

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2018

N° 2018-190

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'Oncologie Option Oncologie médicale

par

Valentine DISDERO

Née le 2 février 1986 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 26/10/2018

**CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET ANATOMO-
PATHOLOGIQUES DES PATIENTS TRAITÉS POUR UN CANCER DU
CÔLON STADE III HAUT RISQUE pT4 ET/OU pN2.**

Président : Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA

Directrice de thèse : Madame le Docteur Judith RAIMBOURG

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jaafar BENNOUNA,

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour votre expertise et vos conseils au cours de mon cursus.

A Madame le Docteur Judith RAIMBOURG

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Je te suis reconnaissante pour tes conseils, ton aide et ta disponibilité lors de la rédaction de ce travail. Merci de m'avoir accompagnée au long de mon internat, pour ton enseignement, ton écoute et ta patience à mon égard lors de mes stages. Merci pour toutes ces discussions qui m'ont fait grandir tant sur le plan professionnel que personnel.

A Madame le Docteur Hélène SENELLART

Merci pour ta présence dans ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta bienveillance, ta chaleur ainsi que ta confiance à mon égard. Merci pour ton enseignement précieux au cours de mes stages. Tu resteras pour moi toujours un modèle à suivre.

A Mesdames les Professeures LIÈVRE et BOSSARD

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse. J'espère que ce travail aura suscité votre intérêt.

A Monsieur Clément PALPACUER

Merci pour ton aide précieuse pour l'analyse statistique de ce travail.

A mes co-internes d'oncologie Julia, Marie, Mathilde C., Vincent, Benoît, Pauline D., Charlotte, Léa, Ingrid M., Ingrid S. et Camille.

Merci pour tous ces moments partagés à l'hôpital et en dehors, pour ces tous ces moments de rires, de détente et les autres.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest.

Merci pour votre chaleur, votre soutien et votre accompagnement tout au long de mon internat.

Un immense merci aux équipes infirmières et aides-soignantes de l'ICO qui m'ont vu grandir. Je vous suis reconnaissante de m'avoir accepté parmi vous et je suis fière d'avoir pu travailler à vos côtés durant toutes années.

A mes amis

Des premières années parisiennes, aux années lycéennes vannetaises, puis rennaises en colocation, et enfin nantaises ; je vous remercie infiniment pour vos encouragements, votre présence indéfectible et vos rires : Jeanne, Sophie, Aude, Charlotte, Emmanuelle, et Alice. Sans vous, ces longues années de médecine auraient été tellement moins drôles !

A Léa et Charlotte pour votre soutien, vos conseils et votre bonne humeur durant cet internat d'oncologie. Merci pour votre amitié et votre confiance.

A mes parents et mes sœurs

Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnels. Merci pour vos encouragements sans failles. Merci de croire en moi depuis si longtemps.

A Gildas

Merci pour ta présence depuis le début de mes études de médecine. Merci pour ton infaillible soutien dans les moments difficiles et ta présence rassurante quotidienne. Merci pour ton amour et ta confiance, j'espère en être à la hauteur.

SOMMAIRE

<i>LISTE DES TABLES ET DES FIGURES</i>	5
<i>LISTE DES ABRÉVIATIONS</i>	6
<i>I. INTRODUCTION</i>	7
1. Épidémiologie	7
2. Évaluation du risque et stratégie adjuvante	7
3. Prise en charge thérapeutique des patients porteurs de tumeurs de stade III	8
4. Hétérogénéité des tumeurs de stade III	8
5. Problématique et objectifs de cette étude	9
<i>II. PATIENTS ET MÉTHODES</i>	9
1. Les patients	9
2. Recueil de données	10
3. Analyse statistique	11
<i>III. RÉSULTATS</i>	11
1. Patients inclus	11
2. Population globale des tumeurs de stade III	12
3. Population des patients à HRq	17
4. Comparaison de la population à HRq vs BRq	20
<i>IV. DISCUSSION</i>	23
1. Critique méthodologique	24
2. Population des tumeurs de stade III et stade III à HRq	24
2.1. <i>Caractéristiques initiales</i>	24
2.2. <i>Modalités de CT adjuvante</i>	27
2.3. <i>Survie RFS et profil de rechute</i>	28
<i>V. CONCLUSION</i>	29
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	31
<i>ANNEXES</i>	37

LISTE DES TABLES ET DES FIGURES

<i>Tableau I : Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de la population globale des tumeurs de stade III.....</i>	<i>14</i>
<i>Tableau II : Analyse multivariée et RFS.....</i>	<i>16</i>
<i>Tableau III : Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques des populations HRq vs BRq</i>	<i>18</i>
<i>Tableau IV : Modalités de CT adjuvante en fonction du risque.....</i>	<i>20</i>
<i>Tableau V : Évolution et profil de rechute en fonction du risque.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 1 : Diagramme CONSORT</i>	<i>12</i>
<i>Figure 2 : Courbes de survie RFS de la population des tumeurs de stade III.....</i>	<i>16</i>
<i>Figure 3 : Courbes de survie RFS des populations à HRq et à BRq.....</i>	<i>22</i>

LISTE DES ABRÉVIATIONS

5FU	5-fluorouracile
ACE	Antigène carcino-embryonnaire
AJCC/UICC	American Joint Committee on cancer/Union Internationale Contre le Cancer
BMI	Body mass index
BRq	Bas risque
CAPOX	Capécitabine et oxaliplatine
CCR	Cancer colorectal
CCRm	Cancer colorectal métastatique
CT	Chimiothérapie
DFS	Desease free survival
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FOLFIRINOX	5-fluorouracile, leucovorin, irinotecan et oxaliplatine
FOLFOX	5-fluorouracile, leucovorin et oxaliplatine
HR	Hazard Ratio
HRq	HRq
ICO	Institut de Cancérologie de l'Ouest
IHC	Immuno-histochimie
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LV5FU2	Leucovorin et 5-fluorouracile
MMR	Mismatch Repair
MSI	Microsatellites instables
MSS	Microsatellites stables
NR	Non renseigné
OS	Overall survival
PETscan	Tomographie par émission de positons
PFS	Progression free survival
PS	Performans Status
RFS	Relapse-free survival
SL	Syndrome de Lynch
wt	<i>KRAS</i> ou <i>BRAF</i> sauvage (wild-type)
XELOX	Xeloda et oxaliplatine

I. INTRODUCTION

1. Épidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer le plus fréquent dans le monde en 2012 (après les cancers du poumon et du sein) avec une incidence annuelle de 1.4 million de cas ce qui représente 8.5% de tous les cancers (1). En France, le nombre de nouveaux cas de CCR en 2017 est estimé autour de 45.000 dont 65% de localisation primitive colique. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans et 90% des CCR sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans (2). Le CCR représente la 2^{ème} cause de mortalité par cancer avec 18.000 décès par an en 2017 (2). Le taux de survie à 5 ans tous stades confondus est de 63% (2,3).

L'incidence et la mortalité du CCR sont en diminution depuis 1980 (1,2). En cause, une meilleure connaissance des facteurs de risque individuels permettant ainsi l'amélioration de la prévention ; la mise en place d'un dépistage collectif adapté au risque individuel permettant un diagnostic plus précoce ; et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique (4).

2. Évaluation du risque et stratégie adjuvante

La prise en charge des CCR localisés repose sur la résection chirurgicale qui inclut des marges carcinologiques et un curage ganglionnaire permettant un staging satisfaisant (5–7). L'analyse de la pièce opératoire détermine les statuts pT et pN de la tumeur permettant de classer les tumeurs en quatre stades (I à IV) de pronostic différent. Le stade IV correspondant au CCR métastatique (CCRm), les CCR localisés sont classés des stades I à III. Les taux de survie à 5 ans après chirurgie se situent autour de 85 - 95% pour les tumeurs de stade I, 60 - 80% pour les stades II et 30 - 60% pour les stades III (8) en raison d'un taux de rechute croissant. Malgré une prise en charge chirurgicale optimale, 20% à 25% des patients diagnostiqués à un stade précoce évolueront vers un stade métastatique où le taux de survie à 5 ans chute dramatiquement autour de 12% (3,8,9).

L'évaluation du risque de rechute métastatique après colectomie est essentielle pour discuter d'une chimiothérapie (CT) adjuvante, dont l'objectif est de diminuer le risque de rechute et le taux de mortalité. Elle repose sur l'analyse de facteurs pronostiques cliniques, biologiques et anatomopathologiques (8). L'envahissement ganglionnaire (pN), qui définit le stade III dans la classification TNM (5), est le facteur pronostique le plus important dans le cancer du côlon localisé et justifie le recours à une chimiothérapie adjuvante (CT). D'autres facteurs pronostiques sont décrits : l'âge, le BMI, le stade pT, la localisation tumorale primitive, un nombre de ganglions analysés < 12, l'envahissement vasculaire/lymphatique ou péri-nerveux, le grade histopronostique, la présence d'une perforation, d'une occlusion tumorale ou d'un

contingent mucineux, l'existence d'une instabilité microsatellitaire et l'existence de mutations *RAS* ou *BRAF*^{V600E} (7–9). La présence de certains de ces facteurs permet de définir un groupe à plus haut risque de rechute au sein des tumeurs de stade II relevant d'une CT adjuvante (8–10).

3. Prise en charge thérapeutique des patients porteurs de tumeurs de stade III

Depuis 2004 et l'étude MOSAIC, le traitement adjuvant standard des CCR de stade III pour les patients de moins de 70 ans repose sur l'association du LV5FU2 à l'oxaliplatine (schéma FOLFOX4) pendant 6 mois, combinaison qui a clairement montré un allongement de la DFS à 3 ans (78% vs 73%) et de l'OS à 10 ans (71,7% vs 67,1%) comparé au LV5FU2 seul (11,12), et ce, au prix d'une neurotoxicité de grade 3 pour 12-16% des patients (11–15). La survenue d'une neuropathie induite à l'oxaliplatine est directement liée à la dose cumulée reçue, et peut persister à distance des traitements étant ainsi responsable d'une altération majeure de la qualité de vie (13,15). D'autres études ont par la suite confirmé la supériorité de la bichimiothérapie à base d'oxaliplatine et de 5FU sur la monothérapie par 5FU. Il s'agit des études NASBP-C07 (16) et NO16968 avec le schéma XELOX (17), ainsi que la vaste étude rétrospective de Shah et *al.*, réalisée à partir de 5 grands essais de CT adjuvante inclus dans la base de données ACCENT (Adjuvant Colon Cancer End Point) (18). En revanche, l'essai mené par la FNCLCC/FFCD (19) ainsi que PETACC-3 (Pan-European Trials in Alimentary Tract Cancer) (20) qui ont étudié l'association du LV5FU2 à l'irinotecan, n'ont pas permis de mettre en évidence d'amélioration de la DFS à 3 ans. De même, plusieurs essais de grande ampleur ont étudié la place des thérapies ciblées anti-angiogéniques (Bevacizumab) - AVANT et NSABP-C08 (21,22) - et anti-EGFR (Cetuximab) - N0147 et PETACC-8 (23,24) - en situation adjuvante sans succès.

