- Nodules satellites
- Emboles vasculo-lymphatiques - Engainements périnerveux
- Stade pTNM

[Accord professionnel]

Etat du mésorectum selon Quirke pour les tumeurs du bas et du moyen rectum/

VIII.2.1. Type histologique

Recommandation n°8

Le type histologique doit être précisé pour tous les CCR

[Accord professionnel]

La description doit être basée sur la classification OMS 2010 des tumeurs digestives (4^e édition). Les adénocarcinomes (ADK) conventionnels de type lieberkuhnien sont les plus fréquents, représentant 90% des cas (21).

Les types histologiques des CCR qui ont une signification pronostique péjorative indépendante du stade sont les ADK à cellules indépendantes (22) et les carcinomes à petites cellules (23).

Le carcinome médullaire est souvent associé à une instabilité microsatellitaire et a un pronostic favorable par rapport aux autres carcinomes peu et indifférenciés (24).

VIII.2.2. Grades de l'OMS

Recommandation n°9

Il est recommandé de grader les adénocarcinomes lieberkuhniens en deux grades ; bas et haut grade Grade A

L'évaluation du grade de différenciation selon l'OMS reposait auparavant sur quatre grades, et sur une évaluation semi-quantitative du pourcentage de glandes. La version la plus récente de la classification OMS qui date de 2010 propose uniquement deux grades, le bas grade, regroupant les tumeurs bien et moyennement différenciées et le haut grade, regroupant les tumeurs peu ou indifférenciées (21).

Différentes études ont montré que le grade histologique représente un facteur pronostique indépendant du stade (25).

Selon l'OMS, ce grade doit être appliqué uniquement aux ADK lieberkuhniens (21).

VIII.2.3. Engainements périnerveux et vasculolymphatiques

Recommandation n°10

Il est recommandé de préciser la présence ou l'absence d'engainements périnerveux et d'embolies vasculolymphatiques

[Accord professionnel]

Les engainements périnerveux sont souvent associés à des carcinomes de haut grade et à des stades élevés (26).

Leur caractère pronostique n'est pas encore prouvé par toutes les études, néanmoins ils sont considérés comme facteurs liés à un risque élevé de récurrence des CCR de stade II et pouvant faire discuter une chimiothérapie adjuvante (27, 28, 29).

L'invasion des petits vaisseaux (lymphatiques, capillaires et veinules post-capillaires) est associée à des métastases ganglionnaires et considérée comme facteur indépendant de mauvais pronostic par différentes études (30, 31).

L'invasion veineuse peut être intramurale (sous-muqueuse ou musculuse) ou extramurale (au-delà de la musculuse). Plusieurs études multivariées ont montré que l'invasion veineuse extramurale est un facteur de mauvais pronostic et également un facteur de risque de métastase hépatique (32).

VIII.2.4. Profondeur de l'envahissement



Recommandation n°11

- La profondeur de l'envahissement est évaluée macroscopiquement et confirmée histologiquement sur une pièce opératoire minutieusement examinée et échantillonnée
 - Elle détermine le stade pT de la classification pTNM (AJCC, 2017)
- [Accord professionnel]

Le niveau d'infiltration tumorale de la paroi colique ou rectale doit être clairement renseigné dans la conclusion du compte-rendu anatomopathologique, en utilisant la classification TNM (8ème édition) (33), sous la forme pT ou ypT si la pièce est examinée après traitement néo- adjuvant.

La catégorie pT décrit le point d'infiltration le plus profond de la paroi colique ou rectale.

Les cancers envahissant la muqueuse colique ou rectale sont dits « in situ » et non infiltrants en raison du risque nul de métastase ganglionnaire, ils sont ainsi classés pTis,

Des analyses multivariées ont montré que l'envahissement de la séreuse par les cellules carcinomateuses (pT4a) influence négativement sur le pronostic (34), il en est de même pour l'infiltration des organes de voisinage (pT4b).

L'envahissement du péritoine viscéral est défini par la présence de cellules tumorales à la surface séreuse associées à une réaction inflammatoire, une hyperplasie mésothéliale et/ ou érosion / ulcération

Le niveau d'infiltration pariétale reste de loin le facteur pronostique le plus important permettant de guider les décisions thérapeutiques

VIII.2.5. Tumor budding ou bourgeonnement tumoral

Recommandation n°12

Le bourgeonnement tumoral est un facteur pronostique indépendant reconnu dans le CCR. Il doit être pris en considération avec les autres paramètres cliniques et anatomopathologiques [GRADEA]

Le bourgeonnement tumoral a fait l'objet en 2017 d'une conférence internationale de consensus (35). Il a été défini par la présence de cellules isolées ou d'amas de 4 cellules tumorales ou moins au front d'invasion tumoral.

C'est un facteur prédictif indépendant de métastase ganglionnaire dans les CCR de stade p T1 confirmé par plusieurs études (36, 37, 38).

C'est un facteur prédictif indépendant de survie dans les CCR de stade II (39, 40) qui partageraient le même pronostic que les stades III (41).

VIII.2.6. Limites de l'exérèse chirurgicale

Recommandation n°13

L'état des limites de résection chirurgicales proximales et distales, ainsi que la marge circonférentielle pour les tumeurs rectales en zone non péritonisée doit être précisé. [Accord professionnel]

L'étude des tranches de section proximale et distale doit faire l'objet d'une attention particulière. Une marge de sécurité suffisante est le seul garant du caractère complet de la résection chirurgicale.

La marge de résection chirurgicale circonférentielle est évaluée pour les tumeurs rectales en zone non péritonisée ; elle est mesurée à partir de la tumeur ou de la structure tumorale la plus proche comme un ganglion métastatique ou un dépôt tumoral ; elle est considérée positive si elle est à moins de 1mm (42).

L'atteinte de la limite marginale du rectum est un facteur prédictif majeur de récurrence locale et de métastases à distance. Elle est également associée à une diminution de la survie (43, 44).

Recommandation n°12

Le bourgeonnement tumoral est un facteur pronostique indépendant reconnu dans le CCR.

Il doit être pris en considération avec les autres paramètres cliniques et anatomopathologiques [GRADEA]

Recommandation n°13

L'état des limites de résection chirurgicales proximales et distales, ainsi que la marge circonférentielle pour les tumeurs rectales en zone non péritonisée doit être précisé.

[Accord professionnel]

VIII.2.7. Nodules tumoraux adventiciels ou satellites

Recommandation n°14

Tout nodule tumoral identifié dans la graisse péricolique ou périrectale sans signe histologique de tissu ganglionnaire doit être classé comme nodule tumoral adventiciel ou satellite (catégorie N1 c de la classification TNM en l'absence d'atteinte ganglionnaire sur les ganglions du curage) GRADE A

- Ils peuvent correspondre à une dissémination tumorale discontinue, à une extension extravasculaire d'un embol vasculaire, à un engainement périnerveux ou à un remplacement complet d'un ganglion lymphatique (16, 26, 41).
- Si la paroi vasculaire (veineuse ou lymphatique) ou ses vestiges sont identifiés sur les colorations HE ou spéciales, le dépôt doit être considéré comme invasion vasculaire (V1, V2, L1) en raison de sa forte valeur pronostique (16, 41).
- De même la présence de dépôts tumoraux autour d'un grand filet nerveux doit les classer comme une infiltration périnerveuse (Pn1) (16, 41).
- Si un nodule tumoral a des contours ronds et réguliers, une capsule fibreuse, des sinus, et des agrégats lymphoïdes, l'anatomopathologiste doit le considérer comme un ganglion lymphatique totalement envahi et le classer dans la catégorie N (26).
- Plusieurs méta-analyses ont montré un impact pronostique péjoratif de ces



dépôts, dont la présence peut influencer la stratégie thérapeutique en situation adjuvante (41).

VIII.2.8. Métastases ganglionnaires

Recommandation n°15

Le nombre des ganglions prélevés et le nombre de ganglions métastatiques doivent être mentionnés dans le compte-rendu, si le nombre de 12 ganglions examinés n'est pas atteint, la pièce devra être réexaminée. [Accord professionnel]

Tous les ganglions doivent faire l'objet d'une étude microscopique.

Un minimum de 12 ganglions examinés est acceptable par plusieurs sociétés savantes (16, 29, 42).

Le nombre de ganglions examinés est significativement associé au pronostic (45, 46).

La présence de métastase ganglionnaire est une indication à une chimiothérapie adjuvante.

Il n'existe pas actuellement de consensus sur l'intérêt de rechercher des métastases ganglionnaires occultes par l'utilisation de l'étude immunohistochimique.

VIII.2.9. Réponse tumorale aux thérapies néoadjuvantes

Recommandation n°16

Le pathologiste peut choisir l'un ou l'autre des scores de régression tumorale après traitement néoadjuvant en accord avec les cliniciens. [Accord professionnel]

A l'heure actuelle plusieurs scores ont vu le jour mais les plus utilisés sont : le grade de régression tumorale (TRG : Tumor Regression Grade) (43), le grade de Dworak modifié (44), le score de Ryan (47) et le grade de régression du cancer du rectum modifié (m-RCRG) (48). Ces grades prennent en considération le pourcentage de cellules tumorales résiduelles viables et les remaniements fibreux et colloïdes secondaires à la destruction tumorale.

Score TRG (43) :

TRG1 : Absence de cellules tumorales viables

TRG2 : Cellules tumorales isolées ou sous forme de petits amas

TRG3 : Fibrose prédominante avec présence de nombreux foyers tumoraux TRG4 : Zone tumorale importante avec présence significative de fibrose TRG5 : Zone tumorale importante sans fibrose

Score de Dworak modifié (44) :

TRG1 : Masse tumorale prédominante > 50% avec fibrose ou pas de régression tumorale TRG2 : Remaniements fibreux importants avec rares cellules tumorales

TRG3 : Très rares cellules tumorales

TRG4 : Pas de cellules tumorales

Score de Ryan (47) :

TRG1 : Pas de cellules tumorales viables ou petits clusters de cellules tumorales

TRG2 : Fibrose prédominante par rapport au tissu tumoral résiduel

TRG3 : Tissu tumoral résiduel prédominant par rapport à la fibrose ou pas de fibrose avec masse tumorale extensive.

Score de m-RCRG (48) :

m-RCRG1 : Pas de résidu tumoral dense, avec rares cellules tumorales <de 5 %. +/- mucine acellulaires.

m-RCRG2 : Résidu tumoral + fibrose. Résidu tumoral entre 5 et 50 % de la zone lésionnelle. m-RCRG3 : Résidu tumoral représente plus de 50 % de la zone lésionnelle +/- fibrose.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus sur la classification à utiliser ; de nombreux travaux se sont intéressés à l'évaluation de la régression tumorale et ont conduit à des résultats discordants expliqués par la multiplicité des grades de régression. En outre, ces scores ne prennent pas tous en compte les modifications visibles au niveau des ganglions lymphatiques.

VIII.2.10. Polypes colo-rectaux malins

Recommandation n°17

L'étude anatomopathologique d'un polype transformé implique l'examen de la totalité de la lésion.

Les critères suivants doivent être mentionnés :

- Qualité de l'exérèse
- Degré d'infiltration
- Différenciation
- Présence ou absence d'embols vasculo-lymphatiques - Présence ou absence de budding

[Accord professionnel]

Les adénomes colorectaux avec foyers adénocarcinomateux infiltrant la sous-muqueuse sont nommés polypes malins (49).

Ces polypes malins réséqués par endoscopie requièrent une évaluation des facteurs histologiques associés à une évolution défavorable notamment à des métastases ganglionnaires ou à une récurrence locale.

Les facteurs qui ont été largement étudiés et qui ont une signification pronostique sont :

- La différenciation : le haut grade est un facteur pronostique péjoratif
- L'état de la limite d'exérèse : la valeur de 1mm est considérée comme la marge nécessaire.
- L'infiltration vasculo-lymphatique



- Bourgeonnement tumoral : si présent, préciser la méthode utilisée pour l'évaluer et le degré d'infiltration verticale ; en utilisant la classification de Kikuchi pour les lésions planes, sessiles, semi-pédiculées, et la classification de Haggitt pour les polypes pédiculés
- La présence de critères de mauvais pronostic indique un complément chirurgical (50).

VIII.3. LES MARQUEURS MOLECULAIRES DANS LES CCR

Recommandation n°18

Les biomarqueurs moléculaires utilisés en pratique clinique dans la prise en charge des CCR sont à visée prédictive, pronostique et diagnostique.

Il est recommandé de rechercher :

- Un phénotype MMR pour le diagnostic de syndrome de Lynch (SL) et pour sa valeur pronostique
- Les mutations RAS chez les patients métastatiques afin de prédire la réponse au traitement anti-EGFR

La mise en évidence de ces biomarqueurs peut se faire sur la tumeur primitive ou secondaire que ce soit sur prélèvement biopsique ou sur pièce opératoire. Grade A

Statut MSI :

Les CCR avec statut MSI représente 15 à 20% des cas dont les deux tiers surviennent dans un contexte sporadique et un tiers dans un contexte de syndrome de Lynch (SL) (26, 50, 51)

- Selon différentes études le CCR avec statut MSI confère un bon pronostic par rapport au CCR MSS à un stade égal (52, 53)
- Une méta-analyse, de 32 études incluant 1277 tumeurs colorectales MSI parmi un total de 7642 patients tous stades confondus, a confirmé que les patients avec une tumeur MSI semblent avoir un meilleur pronostic de survie que les patients MSS (49).

Ce bon pronostic est lié à un stade précoce (stade II) en comparaison avec un stade tardif (stade III) (54).

Plusieurs études randomisées ont montré que les tumeurs MSI sont résistantes au 5FU en adjuvant, cependant cela n'a pas été prouvé par d'autres études (55, 56, 57)

Les aspects suivants sont suggestifs d'un statut MSI-H (58) :

- Aspect médullaire ;
- Localisation colique droite
- Différenciation mucineuse ou à cellules indépendantes et réponse lymphocytaire crohn-like témoignant de leur caractère hypermuté ; Elles sont ainsi d'excellentes candidates à l'immunothérapie

La détermination du statut MSI repose sur des tests moléculaires (PCR...) et/ou immunohistochimiques qui sont à la fois équivalents et complémentaires (26).

L'analyse moléculaire fait appel à la PCR qui analyse les produits d'amplification de plusieurs régions non codantes possédant un microsatellite, de manière comparative entre l'ADN tumoral et normal du même patient.

Le panel recommandé est constitué de 5 marqueurs microsatellitaires mononucléotidiques quasi-monomorphes (BAT25, BAT26, NR21, NR24 et NR27) (59). Par définition, une instabilité sur au moins 2 de ces 5 marqueurs permet de définir une tumeur comme MSI. Quant à l'analyse immunohistochimique, elle permet d'étudier sur une coupe histologique l'expression des 4 protéines du système MMR (MLH1, MSH2, MSH6 et PMS2).

L'extinction en immunohistochimie des protéines MSH2, MSH6 et PMS2 est un bon argument en faveur d'une altération constitutionnelle du gène correspondant.

En outre, en cas d'extinction de MLH1, la recherche de la mutation BRAF et / ou la recherche d'une hyperméthylation du promoteur du gène MLH1 est recommandée.

- Si la mutation BRAF est présente, il faut arrêter les analyses somatiques et germinales.
- Et si la mutation BRAF est absente il faut rechercher une mutation germinale du gène MLH1 (60).

Selon le thésaurus national de cancérologie digestive (29), les indications de l'étude du statut MSI à la recherche d'un SL sont les suivantes :

- Patient de moins de 70 ans pris en charge pour un cancer CCR.
- Patient atteint d'un CCR quelque soit l'âge et ayant un antécédent familial au 1^o degré de cancer du spectre du SL.

Par ailleurs, les indications d'une consultation oncogénétique sont :

- Patient ayant deux parents au 1er degré atteints par un cancer du spectre du SL dont un avant l'âge de 50 ans.
- Patient ayant un antécédent personnel de cancer du spectre du SL - Patient de moins de 40 ans.
- Présence d'une instabilité microsatellitaire moléculaire (29).

La recherche de mutation full-RAS est réalisée, à la demande des cliniciens lors de la découverte de métastases, par les techniques de biologie moléculaire sur des prélèvements tumoraux congelés ou fixés et inclus en paraffine.

Les mutations recherchées concernent les gènes KRAS et NRAS (exon 2, 3 et 4) (61). Plusieurs essais contrôlés et randomisés ont montré que la présence de mutations RAS était prédictive de non efficacité des anti-EGFRs (62).

Le test Full-RAS est réalisé à la demande des cliniciens lors de la découverte de métastases, et constitue une étape préliminaire et primordiale avant la prescription d'un traitement anti-EGFR.

La recherche de mutation BRAF :



La mutation BRAF V600E est mutuellement exclusive de la mutation RAS (62).

Sa valeur pronostique dans les CCR métastatiques est bien établie, puisqu'elle confère à la tumeur un pronostic péjoratif avec une diminution de la survie globale (63, 64).

Elle est fréquemment associée à une localisation proximale, à des tumeurs T4 et à une faible différenciation tumorale (65, 66, 67).

Elle est réalisée par les techniques de biologie moléculaire ; plus récemment un anticorps antiBRAF a été commercialisé, mais il est difficilement interprétable.

IX. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter :

- Un interrogatoire (recherche d'antécédents familiaux de CCR et de syndrome de Lynch)
- Un examen clinique et un TR (distance tumeur-pôle supérieur du canal anal, extension circonférentielle, fixité par rapport aux plans profonds, nodules du mésorectum et apprécier la réponse au traitement)
- La rectoscopie rigide
- Un bilan biologique : NFS-plaquettes, TP, TCA, Créatininémie, Albuminémie, Bilirubinémie totale et conjuguée, Phosphatases alcalines, CRP, LDH,
- Marqueurs tumoraux : L'antigène carcinoembryonnaire (ACE), lorsqu'il est élevé peut prédire une tumeur localement évoluée (T3, T4) ou l'existence de métastases, dans ce cas, il peut être utile à la surveillance après traitement. Le CA-19-9 est sans utilité car il manque de spécificité et de sensibilité.
- Une coloscopie complète, (si tumeur sténosante, prévoir une coloscopie dans les 6 mois en post-opératoire). Une exérèse des polypes coliques associées sera faite en pré ou en post-opératoire si les polypes se trouvent dans le segment colique qui ne sera pas résequé avec la tumeur.
- EER ou IRM pelvienne pour évaluer l'extension loco-régionale et les rapports avec le sphincter anal.
- TDM thoracoabdominale avec injection du produit de contraste à la recherche de métastases à distance (En cas d'insuffisance rénale : une TDM thoracique sans injection du produit de contraste associée à une IRM abdominale)
- Une IRM hépatique en cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion hépatique
- Un PET-Scan en cas de doute sur métastases à distance.
- Une évaluation pré-anesthésique en utilisant la classification de l'American Society of Anaesthesiology (ASA)
- Un bilan cardio-vasculaire comportant : ECG, Consultation cardiologique et

echocoeur si ECG anormal, existence de facteurs de risque cardiovasculaires, en cas de chirurgie envisagée ou d'utilisation de fluoropyrimidines. D'autres examens pour évaluer la fonction cardiaque peuvent être demandés par le cardiologue tel qu'une épreuve d'effort, une tomoscintigraphie myocardique d'effort, un coroscanner ou une coronarographie

Options :

- Un coloscanner avec distension à l'eau
- Une radiographie du thorax et une échographie abdominale peuvent être une alternative à la TDM thoracoabdominale si cette dernière n'est pas disponible.
- Une étude de la fonction du sphincter anal (évaluation de la continence anale par manométrie ano-rectale) ou de la fonction sexuelle (dysfonction érectile chez l'homme) peuvent être parfois utiles en particulier en cas de chirurgie pour tumeur rectale.
- Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale sera réalisée en cas de tumeur colique droite étendue au duodénum.
- Une volumétrie hépatique et tumorale par scanner (si exérèse de métastases hépatiques envisagée)
- Une ponction biopsie du foie tumorale (pour avoir une preuve histologique en cas d'abstention thérapeutique) et sur foie non tumorale si doute sur hépatopathie associée.
- Recherche d'un déficit en DPD est optionnelle si un traitement par 5FU ou Capécitabine est envisagé
- Une détermination sur tissu tumoral ou métastases des statuts des gènes : RAS (KRAS, NRAS), BRAF et MSI.

IX.1. MARQUEURS TUMORAUX

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) peut, lorsqu'il est élevé avant traitement, attirer l'attention sur une possible maladie métastatique ou T3-4 de grand volume. Son évolution après traitement peut être utile pour la surveillance.

Le CA 19-9 est sans ou de peu d'intérêt (mauvaises spécificité et sensibilité).

IX.2. CONSULTATION ANESTHESIQUE

Pour évaluer l'état du patient et son opérabilité, des examens complémentaires non routiniers peuvent être demandés en fonction de l'évaluation anesthésique (évaluation cardiologique détaillée,...)

Des examens biologiques seront demandés avant d'initier une chimiothérapie (voir chapitre chimiothérapie).

IX.3. IMAGERIE

IX.3.1. Bilan d'extension loco régional



Recommandation n°19

Le bilan d'extension locoregional du cancer du rectum recommandé comporte :

- Le toucher rectal
- Une rectoscopie, coloscopie
- Une IRM pelvienne et/ou une écho endoscopie rectale en fonction du contexte clinique, la disponibilité et de la décision de la RCP. Grade A

IX.3.1.1. IRM pelvienne

Elle permet le diagnostic précis de l'extension tumorale locale, de l'emplacement, du stade T, des marges de résection circonférentielles potentielles, de l'atteinte du fascia méso rectal et de l'invasion extramurale ou veineuse qui sont essentiels pour définir la stratégie de traitement. Pour cette raison, elle est la modalité recommandée pour la stadification initiale (consensus de l'ESGAR), en raison de sa grande précision pour la définition de la localisation, déterminant l'extension locale et la relation de la tumeur à la réflexion péritonéale (68).

L'IRM permet de mesurer avec précision la distance entre la jonction ano-rectale et la partie distale de la tumeur (atteinte du sphincter interne et externe). Elle est également précise pour déterminer la longueur de la tumeur et les marges de résection.

La plupart des échecs de stadification avec l'IRM se produisent lors de la différenciation des stades T2 et T3, la surestimation étant la principale cause d'erreur.

Il est difficile de distinguer en IRM la spiculation de la graisse péri-rectale causée par la fibrose seule (stade pT2) de la spiculation causée par une fibrose contenant des cellules tumorales au stade pT3.

IX.3.1.2. Echoendoscopie rectale (EER)

L'EER fait partie du bilan d'extension pour le cancer rectal et essentiellement pour les tumeurs limitées à la paroi rectale.

La classification utilisée est dérivée de la classification TNM et appelée uTN

- uT1 : muqueuse et sous muqueuse
- uT2 : musculuse
- uT3 : graisse périrectale
- uT4 : organe de voisinage

Sa sensibilité est évaluée entre 81%-96% et sa spécificité entre 91-98% pour l'extension pariétale (69, 70)

Pour les tumeurs de stade précoce (T1/2), l'EER a une meilleure valeur diagnostique que le scanner et l'IRM dans la différenciation entre T1 et T2 (74, 75).

L'échoendoscopie permet aussi l'évaluation des sphincters anaux et les organes de voisinages (prostate, vessie).

Les sondes de hautes fréquences (15, 20, voire 30 Mhz), permettent de distinguer les tumeurs intra-muqueuses (m) des cancers envahissant la sous-muqueuse (sm), et parmi celles-ci d'établir la profondeur de l'atteinte une subdivision en 3 degrés (sm1, 2, 3) (76).

IX.3.1.3. Echographie endorectale (ERUS)

Cet examen permet l'évaluation de l'intégrité des couches de la paroi rectale et d'évaluer l'atteinte sphinctérienne (71, 72). Cependant l'ERUS a une sensibilité inférieure à l'échoendoscopie pour détecter l'atteinte ganglionnaire.

Elle peut être utile pour évaluer l'atteinte sphinctérienne.

D'autres examens peuvent être demandés en fonction du contexte exemple : cystoscopie si suspicion d'envahissement vésical

IX.3.2. Bilan d'extension général

Recommandation n°20

Le bilan d'extension à distance comporte une TDM thoraco-abdomino-pelvienne.

Si une IRM pelvienne a été réalisée ou prévue, il n'est pas nécessaire de demander un scanner pelvien. (Accord professionnel)

IX.3.2.1. TDM abdominale

Elle est actuellement la technique d'imagerie la plus utilisée pour l'évaluation du foie chez des patients suspects de métastases hépatiques. Les évolutions techniques ont considérablement amélioré les performances de la TDM pour la détection des lésions hépatiques.

L'utilisation de produits de contraste iodés injectés par voie intraveineuse est indispensable pour la réalisation d'une exploration correcte du parenchyme hépatique. Le contraste entre les lésions hépatiques et le reste du parenchyme hépatique dépendra de la dose totale injectée, du débit d'injection et du temps d'acquisition. La sensibilité de la TDM pour la détection des métastases hépatiques est comprise entre 75 et 85%.

L'objectif de ces évaluations tridimensionnelles est d'abord de préciser les rapports anatomiques des métastases avec les structures vasculaires du foie.

Les coupes réalisées au temps portal sont les plus performantes pour la détection des lésions hépatiques. Afin de mieux caractériser les lésions détectées, des acquisitions réalisées à différents temps vasculaires (temps artériel, portal et tardif) et/ou un complément d'exploration par échographie dirigée sont recommandés.

L'examen doit explorer la totalité de l'abdomen et du pelvis à la recherche d'autres localisations métastatiques (ganglionnaire également).

IX.3.2.2. TDM thoracique

Une détection précoce des métastases pulmonaires chez les patients porteurs d'un cancer colorectal est très importante pour choisir et planifier efficacement le traitement et éviter en particulier une chirurgie inutile.



Le mode hélicoïdal est plus sensible que la TDM conventionnelle en permettant de détecter un plus grand nombre de nodules et la détection de nodules de plus petite taille.

Selon l'ACR (Appropriateness Criteria of Radiogy) l'injection du PDC n'est pas indispensable pour la recherche de nodule pulmonaire métastatique.

Options en fonction du contexte :

Recommandation n°21

L'échographie abdominale et la radiographie de thorax peuvent être indiquées à titre exceptionnel si on ne peut obtenir une TDM dans un délai raisonnable.

(Accord professionnel)

IX.3.2.3. Radiographie du thorax

La radiographie du thorax avec incidence postéro-antérieure et latérale, est souvent utilisée comme examen de première intention.

Dix-neuf recommandations (77-95) préconisent qu'une imagerie thoracique soit systématiquement réalisée.

IX.3.2.4. Echographie abdominale

C'est la technique d'exploration morphologique la plus facilement accessible pour la recherche de métastases hépatiques et de l'atteinte ganglionnaire.

Des travaux déjà anciens montrent que la spécificité de l'échographie pour le diagnostic des métastases est excellente, comprise entre 85 et 95%. Mais, en raison de fréquentes difficultés techniques (fenêtre acoustique limitée, interposition colique, obésité) la sensibilité de l'échographie est faible, comprise entre 39 et 68%.

Utilisée isolément, et compte tenu de sa faible sensibilité pour la détection des métastases inférieures à 1 cm en particulier, l'échographie n'est pas suffisante dans le cadre du bilan d'extension de métastases hépatiques des cancers colorectaux.

L'échographie est cependant un excellent test pour différencier les lésions hépatiques solides (métastases, angiomes, tumeurs hépatocytaires) des kystes biliaires simples et des granulomes calcifiés.

L'IRM hépatique et/ou La tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2-désoxy-D- glucose (TEP-TDM FDG) sont indiqués en cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion. L'IRM peut être indiquée quand la TDM est impossible (risques importants à l'utilisation d'un produit de contraste iodé : allergie, insuffisance rénale).

Recommandation n°22

L'IRM hépatique et/ou TEP-TDM FDG sont indiqués en cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion. L'IRM peut être indiquée quand la TDM est impossible (risques importants à l'utilisation d'un produit de contraste iodé : allergie, insuffisance rénale) grade B

IX.3.2.5. IRM hépatique

Elle est devenue une technique de plus en plus fréquemment utilisée pour le diagnostic des métastases hépatiques. Cette technique offre de nombreux avantages. Le contraste spontané en pondération T2 entre les métastases et le reste du parenchyme, est élevé.

Il s'agit d'une technique non irradiante. Les produits de contraste utilisés sont peu néphrotoxiques et moins allergisants que les produits de contraste iodés. Récemment, les acquisitions tridimensionnelles ont permis de réaliser une véritable cartographie volumique du foie et des vaisseaux.

Parallèlement, les temps d'acquisition ont nettement diminué et deviennent tout à fait acceptables (inférieurs à 30 mn pour une exploration hépatique) alors que chaque acquisition est suffisamment rapide pour pouvoir être réalisée en apnée.

L'IRM, avec des séquences avec injection de gadolinium et de diffusion, a une sensibilité supérieure à celle de la TDM pour la détection des métastases hépatiques.

En l'absence d'injection de produit de contraste, la sensibilité de l'IRM pour la détection des métastases hépatiques est comprise entre 44 et 80 % et sa spécificité entre 82 et 95%.

Pour certains auteurs, l'utilisation de produit de contraste intraveineux à distribution extracellulaire (type gadolinium) augmente la performance diagnostique de l'IRM pour la détection des lésions hépatiques, alors que d'autres équipes ne retiennent pas de différence significative entre IRM sans et avec injection. Cependant tous les travaux concordent pour dire que l'injection de gadolinium permet une meilleure caractérisation des lésions en IRM. Les preuves corroborent cette conclusion, car elle indique que l'utilisation de l'imagerie du foie semble être associée à une amélioration de la survie.

IX.3.2.6. PET-scanner au FDG (La tomographie à émission de positons au 2-[18]-Fluoro-2- désoxy-D-glucose)

Il ne doit pas être utilisé systématiquement pour la détermination du stade initial. Il est recommandé dans le bilan pré-thérapeutique des cancers colorectaux s'il existe des anomalies suspectes de métastases et dans le contexte de métastases connues et résécables, afin de s'assurer de l'absence d'autres sites métastatiques. Ainsi, le PET-scanner permet un changement de stade dans 3,2 à 30 % des cas. Dans 11-32% des cas avec métastase hépatique résécable, la TEP/TDM au 18 FDG détecte des localisations extra hépatique, qui récusent la chirurgie et laisse la place au traitement systémique

Le TEP-scanner FDG avec fusion d'images avec l'IRM et/ou le scanner peut être utilisé pour faciliter le contourage de la tumeur (GTV) lors de la préparation de la radiothérapie conformationnelle.

Contrairement à la scintigraphie osseuse, on suppose que l'absorption du FDG utilisé dans le TEP-scanner est un marqueur spécifique de la glycolyse tumorale. Le PET-scanner a montré une sensibilité supérieure à la scintigraphie osseuse (93 vs 81%)



Recommandation n°23

La scintigraphie osseuse est recommandée s'il y a des signes d'appel clinique et/ou radiologique. (Accord professionnel)

IX.3.2.7. Scintigraphie osseuse

Elle utilise le diphosphonate de 99mTechnetium (99mTc) comme traceur, spécifique à la matrice osseuse, constituant un dépôt proportionnel au flux sanguin et à l'activité ostéoblastique. Ce traceur identifie la réaction osseuse à la tumeur, mais il est incapable de détecter l'implication de la moelle osseuse. En conséquence, l'imagerie à base de 99mTc ne fait pas de distinction fiable entre les activités ostéoblastiques réparatrices (poussée) et la progression réelle de la maladie.

IX.3.2.8. IRM thoracique

Sa sensibilité est très nettement inférieure à celle de la TDM pour la détection des métastases pulmonaires. L'IRM thoracique n'a aucune place dans l'évaluation des patients pour la recherche de métastases pulmonaires sauf en cas d'envahissement d'une structure nerveuse adjacente comme le plexus brachial ou autre.

IX.3.2.9. Echo-doppler abdominal

Il peut aussi être utile pour préciser les rapports des lésions détectées avec les vaisseaux intra- hépatiques et la veine cave en préopératoire.

L'utilisation de produit de contraste échographique semble améliorer les performances de l'échographie transpariétale dans le diagnostic de lésions focales hépatiques et en particulier pour la détection des métastases inférieures à 1 cm.

IX.3.2.10. Coloscaner avec coloscopie virtuelle

Il peut être envisagé pour détecter des lésions ou des polypes coliques synchrones si la coloscopie ne permet pas d'explorer tout le côlon en raison d'une tumeur obstructive.

Le rôle de la colonoscopie virtuelle en tant que solution de remplacement potentielle à l'endoscopie a été largement étudié (96-97). La formation de l'image est basée sur l'atténuation vvd des rayons X ; les objets à fort contraste intrinsèque, tels que l'air contenu dans la lumière du côlon et la paroi digestive, jouent le rôle d'interface.

L'acquisition du scanner est généralement réalisée deux fois : en position couchée et en procubitus. Ceci permet d'optimiser la distension des différents segments du côlon en fonction de la compression gravitationnelle par les structures abdominales environnantes, ainsi que de distinguer les polypes qui peuvent être fixés aux parois de l'intestin des résidus liquides et / ou fécaux.

En administrant par voie orale un produit de contraste positif (baryum ou iode), un marquage des matières fécales et des liquides peut être réalisé, ce qui permet de distinguer les résidus de selles/liquides des polypes pariétaux.

Les reconstructions 3D permettent une quantification précise du volume des polypes, ce qui peut être utile lors d'un suivi pour évaluer la croissance.

IX.3.2.11. Ponction biopsie hépatique percutanée

Recommandation n°24

Elle est recommandée en cas d'abstention chirurgicale et si doute diagnostique ou si besoin de matériel tumoral pour la détermination du statut RAS et BRAF en l'absence de biopsie de la tumeur primitive disponible (recommandation : grade C).

- En cas de tumeur cancéreuse connue, la biopsie d'une tumeur hépatique peut être indiquée (Grade A) : Lorsque le diagnostic de métastase hépatique est peu cohérent avec le stade d'extension loco-régional du cancer
- Lorsqu'il existe un autre antécédent de cancer
- En cas d'apparition d'une tumeur hépatique, après un traitement présumé curatif du cancer. ⚠ En cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion hépatique en imagerie. (niveau de preuve : Grade B).

Le guidage écho ou scanographique est primordial. Riley a montré que l'imagerie (essentiellement l'échographie dans son étude) modifiait le site de ponction dans 15% des cas (98, 99), permettant ainsi d'éviter l'embrochage potentiel des structures de voisinage (organe creux) ou des gros vaisseaux. Aucun élément de l'examen clinique ne permet de prédire le risque de la biopsie sans repérage

IX.3.2.12. Volumétrie hépatique et tumorale

Recommandation n°25

La volumétrie hépatique est indiquée si une résection hépatique est prévue, en particulier chez les patients présentant une maladie hépatique chronique préexistante. (Grade C).

L'évaluation prévisionnelle du volume du foie restant, par calcul à partir des images acquises en TDM est recommandée si la résection doit être large Le volume du futur foie résiduel après hépatectomie majeure est évalué par tomodynamométrie et à l'aide de logiciels de mesure qui délimitent les segments hépatiques sur la base de repères anatomiques définis par l'arborisation portale et artérielle ainsi que les veines sus-hépatiques, ce qui permet d'obtenir le rapport : volume de foie restant / (volume foie total - volume tumoral).

Il n'existe pas de consensus clair dans la littérature quant au volume résiduel minimal requis. En règle générale, il est recommandé d'avoir un volume résiduel de 30 % pour un foie sain, de 40 % pour les foies de chimiothérapies et fibrotiques (F1/F2), et de 50 % pour les foies cirrhotiques (F3 / F4) (100, 101).

IX.3.3. Bilan post-thérapeutique

Pour le bilan de suivi après une de prise en charge curative, la TDM thoraco-abdomino- pelvienne avec injection de produit de contraste est recommandée pour la détection de récurrences ou de métastases.

La fréquence de réalisation de la TDM est à déterminer en fonction du stade et des facteurs de risque. Elle doit, en général, être réalisée tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis annuellement pendant 3 ans.

L'échographie abdominopelvienne peut être proposée en alternative, en cas d'impossibilité de réaliser une TDM.



Les indications de l'IRM hépatique sont limitées aux difficultés de surveillance du parenchyme hépatique en tomodensitométrie.

L'IRM pelvienne est indiquée si conservation du rectum et de l'anus après traitement néoadjuvant (habituellement RCT) et exérèse locale ou simple surveillance. C'est l'examen de choix pour la surveillance, notamment tardive (à la recherche de récurrence).

Une des difficultés majeures, dans la détection des récurrences, est de différencier récurrence et processus cicatriciel post chirurgie ou radiothérapie.

