

Chimiothérapie adjuvante dans les cancers coliques. A propos de 119 cas.

Adjuvant chemotherapy in colon cancer. About 119 cases.

Asma Yaich¹; Afef Khanfir¹; Mohamed Issam Bayrouti²; Mounir Frikha¹

1 : Service d'oncologie médicale CHU Habib Bourguiba. Sfax

2 : Service de chirurgie générale CHU Habib Bourguiba. Sfax

RÉSUMÉ

Prérequis : le cancer colique constitue un problème de santé publique dans le monde et en Tunisie. Le pronostic des patients atteints par cancer colique résectable varie selon le stade. L'indication d'une chimiothérapie adjuvante est bien établie dans les cancers coliques stade III, alors qu'elle reste un sujet de controverse pour les stades II.

But : relever les caractéristiques épidémiologiques, anatomocliniques et évaluer les résultats thérapeutiques en terme de survie globale des patients atteints d'un cancer colique stade II à haut risque et III traités par chirurgie et chimiothérapie adjuvante.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective à propos de 119 patients atteints par un cancer colique classé stade II et III ayant tous eu une chirurgie type R0 et une chimiothérapie adjuvante.

Résultats : L'âge moyen de nos patients était de 53 ans. Les stades II et III étaient observés respectivement dans 47% et 53% des cas. Trois protocoles de chimiothérapie ont été utilisés : le protocole FUFOL (50%), le protocole Page 3/23 Tunisie Médicale FOLFOX (34%) et le protocole LV5FU2 (16%). La survie globale de nos patients tous stades confondus était de 73,4% à 5 ans. Le stade III de la classification TNM et le nombre de cures de chimiothérapie < 6 étaient des facteurs pronostiques influençant négativement la survie globale. Les patients ayant une tumeur colique stade III et traités par une chimiothérapie de type FOLFOX avaient une meilleure survie que ceux traités par une autre type de chimiothérapie avec une différence significative ($p=0,05$).

Conclusion : Nos résultats concordent avec ceux de la littérature. Le pronostic des cancers coliques tend à s'améliorer grâce à l'intégration des nouveaux facteurs cytogénétiques dans la décision thérapeutique

Mots-clés

Cancer du colon, chimiothérapie adjuvante, pronostic

SUMMARY

Background: colon cancer is a public health problem worldwide and in Tunisia. The prognosis of patients with unresectable colorectal cancer varies according to the stage. The indication for adjuvant chemotherapy is well established in the colon cancer stage III, while it remains a matter of controversy for stage II.

The aim of this work is to identify the epidemiological and anatomoclinical assess therapeutic outcomes in terms of overall survival of patients with high-risk stage II and stage III colon cancer treated with surgery and adjuvant chemotherapy.

Methods : DS: It's a retrospective study based on 119 patients with colon adenocarcinoma from 1996 to 2010. This patients suffering from colon cancer classified stage II and III having them all radical surgery and adjuvant chemotherapy.

Results: The average age of our patients was 53 years. The surgery was performed in an emergency situation in 53 patients (44%). Stages II and III, respectively, were observed in 47% and 53% of cases. Three regimens of chemotherapy were used: protocol FUFOL (50%), followed by FOLFOX (34%) and the protocol LV5FU2 (16%). Overall survival of patients all stages combined was 73.4% at 5 years. Stage III of the TNM classification ($p = 0.03$) and the number of cycles of chemotherapy <6 ($p=0.02$) were a negative prognostic factors influencing overall survival. Patients stage III treated with FOLFOX chemotherapy type had a better survival than those treated with chemotherapy type LV5FU2 or FUFOL with a significant difference ($p= 0.05$).

Conclusion : Our results are consistent with those in the literature. The prognosis of colon cancer is improving thanks to recent advances that have enabled the integration of new cytogenetic factors in the therapeutic decision.