Au sein de la population de patients âgés de plus de 70 ans incluse dans ACCENT, l'association de l'oxaliplatine à une fluoropyrimidine, n'a pas montré d'allongement de la DFS en comparaison au LV5FU2 ou à la capécitabine seule (Xeloda) (25,26). Ces résultats ont par la suite été confirmés par l'analyse des sous-groupes de patients âgés, des études MOSAIC (27) et NASBP-C07 (28).

4. Hétérogénéité des tumeurs de stade III

L'actualisation de la classification AJCC/UICC en 2010 à l'origine de la 7^e édition de la classification TNM (29), a été réalisée à partir de données de survie à 5 ans issues de la vaste population d'étude SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) (> 130,000 patients

porteurs de CCR) (30). Parmi la population des CCR de stade III, 2 groupes de tumeurs au pronostic bien distinct ont ainsi été identifiés (9,10) : d'une part les tumeurs de stade III dites à haut risque (HRq) regroupant les tumeurs pT4 et/ou pN2, dont la survie à 5 ans est comprise entre 64,7% et 12,9% (28) ; d'autre part les tumeurs de stade III à bas risque (BRq) correspondant aux pT1-3 N1, dont la survie à 5 ans est comprise entre 73,7% et 58,2% (30).

5. Problématique et objectifs de cette étude

Cette hétérogénéité pronostique ainsi que le profil de toxicité de l'oxaliplatine, requièrent une amélioration de l'évaluation du risque de rechute afin de mieux sélectionner la population qui pourrait tirer bénéfice de la CT adjuvante, et d'en optimiser les modalités en fonction du niveau de risque. Dans ce sens, Grothey et *al.*, dans le cadre de l'étude IDEA, suggèrent que l'adaptation du protocole de CT adjuvante en fonction du risque, permettrait d'améliorer la tolérance tout en conservant les bénéfices sur la survie. En effet, dans le groupe des tumeurs à BRq, une durée de CAPOX de 3 mois ne serait pas inférieure à 6 mois (DFS 3 ans 83.1% vs 83.3%, HR = 1.01; 95%CI : 0.90 - 1.12) et permettrait une nette amélioration de la neurotoxicité (14,2% vs 44,9%). En revanche, dans le groupe des tumeurs à HRq, une durée de FOLFOX de 3 mois serait significativement inférieure à 6 mois (DFS 3 ans 61.5% vs 64.7%, HR = 1.20; 95%CI : 1.07 - 1.3) (14). L'essai actuellement en cours IROCAS mené par le groupe PRODIGE, pourrait quant à lui répondre à la question de la pertinence d'une intensification thérapeutique par tri-chimiothérapie (FOLFIRINOX) dans la population à HRq.

L'objectif principal de cette étude était de caractériser sur le plan clinique, anatomopathologique et biologique la population de patients porteurs de tumeurs de stade III à HRq (pT4 et/ou N2) au sein de la population des CCR de stade III à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO Nantes), à la lumière de facteurs pronostiques connus, puis de les comparer à la population à moindre risque BRq (pT1-T3 N1).

II. PATIENTS ET MÉTHODES

1. Les patients

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique menée à l'ICO Nantes. Les données de patients pris en charge pour un CCR de stade III (pT1-T4 N1-N2) entre mai 2010 et mai 2015, ont été recueillies. Pour être inclus, les patients ne devaient pas avoir bénéficié de traitement néo-adjuvant, le compte-rendu d'anatomopathologie devait être disponible et confirmer

l'histologie d'adénocarcinome lieberkühnien (les carcinomes à cellules en bague à chaton notamment étaient exclus). Les localisations tumorales primitives appendiculaires et rectales étaient exclues. Les patients étaient répartis dans les groupes pronostiques BRq (pT1-T3 N1) et HRq (pT4 et/ou N2) en fonction de la 7^{ème} édition de la classification pronostique de l'AJCC/UICC (29) en vigueur au moment du diagnostic et décrite en *Annexe 1* et *Annexe 2*.

2. Recueil de données

2.1. Données recueillies

Différents types de données ont été recueillies rétrospectivement (la liste détaillée figure en *Annexe 3*) :

- Les caractéristiques clinico-biologiques des patients dont l'âge, le sexe et le BMI (kg/m²) au diagnostic ont été relevées. Les catégories du BMI étaient basées sur la classification WHO (31) : l'obésité était définie par un BMI > 30 ; le poids normal et le surpoids étaient définis par un BMI entre 20 - 29,9 ; tandis que le sous poids était défini par un BMI < 20.
- Les caractéristiques anatomopathologiques comme l'envahissement pariétal (T), l'envahissement ganglionnaire (N), le nombre de ganglions examinés, le grade histopronostique, l'envahissement vasculaire/lymphatique ou périnerveux ainsi que l'existence d'une perforation ou d'une occlusion étaient recherchés. Le stade TNM était établi à partir de la pièce opératoire, suivant la 7^{ème} classification TNM (29) décrite en *Annexe 1*.
- La détermination des statuts stables ou instables des microsatellites (pMMR ou dMMR) était réalisée en IHC, puis confirmée en biologie moléculaire après extraction d'ADN à partir de tissu tumoral. La présence des mutations *RAS* (*NRAS* et *KRAS*) et *BRAF*^{V600E} était recherchée en biologie moléculaire. Ces recherches étaient indiquées pour les patients dont l'histoire personnelle ou familiale étaient évocatrice d'un syndrome de Lynch, ou lors de la rechute métastatique.
- Les modalités de la CT adjuvante reçue – délai avant initiation, protocole et durée, toxicité éventuelle – ainsi que le profil d'évolution métastatique ont été recueillis.

2.2. Critère de jugement

Le critère de jugement principal était la Recurrence Free Survival (RFS) définie comme le délai entre la date de résection chirurgicale de la tumeur initiale, et la date de survenue d'une rechute locorégionale ou à distance, la survenue d'un 2nd CCR ou du décès quelle qu'en soit la cause. La date de rechute correspondait à celle de l'examen radiologique (échographie,

scanner, IRM, PETscan) qui concluait à l'apparition de nouvelles lésions. Les patients n'ayant pas présenté l'évènement étaient censurés à la date des dernières nouvelles (dernier courrier ou biologie disponible).

3. Analyse statistique

3.1. Analyse descriptive

Une analyse descriptive des caractéristiques clinico-biologiques et pathologiques au sein de la population des tumeurs de stade III, puis des groupes BRq et HRq a été réalisée. La comparaison de ces caractéristiques entre les groupes BRq et HRq a été effectuée grâce aux tests du Chi-2 et de Fisher pour les variables qualitatives, et aux tests de Student et de Mann-Whitney Wilcoxon pour les variables quantitatives.

3.2. Analyse des critères de jugement

La durée médiane de suivi a été déterminée à partir de la date de chirurgie, à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier inversée. Les courbes de survie sans rechute (RFS) de la population globale et des groupes HRq et BRq ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier, et le test du logrank a été utilisé pour comparer les distributions de survie. Le modèle de Cox a été utilisé pour estimer les hazard ratios (HR) en analyse univariée et multivariée.

3.3. Degré de signification statistique prévu

La significativité de l'ensemble de ces tests était définie par un $p < 0,05$.

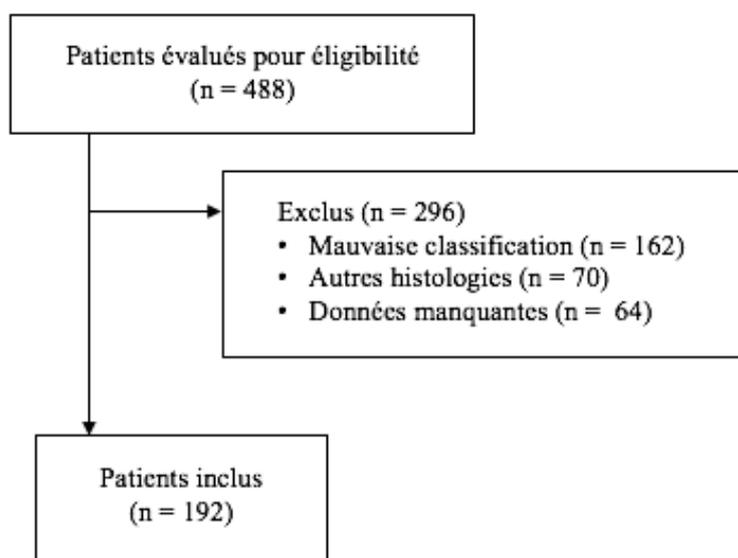
III. RÉSULTATS

1. Patients inclus

Sur les 488 patients initialement évalués pour éligibilité dans notre base de données locale (ICO Nantes), 296 ont été exclus en raison d'une mauvaise classification initiale principalement. Au total, 192 patients porteurs d'un adénocarcinome lieberkühnien d'origine colique de stade III (pT1-T4 pN1-N2 M0) diagnostiqué entre le 1^{er} mai 2010 et le 31 mai 2015 ont été inclus.

Le diagramme CONSORT est représenté en **Figure 1**.

Figure 1 : Diagramme CONSORT



2. Population globale des tumeurs de stade III

2.1. Caractéristiques initiales

L'âge moyen de la population était de 65 ans (24 – 89 ans). 20% des patients étaient âgés de plus de 75 ans. Les patients étaient principalement des hommes (58%), en bon état général ECOG-PS 0 ou 1 (94%). Le BMI moyen au diagnostic était de 24,8 kg/m² (15 - 41 kg/m²).

La distribution de la localisation tumorale droite (46%) n'était pas différente en fonction de l'âge ou du sexe des patients. En revanche, en comparaison aux tumeurs localisées à gauche, les tumeurs droites étaient plus fréquemment associées au phénotype dMMR/MSI (9% vs 2% ; $p = 0,05$), au caractère peu différencié (17% vs 4% ; $p = 0,003$), à la présence d'un contingent mucineux (37% vs 17,5% ; $p = 0,003$), ainsi qu'à la présence d'une mutation $BRAF^{V600E}$ (9% vs 2% ; $p = 0,05$).