L'IRM présente une sensibilité et une spécificité supérieures à celle du scanner ; le diagnostic de récurrence repose finalement sur une conjonction des critères morphologiques (aspect nodulaire, hypersignal T2) et des critères notamment le rehaussement important après injection de gadolinium et l'hyper signal diffusion.

L'EER peut être également proposée (une échographie transvaginale possible chez la femme). La TEP-TDM FDG est indiquée pour la localisation des récurrences en cas d'élévation confirmée de l'ACE et de négativité du bilan morphologique par ailleurs. (102).

La sensibilité, spécificité et précision diagnostique sont respectivement de 100 %, 95 %, 96% L'intérêt de la TEP a été largement démontré (103) dans la détection de la récurrence pelvienne. À l'exception de certains types histologiques particuliers (adénocarcinomes mucineux), les tumeurs colo-rectales donnent régulièrement lieu à une hyperfixation du FDG, ce qui permet d'avoir recours au PET scan dans leur prise en charge (104).

X. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

X.1. TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

X.1.1. Cancer colorectal non métastatique

Recommandation n°26

Les techniques endoscopiques recommandées en cas de suspicion de carcinome superficiel invasif (pTis et pT1) sont la mucosectomie en monobloc ou la dissection sous muqueuse (ESD) en cas de lésions sessiles et la polypectomie à l'anse si la lésion est pédiculée Grade A

La mucosectomie en bloc n'est adaptée qu'aux lésions de moins de 20 mm, les lésions de taille supérieure à 20 mm nécessitant une dissection sous muqueuse ou une chirurgie. Grade A

En cas de lésion rectale, il est préférable de réaliser une exploration par mini sonde d'échoendoscopie et de réserver la mucosectomie, l'ESD et la chirurgie trans anale aux tumeurs classées uT1m ou uT1sm1. Accord professionnel

Le traitement du polype colique malin dépend des caractéristiques cliniques et histologiques. En cas de suspicion de cancer colorectal superficiel, une résection endoscopique est considérée comme curative quand une résection en bloc RO est obtenue et quand tous les critères de sécurité sont respectés (voir recommandation).

La résection en monobloc permet l'évaluation histologique optimale des éléments histologiques.

La résection par mucosectomie ne peut être obtenue que si la taille de la lésion est inférieure à 20 mm.

L'invasion en profondeur de la tumeur superficielle conditionne le risque de métastase ganglionnaire. Il passe de (0% à 3%) en cas de T1 sm1 à plus de 15% et 25% pour les T1 sm2- 3 et T2, respectivement. (105, 106)



Recommandation n°27

- Pour un adénome dégénéré Tis, la résection endoscopique complète en monobloc est considérée comme un traitement suffisant.
- Pour les lésions avec foyer(s) de carcinome(s) sous-muqueux T1, la résection endoscopique complète en un fragment est considérée comme suffisante uniquement en cas de présence de tous les éléments de sécurité suivants :
 - * Le caractère bien ou moyennement différencié de l'adénocarcinome
 - * L'absence d'invasion vasculaire et lymphatique
 - * Une marge de sécurité > 1 mm de tissu non carcinomateux
 - * L'absence de budding
 - * Pour les lésions sessiles ou planes : absence d'envahissement sous-muqueux superficiel < à 1000µm
 - * Pour les lésions pédiculées : envahissement limité au maximum au 1/3 supérieur du pied (classées Haggitt 1,2) Grade A

La résection endoscopique est considérée comme un traitement suffisant pour les lésions où le carcinome est confiné à la muqueuse sans dépassement de la sous muqueuse, le risque d'envahissement ganglionnaire étant nul.

Cependant quand l'envahissement de la sous muqueuse est présent, le risque d'envahissement ganglionnaire (classant la maladie en stade II) est présent entre 6.3 à 17,6% (107, 108, 109).

Recommandation n°28

Un traitement chirurgical complémentaire après l'exérèse endoscopique d'un adénome dégénéré en carcinome sous-muqueux doit être discuté en RCP comportant chirurgiens, endoscopistes interventionnels, radiologues et oncologues.

La résection du rectum avec conservation sphinctérienne est le traitement standard en cas de cancer rectal (recommandation : grade C)

OPTIONS

- Amputation abdomino-périnéale : elle doit être exceptionnelle pour une tumeur T1, une marge d'exérèse supra-millimétrique devant toujours pouvoir être obtenue par une technique chirurgicale adéquate. Accord professionnel
- Radiothérapie de contact (+/- RT externe si T1 sm3 3 RCT) chez des patients pour lesquels une chirurgie de résection n'est pas retenue. Accord professionnel

La majorité des cancers T1 peuvent être traités par endoscopie évitant ainsi une chirurgie lourde porteuse de morbi-mortalité.

Ainsi il est important de stratifier les patients ayant un faible risque d'envahissement ganglionnaire afin d'éviter une chirurgie invasive ; les données émanant d'une revue systématique de la littérature ont montré que les facteurs liés à l'envahissement ganglionnaire sont le caractère indifférencié de l'adénocarcinome, l'invasion vasculaire et lymphatique, la présence de budding (petits amas de cellules tumorales, mal limités, dissociant le stroma au niveau du front d'invasion tumorale) et l'envahissement sous-muqueux superficiel > à 1000 µm (110).

Dans les cas où l'histologie montre des marges de résection incomplètes, une lésion mal différenciée (G3, G4) ou une invasion lymphatique, une résection chirurgicale curative est indiquée, car la récurrence locale est très probable et le risque de métastase

ganglionnaire peut atteindre 20% des cas.

En cas de risque opératoire élevé notamment chez des personnes âgées et fragiles (ou refus d'amputation abdomino-périnéale) une radiothérapie post-exérèse locale peut être discutée (RT externe + /- chimiothérapie concomitante +/- RT contact). Cette RCT peut être associée à un boost local par radiothérapie de contact. Ces options conservatrices nécessitent une information coût/bénéfice du patient, et des centres experts.

X.1.2. CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE

X.1.2.1. Les prothèses coliques ou rectales

Quelle que soit la situation, une discussion médico-chirurgicale doit avoir lieu avant toute décision thérapeutique. La pose d'une prothèse colique n'est pas recommandée en l'absence de signes cliniques et radiologiques d'occlusion, même lorsque la tumeur n'est pas franchissable par un endoscope.

La prothèse colique est contre-indiquée en cas de perforation, de souffrance colique d'amont clinique et/ou radiologique, de cancer du bas ou du moyen rectum, d'occlusion du grêle par incarceration associée.

X.1.2.2. Technique endoscopique ou radiologique ?

Recommandation n°29

La pose de prothèse colique doit être réalisée par voie endoscopique et sous contrôle radiologique. Accord professionnel

Les études rétrospectives ayant comparé l'endoscopie associée à la radioscopie versus radioscopie uniquement pour la pose de stent ont trouvé une tendance de succès plus élevée quand l'endoscopie et la radioscopie sont associées (111, 112, 113, 114, 115, 116).

• Environnement et conditionnement du malade :

Recommandation n°30

L'absence d'opérateur entraîné et de structure adaptée est une contre-indication à la mise en place d'une prothèse colique. Il est indispensable d'obtenir les meilleures conditions d'examen. La préparation du malade doit se faire par voie rectale. La réalisation du geste sous anesthésie générale avec intubation et en décubitus dorsal doit être privilégiée. (Accord professionnel)

Des études rétrospectives ont trouvé que le nombre nécessaire pour l'apprentissage de la pose du stent est de 20 procédures, au delà de ce chiffre il est noté une amélioration du taux de réussite (117, 118).

X.1.2.3. Matériel prothétique

Recommandation n°31

Il est recommandé d'utiliser des prothèses métalliques auto-expansibles couvertes ou non couvertes, de taille adaptée à la forme et à la longueur de l'obstacle et au moins 2 cm plus longues que la sténose de chaque côté de la sténose tumorale. (Accord professionnel)

Deux méta-analyses ont comparé les stents métalliques couverts et non couverts



pour les sténoses tumorales maligne et ont retrouvé le même taux de réussite, la même efficacité clinique et le même taux de complications. Cependant le taux de migration est plus élevé pour les stents couverts (5.5% vs. 21.3 %) (119, 120).

X.1.2.4. Les situations et localisations particulières

Recommandation n°32

Il faut éviter la pose de prothèse dans le bas rectum (tumeurs situées à moins de 5 cm de la marge anale) (grade C).

Une étude rétrospective a retrouvé un taux de réussite plus bas en cas de tumeur située à moins de 5 cm de la marge anale ; dans la même étude les stents bas situés étaient associés à des douleurs (121).

X.1.2.5. La prothèse colique en situation curative

Recommandation n°33

La prothèse colique en situation curative préalable à la chirurgie, n'est pas recommandée (tumeur non métastatique ou métastatique résécable, patient opérable) (recommandation : grade C).

Pour les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'intervention chirurgicale pour une tumeur colique obstructive résécable, la mise en place d'endoprothèse est une solution alternative envisageable si la chirurgie première est associée à un risque majorée de mortalité (ASA ≥ III et ou âge >70 ans) (Grade B)

La méta-analyse la plus récente qui a comparé l'efficacité et les effets indésirables des stents comme technique d'attente pour la chirurgie versus la chirurgie en urgence, n'a pas retrouvé de différence de mortalité post opératoire (10,7% vs 12,4%) entre les deux groupes. Cependant le groupe stent avait moins de morbidité (33.1% vs. 53.9 %, P=0.03) (122).

X.1.2.6. La prothèse colique en situation palliative

Recommandation n°34

Les tumeurs coliques en situation palliative (métastases non résécables, patient non opérable) sont palliées par une stomie de décharge ou une endoprothèse (Grade B)

Les méta-analyses retrouvent une mortalité inférieure dans le groupe stent palliatif en comparaison avec la chirurgie palliative (4% vs. 11%).

La pose de stent est associée à une durée d'hospitalisation inférieure (10 vs. 19 jours), un moindre taux d'hospitalisation en réanimation 0.8% vs. 18.0, et un délai d'initiation de la chimiothérapie plus court (16 vs. 33 jours) (123, 124).

X.1.2.7. Prothèse colique et anti-angiogéniques

Recommandation n°35

Il est recommandé de ne pas administrer un traitement anti-angiogénique chez des patients porteurs d'une prothèse colique compte tenu du risque majoré de perforation colique. De même, il est recommandé de ne pas mettre en place une prothèse colique chez un patient traité par un antiangiogénique. Grade A

Une méta-analyse a retrouvé que le traitement par bevacizumab est un facteur indépendant lié à la perforation colique après la pose de prothèse colique.

Cependant d'autres molécules de chimiothérapie ne sont pas associées à plus de risque de perforation (125).

X.2. RADIOTHERAPIE

X.2.1. Techniques d'irradiation : 3D, IMRT /Radiochimiothérapie

X.2.1.1. Radiothérapie externe (RT) :

a. Règles de qualité de la radiothérapie :

- La radiothérapie, qu'elle soit réalisée en préopératoire ou en postopératoire doit répondre aux critères de qualité. elle doit être réalisée en position de décubitus dorsal en utilisant de photons de haute énergie (≥ 6 Mv), avec 3 ou 4 faisceaux. L'acquisition d'images par scanner et/ou IRM et/ou pet scan est un préalable à la technique de RT conformationnelle 3D. La protection des organes (anses intestinales, vessie, canal anal, sacrum et bassin, têtes fémorales) est nécessaire.
- La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) n'est pas obligatoire mais peut garder une indication en cas de cancer rectal avancé pour préserver la vessie et l'intestin grêle.
- La technique doit être au minimum conformationnelle et conduite par photons d'énergie au moins égale à 6 MV. La RCMI est à privilégier dans la mesure où elle diminue la toxicité aiguë intestinale et urinaire. Par ailleurs, seule la RCMI permet de réaliser simultanément un surdosage de la tumeur selon une technique de boost intégré (45 Gy en fractions de 1,8 Gy dans le volume pelvien/ 50 Gy en fractions de 2 Gy dans le volume tumoral).

- Les volumes cibles :

- o Espace présacré + mésorectum + ganglions lymphatiques latéraux sont toujours inclus
- o Les ganglions obturateurs seront inclus en cas de cT4, atteinte des ganglions iliaques internes et N2
- o Les ganglions iliaques externes si cT4, N+ obturateurs
- o Ganglions inguinaux : N+ inguinal, invasion du sphincter anal externe, cT4 avec invasion du 1/3 inférieur du vagin
- o Complexe sphinctérien : invasion du sphincter
- o Fosse ischio-rectale si atteinte du sphincter anal externe, de la fosse ischio-rectale¹²⁶

b. Techniques de radiothérapie associées à la radiothérapie externe ou utilisées seules :

- La radiothérapie de contact endocavitaire (50 Kv) : reconnu utile pour les lésions T1- 2- 3 en 2008. La radiothérapie de contact endocavitaire associée à la radiothérapie externe améliore les réponses cliniques complètes, le taux de conservation sphinctérienne voire la conservation le rectum soit après exérèse locale soit après une simple surveillance minutieuse («watch and wait»)



- La Curiethérapie à l'Iridium : peut être endocavitaire ou interstitielle, elle peut être utilisée après exérèse locale ou radiothérapie externe, ou en préopératoire. Son utilisation en préopératoire avec un volume d'irradiation faible < à 0,5 litre a montré son efficacité et son innocuité.

c. Évaluation après la radiothérapie

- Évaluation de la tumeur primitive : elle est faite par le toucher rectal, la rectoscopie et l'IRM pelvienne. Les résultats de cette évaluation vont influencer la stratégie chirurgicale, le type de chirurgie et la possibilité de choisir la stratégie « Watch and wait ».
- Réponse clinique complète et stratégie « Watch and wait » : après la radiothérapie/ radiochimiothérapie néoadjuvante la réponse pathologique complète peut être obtenue dans 10 à 40% des cas après un intervalle de 12 semaines depuis le début du traitement. La probabilité d'avoir une réponse clinique complète dépend en partie du stade initial. La réponse clinique complète a une concordance partielle avec la réponse complète pathologique (127).

La réponse clinique complète n'a pas une définition unanimement admise dans la littérature. Elle est reconnue par l'absence de tumeur palpable ou d'irrégularité au toucher rectal, l'absence de tumeur visible à la rectoscopie excepté la présence d'une cicatrice, des télangiectasies ou un épaissement de la muqueuse. Cette définition peut être complétée par l'absence de résidu tumoral au niveau du site primitif et des ganglions péri rectaux sur l'IRM ou l'écho-endoscopie et l'absence de tumeur sur les biopsies de la cicatrice.

La négativation de l'ACE (< 5 ng/ml) qui était élevé initialement après la radiochimiothérapie est associée à une forte probabilité de réponse complète clinique et radiologique.

Des résultats encourageants sur le plan oncologique et fonctionnel ont été rapportés pour des patients sélectionnés traités avec une radiochimiothérapie sans chirurgie. Cependant, ces patients ont fait l'objet d'un suivi rigoureux et méticuleux, où la surveillance par IRM est disponible (128), et plus fréquente que la surveillance de routine pour s'assurer du diagnostic précoce de la rechute locale qui sera accessible à la chirurgie de rattrapage au moment opportun.

Un recul plus important et un plus grand nombre de patients traités dans le cadre d'études prospectives contrôlées sont nécessaires pour valider l'approche « Watch and wait ». L'objectif principal de la base de données 'International Watch & Wait Database', www.iwwd.org, expérience européenne en cours créée par le Registre européen du cancer (EURECCA) (129), est de collecter toutes les données disponibles afin d'élargir les connaissances sur les avantages, les risques et la sécurité oncologique des stratégies de préservation d'organe dans le cancer du rectum et aidera à sélectionner les patients appropriés. Les patients doivent être informés du fait que la stratégie n'a pas encore été validée et qu'il existe un risque non négligeable de rechute pelvienne et métastatique non contrôlable, bien que le pronostic des patients avec réponse clinique complète soit excellent, même sans

chirurgie. Un protocole standardisé pour la surveillance intensive devra être élaboré. Le patient doit être averti du risque de rechute et s'astreindre à une surveillance stricte.

X.2.1.2. Radiothérapie / Radiochimiothérapie

Il est important de noter que la toxicité précoce et tardive est corrélée aux volumes pelviens d'irradiation. C'est pourquoi des techniques d'irradiations plus précises, dans des volumes réduits et à des doses plus importantes sont à développer.

La supériorité de la RT ou la RCT préopératoire par rapport à la radiothérapie postopératoire a été démontrée. La RT ou RCT préopératoire est plus efficace sur le contrôle local, a une meilleure observance et une meilleure tolérance. La radiothérapie préopératoire diminue la fréquence des récurrences locales.

L'adjonction de la chimiothérapie concomitante à la radiothérapie préopératoire a démontré son efficacité. Elle augmente la réponse tumorale et diminue de moitié le taux de récurrence locale à 5 ans par rapport à la radiothérapie seule (8% vs 16%),

Cependant une augmentation de la toxicité est notée par rapport à la radiothérapie seule. L'association d'une irradiation et d'une chimiothérapie concomitante est recommandée. Cependant une radiothérapie préopératoire avec schéma court 25 Gy/5 fractions (25/5) reste plus efficace en terme de réduction de taux de rechute locale par rapport à une radiochimiothérapie postopératoire de nécessité.

a. Efficacité sur la survie globale

La radiothérapie en tant que traitement adjuvant n'influence pas la survie globale. Cependant et depuis l'adoption des nouvelles techniques chirurgicales, la radiothérapie est efficace uniquement sur le taux de récurrence locale.

b. Tolérance de la radiothérapie ou de la radiochimiothérapie

La radiothérapie comporte des complications sur les fonctions sexuelle et digestive, le risque de complications (impuissance, dyspareunie et incontinence anale) est plus important quand la radiothérapie est associée à la chirurgie. L'utilisation de certains artifices en radiothérapie comme l'utilisation de petits champs d'irradiation ne dépassant pas vers le haut l'interligne S2- S3 minimise les risques de toxicité. Les toxicités ≥ grade 3 étaient un événement rare inférieure à 2% à 3 ans

c. Choix entre la radiothérapie courte et la radiochimiothérapie classique

Recommandation n°36

Le choix entre les 2 protocoles sera fonction de la qualité de CRM lors de la TME. En cas de CRM (<= 1 mm) et/ou R0 à risque la Radiochimiothérapie est à privilégier. En dehors de cette situation la Radiochimiothérapie et la radiothérapie courte sont équivalentes sur tous les plans et peuvent être administrées Grade A

Deux protocoles différents sont un standard pour le traitement néo-adjuvant :

- La radiothérapie courte 5 x 5 Gy par fraction pendant une semaine suivie de la chirurgie immédiate (< 10 jours depuis la 1ère séance de radiothérapie). La radiothérapie



courte avec la chirurgie différée est une alternative à la chirurgie immédiate avec les mêmes résultats oncologiques et une faible morbidité postopératoire (130, 131, 132).

- Radiochimiothérapie avec 45 à 50 Gy en 25 à 28 fractions, un boost de 5.4 Gy en 3 fractions peut être considéré en préopératoire si la CRM est à risque d'être envahie et pour la radiothérapie en postopératoire avec 5.4 - 9.0 Gy en 3 à 5 fractions selon l'atteinte de CRM.

Le dernier essai de Bujkoa démontré qu'il est possible en cas de CRM à risque (CRM \leq 1 mm, cT4 ou T3 fixé) d'avoir un taux de résection RO et la survie sans rechutes en comparant la radiochimiothérapie avec doublet de 5FU oxaliplatine à la radiothérapie courte suivie de 3 cycles de FOLFOX avant la chirurgie (133).

Des essais supplémentaires sont nécessaires pour apporter plus de preuves pour cette association. De plus la comparaison de la radiothérapie courte suivie de chimiothérapie a été faite avec la radiochimiothérapie avec doublet de 5FU et oxaliplatine qui n'est pas un standard à l'heure actuelle.

d. Le choix de la chimiothérapie associée à la radiothérapie

Recommandation n°37

Il n'y a aucune place pour l'ajout des thérapies ciblées à la radiothérapie en néo-adjuvant. (Grade A)

Tous les essais qui ont été mené n'ont pas réussi à démontrer un bénéfice de l'ajout des thérapies ciblées sur l'augmentation de la réponse histologique sans majoration de la toxicité (135, 136). Plusieurs méta-analyses ont démontré que l'ajout de l'oxaliplatine à la Radiochimiothérapie peut augmenter faiblement la réponse pathologique complète (pCR) et la survie sans maladie chez une population sélectionnée au prix d'une majoration de la toxicité aiguë (20). Devant les résultats contradictoires et le manque d'un bénéfice oncologique clair à long terme dans 7 essais randomisés ayant testé cette combinaison, l'ajout de l'oxaliplatine comme radiosensibilisant au fluoropyrimidines dans la Radiochimiothérapie n'est pas recommandé.

Recommandation n°38

Le 5FU est recommandé au cours de la Radiochimiothérapie selon deux modalités :

- Le 5 fluorouracile en perfusion continue (FUFOL : acide folinique 20 Mg/m² en bolus de J1 à J5 suivi de 5 Fluoro-uracile 350 mg/m² en perfusion de 20 minutes de J1 à J5, une heure avant la radiothérapie, reprise de J29 à J33 (2 cycles)
- La capécitabine orale (Capécitabine 800 mg/m² matin et soir par voie orale 5 jours/7 (option 7 jours/7) pendant 5 semaines les mêmes jours que la radiothérapie (pas le samedi et le dimanche) avec adaptation de la dose en fonction de la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale) (Grade A)

e. Radiochimiothérapie adjuvante

Recommandation n°39

La Radiochimiothérapie adjuvante est utilisée de façon sélective pour les patients avec des facteurs anatomopathologiques de mauvais pronostic après la chirurgie : marge de résection positive \leq 1 mm, perforation au niveau de la tumeur, exérèse incomplète du mésorectum, dépôts tumoraux dans le mésorectum N1c, pN2avec rupture capsulaire à proximité du fascia recti, pN2 avec mésorectum incomplet, pN2 avec tumeur située à 4 cm ou moins de la marge anale (risque élevé d'atteinte des ganglions latéro-pelviens), invasion veineuse (EMVI) ou engainement périnerveux à proximité du fascia recti. (Grade A)

Option : la radiochimiothérapie sera indiquée si pN2 du moyen ou haut rectum avec mésorectum complet, marge de resection entre 1 et 2 mm, tumeur circonférencielle sténosante Grade A

La radiochimiothérapie ou la radiothérapie courte utilisés en préopératoires sont plus efficaces et mieux tolérés comparés à la radiochimiothérapie postopératoire (140, 141).

Il n'y a aucune place pour la radiothérapie courte en post-opératoire. La radiochimiothérapie postopératoire pour la réduction des rechutes locales est remise en question depuis la standardisation de la résection du mésorectum (142).

f. Place de la radiothérapie dans la rechute locale

Recommandation n°40

Options :

- La Radiochimiothérapie classique (45-50 Gy en 5 à 6 semaines) néoadjuvante peut être réalisée avant la chirurgie si la radiothérapie n'a pas été utilisée initialement (Grade A)
- Pour les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie néoadjuvante lors du premier traitement une ré-irradiation en mode hyper fractionné (1,2-1,5 Gy deux fois par jour) ou 1,8 Gy une fois par jour associée à la chimiothérapie est possible avec une dose totale entre 30 et 40 Gy sur la tumeur avec une marge de 2 à 4 cm. (Accord professionnel)
- Si la tumeur n'est pas opérable une chimiothérapie peut être utilisée pour réduire le volume tumoral. (Accord professionnel)
- La curiethérapie interstitielle peut être utilisée pour le control local des symptômes en situation palliative (Accord professionnel)

La rechute locale est moins fréquente avec la résection complète du mésorectum et la radiothérapie/radiochimiothérapie préopératoire. La rechute locale est associée à un mauvais pronostic du fait de la morbidité locale (douleur, incontinence/ obstruction digestive et/ou urinaire) et la survenue de métastases. Elle réduit le taux de survie à 40% à 5 ans avec multiplication du risque de décès par 2(143).

Si la radiothérapie n'a pas été utilisée initialement, la radiochimiothérapie classique (45-50 Gy en 5 à 6 semaines) néoadjuvante peut être réalisée avant la chirurgie (134).

- La radiothérapie courte suivie de FOLFOX tel le protocole utilisé dans l'étude Polish-2 est une 2ème option (133).

Pour les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie néoadjuvante lors du premier traitement une ré irradiation en mode hyper fractionné (1,2-1,5 Gy deux fois par



jour) ou 1,8 Gy une fois par jour associée à la chimiothérapie est possible avec une dose totale entre 30 et 40 Gy sur la tumeur avec une marge de 2 à 4 cm. Cette radiothérapie est associée à une survie de 39 à 60 mois chez les patients opérés et 12 à 16 mois pour les patients en soins palliatifs avec un soulagement de la douleur dans 82 à 100%, une faible toxicité aiguë (9 à 20%) (144).

- Si la tumeur n'est pas opérable une chimiothérapie peut être utilisée pour réduire le volume tumoral en sachant que son efficacité est faible en territoire irradié (faible vascularisation + fibrose) (145).
- La chirurgie de dérivation peut être recommandée pour les patients avec une survie raisonnable. La curiethérapie interstitielle donne aussi un bon contrôle local des symptômes en situation palliative (146).

g. Place de la radiothérapie en situation métastatique

Recommandation n°41

Option : En situation métastatique la radiothérapie courte 5 x 5 gy est une option pour les tumeurs rectales non compliquées. Elle sera suivie de chimiothérapie avec évaluation de la résécabilité de la tumeur primitive et des métastases en RCP. Grade B

La radiothérapie courte 5x5 Gy est une option en première intention en situation métastatique puisqu'elle ne retarde pas le début de la chimiothérapie qui peut être faite deux semaines après le début de la radiothérapie. Cette stratégie permet de contrôler les symptômes chez 80% des patients et peut prévenir la colostomie dans certains cas (147).

Dans le cas d'une maladie oligo-métastatique une chimiothérapie peut être proposée dans le but de rendre la tumeur primitive et les métastases opérables. Van Dijk TH a rapporté en 2013 une phase II de cancer du rectum métastatique traité par radiothérapie 5 x 5Gy première suivie de triplet de chimiothérapie XELOX + bevacizumab et chirurgie radicale (148).

72% des patients ont eu une chirurgie radicale. La survie à 2 ans était de 80%. Le taux de rechute locale était de 64%. Avec une toxicité acceptable et l'absence de décès toxiques cette approche curative est une option en situation métastatique. Elle permet de faciliter la résection de métastases hépatiques borderline et la tumeur primitive. Il n'existe aucun essai randomisé contrôlé permettant d'évaluer la stratégie thérapeutique idéale dans cette situation. Les patients doivent être discutés en RCP pour le choix de la meilleure stratégie.

X.3. CHIMIOTHÉRAPIE

X.3.1. Bilan préthérapeutique

- Bilan biologique complet : NFS, ionogramme, urée, créatinine, bilan hépatique (GOT, GPT, PAL, bilirubine, GGT), Glycémie à jeun, Albuminémie, protidémie
- Protéinurie des 24 h : pour le Bevacizumab
- Electrocardiogramme, Echocoeur pour évaluation de la FEVG

- Option (non disponible au Maroc) : Recherche d'un déficit en DPD (accord d'experts)

X.3.2. Chimiothérapie néoadjuvante

Un Traitement néoadjuvant Total fait d'une Radiothérapie courte ou concomitante à la chimiothérapie associée à une chimiothérapie d'induction ou de consolidation a démontré sa supériorité par rapport à un protocole standard dans 2 Essais Randomisé : (l'Essai RAPIDO, L'ESSAI PRODIGE 24).148 BIS1 148 BIS 2 Ce nouveau protocole a permis un meilleurs taux de réponse complète anatomopathologique avec réduction du risque cumulé à 3ans d'apparition de métastases à distance.

Depuis ces résultats le traitement néoadjuvant total est considéré comme un nouveau standard pour les ADK du Rectum T3-T4NXM0 chez des patients en bon état général : OMS 0-1

Le choix de la chimiothérapie d'induction ou de consolidation dans le cadre du traitement néoadjuvant total :

XELOX :

- o Oxaliplatine 130 mg/m² en perfusion IV de deux heures (Jour 1 toutes les 3 semaines) o capécitabine 1000 mg/m² deux fois par jour (soit une dose journalière de 2000 mg/m²), la première prise ayant lieu le soir du Jour 1 et la dernière prise le matin du jour 15.
- o Cycles de 3 semaines comprenant 2 semaines de traitement suivi d'une semaine sans traitement. FOLFOX 4 :
- o Oxaliplatine 85 mg/m² administré en perfusion IV de deux heures
- o Acide folinique (400 mg/m² forme dl ou 200 mg/m² forme l) IV sur deux heures 5-FU 400 mg/m² en bolus (injection IV d'approximativement 2 minutes) suivi par 5-FU 2 400 mg/m² en perfusion IV sur 46 heures. o Cycles de 2 semaines. FOLFORINOX
- o Oxaliplatine 85 mg/m² administré en perfusion IV de deux heures acide folinique (400 mg/m² forme dl ou 200 mg/m² forme l) IV sur deux heures, o Irinotécan 180 mg/m² en perfusion IV de 90 minutes 5-FU 2 400 mg/m² en perfusion IV sur 46 heures.
- o Cycles de 2 semaines.

X.3. 3. Chimiothérapie adjuvante dans le cancer colorectal localisé



Recommandation n°42

La chimiothérapie adjuvante est un standard dans les cancers du colon, stades III.

- **Option** : La chimiothérapie adjuvante est optionnelle dans les stades II avec facteurs de mauvais pronostic (T4, nombre de ganglions examinés < 12, Adénocarcinome peu différencié, embolus vasculaires ou engainement périnerveux, péritonite, occlusion, statut

MSS). Elle sera discutée en RCP.

- Le protocole XELOX est équivalent au FOLFOX4 en termes d'efficacité et de tolérance

- Le protocole recommandé est : 8 cycles de XELOX ou 12 FOLFOX4 simplifiés (6 mois) :

* Capécitabine 1g/m² 2x/jour pendant 14jours + Oxaliplatine 130mg/m² (tous les 21 jours)

* Le FOLFOX4 simplifié: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h + Oxaliplatine 85mg/m² (tous les 14 jours) Grade A

- Pour les adénocarcinomes du colon de stade III de bas risque (T1-3, N1):4 cycles de XELOX (3 mois) sont une option

- Un protocole à base de capécitabine seule ou LV5FU2 peut être recommandé chez les patients âgés (en fonction de l'évaluation oncogériatrique) et/ou avec des co-morbidités pour lesquels l'oxaliplatine ne peut être tolérée, la décision finale revient à la RCP.

* Capécitabine 1250 mg/m² 2x/jour pendant 14jours

* LV5FU2: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours) Grade A

La chimiothérapie standard dans les cancers du colon, stades III (optionnelle dans les stades II de mauvais pronostic), est 6 mois de FOLFOX4, depuis l'essai MOSAIC (149), qui avait démontré une supériorité significative en survie sans maladie de ce protocole versus LV5FU2. Après un suivi médian de 4 années, il y avait une réduction du risque de récurrence de 24% dans toute la population de l'essai et de 25% dans les stades III.

La supériorité d'un schéma associant le 5 fluorouracile (5-FU), acide folinique et oxaliplatine versus 5 fluorouracile et acide folinique seuls, avait été confirmée par l'essai américain NSABP C-07 (150).

Le FOLFOX4, est un protocole qui associe une perfusion continue de 5 fluorouracile sur 48h en plus de l'acide folinique et de l'oxaliplatine.

Le protocole XELOX (association de la capécitabine et oxaliplatine) a également démontré sa supériorité sur une association de 5-FU bolus /acide folinique dans les cancers du colon stade III, (Survie sans maladie à 3 ans : 71 % vs. 67 % (HR 0,80, p=0,0045), ce qui en fait un protocole standard en adjuvant (151).

La chimiothérapie adjuvante est indiquée dans les stades III et est une option, à discuter en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) dans les stades II avec facteurs de mauvais pronostic (T4, nombre de ganglions examinés < 12, Adénocarcinome peu différencié, embols vasculaires ou engainements périnerveux, péritonite, occlusion, statut MSS) (152, 153, 154). L'indication de chimiothérapie adjuvante dans les adénocarcinomes du rectum est moins claire. La question de la chimiothérapie adjuvante après radio-chimiothérapie néo-adjuvante est controversée étant donné qu'il n'y a que peu d'études de bonne qualité : la plupart

sont anciennes, le protocole de chimiothérapie est non optimal, la population hétérogène: stades II/III (154-156). L'attitude est habituellement calquée sur le cancer du colon.

La question de la durée (3 versus 6 mois) de chimiothérapie adjuvante dans les cancers du colon de stade III, en vue de réduire les effets secondaires, a été testée dans le cadre de de l'étude IDEA (International Duration Évaluation of Adjuvant Chemotherapy) (157). Il s'agit d'une étude regroupant 6 essais randomisés, intégrant 12 pays, ayant inclus 12 834 patients, dont l'objectif était de tester la non-infériorité de 3 mois versus 6 mois de chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine (FOLFOX ou XELOX). Les conclusions de cette étude sont que 3 mois de XELOX étaient non inférieurs à 6 mois pour les tumeurs de bas risque (T1-3, N1). 6 mois de FOLFOX étaient supérieurs à 3 mois de FOLFOX, pour les tumeurs de haut risque (T4 et/ou

N2). Bien sûr la réduction de la durée de la chimiothérapie permettait de réduire significativement le taux de neuropathies. Nous ne disposons pas pour le moment de données concernant la durée de la chimiothérapie dans les cancers du colon de stade II.

Dans toutes les situations la décision de chimiothérapie adjuvante, en particuliers dans les stades II et dans les adénocarcinomes du rectum, devrait être prise en réunion de concertation pluridisciplinaire.

X.3.4. Chimiothérapie dans la maladie métastatique



Recommandation n°43

- Pour les métastases d'emblée résecables, le protocole recommandé est le FOLFOX péri-opératoire (6 mois au total) :

3 mois de FOLFOX4 simplifié avant la chirurgie et 3 mois après la chirurgie: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h + Oxaliplatine 85 mg/m² (tous les 14 jours) Grade A

- Pour les métastases potentiellement résecables :

* Bevacizumab + FOLFIRINOX : Bevacizumab 5mg/kg + irinotécan 165 mg/m² puis oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h, acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) puis 5 FU 3200 mg/m² en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours)

* Ou Biothérapies + doublet de chimiothérapie : suivre les recommandations des métastases jamais résecables :

- Statut RAS sauvage : anti-EGFR+doublet

- Statut RAS muté : Bevacizumab+doublet Grade A

- Pour les métastases jamais résecables :

Les protocoles recommandés en première ligne sont :

* XELOX – Bevacizumab ou FOLFOX-Bevacizumab (quel que soit le statut RAS) :

- XELOX – Bevacizumab : Capécitabine 1g/m² x 2/ j pdt 14 j + Oxaliplatine 130mg/m² + Bevacizumab 7,5 mg/Kg (tous les 21 jours)

- Ou FOLFOX + Bevacizumab: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans un infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable + Oxaliplatine 85mg/m² + Bevacizumab 5 mg/Kg (tous les 14 jours) * FOLFIRI-Bevacizumab(quel que soit le statut RAS) :Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h + Irinotecan 180mg/m² + Bevacizumab 5 mg/Kg (tous les 14 jours)

* Bevacizumab + FOLFIRINOX (en particuliers dans les tumeurs du colon droit et/ ou BRAF mutés, patients pouvant tolérer ce protocole):Bevacizumab 5mg/kg + irinotécan 165 mg/m² puis oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h, acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) puis 5 FU 3200 mg/m² en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours)

* Panitumumab-FOLFOX ou Panitumumab-FOLFIRI (statut RAS sauvage):Panitumumab 6 mg/kg + FOLFOX ou FOLFIRI (tous les 14 jours)

* Cetuximab-FOLFIRI ou FOLFOX (statut RAS sauvage) : Cetuximab 500mg/m² + FOLFIRI ou FOLFOX (tous les 14 jours) Grade A

Les protocoles recommandés en Deuxième ligne sont :

* FOLFIRI + Bevacizumab : si FOLFOX en 1ère ligne

* Ou FOLFOX + Bevacizumab : si FOLFIRI en 1ère ligne

* Ou 4mg/kg +FOLFIRI : si FOLFOX en 1ère ligne Grade A

Les protocoles recommandés en troisième ligne sont (si statut RAS non muté, patient non préalablement traité par anti-EGFR):

* Cetuximab 500mg/m²-Irinotecan 180mg/m² (tous les 14 jours)

* ou Panitumumab en monothérapie 6 mg/kg tous les 14 j. (Accord professionnel)

Plusieurs protocoles de chimiothérapies ont démontré leur efficacité en première ligne métastatique dans le cancer colo-rectal (FOLFOX 4, FOLFIRI, XELOX) (158-163).