Key - words

Colon cancer, adjuvant chemotherapy, prognosis

Le cancer du colon représente un problème majeur de santé publique. Son incidence est de plus en plus en augmentation chaque année avec plus d'un demi-million de décès par an. Le pronostic des patients atteints d'un cancer colique résecable varie considérablement selon les stades [1]. L'administration d'une chimiothérapie adjuvante (CT) permet d'améliorer la survie des malades en éradiquant les micros métastases non détectables par le bilan d'extension pré et peropératoire [2]. Si l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades III ne fait actuellement pas de doute, celui-ci n'est pas certain pour les stades II parmi lesquels, seul un sous groupe à haut risque de rechute pourrait bénéficier de cette chimiothérapie [3]. L'objectif de notre étude est de rapporter les résultats thérapeutiques des cancers coliques résecés de stade II à haut risque et III.

METHODES

Cette étude rétrospective a porté sur 119 cas d'adénocarcinome coliques non métastatique histologiquement prouvé classé stade II ou III selon la classification TNM de l'AJCC 2002 diagnostiquées et traitées tous par chirurgie et une chimiothérapie adjuvante au CHU de Sfax de mai 1996 à décembre 2009. La mise à jour des dossiers a été faite en juin 2011. Le bilan initial a comporté un examen clinique ; une colonoscopie avec biopsie ; une radiographie thoracique ; une échographie abdominale ± scanner abdominal ; un dosage de l'ACE et un bilan général d'opérabilité du patient. Le Protocole thérapeutique a comporté une chirurgie et une chimiothérapie adjuvante qui a été indiquée pour le stade III et le stade II avec la présence de l'un des facteurs pronostiques suivants : révélation par une complication ; curage ganglionnaire incomplet < 12 ganglions ; tumeur classée T4 ; tumeur peu différenciée ; présence d'emboles veineux lymphatiques ou d'engainement périnerveux. Trois protocoles de chimiothérapie ont été administrés : le protocole FUFOL (Acide folinique 20 mg/m²/j et 5FU 450 mg/m²/j pendant 5 jours répété tous les 28 jours) ; LV5FU2 (J1 : acide folinique 200 mg/m² en 2 h , puis 5FU 400 mg/m² puis 5FU 600mg/m² en perfusion continue de 22 h, J1 à J2; cycle répété tous les 15 jours) et FOLFOX (oxaliplatine + LV5FU2, Oxaliplatine 85 mg/m² en perfusion de 2 heures en Y avec l'acide folinique) .

La survie globale était calculée selon Kaplan –Meier et le test log Rank a été utilisé pour la comparaison des courbes de survie en fonction des facteurs pronostiques.

La toxicité de la chimiothérapie a été évaluée selon le grading de l'OMS.

RESULTATS

Les principales caractéristiques épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques des patients sont présentés dans les tableaux n°I et n°II.

Trois protocoles de chimiothérapie ont été utilisés : le protocole FUFOL (50%), suivi par le protocole FOLFOX (34%) et le protocole LV5FU2 (16%). Le délai moyen entre la chirurgie et la chimiothérapie était de 39 jours (extrême 13-159 jours). Quatre-vingt cinq pourcent des patients ont reçu six cures de chimiothérapie.

Sur le plan de la toxicité, le test khi-2 appliqué pour tester l'effet toxique de la chimiothérapie selon le protocole utilisé a montré :

- l'absence de l'impact significatif de la toxicité digestive en particulier

pour les vomissements entre le protocole FUFOL et LV5FU2 alors que le protocole FOLFOX était plus émétisant que le protocole FUFOL avec une différence significative ($p < 0.0001$). Concernant la diarrhée, le test n'a pas montré de différence significative aussi bien entre le protocole LV5FU2 et FUFOL que entre le protocole FOLFOX et FUFOL ou le protocole LV5FU2 et FOLFOX.

Tableau 1 : Les caractéristiques épidémiocliniques des patients.

Les caractéristiques épidémiocliniques des patients		
Age moyen : 53 ans (extrême 16 ans- 80 ans)		
Délai médian de consultation : 6.8 mois (extrême 1mois- 48 mois)		
Antécédents familiaux de Cancers		
cancers colorectaux	6	5%
D'autres cancers	7	5.8%
Motifs de consultation		
douleur abdominale	110	91.7%
Trouble de transit	64	53%
Tableau aigu	54	45%
Hémorragie digestive	34	28%
Siège de la tumeur		
colon gauche	83	69%
Colon droit	23	19%
Cancer multiple	5	5%

Tableau 2 : Les caractéristiques anatomopathologiques des patients.