La majorité des tumeurs étaient classées pT3 (64%) ou pT4 (25%). Le stade N1 était retrouvé dans 68% des cas, 32% étaient classées N2. La perforation tumorale était retrouvée dans 11,5% des cas, et était toujours associée au stade pT4.

Parmi les tumeurs pour lesquelles la recherche avait été effectuée ($n = 47$), 20% exprimaient un phénotype dMMR/MSI. La moitié d'entre elles s'intégraient dans le cadre d'un syndrome de Lynch (SL) pour lequel une mutation germinale d'un des gènes codant pour le système MMR (MLH1 ou MSH2) avait été identifiée. Les patients porteurs d'un SL étaient plus jeunes

(âge moyen 47 ans). Les autres tumeurs exprimaient un phénotype dMMR/MSI sporadique associé dans quasiment tous les cas à une hyperméthylation du promoteur MLH1.

Parmi les patients en rechute métastatique pour lesquels le statut tumoral *RAS* et *RAF* était disponible (n = 64), 54% exprimaient une mutation *RAS* (36 *KRAS*, 2 *NRAS*), et 15% une mutation *BRAF*^{V600E}. Seul un tiers de la population (33%) était *RAS* et *BRAF* wt.

Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le **Tableau I**.

2.2. Modalités de la chimiothérapie adjuvante

Parmi les patients inclus, 178 ont bénéficié d'une CT adjuvante (93%) : un âge > 80 ans, la présence de comorbidités (cardiaques, respiratoires ou rénales), la survenue de complications post-opératoires, la coexistence d'un autre cancer primitif ainsi que le refus du traitement étaient les principales causes de non administration de la CT.

Lorsqu'elle était administrée, la CT était initiée dans un délai moyen de 7 semaines après la chirurgie de résection initiale. Parmi les patients de moins de 70 ans, tous les patients avaient reçu une bi-chimiothérapie, dont 68% suivant le schéma FOLFOX. En revanche, parmi les patients de plus de 75 ans, tous les patients avaient bénéficié d'une monothérapie par fluoropyrimidines (XELODA ou LV5FU2). Entre les deux (≥ 70 ans et ≤ 75 ans), les patients recevaient pour 72% une bithérapie avec oxaliplatine, et pour le reste une monothérapie par 5FU. La majorité des patients (74%) recevaient le schéma adjuvant choisi pour une durée de plus de 3 mois. Les patients ayant reçu un schéma adjuvant pendant moins de 3 mois, étaient soit inclus dans l'étude IDEA (bras 3 mois), soit ils avaient stoppé prématurément le protocole pour toxicité.

Sur l'ensemble de la population, 32% des patients recevant de l'oxaliplatine arrêtaient prématurément le schéma adjuvant pour toxicité, indépendamment du type d'association (XELOX ou FOLFOX) et de sa durée (< ou ≥ 3 mois).

Tableau I : Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques de la population globale des tumeurs de stade III

	Total n = 192		Total n = 192	
		%		%
Caractéristiques clinico-biologiques			Emboles vasculaires	
Age (années)			oui	100
Moyen (écart-type)	64,7 (± 12)		non	85
50 - 75	132	69	NR	7
> 75	39	20		4
< 50	21	11		
Sexe			Engainements péri-nerveux	
M	111	58	oui	58
F	81	42	non	130
			NR	4
ECOG-PS			Rupture capsulaire	
0	119	62	oui	69
1	61	32	non	123
2	3	2		64
NR	9	5		
BMI (kg/m ²)			Nb ganglions analysés	
Moyen (écart-type)	24.8 (± 4.3)		Moyen (écart-type)	24,5 ± 10,9
Normal (20 - 25)	73	38	< 12	10
Surpoids (25 - 30)	73	38	≥ 12	182
Obésité (> 30)	24	13		5
Sous-poids (< 20)	22	11		95
NR	2	1	Stade T	
ACE (ng/mL) post-op			T1 - 2	21
< 5	143	74	T3	123
≥ 5	11	6	T4	48
NR	38	20	T4a	33
			T4b	12
Localisation du primitif			T4x	3
Droit	72	38	Stade N	
Transverse	17	9	N1	130
Gauche	103	53	N1a	54
		0	N1b	74
Chirurgie complète (R0)			N1c	2
oui	187	97	N2	62
non	4	2	N2a	38
NR	1	1	N2b	24
			présence de nodules satellites	12
				6
			Nb de ganglions envahis	
			Moyen (écart-type)	3,5 (± 3,6)
Caractéristiques pathologiques			Stades	
Grade de différenciation			IIIA	19
Bien différencié	52	27	IIIB	142
Moyennement différencié	106	55	IIIC	31
Peu différencié	19	10		16
NR	15	8	Caractéristiques moléculaires	
Présence d'un contingent mucineux			Instabilité des microsatellites	n = 46
oui	51	27	pMMR	36
non	141	73	dMMR	10
Perforation				
oui	22	11	KRAS/NRAS	n = 70
non	170	89	oui	38
			non	32
Occlusion				
oui	24	12	BRAF ^{V600E}	n = 65
non	168	88	oui	10
			non	55
				85

Abréviations : PS : Performans status, BMI : Body Mass index, ACE : Antigène carcino-embryonnaire, CT : chimiothérapie, dMMR : MMR déficient (MSS), pMMR : MMR proficient (MSI), NR : non renseigné, XELODA : capécitabine.

3.4. *Survie (RFS), facteurs pronostiques et profil de rechute*

Après une durée médiane de suivi de 4,43 ans, soit de 53 mois [Q1=39,6 ; Q3=61,8], 79 patients avaient présenté l'évènement étudié, dont 70 sous la forme d'une rechute métastatique. A la date des dernières nouvelles, 149 patients étaient encore en vie.

Le taux de rechute était de 41% au sein de la population globale, soit 37% dans la population ayant reçu une CT adjuvante, avec un délai moyen de rechute de 11,8 mois. La RFS médiane n'était pas atteinte au moment de l'analyse.

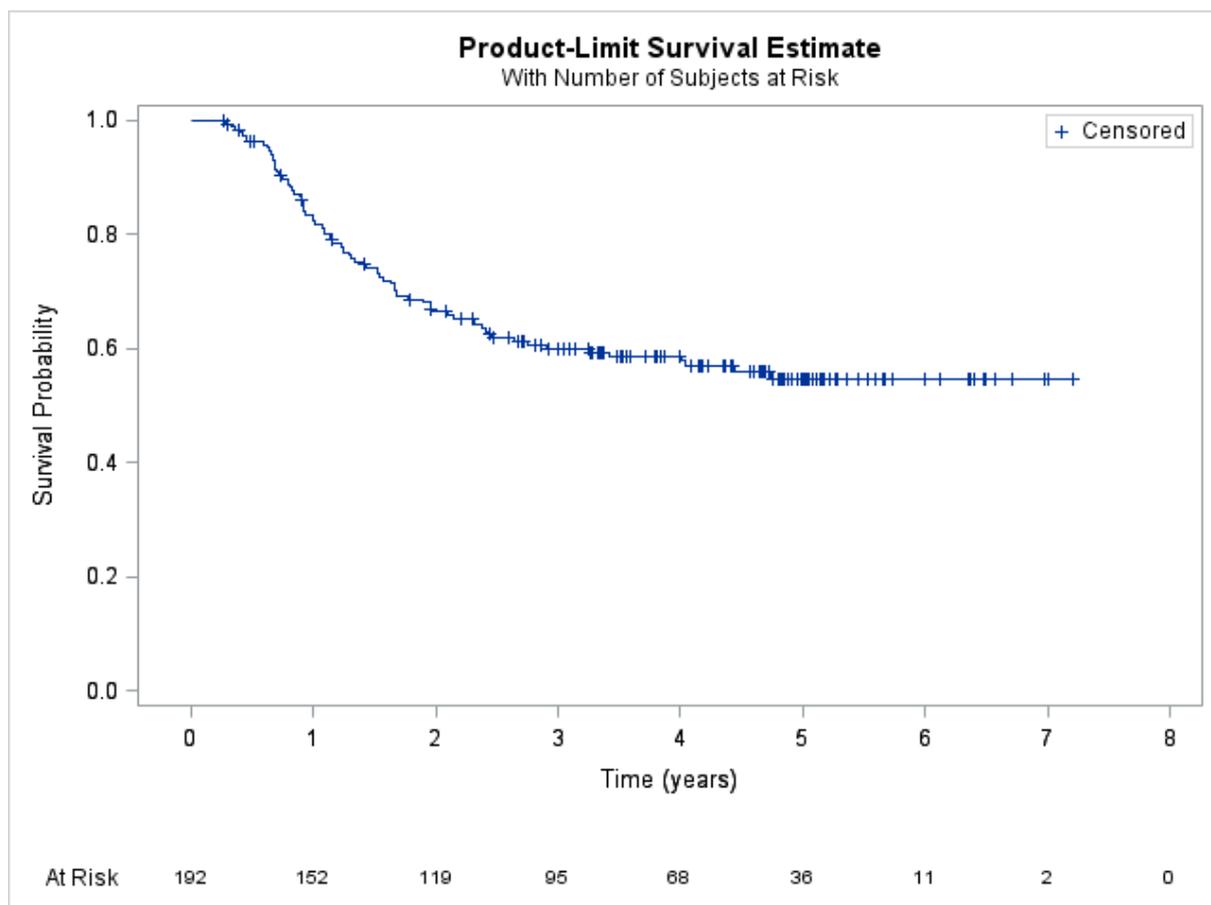
La courbe de survie des tumeurs de stade III est rapportée sur la **Figure 2**.

En analyse univariée, les facteurs associés au risque de rechute identifiés au sein de notre population étaient les suivants : BMI < 20 kg/m² (55% vs 30% ; $p = 0,04$), présence d'engainements péri-nerveux (55% vs 32% ; $p = 0,004$), perforation tumorale (69% vs 33% ; $p = 0,002$), occlusion (62,5% vs 23% ; $p < 0,001$) et présence de contingent mucineux (53% vs 33% ; $p = 0,011$). En analyse multivariée, l'occlusion ($p = 0,0263$) et la perforation tumorale ($p = 0,0001$), la présence d'engainements péri-nerveux ($p = 0,003$) et l'existence d'un contingent mucineux ($p = 0,0031$) étaient significativement associés à la rechute. Les HR ajustés [95%CI] et les p -value de ces facteurs sont repris dans le **Tableau II**.