Il a été démontré que l'adjonction du Bevacizumab au XELOX et FOLFIRI améliorerait de manière significative la survie sans progression pour le XELOX et la survie globale pour le FOLFIRI (164, 165).

Le Bevacizumab a également été testé en association à l'Oxaliplatine, en 2ème ligne, chez des patients en progression sous une chimiothérapie de première ligne métastatique à base d'irinotécan sans Bevacizumab. Il avait démontré un bénéfice du bras FOLFOX (5FU perfusion continue + Oxaliplatine) + Bevacizumab versus FOLFOX-placebo, avec une augmentation significative de la survie globale (SG) : 12,9 mois versus 10,8 mois (166).

L'étude TML, avait démontré la supériorité de la poursuite du Bevacizumab en association avec une deuxième ligne de chimiothérapie après échappement à une première ligne de chimiothérapie et bevacizumab versus chimiothérapie seule. La survie globale était significativement améliorée (11,2 mois versus 9,8 mois ; HR : 0,81, p=0,0062) (167).

Deux anticorps monoclonaux anti-EGFR sont actuellement validés dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec un statut RAS sauvage (non muté), qui correspond à environ 50% des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique. L'efficacité anti-tumorale du Cetuximab a d'abord été démontrée en troisième ligne métastatique. Le premier essai, dénommé BOND, avait été réalisé dans une population réfractaire à la chimiothérapie (oxaliplatine et irinotécan), et avait comparé la combinaison cetuximab et irinotécan avec le Cetuximab en monothérapie. Le bras combiné améliorait significativement le taux de RO ainsi que la SSP (4,1 contre 1,5 mois) (p < 0,001) (168). L'essai EPIC avait évalué l'association FOLFIRI-Cetuximab versus irinotécan seul, en 2ème ligne après progression sous chimiothérapie à base d'oxaliplatine, démontrant un bénéfice en SSP pour le bras avec Cetuximab (169). De même l'adjonction du Cetuximab au FOLFIRI en première ligne thérapeutique, chez les patients porteurs d'un statut RAS sauvage non muté, améliorait significativement la survie globale des patients dans l'essai CRYSTAL (170).

Le panitumumab, un anticorps monoclonal anti-EGFR entièrement humain, a également démontré son efficacité dans des essais de phase III randomisés en première ligne (en association au FOLFOX) (171), en deuxième ligne (en association au FOLFIRI) (172) et en troisième ligne en monothérapie (173). Le panitumumab n'est également efficace que chez les patients porteurs d'une tumeur avec un statut RAS sauvage.

l'Aflibercept (174 ,175) a également été testé en association à la chimiothérapie en 2ème ligne thérapeutique avec un bénéfice en survie globale par rapport à la chimiothérapie seule.

Deux grands essais thérapeutiques ont essayé de répondre à la question de la meilleure option thérapeutique en première ligne chez les patients RAS sauvage : Bevacizumab + Chimiothérapie ou anti-EGFR + chimiothérapie : l'essai allemand FIRE-3 (176) et l'essai du CALGB/SWOG 80405 (177). Dans FIRE - 3, le bevacizumab + FOLFIRI a été comparé au cetuximab + FOLFIRI.L'objectif primaire était la réponse objective chez la population en intention de traiter. Cet objectif n'a pas été atteint, avec aucune différence en RO entre les deux bras mais il y avait



un avantage significatif en SG en faveur du bras cetuximab + FOLFIRI (objectif secondaire). Le deuxième essai avait comparé bevacizumab + chimiothérapie versus cetuximab + chimiothérapie ; il n'y avait aucune différence en survie globale entre les deux bras. Dans cet essai, l'objectif primaire était la survie globale qui est beaucoup plus approprié que la RO dans cette situation clinique. Selon ces deux essais concernant la séquence thérapeutique : Chez les patients RAS sauvage (50% CCR), il n'est pas clair que l'ordre d'administration des thérapeutiques ciblées (bevacizumab versus anti-EGFR) compte. Les deux options thérapeutiques sont à utiliser de façon séquentielle. D'autres facteurs peuvent entrer en ligne de compte pour le choix entre les deux classes thérapeutiques anti-EGFR versus Bevacizumab en première ligne, notamment la localisation de la tumeur : colon gauche versus droit, et l'objectif de la chimiothérapie : palliative versus conversion en maladie résecable. En effet il a été démontré que la localisation de la tumeur était un facteur pronostique, le cancer du côlon droit étant de plus mauvais pronostic. Les données de plusieurs études et méta-analyses ont également suggéré, le caractère prédictif de la latéralité du cancer (178, 179) : efficacité des anti-EGFR dans les cancers du côlon gauche et du bevacizumab dans les cancers du côlon droit. Cet élément peut être pris en compte pour le choix thérapeutique. Par ailleurs, en cas de statut RAS sauvage, les anti-EGFR peuvent être proposés en première ligne si la résecabilité est un objectif attendu car ils semblent apporter un meilleur taux de réponse. Si l'objectif est palliatif les anti-EGFR seront recommandés en 1ère ou 3ème ligne. Des données d'études de phase II suggèrent une moindre efficacité en 2ème ligne (180, 181).

Les patients sont exposés aux traitements et à leurs toxicités de façon prolongée. En conséquence, les questions d'une maintenance thérapeutique avec allègement du traitement ou d'une pause thérapeutique complète ont été testées dans plusieurs essais thérapeutiques (182). Pour les patients recevant un traitement d'induction par bevacizumab, plusieurs options ont été testées dans des essais de phase II et III: bevacizumab seul, bevacizumab plus erlotinib, bevacizumab plus fluoropyrimidine (5FU or capécitabine). Un traitement de maintenance par bevacizumab (+ 5FU ou capécitabine) est l'option thérapeutique la plus validée; une pause thérapeutique complète est inférieure en survie sans progression et ne pourrait être proposée que dans des cas très sélectionnés. Les données à propos de la maintenance après traitement d'induction par anti-EGFR étaient non concluantes. Une étude récente, VALENTINO, panitumumab suivie d'un traitement d'entretien par panitumumab en monothérapie ou en association avec 5-FU/leucovorine. Le panitumumab en monothérapie n'a pas pu démontrer son non infériorité à l'association 5- FU + leucovorine + panitumumab, ce dernier peut être considéré comme l'option préférable en entretien (183).

Deux molécules, ont rejoint récemment l'arsenal thérapeutique des cancers colorectaux métastatiques chez des patients lourdement pré-traités. Il s'agit du Regorafenib (184), petite molécule inhibitrice de la tyrosine kinase, multicibles, administré per os, ayant démontré un bénéfice en survie globale par rapport aux soins de support chez des patients lourdement prétraités (185). Des études de

phases II, ont également démontrés l'efficacité de l'immunothérapie anti-Check point, à base d'anticorps anti-PD1, notamment le pembrolizumab, dans les cancers colorectaux métastatiques avec un statut MSI positif (4-7% des cancers colorectaux métastatiques). La présence d'une instabilité des microsatellites confère une sensibilité particulière à l'immunothérapie. Cette indication étant approuvée par la FDA aux Etats-Unis, avec pour l'instant pas d'Autorisation sur le marché dans cette indication au Maroc (186-191).

L'indication de ces différents protocoles de chimiothérapies varie en fonction de différents facteurs : reliés au patient (performance status, co-morbidités, traitements préalablement reçus, préférences du patient), à la tumeur (résécabilité des métastases, latéralité de la tumeur, étendue de la maladie), et au profil moléculaire (statut RAS, BRAF, MSI.....).

Selon les différentes recommandations internationales, nous pouvons globalement subdiviser les CCR métastatiques en : maladie d'emblée résecable, potentiellement résecable et jamais résecable.

Lorsque les métastases sont potentiellement résecables, il faut privilégier un protocole dit de « conversion » donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résecabilité secondaire : soit une Biothérapie associée à un triplet de chimiothérapie ou une biothérapie associée à un doublet de chimiothérapie.

Des protocoles à base de trichimiothérapie (association du 5-Fluorouracile, irinotécan, oxaliplatine) donnant un taux de réponse élevé, peuvent être également proposés dans l'optique d'une résecabilité secondaire (32, 33) et sont une option thérapeutique efficace chez les patients BRAF mutés. L'essai TRIBE avait démontré un bénéfice en réponse objective et survie globale du Bevacizumab + FOLFIRINOX versus Bevacizumab + FOLFIRI, en particuliers dans le sous-groupe des cancers du côlon droit et BRAF mutés, faisant de ce protocole thérapeutique un nouveau standard thérapeutique en particulier dans les métastases potentiellement résecables, mais également dans les cancers du côlon droit et /ou BRAF mutés (181).

Pour les patients présentant des métastases d'emblée résecables, le FOLFOX4 en péri- opératoire est l'option thérapeutique la plus validée en se basant sur l'essai de l'EORTC qui avait démontré un bénéfice en SSP à 3ans (objectif primaire de l'étude) chez les patients ayant bénéficié de cette stratégie thérapeutique versus chirurgie seule (182). La prise de décision dans cette situation prendra en ligne de compte d'autres paramètres : métastase unique infracentimétrique difficile à réséquer et à repérer et l'agressivité biologique de la maladie (métastases synchrones versus métachrones, taux d'Antigène carcino-embryonnaire, taille et nombre des métastases, statut N+ de la tumeur primitive...), toujours en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tous les protocoles sont poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, sauf l'oxaliplatine dont la durée de traitement ne doit pas dépasser 6 mois continus pour limiter le risque de neuropathie invalidante (après arrêt de



l'oxaliplatine, un traitement de maintenance est poursuivi : thérapie ciblée utilisée en induction + et fluoropyrimidine).

X.4. TRAITEMENT CHIRURGICAL

X.4.1. Traitement chirurgical du cancer colique

X.4.1.1. Critères d'opérabilité et de résécabilité

- Bilan en fonction de la consultation d'anesthésie = opérabilité
- L'extension locale (T) et métastatique (M) conditionne la résécabilité :
 - Si MO : résection première sauf si envahissement empêchant une résection en bloc de type RO du cancer et des organes et structures envahies ; un traitement préopératoire (plutôt du type chimiothérapie) pourra dans ce cas être discuté pour rendre résécable cette lésion
 - Si M1 non résécable : pas d'indication formelle au traitement initial du cancer primitif sauf si tumeur primitive symptomatique et/ou compliquée (hémorragie, syndrome occlusif ou sub-occlusif, perforation, abcès péri-tumoral, distension colique en amont de la tumeur primitive au scanner). Une chimiothérapie première est alors discutée
 - Si M1 résécable : résection de la tumeur primitive et des métastases en un ou plusieurs temps en fonction des symptômes et des localisations avec chimiothérapie périopératoire (191, 192)

X.4.1.2. Préparation des patients

Une numération globulaire complète est nécessaire pour déterminer les niveaux d'hémoglobine. Si l'hémoglobine est inférieure à 8 g/100 ml, on s'attend à une augmentation de la morbidité postopératoire. Un taux d'hémoglobine supérieur à 10 g / 100 ml avant la chirurgie est souhaitable. Cela peut être réalisé soit par transfusion sanguine au moins 2-3 jours avant la chirurgie, soit par administration d'érythropoïétine et de perfusion intraveineuse de fer au moins deux semaines avant l'opération. Il existe des preuves que la transfusion sanguine altère la réponse immunitaire du patient au processus malin de la maladie, ce qui peut se traduire par une dégradation des résultats oncologiques à long terme (192, 193). Pour cette raison, la perfusion d'érythropoïétine et de fer est recommandée comme le choix le plus sûr en termes d'oncologie, bien que les preuves relatives ne soient pas fiables et que le niveau de recommandation soit faible (195).

Recommandation n°44

Le taux sanguin d'hémoglobine devrait idéalement être supérieur ou égale à 10 g / 100 ml avant la chirurgie CCR. (GradeA)

X.4.1.3. Préparation colique

Il existe des preuves scientifiques contradictoires concernant la préparation colique avant une colectomie élective, selon certaines études, la préparation colique n'apporte aucun avantage par rapport à la chirurgie sans préparation (196, 198).

Cependant d'autres études notent une diminution de l'infection du site de chirurgie et de l'infection postopératoire par Clostridium difficile après préparation colique mécanique (198, 199).

Recommandation n°45

La préparation colique est optionnelle (grade A)

X.4.1.4. Programmes de réhabilitation améliorée

La mise en œuvre de programmes de réhabilitation améliorée dite «accélérée», en chirurgie colorectale pour les maladies bénignes et malignes réduit le stress physiologique et psychologique, il accélère la normalisation de la fonction gastro-intestinale, il améliore l'état physique postopératoire il est associée à une morbidité moindre et une courte hospitalisation postopératoire. La mise en œuvre de la réhabilitation améliorée est fortement recommandée dans les unités dotées d'un personnel motivé et correctement formé (200, 201).

Recommandation n°46

La mise en œuvre de programmes de réhabilitation améliorée est fortement recommandée dans les unités dotées d'un personnel motivé et correctement formé, car elle est associée à une morbidité postopératoire moindre et à une récupération plus rapide (grade A)

X.4.1.5. L'abord la paroscopique

La colectomie laparoscopique est aujourd'hui une alternative à la chirurgie ouverte. Plusieurs études comparatives montrent que la chirurgie laparoscopique du cancer du côlon est aussi efficace et aussi sûre que la chirurgie ouverte. Plusieurs méta-analyses et revues (202, 203) incluant notamment trois grands essais comparatifs randomisés multicentriques: l'essai COST aux États-Unis portant sur 872 patients (204, 205), un essai réalisé au Royaume-Uni portant sur 794 patients (206, 207), et l'essai COLOR en Europe du Nord impliquant 1248 patients atteints de cancer du côlon (18), ainsi que plusieurs autres essais comparatifs randomisés monocentriques (209, 210) montrent clairement que l'abord laparoscopique est associé à une récupération plus rapide, à une douleur postopératoire moindre et une morbidité postopératoire immédiate moindre par rapport à une chirurgie ouverte. En outre, la qualité de la chirurgie, illustrée par les marges de résection et le nombre de ganglions lymphatiques au curage, est similaire entre les deux approches. En outre, la récurrence locale et la survie globale sont similaires entre les deux approches. Enfin, et à long terme, le taux de réadmission pour occlusion (211) et la fréquence des éventrations post opératoire sont moindres en chirurgie laparoscopique qu'en chirurgie ouverte (212-222).

Il a été récemment démontré que la colectomie laparoscopique est compatible avec des programmes de réhabilitation améliorée, offrant une récupération encore meilleure et plus rapide et une morbidité postopératoire immédiate moindre (214-215). Il est recommandé de réaliser la colectomie laparoscopique pour le cancer par des équipes chirurgicales expérimentées avec un nombre de cas adéquat, facteur nécessaire pour améliorer les résultats (216). Les principaux facteurs prédictifs de la conversion sont les tumeurs volumineuses T4, le score ASA élevé du patient, l'obésité



et l'expérience limitée du chirurgien (217). Les tumeurs qui n'envahissent pas toute la paroi intestinale et ne sont pas susceptibles d'être identifiées visuellement lors d'un abord laparoscopique doivent être marquées à l'encre de chine avant la chirurgie ou localisées à l'aide d'une colonoscopie per-opératoire. L'approche laparoscopique n'est pas recommandée dans les tumeurs du côlon présentant une perforation aiguë ou une occlusion.

Recommandation n°47

La chirurgie laparoscopique et la chirurgie ouverte pour le cancer non compliqué du côlon ont les mêmes résultats carcinologiques (Grade A)

Les petites lésions susceptibles d'être non vues par le chirurgien, doivent être marquées au cours d'une coloscopie pré opératoire (Grade A) ou per opératoire

(Accord professionnel)

X.4.1.6. Indications

X.4.1.6.1. Le cancer du colon résécable non occlusif

Pour l'adénocarcinome colique résécable, la procédure chirurgicale oncologique optimale est une colectomie curative (R0) avec une marge de résection proximale et distale adéquate et saine, et une résection complète en monobloc du mésocolon du segment emporté (l'exérèse mésocolique complète - EMC) avec tous les ganglions lymphatiques régionaux (218-200). Compte tenu du fait que l'envahissement potentiel des ganglions lymphatiques péricoliques ne dépasse pas les 8 cm en proximal et en distal du segment colique de la tumeur, les marges de résection colique doivent être d'au moins 10 cm, à moins que cela ne soit pas limité par l'emplacement exact de la tumeur ou du type de la colectomie (220-221). Hida et al. (222) ont rapporté que l'envahissement des ganglions péricoliques (observé dans 96 des 164 tumeurs coliques examinées) pouvait atteindre des ganglions situés jusqu'à 7cm de part et d'autre de la tumeur primitive pour les tumeurs T3 et T4 dans respectivement 6 et 16.7 % justifiant de réaliser la section colique 10 cm de part et d'autre de la tumeur. En règle générale, la ligature à l'origine des axes vasculaires alimentant le segment colique (ligature vasculaire centrale : LVC) assurent une EMC et emportant le plus grand nombre possible de ganglions lymphatiques récupérés (219-223).

Selon les recommandations de l'UICC (224), au moins 12 ganglions lymphatiques doivent être examinés pour déterminer le stade de la maladie. Si tous les ganglions lymphatiques examinés sont négatifs mais <12, la stadification n'est pas sûre et la résection n'est pas optimale (225). L'anastomose permettant de rétablir la continuité intestinale pourrait être réalisée par des sutures manuelles ou des agrafeuses mécaniques. Les preuves actuelles montrent qu'il n'y a pas de différence concernant les taux de fuite anastomotique ou de sténose entre les deux techniques (226). Il n'y a pas non plus de différence de taux de complications anastomotiques entre les anastomoses par sutures manuelles en un ou deux plans (227).

De ces impératifs, découle le type de résection en fonction de la localisation.

- Côlon droit comprenant le cæcum, le côlon ascendant, l'angle colique droit :

colectomie droite avec anastomose iléo-colique.

- Côlon transverse :

- Colectomie droite étendue au transverse.

- ou colectomie subtotala étendue jusqu'au côlon gauche non inclus (ou inclus laissant juste le sigmoïde) selon certaines équipes, notamment, si syndrome de Lynch ou même de manière systématique.

Angle colique gauche et côlon descendant :

- Colectomie angulaire gauche avec anastomose colo-colique emportant l'artère colique supérieure gauche.

- Ou colectomie subtotala pour beaucoup d'équipe du fait d'un curage plus étendu et d'un risque probablement plus faible de fistule anastomotique. Côlon sigmoïde : sigmoïdectomie avec anastomose colorectale emportant l'artère mésentérique inférieure au-dessus ou en dessous de l'artère colique supérieure gauche. L'exérèse chirurgicale doit être monobloc, enlevant la tumeur et son extension locale. La faisabilité d'une stratégie de traitement néo-adjuvant par chimiothérapie pour les tumeurs localement avancées a été rapportée dans une étude de phase II randomisée avec des résultats prometteurs (228).

Hughes et al. (229) ont rapporté 16 cas de greffes pariétales sur 1 603 patients opérés d'une colectomie curative pour cancer avec protection pariétale.

Recommandation n°48

Une résection curative (R0) du cancer du côlon non sténosant implique l'exérèse du segment colique avec des marges proximales et distales adéquates, la ligature vasculaire centrale et l'exérèse complète du mésocôlon (EMC).

La longueur exacte du segment colique réséqué, et du mésocolon enlevé dépend de l'emplacement exact de la tumeur (Grade A)

Une marge longitudinale de section colique d'au moins 5 cm est recommandée (Grade B). , une marge longitudinale de 10 cm est souhaitable chaque fois que cela est possible sans risque chirurgical supplémentaire pour le patient (Accord professionnel)

Il est recommandé de prélever au moins 12 ganglions lymphatiques sur la pièce de résection (Grade A)

En cas de cancer du côlon envahissant les organes adjacents, il faut tenter une résection R0 en monobloc du côlon et de l'organe envahi (Grade A)

L'anastomose peut être réalisée avec des sutures manuelles en un ou deux plans ou des agrafeuses mécaniques (Grade A)

La protection pariétale au cours d'une colectomie pour cancer est recommandée (Accord professionnel)

X.4.1.6.2. L'adénocarcinome du côlon synchrone résécable, non obstructif

Les carcinomes synchrones du côlon sont réséqués en une seule pièce et une anastomose est établie. La résection colique segmentaire avec plusieurs anastomoses doit être évitée, car elles sont associées à une morbidité accrue. Lorsque l'un des carcinomes est situé au côlon droit, une hémicolectomie droite étendue est recommandée. De même, lorsque deux lésions sont situées au côlon



gauche, une hémicolectomie gauche est recommandée. La résection peut être effectuée par voie laparoscopique ou ouverte.

Recommandation n°49

La colectomie étendue avec CME et CVL est indiquée pour les lésions du côlon synchrones non obstructives. Les résections segmentaires du côlon avec plus d'une anastomose colocolique ne sont pas indiquées (Grade B)

X.4.1.6.3. L'adénocarcinome sténosant du côlon

Pour le cancer du côlon résécable entraînant une obstruction complète et aiguë, une résection avec une anastomose en un ou deux temps est recommandée (230-231). Si l'état du patient ne permet pas la chirurgie, la mise en place d'une prothèse endoscopique, pour soulager l'obstruction en premier lieu et la résection curative après deux semaines est la stratégie de choix (232-233). Cependant, les preuves de la supériorité des endoprothèses dans les obstructions coliques malignes par rapport à la chirurgie d'urgence ne sont pas valables, mis à part une hospitalisation plus courte, une durée moins longue de la procédure et des pertes sanguine moindre (234).

Si la tumeur est non résécable, une chirurgie palliative par une stomie de décharge proximale ou l'insertion d'un stent sont recommandées (235).

Recommandation n°50

Les tumeurs coliques obstructives résécables sont traitées par une colectomie curative en un ou plusieurs temps avec anastomose en fonction de l'état clinique du patient et de la préférence du chirurgien (Grade A)

Les tumeurs coliques non résécables obstructives sont palliées par une stomie de décharge ou endoprothèse (Grade B)

X.4.1.6.4. Cancer du côlon héréditaire sans polypose (LYNCH)

Étant donné que les patients HNPCC LYNCH sont plus jeunes que ceux atteints d'un cancer du côlon sporadique et que la probabilité de développer des lésions métachrones est très élevée, une colectomie totale est recommandée (46-47).

Recommandation n°51

Pour les cancers du côlon sur la base de HNPCC LYNCH, une colectomie totale est indiquée, en particulier chez les patients jeunes, où les lésions métachrones sont fortement susceptibles de se développer (Grade A)

Option

Si la colectomie totale n'est pas réalisable, une surveillance adaptée est recommandée (Accord professionnel)

X.4.1.6.5. Récidive locorégionale

La résection potentiellement curative peut atteindre environ un cinquième des patients. Seules les résections complètes offrent un taux de survie d'environ 40% à cinq ans, alors qu'aucun patient présentant une récurrence du cancer du côlon ayant bénéficié d'une résection incomplète ou inexistante n'a survécu jusqu'à cinq ans (238-239).

Recommandation n°52

Une chimiothérapie préopératoire peut être administrée pour réduire la taille de la récurrence, et peut transformer une lésion non résécable en une lésion résécable (Garde A)

Seule une résection à RO doit être tentée, car elle est associée à des résultats oncologiques raisonnables (Grade A)

En cas de maladie métastatique synchrone, le traitement est personnalisé, également en fonction des caractéristiques de la maladie métastatique (Garde A) (voir les directives relatives à la maladie colorectale métastatique).

X.4.2. Le traitement chirurgical du cancer du rectum

X.4.2.1. Programmes de réhabilitation améliorée

Il existe des preuves que l'application de programmes de réhabilitation améliorée en chirurgie du cancer du rectum est associée à une réduction du stress, à la durée réduite de l'iléus postopératoire, à une meilleure performance physique, à une morbidité plus faible et à une récupération plus rapide (240-241).

La résection transabdominale du rectum est le traitement standard du cancer du rectum. Un large éventail de techniques chirurgicales visant à guérir le cancer du rectum est décrit. Le choix de la technique dépend du siège et des caractéristiques histologiques de la tumeur. Dans tous les cas, la résection chirurgicale doit être curative (RO). Il est primordial de localiser avec précision la position de la tumeur (distance de la marge de l'anus - emplacement antérieur, latéral ou postérieur), ce que l'on obtient avec une rectoscopie rigide. Les procédures disponibles incluent une résection antérieure haute du rectum, une résection antérieure basse du rectum (LARR), une résection antérieure très basse du rectum ultra-LARR, une résection intersphinctérienne du rectum (IS-LARR), différents types d'amputation abdomino-périnéale du rectum (AAP) et l'excision locale de la tumeur (microchirurgie transanale endoscopique (TME) ou transanale ouverte).

Recommandation n°53

La mise en œuvre de programmes de réhabilitation améliorée devrait être encouragée. La chirurgie de résection doit être curative (RO) (Grade A)

X.4.2.2. Intervalle entre la fin du traitement néo-adjuvant et la chirurgie curative

En cas de traitement néo-adjuvant sous forme de radiothérapie (RT) de courte durée, la chirurgie est programmée 1 à 2 semaines après la fin de la RT (242-244). Après une radiothérapie fractionnée, l'intervalle exact avant la chirurgie n'est pas bien défini et varie de 6 à 12 semaines (245-246).

Même si une réponse complète (RC) est détectée à l'IRM pelvienne 6 semaines après la fin du traitement, celle-ci doit être suivie d'une résection du rectum. Le report d'une intervention chirurgicale en cas de RC n'est autorisé que dans le cadre d'un protocole de recherche. Il existe de bonnes preuves que les patients avec pCR après une radiochimiothérapie RCT présentent un taux de récurrence locale significativement plus bas et des taux de survie plus élevés que ceux avec une réponse partielle (247-248).



Recommandation n°54

L'intervalle entre la fin de la radiothérapie néo-adjuvante de courte durée et la chirurgie est de 1-2 semaines (Grade A)

L'intervalle entre la fin de la radiochimiothérapie (RCT) néo-adjuvante et la chirurgie varie entre 6 et 12 semaines (Grade B)

En cas de réponse complète au traitement néo-adjuvant, évaluée par IRM à haute résolution 6 à 8 semaines après la fin du traitement, la résection chirurgicale est le traitement standard. (Grade A)

En cas de refus ou d'impossibilité de chirurgie, la stratégie watch and see est une option à condition d'avertir les malades des risques et la possibilité d'obtenir une surveillance adéquate (Accord professionnel)

X.4.2.3. Résection transabdominale avec conservation sphinctérienne

X.4.2.3.1. Principes chirurgicaux :

Les principes chirurgicaux de la résection transabdominale pour le cancer du rectum comprennent :

Ligature et section de l'artère mésentérique inférieure (IMA). Il a été prouvé qu'il n'y avait pas de différence significative dans les résultats à court terme et les résultats oncologiques entre une ligature haute de l'AMI et une ligature après la naissance de l'artère colique supérieure gauche (259).

La TME (exérèse totale du mésorectum) consiste à retirer en bloc le rectum et le mésorectum recouvert de son enveloppe embryologique intacte, c'est-à-dire le fascia mésorectal en préservant les plexus nerveux pelvien (260-261). L'évaluation macroscopique de la qualité de la résection selon des critères spécifiques (262-263) est obligatoire ; ainsi une pièce de résection complète de TME avec fascia intact et sans effet de cône vers la paroi intestinale est un facteur pronostique positif important de la prévention des récurrences locales (264).

La découverte fréquente de cellules néoplasiques vivaces au niveau des anastomoses intestinales a suggéré leur implication potentielle dans l'apparition de récurrence tumorale anastomotique [18-265]. Pour prévenir ce risque, un lavage du moignon rectal a été proposé (266-267).

Recommandation n°55

Les principes de base de la chirurgie curative comprennent :

- Ligature de l'artère mésentérique inférieure en restant à distance de l'aorte ou immédiatement après la naissance de l'artère colique supérieure gauche (Grade C)
- L'exérèse du mésorectum doit être de type extra-fascial, c'est-à-dire menée au contact de la face externe du fascia recti, et sous contrôle visuel, en évitant toute dissection manuelle (grade C)
- L'exérèse du mésorectum doit emporter au moins 5 cm de mésorectum et du rectum sous le pôle inférieur de la tumeur pour les cancers du haut rectum ; et la totalité du mésorectum pour les cancers du moyen et du bas rectum (Accord professionnel)
- La dissection en avant du fascia de Denonvilliers est recommandée en cas de tumeur antérieure du rectum. (grade C)
- Le lavage du moignon rectal après clampage du rectum sous la tumeur diminuerait le taux de récurrence locale et de récurrence anastomotique (Grade B)
- En salle d'opération le chirurgien : a) apprécie l'intégrité du mésorectum (paramètre conditionnant le taux de récurrence et la survie des patients) sur la pièce fraîche de résection rectale b) mesure la marge distale, c) reporte ces données dans le CRO et sur une fiche spécifique de demande anatomopathologique. (grade B)

X.4.2.3.2. L'abord laparoscopique :

Plusieurs méta-analyses d'études comparatives de qualité limitée [249-253], la TME laparoscopique est aussi sûre et efficace que la chirurgie ouverte, à la fois en termes de résultats postopératoires immédiats et de résultats oncologiques. De plus, la laparoscopie est associée à une récupération plus rapide (253-254). En outre, la qualité de la résection chirurgicale est comparable entre les deux approches (255-257). Par conséquent, l'approche laparoscopique est une alternative sûre à la chirurgie ouverte pour le traitement chirurgical du cancer du rectum (258).

Recommandation n°56

La TME laparoscopique est aussi sûre et efficace que la chirurgie ouverte. Les principes de la résection sont les mêmes que dans la chirurgie ouverte.

La laparoscopie pour les tumeurs T4 ou nécessitant l'élargissement de la résection aux organes de voisinage doit être réservée aux chirurgiens et/ou centres à haut volume de chirurgie rectale et laparoscopique (Grade B)

X.4.2.4. Amputation abdomino -pelvienne

Pour les tumeurs rectales basses dans lesquelles une marge distale supérieure ou égale à 1 cm ne peut pas être obtenue, une AAP est indiquée. Les données du registre suédois (278) et une autre étude (279) montrent que l'AAP standard pour les cancers du rectum T3,4 est associée à un taux de récurrence local plus élevé et à une survie globale moins bonne que la résection rectale avec conservation sphinctérienne. Cette différence pourrait d'abord être attribuée au fait que les patients soumis à une AAP ont des tumeurs plus avancées (280-281). Cependant, il est soutenu que l'AAP standard permet d'obtenir une pièce de résection sous-optimale avec une clairance latérale menacée au niveau du releveur de l'anus, ce qui se traduit par une augmentation des taux de récurrences (282) et généralement associé à une augmentation du taux de perforation péroopératoire au niveau du site tumoral (283). Pour cette raison, une forme plus étendue d'AAP est recommandée :



l'AAP dite «extralévatorienne» ou «cylindrique» (ELAPE) (284-285) permettant d'obtenir une résection optimale (97). Bien que les preuves actuelles ne soient pas solides. Les rapports sur la morbidité après ELAPE sont contradictoires: ils sont soit augmentés (286-287), soit similaires (288) à un AAP standard.

Après AAP, plusieurs options de reconstructions sont possible. La fermeture première du périnée avec drainage est la technique de référence dans la littérature. La fermeture périnéale peut être obtenue aussi par l'utilisation de lambeaux musculo-cutanés(284-289-290). L'intervention est terminée par une colostomie terminale. Par ailleurs, plusieurs études marocaines ont montré l'intérêt de la colostomie périnéale pseudo-continente, comme technique de reconstruction après AAP. Cette technique consiste en l'abaissement du colon et réalisation d'une colostomie fixée au périnée, avec création d'un pseudo-sphincter selon la technique de Schmidt. Sur une série marocaine de 149 cas, cette technique a montré des résultats encourageants en termes de résultats oncologiques et fonctionnels.

Recommandation n°57

Pour les tumeurs du tiers inférieur du rectum dans lesquelles une marge distale de 1 cm ne peut pas être obtenue, on recommande l'AAP avec TME (Garde A)

L'AAP cylindrique ou extralévatorienne est censée offrir une meilleure qualité de résection et moins de risque de positivité de la marge latérale par rapport à l'AAP standard (Grade B)

Après AAP, la fermeture primaire du périnée avec colostomie définitive est la technique la plus utilisée dans le monde. La colostomie périnéale pseudo-continente est une technique qui a montré son efficacité dans un contexte marocain et constitue une alternative solide à la colostomie définitive (Grade C).

X.4.2.5. Exérèse locale transanale

Pour les tumeurs cT1, sm1 présentant des caractéristiques de risque faible, une excision transanale standard ou une excision au moyen de TEM, si cela est techniquement possible, est recommandée comme traitement définitif (296, 297). Pour le traitement des tumeurs cT1, sm2, le traitement de choix est la microchirurgie endoscopique transanale (TME). L'excision locale n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques, à moins que le patient refuse un traitement définitif ou qu'il présente des comorbidités (296, 297).

L'exérèse locale doit être de pleine épaisseur et perpendiculaire au mur rectal, y compris la graisse périrectale adjacente avec une paroi rectale saine et des marges graisseuses d'au moins 1 cm. Il est important d'orienter la pièce et de la fixer sur un support de liège avant d'être envoyé au département de pathologie. Si l'examen pathologique montre des marges positives, une tumeur peu différenciée, une invasion périnerveuse, une invasion veineuse extramurale, un bourgeonnement (budding) tumoral ou une invasion lympho-vasculaire, une résection radicale transabdominale est recommandée. L'inconvénient de cette procédure est le manque de stadification pathologique des ganglions lymphatiques régionaux (298-299).

Recommandation n°58

L'exérèse locale d'un cancer du rectum peut être considérée comme sûre sur le plan oncologique, c'est-à-dire avec un faible risque d'envahissement ganglionnaire, lorsque tous les critères suivants sont réunis : adénocarcinome pTis ou pT1sm1, moyennement ou bien différencié, absence d'embolies vasculaires ou lymphatiques, absence de budding tumoral, et absence de contingent mucineux ou à cellules indépendantes.

En dehors de ces critères, le risque ganglionnaire devient significatif et doit faire discuter une chirurgie rectale avec TME de rattrapage dans un délai court

L'exérèse monobloc doit comporter toute l'épaisseur de la paroi rectale en regard de la tumeur, avec une marge de résection périphérique de 1 cm

X.4.2.6. Indications

X.4.2.6.1. Le traitement chirurgical en fonction du siège de la tumeur

Les facteurs essentiels de choix sont le siège, l'extension locorégionale du cancer, la marge latérale en IRM, le morphotype du patient et la spécialisation du chirurgien. En cas de doute sur la conservation sphinctérienne, l'avis d'un chirurgien expert devra être demandé avant tout traitement préopératoire, puis après traitement néoadjuvant.

Tumeurs rectales supérieures

Pour les tumeurs situées au tiers supérieur du rectum et à la jonction rectosigmoïdienne, une résection antérieure haute est recommandée. La dissection de la tumeur rectale est réalisée avec une marge de section transversale distale saine d'au moins 5 cm.

Tumeurs du moyen rectum

Pour les tumeurs situées dans le rectum moyen (6-10 cm de la marge anale), une exérèse totale du mésorectum avec anastomose colorectale est indiquée. Il est préférable de réaliser l'anastomose colorectale par pinces mécaniques. L'utilisation d'un réservoir en J ou d'une anastomose latéro- terminale est conseillée afin d'améliorer les résultats fonctionnels [268] (269).

Tumeurs rectales basses

En cas d'atteinte des sphincters (interne ou externe), ou d'impossibilité d'avoir une marge de résection distale de 1 cm ou latérale de 1 mm, une amputation abdomino-périnéale est indiquée. Pour les tumeurs qui n'envahissent pas les sphincters, avec une marge distale de 1 cm et latérale de 1 mm possibles, une exérèse totale du mésorectum avec anastomose colo-rectale basse ou colo-anale est indiquée (258-271). Une résection intersphinctérienne avec anastomose colo-anale pourrait être utilisée pour obtenir une marge de 1 cm et préserver les sphincters, mais elle est associée à des résultats fonctionnels inférieurs (272).