La taille tumorale moyenne : 4 cm (extrême 1cm à 12 cm)		
Adénocarcinome Lieberkhuinien		
bien différencié	65	55%
moyennement différencié	45	40%
L'invasion vasculaire		
Présente	51	43%
absente	37	31%
L'engainement périnerveux		
présent	45	38%
Absent	39	33%
Curage ganglionnaire		
>= 12ganglions	51	43%
< 8 ganglions	46	38%
Le statut T de la classification TNM		
T3	87	73%
T4	27	23%
L'atteinte ganglionnaire		
N1	50	42%
N2	16	13%
Le stade de la classification TNM		
II	56	47%
III	63	53%

- Sur le plan hématologique : le protocole FOLFOX était plus toxique que les autres protocoles.

- Sur le plan de la toxicité cutanéomuqueuse, le test n'a pas montré de différence significative entre les protocoles en particulier concernant les mucites.

La toxicité neurologique suite à l'administration de l'oxaliplatine était observée chez 72% des patients : grade 1 chez 58%, grade 2 chez 44% des patients. Cette neuropathie a persisté après la fin de la

chimiothérapie dans 19% des cas et elle a disparue dans 76% des patients avec une durée moyenne de 8 mois (extrêmes : 3- 30 mois). La toxicité de la chimiothérapie a incité à :

- retarder les cures de chimiothérapie chez 12 patients.
- Réduire les doses de la chimiothérapie chez 17 patients.
- Arrêter la chimiothérapie chez 2 patients

La survie globale de nos patients tous stades confondus était de 82.3% à 3 ans et de 73,4% à 5 ans (figure n°1). La survie globale à 5 ans pour les patients stade II était de 85% et pour le stade III était de 61% (figure n°2).

Figure 1: courbe de la survie globale.

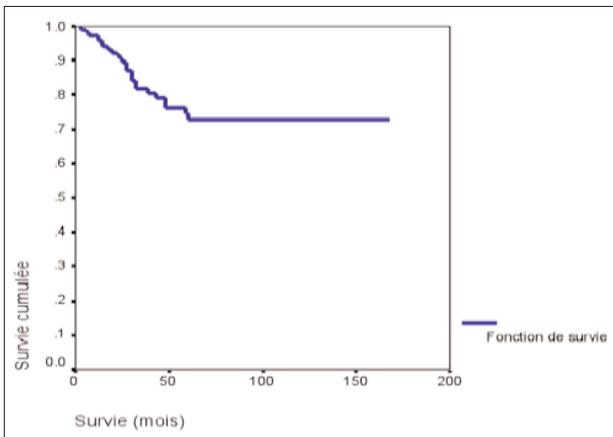
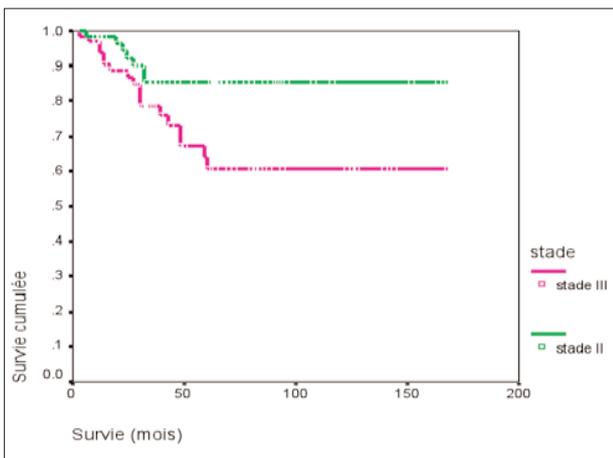


Figure 2: La survie globale en fonction des stades de la classification TNM. (p=0.03).



Nous avons étudié la SG en fonction des facteurs pronostiques suivants : stades TNM (stade III vs stade II) ; délai entre la chirurgie et la chimiothérapie (<= 42 jours vs > 42 jours) ; type de la chimiothérapie (FOLFOX vs autre protocoles) pour le stade II et III et le nombre de cures de chimiothérapie (<6 cures vs > 6cures).