En revanche, l'âge (< 50 ans ou > 75 ans), la localisation tumorale (droite vs gauche), le grade histopronostique, la présence d'embolies vasculaires ou lymphatiques, la rupture capsulaire ganglionnaire et une durée de CT adjuvante de moins de 3 mois ; n'étaient pas associés à une augmentation du risque de rechute.

Le site privilégié de rechute métastatique était le péritoine avec 34% des patients concernés. Les organes atteints ensuite par ordre de fréquence étaient le foie (28%), les poumons (24%) puis les ganglions (20,5%). Les rechutes locorégionales concernaient 20,5% des patients. Dans un tiers des cas, il existait une atteinte de plus de 2 organes à la rechute.

Figure 2 : Courbes de survie RFS de la population des tumeurs de stade III



Courbe de survie de la population globale des tumeurs de stade III (n = 192). La médiane de suivi était de 4.43 ans (soit 53 mois). La médiane de survie n'était pas atteinte lors de l'analyse.

Tableau II : Analyse multivariée et RFS

	HR ajusté [95%CI]	p-value
Perforation (oui vs non)	2.89 [1.66 ; 5.05]	0.0001
Occlusion (oui vs non)	1.86 [1.07 ; 3.23]	0.0263
Engainements péri-nerveux (oui vs non)	2.17 [1.37 ; 3.43]	0.0030
Contingent mucineux (oui vs non)	2.10 [1.30 ; 3.40]	0.0031

3. Population des patients à HRq

3.1. Caractéristiques initiales

95 patients soit 49,5% des CCR de stade III étaient pT4 et/ou N2, et ont donc été classés dans le groupe à HRq. Il s'agissait majoritairement d'hommes (53%), d'âge moyen 64 ans en bon état général ECOG PS 0-1 (96%). 18% de la population avait plus de 75 ans et 14% moins de 50 ans dont 5% avait ≤ 40 ans. Le BMI moyen était de 24,4 kg/m², avec 11% d'obèses et 17% de patients en sous-poids.

Il était observé 51% de tumeurs pT4 pour 47% de pT3, et le taux de N2 était de 65% pour 35% de N1 avec un nombre moyen de ganglions envahis de 5,3. Les tumeurs pT4 et/ou pN2 étaient plus fréquemment associées à la présence d'embolies vasculaires/lymphatiques (pT4 : 32% vs 16% ; $p = 0,02$, et pN2 : 44% vs 21% ; $p < 0,001$) ; et les tumeurs pN2 présentaient significativement plus d'engainements péri-nerveux (45% vs 28% ; $p = 0,03$) et de rupture capsulaire (49% vs 34%, $p < 0,001$). La perforation tumorale était fortement associée au stade pT4 ($p < 0,0001$).

Par ailleurs, 53% des tumeurs étaient localisées à droite pour 47% de tumeurs gauches ou sigmoïdiennes. Enfin, les mutations *RAS* et *BRAF*^{V600E} étaient retrouvées respectivement dans 22% et 9% des cas, et le phénotype dMMR/MSI était retrouvé parmi 6% des tumeurs.

Les caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques des patients des groupes HRq et BRq sont présentées dans le **Tableau III**.

3.2. Modalités de la CT adjuvante

La CT adjuvante était initiée dans les 7 semaines en moyenne après la chirurgie de résection initiale. Tous les patients de moins de 70 ans recevaient une bi-chimiothérapie avec oxaliplatine, dont 80% suivant le schéma FOLFOX (71% pour les 70 – 75 ans) contre 20% pour le schéma XELOX. En revanche, tous les patients de plus de 75 ans bénéficiaient d'une monothérapie par 5FU.

Dans 77% des cas, la durée de la CT adjuvante était de plus de 3 mois. Toutefois, près d'1 patient sur 2 (47%) avait arrêté précocement la CT en raison de la survenue d'une toxicité, et ce préférentiellement chez les patients qui recevaient du FOLFOX vs XELOX (56% vs 29%).

Ces caractéristiques sont reprises dans le **Tableau IV**.

Tableau III : Caractéristiques démographiques et clinico-pathologiques des populations HRq vs BRq

	Bas risque		Haut risque		p
	n = 97 (%)		n = 95 (%)		
Variabiles liées au patient					
Age (années)	65,2 (± 12)		64,1 (± 12,6)		0.547
Moyen (écart-type)					
50 - 75	69	71%	65	68%	
> 75	21	22%	17	18%	
< 50	7	7%	13	14%	
Sexe					0.150
M	61	63%	50	53%	
F	36	37%	45	47%	
ECOG-PS					0.646
0 - 1	89	92%	91	96%	
2	2	2%	1	1%	
NR	6	6%	3	3%	
BMI (kg/m ²)	25.2 (± 4.1)		24.4 (± 4.6)		0.235
Moyen (écart-type)					
Normal (20 - 25)	37	38%	39	41%	
Surpoids (25 - 30)	38	39%	30	32%	
Obésité (> 30)	10	10%	10	11%	
Sous-poids (< 20)	10	10%	16	17%	
NR	2	2%	0	0%	
ACE, (ng/mL) post-op					0.073
< 5	79	81%	64	67%	
≥ 5	3	3%	8	8%	
NR	15	15%	23	24%	
Variabiles liées à la tumeur					
Localisation du primitif					0,094
Colon droit + transverse	39	40%	50	53%	
Colon gauche + sigmoïde	58	60%	45	47%	
Chirurgie complète (R0)					0,059
oui	96	99%	91	96%	
non	0	0%	4	4%	
NR	1	1%	0	0%	
Grade de différenciation					0,453
bien/moyennement différencié	80	82%	78	82%	
peu différencié	10	10%	9	9%	
NR	7	7%	8	8%	
Présence d'un contingent mucineux					0,564
oui	24	25%	27	28%	
non	73	75%	68	72%	
Perforation					< 0,001
oui	0	0%	22	23%	
non	97	100%	73	77%	
Occlusion					0,703
oui	13	13%	11	12%	
non	84	87%	84	88%	
Emboles vasculaires					< 0,001
oui	36	37%	64	67%	
non	56	58%	29	31%	
NR	5	5%	2	2%	

	Bas risque		Haut risque		p
	n = 97 (%)		n = 95 (%)		
Engainements péri-nerveux					0,002
oui	19	20%	39	41%	
non	74	76%	56	59%	
NR	4	4%	0	0%	
Rupture capsulaire					0,008
oui	26	27%	43	45%	
non	71	73%	52	55%	
Nb ganglions analysés					0,747
Moyen (écart-type)	24,2 ± 11,5		24,8 ± 10,3		
< 12	6	6%	4	4%	
≥ 12	91	94%	91	96%	
Stade T					< 0,001
T1 - 2	19	20%	2	2%	
T3	78	80%	45	47%	
T4	0	0%	48	51%	
Stade N					< 0,001
N1	97	100%	33	35%	
N2	0	0%	62	65%	
Nb de ganglions envahis					< 0,001
Moyen (écart-type)	1,7 (± 0,8)		5,3 (± 4,4)		
Instabilité des microsattellites					1,0
pMMR	17	18%	19	20%	
dMMR	5	5%	6	6%	
NR	75	77%	70	74%	
KRAS/NRAS					0,285
oui	15	15%	21	22%	
non	10	10%	24	25%	
NR	72	74%	50	53%	
BRAF ^{V600E}					0,084
oui	1	1%	9	9%	
non	22	23%	33	35%	
NR	74	76%	53	56%	

Le test du Chi2 et le test de Fisher ont été utilisés lorsqu'ils étaient appropriés pour rechercher une différence significative ($\alpha < 5\%$) entre les groupes. Abréviations : PS : Performans status, BMI : Body Mass index, ACE : Antigène carcino-embryonnaire, pMMR : MMR proficient, dMMR : MMR déficient, NR : non renseigné.

Tableau IV : Modalités de CT adjuvante en fonction du risque

Variables liées au traitement	Bas risque n = 97 (%)		Haut risque n = 95 (%)		p
	Traitement adjuvant				
oui	86	89%	92	96%	0,029
non	11	11%	3	3%	
Délai entre chirurgie/J1 CT					
Moyen (écart-type)		7,2 ± 1,9		7,1 ± 2,5	0,340
≤ 8 semaines	57	66%	71	77%	
> 8 semaines	29	34%	21	23%	
Inclusion dans un essai					
oui (IDEA)	34	39%	8	9%	1,108
non	52	61%	84	91%	
Protocole CT					
Bithérapie					0,883
FOLFOX	41	48%	59	64%	
XELOX	28	33%	14	15%	
Monothérapie 5FU					
LV5FU2	2	2%	0	0%	21%
XELODA	15	17%	19		
Durée de la bithérapie					
Moyen (écart-type)		21,8 ± 9,5		22,8 ± 6,4	0,530
≤ 3 mois	24	29%	21	23%	
> 3 mois	60	71%	71	77%	
Arrêt pour toxicité					
oui	20	24%	42	47%	0,002
non	64	76%	48	53%	

Le test du Chi2 et le test de Fisher ont été utilisés lorsqu'ils étaient appropriés pour rechercher une différence significative ($\alpha < 5\%$) entre les groupes. Abréviations : 5FU : fluoropyrimidines, CT : chimiothérapie, XELODA : capécitabine.

3.3. Survie (RFS) et profil de rechute

Le taux de rechute était de 46% avec un délai moyen de rechute de 9,9 mois (43 semaines). La RFS médiane était de 53 mois (4,45 ans). La courbe de survie de la population à HRq est rapportée sur la **Figure 2**.

Les rechutes péritonéales étaient fréquentes (43%), et celles hépatiques l'étaient moins (16%). Pour 30% d'entre eux, la rechute métastatique concernait plus de 2 organes.

4. Comparaison de la population à HRq vs BRq

4.1. Caractéristiques initiales

La répartition des sexes ainsi que celle des patients obèses étaient similaires dans les 2 populations. En revanche, il était observé davantage de patients en sous-poids au sein de la population à HRq en comparaison avec la population à BRq (17% vs 10%). L'âge moyen était

identique, mais il semblait y avoir davantage de patients de moins de 50 ans dans le groupe des patients à HRq vs BRq (14% vs 7%).