Recommandation n°59

- Cancer du haut rectum : exérèse du rectum et du mésorectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la lésion, anastomose colorectale mécanique ou manuelle
- Cancer du moyen rectum : exérèse totale du mésorectum, rétablissement de continuité par anastomose colo-rectale protégée. L'utilisation d'un réservoir en J ou d'une anastomose latéro-terminale est conseillée afin d'améliorer les résultats fonctionnels.
- Cancers du bas rectum : exérèse totale du mésorectum. Si une marge distale macroscopique de 1 cm au moins (Grade B) et une margelatérale supramillimétrique sont obtenues: anastomose colo-anale protégée avec réservoir colique (Grade B). Si la tumeur envahit lessphincters ou si une marge supramillimétrique avec les muscles striés ne peut pas être obtenue : amputation abdomino-périnéale (Grade B). La résection intersphinctérienne pourrait être utilisée pour obtenir une marge distale suffisante avec conservation sphinctérienne.

Une stomie temporaire protégeant l'anastomose est fortement recommandée, en particulier en cas d'anastomose colo-rectale basse ou colo-anale, anastomose chez le patient obèse de sexe masculin et après traitement néo-adjuvant (273-274).

Selon certaines méta-analyses et études comparatives, une stomie protectrice minimise le taux de fuite anastomotique et les taux de morbidité et de réintervention (273-276).

Il n'y a pas de réponse claire quant au type de dérivation, d'iléostomie ou de colostomie. On tente de rétablir la stomie 6 à 8 semaines après la chirurgie initiale, à condition que le patient ne soit pas soumis à un traitement adjuvant et que l'intégrité de l'anastomose ait été évaluée. En cas de traitement adjuvant, on tente de rétablir la stomie 4 à 6 semaines après la fin du traitement (277).

Recommandation n°60

Une dérivation temporaire du flux fécal est recommandée en cas d'anastomose sous douglassienne (sous péritonéale).

La stomie est fermée 8 semaines après la chirurgie si aucun autre traitement n'est requis ou 4 à 6 semaines après la fin du traitement adjuvant (Grade B)

X.4.2.6.2. Tumeur rectale localement avancée

En cas de tumeur rectale localement avancée, le type de résection dépend de l'extension locale et pourrait nécessiter l'extension de la aux organes pelviens ou au sacrum (291-293). Si une résection RO n'est pas possible, des mesures palliatives peuvent être entreprises (294, 295).

Recommandation n°61

Les tumeurs T4 localement avancées doivent être traitées avec RCT initiale, suivi d'une chirurgie étendue au-delà du TME jusqu'à l'exentération pelvienne, uniquement lorsqu'une résection RO peut être réalisée (Grade A)

Si une résection RO d'une tumeur T4 localement avancée, n'est pas possible, malgré la RCT néo-adjuvante, des mesures palliatives peuvent être entreprises (Grade A)

X.4.2.6.3. Traitement chirurgical des récidives locales

Les récidives anastomotiques et antérieures ont plus de chances de bénéficier d'une résection RO que les lésions présacrée, postérieures ou latérales (300).

Le seul traitement curatif de la récurrence locale du cancer du rectum est la résection RO complète qui est possible dans moins de 50% des cas. L'équipe chirurgicale devrait comprendre des chirurgiens colorectaux, un chirurgien orthopédique de la colonne vertébrale, un chirurgien urologue et des chirurgiens plasticiens. Les contre-indications absolues à la résection sont l'envahissement des vaisseaux iliaques externes, l'extension de la tumeur à l'échancrure sciatique, l'œdème du membre inférieur résultant d'une occlusion veineuse ou lymphatique et le mauvais état général du patient [301]. Les contre-indications relatives à la résection sont les métastases à distance, un stade initial IV, l'envahissement de la paroi pelvienne latérale, l'extension à la vertèbre S2 et au-dessus, et la résection prédite R1 ou R2 (291, 292-304).

Recommandation n°62

La chirurgie est l'option standard du traitement du cancer rectal récurrent, à condition qu'une résection curative (RO) puisse être réalisée. L'étendue de la résection dépend de l'emplacement et de l'étendue locale de la tumeur, ainsi que de l'état général du patient. (Grade A)

X.4.3. Chirurgie des métastases

Les recommandations suivantes concernent les stratégies et considérations techniques de la prise en charge chirurgicale du cancer colorectal métastatique

X.4.3.1. Bilan préthérapeutique : (305-309)

Recommandation n°63

Le bilan pré thérapeutique doit comporter les éléments suivants:

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste (recommandation: grade B). En cas de contre-indication à un scanner injecté, l'alternative est de réaliser une IRM abdominale et pelvienne plus TDM thoracique.
- Coloscopie si la précédente date de plus de 3 ans ou a été incomplète (accord d'experts).
- Bilan biologique : NFS plaquettes, TP, TCA, créatininémie, albuminémie, bilirubinémie totale et conjuguée, phosphatases alcalines (accord d'experts)
- Marqueurs tumoraux : ACE (recommandation : grade C), CA 19-9 (accord d'experts)

Recommandation n°64

Les examens suivants peuvent également être proposés, au cas par cas, sur décision de la RCP :

- IRM hépatique avec injection de gadolinium +/- séquence diffusion (accord d'experts). Sa prescription doit être discutée au cas par cas en RCP en tenant compte de son accessibilité. (grade C)
- TEP scanner pour éliminer d'autres métastases à distance (6). Sa prescription doit être discutée au cas par cas en RCP en tenant compte de son accessibilité. (grade B).
- Volumétrie hépatique par scanner si doute sur le volume de foie non tumoral restant après hépatectomie (grade C).
- Ponction biopsie en foie non tumoral s'il y a un doute diagnostique sur la présence d'une hépatopathie associée (Accord professionnel)

Le bilan pré-thérapeutique doit comporter systématiquement un examen clinique comportant un toucher rectal, la palpation des aires ganglionnaires, l'évaluation de



l'indice de masse corporelle (IMC), du grade nutritionnel (311) et de l'état général (score OMS) (312).

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est le principal examen utilisé pour le bilan d'extension d'un cancer colorectal. Le scanner et l'IRM sont les meilleurs examens pour la détection des métastases hépatiques (313). Néanmoins, pour les lésions hépatiques inférieures à 10 mm, l'IRM hépatique est plus sensible que la scanner (313, 314).

L'utilisation du PET scanner pourrait permettre de détecter des lésions non vues au scanner et modifier la stratégie thérapeutique dans 24% à 32% des cas. Sa prescription devra se faire au cas par cas après décision RCP (315, 316).

X.4.3.2. Critères de résecabilité et d'opérabilité des métastases hépatiques

Recommandation n°65

Les patients envisageant un traitement des métastases hépatiques doivent être discutés lors d'une réunion multidisciplinaire comprenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimentés en pathologie hépatique (Accord professionnel)

Il est admis que la prise en charge des métastases hépatiques de cancer colorectal doit se faire en réunion de concertation multidisciplinaire (RCP). La résection chirurgicale doit toujours être discutée et éventuellement rediscutée en RCP comprenant au moins un chirurgien et un radiologue expérimentés en pathologie hépatique. La discussion sur la résecabilité des métastases hépatiques repose sur le rapport risque/bénéfice de la chirurgie et intègre les éléments suivants (305, 306, 317) :

- Critères de terrain : compatibilité avec une anesthésie et une chirurgie hépatique: OMS < 2, sans comorbidité sévère non contrôlée.
- Critères carcinologiques : possibilité de résection R0 de toutes les métastases.
- Critères techniques : possibilité de laisser un volume suffisant de parenchyme hépatique avec sa vascularisation et son drainage biliaire : volume de foie restant > 25% à 40% de foie "non tumoral", selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente.

Au terme du bilan, on peut définir :

- Des niveaux de difficulté de résecabilité :<
- Résecabilité de classe I: Évidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40% de parenchyme résiduel).
- Résecabilité de classe II: Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (Exemple: hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire).
- Des critères carcinologiques pronostiques péjoratifs (13) : taille > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, métastase extra-hépatique, ACE élevé.

X.4.3.3. Traitements chirurgicaux

X.4.3.3.1. Métastases résécables

a. Métastases hépatiques résécables : (306, 317, 318)

Recommandation n°66

En cas de chimiothérapie préopératoire, un intervalle libre de 4 à 6 semaines après la fin de la dernière cure doit être respecté avant d'opérer (319, 321). Si du bévacizumab est administré en préopératoire, un intervalle libre d'au moins 5 à 6 semaines est nécessaire entre la dernière administration et la chirurgie. Il ne faut pas utiliser le bévacizumab lors de la dernière cure de chimiothérapie préopératoire (Accord professionnel)

La sécurité de la métastasectomie chez les patients recevant du bevacizumab avant la résection a été abordée dans plusieurs séries rétrospectives (322-327). Quelques études ont suggéré des problèmes de saignement, de cicatrisation ou de récupération fonctionnelle après chirurgie. On ignore si le bevacizumab altère la régénération hépatique après une embolisation de la veine porte (ce qui augmente la résecabilité en augmentant le volume du futur reste hépatique (328)); les données disponibles sont contradictoires (329, 330). En raison de la longue demi-vie du bevacizumab (20 jours), il est généralement recommandé qu'au moins 28 jours, mais de préférence six à huit semaines, s'écoulent entre la dernière dose de bevacizumab et la résection hépatique élective.

Recommandation n°67

L'exploration complète de la cavité abdominale doit être faite par l'exploration visuelle et manuelle du foie complétée par une échographie per-opératoire (grade C).

Pour éviter une laparotomie inutile, une laparoscopie exploratrice avec écho-laparoscopie peut être indiquée s'il existe une forte suspicion de non résecabilité ou de carcinose (grade C).

La découverte per opératoire de métastases non vues sur le bilan pré thérapeutique pourrait modifier la stratégie thérapeutique. Tout ganglion suspect doit être prélevé pour examen histologique. La chirurgie d'exérèse des métastases hépatiques doit enlever de manière radicale toutes les métastases individualisées sur le bilan morphologique préopératoire, complété par l'échographie per-opératoire. En cas de forte suspicion de non-résecabilité ou de carcinose, démarrer l'intervention par une exploration laparoscopique avec une écho-laparoscopie permettrait d'éviter une laparotomie inutile chez 20% des patients (331, 332).

Recommandation n°68

La résection est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) ou R1 «de nécessité» est possible (en 1 ou 2 temps (grade C).

Le nombre des métastases n'est pas en soi un facteur limitant. Les techniques d'hépatectomie dépendent de la taille, du nombre et de la topographie des métastases. Une résection atypique (wedge résection) offre les mêmes chances de guérison qu'une résection anatomique (333- 336). L'exérèse doit se faire si possible avec une marge de sécurité de foie sain au mieux d'un cm et d'au moins 5 mm. Une marge de moins d'un cm ou possiblement R1 n'est pas une contre- indication à la



résection. En effet, plusieurs études ont montré l'absence de différence des taux de rechute entre les patients ayant eu une résection R1 ou R0 si une chimiothérapie adjuvante est réalisée (337).

Recommandation n°69

La résection doit être faite en limitant les pertes sanguines (Accord professionnel)

Dans la majorité des cas la résection hépatique sans clampage vasculaire est faisable même si le clampage vasculaire est parfois nécessaire pour réduire le risque hémorragique. La technique doit être adaptée à la localisation des lésions et au type de résection envisagée (338-340). L'utilisation de technologie de dissection moderne (ultracision, thermofusion...) permettrait de réduire les pertes sanguines (341).

Recommandation n°70

La résection laparoscopique est une option pour la voie d'abord chirurgicale dans les centres experts (Accord professionnel)

La chirurgie laparoscopique peut être faite pour les lésions facilement accessibles (Exemple: métastases des segments antérieurs ou du lobe gauche, superficielles, taille inférieure à 35mm) dans des centres experts en chirurgie hépatique et coelioscopique. La chirurgie laparoscopique est associée à une diminution de la morbidité et de la durée de séjour, avec un pronostic oncologique similaire à la laparotomie (343-344). Les mêmes impératifs carcinologiques sont applicables indépendamment de la voie d'abord chirurgicale.

Recommandation n°71

Si une chimiothérapie post-opératoire est indiquée, elle doit débuter préférentiellement dans les 4 à 6 semaines suivant l'intervention. (Accord professionnel)

Il n'y a pas de données dans littérature à propos du délai optimal pour démarrer un traitement adjuvant. Il est admis que le délai ne doit pas être long pour éviter la perte de chance oncologique des patients. Les recommandations françaises recommandent de démarrer la chimiothérapie adjuvante 4 à 6 semaines suivant l'hépatectomie.

Situations particulières

- En cas de volume de foie restant insuffisant :

Recommandation n°72

Une embolisation portale droite (ou une ligature de la branche portale droite) est envisagée avant hépatectomie droite en cas de volume de foie gauche < 25 % (si entre 25 % et 40 %, à discuter au cas par cas) (grade C)

Recommandation n°73

Une embolisation portale droite (ou une ligature de la branche portale droite) est envisagée avant hépatectomie droite en cas de volume de foie gauche < 25 %

- L'hépatectomie est réalisée 30 à 45 jours après l'embolisation après vérification de l'hypertrophie du futur foie restant (> 25 % à 40 % de foie « non tumoral » selon l'existence ou non d'une hépatopathie sous-jacente).
- En cas de métastases dans le foie gauche, et compte tenu du risque de croissance tumorale dans le foie non embolisé, une résection chirurgicale (chirurgie en 2 temps)), ou un traitement par radiofréquence des lésions du futur foie restant, sont conseillés avant l'embolisation portale (Accord professionnel)

Certains patients qui ne sont pas considérés comme candidats à la chirurgie en raison volume de foie restant insuffisant avec risque accru d'insuffisance hépatique postopératoire peuvent être candidats à une embolisation ou ligature portale des parties du foie à réséquer (328, 335). L'embolisation portale entraîne une atrophie du foie à réséquer et une hypertrophie du foie restant, réduisant ainsi le risque d'insuffisance hépatique après hépatectomie. Jusque là,

seulement des études rétrospectives avec des résultats à long terme (345, 346, 347) ou des études prospectives avec des résultats à court terme en termes de taux de réussite et complications (348-350) ont été rapportées avec, en général, des résultats favorables.

- En cas de crainte de disparition de métastase hépatique sous chimiothérapie :

Recommandation n°74

Les options suivantes pourront être discutées:

- Chirurgie hépatique première (Grade C).
- Mise en place par voie radiologique d'un coil avant chimiothérapie qui permettra de repérer le site métastatique à réséquer en cas de réponse majeure ou complète (Accord professionnel)
- Destruction par radiofréquence des petites métastases avant la chimiothérapie néoadjuvante (Accord professionnel).

Les lésions hépatiques de petite taille peuvent disparaître sous chimiothérapie, rendant difficile leur identification durant la chirurgie (351).

- En cas de disparition en imagerie d'une métastase hépatique après chimiothérapie :

Recommandation n°75

La résection hépatique doit intéresser le site initial de la lésion disparue (Grade C).

Si le site de la lésion disparue ne peut être réséqué, l'option d'une chimiothérapie intra artérielle hépatique adjuvante peut être discutée en RCP (Accord professionnel) .

La résection hépatique doit intéresser le site initial de la lésion disparue car une réponse complète histologique est obtenue dans moins de 20 % des cas (351)

Si le site de la lésion disparue ne peut être réséqué, l'option d'une chimiothérapie intra artérielle hépatique adjuvante peut être discutée en RCP car elle pourrait réduire le risque de récurrence dans les séries rétrospectives (351, 352)



- En cas de métastase hépatique synchrones à la tumeur primitive :

Recommandation n°76

Les patients présentant des métastases hépatiques synchrones ont la possibilité de subir simultanément une résection de la tumeur primitive et des métastases ou une résection étagée, qui peut être colorectale en premier (classique) ou du foie en premier (approche inversée). La décision sera prise au cas par cas en RCP (Accord professionnel)

Une résection en un temps n'est pas recommandée en cas de tumeur rectale basse (Accord professionnel)

Les revues systématiques et les méta-analyses ne montrent aucune différence dans les résultats, quelle que soit l'approche choisie. En général, la résection simultanée de la tumeur primitive et des métastases hépatiques est nettement préférable du point de vue du patient. Cependant, la décision de procéder à une résection échelonnée ou simultanée et de choisir une approche classique ou inversée pour une résection étagée doit être individualisée pour chaque patient et dépend du caractère symptomatique de la tumeur primitive et de l'étendue des métastases hépatiques (353, 354). Si les métastases justifient une résection de classe II, et si la tumeur primitive est non compliquée, la stratégie inversée (chirurgie hépatique première et chirurgie du primitif colorectal secondaire) pourra être envisagée (355).

A cause de la morbidité importante des tumeurs du bas rectum, une résection simultanée du rectum et des métastases hépatiques n'est pas conseillée.

- En cas de métastases pulmonaires résécables associées :

Recommandation n°77

En cas de métastases pulmonaires résécables associées débiter par l'exérèse hépatique puis la résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard. (Grade C)

Des études rétrospectives ont montré des survies prolongées pour des patients sélectionnés opérés pour métastases hépatiques puis pour métastases pulmonaires de cancer colorectal (356, 357). Ce sont des situations à discuter au cas par cas en RCP.

- En cas d'adénopathies pédiculaire ou cœliaque associées :

Recommandation n°78

En cas d'adénopathies pédiculaire ou cœliaque associées

Si résécabilité de classe I : chirurgie avec curage (Grade C).

Si résécabilité de classe II : La chirurgie n'est pas recommandée (Grade C).

La présence d'adénopathies profondes est un facteur de mauvais pronostic rapporté dans plusieurs études rétrospectives (359, 360). Chez des patients sélectionnés, le curage ganglionnaire associé à la résection hépatique pourrait apporter un bénéfice de survie globale et la survie sans récives à 5 ans (361).

- En cas de métastases hépatiques progressant sous chimiothérapie :

Recommandation n°79

En cas de progression sous chimiothérapie, la résection des métastases devra se discuter au cas par cas en RCP (Accord professionnel)

La progression sous chimiothérapie est un critère de pronostic défavorable qui limite l'indication de résection. La résection pourra cependant être discutée notamment en cas de métastase unique progressive après 2 lignes de chimiothérapie car elle semble améliorer le pronostic (362).

b. Métastases extra-hépatiques résécables

b1. Métastases pulmonaires

Recommandation n° 80

Les indications chirurgicales pour les métastases pulmonaires sont les mêmes que pour les métastases hépatiques : chirurgie à envisager seulement si exérèse complète possible (métastasectomie de type wedge ou lobectomie (après thoracotomie ou thoracoscopie ou sternotomie)

En cas d'impossibilité chirurgicale, une destruction par radiofréquence percutanée ou radiothérapie stéréotaxique ou micro-ondes pourra être envisagée (grade B).

Le poumon est la deuxième localisation de métastases de cancer colorectal après le foie. Plusieurs études rétrospectives ont montré un bénéfice de survie chez les patients qui ont bénéficié d'une résection de métastases pulmonaires (jusqu'à 40% de survie à 5 ans) (363).

b2. Métastases péritonéales (carcinose).

Recommandation n° 81

En cas de métastases péritonéales, la cytoréduction sans chimiothérapie intra péritonéale est une à recommander en cas de carcinose résecable dans un centre expert (Accord professionnel) Une résection complète des lésions suivie de chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (CHIP) doit être discutée en RCP au cas par cas (Accord professionnel)

Plusieurs études rétrospectives ont montré un bénéfice de survie après cytoréduction avec CHIP comparée à une cytoréduction seule (364-368). Cette option doit être discutée dans un centre expert dans le cadre de la RCP, lorsque la carcinose est isolée et d'extension modérée chez un malade en bon état général, sans insuffisance viscérale. Cette association thérapeutique n'est justifiée que si toutes les lésions > 2 mm ont été retirées.

En cas de carcinose péritonéale de découverte fortuite au cours d'une laparotomie ou d'une cœlioscopie en dehors d'un centre expert préparé pour la CHIP, les lésions doivent être décrites précisément dans le but de statuer sur la possibilité d'exérèse, mais aucun geste de résection ni de dissection ne doit être réalisé.

b3. Métastases ovariennes

Recommandation n° 82

Une ovariectomie pour métastases peut être proposée même en cas de métastases extra- ovariennes non résécables compte tenu de la chimiorésistance de cette localisation (Accord professionnel)



b4. Autres localisations

Recommandation n° 83

La résection complète est exceptionnellement possible au niveau des ganglions, du cerveau et des surrénales (Accord professionnel)

X.4.3.3.2. Métastases potentiellement résécables et non résécables

Recommandation n° 84

Chez les patients avec des métastases potentiellement résécables en cas de réponse majeure, il est recommandé de privilégier, après discussion en RCP, un protocole de chimiothérapie donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire (Accord professionnel)

Le traitement doit être discuté en fonction des contre-indications (nombre, taille, contact vasculaire...) et du profil du patient (comorbidités, foie pathologique...) (306, 371).

Il est recommandé d'opérer dès que les métastases deviennent résécables sans attendre au-delà de 4 mois de chimiothérapie. Cela est justifié par le caractère maximal de la réponse obtenue entre 2 et 4 mois (67) ainsi que la majoration de la morbidité des hépatectomies après 6 cycles de chimiothérapie (319, 320, 372). Les bilans d'évaluation sont à faire toutes les 8 semaines et les dossiers doivent être re discutés systématiquement avec ces bilans morphologiques en RCP. La non résécabilité des métastases doit toujours être définie après discussion en RCP. Il est raisonnable de considérer comme non résécables :

- Les métastases chez des patients incapables, du fait de comorbidités, de supporter l'acte chirurgical (ou les actes successifs) nécessaire(s) à l'éradication de tous les sites métastatiques.
- Les métastases dans des sites non résécables (os, cerveau, ...).
- Les métastases sous la forme d'un envahissement ganglionnaire massif (adénopathies mésentériques ou médiastinales) ou de lymphangite carcinomateuse pulmonaire.

a. Traitement de la tumeur primitive colique en cas de métastases synchrones non résécables ?

Recommandation n° 85

Si la tumeur primitive est symptomatique (occlusion) : discuter la chirurgie (résection ou stomie d'amont) ou la mise en place d'une prothèse endoscopique

Si elle est asymptomatique : compte tenu des données contradictoires de la littérature, la stratégie est à discuter au cas par cas en RCP. (Accord professionnel)

En cas de tumeur symptomatique avec urgence chirurgicale (occlusion intestinale), un geste de sauvetage s'impose à cause de la mise en jeu du pronostic vital du patient.

Si la tumeur est non symptomatique, les données de la littérature sont contradictoires et ne permettent pas d'émettre une recommandation (373, 374). La stratégie est à

discuter au cas par cas en RCP.

b. Traitement de la tumeur primitive rectale en cas de métastases synchrones non résécables ?

Recommandation n° 86

Aucune recommandation concernant la place de la chirurgie dans le cas de tumeur rectale associées à des métastases synchrones non résécables (Accord professionnel)

Dans l'ensemble, pour ces tumeurs de mauvais pronostic à court terme, le traitement aura pour but de maintenir la qualité de vie des patients en évitant si possible à la fois une évolutivité pelvienne douloureuse et une chirurgie mutilante.

Aucune recommandation ne peut être faire et la décision se prendra au cas par cas en RCP (374). La résection et ou la radiothérapie de ce dernier peuvent être proposées après traitement médical notamment si les métastases deviennent résécables ou si la tumeur rectale reste symptomatique.

X.4.3.4. Traitements loco-régionaux

X.4.3.4.1. Chimiothérapie Intra-Artérielle Hépatique (CIAH)

Recommandation n° 87

Les traitements intra-artériels peuvent avoir une place dans 3 situations distinctes :

- En situation néo-adjuvante afin d'obtenir un downstaging plus important des lésions hépatiques et ainsi faciliter une résection chirurgicale R0.
- En situation adjuvante d'une résection hépatique afin de diminuer le taux de récurrence.
- En situation palliative permettant de traiter une maladie chimiorésistante afin d'augmenter la survie. (Accord professionnel)

Injecter directement un traitement oncologique dans les artères hépatiques permet d'augmenter l'effet local tout en diminuant les effets systémiques. Cela se justifie aussi par le fait que la vascularisation des métastases hépatiques de plus de 5 mm est à 80% artérielle, alors que le foie sain a une vascularisation essentiellement portale.

La CIAH est la technique la plus ancienne, et consiste à injecter de la chimiothérapie. D'autres types de traitements intra artériels ont été récemment développés dont la radio-embolisation hépatique. Ces traitements ne sont envisageables qu'en cas de maladie hépatique prédominante (≤ 5 lésions extra-hépatiques n'engageant pas le pronostic vital) et de bilirubine $\leq 2N$. Dès lors qu'il y a des métastases hépatiques prédominantes de CCR, non résécables d'emblée, la question d'un traitement intra-artériel doit maintenant se poser systématiquement (environ 15% des patients) (375-381).

X.4.3.4.2. Destruction focalisée



Recommandation n° 88

La réalisation d'une technique de destruction focalisée plutôt qu'une autre ne peut être recommandée même si la technique la plus utilisée est la radiofréquence.

Les indications de la destruction focalisée sont:

- En cas de métastases hépatiques résécables
- En cas de contre-indication chirurgicale
- En cas de métastases hépatiques de petite taille et en nombre limité, dont la localisation nécessiterait une résection hépatique étendue, une destruction focalisée peut être discutée.
- En cas de métastase hépatique susceptible de disparaître sous chimiothérapie, une destruction focalisée peut être discutée.
- Métastases hépatiques non résécables
 - La combinaison des techniques de résection chirurgicale et de destruction focalisée peut être proposée si elle permet une chirurgie R0/R1 (Grade B)
 - Si les métastases hépatiques sont non résécables mais toutes accessibles à un traitement par destruction focalisée (<10 métastases). (Accord professionnel)

Les techniques de destruction focalisée sont divisées en 2 catégories, basées ou non sur une destruction thermique. Les techniques basées sur la température les plus utilisées sont la radiofréquence uni ou bipolaire, les micro-ondes et la cryothérapie.

Toutes les techniques de destruction focalisée peuvent être employées de manière percutanée ou au cours d'un abord chirurgical (laparotomie ou laparoscopie).

Le traitement de référence, à visée curative, des métastases hépatiques (ou pulmonaires) d'origine colorectale reste la chirurgie d'exérèse (385).

Les meilleurs résultats carcinologiques sont obtenus lorsque les métastases sont petites (<3cm), en nombre limité (<5), à distance des structures vasculaires et biliaires (382). Les méthodes de destruction focalisée ont été souvent analysées en situation de métastases non résécables avec une survie à trois ans supérieure à 30% (382). Ce résultat a été confirmé par Un essai randomisé de phase II (382, 386). Lorsque l'ablation était appliquée à des patients présentant une maladie potentiellement résécable, la survie à 5 ans augmentait à 50% (382).

X.4.3.4.3 La radiothérapie des métastases hépatiques en conditions stéréotaxiques

La radiothérapie des métastases hépatiques en conditions stéréotaxiques est proposée en l'absence d'indication ou de possibilité chirurgicale. Elle est une alternative de choix à la radiofréquence ablatrice et son utilisation se développe rapidement. Le concept de « traitement focal par irradiation d'oligométastases » (une à trois, voire cinq) est applicable au foie, dans une stratégie d'éradication des foyers tumoraux à visée curative, en l'absence d'autres foyers métastatiques et de tumeur primitive évolutive.

XI. STRATEGIES THERAPEUTIQUES

XI.1. STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR LES TUMEURS DU RECTUM XI.1.1. Tumeur classée T1 < 3 cm N0

Recommandation n° 89

La résection endoscopique et la résection transanale chirurgicale sont le standard pour les tumeurs cT1N0

En cas de présence de tous les critères de bon pronostic, la résection endoscopique et la résection transanale chirurgicale constituent un traitement définitif (voire recommandation) Pour les tumeurs avec facteurs de mauvais pronostic la TME est le standard

Option : La radiothérapie locale (curiethérapie ou thérapie de contact) peut également être utilisée en tant qu'alternative à la chirurgie, seule ou en association avec la radiochimiothérapie (Grade C).

Les résultats carcinologiques après la résection rectale pour le cancer rectal T1 -2 sont bons. Cependant, une résection du rectum implique une stomie définitive ou temporaire, des complications sexuelles et urinaires. Ainsi, la chirurgie transanale a été proposée [387]. Deux méta-analyses n'ont pas trouvé de différence concernant le taux de métastases à distance et la survie totale entre chirurgie transanale et la résection rectale ; cependant, le taux de récurrence locale était plus élevé [388-390].

Ainsi, la résection transanale devrait être proposée que chez les patients ayant des tumeurs T1 avec bas risque de récurrence locales (tumeurs bas grade, absence d'invasion lymphovasculaire [391]. Pour les tumeurs rectales T2N0, la résection du mésorectum est le traitement standard (392).

XI.1.2. Tumeur classée cT2-3 a située à moins de 4 cm de la marge anale

Recommandation n° 90

La radiothérapie ou la radiochimiothérapie suivie ou non de résection transanale est une option en cas de réponse complète pour des sujets à haut risque chirurgical et en cas de refus de l'amputation abdominopérinéale. Une surveillance stricte est nécessaire pour détecter une rechute locale accessible à la chirurgie de rattrapage (Grade C)

Chez les patients ayant une tumeur rectale T2N0, une radiochimiothérapie néoadjuvante associée à une résection transanale à un taux de récurrence de 4%. Cette attitude peut être proposée comme alternative à la chirurgie radicale classique pour des patients ayant un cancer rectal distal refusant la stomie définitive. Après la radiothérapie/Radiochimiothérapie néoadjuvante, la réponse pathologique complète peut être obtenue dans 10 à 40% des cas après un intervalle de 12 semaines depuis le début du traitement. La probabilité d'avoir une réponse clinique complète dépend en partie du stade initial. La réponse clinique complète a une concordance partielle avec la réponse complète pathologique. La réponse clinique



complète n'a pas une définition unanimement admise dans la littérature. Elle est reconnue par l'absence de tumeur palpable ou d'irrégularité au toucher rectal, l'absence de tumeur visible à la rectoscopie excepté la présence d'une cicatrice des télangiectasies ou un épaissement de la muqueuse. Cette définition peut être complétée par l'absence de résidu tumoral au niveau du site primitif et des ganglions péirectaux sur l'IRM ou l'écho-endoscopie et l'absence de tumeur sur les biopsies de la cicatrice. La négativation de l'ACE (< 5 ng/ml) qui était élevé initialement après la Radiochimiothérapie est associée à une forte probabilité de réponse complète clinique et radiologique

Des résultats encourageants sur le plan oncologique et fonctionnel ont été rapportés pour des patients sélectionnés traités avec une Radiochimiothérapie sans chirurgie. Cependant, ces patients ont fait l'objet d'un suivi rigoureux et méticuleux, où la surveillance par IRM est disponible, et plus fréquente que la surveillance de routine pour s'assurer du diagnostic précoce de la rechute locale qui sera accessible à la chirurgie de rattrapage au moment opportun.

Un recul plus important et un plus grand nombre de patients traités dans le cadre d'études prospectives contrôlées sont nécessaires pour valider l'approche « Watch and wait ». L'objectif principal de la base de données « International Watch & Wait Database », www.iwwd.org, expérience européenne en cours créée par le Registre européen du cancer (EURECCA), est de collecter toutes les données disponibles afin d'élargir les connaissances sur les avantages, les risques et la sécurité oncologique des stratégies de préservation d'organe dans le cancer du rectum et aidera à sélectionner les patients appropriés. Les patients doivent être informés du fait que la stratégie n'a pas encore été validée et qu'il existe un risque non négligeable de rechute pelvienne et métastatique non contrôlable, bien que le pronostic des patients avec réponse clinique complète soit excellent, même sans chirurgie. Un protocole standardisé pour la surveillance intensive devra être élaboré. Le patient doit être averti du risque de rechute et s'astreint à une surveillance stricte (393-398).

XI.1.3. Tumeurs localisées : CT1-CT2; CT3a/b du moyen et haut rectum, N0 (ou CN1 du haut rectum), fascia mésorectal non envahi, sans invasion veineuse (EMVI) sur IRM

Recommandation n° 91

La chirurgie TME est le standard avec mésorectum complet Il n'y a pas d'indication de la radiothérapie adjuvante dans les cas suivants : pT1/T2, CRM > 2 mm, pT4a au-dessus de la réflexion du péritoine, pN1, mésorectum complet. (Grade A).

Les tumeurs rectales plus avancées cT2c/T3a/b doivent être traitées par chirurgie radicale TME car il existe plus de risque de récurrence et d'atteinte ganglionnaire. Le traitement de choix est la résection du mésorectum incluant les ganglions.

XI.1.4. Indications de la radio-chimiothérapie adjuvante après chirurgie?

Recommandation n° 92

La Radiochimiothérapie adjuvante est recommandée de façon sélective pour les patients avec des facteurs anatomopathologiques de mauvais pronostic après la chirurgie : marge de résection positive <= 1 mm, perforation au niveau de la tumeur, exérèse incomplète du mésorectum, dépôts tumoraux dans le mésorectum N1c, pN2 avec rupture capsulaire à proximité du fascia recti, pN2 avec mésorectum incomplet, pN2 avec tumeur située à 4 cm ou moins de la marge anale (risque élevé d'atteinte des ganglions latéro-pelviens), invasion veineuse EMVI ou engainement périnerveux à proximité du fascia recti, (Grade A)

La radiochimiothérapie ou la radiothérapie courte utilisés en préopératoires sont plus efficaces et mieux tolérés comparés à la radiochimiothérapie postopératoire. Il n'y a aucune place pour la radiothérapie courte en post-opératoire. La radiochimiothérapie postopératoire pour la réduction des rechutes locales est remise en question depuis la standardisation de la résection du mésorectum.

XI.1.5. Tumeurs localement avancées : > CT3b, EMVI+

Recommandation n° 93

En cas de tumeur rectale classée > cT3b, EMVI+ : Radiothérapie courte, radiochimiothérapie ou traitement néoadjuvant total suivie de chirurgie (Grade A)

La décision du traitement néoadjuvant est basée sur les facteurs prédictifs de rechute locale et/ou métastases synchrones ou métachrones définis par l'IRM pelvienne : marge de résection circonférentielle <= 1 mm, invasion veineuse EMVI (extramural vascular invasion, T3c/T3d. Pour les formes résecables d'emblée sans avoir besoin d'un downstaging, la radiothérapie courte ou la radiochimiothérapie auront pour objectif de réduire le risque de rechute locale. Il n'y a pas de différence sur le plan oncologique entre la SCRT ou la LCRT sur 2 essais thérapeutiques prospectifs ayant inclus T3/T4/N+ traités en néoadjuvant. Ansari a démontré que la radiochimiothérapie avait plus d'effets secondaires aigus et qu'il n'y avait pas de différence sur la morbidité postopératoire pour les 2 schémas. 2 essais phase III ont démontré que la radiothérapie courte avec la chirurgie différée est faisable avec moins de complications postopératoires dans l'essai d'Erlandsson.

XI.1.6. Que faut-il faire en post-opératoire chez les patients qui ont reçu une radiochimiothérapie ?

Recommandation n° 94

La chimiothérapie post-opératoire chez les patients traités en préopératoire par une radiochimiothérapie doit se discuter en fonction des données histologiques, les comorbidités des patients, l'espérance de vie et les préférences du patient.

Le bénéfice d'une chimiothérapie systémique est incertain dans cette situation.

Cependant, deux essais cliniques randomisés ont comparé les protocoles contenant de l'oxaliplatine à des protocoles ne contenant pas de l'oxaliplatine après radiochimiothérapie et chirurgie et ont démontré un bénéfice modéré (une augmentation de la survie sans progression de 4.7% et 8.7%).

XI.1.7. Tumeurs borderlines ou non résecables d'emblée : CT4, CRM <= 1



Recommandation n° 95

En cas de tumeur rectale classée cT4, CRM ≤ 1 mm ou envahie, la radio-chimiothérapie préopératoire ou le traitement néoadjuvant total est un standard.

La radiothérapie classique est une option en cas de contre-indication de la chimiothérapie concomitante (Grade A).

Un traitement néo-adjuvant est nécessaire pour réduire le volume tumoral et permettre une résection R0. Pour ce groupe de patients la radio-chimiothérapie préopératoire augmente la possibilité de chirurgie R0 comparée à la radiothérapie seule

XI.2. STRATEGIE THERAPEUTIQUE POUR LE COLON

XI.2.1. Stade I = T1-T2-N0 = sous-séreuse intacte

Recommandation n° 96

Pour les cancers de stade I • pT1Chirurgie seule
 Exérèse endoscopique seule pour certains (Grade A)

I.2.2. Stade II = T3-T4-N0 = sous-séreuse(T3) ou dépassée (T4)

Il doit inciter les praticiens à séparer les tumeurs de stade II selon leur risque de récurrence :

- Risque faible ou modéré de récurrence : tumeur MSI ou tumeur MSS avec les facteurs de bon pronostic suivants : T3, analyse de plus de 12 ganglions, absence d'embolies veineux, péri- nerveux et/ou lymphatiques, tumeur bien ou moyennement différenciée, et absence de perforation.
- Risque élevé : tumeurs MSS avec un ou plusieurs des facteurs de mauvais pronostic suivants : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embols veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion révélatrice.