Les facteurs pronostiques qui ont influencé négativement et de façon significative la survie étaient : le stade TNM, le type de la chimiothérapie pour les patients classés stade III et le nombre de cures de chimiothérapie (tableau n°2). (Les figures n°2, 3 et 4)

Tableau 3 : Survie globale à 5 ans des patients porteurs d'un cancer colique stade III selon le type de protocole administré et les études.

ETUDES	Type du protocole	SG (survie globale)
IMPACT [14]	FUFOL	83% (SG à 3 ans)
André et al [8]	LV5FU2	69% (SG à 6 ans)
MOSAIC [10]	LV5FU2	59% (SG à 6ans)
MOSAIC [10]	FOLFOX	66.4% (SG à 6ans)
NSABP C07 [11]	FLOX	76,5% (SG à 5ans)
XELOXA [12]	XELOX	66% (DFS à 5 ans)
	FUFOL (51%)	50% (SG à 5 ans)
Notre étude	LV5FU2 (10%)	83%
	FOLFOX (39%)	95%

Figure 3 : La survie globale selon le type de la chimiothérapie pour les stades III. (P=0.05)

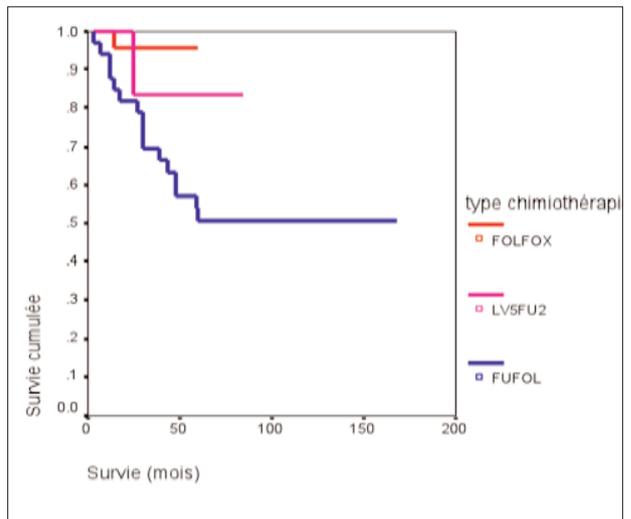
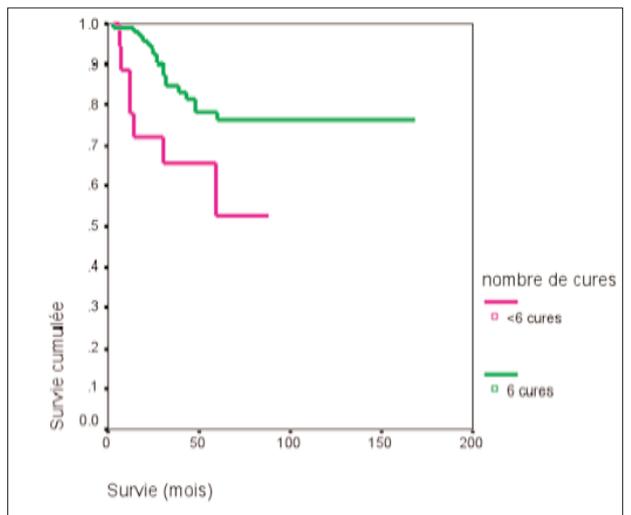


Figure 4 : La survie globale en fonction du nombre de cures de chimiothérapie. (p=0.02)



DISCUSSION

Nos résultats en termes de la survie globale et la toxicité de la chimiothérapie sont concordants avec celles de la littérature, à part que nous n'avons pas noté de différence sur le plan de la toxicité digestive entre le protocole FOLFOX et FUFOL et le protocole LV5FU2 n'était pas moins toxique que le protocole FUFOL.

Sur le plan des facteurs pronostiques étudiés nos résultats rejoignent ceux de la littérature.

Notre étude confirme l'intérêt de l'Oxaliplatine dans le traitement des cancers coliques stade III mais pas pour les stades II ce qui rejoint les résultats de la littérature.