Comme décrit plus haut, les tumeurs à HRq présentaient davantage d'emboles vasculaires/lymphatiques (67% vs 37% ; $p < 0,001$), d'engainements péri-nerveux (41% vs 20% ; $p = 0,002$) de perforation tumorale ($p < 0,001$) et de rupture capsulaire ganglionnaire (45% vs 27% ; $p = 0,008$) que les tumeurs à BRq. Par ailleurs, il n'était pas observé de différence significative de répartition des tumeurs droites (53% vs 40%), ni des mutations *RAS* ou du phénotype MSI. En revanche, la présence d'une mutation *BRAF*^{V600E} et l'expression du phénotype pMMR/MSS *RAS* ou *BRAF*^{V600E} semblaient plus fréquemment associées aux tumeurs à HRq.

Ces caractéristiques sont reprises dans le **Tableau III**.

4.2. Modalités de CT adjuvante

Dans les 2 groupes, tous les patients de moins de 70 ans bénéficiaient d'une bithérapie avec oxaliplatine. Les patients de la population à HRq recevaient plus fréquemment du FOLFOX en comparaison avec les patients à BRq (respectivement 64% vs 48% ; $p = 0,006$). La durée de la CT adjuvante était de plus de 3 mois sans différence entre les 2 groupes.

En revanche, il était observé un taux supérieur d'arrêt pour toxicité dans le groupe des patients à HRq par rapport aux patients à BRq (47% vs 24% ; $p = 0,002$).

Ces caractéristiques sont rapportées dans le **Tableau IV**.

4.3. Survie (RFS) et profil de rechute

Les tumeurs à HRq étaient associées à un taux de rechute plus élevé que les tumeurs à BRq (46% vs 31% ; $p = 0,037$) avec un délai moyen de rechute qui semblait raccourci sans toutefois atteindre la significativité statistique (respectivement 9,9 mois vs 15 mois, $p = 0,10$).

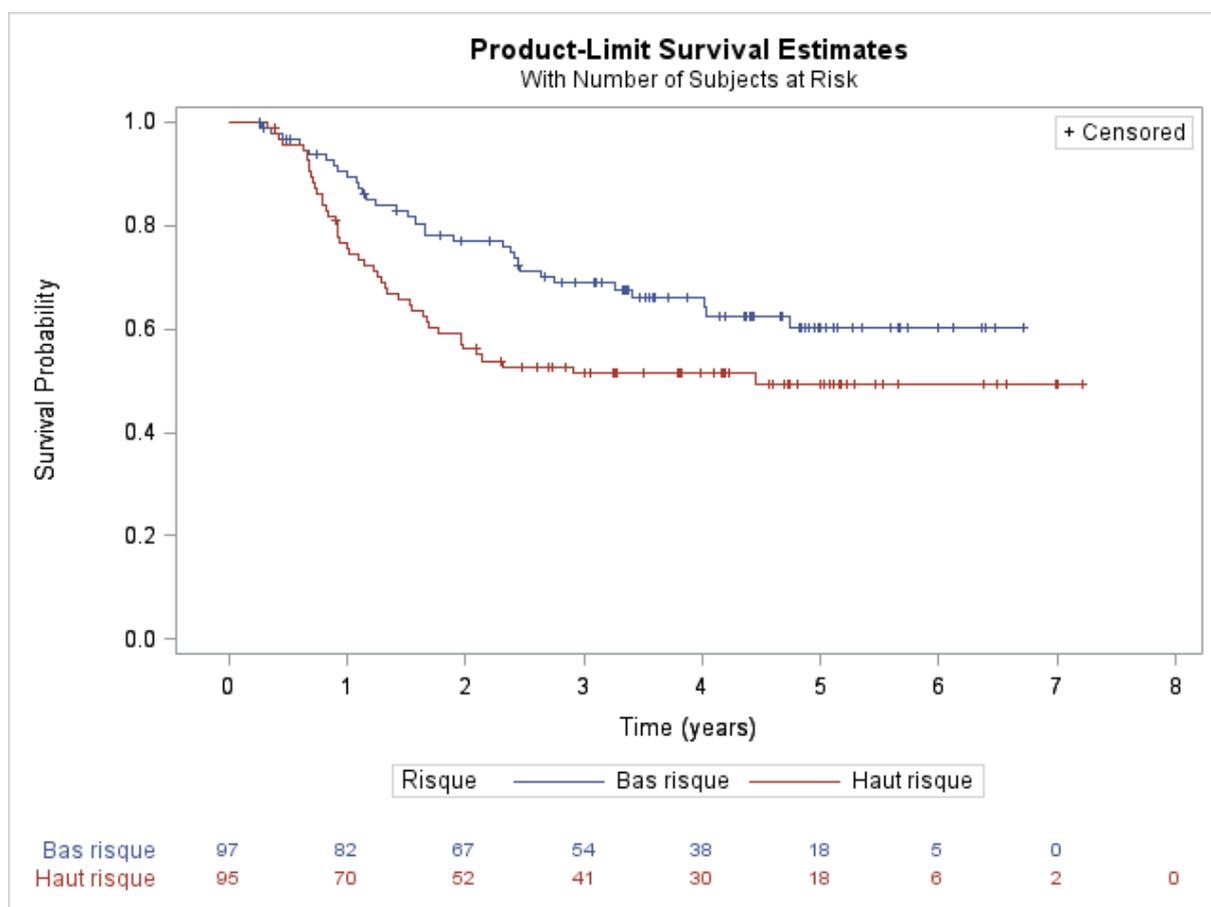
La comparaison des distributions de survie confirmait l'existence d'une différence significative en termes de RFS entre les 2 groupes pronostiques : HR (HRq vs BRq) = 1.62, 95%IC [1.04 ; 2.54] ; $p = 0.033$ (test du logrank).

Les courbes de survie des 2 populations sont rapportées sur la **Figure 3**.

Les rechutes péritonéales étaient significativement plus fréquentes parmi les patients à HRq en comparaison aux patients à BRq (43% vs 20% ; $p = 0,045$). En revanche, les patients du groupe BRq rechutaient davantage au niveau hépatique (16% vs 47% ; $p = 0,008$).

Le profil de rechute des 2 groupes est rapporté dans le **Tableau V**.

Figure 3 : Courbes de survie RFS des populations à HRq et à BRq



Comparaison des distributions de survie : On retrouve une différence significative entre les RFS des 2 groupes pronostiques, avec un test du logrank = 0.033 ; HR (HRq vs BRq) = 1.62, 95%IC [1.04 ; 2.54]. La médiane de survie était de 53 mois (4,43 ans) dans le groupe à HRq, et n'était pas atteinte dans le groupe à BRq. Abréviations : HRq : groupe à haut risque ; BRq : groupe à bas risque.

Tableau V : Évolution et profil de rechute en fonction du risque

	Bas risque n = 97 (%)		Haut risque n = 95 (%)		p
Données de suivi					
Rechute ou décès					
oui	30	31%	44	46%	0,037
non	67	69%	51	54%	
Délai de rechute/fin CT					
Moyen (écart-type)	1,1 ± 1,1		0,7 ± 0,8		0,101
Evolution métastatique					
oui	27	82%	43	94%	0,153
Ganglionnaire	3		12		0,080
Hépatique	14		7		0,008
Pulmonaire	9		9		0,410
Péritoine	6		19		0,045
Autre : cutané, ovaire, surrénales...	2		10		0,107
non	4	12%	1	2%	
NR	2	6%	2	4%	
Multiples sites (≥ 2)					
oui	10	30%	14	30%	1,000
non	20	61%	29	63%	
NR	3	9%	3	7%	
Rechute locorégionale					
oui	5	15%	10	22%	0,567
non	25	76%	33	72%	
NR	3	9%	3	6%	
Ligne de CT ultérieure					
oui	28	85%	38	83%	0,728
non	3	9%	6	13%	
NR	2	6%	2	4%	

Le test du Chi2 et le test de Fisher ont été utilisés lorsqu'ils étaient appropriés pour rechercher une différence significative ($\alpha < 5\%$) entre les groupes. Abréviations : CT : chimiothérapie, NR : non renseigné.

IV. DISCUSSION

La population des CCR de stade III est une population hétérogène dont le risque d'évolution métastatique élevé grève lourdement la survie des patients. Dans cette étude, nous avons évalué la répartition de facteurs cliniques, biologiques et anatomopathologiques associés à une valeur pronostique au sein de la population de patients de stade III à HRq (pT4 et/ou N2), que nous avons ensuite comparé à la population à BRq (pT1-T3 N1). Une meilleure connaissance des caractéristiques de cette population pourrait permettre d'apporter des pistes pour affiner la sélection des patients qui bénéficieraient le plus d'une CT adjuvante, et d'en optimiser les modalités. Cela pourrait permettre également de mieux apprécier le profil évolutif de cette population afin d'adapter l'intensité et les modalités de la surveillance.

1. Critique méthodologique

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique basée sur une cohorte de 192 patients. Cette étude présente de nombreuses limites, de par son caractère rétrospectif, par le nombre de patients inclus, et par la durée médiane de suivi.

En effet, le recueil rétrospectif des données expose au risque de créer de nombreux biais du fait des données manquantes. Par ailleurs, compte tenu de la taille limitée de notre population, l'analyse de la présence et la répartition de certains facteurs pronostiques était rendue difficile sur le plan statistique. Enfin, du fait d'un recul insuffisant, l'analyse du profil d'évolution de cette population reste incomplète.

2. Population des tumeurs de stade III et stade III à HRq

2.1. Caractéristiques initiales

Notre population d'étude correspond aux populations décrites dans la littérature. En effet, la présence et la répartition des caractéristiques initiales étaient globalement comparables à celles des grandes études prospectives et rétrospectives de CT adjuvante dans les CCR de stade III.

La proportion des tumeurs pT4 et/ou N2 dans la population des tumeurs de stade III était un peu plus élevée que celle observée dans IDEA France et dans PETACC-8 : 49,5% vs respectivement 38% (32) et 30% (24). Toutefois, les taux observés par Grothey et *al.*, dans IDEA monde étaient compris entre 34,5 et 49% en fonction des études (14) avec 49% pour l'étude SCOT (33).

L'âge moyen au diagnostic dans notre population globale était de 65 ans, ce qui est communément retrouvé dans les grands essais prospectifs et rétrospectifs de CT adjuvante, comme dans l'étude IDEA France (32) ou dans l'étude de Shah, et *al.*, (18). En revanche, la proportion de patients âgés de plus de 70 ans semblait plus importante que celle retrouvée dans la base de données ACCENT (26) (37% vs 17%). Cette différence peut être expliquée par le fait que les patients inclus dans les essais thérapeutiques, notamment adjuvant, sont souvent plus jeunes que ceux de la 'vraie vie'.