XI.2.3. Stade III = tous pT-N1 ou N2 = envahissement ganglionnaire

Recommandation n° 97

Dans les stades III, la chimiothérapie adjuvante est recommandée.(Grade A)

Dans le cancer du colon de stade 3, l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante à base de fluoropyrimidines est établie.

Une méta-analyse a prouvé l'intérêt de l'oxaliplatine en situation adjuvante.

Les thérapies ciblées (bevacizumab et cetuximab) en association à la chimiothérapie (fluoropyrimidine + oxaliplatine) n'ont pas montré de bénéfice additionnel. Ainsi Un traitement par bevacizumab ou cetuximab n'est pas indiqué dans Le traitement adjuvant d'un cancer du colon de stade III.

XI.3. STRATEGIE THERAPEUTIQUE EN CAS DE METASTASES HEPATIQUES SYNCHRONES

Recommandation n° 98

En cas de métastases hépatiques, le dossier doit être discuté en RCP en présence d'un chirurgien hépatique avant toute chimiothérapie et avec un bilan d'imagerie complet (scanner, IRM hépatique 3 PET-Scan). (Accord professionnel)

La recherche de mutations RAS, BRAF et MSI sur la tumeur primitive ou métastases doivent être réalisées. (Grade A)

Il n'existe pas de standard reconnu de façon unanime en cas de métastases hépatiques synchrones, plusieurs options peuvent être proposées : hépatectomie, chimiothérapie systémique, embolisation et traitement local.

XI.3.1. Pour les patients asymptomatique et ayant des métastases hépatiques synchrones résécables

Recommandation n° 99

Pour les patients asymptomatique et métastases hépatiques synchrones résécables, il est recommandé de faire une chimiothérapie première avec ou sans chimiothérapie suivie d'une chirurgie en un temps (maladie hépatique limitée) ou plusieurs temps (Accord professionnel)

Les données du Liver Met Survey ont démontré que la résection simultanée de la tumeur primitive et les métastases hépatiques est associée à une survie plus courte à 5ans. Ainsi la résection simultanée de la tumeur primitive et une hépatectomie majeure (au delà de 3segments) n'est pas indiquée

XI.3.2. Pour les patients asymptomatiques et ayant des métastases synchrones non résécables

Recommandation n° 100

Pour les patients asymptomatiques et ayant des métastases synchrones non résécables, il est recommandé une chimiothérapie première dans le but de rendre les métastases hépatiques résécables .Si les lésions deviennent résécables, une approche inversée est recommandée (métastases hépatiques première puis de la tumeur primitive) (Accord professionnel)

Les données du LiverMetSurvey retrouvent une mortalité à 5 ans plus basse pour la chirurgie inversée (chirurgie des métastases puis de la tumeur primitive dans un deuxième temps) par rapport à la chirurgie de la tumeur primitive première ou la chirurgie combinée.

XI.3.3. Pour les patients symptomatiques et ayant des métastases synchrones résécables

Recommandation n° 101

Pour les patients symptomatique et ayant des métastases synchrones résécables :

- en cas de perforation : il est recommandé de faire une chirurgie de résection si possible, à défaut une colostomie peut être proposée
- en cas d'occlusion ou il est recommandé de réséquer la tumeur ou mise en place d'un stent Puis une chimiothérapie suivie d'une chirurgie des métastases hépatiques (Accord professionnel)

Le consensus internationales de la prise en charge des métastases hépatiques



recommande pour les patients ayant des métastases synchrones résécables et ayant une perforation une résection de la tumeur quand cela est facilement réalisable comme une hémicolectomie droite pour les lésions du colon droit, sinon une colostomie peut être proposée si le cancer colique est localisé à gauche.

En cas d'obstruction, la pose de stent et la résection de la tumeur sont les options recommandées par plusieurs sociétés savantes.

XI.3.4. Pour les patients symptomatiques et ayant des métastases synchrones non résécables

Recommandation n° 102

Pour les patients symptomatique et ayant des métastases synchrones non résécables :

- en cas de perforation : il est recommandé de faire une chirurgie de résection si possible, à défaut une colostomie peut être proposée
- en cas d'occlusion : il est recommandé de réséquer la tumeur ou mise en place d'un stent Puis une chimiothérapie suivie d'une chirurgie des métastases hépatiques si elles deviennent résécables (Accord professionnel)

Le panel d'experts estime que dans la situation des patients symptomatiques et ayant des métastases synchrones non résécables, le but essentiel est de diminuer la taille des métastases afin de les rendre opérables. la chirurgie de résection est recommandée pour l'occlusion et la perforation.

XII. SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT CURATIF

Après traitement curatif d'un CCR, il existe un risque élevé de récurrence locale ou locorégionale (3-24%), de métastases à distances (25-50%) (412, 413) et de tumeurs métachrones 0,4% à un an, 2% à 5 ans et 7% à 20 ans (414). Les récurrences sont fréquentes durant les 3 premières années qui suivent le traitement curatif (415).

Environ 25% des récurrences sont accessibles à un traitement à visée curative (416).

Une surveillance clinique, radiologique et endoscopique sera proposée chez les patients capables de supporter une re-intervention ou une chimiothérapie.

L'hétérogénéité des études ne permet pas de définir quels examens doivent être pratiqués et à quel rythme, cependant il semble que la détection précoce des récurrences, et la possibilité d'une résection chirurgicale améliorent la survie. Malgré une sensibilité deux fois supérieure à celle de l'échographie, le bénéfice du scanner dans la surveillance n'est pas connu (417). Il en est de même pour le scanner thoracique par rapport à la radiographie pulmonaire (418, 419). Il faut garder à l'esprit que le scanner est un examen irradiant, et que, dès le troisième examen, des doses pouvant conduire à une augmentation du risque de cancer radio-induit sont atteintes (420).

Le TEP-scanner est inutile pour la surveillance des cancers colorectaux opérés à visée curative comme l'a démontré l'étude ITEP (421).

Recommandation n° 103

Après traitement curatif d'un CCR La surveillance de référence recommandée comporte :

- Examen clinique (avec toucher rectal et rectoscopie en cas de tumeur rectale) tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Echographie abdomino-pelvienne ou scanner abdomino-pelvien (ou en alternance) tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans.
- Scanner thoracique annuel pendant 5 ans
- Coloscopie : si incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention à faire dans les 6 mois en post-opératoire, puis à 3 ans, puis à 5 ans, si elle est normale, sinon la fréquence est fonction de la découverte ou non d'adénomes. (Accord professionnel)



Recommandation n° 104

Après traitement curatif d'un CCR, la surveillance peut comporter en option :

- Dosage d'ACE trimestriel.
- Scanner thoraco-abdominopelvien en remplacement de l'échographie et de la radiographie de thorax en cas de patient obèse.
- EER peut être proposée en l'absence d'amputation (écho transvaginale possible chez la femme).
- IRM pelvienne si AAP ou si conservation du rectum et de l'anus après traitement néoadjuvant (habituellement RCT) et exérèse locale ou simple surveillance (Accord professionnel)

XIII. DEPISTAGE

Le dépistage du CCR est le moyen de détecter à un stade précoce, les cancers du colon et du rectum ainsi que les lésions précancéreuses chez les sujets asymptomatiques.

L'objectif du dépistage est de réduire l'incidence et la mortalité du CCR (422). Pour cela, ce dépistage doit permettre de détecter et de traiter les cancers à un stade précoce curable et les lésions précancéreuses (423, 424).

Les principales lésions précancéreuses sont les adénomes et polypes festonnés (425).

Il faut distinguer le dépistage organisé de population, du dépistage ciblé chez des sujets à haut risque. Ce dépistage ciblé fait référence au rythme d'indication de la coloscopie chez les sujets connus porteurs de lésions ou de conditions précancéreuses.

3 niveaux de risque :

- Les sujets à risque moyen de développer un CCR : Sujets asymptomatiques dont le principal facteur de risque est l'âge
- Les sujets à risque élevé : sujets avec antécédents personnels ou familiaux de CCR ou d'adénome avancé ou porteurs de MICI
- Les sujets à risque très élevé : Anomalies génétiques tels que PAF ou Lynch.

XIII.1. DEPISTAGE DE POPULATION : SUJETS A RISQUE MOYEN

XIII.1.1. Pourquoi dépister ? Rationnel du dépistage

Le CCR est le 3ème cancer par ordre de fréquence, au Maroc chez l'homme et chez la femme et le premier cancer digestif (422).

Sa fréquence augmente avec l'âge avec le plus grand effectif enregistré entre 50 et 64 ans (429). Ce cancer se développe dans 70% des cas à partir d'une lésion précancéreuse : l'adénome (427, 428).

La coloscopie avec polypectomie prévient le décès par CCR. Elle diminue la mortalité par CCR de 53% (422, 429).

Le dépistage du CCR a montré qu'il permettait de baisser l'incidence et la mortalité liée à ce cancer (430).

XIII.1.2. Qui dépister ?



Recommandation n° 105

Il est recommandé de dépister les Sujets asymptomatiques des 2 sexes à partir de 50 ans
 Grade A

Il n'est pas recommandé de dépister le CCR chez les adultes âgés de 75 ans et plus.
 Grade C

Le principal facteur de risque chez les sujets à risque moyen est l'âge.

Sur le registre du grand Casablanca le cancer colorectal augmente avec l'âge avec un pic d'incidence à partir de 50 ans.

Concernant l'âge auquel le dépistage devrait être arrêté. La littérature manque de données en terme d'essais contrôlés Randomisés sur les avantages du dépistage au delà de 74 ans (les âges maximaux inclus étaient variables, mais s'établissaient à 64 ans, 74 ans, 75 ans et 80 ans pour la RSOS).

La plupart des dépistages organisés de population concernant le Cancer Colorectal, que ce soit en Europe, aux USA ou au Canada, s'arrêtent à 74 ans, estimant que l'espérance de vie est réduite au delà, avec une fréquence de tares et de comorbidités qui mettent le dépistage au second plan (431, 432).

Quel que soit l'âge du dépistage, il ne doit concerner que des sujets en bonne santé apte à recevoir un éventuel traitement ultérieur. (423)

XIII.1.3. Comment dépister ?

Recommandation n° 106

Nous recommandons de dépister le CCR par test de Recherche de Sang Occulte dans les Selles de type immunologique. Tout test positif devra être suivi d'une coloscopie. Grade A

Il existe 2 types de Tests de Recherche de Sang Occulte dans les Selles (RSOS): Immunologique (RSOSi) ou au gaiac (RSOSg).

Le RSOSi a montré sa supériorité par rapport au test RSOSg :

- Le RSOSi détecte plus spécifiquement l'hémoglobine humaine du tractus digestif inférieur (par rapport au RSOSg qui n'est pas spécifique de l'hémoglobine humaine et peut être modifié par la consommation de viande).
- Le RSOSi est plus facile à utiliser (un seul prélèvement de selles au lieu de 3, ne nécessitant pas de régime spécifique, pouvant être quantifiable).
- Le RSOSi est plus performant que le RSOSg avec meilleure adhésion des populations (433). Dans l'Essai de de Wijkerslooth, 1256 participants ont bénéficié du test de RSOSi et de la coloscopie. Les Valeurs Prédictives Positive et Négative pour le RSOSi étaient de 6% (95% IC: 3-12) et de presque 100% (95% IC: 99-100) pour CCR, et de 37% (95% IC: 29-46) et 93% (95% IC: 92-95) pour adénome avancé (436)

Comparé au Gaiac, le test de RSOSi présente une sensibilité et un taux de détection augmentés pour le CCR et les néoplasies avancés, avec une participation supérieure. La spécificité des deux tests est similaire (435, 436).

D'autres méthodes ont pu être étudiées pour le dépistage du Cancer colo-rectal notamment la rectosigmoidoscopie souple tous les 5 ans: Un Essai Contrôlé Randomisé mené par Atkin WS, publié dans le Lancet s'est intéressé à la réalisation d'une rectosigmoidoscopie souple avant l'âge de 60 ans (437).

L'essai a intéressé 113195 personnes randomisées au groupe contrôle et 57237 au groupe de la Rectosigmoidoscopie avec un suivi médian de 11,2 ans.

Une diminution de l'incidence et de la mortalité liée au CCR ont été notées dans le groupe dépisté par rapport au groupe contrôle.

Cette méthode a néanmoins des inconvénients qui sont qu'elle ne dépiste que les lésions du colon distal en omettant les cancers et les polypes du colon droit. D'autre part, tout polype dépisté par rectosigmoidoscopie souple donnera lieu à une coloscopie, ce qui alourdit le coût. Un autre moyen controversé serait la coloscopie pratiquée au delà de 50 ans tous les 10 ans. Ce moyen de dépistage reste invasif à l'échelle d'une population, nécessitant une préparation, une sédation avec un risque de complications (perforation, hémorragies..) et un coût non négligeable.

Recommandation n° 107

Une coloscopie de prévention peut être réalisée à titre individuel chez un sujet âgé de plus de 50 ans à risque moyen de CCR après information sur ses avantages et inconvénients et avec son consentement éclairé. (Accord professionnel)

De nombreuses études montrent que la coloscopie avec ou sans polypectomie est un outil performant pour le dépistage et la prévention du CCR à titre individuel en réduisant durablement, pendant 10 à 15 ans, son incidence et sa mortalité. Publiée en 2014, une revue et méta-analyse des études en population et des études cas-témoins a montré une réduction de la mortalité par CCR de 67%. Dans cette méta-analyse, l'incidence du CCR était également significativement diminuée de 59%. (438, 439).

Un Essai Contrôlé Randomisé intéressant 26703 Personnes a montré une adhésion plus importante aux tests de RSOSi par rapport à la coloscopie (34.2% vs. 24.6%, P<0.001) (440). Or l'adhésion d'une population à un test de dépistage est un facteur fondamental à sa réussite. Nous manquons actuellement de données issues d'Essais Contrôlés Randomisés sur son efficacité par comparaison aux autres tests de dépistage (en particulier le RSOSi).

Par ailleurs, les listes d'attente, les contraintes de ressources et un potentiel supérieur d'inconvénients (préparation, nécessité d'une sédation, complications éventuelles) peuvent être également source de difficultés.

La coloscopie virtuelle est une méthode qui a été proposée pour le dépistage. Elle est jusqu'à présent non recommandée pour le dépistage car elle manque de données populationnelles, elle est irradiante, doit être complétée par une coloscopie quand elle est positive et est défavorable sur le rapport coût-efficacité.

La Recherche d'ADN Tumoral dans les selles suivies d'une coloscopie en cas de test positif : Il s'agit d'un Test fécal non invasif, à cibles d'ADN multiples (KRAS mutations,



aberrant NDRG4 and BMP3 methylation, and β -actin, en plus d'un RSOSi) qui a été comparé au RSOSi chez des personnes à risque moyen de CCR. (n=9989).

La Sensibilité du test ADN pour CCR était de 92.3% vs 73.8% RSOSi (P = 0.002). Sa Sensibilité pour les lésions avancées était de 42.4% vs 23.8% RSOSi (P<0.001). Plus de faux positifs étaient notés avec ADN fécal (441).

La recherche d'ADN tumoral dans les selles n'est pas adaptée à un dépistage de population en raison de son coût.

Enfin la Vidéo Capsule colique a également été proposé comme test de dépistage, mais en raison de son coût élevé, elle doit être réservée à de rares cas RSOSi positifs ayant une contre- indication à la coloscopie.

Finalement, le test de dépistage le plus coût-efficace est le RSOSi suivi en cas de positivité de la coloscopie. Cette coloscopie doit être complète (intubation caecale > 95%) et doit répondre à des critères de qualité, en terme de préparation du patient (Boston à partir de 7), en terme d'équipement en matériel d'endoscopie qui doit être de haute définition et en terme de formation médicale à la reconnaissance et à la résection des lésions (Taux de détection des adénomes >25%) (442).

XIII.1.4. A quel rythme dépister ?

Recommandation n° 108

Nous recommandons un intervalle de 2 ans pour le dépistage par RSOSi Grade A

Plusieurs essais Controlés randomisés ont conclu à une réduction significative de la mortalité par CCR suite à un dépistage par test de RSOSi tous les 1 à 2 ans (443, 444).

Un dépistage annuel serait deux fois plus coûteux.

XIII.2. DEPISTAGE DU CANCER COLO-RECTAL CHEZ LES PERSONNES A RISQUE ELEVE

XIII.2.1. Un antécédant personnel de cancer colorectal

Recommandation n° 109

En cas d'antécédent personnel de CCR, le dépistage se fait par coloscopie (Grade A)

Si coloscopie préopératoire incomplète ou en cas de tumeur infranchissable : coloscopie entre 3 et 6 mois (Grade A)

Si la coloscopie préopératoire complète : coloscopie de contrôle à 1 an, puis tous les 3 à 5 ans en fonction de la présence ou non d'adénomes (Grade B)

Le taux de récurrence locale cumulé sur 5 ans après un CCR était de 12.8% tous stades confondus, selon le registre de Côte-d'Or (France). Ce taux était de 4.9% pour le stade I, 11% pour le stade II et 23,5 pour le stade III (445).

La prévalence de lésions synchrones varie entre 0.7% et 7% (446).

Du fait du risque de ces lésions synchrones ou métachrones le moment de la première coloscopie après la chirurgie a été raccourci et la surveillance plus rapprochée (447-450).

XIII.2.2. Un antécédent d'adénome colorectal

Recommandation n° 110

Chez les sujets avec un antécédent de PHR : Une coloscopie de contrôle à 3 ans après l'ablation est recommandée puis tous les cinq ans si elle est normale. (Grade A)

Chez les sujets avec un antécédent de PBR : il est recommandé de réaliser une coloscopie tous les cinq ans. (Grade B)

La séquence adénome - cancer évolue sur une période de 10 à 15 ans (451), jusqu'à récemment on croyait que seul les adénomes avait un potentiel malin mais il s'est avéré que 15 à 30% des CCR surviennent sur des polypes festonnés (452).

En fonction des caractéristiques des polypes, on distingue deux niveaux de risque d'évolution vers le cancer (453-455) :

- Polype bas risque (PBR) : nombre < 3 et taille < 1 cm et polype adénomateux (PA) de dysplasie bas grade ou polype festonné sans dysplasie.
- Polype à haut risque (PHR) : nombre > 3 ou taille > 1 cm ou PA avec dysplasie haut grade ou polype festonné avec dysplasie.
- Dans le cas particulier des polypes hyperplasique (PH), ils sont à surveiller comme des PBR si leur taille est inférieure à 1 cm et localisés au-delà du sigmoïde, par contre si leur taille est supérieure à 1 cm ou en présence de dysplasie ils sont considérés comme des PHR (456).

Il y a seulement deux essais randomisés qui ont comparé les intervalles de réalisation d'une coloscopie après polypectomie à 1 an et 3 ans versus une coloscopie à 3 ans (457-458).

Les résultats n'ont pas montré de différence significative. Un intervalle à 3 ans a été recommandé (457).

XIII.2.3. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin MICI (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn)

Recommandation n° 111

- Chez les patients atteints de MICI, le dépistage doit commencer après 6 à 8 ans d'évolution
- RCH limitée au rectum ou une MC colique étendue sur moins de 30%, le risque est celui de la population générale
- Coloscopie à 5 ans est recommandée si: RCH s'étendant en dessous de l'angle gauche, MC colique étendue de 30 à 50 %, lésions inflammatoires endoscopiques ou histologiques légères.
- Coloscopie à 3 ans est recommandée si : présence de pseudo-polypes, lésions inflammatoires endoscopiques ou histologiques modérées à sévères.
- Coloscopie à 1 an est recommandée en cas de : cholangites clérosante primitive, antécédents de dysplasie, antécédents familiaux de CCR au premier degré de moins de 50 ans, sténose colique (Accord professionnel)

Le risque de CCR au cours d'une MICI est lié à la survenue d'une dysplasie de la muqueuse colique (459).



Une méta-analyse de 116 études a montré que le risque cumulé de CCR après 30 ans d'évolution était de 18% (460).

Les facteurs de risque les plus importants sont la survenue d'une cholangite sclérosante primitive avec une augmentation du risque absolu jusqu'à 31% (461-462) et l'activité histologique de la maladie (463-464). Les pseudopolypes inflammatoires et les antécédents familiaux de CCR augmentent également le risque de survenue de cancer (465-467).

Le dépistage s'initie après 6 à 8 ans d'évolution (468-469), il consiste idéalement en une chromoendoscopie avec biopsies ciblées, ou à défaut une coloscopie avec multiples biopsies aléatoires (2 à 4 tous les 10 cm du côlon). Un essai contrôlé randomisé n'a pas montré de différence entre les deux méthodes (470).

L'intervalle de surveillance est fonction de l'étendue des lésions, de l'activité et degré d'inflammation, la présence de sténose ou de dysplasie, l'association à une cholangite sclérosante primitive et les antécédents familiaux de cancer colorectal (471-475).

XIII.2.4. Un antécédent familial au premier degré de cancer colorectal ou d'adénome de plus de 1 cm avant l'âge de 60 ans ou quelque soit l'âge si atteinte de deux parents au premier degré

Recommandation n° 112

Dans le cas d'un antécédent familial au premier degré de CCR ou d'adénome de plus de 1 cm avant l'âge de 60 ans ou quelque soit l'âge si atteinte de deux parents, une coloscopie de dépistage à partir de 40 - 50 ans ou 10 ans avant l'âge de survenue du cas index familial, avec une surveillance tous les cinq ans. (Accord professionnel)

Une revue systématique de la littérature a estimé la prévalence du CCR chez un individu avec un ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré de CCR, entre 3 et 10% (476).

Dans cette situation le risque de CCR est deux fois plus important et ce risque augmente encore avec la baisse de l'âge du cas index familial comme cela a été bien démontré dans une revue systématique ayant inclus quatre revues systématique et une méta-analyse (477-481).

Ce risque relatif augmente de 2.24 dans la situation d'un seul cas familial au premier degré à 3.97 s'il existe deux cas familiaux au premier degré ou plus (479).

Pour un individu avec un cas familial au premier degré, il est suggéré de démarrer le dépistage par coloscopie à l'âge de 40 - 50 ans ou 10 ans avant l'âge de survenue du cas familial (482). Pour un individu avec un cas familial au premier degré, il est suggéré de réaliser une coloscopie de dépistage tous les cinq à dix ans (482).

XIII.3. DEPISTAGE DU CANCER COLO-RECTAL CHEZ LES PERSONNES A RISQUE ELEVE

Les personnes à risque très élevé de cancer colorectal sont celles avec des formes familiales liées à une prédisposition génétique. Les formes héréditaires représentent

5 à 10% des CCR (483).

Il est recommandé que le dépistage de ces formes relève d'une prise en charge spécialisée : consultation d'oncogénétique et dépistage endoscopique par chromoendoscopie à l'Indigo carmin.

XIII.3.1. Polypose adénomateuse familiale

Recommandation n° 113

Il est primordial de différencier les PAF liées à la mutation APC et celles liées à la mutation MYH, car elles correspondent à deux situations différentes :

Mutation APC : la surveillance débute à partir de 10-12 ans, avec une coloscopie annuelle et ce, jusqu'à la chirurgie vers l'âge de 20 ans.

Mutation MYH et PAF atténuée: la surveillance débute à partir de 20- 30 ans, avec une Chromoendoscopie. La prise en charge ultérieure dépendra du nombre d'adénomes, de leur nature. (Grade A)

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une affection héréditaire rare causée par une mutation génétique. Deux gènes sont connus pour être impliqués dans la PAF : le gène APC et le gène MYH (484).

Elle est caractérisée par le développement de centaines ou de milliers de polypes dans sa forme classique et d'une dizaine à moins d'une centaine de polypes dans sa forme atténuée. Les formes liées à la mutation MYH se présentent comme une PAF atténuée (483-484).

En l'absence de traitement le risque de développer un cancer avant l'âge de 40 ans est presque de 100 % pour les PAF classique.

L'incidence du CCR dans les PAF nouvellement diagnostiquée est de 25% (485).

Dans la PAF il est actuellement admis que le dépistage par endoscopie doit démarrer vers l'âge de 10 - 12 ans avec un intervalle de 1 à 2 ans (486-490).

Dans la PAF atténuées la survenue d'adénomes et de cancer est retardée de 10 à 20 ans (491) le dépistage par endoscopie peut être raisonnablement retardé vers la vingtaine puis tous les 1 à 2 ans (483).

Les polyposes liées à la mutation MYH sont prises en charge comme la PAF atténuée (483).

XIII.3.2. Syndrome de Lynch

Recommandation n° 114

Au cours du syndrome de Lynch, le dépistage est recommandé par chromoendoscopie chez les personnes apparentées au premier degré au cas index familial ou porteuse du syndrome, tous les 1 à 2 ans, il est démarré à l'âge entre 20 et 25 ans ou 2 à 5 ans avant l'âge de diagnostic du plus jeune cas de cancer colorectal dans la famille.

Chez les personnes avec mutation avérée il est recommandé d'observer une chromoendoscopie annuelle. (Grade A)

Le syndrome de Lynch est la forme la plus fréquente de cancer colorectal héréditaire, il est de transmission autosomique dominante et causé par une mutation des gènes MMR (mismatch repair) dont la présence définit le syndrome. C'est la forme



héréditaire la plus fréquente des CCR, le syndrome de Lynch représente 3% des nouveaux cas de CCR (492-493).

Son diagnostic clinique repose sur la réunion de trois critères, définis en 1991 à Amsterdam, et revus en 1999 :

- Au moins 3 sujets atteints de cancers appartenant au spectre étroit du syndrome (cancers colorectaux, cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies urinaires) et histologiquement prouvés,
- Unis 2 à 2 par un lien de parenté au premier degré sur 2 générations
- Un des cancers au moins s'étant révélé avant l'âge de 50 ans.

Le risque de cancer colorectal chez les hommes ou les femmes ayant un syndrome de Lynch serait de 80 % (494).

Le risque de cancer rectal métachrone 10 ans après une colectomie serait de 16 % et de 41% après 20 ans (495-496).

102

La séquence adénome - cancer dans le syndrome de Lynch est beaucoup plus rapide. Elle est estimée à 35 mois contre 10 à 15 ans dans les formes non héréditaires (497).

Le dépistage par coloscopie doit démarrer à l'âge de 20 à 25 ans, et puis au moins tous les deux ans. Dans le cas d'une mutation confirmée la surveillance devient annuelle (498).

XIV. PREVENTION

- Le cancer colorectal est le cancer le plus fréquent des cancers digestifs et constitue la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde en 2018 (499). Il est également fréquent au Maroc puisqu'il représente le cancer digestif le plus fréquent et le 3ème cancer le plus fréquent après celui du sein chez la femme et du poumon chez l'homme. De même d'après les données du registre des cancers du grand Casablanca de 2008 à 2012 on a constaté que l'incidence de ce cancer a doublé, elle est passée de 5,5 /100 000 Hab en 2004 à 9,9 /100 000 Hab en 2012 (500). C'est pourquoi il faut mettre en mesure toutes les mesures de prévention pour lutter contre ce cancer.
- Il existe deux types de préventions qui sont actuellement recommandées :
 - Une prévention primaire qui consiste à lutter contre les facteurs de risque à savoir : lutter contre la sédentarité, l'obésité par une activité physique régulière et le maintien de l'indice de masse corporelle dans les limites de la normale. Un régime alimentaire riche en fibres alimentaires en fruits et légumes tout en limitant la consommation de viandes rouges et de charcuterie (qui ont un effet stimulant sur la production des sels biliaires secondaires dont l'effet stimulant de l'épithélium colique favoriserait le développement d'adénomes et de cancers). Le sevrage en alcool et tabac sont également des mesures préventives.
 - Une prévention secondaire qui consiste à faire le dépistage dans les populations à risque avec le test de RSOSi suivi d'une coloscopie s'il est positif et l'exérèse des polypes coliques qui permet de prévenir la survenue du cancer
- Chimio-prévention
 - La chimio-prévention primaire médicamenteuse par l'aspirine à faible dose a prouvé son efficacité, elle a montré une réduction de 13 à 39% du risque relatif de carcinogénèse colique (499). L'aspirine semble augmenter l'apoptose cellulaire et diminuer la croissance cellulaire par inhibition des prostaglandines, mais elle comporte des risques de complications ulcéreuses digestives et d'hémorragies digestives et cérébrales.
 - La supplémentation hormonale a montré une réduction du risque de carcinogénèse colique de 44% (500), en effet les oestrogènes diminuent la production de sels biliaires secondaires, mais cette supplémentation hormonale augmente le risque du cancer du sein et la toxicité cardiovasculaire.
 - A cause de leurs effets secondaires graves, l'utilisation de ces molécules n'est actuellement recommandée par aucune société de gastroentérologie.



XV. RECOMMANDATIONS AUX PATIENTS

1. Chez les patients à risque

Les patients présentant des maladies héréditaires favorisant le cancer colorectal (syndrome de lynch, PAF par exemple) doivent être informés des risques de survenue de cancer et la nécessité d'adhérer au programme de dépistage adapté à leur pathologie .

2. chez la population générale

Le patient doit être informé de l'intérêt :

- D'une bonne hygiène alimentaire

(Moins de lipides et de viandes, plus de fibres et de légumes et fruits frais) dans la prévention du cancer colorectal .Le sevrage en alcool et tabac sont également des mesures préventives. -D' éviter l'obésité et la sédentarité

- De consulter systématiquement et sans délai un médecin en cas de douleurs abdominales, d'hémorragie digestive, de troubles de transit ou d'amaigrissement non expliqué
- D'adhérer au dépistage et comprendre l'intérêt individuel et collectif à faire un diagnostic précoce des lésions pré néoplasiques

XIV. BIBLIOGRAPHIE

1. Dernières données sur le cancer. Communiqué de presse N° 263, 12 septembre 2018. <http://gco.iarc.fr/>
2. Registre des cancers de la région du grand Casablanca pour la période 2008-2012. Edition 2016.
3. Registre des cancers de Rabat de 2005. Edition 2009
4. Johnson C.M. et al. Cancer Causes Control. 2013 Jun; 24(6): 1207-1222
5. Lecomte T et al.Cancer du colon. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2011, [<http://www.snfge.org/tncd>]
6. Gallix B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension préthérapeutique ? Critères de qualité et résultats attendus. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27 (suppl2):B25-B40
7. Gérard JP et al. Cancer du rectum. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, février 2013, [<http://www.snfge.org/tncd>]
8. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. Gut 2017; 66:464-472
9. Vega P. et al. Colorectal cancer diagnosis: Pitfalls and opportunities. WGO 2015, December 15; 7(12): 422-433.
10. Rex DK. et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastrointestinal Endoscopy, Volume 86, No. 1 : 2017
11. Gérard JP, André T, Bibeau F, Conroy T, Legoux JL, Portier G, Bosset JF, Cadiot G, Bouché O, Bedenne L. Rectal cancer: French Intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO). Dig Liver Dis. 2017 Apr;49(4):359-367.
12. Barillari, P., et al., Effect of preoperative colonoscopy on the incidence of synchronous and metachronous neoplasms. Acta Chir Scand, 1990. 156(2): p. 163-6.
13. Chen, H.S. and S.M. Sheen-Chen, Synchronous and «early» metachronous colorectal adenocarcinoma: analysis of prognosis and current trends. Dis Colon Rectum, 2000. 43(8): p. 1093-9.
14. C. Pox, S. Aretz, S. C. Bischoff, U. Graeven, M. Hass, P. Heußner, W. Hohenberger, A. Holstege, J. Hübner, F. Kolligs, M. Kreis, P. Lux, J. Ockenga, R. Porschen, S. Post, N. Rahner, A. Reinacher-Schick, J.F. Riemann, R. Sauer, A. Sieg, W. Scheppach,



- W. Schmitt, H.-J. Schmoll, K. Schulmann, A. Tannapfel, W. Schmiegel. Evidenced-based Guideline for Colorectal Cancer. German Guideline Program in Oncology. August 2014
15. Lecomte T, André T, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, Lagasse JP, Laurent-Puig P, Martin- Babau J, Panis Y, Portales F, Taïeb J, Vaillant E. « Cancer du côlon non métastatique » Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Janvier 2019, [En ligne] [https://www.snfge.org/tncd et http://www.tncd.org
 16. Royal College of Pathologists of Australasia, 3rd Edition 2016, Colorectal Cancer Structured Reporting Protocol
 17. Royal College of Pathologists Working Group on Cancer Services (2017). UK Guidelines. Dataset for histopathological reporting of colorectal cancer
 18. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2(8514):996-999.
 19. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB and Shepherd NA (2002). Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut* 51(1):65-69.
 20. Nagtegaal ID, van de Velde CJ, Marijnen CA, van Krieken JH and Quirke P (2005). Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *Journal of Clinical Oncology* 23(36):9257-9264.
 21. Hamilton SR, Bosman FT, Boffeta P et al (2010) Tumours of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban. RH, Neil D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. International Agency for Research on Cancer, Lyon 2010, 4th Edition, 134-146
 22. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signetring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(6):1161-1168.
 23. Bernick PE, Klimstra DS, Shia J, et al. Neuroendocrine carcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2004;47(2):163-169
 24. Knox RD, Luey N, Sioson L, et al. Medullary colorectal carcinoma revisited: a clinical and pathological study of 102 cases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2988-96.
 25. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):979-994.
 26. Bibeau, F. & Goldman-Levy, G. Cancer colorectal : compte rendu anatomopathologique type en 2014, *Oncologie* (2014) 16: 525.