Le pronostic des cancers coliques tend à s'améliorer grâce à l'intégration des nouveaux facteurs cytogénétiques dans la décision thérapeutique.

D'après la littérature la fréquence des cancers coliques de stades II et III est respectivement de 25% et 30%. Alors que celle du stade I n'est que de 20% [4]. Dans notre série les tumeurs classées stade III et II étaient respectivement de 53% et 47%, mais ces fréquences n'ont pas été estimées à partir d'une population composée de différents stades (I, II, III, IV).

L'administration d'une chimiothérapie adjuvante (CT) permet d'améliorer la survie des malades en éradiquant les micros métastases non détectables par le bilan d'extension pré et peropératoire [2].

Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante pour les cancers coliques a été démontré pour les cancers coliques stade III et est devenu un standard.

La chimiothérapie adjuvante par FUFOL pendant 6 mois diminue d'environ 12 à 16 % le risque absolu de décès à 5 ans [5-6-7]. Le protocole LV5FU2, est aussi efficace et mieux toléré que l'association FUFOL [8]. L'intérêt de l'oxaliplatine dans les cancers coliques stade III a été confirmé par plusieurs études et protocoles et ceci en terme de SG et de SSM à 5ans : le protocole FOLFOX dans l'étude MOSAIC [9-10], FLOX dans l'essai NSABP C07 [11] et le protocole XELOX dans l'étude XELOXA [12].

Dans notre étude, la survie globale à 5ans pour stades III était de 61% rejoignant celle de la littérature. La chimiothérapie adjuvante selon le protocole FUFOL, LV5FU2 et FOLFOX a été administrée respectivement chez : 51%, 10% et 39% des patients. La survie globale à 5 ans selon les protocoles FUFOL, LV5FU2 et FOLFOX était respectivement de 50%, 83%, 95%. La survie des stades III dans les différentes séries rapportés est représentée dans le tableau n°III.

La SG des stades III traités par le protocole FOLFOX était meilleure dans notre série ($p=0.05$) ce qui rejoint les résultats de la littérature [9-13]. Concernant la toxicité, le protocole FOLFOX était plus toxique sur le plan hématologique que les autres protocoles avec une différence significative, ce qui rejoint les résultats de la littérature [9], alors que nous n'avons pas noté de différence sur le plan de la toxicité digestive entre le protocole FOLFOX et FUFOL. Le protocole LV5FU2 n'était pas moins toxique que le protocole FUFOL dans notre série contrairement aux données de la littérature [8] ceci peut être expliqué par le nombre réduit des patients traités par LV5FU2 (10% des patients).

La neuropathie secondaire à l'administration de l'Oxaliplatine était

présente chez 72% des patients, elle était surtout de grade 1 et 2. D'après la littérature, dans l'étude MOSAIC [9], la neuropathie était présente chez presque tous les patients qui ont eu l'oxaliplatine (92%), la moitié de ces épisodes étaient de grade 1 et 12,4% était de grade 3 et cette neuropathie a persisté après un an de la fin de traitement dans 1.1% des cas.

Si l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades III ne fait actuellement pas de doute, celui-ci n'est pas certain pour les stades II parmi lesquels, seul un sous groupe à haut risque de rechute pourrait bénéficier de cette chimiothérapie [3].

L'intérêt de la chimiothérapie adjuvante chez les patients opérés pour un cancer colique stade II reste encore un sujet à controverses jusqu'à nos jours. La majorité des essais ont inclus aussi bien des stades III que des stades II avec un nombre réduit des stades II, ceci dit la nécessité d'inclure des milliers de patients pour pouvoir mettre en évidence un petit bénéfice [14-15].

Des centaines d'études se sont intéressées à analyser les facteurs pronostiques des cancers coliques.

A l'issue de ces différentes études et lors du congrès de l'ASCO 2004 [16], un sous groupe des stades II de haut risque a été défini par la présence d'au moins de l'un des facteurs suivants : T4, nombre de ganglions examinés < 12 ganglions, perforation, tumeur indifférencié ; et ceci en se basant sur le caractère indépendant de ces facteurs pronostiques et la puissance des différentes études.