Les patients jeunes (moins de 50 ans) semblaient également plus fréquents dans la population à HRq, et notamment les très jeunes patients (5 des 6 patients de moins de 40 ans). Le taux d'incidence des CCR dans cette population ne cesse de croître, sans que les raisons en soient aujourd'hui connues (10). Les caractéristiques des tumeurs des patients jeunes sont encore peu décrites. Récemment, deux études ont montré que les tumeurs des patients de moins de 40 ans

étaient plus fréquemment associées à des facteurs d'agressivité tumorale comme la présence d'embolies vasculaires et d'un contingent mucineux (34,35). Ces observations n'ont cependant pas été retrouvées dans notre population de trop faible effectif.

L'impact pronostique défavorable sur la survie des BMI supérieurs à 30 kg/m² et de ceux inférieurs à 20 kg/m² a été étudié dans l'étude de Sinicrope et *al.*, (36). Dans notre étude, le taux de patients obèses (BMI > 30 kg/m²) était légèrement inférieur à celui retrouvé dans la majorité des essais de CT adjuvante (12,5% vs 17 - 35%) (36). En revanche, davantage de patients en sous poids (BMI < 20 kg/m²) étaient retrouvés dans la population des patients à HRq en comparaison avec la population à BRq (17% vs 10%). Ces observations pourraient être expliquées en partie par le fait qu'il était retrouvé plus de volumineuses tumeurs (pT4) et d'occlusion dans le groupe à HRq, phénomènes qui pourraient induire ou accélérer une dénutrition sous-jacente. On pourrait également supposer que ces tumeurs plus agressives pourraient être à l'origine de phénomènes inflammatoires systémiques responsables d'un hypercatabolisme accru.

Dans notre étude, la localisation droite primitive était retrouvée pour 46% des tumeurs de stade III, ce qui est concordant avec les données issues d'études épidémiologiques et d'une analyse post-hoc issue de la population de PETACC-8 (40% à 50% des cas) (37,38). Elle semblait néanmoins un peu plus fréquente (53%) dans la population à HRq. Ces tumeurs droites étaient fréquemment associées au caractère tumoral peu différencié, à la présence d'un contingent mucineux, à l'expression d'un phénotype dMMR/MSI ainsi qu'à l'existence d'une mutation *BRAF*^{V600E}, ce qui est concordant avec la littérature (38–40).

Contrairement au stade métastatique où la localisation tumorale droite est décrite comme un puissant facteur de mauvais pronostic, notamment dans la récente méta-analyse de Holch et *al.*, (41), son impact pronostic en situation adjuvante reste controversé. Les auteurs d'une récente analyse post hoc issue de la population PETACC-8 ont mis en évidence que le rôle pronostic de la localisation tumorale primitive sur la DFS, serait sous la dépendance du statut mutationnel de *RAS* et *BRAF*^{V600E} (38). Dans notre étude nous n'avons pas montré d'association entre la localisation droite, y compris en fonction de la présence des mutations *RAS* ou *BRAF*^{V600E}, et le taux de rechute.

Les caractéristiques communes des tumeurs à HRq observées dans notre étude, sont concordantes avec celles décrites dans la littérature : la perforation tumorale, la rupture capsulaire, les engainements péri-nerveux et les embolies vasculaires ou lymphatiques

pouvaient être associés aux stades pT4 et/ou pN2 (18). Toutefois en analyse multivariée, l'occlusion et la perforation tumorale, la présence d'engainements péri-nerveux et l'existence d'un contingent mucineux étaient indépendants du stade TNM et du niveau de risque. Le caractère peu différencié de la tumeur en revanche n'a pas été identifié comme associé à la rechute.

Le rôle pronostique défavorable des mutations *RAS* et *BRAF*^{V600E} en situation métastatique a été bien démontré avec notamment les études de Lièvre *et al.*, et de Morris *et al.*, (42,43). En situation adjuvante, l'importance pronostique des mutations *RAS* et *BRAF*^{V600E} est restée longtemps controversée avec des résultats contradictoires issus de vastes études rétrospectives. Ainsi, l'analyse du statut *RAS* au sein de PETACC-3 (44) n'a pas permis de mettre en évidence d'association entre l'existence d'une mutation *RAS* et la DFS, alors que ce lien était retrouvé dans les analyses post-hoc de PETACC-8 (45) et de N0147 (46). Ceci peut très probablement être expliqué par l'hétérogénéité des populations étudiées qui comprenaient des tumeurs de stade I à III, des localisations rectales, en l'absence de statut dMMR/pMMR disponible. En effet, il est maintenant bien établi que le rôle pronostique des mutations *RAS* et *BRAF* dans les stades III est largement dépendant du statut dMMR/pMMR (47). Dans ce sens, les études récentes de Sinicrope *et al.*, et de Taieb *et al.*, démontrent que les populations pMMR/MSS *RAS* ou *BRAF*^{V600E} mutées seraient associées à une diminution de la DFS, alors que les populations dMMR/MSI et pMMR/MSS *RAS* et *BRAF*^{V600E} wt seraient de meilleur pronostic (47–50).

Dans notre population métastatique, il a été observé un taux assez élevé de tumeurs *RAS* ou *BRAF* mutées comparativement à ce qui est observé dans la littérature. Classiquement, il est décrit entre 30 et 45% de mutations *RAS* (44,51) et 8 à 12% de mutations *BRAF*^{V600E} (43,52). Toutefois, dans l'analyse post-hoc récente réalisée par Taieb *et al.*, des tumeurs de stade III issues de PETACC-8, il était retrouvé 50% de mutations *RAS* et 11% de mutations *BRAF*^{V600E}, ce qui est concordant aux taux observés dans notre population d'étude (respectivement 54% *RAS* et 15% *BRAF*^{V600E}). En revanche, ces taux étaient plus faibles dans la population à HRq avec respectivement 22% et 9% de mutations *RAS* ou *BRAF*^{V600E}.

La recherche de ces mutations ainsi que du statut dMMR/pMMR ayant été réalisée exclusivement parmi les patients en évolution métastatique dans notre population d'étude, il n'a pas été possible d'étudier leur valeur pronostique en situation adjuvante. La recherche du statut dMMR/MSI a été réalisée parmi les patients dont l'histoire personnelle ou familiale était évocatrice d'un SL (soit 47 patients). La moitié des patients qui exprimait un phénotype

dMMR/MSI (20%) était porteur d'un SL, l'autre moitié exprimait un phénotype sporadique. Les fréquences observées étaient plus élevées que celles décrites dans la littérature (10 - 15%) (47,52) en raison de la sélection de la population. Toutefois, les effectifs restaient trop faibles pour étudier plus précisément leurs caractéristiques.

Même si les thérapies ciblées ont échoué à ce jour à se trouver une place dans la stratégie thérapeutique adjuvante, le développement de nouvelles molécules en situation métastatique pourrait positionner ces traitements en situation adjuvante. En effet, les anti-*BRAF* et les anti-MEK viennent récemment de montrer des résultats intéressants dans le CCRm *BRAF*^{V600E} muté (SWOG S1406 et BEACON CRC) (10). De même, les anti-PD1 qui ont fait leurs preuves il y a quelques années dans le CCRm dMMR/MSI avec la publication de deux essais de phase 2 (53,54), ont récemment montré un allongement de la survie en association avec les anti-CTLA4 toujours dans le CCR dMMR/MSI (55).

2.2. Modalités de CT adjuvante

Le délai d'initiation de la CT adjuvante observée dans notre population d'étude était en moyenne de 7 semaines, ce qui correspond aux recommandations de bonnes pratiques. En effet, la CT adjuvante doit idéalement débiter dans un délai de 4 à 8 semaines après résection de la tumeur initiale, délai communément admis pour obtenir une cicatrisation satisfaisante (4,9,10). En revanche, dans une méta-analyse récente il a clairement été établi qu'un allongement de ce délai était associé à un pronostic défavorable (56).

Dans notre population de patients de moins de 70 ans, 100% des patients avaient reçu une bi-chimiothérapie avec oxaliplatine, ce qui correspond aux standards en vigueur (4,9,10). Parmi eux, plus des deux tiers avaient bénéficié d'un schéma par FOLFOX vs un tiers par XELOX/CAPOX ce qui est concordant avec les habitudes françaises. En effet, les patients inclus dans l'étude IDEA France avaient reçu du FOLFOX dans 90% des cas (32).

Dans cette population recevant de l'oxaliplatine, un tiers des patients stoppaient prématurément le protocole de CT adjuvante (au moins un des 2 produits de CT) indépendamment de sa durée (< ou ≥ 3 mois), et ce, très souvent en lien avec la survenue d'une neuropathie périphérique de grade 2 ou 3 (CTCAE 4.0) secondaire à l'oxaliplatine. Ceci est concordant avec ce qui est classiquement observé dans la littérature avec des taux qui varient autour de 30% (11,14,18,32,33,57).

Cependant, au sein de la population de patients à BRq qui recevait davantage de XELOX/CAPOX que de FOLFOX, il était enregistré des taux significativement moins élevés d'arrêt pour toxicité que dans la population à HRq. Ces observations sont également bien décrites dans la littérature avec la survenue d'une neuropathie périphérique plus fréquente parmi les patients recevant une CT par FOLFOX que par XELOX/CAPOX (47.7% vs 44.9% respectivement dans IDEA) (14). Les autres effets secondaires graves (grade 3 - 4) sont également davantage associés au FOLFOX qu'au XELOX/CAPOX (56,9% vs 36,9%) (14).

Par ailleurs, les patients recevaient classiquement un schéma adjuvant pour plus de 3 mois, en dehors des patients inclus dans l'étude IDEA (bras 3 mois), majoritairement à BRq (39% vs 9%) ; ainsi que ceux qui avaient stoppé prématurément le protocole pour toxicité.

Conformément aux données issues des études de McClearly et *al.*, de MOSAIC et de NASBP-C07 (26–28) et en accord avec les recommandations actuellement en vigueur (4,8–10), tous les patients âgés de plus de 75 ans avaient bénéficié d'une monothérapie par 5FU. Toutefois, entre 70 et 75 ans, l'attitude était variable et semblait dépendre de la présence de comorbidités. L'étude ADAGE actuellement en cours pourrait permettre d'affiner la stratégie thérapeutique chez les patients de plus de 70 ans grâce notamment à la prise en compte de critères gériatriques.