27. Huh JW, Kim HR, Kim YJ (2010) Lymphovascular or perineural invasion may predict lymph node metastasis in patients with T1 and T2 colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 14: 1074-80
28. Peng J, Sheng W, Huang D, et al. (2011) Perineural invasion in pT3N0 rectal cancer: the incidence and its prognostic effect. *Cancer* 117: 1415-21 106
29. Thésaurus national de cancérologie digestive. Disponible sur : https://www.snfge.org/tncd/www.snfge.org/tncd
30. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(4):377-384.
31. Santos C, López-Doriga A, Navarro M, et al. Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study. *Colorectal Dis*. 2013;15(4):414-422.
32. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting. *Cancer*. 2012;118(3):628-638.
33. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th édition. ; 2017
34. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol* 2017; 30, 1299-1311.
35. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15(7):788-797.
36. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol*. 2015;28(6):872-879.
37. Mou S, Soetikno R, Shimoda T, Rouse R, Kaltenbach T. Pathologic predictive factors for lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc*. 2013; 27(8):2692-2703.
38. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Ieni A, Branca G, Tuccari G. Histologic prognostic markers in stage IIA colorectal cancer: a comparative study. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(3):314-320.
39. Horcic M, Koelzer VH, Karamitopoulou E, et al. Tumor budding score based on 10 high- power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer. *Hum Pathol*. 2013;44(5):697-705.
40. Okuyama T, Nakamura T, Yamaguchi M. Budding is useful to select highrisk patients in stage II well-differentiated or moderately differentiated colon



- adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10):1400-1406.
41. H Dawson, R Kirsch, D Messenger, et al, A Review of Current Challenges in Colorectal Cancer Reporting, *Archives of Pathology & Laboratory Medicine In-Press* (2019)
 42. Parfitt JR, Driman DK. The total mesorectal excision specimen for rectal cancer: a review of its pathological assessment. *J Clin Pathol*. 2007;60(8):849- 855.
 43. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73(11):2680-2686.
 44. S H Kim, H J Chang, D Y Kim, J W Park, What Is the Ideal Tumor Regression Grading System in Rectal Cancer Patients after Preoperative Chemoradiotherapy?
 45. Lee S, Hofmann LJ, Davis KG, Waddell BE. Lymph node evaluation of colon cancer and its association with improved staging and survival in the Department of Defense Health Care System. *Ann Surg Oncol* 2009;16(11):3080-3086
 46. Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10(1):65- 71
 47. Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(10):1851-1857
 48. Bateman AC, Jaynes E, Bateman AR. Rectal cancer staging post neoadjuvant therapy – how should the changes be assessed? *Histopathology* 2009;54(6):713-721.
 49. Bujanda L, Cosme A, Gil I, Arenas-Mirave JI. Malignant colorectal polyps. *World J Gastroenterol*. 2010 Jul 7;16(25):3103-11.
 50. M-D Diebold, Polypes colo-rectaux transformés: évaluation du risque évolutif , *Bulletin de l'académie internationale de pathologie* n° 53; 2011
 51. Popat S, Hubner R, Houlston RS (2005) Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 23: 609-618 (2005).
 52. Vilar E, Gruber B (2010) Microsatellite instability in colorectal cancer – the stable evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 7: 153-162
 53. Samowitz, W. S. et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 10, 917-923 (2001).
 54. Sinicrope, F. A. et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* 131, 729-737 (2006).
 55. Roth, A. D. et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors

- in stage II/III colon cancer. *J. Natl. Cancer Inst*. 104, 1635-1646 (2012)
56. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, LaurentPuig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349(3):247-257
 57. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, Jewell SD, Mayer RJ, Goldberg RM, Saltz LB, Warren RS, Redston M. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1814-1821.
 58. Westra JL, Schaapveld M, Hollema H, de Boer JP, Kraak MM, de Jong D, ter Elst A, Mulder NH, Buys CH, Hofstra RM, Plukker JT. Determination of TP53 mutation is more relevant than microsatellite instability status for the prediction of disease-free survival in adjuvant-treated stage III colon cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5635-5643.
 59. Washington MK, Colorectal carcinoma: selected issues in pathologic examination and staging and determination of prognostic factors. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Oct;132(10):1600-7
 60. Umar, A. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Natl. Cancer Inst*. 96, 261-268(2004).
 61. F. Giardiello, J I. Allen , J E. Axilbund, R Boland, Guidelines on Genetic Evaluation and Management of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1159-1179
 62. N Wong, D Gonzalez, M Salto-Tellez, R Butler, RAS testing of colorectal carcinoma—a guidance document from the Association of Clinical Pathologists Molecular Pathology and Diagnostics Group, *J Clin Pathol*, 2014;67:751-757
 63. Laurenty, A.-P., Selves, J., Guimbaud, R. & Vidéo, P. D. Biomarqueurs des cancers colorectaux utiles en pratique clinique. *Hépatogastro Oncol. Dig.* 22, 217-227 (2015).
 64. NCCN Guidelines, Colon Cancer, Version 2.2018
 65. Thiel, A. & Ristimäki, A. Toward a Molecular Classification of Colorectal Cancer: The Role of BRAF. *Front. Oncol.* 3, 281 (2013).
 66. S Ardekani, G, Tan, L, Saeedi, A et Li, G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 7, e47054 (2012)
 67. Clancy C, Burke JP, Kalady MF, Coffey JC. BRAF mutation is associated with distinct clinicopathological characteristics in colorectal cancer: a systematic



- review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2013;15(12):e711-718
68. Beets-Tan RGH. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *Eur Radiol*. 2018 Apr;28(4):1465- 1475.
69. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 254-265 [PMID: 19018597 DOI:10.1245/s10434-008-0231-5]
70. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JB, Choudhary A, Antillon MR. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1221-1229 [PMID: 19517233 DOI: 10.1007/s10620-009-0862-9]
71. Roseau, G., et al. «Place de l'écho-endoscopie rectale dans l'exploration pré-thérapeutique des tumeurs villeuses.» *Gastroentérologie clinique et biologique* 16.10 (1992): 787-790.
72. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, Zwinderman AH, Bossuyt PM, Stoker J. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging-a meta-analysis. *Radiology*. 2004; 232: 773-783.
73. Marone P, de Bellis M, D'Angelo V, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the loco- regional staging of patients with rectal cancer. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2015; 7:688-701.
74. Savides TJ, Master SS. EUS in rectal cancer. *GastrointestEndosc*2002; 56: S12-S18 [PMID: 12297742]
75. Samee A, Selvasekar CR. Current trends in staging rectal cancer. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 828-834 [PMID: 21412492 DOI:10.3748/wjg.v17.i7.828]
76. Harewood GC. Assessment of clinical impact of endoscopic ultrasound on rectal cancer. *Am JGastroenterol* 2004; 99:623-627?
77. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 Mar 1; 136(5):E359- 86.
78. Iversen LH, Green A, Ingeholm P, Osterlind K, Gogenur I. Improved survival of colorectal cancer in Denmark during 2001-2012 - The efforts of several national initiatives. *Acta Oncol* 2016 Jun; 55 Suppl 2:10-23.
79. Survival effect of implementing national treatment strategies for curatively resected colonic and rectal cancer. *Br J Surg* 2011 May; 98(5):716-723.
80. A randomized trial of intensive versus minimal surveillance of patients with resected Dukes B2-C colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2016 Feb; 27(2):274-280.
81. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et a. Effect of more vs less frequent follow-up

- testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(20):2095-2103.
82. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Nov 24; 11:CD002200.
83. Veritas Health Innovation. Covidence systematic review software, Veritas Health Innovation. [Internet] 2017; Available from: <http://www.covidence.org>.
84. OCEBM Levels of Evidence Working Group. Oxford Centre for Evidence-based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). [Internet] 2017; Available from: <http://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
85. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II : advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010 Dec 14; 182(18):E839-42.
86. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Rektumkarzinom. [Internet] 2017; Available from: <http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/solide-tumore/rektumkarzinom.html>.
87. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H, et al. Kolonkarzinom. [Internet] 2017; Available from: <http://www.oegho.at/onkopedia-leitlinien/solide-tumore/kolonkarzinom.html>.
88. Peeters M, Leroy M, Robays J, Veereman G, Bielen D, Ceelen W, et al. Colon Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg* 2014.
89. Penninx S, Roels S, Leonard D, Laurent S, Decaestecker J, De Vleeschouwer C, et al. Kwaliteit van rectale kankerzorg - Fase 1 - Een praktijkrichtlijn voor rectale kanker. *Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg* 2007.
90. Sundhedsstyrelsen. Opfølgingsprogram for tyk- og tarmkræft. [Internet] 2015; Available from : <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/-/media/95F5F42112AF4463A509D6858DDDAD52.ashx>
91. Landelijke werkgroep Gastro Intestinale Tumoren. Colorectal carcinoma. Landelijke richtlijn, Versie 3.0. 2014.
92. Collège de la Haute Autorité de Santé. Guide - Affection De Longue Durée. Cancer colorectal Adénocarcinome. 2012.
93. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom. Langversion 2.0. 2017.
94. Xynos E, Tekkis P, Gouvas N, Vini L, Chrysou E, Tzardi M, et al. Clinical practice guidelines for the surgical treatment of rectal cancer: a consensus statement of the Hellenic Society of Medical Oncologists (HeSMO). *Ann Gastroenterol* 2016



- Apr- Jun;29(2):103-126.
95. Xynos E, Gouvas N, Triantopoulou C, Tekkis P, Vini L, Tzardi M, et al. Clinical practice guidelines for the surgical management of colon cancer: a consensus statement of the Hellenic and Cypriot Colorectal Cancer Study Group by the HeSMO. *Ann Gastroenterol* 2016 Jan-Mar;29(1):3-17.
 96. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, Wong RK, Nugent PA, Mysliwiec PA, Schindler WR. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med*. 2003;349:2191- 2200.
 97. Atkin W, Halligan S. Computed tomographic colonography for colorectal cancer diagnosis - Authors' reply. *Lancet*. 2013;382:125.
 98. Vogl TJ, Schmiegel W, Pox C, Pereira PL, Brambs HJ, Lux P, Fischer S. S3 guideline-- Diagnosis and treatment of colorectal carcinoma: relevance for radiologic imaging and interventions. *Rofo*. 2013; 185:699-708.
 99. Riley TR, III. How of tendoes ultra sound marking change the liverbiopsysite? *Am J Gastroenterol*1999; 94:3320-3322.
 100. Jennings SG, Winer - Muram HT, Tarver RD, Farber MO. Lungtu morgrowth : assessment with CT - comparison of diameter and cross-sectional area with volume measurements. *Radiology*2004; 231: 866-871.
 101. Erconlani G, Grazi G, Ravioli M, Cescon M, Gardini A, Varottietal. Liver resection form 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
 102. Haute Autorité de Santé (HAS). Guide médecin : ALD n°30 : Cancer colorectal. July2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/guide_colon_version_web.pdf (guide ALD n° 30colon: février 2008) ;
 103. Tan PL, Chan CL, Moore NR. Radiological appearances in the pelvis following rectal cancer surgery. *Clin Radiol*2005;60:846-55.
 104. Even-Sapir E, Parag Y, Lerman H, et al. Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *Radiology*2004;232:815- 22.
 105. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2017 Mar;49(3):270-297. doi: 10.1055/s-0043-102569.
 106. Local excision after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: results of a multicenter phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum*. 2013 Dec;56(12):1349-56.
 107. Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, Baba H, Yoshinare K, Shiraishi J,

- Kitajima M. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jul-Aug;51(58):998-1000.
108. Suh JH, Han KS, Kim BC, Hong CW, Sohn DK, Chang HJ, Kim MJ, Park SC, Park JW, Choi HS, Oh JH. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer. *Endoscopy*. 2012 Jun;44(6):590-5. doi: 10.1055/s-0031-1291665. Epub 2012 May 25.
 109. Ahlenstiel G, Hourigan LF, Brown G, Zanati S, Williams SJ, Singh R, Moss A, Sonson R, Bourke MJ; Australian Colonic Endoscopic Mucosal Resection (ACE) Study Group. Actual endoscopic versus predicted surgical mortality for treatment of advanced mucosal neoplasia of the colon. *Gastrointest Endosc*. 2014 Oct;80(4):668-676. doi: 10.1016/j.gie.2014.04.015. Epub 2014 Jun 7.
 110. BoschSL, Teerenstra S, de Wilt JH, Cunning ham C, Nagtega all D. Predictingly mphnode metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions. *Endoscopy*. 2013 Oct;45(10):827-34. doi: 10.1055/s- 0033- 1344238. Epub 2013 Jul 24.
 111. Gornicki A, Richter P, Polkowski W et al. Anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy and full-thickness local excision of rectal cancer. *Eur J SurgOncol* 2014; 40: 723-730.
 112. Morino M, Risio M, Bach S et al. Early rectal cancer: the European Association for EndoscopicSurgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* 2015; 29: 755- 773.
 113. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R et al. Avoiding radical surgeryim- proves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstratingcomplete clinical responseafterneoadjuvanttherapy: results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 159-171
 114. Kim JW, Jeong JB, Lee KL et al. Comparison of clinical outcomes between endoscopic and radiologic placement of self-expandable metal stent in patients with malignant colorectal obstruction. *Korean J Gastroenterol* 2013; 61: 22-29
 115. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T et al. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2051-2057
 116. de Gregorio MA, Laborda A, Tejero E et al. Ten-year retrospective study of treatment of malignant colonic obstructions with self-expandable stents. *J Vasc Interv Radiol* 2011; 22: 870-878
 117. Lee JH, Yoon JY, Park SJ et al. The learning curve for colorectal stent insertion for the treatment of malignant colorectal obstruction. *Gut Liver* 2012; 6: 328-333
 118. Williams D, Law R, Pullyblank AM. Colorectal stenting in malignant large bowel obstruction: the learning curve. *Int J Surg Oncol* 2011: DOI 10.1155/2011/917848 doi



119. Zhang Y, Shi J, Shi B et al. Comparison of efficacy between uncovered and covered self- expanding metallic stents in malignant large bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2012; 14: e367-374
120. Yang Z, Wu Q, Wang F et al. A systematic review and meta-analysis of randomized trials and prospective studies comparing covered and bare self-expandable metal stents for the treatment of malignant obstruction in the digestive tract. *Int J Med Sci* 2013; 10: 825-835
121. Song HY, Kim JH, Kim KR et al. Malignant rectal obstruction within 5 cm of the anal verge: is there a role for expandable metallic stent placement? *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 713-720
122. Huang X, Lv B, Zhang S et al. Preoperative colonic stents versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 584-591.
123. Liang TW, Sun Y, Wei YC et al. Palliative treatment of malignant colorectal obstruction caused by advanced malignancy: a self-expanding metallic stent or surgery? A system review and meta-analysis *Surg Today* 2014; 44: 22-33
124. Zhao XD, Cai BB, Cao RS et al. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5565-5574
125. van Halsema EE, van Hooft JE, Small AJ et al. Perforation in colorectal stenting: a meta- analysis and a search for risk factors. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 970-982 e7
126. International consensus guide line son Clinical Target Volume délinéation in rectal cancer, Vincenzo Valentini, *Radiotherapy and Oncology* 120 (2016) 195-201
127. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the 'wait and see' approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemoradiation. *Br J Surg* 2012; 99: 897- 909.
128. Martens MH, Maas M, Heijnen LA et al. Long-term outcome of an organ preservation program after neoadjuvant treatment for rectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2016; 108: pii: djw171
129. Long - term out comes of clinical complete responder safterneo adjuvant tre at ment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWDD): an international multicentre registry study, *Lancet* 2018; 391: 2537-45
130. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215- 1223.
131. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ et al. Randomized trial of short- course

- radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans- Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 31: 3827-3833.
132. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D et al. Optimal fractionation of pre-operative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 336-346
133. Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A et al. Long-course oxaliplatin - based pre - operative chemoradiation versus 5 x 5Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol* 2016; 27: 834-842.
134. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687-3694
135. Multicenter Randomized Phase II Clinical Trial Comparing Neo adjuvant Oxaliplatin, Capecitabine, and Preoperative Radiotherapy With or Without Cetuximab Followed by Total Mesorectal Excision in Patients With High-Risk Rectal Cancer (EXPERT-C) Alice Dewdney, VOLUME 30 NUMBER 14, MAY 10 2012
136. Neo adjuvant chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with wild-type KRAS, locally advanced rectal cancer (LARC): a randomized, multicenter, phase II trial SAKK 41/07 D. Helbling I, *Annals of Oncology* 00: 1-8, 2012
137. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW et al. Capecitabine and oxali- platin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: sur- gical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1927- 1934.
138. Hofheinz RD, Wenz F, Post S et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a random- ized, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-588.
139. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up† R. Glynne-Jones¹, L. Wyrwicz², E. Tiret^{3,4}, G. Brown⁵, C. Ro del⁶, A. Cervantes⁷ & D. Arnold⁸, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*, *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4): iv22-iv40, 2017
140. Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. Preoperative versus postoper- ative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
141. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiother- apy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, rando- mised trial. *Lancet* 2009; 373: 811-820



142. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 34-43.
143. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeon and predict outcomes in rectal cancer surgery, Kevin F. Birbeck, MB, ChB, Christopher P. Macklin, FRCS, Nicholas J. Tiffin, MB, BCh, Wendy Parsons, MPH, BSc, Michael F. Dixon, MD, FRCPath, Nicholas P. Mapstone, MRCPath, Cedric R. Abbott, FRCPath, Nigel Scott, MD, MRCPath, Paul J. Finan, MD, FRCS, David Johnston, MD, FRCS, Philip Quirke, PhD, FRCPath, *Ann. Surg.* April 2002
144. Guren MG, Undseth C, Rekstad BL et al. Reirradiation of locally recurrent rectal cancer: a systematic review. *Radiother Oncol* 2014; 113: 151-157.
145. Alberda WJ, Haberkorn BC, Morshuis WG et al. Response to chemotherapy in patients with recurrent rectal cancer in previously irradiated area. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 1075-1080.
146. Bishop AJ, Gupta S, Cunningham MG et al. Interstitial brachytherapy for the treatment of locally recurrent anorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (Suppl 3): S596-S602.
147. Tyc-Szczepaniak D, Wyrwicz L, Kepka L et al. Palliative radiotherapy and chemotherapy instead of surgery in symptomatic rectal cancer with synchronous unresectable metastases: a phase II study. *Ann Oncol* 2013; 24: 2829-2834.
148. van Dijk TH, Tamas K, Beukema JC et al. Evaluation of short-course radiotherapy followed by neoadjuvant bevacizumab, oxaliplatin and subsequent radical surgical treatment in primary stage IV rectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1762-1769.
149. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
150. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198-204.
151. Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study) *European Journal of Cancer Supplements*, Vol. 7, No 3, September 2009.
152. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines : Colon cancer Version 2.2018
153. R. Labianca, B. Nordlinger, G. D. Beretta, S. Mosconi, M. Mandalà, A. Cervantes & D. Arnold on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 (Supplement 6): vi64-vi72, 2013

154. Bachet JB, Rougier P, Gramont AD, André T. Rectal cancer and adjuvant chemotherapy: which conclusions ? *Bull Cancer* 2010;97:107-22.
155. Petersen SH et al. *Cochrane Data Base Sys Rev* 2012; 3 : CD0040078.
156. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-2029.
157. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, Souglakos J, Shi Q, Kerr R, Labianca R, Meyerhardt JA, Vernerey D, Yamanaka T, Boukovinas I, Meyers JP, Renfro LA, Niedzwiecki D, Watanabe T, Torri V, Saunders M, Sargent DJ, Andre T, Iveson T. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *NEngl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1177-1188
158. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (12):2006-12.
159. 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.
160. Tournigand C, Andre 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. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-37.
161. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
162. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:905- 14.
163. Fuchs C, 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. *J Clin Oncol* 2007;25:4779-86.
164. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, François E, Boucher E, Chauffert B, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (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) (abstract). *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl15S): 4086a
165. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9



166. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
167. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37.
168. Cetuximab mono- therapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-45.
169. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-2319.
170. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemo- therapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–17.
171. Douillard JY, Siena S. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab (pmab) with FOLFOX4 for first 2011 line metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2011; 29: abstr 3510.
172. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, André T, Chan E, Lordick F, Punt CJ, Strickland AH, Wilson G, Ciuleanu TE, Roman L, Van Cutsem E, Tzekova V, Collins S, Oliner KS, Rong A, Gansert J. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4706-13.
173. Van Cutsem E, 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. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64
174. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J Clin Oncol* 2012
175. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:499–508. doi: 10.1016/S1470- 2045(15)70127-0.
176. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hiescher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung

- A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1065-75.
177. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5FU/Leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/Leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32: LBA3
178. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017 Jan;70:87-98.
179. Loupakis F, Hurwitz HI, Saltz L, Arnold D, Grothey A, Nguyen QL, Osborne S, Talbot J, Srock S, Lenz HJ. Impact of primary tumour location on efficacy of bevacizumab plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2018 Dec;119(12):1451-1455. doi: 10.1038/s41416-018-0304-6. Epub 2018 Nov 29.
180. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S et al. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bévacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2015 ; 14:72-80
181. Hiret S et al. Bévacizumab or cétuximab plus chemotherapy after progression with bévacizumab plus chemotherapy in patients with wtKRAS metastatic colorectal cancer: A randomized phase II study (Prodige 18 – Accord 22). *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): abstr 3514
182. Senellart H, Hiret S, Guerin-Meyer V, Bennouna J. Use of maintenance therapy and complete discontinuation for therapeutic management of non-resectable metastatic colorectal cancer.. *Bull Cancer*. 2014 Jun;101(6):619-25.
183. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al: First-line FOLFOX plus panitumumab followed by 5-FU/LV plus panitumumab or single-agent panitumumab as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The VALENTINO study. 2018 ASCO Annual Meeting. Abstract 3505. Presented June 5, 2018.
184. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
185. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prene H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 14;372(20):1909-19



186. Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer:2015
187. Prasad, V. Kaestner, S. Mailankody, Cancer drugs approved based on biomarkers and not tumor type—FDA approval of pembrolizumab for mismatch repair-deficient solid cancers, *JAMA Oncol.* 4 (2018) 157-158.
188. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 Sep 28 ; 62:195-201
189. 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. *J Clin Oncol* 2007;25:1670-6.
190. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015 Oct;16(13):1306-15. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9. Epub 2015 Aug 31.
191. 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. *Lancet* 2008;371:1007-16
192. Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colorectaux. Recommandations pour la pratique clinique. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27, HS2:B14- B15.
193. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer - related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003;14:511-519.
194. Heiss MM, Tarabichi A, Delanoff C, et al. Perisurgical erythropoietin application in anemic patients with colorectal cancer: A double blind randomized study. *Surgery* 1996;119:523-527.
195. Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, et al. EORTC guide lines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258-270.
196. Bucher P, Mermillod B, Gervaz P, et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a meta-analysis. *Arch Surg* 2004;139:1359-1364; discussion 1365.
197. Slim K, Vicaut E, Launay-Savary MV, et al. Updated systematic review and

- meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery. *Ann Surg* 2009;249:203-209.
198. Kim EK, Sheetz KH, Bonn J, et al. A statewide colectomy experience: the role of full bowel preparation in preventing surgical site infection. *Ann Surg.* 2014;259:310-314.
199. Keenan JE, Speicher PJ, Thacker JK, Walter M, Kuchibhatla M, Mantyh CR. The preventive surgical site infection bundle in colorectal surgery: an effective approach to surgical site infection reduction and health care cost savings. *JAMA Surg.* 2014;149:1045-1052.
200. Delaney CP, Zutshi M, Senagore AJ, et al. Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 200;46:851-859.
201. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-1928.
202. Bai HL, Chen B, Zhou Y, et al. Five-year long-term outcomes of laparoscopic surgery for colon cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16:4992-4997.
203. Wu Z, Zhang S, Aung LH, et al. Lymph node harvested in laparoscopic versus open colorectal cancer approaches: a metaanalysis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012;22:5-11.
204. Clinical outcomes of surgical therapy study group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-2059.
205. Weeks JC, Nelson H, Gelber S, et al. Short-term quality-of-life outcomes following laparoscopic-assisted colectomy vs open colectomy for colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2002;287:321-328.
206. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-1726.
207. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25:3061-3068.
208. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, et al. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6:477-484.
209. Franklin ME, Jr., Rosenthal D, Abrego-Medina D, et al. Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results. *Dis Colon Rectum* 1996;39(10 Suppl):S35-S46.



210. Milsom JW, Bohm B, Hammer hofer KA, et al. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998;187:46-54; discussion 54-55.
211. Rosin D, Zmora O, Hoff man A, et al. Low incidence of adhesion related bowel obstruction after laparoscopic colorectal surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007;17:604-607.
212. Laurent C, Leblanc F, Bretagnol F, et al. Long-term wound advantages of the laparoscopic approach in rectal cancer. *Br J Surg* 2008;95:903-908.
213. Yamamoto S, Fujita S, Ishiguro S, et al. Wound infection after a laparoscopic resection for colorectal cancer. *Surg Today* 2008;38:618-622.
214. Aarts MA, Okrainec A, Glicksman A, et al. Adoption of enhanced recovery after surgery (ERAS) strategies for colorectal surgery at academic teaching hospitals and impact on total length of hospital stay. *Surg Endosc* 2012;26:442-450.
215. Wind J, Hofl and J, Preckel B, et al. Perioperative strategy in colonic surgery; Laparoscopy and/or Fast track multimodal management versus standard care (LAFATrial). *BMC Surg* 2006;6:16.
216. Kuhry E, Bonjer HJ, Haglind E, et al. Impact of hospital case volume on short-term outcome after laparoscopic operation for colonic cancer. *Surg Endosc* 2005;19:687-692.
217. Tekkis PP, Senagore AJ, Delaney CP, et al. Evaluation of the learning curve in laparoscopic colorectal surgery: comparison of right-sided and left-sided resections. *Ann Surg* 2005;242:83-91.
218. Cohen AM. Surgical considerations in patients with cancer of the colon and rectum. *Semin Oncol* 1991;18:381-387.
219. West NP, Hohenberger W, Weber K, et al. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol* 2010;28:272-278.
220. Tan KY, Kawamura YJ, Mizokami K, et al. Distribution of the first metastatic lymph node in colon cancer and its clinical significance. *Colorectal Dis* 2010;12:44-47.
221. Toyota S, Ohta H, Anazawa S. Rationale for extent of lymph node dissection for right colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:705-711.
222. J, Okuno K, Yasutomi M, et al. Optimal ligation level of the primary feeding artery and bowel resection margin in colon cancer surgery: the influence of the site of the primary feeding artery. *Dis Colon Rectum* 2005;48:2232-7.
223. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation-technical notes and outcome. *Colorectal Dis* 2009;11:354-364; discussion 364-365.
224. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond.

- CA Cancer J Clin 2004;54:295-308.
225. Joseph NE, Sigurdson ER, Hanlon AL, et al. Accuracy of determining nodal negativity in colorectal cancer on the basis of the number of nodes retrieved on resection. *Ann Surg Oncol* 2003;10:213-218.
226. Mann B, Kleinschmidt S, Stremmel W. Prospective study of hand-sutured anastomosis after colorectal resection. *Br J Surg* 1996;83:29-31.
227. Sajid MS, Siddiqui MR, Baig MK. Single layer versus double layer uterine anastomosis of the gastrointestinal tract. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005477.
228. Fox Trot Collaborative Group. (2012) Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1152-60.
229. Hughes ES, McDermott FT, Polglase AL, et al. Tumor recurrence in the abdominal wall scar tissue after large-bowel cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1983;26:571-2.
230. Gastinger I, Marusch F, Koch A, et al. Hartmann's procedure indication in colorectal carcinoma. *Chirurg* 2004;75:1191-1196.
231. Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, et al. Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction. *Surg Today* 2005;35:275-281.
232. Meisner S, Hensler M, Knop FK, et al. Self-expanding metal stents for colonic obstruction: experiences from 104 procedures in a single center. *Dis Colon Rectum* 2004;47:444-450.
233. Syn WK, Patel M, Ahmed MM. Metallic stents in large bowel obstruction: experience in a District General Hospital. *Colorectal Dis* 2005;7:22-26.
234. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD007378.
235. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A, et al. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. Endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res* 2004;24:265-268.
236. Box JC, Rodriguez-Bigas MA, Weber TK, et al. Clinical implications of multiple colorectal carcinomas in hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1999;42:717-721.
237. Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Pekka-Mecklin J, et al. Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997;225:202-207.
238. Harris GJ, Church JM, Senagore AJ, et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1029-1034.
239. Willett C, Tepper JE, Cohen A, et al. Local failure following curative resection of



- colonic adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1984;10:645-651.
240. Delaney CP, Zutshi M, Senagore AJ, et al. Prospective, randomized, controlled trial between a pathway of controlled rehabilitation with early ambulation and diet and traditional postoperative care after laparotomy and intestinal resection. *Dis Colon Rectum* 2003;46:851-859.
241. Schwenk W, Neudecker J, Raue W, et al. "Fast-track" rehabilitation after rectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis* 2006;21:547-553.
242. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23:5644-5650.
243. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-646.
244. Bujko K, Kepka L, Michalski W, et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio (chemo)therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiother Oncol* 2006;80:4-12.
245. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
246. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114-1123.
247. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg* 2012;99:918-928.
248. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2822-2832.
119. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-1726.
249. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-1726.
250. Ooi K, Gibbs P, Faragher I. Surgical oncology issues in locally advanced rectal cancer. *ANZ J Surg* 2011;81:790-796.
251. Aziz O, Constantinides V, Tekkis PP, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2006;13:413-424.
252. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Colorectal Dis*

- 2012;14:e277-296.
253. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G, et al. Laparoscopic or open surgery for the cancer of the middle and lower rectum short-term outcomes of a comparative non-randomised study. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:761-769.
254. Xiong B, Ma L, Zhang C. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for middle and low rectal cancer: a meta-analysis of results of randomized controlled trials. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012;22:674-684.
255. Hotta T, Yamaue H. Laparoscopic surgery for rectal cancer: review of published literature 2000-2009. *Surg Today* 2011;41:1583-1591.
256. Gouvas N, Tsiaoussis J, Pechlivanides G, et al. Quality of surgery for rectal carcinoma: comparison between open and laparoscopic approaches. *Am J Surg* 2009;198:702-708.
257. Kellokumpu IH, Kairaluoma MI, Nuorva KP, et al. Short- and long-term outcome following laparoscopic versus open resection for carcinoma of the rectum in the multimodal setting. *Dis Colon Rectum* 2012;55:854-863.
258. Fazio VW, Zutshi M, Remzi FH, Parc Y, Ruppert R, Fürst A, Celebrezze J Jr, Galanduk S, Orangio G, Hyman N, Bokey L, Tietze E, Kirchdorfer B, Medich D, Tietze M, Hull T, Hammel J. A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):481-8; discussion 488-90.
259. Siegel R, Cuesta MA, Targarona E, et al. Laparoscopic extraperitoneal rectal cancer surgery: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2011;25:2423-2440.
260. Cirocchi R, Trastulli S, Farinella E, et al. High versus low tie of the inferior mesenteric artery in colorectal cancer: a RCT is needed. *Surg Oncol* 2012;21:e111-123.
261. Rullier E. Transanal Mesorectal Excision: The New Challenge in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. 2015 Jul;58(7):621-2.
262. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616.
263. Heald RJ, Moran BJ, Brown G, et al. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. *Br J Surg* 2004;91:121-123.
264. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenburg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-357.
265. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study



- using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821- 828.
266. Umpleby HC, Fermor B, Symes MO, et al. Viability of exfoliated colorectal carcinoma cells. *Br J Surg* 1984;71:659-63.
267. Skipper D, Cooper AJ, Martson JE, et al. Ex foliated cells andi nvitro grow thin colorectal cancer. *Br J surg* 1987;74:1049-52.
268. Umpleby HC, Williamson RC. The efficacy of agents employed to prevent anastomotic recurrence in colorectal carcinoma. *Ann R Coll Surg Engl* 1984;66:192-4.
269. Docherty JG, McGregor JR, Purdie CA, et al. Efficacy of tumoricidal agents in vitro and in vivo. *Br J Surg* 1995;82:1050-2.
270. Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg* 2008;143:406-412.
271. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, et al. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy:role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999;86:1164-70.
272. Han JG, Wei GH, Gao ZG, et al. Intersphincteric resection with direct coloanal anastomosis for ultralow rectal cancer: the experience of People's Republic of China. *Dis Colon Rectum* 2009;52:950-957.
273. YamadaK,OgataS,SaikiY,etal.Long-termresultsofintersphinctericresectionfor low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1065-1071.
274. Rullier E. Transanal Mesorectal Excision: The New Challenge in Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum*.2015 Jul;58(7):621-2.
275. Huser N, Michalski CW, Erkan M, et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. *Ann Surg* 2008;248:52-60.
276. Tan WS, Tang CL, Shi L, et al. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *Br J Surg* 2009;96:462-472.
277. Chen J, Wang DR, Yu HF, et al. Defunctioning stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta- analysis of five recent studies. *Hepatogastroenterology* 2012;59:1828- 1831.
278. Pata G, D'Hoore A, Fieuws S, et al. Mortality risk analysis following routine vs selective defunctioning stoma formation after total mesorectal excision for rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;11:797-805.
279. van Westreenen HL, Visser A, Tanis PJ, et al. Morbidity related to defunctioning ileostomy closure after ileal pouch-anal anastomosis and low colonic anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:49-54.

280. Pahlman L, Bohe M, Cedermark B, et al. The Swedish rectal cancer registry. *Br J Surg* 2007;94:1285-1292.
281. den Dulk M, Putter H, Collette L, et al. The abdomino perineal resection it self associated with an adverse outcome: the European experience based on a pooled analysis of five European randomised clinical trials on rectal cancer. *Eur J Cancer* 2009;45:1175-1183.
282. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:470-476.
283. Shirouzu K, OgataY.Histopathologic tumor spread in very low rectal cancer treated with abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1887-1894.
284. Shihab OC, Brown G, Daniels IR, et al. Patients with low rectal cancer treated by abdominoperineal excision have worse tumors and higher involved margin rates compared with patients treated by anterior resection. *Dis Colon Rectum* 2010;53:53-56.
285. Stelzner S, Hellmich G, Schubert C, et al. Short-term outcome of extra-levator abdominoperineal excision for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:919-925.
286. Mauvais F, Sabbagh C, Brehant O, et al. The current abdomin operineal resection: oncological problems and surgical modifications for low rectal cancer. *J Visc Surg* 2011; 148: e85-e93.
287. West NP, Anderin C, Smith KJ, et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2010;97:588-599.
288. Asplund D, Haglind E, Angenete E. Outcome of extralevator abdominoperineal excision compared with standard surgery: results from a single centre. *Colorectal Dis* 2012;14:1191-1196.
289. Krishna A, Rickard MJ, Keshava A, et al. A comparison of published rates of resection margin involvement and intra-operative perforation between standard and 'cylindrical' abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:57-65.
290. Messenger DE, Cohen Z, Kirsch R, et al. Favorable pathologic and long-term outcomes from the conventional approach to abdominoperineal resection. *Dis Colon Rectum* 2011;54:793-802.
291. Holm T, Ljung A, Haggmark T, et al. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg* 2007;94:232- 238.
292. Vaughan-Shaw PG, Cheung T, Knight JS, et al. A prospective case-control study of extralevator abdominoperineal excision (ELAPE) of the rectum versus



- conventional laparoscopic and open abdominoperineal excision: comparative analysis of short-term outcomes and quality of life. *Tech Coloproctol* 2012;16:355- 362.
293. Bhangu A, Ali SM, Cunningham D, et al. Comparison of long-term survival outcome of operative vs nonoperative management of recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2013;15:156-163.
294. Christensen HK, Nerstrom P, Tei T, et al. Perineal repair after extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2011;54:711-717.
295. Georgiou P, Tan E, Gouvas N, et al. Extended lymphadenectomy versus conventional surgery for rectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009;10:1053-1062.
296. Harji DP, Griffiths B, McArthur DR, et al. Current UK management of locally recurrent rectal cancer. *Colorectal Dis* 2012;14:1479-1482.
297. Liska D, Weiser MR. Optimal surgical treatment of locally advanced low rectal cancer. *Minerva Chir* 2010;65:181-196.
298. Bhangu A, Brown G, Nicholls RJ, et al. Survival outcome of local excision versus radical resection of colon or rectal carcinoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) population-based study. *Ann Surg* 2013;258:563-569; discussion 569-571.
299. Maeda K, Koide Y, Katsuno H. When is local excision appropriate for “early” rectal cancer? *Surg Today* 2014;44:2000-2014.
300. Carrara A, Mangiola D, Pertile R, et al. Analysis of risk factors for lymph nodal involvement in early stages of rectal cancer: when can local excision be considered an appropriate treatment? Systematic review and meta-analysis of the literature. *Int J Surg Oncol* 2012;2012:438450.
301. You YN. Local excision: is it an adequate substitute for radical resection in T1/T2 patients? *Semin Radiat Oncol* 2011;21:178- 184.
302. Enriquez-Navascues JM, Borda N, Lizerazu A, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol* 2011;17:1674-1684.
303. Kido A, Koyama F, Akahane M, et al. Extent and contraindications for sacral amputation in patients with recurrent rectal cancer: a systematic literature review. *J Orthop Sci* 2011;16:286-290.
304. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 2011;253:890-899.
305. Francophone Federation of Digestive Tract Cancerology. [What can be done for patients with cancer of the digestive tract in 2003? Guidelines of the

- Francophone Federation of Digestive Tract Cancerology - Part I]. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 26, 1140-1164 (2002).
306. Thierry CONROY, G. de T. : C. et al. Recommandations pour la pratique clinique : Mise à jour 2003 des Standards, Options et Recommandations pour la chimiothérapie palliative de première ligne des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (rapport abrégé). *Bull. Cancer* 91, 759-768 (2004).
307. Conférence de consensus Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. (2008)
308. Zalinski, S. et al. Prise en charge des patients atteints de métastases hépatiques synchrones du cancer colorectal. Recommandations pour la Pratique Clinique. Recommandations de la Société française de chirurgie digestive (SFCD) et de l'association de chirurgie hépatobiliaire et de transplantation hépatique (ACHBT). Texte court. (2011).
309. Gallix, B. Quels sont les examens à réaliser dans le bilan d'extension pré-thérapeutique ? Critères de qualité et résultats attendus. (2008).
310. Ruers, T. J. M. et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J. Nucl. Med.* 50, 1036-1041 (2009).
311. Chambrier, C. & Sztark, F. Recommandations de bonnes pratiques cliniques sur la nutrition périopératoire. Actualisation 2010 de la conférence de consensus de 1994 sur la « Nutrition artificielle périopératoire en chirurgie programmée de l'adulte ». *J. Chir.* 149, 369-380 (2012).
312. Oken, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 5, 649-655 (1982).
313. Floriani, I. et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Magn. Reson. Imaging* 31, 19-31 (2010).
314. 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* 257, 674-684 (2010).
315. Petersen, R. K., Hess, S., Alavi, A. & Høilund-Carlsen, P. F. Clinical impact of FDG-PET/CT on colorectal cancer staging and treatment strategy. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 4, 471-482 (2014).
316. Maffione, A. M. et al. Diagnostic accuracy and impact on management of (18) F-FDG PET and PET/CT in colorectal liver metastasis: a meta-analysis and systematic review. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 42, 152-163 (2015).
317. Chiche, L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée ? (2008).
318. Peut-on rendre résécables des métastases hépatiques initialement non



- résécables? (2008).
319. Karoui, M. et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann. Surg.* 243, 1-7 (2006).
320. Chun, Y. S., Laurent, A., Maru, D. & Vauthey, J.-N. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol.* 10, 278-286 (2009).
321. Nakano, H. et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann. Surg.* 247, 118-124 (2008).
322. Gruenberger, B. et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 26, 1830-1835 (2008).
323. Okines, A. et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br. J. Cancer* 101, 1033-1038 (2009).
324. D'Angelica, M. et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann. Surg. Oncol.* 14, 759-765 (2007).
325. Tamandl, D. et al. Liver resection remains a safe procedure after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab: a case-controlled study. *Ann. Surg.* 252, 124-130 (2010).
326. Wicherts, D. A. et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. *Br. J. Surg.* 98, 399-407 (2011).
327. vander Pool, A.E.M. et al. Effect of bevacizumab on liver injury and complications after resection of colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 106, 892-897 (2012).
328. Jamdar, S., Jegatheeswaran, S., Bandara, A., Sheen, A. J. & Siriwardena, A. K. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases (*Br J Surg* 2010; 97: 240-250). *Br. J. Surg.* 97, 958; author reply 958 (2010).
329. Zorzi, D., Chun, Y. S., Madoff, D. C., Abdalla, E. K. & Vauthey, J.-N. Chemotherapy With Bevacizumab Does Not Affect Liver Regeneration After Portal Vein Embolization in the Treatment of Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology* 15, 2765- 2772 (2008).
330. Aussilhou, B. et al. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann. Surg. Oncol.* 16, 1553-1559 (2009).

331. Wildi, S. M. et al. Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J. Clin. Ultrasound* 36, 20-26 (2008).
332. D'Angelica, M. et al. The role of staging laparoscopy in hepatobiliary malignancy: prospective analysis of 401 cases. *Ann. Surg. Oncol.* 10, 183-189 (2003).
333. Chun, Y. S. et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J. Gastrointest. Surg.* 11, 1498-504; discussion 1504-5 (2007).
334. Wicherts, D. A. et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann. Surg.* 248, 994-1005 (2008).
335. Adam, R., Laurent, A., Azoulay, D., Castaing, D. & Bismuth, H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann. Surg.* 232, 777-785 (2000).
336. Zorzi, D. et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J. Gastrointest. Surg.* 10, 86-94 (2006).
337. Haas, R. J. de et al. R1 Resection by Necessity for Colorectal Liver Metastases. *Transactions of the ... Meeting of the American Surgical Association* 126, 269-280 (2008).
338. Ayav, A. et al. Results of major hepatectomy without vascular clamping using radiofrequency-assisted technique compared with total vascular exclusion. *Hepatogastroenterology* 54, 806-809 (2007).
339. Benoist, S. et al. Portal triad clamping (TC) or hepatic vascular exclusion (VE) for major liver resection after prolonged neoadjuvant chemotherapy? A case-matched study in 60 patients. *Surgery* 140, 396-403 (2006).
340. Rahbari, N. N. et al. Portal triad clamping versus vascular exclusion for vascular control during hepatic resection: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastrointest. Surg.* 13, 558-568 (2009).
341. Poon, R. T. P. Current techniques of liver transection. *HPB* 9, 166-173 (2007).
342. Benkabbou, A. et al. Laparoscopic liver resection: initial experience in a North-African single center. *Tunis. Med.* 93, 523-526 (2015).
343. Xie, S.-M. et al. Author Correction: Laparoscopic Versus Open Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis. *Sci. Rep.* 8, 6364 (2018).
344. Fretland, Å. A. et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann. Surg.* 267, 199-207 (2018).
345. Elias, D. et al. Simultaneous percutaneous right portal vein embolization and



- left liver tumor radiofrequency ablation prior to a major right hepatic resection for bilateral colorectal metastases. *Hepatogastroenterology* 51, 1788-1791 (2004).
346. Elias, D., Debaere, T., Roche, A., Bonvallot, S. & Lasser, P. Preoperative selective portal vein embolizations are an effective means of extending the indications of major hepatectomy in the normal and injured liver. *Hepatogastroenterology* 45, 170-177 (1998).
347. Elias, D., Ouellet, J.-F., de Baère, T., Lasser, P. & Roche, A. Preoperative selective portal vein embolization before hepatectomy for liver metastases: Long-term results and impact on survival. *Surgery* 131, 294-299 (2002).
348. Imamura, H. et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 29, 1099-1105 (1999).
349. Fujii, Y. et al. Changes in clinicopathological findings after portal vein embolization. *Hepatogastroenterology* 47, 1560-1563 (2000).
350. Werkgartner, G. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome (*Br J Surg* 2007; 94: 1386-1394). *British Journal of Surgery* 95, 398-398 (2008).
351. Benoist, S. et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J. Clin. Oncol.* 24, 3939-3945 (2006).
352. Elias, D. et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann. Surg. Oncol.* 14, 3188-3194 (2007).
353. Reddy, S. K. et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.* 14, 3481-3491 (2007).
354. Elias, D., Detroz, B., Lasser, P., Plaud, B. & Jerbi, G. Is simultaneous hepatectomy and intestinal anastomosis safe? *Am. J. Surg.* 169, 254-260 (1995).
355. Mentha, G. et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br. J. Surg.* 93, 872-878 (2006).
356. Rajakannu, M. et al. Is Cure Possible After Sequential Resection of Hepatic and Pulmonary Metastases From Colorectal Cancer? *Clin. Colorectal Cancer* 17, 41-49 (2018).
357. Sourrouille, I. et al. Long-term survival after hepatic and pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Journal of Surgical Oncology* 108, 220-224 (2013).
358. Nanji, S., Tsang, M. E., Wei, X. & Booth, C. M. Regional lymph node involvement in patients undergoing liver resection for colorectal cancer metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 43, 322-329 (2017).

359. Adam, R. et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J. Clin. Oncol.* 26, 3672-3680 (2008).
360. Liu, W. et al. The outcome of liver resection and lymphadenectomy for hilar lymph node involvement in colorectal cancer liver metastases. *Int. J. Colorectal Dis.* 29, 737-745 (2014).
361. Viganò, L. et al. Progression while Receiving Preoperative Chemotherapy Should Not Be an Absolute Contraindication to Liver Resection for Colorectal Metastases. *Annals of Surgical Oncology* 19, 2786-2796 (2012).
362. Villeneuve, P. J. & Sundaresan, R. S. Surgical management of colorectal lung metastasis. *Clin. Colon Rectal Surg.* 22, 233-241 (2009).
363. Bushati, M. et al. The current practice of cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal metastases: Results of a worldwide web-based survey of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *European Journal of Surgical Oncology* 44, 1942-1948 (2018).
364. Koumpa, F. S. et al. Colorectal Peritoneal Metastases: A Systematic Review of Current and Emerging Trends in Clinical and Translational Research. *Gastroenterology Research and Practice* 2019, 1-30 (2019).
365. Glehen, O. et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J. Clin. Oncol.* 22, 3284-3292 (2004).
366. Verwaal, V. J. et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 3737-3743 (2003).
367. Elias, D. et al. Complete Cytoreductive Surgery Plus Intraperitoneal Chemohyperthermia With Oxaliplatin for Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin. *Journal of Clinical Oncology* 27, 681-685 (2009).
368. Goéré, D. et al. The differential response to chemotherapy of ovarian metastases from colorectal carcinoma. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 34, 1335-1339 (2008).
369. Van Cutsem, E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 27, 1386-1422 (2016).
370. Kopetz, S. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 27, 3677-3683 (2009).
371. White, R. R. et al. Assessing the optimal duration of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 97, 601-604 (2008).



372. Brouquet, A. et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 145, 362–371 (2009).
373. Clancy, C., Burke, J. P., Barry, M., Kalady, M. F. & Calvin Coffey, J. A meta-analysis to determine the effect of primary tumor resection for stage IV colorectal cancer with unresectable metastases on patient survival. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 3900–3908 (2014).
374. Cirocchi, R. et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD008997 (2012).
375. Kemeny, N. E. et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J. Clin. Oncol.* 24, 1395–1403 (2006).
376. Mocellin, S., Pasquali, S. & Nitti, D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD007823 (2009).
377. Goéré, D. et al. Adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases in patients at high risk of hepatic recurrence: a comparative study between hepatic arterial infusion of oxaliplatin and modern systemic chemotherapy. *Ann. Surg.* 257, 114–120 (2013).
378. Fiorentini, G. et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res.* 32, 1387–1395 (2012).
379. Kemeny, N. E. et al. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 27, 3465–3471 (2009).
380. Boige, V. et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann. Surg. Oncol.* 15, 219–226 (2008).
381. Lévi, F. A. et al. Conversion to resection of liver metastases from colorectal cancer with hepatic artery infusion of combined chemotherapy and systemic cetuximab in multicenter trial OPTILIV. *Ann. Oncol.* 27, 267–274 (2016).
382. Gillams, A. et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. *European Radiology* 25, 3438–3454 (2015).
383. Evrard, S. et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. *British Journal of Surgery* 99, 558–565 (2012).

384. Chua, T. C., Liauw, W., Chu, F. & Morris, D. L. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol.* 107, 211–216 (2013).
385. Cirocchi, R. et al. Radiofrequency ablation in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2012). doi:10.1002/14651858.cd006317.pub3
386. Ruers, T. et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 109, (2017).
387. Clancy C, Burke JP, Albert MR, O’Connell PR, Winter DC. Transanal endoscopic microsurgery versus standard transanal excision for the removal of rectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum.* 2015;58(2):254–61. doi:10.1097/DCR.0000000000000309.
388. Lu JY, Lin GL, Qiu HZ, Xiao Y, Wu B, Zhou JL. Comparison of transanal endoscopic microsurgery and total mesorectal excision in the treatment of T1 rectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0141427. doi:10.1371/journal.pone.0141427.
389. Sajid MS, Farag S, Leung P, Sains P, Miles WF, Baig MK. Systematic review and meta-analysis of published trials comparing the effectiveness of transanal endoscopic microsurgery and radical resection in the management of early rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2014;16(1):2–14. doi:10.1111/codi.12474.
390. Stornes T, Wibe A, Nesbakken A, Myklebust TA, Endreseth BH. National early rectal cancer treatment revisited. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(7):623–9. doi:10.1097/DCR.0000000000000591.
391. Junginger T, Goenner U, Hitzler M, Trinh TT, Heintz A, Wollschlaeger D, et al. Long-term oncologic outcome after transanal endoscopic microsurgery for rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2016;59(1):8–15 PMID: 26651106
392. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(15):1537–46. doi
393. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G et al. Randomized clinical trial of 60. endoluminal core regional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *Br J Surg* 2012; 99: 1211–1218.
394. Bujko K, Richter P, Smith FM et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical re-operation for poor responders: a prospective multicentre study. *Radiother Oncol* 2013; 106: 198–205.
395. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision



- (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1537-1546.
396. Gornicki A, Richter P, Polkowski W et al. Anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy and full-thickness local excision of rectal cancer. *Eur J SurgOncol* 2014; 40: 723-730.
397. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R et al. Avoiding radical surgeryim- proves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstratingcomplete clinical responseafterneoadjuvanttherapy: results of a decision-analytic model. *Dis Colon Rectum* 2015; 58: 159-171.
398. Van de Valk M. The International Watch and Wait database (IWWD) for rectal cancer: an update. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl 4S): abstr 521.
399. Bosset JF, CalaisG Mineur L, Maingon P, Stojanovic-Rundic S, Bensadoun RJ, et al. Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiotherapy in rectal cancer: ong-term results of the EORTC 22921 randomised study. *Lancet Oncol.* 2014;15:184-90.
400. Sainato A, CernuscoLunaNunzia V, Valentini V, De Paoli A, Maurizi ER, Lupattelli M, et al. No benefit of adjuvant Fluorouracil Leucovorin chemotherapy after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced cancer of the rectum (LARC): Long term results of a randomized trial (I-CNR-RT). *Radiother Oncol.* 2014;113(2):223-9.
401. Breugom AJ, van Gijn W, Muller EW, Berglund A, van den Broek CB, Fokstuen T, et al. Adjuvant chemotherapy for rectal cancer patients treated with preoperative (Chemo)radiotherapy and total mesorectal excision: a Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2015;26:696-701.
402. Glynne-Jones R, Counsell N, Quirke P, Mortensen N, Maraveyas A, Meadows HM, et al. Chronicle: results of a randomized phase III trial in locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation randomizing postoperative adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus control. *Ann Oncol.* 2014;25:1356-62.
403. Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1245-53.
404. Rodel C, Graeven U, Fietkau R, Hohenberger W, Hothorn T, Arnold D, et al. Oxaliplatin added to fluoruracil-based preoperatively chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO 04-study): final results of the multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:979-89
405. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. Randomized phase III study

- comparing preoperative radiotherapy with chemoradio therapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3687-3694
406. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L, et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastro enterology* 1994;106:899-906.
407. Liver Met Survey. International registry of patients operated for color ectal liver metastasis. <http://www.livermetsurvey.org> [accessed 2311.11].
408. René Adam, Aimery de Gramont, Joan Figueras. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews* 41 (2015) 729-741
409. Endoscopyand Cancer Com mittee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED), French Federation of Digestive Oncology (FFCD). Place of colorectal stents in therapeutic management of malignant large bowel obstructions. *Endoscopy* 2014;46:546-52.
410. National Institute for Health and Care Excellence. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg131/chapter/guidance> [accessed 17.11.14].
411. Bulow, S., et al. Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg.* 2003. 90(8): p. 974-80.
412. Enblad, P., et al. The risk of subsequent primary malignant diseases after cancers of the colon and rectum. A nationwide cohort study. *Cancer.* 1990. 65(9): p. 2091-100.
413. Bouvier A - M, Latournerie M, Jooste V, et al. The life long risk of metachronous colorectal cancer justifies long-term colonoscopic follow-up. *Eur J Cancer* 2008;44:522-7.
414. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, et al. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg.* 2006;93:1115- 22
415. Guyot F, Faivre J, Manfredi S, et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005;16:756-61.
416. Glover C, Douse P, Kane P, et al. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2002;45:476-84.
417. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. *Ann Intern Med* 1998;129:27-35.
418. Peuchot M, Libshitz HI. Pulmonary metastatic disease: radiologic-surgical correlation. *Radiology* 1987;164:719-22.
419. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-84.



420. Sobhanil, Baum gaertnerl, Gagnière C, et al. Surveillance des patients traités pour cancer colorectal à haut risque de récurrence : résultats d'un essai multicentrique contrôlé randomisé, avec un suivi de 3 ans. JFHOD CO.158 2017.
421. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps. *Gastroenterology* 2008;134:1570-95.
422. Levin TR, Corley DA, Jensen CD, Schottinger JE, Quinn VP, Zauber AG et al. Effects of Organized Colorectal Cancer Screening on Cancer Incidence and Mortality in a Large Community-Based Population *Gastroenterology*. 2018 Nov;155(5):1383-1391.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.017. Epub 2018 Jul 19.
423. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol* 2009;104:739-50.
424. Rex DK, Boland CR et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY* Volume 86, No. 1 : 2017
425. Registre des Cancers du grand Casablanca 2008-2012
426. Brenner H, Hoffmeister M, Stegmaier C, et al. Risk of progression of advanced adenomas to colorectal cancer by age and sex: estimates based on 840,149 screening colonoscopies. *Gut* 2007;56: 1585-9.
427. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1315-29.
428. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
429. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* 2012;366:687-96.
430. Lansdorp-Vogelaar L, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition - Introduction. *Endoscopy* 2012; 44 : SE15-SE30
431. Bénard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol* 2018 January 7; 24(1): 124-138
432. Brenner H, Tao S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer*. 2013 Sep;49(14):3049-54.

433. de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Meijer GA, van Ballegooijen M, van Roon AH et al. Immunochemical fecal occult blood testing is equally sensitive for proximal and distal advanced neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2012 Oct;107(10):1570-8.
434. Rabeneck L, Rumble RB, Thompson F, Mills M, Oleschuk C, Whibley A et al. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol*. 2012 Mar;26(3):131-47. Review.
435. van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, van Oijen MG, Fockens P, van Krieken HH, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):82-90.
436. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 May 8;375(9726):1624-33.
437. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, et al. Long-term colorectal cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Engl J Med* 2013;369:1095-105
438. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014;348:g2467
439. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á, COLONPREV Study Investigators. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23;366(8):697-706.
440. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2014 Apr 3;370(14):1287-97.
441. Lansdorp - Vogelaar L, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition - Introduction. *Endoscopy* 2012; 44 : SE15 - SE30
442. Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. J Natl Cancer Inst. 1999 Mar 3;91(5):434-7. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood.
443. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000 Nov 30;343(22):1603-7.
444. Rex DK, et al. Guide lines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society
445. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, et al. Incidence and patterns of recurrence



- after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*. 2006;93:1115- 22.
446. Samadder NJ, Curtin K, Wong J, et al. Epidemiology and familial risk of synchronous and metachronous colorectal cancer: a population-based study in Utah. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2078-84 e1-2.
447. Kahi CJ, Boland CR, Dominitz JA, et al. Colono scopy surveillance after colorectal cancer resection: recommendations of the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2016;83:489-98.
448. Rex DK, et al. Guide lines for colono scopy surveillance after cancer resection : a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2006;130(6):1865-71.
449. National Comprehensive Cancer Network. Colon cancer. Version 1.2017. Fort Washington: NCCN; 2016.
450. Société suisse de gastroentérologie, Dorta G, Mottet C. Suivi postpolypectomie colique et suivi des cancers colorectaux après opération curative. *SwissMedical Forum* 2016;16(7):164-7.
451. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988; 319:525-32. [PubMed: 2841597]
452. Ijspeert JE, Vermeulen L, Meijer GA, Dekker E. Serrated neoplasia-role in colorectal carcinogenesis and clinical implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12:401- 9. [PubMed: 25963511]
453. Atkin WS, Valori R, Kuipers EJ, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition-Colonoscopy surveillance following adenoma removal. *Endoscopy*. 2012 Sep; 44(Suppl 3):SE151-SE163. [PubMed: 23012119]
454. Lieberman DA, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance afterscreening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 2012;143(3):844-57.
455. Hassan C, Quintero E, Dumonceau JM, et al. Post - polypecto my colono scopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2013; 45:842-851. [PubMed: 24030244]
456. Société suisse de gastroentérologie, Dorta G, Mottet C. Suivi postpolypectomie colique et suivi des cancers colorectaux après opération curative. *SwissMedical Forum* 2016;16(7):164-7.
457. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 328:901-6. [PubMed: 8446136]
458. Kronborg O, Jørgensen OD, Fenger C, et al. Three randomized long-term

- surveillance trials in patients with sporadic colorectal adenomas. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41:737- 43. [PubMed: 16716975]
459. Choi et al. Low-Grade Dysplasia in Ulcerative Colitis: Risk Factors for Developing High-Grade Dysplasia or Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2015; 10:1461-71.
460. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
461. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1331-6.
462. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation.
463. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099-105; quiz 1340-1.
464. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1601-8.e1.
465. Feakins RM; British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013;66:1005-26.
466. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2405-11. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:265-73.e1.
467. Koutroubakis IE, Regueiro M, Schoen RE, et al. Multiyear patterns of serum inflammatory biomarkers and risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:100-5.
468. William T Clarke, Joseph D Feuerstein , et al. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: Practice guidelines and recent developments . *World J Gastroenterol* 2019 August 14; 25(30): 4148-4157
469. Lutgens MW, Vlegelaar FP, Schipper ME, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57: 1246-51.
470. Watanabe T, Ajioka Y, Mitsuyama K, et al. Comparison of targeted vs random biopsies for surveillance of ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *Gastroenterology* 2016;151:1122-30.
471. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guide lines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666-89.
472. Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, Roblin X, Bonnaud G, Hagege H, Hebuterne



- X. French national consensus clinical guidelines for the management of ulcerative colitis. *DigLiver Dis* 2016;48(7):726-33.
473. F. Magro et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 649-670
474. Société nationale française de gastro-entérologie. Conseil pratique. Suivi endoscopique des colites. Paris: SNFGE; 2014.
475. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148(3):639-51 e28.
476. Henrikson NB, Webber EM, Goddard KA, et al. Family history and the natural history of colorectal cancer: systematic review. *Genet Med* 2015;17:702-712.
477. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2992-3003.
478. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, et al. Measures of familial aggregation depend on definition of family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol* 2006;59:114-124.
479. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006;42:216-227.
480. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207-1222.
481. Lowery JT, Ahnen DJ, Schroy PC 3rd, et al. Understanding the contribution of family history to colorectal cancer risk and its clinical implications: a state-of-the-science review. *Cancer* 2016;122:2633-2645.
482. Leddin et al. Clinical Practice Guide line on Screening for Colorectal Cancer in Individuals With a Family History of Nonhereditary Colorectal Cancer or Adenoma: The Canadian Association of Gastroenterology Banff Consensus *Gastroenterology* 2018;155:1325-1347
483. American College of Gastroenterology, Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015;110(2):223-62; quiz 63
484. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/familial high risk assessment: colorectal. Version 1.2015. Fort Washington: NCCN; 2015.
485. Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J Hum Genet* 2004 ;



- 12 : 52 - 8 .
486. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 198 - 213
487. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 837 - 53 .
488. Guillem JG, Smith AJ, Culle J et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Curr Probl Surg* 1999 ; 36 : 217 - 323
489. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010 ; 138 : 2044 - 58 .
490. Vasen HF, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008 ; 57 : 704 - 13 .
491. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 444 - 51 .
492. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P et al. Incidence of hereditary non polyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening of the disease. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1481 - 7 .
493. Salovaara R, Loukkola A, Kristo P et al. Population-based molecular detection of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 182 : 193 - 200 .
494. <http://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-onGenetics/>
495. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G et al. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study of 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002 ; 45 : 1588 - 94 .
496. Win AK, Parry S, Parry B et al. Risk of metachronous colon cancer following surgery for rectal cancer in mismatch repair gene mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013 ; 20 : 1829 - 36.
497. Edelstein DL, Axilbund JE, Baxter M et al. Rapid development of colorectal neoplasia in patients with Lynch syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 340 - 3 .
498. Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2014;80:197-220.
499. Flossmann E, Rothwell PM. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer : Consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13
500. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4542-7



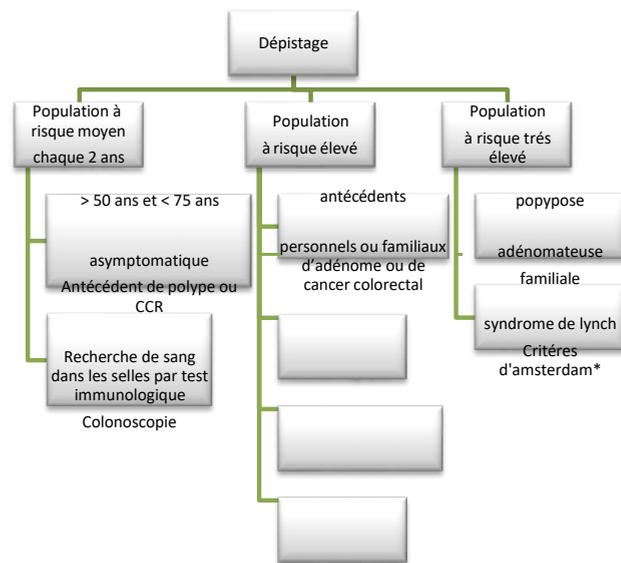
Annexe 1 : Liste non exhaustive des médicaments

MÉDICAMENTS	
DCI	Présentation et dosage
5 Fluoro-Uracile	Solution injectable prête à l'emploi à une concentration de 50 mg/mL.
Acide Folinique (Folinate de Calcium)	Solution injectable/pour perfusion à une concentration de 10mg/mL. Flacon(s) de 5, 10, 20, 35 mL.
Capécitabine	Comprimé à 150 mg. Comprimé à 500 mg.
Oxaliplatine	Solution pour perfusion à une concentration de 5 mg/mL ; Flacons de 50,100, et 2000 mg. Lyophilisat pour perfusion, concentration de 2.5 à 5 mg/mL.
Irinotécan	Solution pour perfusion à une concentration de 20 mg/mL ; Flacons de 40,100, et 300 mg.
Bevacizumab	Solution injectable ; Flacon de 100 mg/4 ml et 400 mg/16 ml.
Cetuximab	Solution prête à l'emploi. Flacons de 100 mg/ 20 ml et 500 mg / 100 ml.
Panitumumab	Solution prête à l'emploi. Flacons de 100 mg/5 ml et 400 mg/20 ml.
Aflibercept	Solution injectable ; Flacons de 100 mg/4 ml et 200 mg/ 8 ml.
PROTOCOLE	POSOLOGIES ET MODALITES D'ADMINISTRATION
Capécitabine	Capécitabine 1250 mg/m ² 2x/jour pendant 14jours (tous les 21 jours)

LV5FU2 simplifié	Acide folinique 400 mg/m ² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m ² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m ² en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours)
FOLFOX simplifié	Acide folinique 400 mg/m ² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m ² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m ² en perfusion continue de 46 h + Oxaliplatine 85mg/m ² (tous les 14 jours)
XELOX	Capécitabine 1g/m ² 2x/jour pendant 14jours + Oxaliplatine 130mg/m ² (tous les 21 jours)
FOLFIRI	Acide folinique 400 mg/m ² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m ² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m ² en perfusion continue de 46 h + Irinotécan 180mg/m ²
FOLFIRINOX	irinotécan 165 mg/m ² puis oxaliplatine 85 mg/m ² en 2 h, acide folinique 400 mg/m ² (ou l-folinique 200 mg/m ²) puis 5 FU 3200 mg/m ² en perfusion continue de 46 h (tous les 14 jours) + G-CSF (filgrastim 1 injss-cutanée par jour de J5 à J10) (tous les 14 jours)
CETUXIMAB	500mg /m ² (tous les 14 jours)
PANITUMUMAB	6 mg/kg (tous les 14 jours)
Bevacizumab	5mg/kg (tous les 14 jours) 7,5mg/kg (tous les 21 jours)
Aflibercept	4mg/kg(tous les 14 jours)



Arbres décisionnels

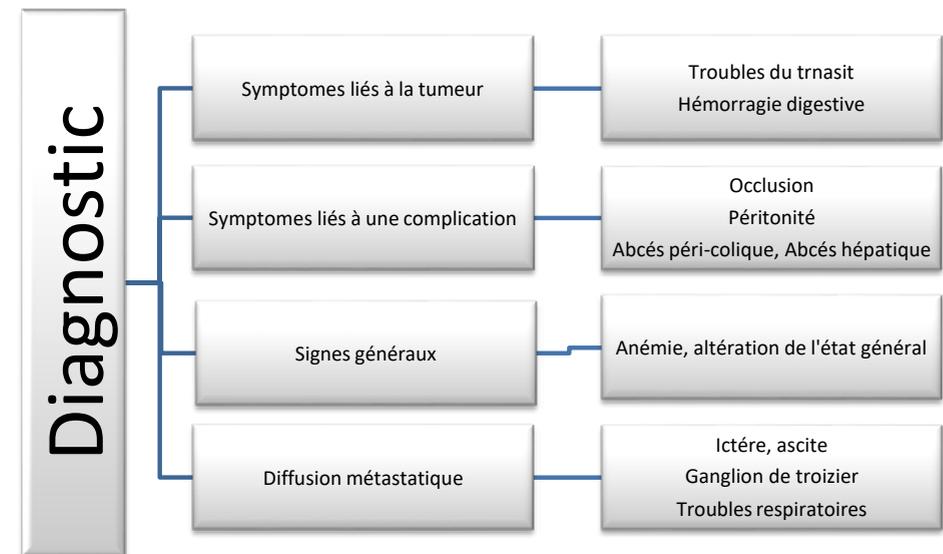


* Critères d'Amsterdam

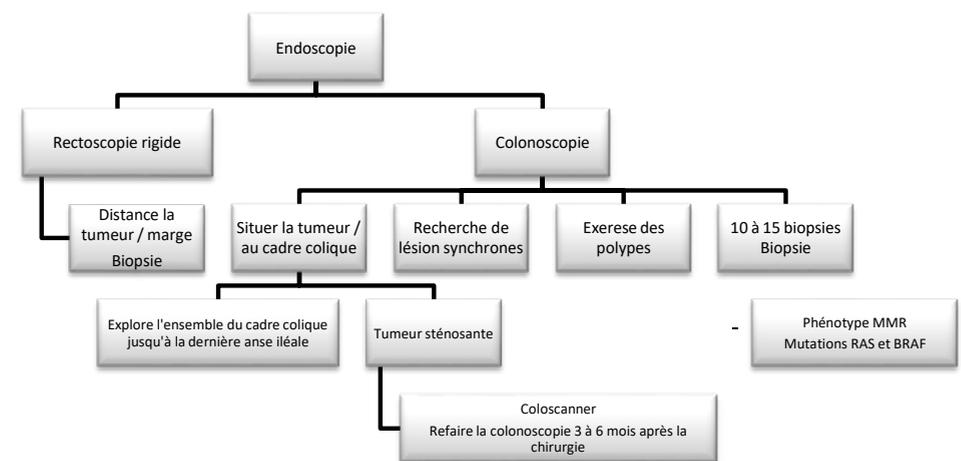
- 2 parents au premier degré atteints de cancer du spectre dont un < 50 ans
- ATCD personnel de cancer du spectre du syndrome de lynch (endomètre, intestin grêle, voies urinaires supérieures)
- Moins de 40 ans
- Phénotype MSI retrouvé dans le cadre de la recherche de syndrome de lynch
 - Patient de moins de 70 ans ayant un cancer du colon
 - Patient quelque soit son âge ayant un ATCD familial au 1^{er} degré de cancer du spectre du syndrome de lynch



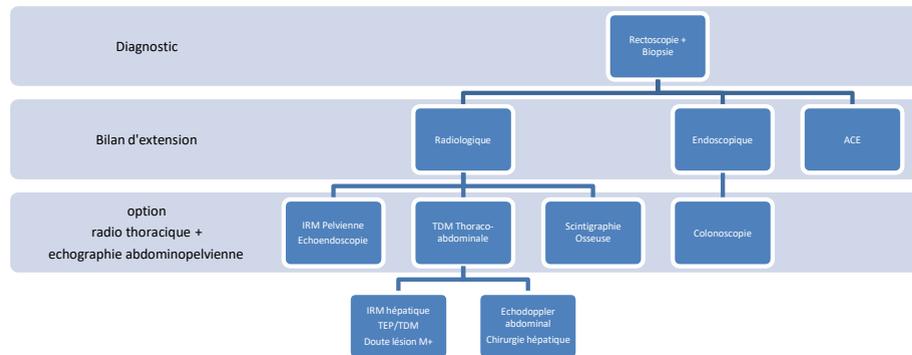
Diagnostic clinique



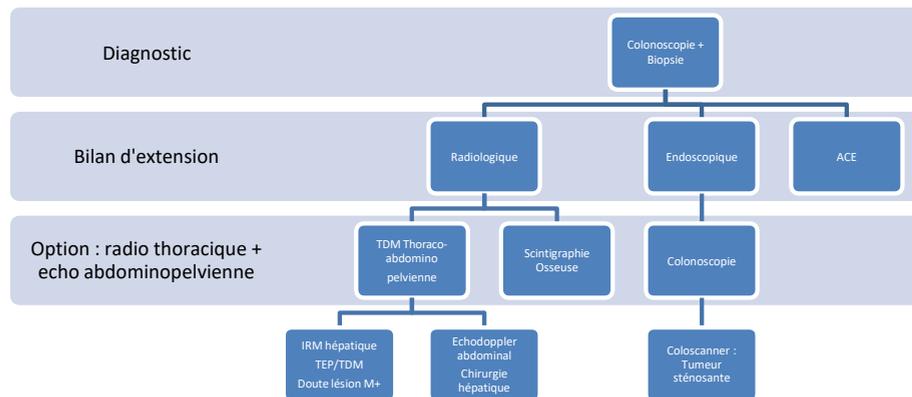
Diagnostic positif



Bilan pré-thérapeutique Cancer du rectum



Cancer du colon



Biopsie hépatique

- En cas de tumeur cancéreuse connue, la biopsie d'une tumeur hépatique peut être indiquée (niveau de preuve : Grade A) : Lorsque le diagnostic de métastase hépatique est peu cohérent avec le stade d'extension loco-régional du cancer
- Lorsqu'il existe un autre antécédent de cancer
- En cas d'apparition d'une tumeur hépatique, après un traitement présumé curatif du cancer.
- En cas de doute sur la nature métastatique d'une lésion hépatique en imagerie. (Niveau de preuve : Grade B).

Référence

TDM thoraco-abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis annuelle pendant 3 ans

Options

Cancer du rectum

IRM pelvienne

Échographie endorectale

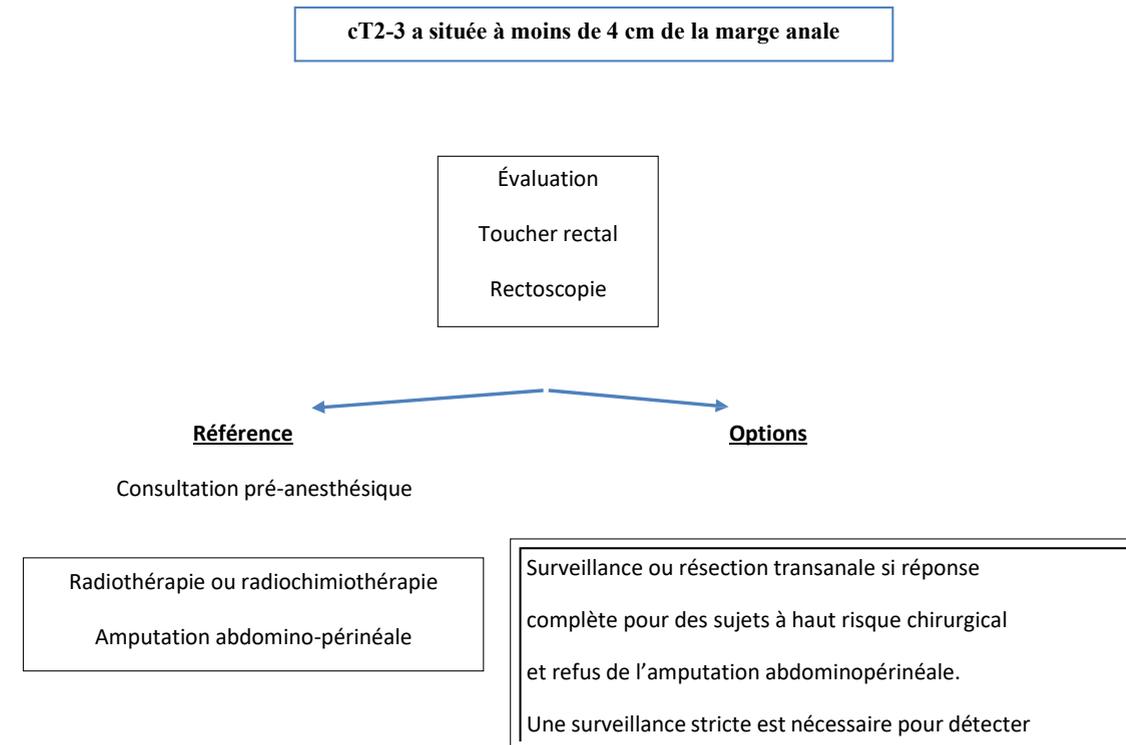
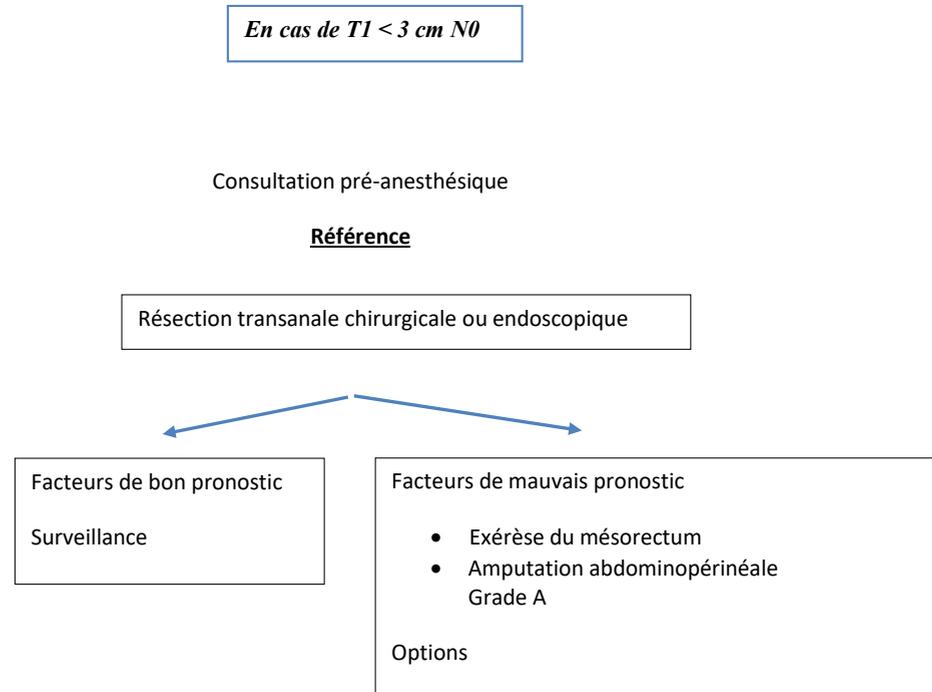
Bilan de métastases

Échographie abdominopelvienne



Stratégie thérapeutique

Cancer du rectum localisé



CT1-CT2 ; CT3a/b du moyen et haut rectum, N0 (ou CN1 du hautrectum), fascia mésorectal non envahi, sans invasion veineuse(EMVI) sur IRM

Consultation pré-anesthésique

Référence

Exérèse totale du mésorectum

Grade A

Chirurgie ouverte = laparoscopie

Siège de la tumeur / marge anale

- Tiers supérieur
Exérèse du mésorectum jusqu'à 5 cm sous la marge anale + anastomose colorectale manuelle ou mécanique
- Tiers moyen
Exérèse complète du mésorectum + anastomose colo-anale protégée +/- réservoir colique en J Grade A. A défaut anastomose latéro-terminale
- Tiers inférieur
Exérèse complète du mésorectum + anastomose colo-anale protégée + réservoir colique si marge inférieure > 1 cm et radiaire > 1 mm d'emblée ou avec dissection intersphinctérienne Grade B.