2.3. Survie RFS et profil de rechute

Les taux de rechute observés étaient de 41% au sein de la population globale des patients porteurs de tumeurs de stade III, dont 46% parmi les tumeurs à HRq. Ces taux étaient supérieurs à ceux rapportés par les auteurs de l'étude IDEA France (29%) (32) et par Yamano, et *al.*, (30%) (58), étude menée au sein d'une population exclusivement japonaise.

La RFS médiane était de 53 mois (soit 4,43 ans) au sein des patients à HRq, légèrement plus faible que la DFS rapportée par les auteurs de PETACC-8 dans l'analyse en sous-groupe des patients HRq (58 mois). La RFS médiane au sein de la population globale des patients porteurs de tumeurs de stade III n'était pas encore atteinte lors de l'analyse en raison d'un recul insuffisant.

Le délai moyen de rechute observé dans la population globale était de 11,8 mois, délai un peu plus court que celui observé dans l'étude rétrospective de Shah et *al.*, qui était autour de 14 mois (18). En revanche, celui de la population HRq était plus court (9,9 mois).

Les patients porteurs de tumeurs à HRq semblaient rechuter davantage au niveau péritonéal. Ceci peut en partie être expliqué par la présence d'un biais de recrutement lié au fait que

certain patients en rechute péritonéale inclus étaient adressés à l'ICO pour réalisation d'une CHIP. En cause par ailleurs, la perforation tumorale fréquemment associée au statut pT4, la localisation droite tumorale et la présence d'un contingent mucineux observés plus fréquemment dans la population à HRq et décrits dans la littérature comme associés à un taux élevé de rechutes péritonéales (34,59). Les rechutes péritonéales classiquement associées à un mauvais pronostic étaient plus fréquentes que les rechutes hépatiques. En effet, la stratégie thérapeutique des CCRm repose en grande partie sur la possibilité d'une résection chirurgicale des métastases (52), et la résection des atteintes péritonéales est particulièrement délicate.

V. CONCLUSION

Notre étude confirme que la population de patients porteurs de CCR de stade III à HRq a une RFS significativement inférieure à celle des patients à BRq : HR (HRq vs BRq) = 1.62, 95%IC [1.04 ; 2.54] ($p = 0.033$). La RFS médiane dans cette population est de 53 mois pour un suivi médian de 53 mois. Les patients porteurs de tumeurs à HRq semblent rechuter précocement par rapport aux tumeurs à BRq (9,9 mois vs 15 mois), et préférentiellement au niveau péritonéal. Ce taux de rechute plus élevé pourrait être expliqué en partie par la présence de davantage de facteurs de mauvais pronostic connus ou pressentis : BMI < 20 kg/m², patients de moins de 40 ans, tumeurs de localisation droite, la présence d'engainements péri-nerveux ou d'embolies vasculaires, l'existence d'une rupture capsulaire ou d'une perforation tumorale. Par ailleurs, tous les patients de moins de 70 ans recevaient une bi-chimiothérapie, préférentiellement suivant le schéma FOLFOX pour les patients classés à HRq. Ceux-ci présentaient davantage de toxicité responsable d'arrêts précoces plus fréquents du protocole adjuvant.

La caractérisation de cette population à HRq pourrait permettre de proposer une intensification thérapeutique comme proposé dans l'essai IROCAS avec une tri-chimiothérapie, mais également par thérapie ciblée ou immunothérapie dans le cadre d'essais thérapeutiques. La durée du traitement adjuvant dans cette population doit être modulée en fonction du risque de survenue d'une neuropathie périphérique. Au vu du profil évolutif préférentiellement péritonéal et du délai de rechute raccourci, il pourrait être intéressant d'intensifier les modalités de surveillance au cours de la première année après chirurgie. Le recours à la cœlioscopie exploratrice dès la suspicion de rechute, sans lésions visualisées sur le TDM pourrait se discuter, vu le pronostic dramatique associé aux rechutes métastatiques non opérables des CCRm (8).

La recherche et la validation de nouveaux facteurs pronostiques restent d'actualité afin d'améliorer la sélection des patients qui bénéficieraient d'une CT adjuvante, tout en préservant les populations moins à risque de toxicités non négligeables. Des scores d'évaluation du risque de rechute, intégrant des données clinico-biologiques, histopathologiques et moléculaires, ont été développés (60,61) dans ce sens mais restent peu utilisés en clinique.

BIBLIOGRAPHIE

1. GLOBOCAN. Fact Sheets by Cancer [Internet]. 2012 [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. [Internet]. Saint-Maurice France; 2017 [cité 11 juin 2018]. Disponible sur: www.santepubliquefrance.fr
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* janv 2013;63(1):11-30.
4. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* oct 2012;23(10):2479-516.
5. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York : Springer; 2017.
6. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol.* 1 août 2003;21(15):2912-9.
7. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 21 mars 2007;99(6):433-41.
8. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandala M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 1 oct 2013;24(suppl 6):vi64-72.
9. Lecomte T, André T, Taieb J, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, et al. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Cancer du côlon non métastatique* [Internet]. 2017 [cité 11 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.tncd.org>
10. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. *NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018.* *J Natl Compr Canc Netw.* avr 2018;16(4):359-69.
11. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 3 juin 2004;350(23):2343-51.
12. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 1 juill 2009;27(19):3109-16.
13. de Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* août 2000;18(16):2938-47.

14. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 29 mars 2018;378(13):1177-88.
15. Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol*. août 2003;30(4 Suppl 15):5-13.
16. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, 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*. 1 juin 2007;25(16):2198-204.
17. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 10 avr 2011;29(11):1465-71.
18. Shah MA, Renfro LA, Allegra CJ, André T, de Gramont A, Schmoll H-J, et al. Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database. *J Clin Oncol*. 10 mars 2016;34(8):843-53.
19. Ychou M, Raoul J-L, Douillard J-Y, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol*. avr 2009;20(4):674-80.
20. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 1 juill 2009;27(19):3117-25.
21. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 1 janv 2011;29(1):11-6.
22. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll H-J, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. déc 2012;13(12):1225-33.
23. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 4 avr 2012;307(13):1383-93.
24. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem J-L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2014;15(8):862-73.

25. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 30 juin 2005;352(26):2696-704.
26. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 10 juill 2013;31(20):2600-6.
27. Tournigand C, André T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol*. 20 sept 2012;30(27):3353-60.
28. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 1 oct 2011;29(28):3768-74.
29. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th edition. In New York : Springer; 2010. p. 143-64.
30. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol*. 10 janv 2010;28(2):264-71.
31. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
32. André T, Vernerey D, Mineur L, Bennouna J, Desrame J, Faroux R, et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 20 mai 2018;36(15):1469-77.
33. Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, Cassidy J, Hollander NH, Tabernero J, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*. avr 2018;19(4):562-78.
34. Soliman BG, Karagkounis G, Church JM, Plesec T, Kalady MF. Mucinous Histology Signifies Poor Oncologic Outcome in Young Patients With Colorectal Cancer. *Dis Colon Rectum*. mai 2018;61(5):547-53.
35. Rodriguez L, Brennan K, Karim S, Nanji S, Patel SV, Booth CM. Disease Characteristics, Clinical Management, and Outcomes of Young Patients With Colon Cancer: A Population-based Study. *Clin Colorectal Cancer*. 3 juill 2018;
36. Sinicrope FA, Foster NR, Yothers G, Benson A, Seitz JF, Labianca R, et al. Body mass index at diagnosis and survival among colon cancer patients enrolled in clinical trials of adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 15 avr 2013;119(8):1528-36.

37. Fleshner P, Slater G, Aufses AH. Age and sex distribution of patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. févr 1989;32(2):107-11.
38. Taieb J, Kourie HR, Emile J-F, Le Malicot K, Balogoun R, Tabernero J, et al. Association of Prognostic Value of Primary Tumor Location in Stage III Colon Cancer With *RAS* and *BRAF* Mutational Status. *JAMA Oncology*. 12 juill 2018;4(7):e173695.
39. Ward R, Meagher A, Tomlinson I, O'Connor T, Norrie M, Wu R, et al. Microsatellite instability and the clinicopathological features of sporadic colorectal cancer. *Gut*. juin 2001;48(6):821-9.
40. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol*. déc 2015;6(6):660-7.
41. 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;70:87-98.
42. Lièvre A, Bachet J-B, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 20 janv 2008;26(3):374-9.
43. Morris V, Overman MJ, Jiang Z-Q, Garrett C, Agarwal S, Eng C, et al. Progression-free survival remains poor over sequential lines of systemic therapy in patients with BRAF-mutated colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. sept 2014;13(3):164-71.
44. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 20 janv 2010;28(3):466-74.
45. Blons H, Emile JF, Le Malicot K, Julié C, Zaanani A, Tabernero J, et al. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann Oncol*. déc 2014;25(12):2378-85.
46. Yoon HH, Tougeron D, Shi Q, Alberts SR, Mahoney MR, Nelson GD, et al. KRAS codon 12 and 13 mutations in relation to disease-free survival in BRAF-wild-type stage III colon cancers from an adjuvant chemotherapy trial (N0147 alliance). *Clin Cancer Res*. 1 juin 2014;20(11):3033-43.
47. Taieb J, Zaanani A, Le Malicot K, Julié C, Blons H, Mineur L, et al. Prognostic Effect of BRAF and KRAS Mutations in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin With or Without Cetuximab: A Post Hoc Analysis of the PETACC-8 Trial. *JAMA Oncol*. 14 janv 2016;1-11.
48. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouché O, Tabernero J, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(5).
49. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon

cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 10 oct 2013;31(29):3664-72.

50. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, et al. Integrated Analysis of Molecular and Clinical Prognostic Factors in Stage II/III Colon Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 7 nov 2012;104(21):1635-46.
51. Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res*. 1 déc 2009;15(23):7322-9.
52. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. août 2016;27(8):1386-422.
53. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2509-20.
54. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1182-91.
55. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 10 mars 2018;36(8):773-9.
56. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 8 juin 2011;305(22):2335-42.
57. Sargent D, Shi Q, Yothers G, Van Cutsem E, Cassidy J, Saltz L, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and C89803. *Eur J Cancer*. mai 2011;47(7):990-6.
58. Yamano T, Yamauchi S, Tsukamoto K, Noda M, Kobayashi M, Hamanaka M, et al. Evaluation of appropriate follow-up after curative surgery for patients with colorectal cancer using time to recurrence and survival after recurrence: a retrospective multicenter study. *Oncotarget*. 22 mai 2018;9(39):25474-90.
59. Kanda M, Oba K, Aoyama T, Kashiwabara K, Mayanagi S, Maeda H, et al. Clinical Signatures of Mucinous and Poorly Differentiated Subtypes of Colorectal Adenocarcinomas by a Propensity Score Analysis of an Independent Patient Database from Three Phase III Trials. *Dis Colon Rectum*. avr 2018;61(4):461-71.
60. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F-S, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet*. 26 mai 2018;391(10135):2128-39.

61. Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, Gonen M, Shia J, Chou J, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol.* 20 janv 2008;26(3):380-5.

ANNEXES

<i>Annexe 1 : 7ème édition de la classification TNM AJCC/UICC</i>	<i>38</i>
<i>Annexe 2 : Classification des tumeurs de stade II et III et taux de survie à 5 ans - 7ème édition de la classification TNM AJCC/UICC.....</i>	<i>39</i>
<i>Annexe 3 : Liste des variables étudiées</i>	<i>40</i>
<i>Annexe 4 : Évaluation du Performans Status</i>	<i>42</i>
<i>Annexe 5 : Protocoles de chimiothérapies.....</i>	<i>43</i>

Annexe 1 : 7ème édition de la classification TNM AJCC/UICC

Envahissement colique

T1 : sous-muqueuse,

T2 : musculéuse,

T3 : sous-séreuse

T4a : pénétration du péritoine viscéral

T4b : Envahissement d'un organe de voisinage*

Envahissement ganglionnaire

N1a : 1 ganglion envahi

N1b : 2-3 ganglions envahis

N1c : dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques**

N2a : 4-6 ganglions envahis

N2b : > 7 ganglions envahis

Métastases à distance

M0 : pas de métastase

* T4b Une tumeur adhérente macroscopiquement à d'autres organes ou structures est classée CT4b. Cependant, si aucune tumeur n'est présente microscopiquement au niveau de l'adhésion la classification histopathologique sera pT1 à pT3 selon la profondeur de l'infiltration.

** Les dépôts tumoraux « satellites », correspondent à des nodules macro ou microscopiques dans le tissu adipeux péri-colique ou péri-rectal, à distance du front d'invasion tumorale, sans argument histologique de structure ganglionnaire résiduelle, mais dans le territoire de drainage lymphatique de la tumeur primitive. Ces dépôts peuvent correspondre à une extension discontinue de la tumeur, à une extension extravasculaire d'une invasion veineuse ou à un ganglion lymphatique totalement remanié et non identifiable. Si ces lésions sont observées avec des tumeurs qui seraient classées T1 ou T2, la classification T reste inchangée et les dépôts, ou nodules, sont classés N1c (il s'agit au total d'une population T1, T2, sans ganglion lymphatique positif, mais avec des dépôts tumoraux classés N1c). Au cas où un nodule est considéré comme un ganglion lymphatique totalement remanié par le pathologiste (avec généralement un contour régulier), il est classé comme un ganglion lymphatique envahi et non pas comme un nodule satellite. Il doit de ce fait être compté séparément avec la terminologie pN.

Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Cancer du côlon non métastatique.2017 [Internet.] Lecomte T, André T, Taieb J, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, et al. [cité 11 juil 2018]. Disponible sur : <http://www.tncd.org>

Annexe 2 : Classification des tumeurs de stade II et III et taux de survie à 5 ans - 7ème édition de la classification TNM AJCC/UICC

Stage	T	N	M	5-year Observed Survival (%)
IIA	T3	N0	M0	66.7
IIB	T4a	N0	M0	60.6
IIC	T4b	N0	M0	45.7
IIIA	T1-T2	N1a	M0	73.7
IIIA	T1-T2	N1b	M0	67.2
IIIB	T1-T2	N2a	M0	64.7
IIIB	T1-T2	N2b	M0	51.8
IIIB	T3	N1a	M0	58.2
IIIB	T4a	N1a	M0	52.2
IIIB	T4a	N1b	M0	42.1
IIIB	T3	N2a	M0	42.8
IIIC	T4a	N2a	M0	32.5
IIIC	T3	N2b	M0	30.4
IIIC	T4b	N1a	M0	30.6
IIIC	T4b	N1b	M0	25.4
IIIC	T4b	N2a	M0	18.3
IIIC	T4a	N2b	M0	17.5
IIIC	T4b	N2b	M0	12.9

AJCC Cancer Staging Manual. 7th edition. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. In New York : Springer; 2010. p. 143-64.

Annexe 3 : Liste des variables étudiées

Caractéristiques cliniques et biologiques des patients au diagnostic
Age au diagnostic Sexe PS Poids, taille, BMI (kg/m ²) Données biologiques : ACE post chirurgie < ou > 5ng/mL
Caractéristiques anatomopathologiques et biologiques de la tumeur
Siège/coté : côlon gauche, côlon droit, colon transverse Taille pT, atteinte ganglionnaire pN Stade TNM initial : IIIA, IIIB et IIIC Classification risque : haut risque (HRq) et bas risque (BRq) Grade de différenciation : bien, moyennement ou peu différencié Nombre de ganglions analysés : < ou ≥ 12 et présence de nodules satellites Rupture capsulaire Perforation et occlusion intestinale Présence d'emboles vasculaires et/ou lymphatiques au sein de la tumeur et à distance Engainements péri-nerveux Résection complète statut R0 Existence d'un contingent colloïde : < ou ≥ 50% Multifocalité Statut pMMR/MSS, dMMR/MSI et existence d'un syndrome de Lynch (SL) Statut moléculaire <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> et <i>BRAF</i>
Traitements reçus
Date du diagnostic Date de résection du primitif Traitement néo-adjuvant Traitement dans le cadre d'un essai thérapeutique (IDEA) Protocole de chimiothérapie : bithérapie par XELOX, FOLFOX ou monothérapie par LV5FU2 ou XELODA Durée du doublet ≤ ou > 3 mois Si moins de 3 mois, poursuite de la fluoropyrimidine seule Date de la première et de la dernière cure Diminution de dose de la chimiothérapie Mutation de la DPD Arrêt pour toxicité

Données de suivi

Date des dernières nouvelles

Date de décès

Délai chirurgie/J1 du traitement adjuvant

Date de la rechute

Délai rechute/J1 du traitement adjuvant

Evolution métastatique et organes atteints ≥ 2 : foie, ganglion, péritoine, poumon, autres.

Rechute locorégionale

Ligne de chimiothérapie ultérieure

Annexe 4 : Évaluation du Performans Status

Performance status ECOG-ZUBROD/ OMS	value
Fully active, able to carry on all pre-disease performance without Restriction.	0
Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g. light house work, office work.	1
Ambulatory and capable of all self-care but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.	2
Capable of only limited self-care, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.	3
Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair.	4

Annexe 5 : Protocoles de chimiothérapies

LV5FU2 simplifié = acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G 5 %, rincer puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min dans 100 ml de G 5 % puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 44 h dans G 5 % par infuseur portable (QSP 220 ml, 5 ml/h), pompe ou pousse seringue portable.

FOLFOX6 modifié (aussi dénommé FOLFOX4 simplifié) = oxaliplatine (Eloxatine[®]) + LV5FU2 simplifié. Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % en Y de l'acide folinique au J1 du LV5FU2 ; toutes les 2 semaines (12 cycles).

CAPOX (aussi dénommé XELOX) = oxaliplatine (Eloxatine[®]) + capécitabine. Oxaliplatine 130 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G 5 % puis capécitabine (Xéloda[®]) 2000 mg/m²/j (1000 mg/m² matin et soir), 2 semaines sur 3 (J2 à J15) ; toutes les 3 semaines.

FOLFIRINOX modifié (mFOLFIRINOX) = Oxaliplatine 85 mg/m² en 2 h dans 250 ml de G5%, puis acide folinique 400 mg/m² (ou l-folinique 200 mg/m²) en 2 h dans 250 ml G5%, puis après 30 min démarrer en Y irinotécan 150 mg/m² en 90 minutes, puis 5-FU 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h dans du G5% par infuseur portable, pompe ou pousse seringue portable. Traitement répété tous les 14 jours.

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

Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Cancer du côlon non métastatique.2017 [Internet.] Lecomte T, André T, Taieb J, Bibeau F, Blanc B, Cohen R, et al. [cité 11 juil 2018]. Disponible sur : <http://www.tncd.org>

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Jaafar BENNOUNA

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Judith RAIMBOURG

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des patients traités pour un cancer du côlon stade III haut risque pT4 et/ou pN2

RÉSUMÉ

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique adjuvante du cancer colorectal (CCR) reste un enjeu majeur au vu du pronostic sombre associé aux rechutes métastatiques. L'objectif de cette étude était de caractériser sur le plan clinique, anatomopathologique et biologique une population de CCR de stade III pT4 et/ou pN2 à haut risque (HRq) d'évolution métastatique.

Nous avons évalué rétrospectivement 192 patients porteurs de CCR de stade III dont 49,5% HRq suivis à l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) entre mai 2010 et mai 2015. Les tumeurs à HRq étaient significativement associées à la présence d'une perforation tumorale ($p < 0,001$), d'emboles vasculaires ou lymphatiques ($p < 0,001$), d'engainements péri-nerveux ($p = 0,002$) et de rupture capsulaire ($p = 0,008$) en comparaison aux tumeurs à BRq.

Tous les patients de moins de 70 ans recevaient une bi-chimiothérapie avec oxaliplatine dans un délai moyen inférieur à 8 semaines, préférentiellement suivant le schéma FOLFOX et présentaient davantage de toxicité. Il existait une différence significative de survie sans rechute (RFS) entre les populations à HRq et à bas risque (BRq) (HR 1,62 ; 95% CI 1.04 - 2.54 ; $p 0,033$). La RFS médiane des tumeurs à HRq était de 53 mois et le délai moyen de rechute était de 9,9 mois. Le site de rechute privilégié était le péritoine (43%).

Une meilleure caractérisation de cette population à HRq pourrait permettre d'adapter la stratégie thérapeutique adjuvante en termes d'intensification thérapeutique, d'épargne d'effets secondaires et de modalités de surveillance.

MOTS-CLÉS

CANCER COLORECTAL, STADE III A HAUT-RISQUE, OXALIPLATINE