Étude de la pièce opératoire

- pT1/T2,
- pT3,
- CRM > 2 mm,
- pT4a au-dessus de la réflexion du péritoine,
- pN1,
- Mésorectum complet.

Surveillance

- Résection positive <= 1 mm, perforation au niveau de la tumeur, exérèse incomplète du mésorectum, dépôts tumoraux dans le mésorectum n1c,
- pN2avec rupture capsulaire à proximité du fascia recti,
- pN2 avec mésorectum incomplet, pn2 avec tumeur située à 4 cm ou moins de la marge anale),
- Invasion veineuse EMVI ou engainement périnerveux à proximité du fascia recti

Option : pN2 du moyen ou haut rectum avec mésorectum complet, marge de résection entre 1 et 2 mm, tumeur circonférentielle sténosante Grade A

*Radiochimiothérapie adjuvante

Grade A

*Chimiothérapie associée à la radiothérapie

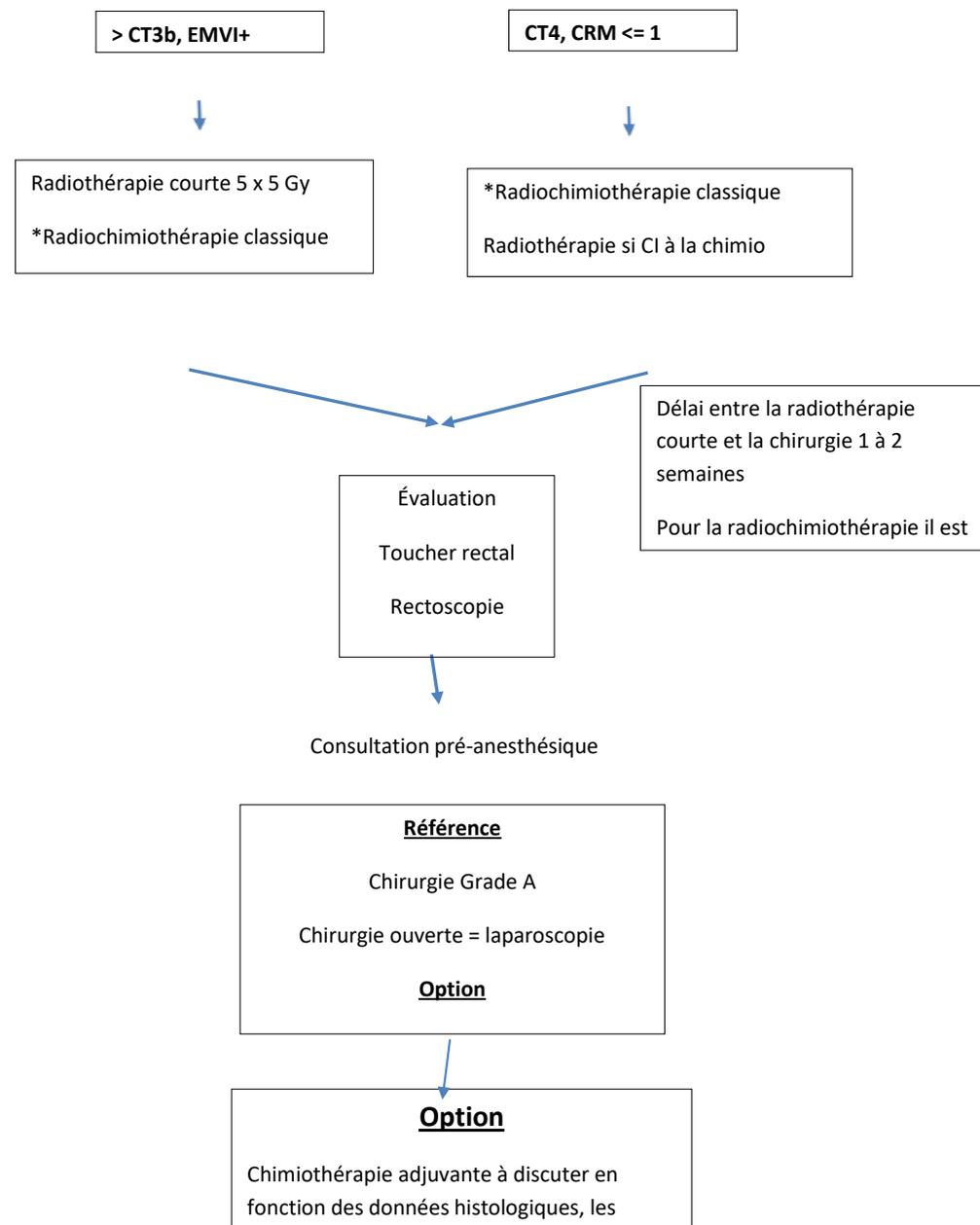
5 Fluoro-uracile - Le 5fluorouracile en perfusion continue (FUFOL : acide folinique 20 Mg/m2 en bolus de J1 à J5 suivi de 5 Fluoro-uracile 350 mg/m2 en perfusion de 20 minutes de J1 à J5, une heure avant la radiothérapie, reprise de J29 à J33 (2 cycles)

- La capécitabine orale (**Capécitabine** 800 mg/m² matin et soir par voie orale 5 jours/7 (option 7 jours/7) pendant 5 semaines les mêmes jours que la radiothérapie (pas le samedi et le dimanche) avec adaptation de la dose en fonction de la clairance de la créatinine en cas d'insuffisance rénale) (Grade A)

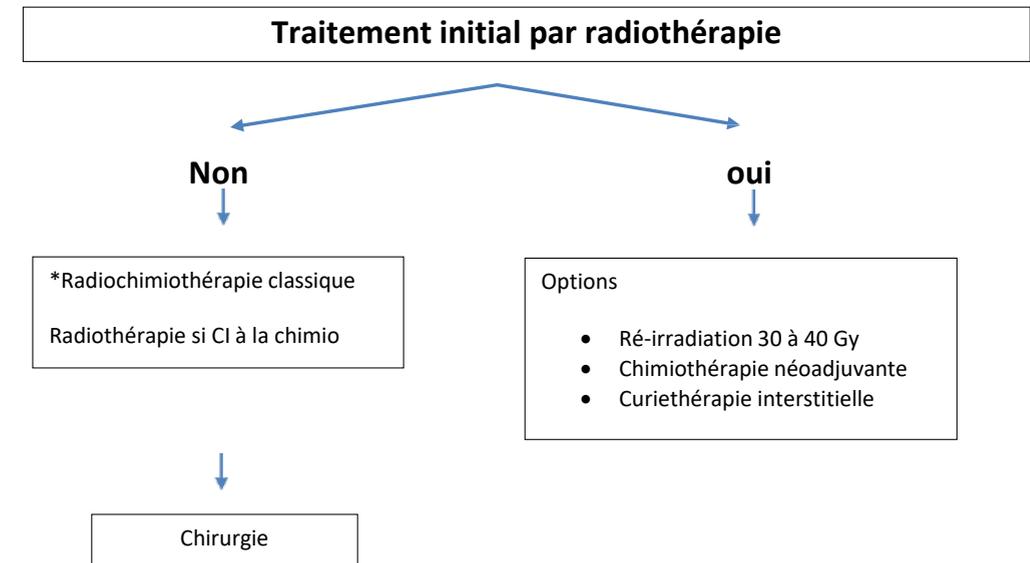


Formes localement avancées <= 12 cm de la marge

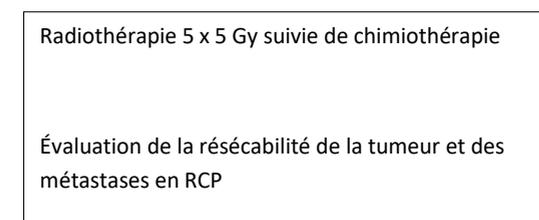
Référence



Cancer du rectum en rechute locale



Cancer du rectum métastatique non compliqué



Stratégie thérapeutique pour le cancer du côlon localisé

Tumeur opérable d'emblée non compliquée

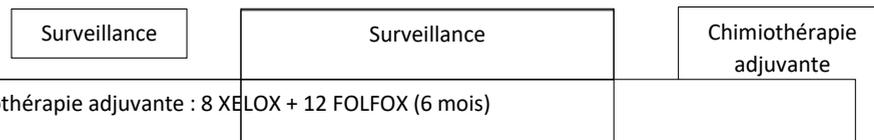
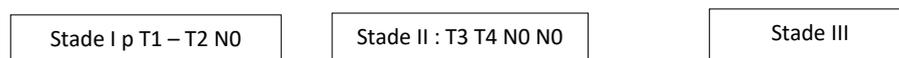
Consultation pré-anesthésique : CPA

Hémoglobine \geq 10 g/dl Grade A

Préparation colique optionnelle Grade A

Référence

Chirurgie ouverte
 Laparoscopie si tumeur non volumineuse Grade A
 Programme réhabilitation améliorée



Chimiothérapie adjuvante : 8 XELOX + 12 FOLFOX (6 mois)

* Capécitabine 1g/m² 2x/jour pendant 14jours + Oxaliplatine 130mg/m² (tous les 21 jours)
 * Le FOLFOX4 simplifié: Acide folinique 400 mg/m² en 2 h puis 5 FU 400 mg/m² en 10 min puis 5 FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h + Oxaliplatine 85mg/m² (tous les 14 jours)
 Grade A

Options :

Stade III bas risque T1-3N1 = 4 XELOX pendant 3 mois

Sujet âgé +/- comorbidités :

- Capécitabine 1250 mg/m² 2x/jour pendant 14jours

Tumeur colique obstructive

Pas de CI à la chirurgie et tumeur résecable

Chirurgie en un ou plusieurs temps avec anastomose colocolique

CI à la chirurgie

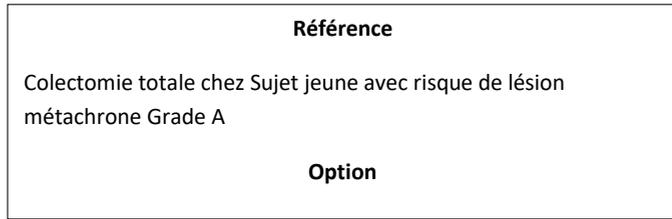
ASA > III et/ou sujet âgé > 70 ans

Tumeur localement avancée non résecable

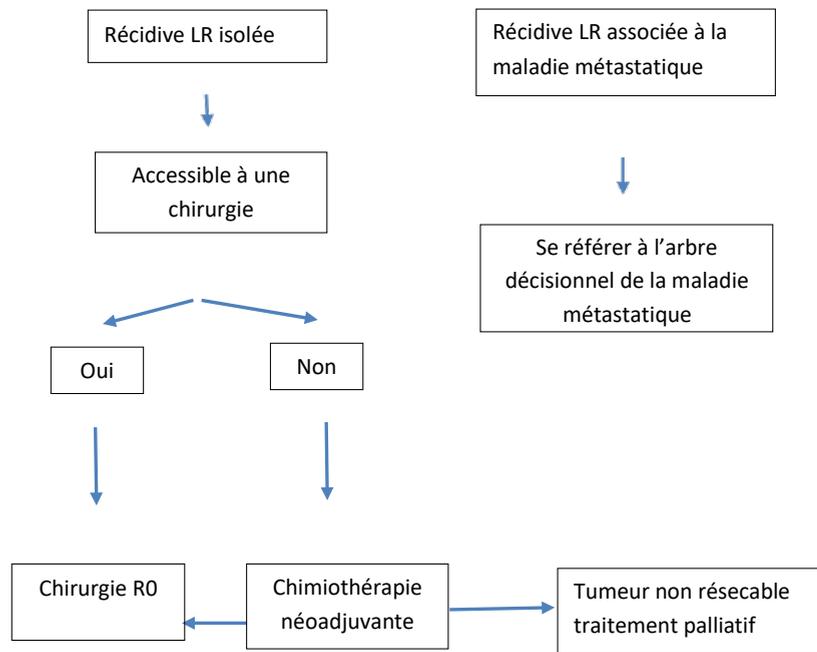
Mise en place de prothèse : accord des professionnels



Adénocarcinome du colon dans le cadre du syndrome de Lynch



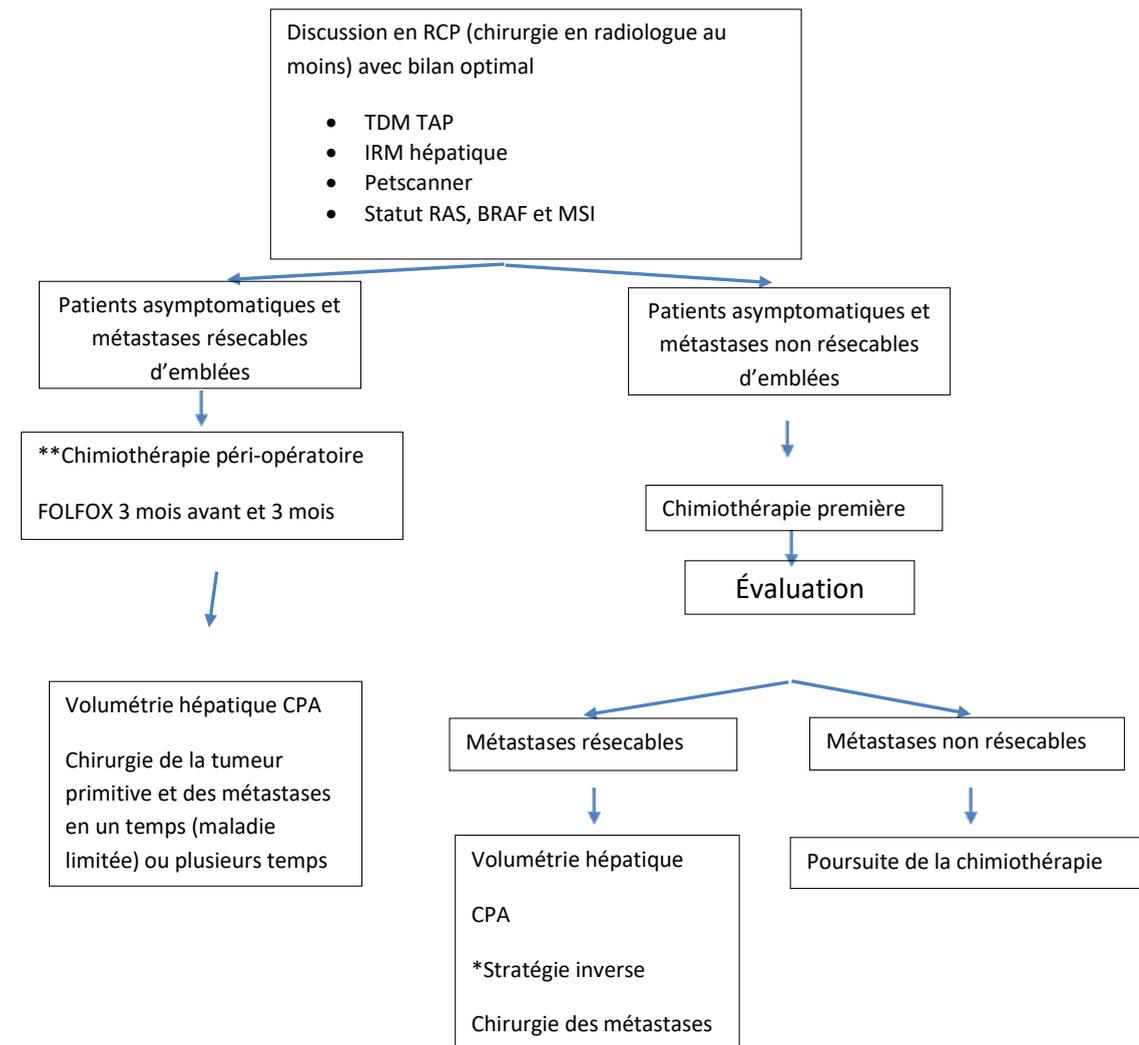
Récidive loco-régionale d'un cancer du colon



Stratégie thérapeutique en cas de maladie métastatique d'un cancer du colon

Métastases hépatiques synchrones

Référence

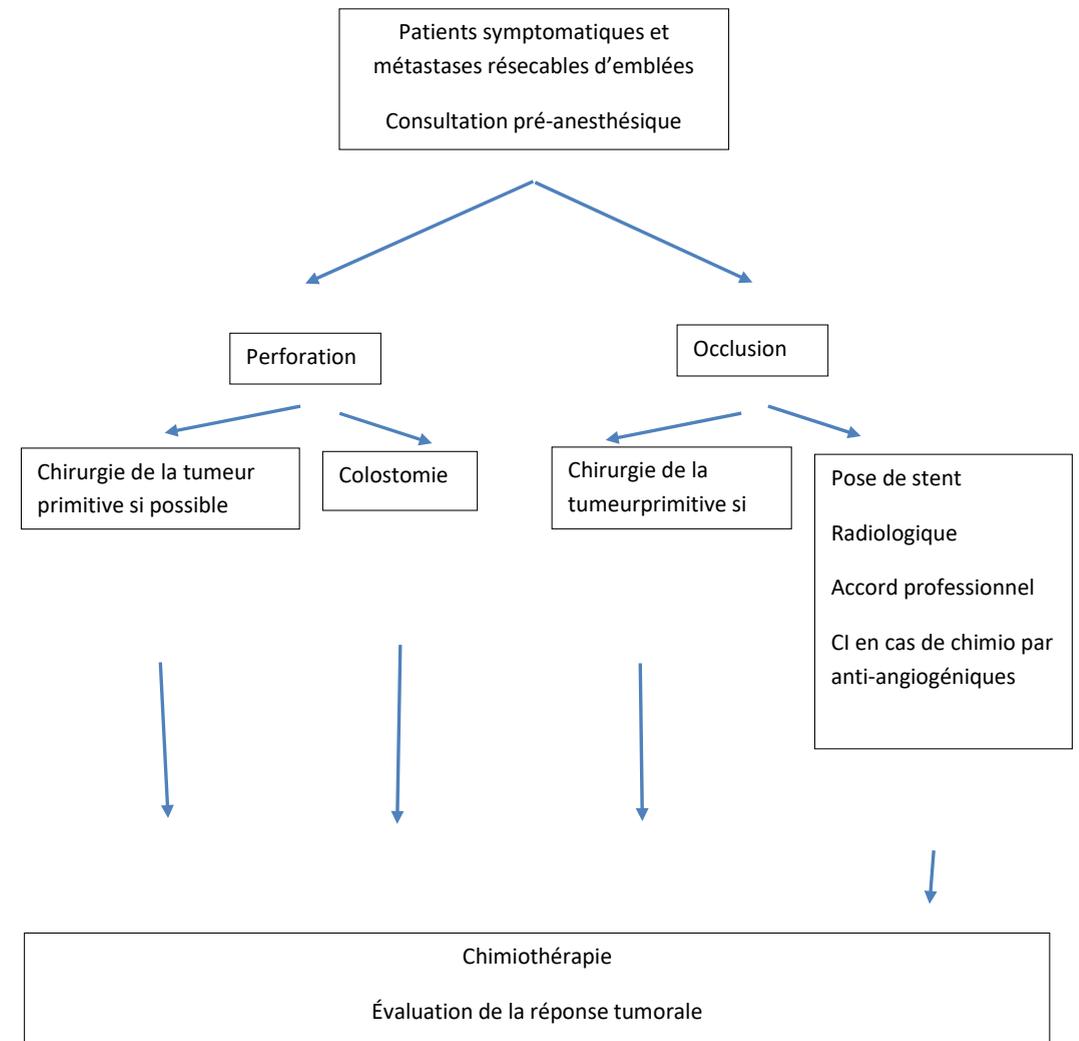


*Respect d'un intervalle de 4 à 5 semaines entre la dernière cure de chimio et la chirurgie hépatique. Ce délai sera de 5 à 6 semaines en cas d'utilisation de bevacizumab

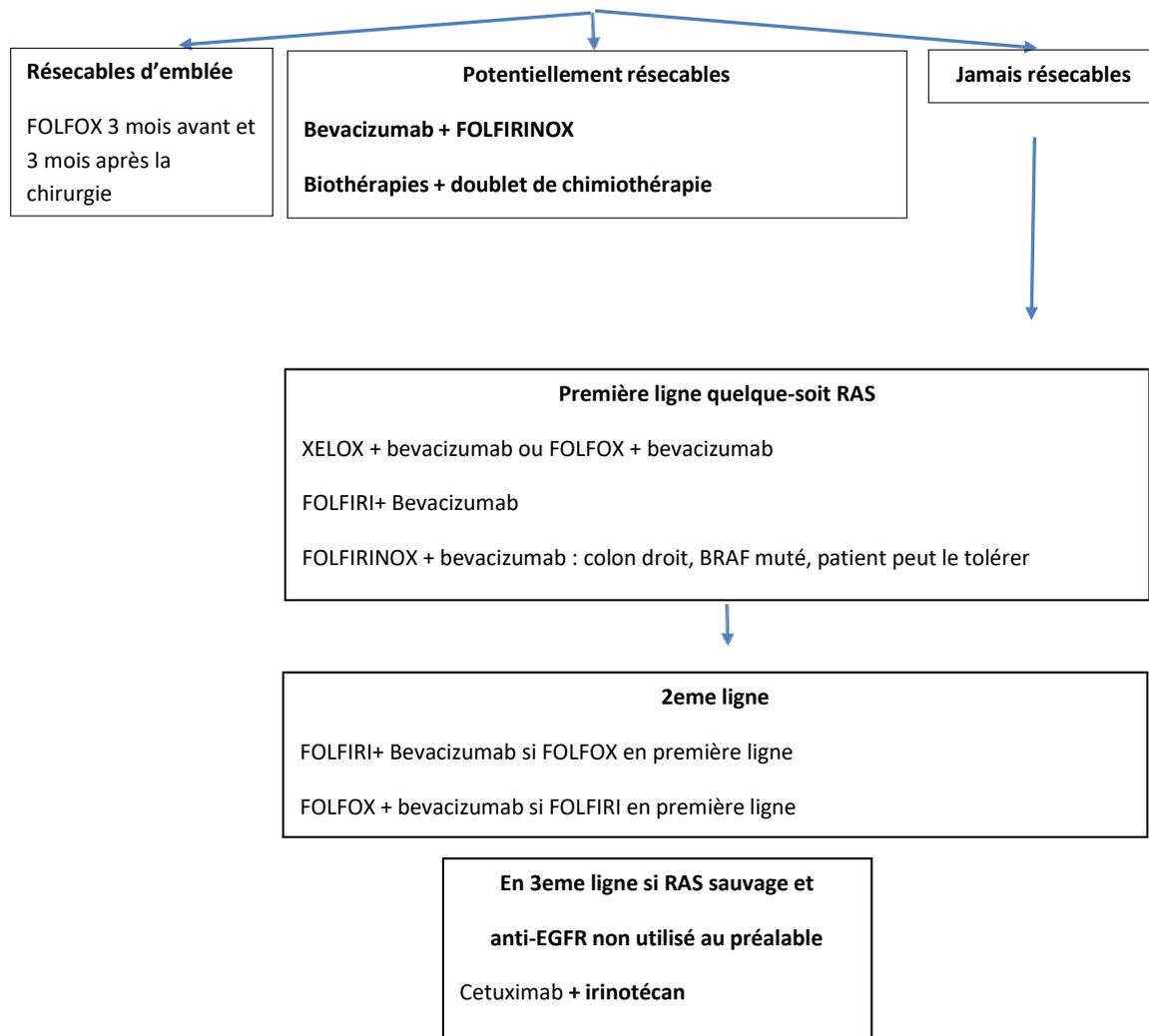
** la chimiothérapie adjuvante sera débutée dans les 4 à 6 semaines suivant la chirurgie hépatique

Métastases hépatiques synchrones

Suite



Chimiothérapie des métastases hépatiques



Cancer colique superficiel

Référence

Exérèse endoscopique
 Mucosectomie EMR : pTis, T1 taille < 20 mm
 Exérèse sous muqueuse ESD : lésion sessile

Analyse de la pièce de résection

Facteurs de bon pronostic

- Adénocarcinome bien ou moyennement différencié
- Absence d'embolies vasculaires ou lymphatiques
- Marge > 1 mm en tissu sain
- Absence de budding

Pour les lésions pédiculées : lésion limitée au tiers supérieur du pied Haggitt 1, 2

Pour les lésions sessiles : envahissement sous muqueux < 1000 um

Grade A

En dehors des critères suscités une chirurgie colique est discutée en RCP



Cas particulier du rectum

Référence

Écho-endoscopie

uT1m ou uT1sm1 : EMR, ESD, résection transanale

Accord des professionnels

Chirurgie des métastases hépatiques

Bilan pré-thérapeutique

Référence

TDM TAP

Si contre-indication au PDC IRM abdomino-pelvienne et scanner thoracique

Colonoscopie complète datant de moins de 3 ans

NFS plaquettes, TP, TCK, albumine, bilirubine totale et conjuguée, créatinine, phosphatases alcalines,

Options

Ces examens seront demandés suite à la RCP si besoin

IRM hépatique

PETSCANNER

Chirurgie des métastases hépatiques résecables

Référence

Exploration de la cavité abdominale par chirurgie ouverte avec échographie peropératoire ou par laparoscopie garde C

Exérèse sera faite uniquement si R0 ou R1 au maximum est possible en 1 ou 2 temps grade C

Réduction des pertes sanguines accord professionnels

Cas particuliers

Volume de foie restant insuffisant

- Embolisation ou ligature de la veine porte droite avant l'hépatectomie droite si le volume du foie gauche est < 25% (entre 25 et 40% à discuter au cas par cas)
- Hépatectomie droite sera réalisée 30 à 45 jours après la ligature après vérification de l'hypertrophie de foie gauche (entre 25 et 40%)
- Si lésions synchrones du foie gauche prévoir une chirurgie en 2 temps ou destruction par radiofréquence de ces lésions avant la ligature de la veine porte droite pour prévenir une progression de ces lésions

Métastases de petit volume qui risquent de disparaître sous chimiothérapie

- Chirurgie première ou Radiofréquence avant la chimiothérapie
- Repérage radiologique par mise en place de coil avant le début de la chimiothérapie

Disparition complète des métastases hépatiques sous chimiothérapie

- La résection du site initial
- Chimiothérapie intra-artérielle adjuvante si la chirurgie n'est pas possible à décider en RCP
- Progression sous chimiothérapie : la chirurgie sera discutée au cas par cas en RCP accord professionnels



Prise en charge des autres métastases

- **Métastases pulmonaires résecables**

Débuter par la chirurgie hépatique puis la résection pulmonaire 2 à 3 mois plus tard Grade C

La chirurgie doit être complète wedge résection ou lobectomie

Si les lésions ne sont pas résecables : destruction par radiofréquence, stéréotaxie ou micro-ondes grade B

- **Adénopathie pédiculaire ou coeliaque**

Résecabilité class I : chirurgie avec curage grade C

Résecabilité class II : chirurgie non recommandée grade C

- **Les métastases péritonéales**

Exérèse de l'ensemble des lésions avec chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique CHIP à discuter en RCP grade B

La cytoréduction sans chimiothérapie intra péritonéale est une option à discuter dans des centres experts accord professionnels

Chimiothérapie intra-artérielle hépatique

Indications dans 3 situations

- En néoadjuvant pour avoir une réponse majeure pour permettre une chirurgie dans un second temps
- En adjuvant d'une résection hépatique pour réduire le taux de récurrences
- En situation palliative pour traiter une maladie chimio résistante pour augmenter la survie

Destruction focale : Radiofréquence

Métastases hépatiques résecables

- CI à la chirurgie
- Siège nécessitant une hépatectomie majeure
- Lésion qui risque de disparaître sous chimiothérapie

Métastases hépatiques non résecables

- En association avec la chirurgie pour avoir une exérèse R0/R1
- Nombre < 10 accessibles à une destruction focalisée



Bilan de surveillance

Référence

- Examen clinique + Toucher rectal (tumeur du rectum)
- TDM abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans puis annuelle pendant 3 ans
- ACE tous les 3 mois
- Scanner thoracique annuel
- Colonoscopie si incomplète avant la chirurgie à faire dans 6 mois en postopératoire puis à 3 ans et 5 ans si elle est normale, La fréquence sera adaptée Si découverte d'adénomes (accord professionnels)

Options

Cancer du rectum

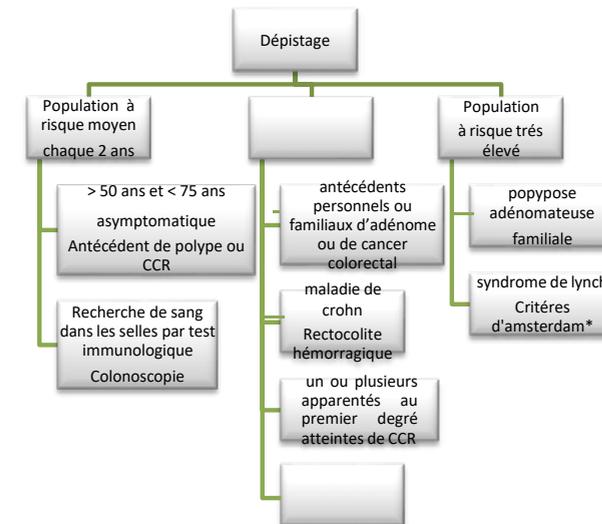
IRM pelvienne

Échographie endorectale

Bilan de métastases

Échographie abdominopelvienne

Dépistage



Population à risque élevé

Antécédent personnel de CCR

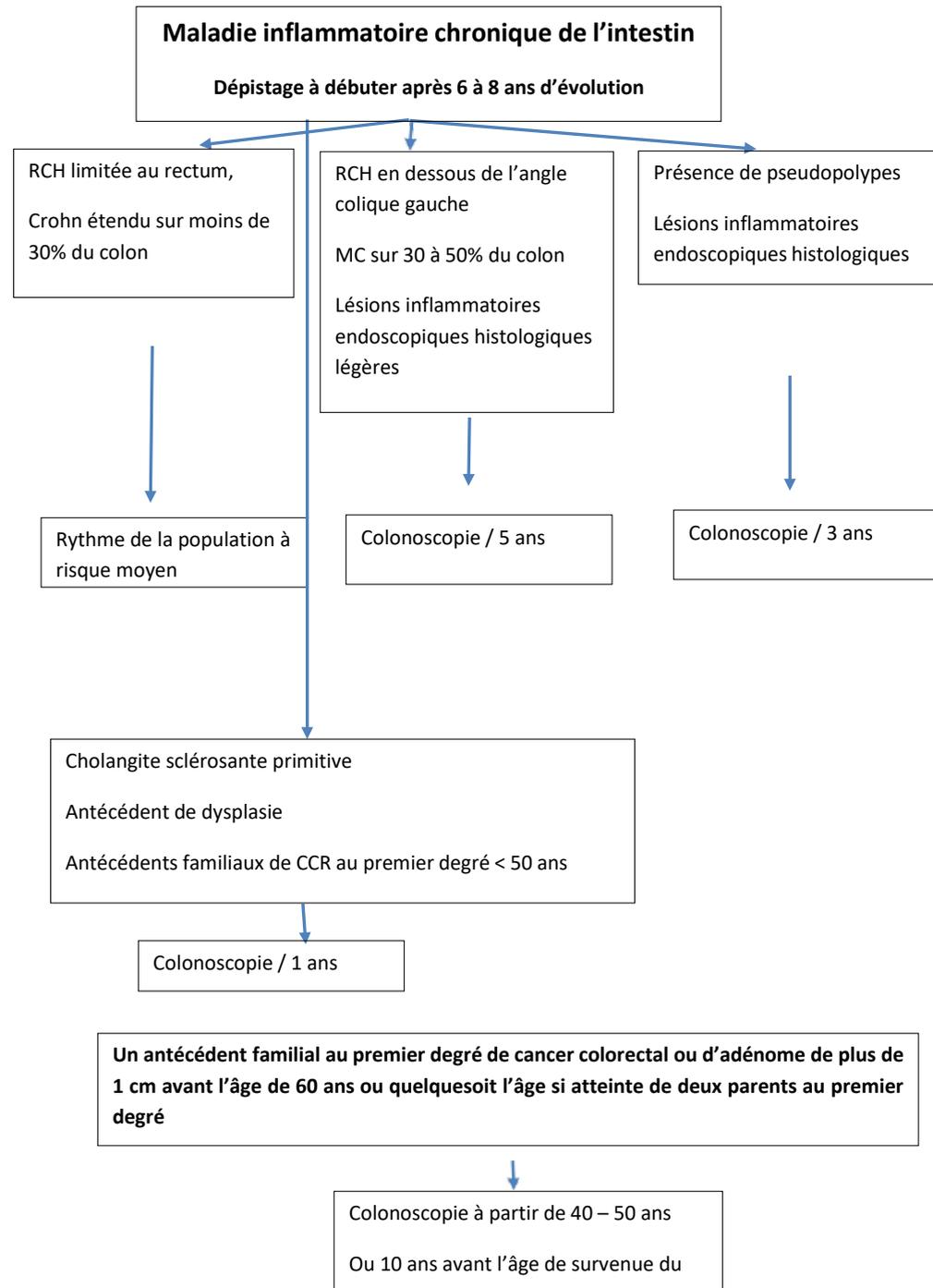
Colonoscopie

- Si incomplète avant la chirurgie à faire dans 6 mois en postopératoire Grade A
- Si complète à refaire à 1 an puis à 3 ans et 5 ans si elle est normale, La fréquence sera adaptée Si découverte d'adénomes (Grade B)

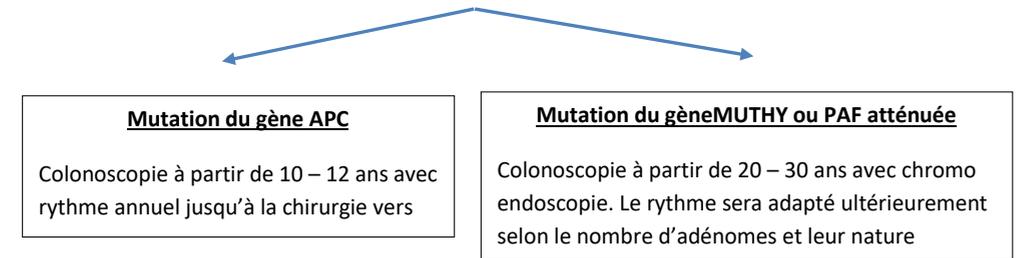
Antécédent d'adénome

Colonoscopie

- Si polype à haut risque contrôle à 3 ans puis tous les 5 ans si est normale Grade A
- Si polype bas risque faire un contrôle tous les 5 ans (Grade B)



Population à risque très élevé
Polypose adénomateuse familiale



Syndrome de Lynch