Devant l'absence d'essais randomisés ayant démontré directement l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante dans les stades II à haut risque, celle-ci ne représentait qu'une option thérapeutique pour les stades II à haut risque recommandant une mono chimiothérapie par 5FU (LV5FU2 ou Capécitabine) avec une décision partagée avec le malade en lui expliquant les bénéfices et les risques de cette chimiothérapie. L'intérêt de l'Oxaliplatine pour ces stades II n'a pas été définitivement démontré jusqu'à nos jours: l'étude MOSAIC [9] avait inclus des patients ayant un cancer colique réséqué stade II représentant 40,2% de l'effectif dans le bras Oxaliplatine et 39,9% dans le bras contrôle. 12% d'entre eux étaient considérés comme à haut risque de récurrence. Dans la mise à jour à 6 ans de l'étude MOSAIC, le bénéfice de l'oxaliplatine sur la SSM qui était retrouvé à 3 ans n'a pas été retrouvé et ceci même après une étude d'un sous groupe comportant les facteurs pronostiques les plus puissants (T4 ou curage incomplet), ceci a été expliqué par la fréquence élevée d'effet toxique, de décès liés à d'autres cancers et d'un traitement moins agressif en cas de rechute dans ce sous groupe [10].

Dans notre série, nous avons défini les stades II de haut risque à la base de ces facteurs cliniques, 47% des patients étaient classés stade II, leurs SG à 5 ans était de 85,2%. Nos patients ont eu une chimiothérapie par LV5FU2 ou par FOLFOX chez respectivement 22% et 25%. La survie des patients traités par FOLFOX n'était pas supérieure à celle des patients qui ont été traités par LV5FU2. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature [10].

Devant l'absence de démonstration formelle d'un intérêt du traitement dans cette sous population, surtout que la survie globale à 5 ans du stade II est de 75 à 80% et que le bénéfice de la chimiothérapie est de moins de 5%. Les auteurs s'accordent à sélectionner les patients sur d'autres critères autres que les critères cliniques.

Grâce au progrès de la biologie moléculaire des nouveaux facteurs cytogénétiques sont de plus en plus identifiés, certains sont très

prometteurs et ouvrent des nouvelles perspectives thérapeutiques alors que d'autres méritent d'être confirmés :

L'instabilité chromosomique est présente dans environ 85% des cas des cancers coliques. Les altérations génétiques les plus fréquentes sont l'aneuploïdie, les mutations de l'oncogène Kirsten Ras (KRAS) et de p53 ainsi que la perte des bras chromosomiques 5q, 8p, 18q et 22q [17] : tous ces facteurs cytogénétiques ont été étudiés par plusieurs études rétrospectives dont les résultats sont contradictoires mais méritent d'être confirmés par des essais cliniques prospectives avec une standardisation des méthodes de détection de ces instabilités chromosomiques [18-24].

L'instabilité génétique conduit au phénotype MSI+ (MicroSatellite Instability). De nombreuses études ont évalué la relation entre le statut des microsatellites, le pronostic et la sensibilité à la chimiothérapie par 5FU [25-28]. Les résultats suggèrent que le phénotype MSI+ est associé à un pronostic spontanément plus favorable que le phénotype microsatellite stable (MSS). La survie des stades II avec MSI+ est particulièrement élevée, elle atteint 90% voire 95% de telle sorte que le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante ne peut être que marginal et même délétère. Sargent et al [29] ont rapporté dans leur méta analyse que l'existence d'une instabilité des microsatellites est

associée à une moindre sensibilité des tumeurs à la chimiothérapie par 5FU et même un effet délétère. Devant ces résultats, le statut MSI des patients stade II est indispensable pour poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour un patient opéré d'un cancer de stade II avec facteurs de mauvais pronostic.

Dans la plupart des études cliniques, la chimiothérapie adjuvante est initiée 6 à 7 semaines après la chirurgie [30]; ce délai a été fixé à 42 jours dans le consensus de 1998 et dans les recommandations françaises [31]. Dans notre série le délai moyen de la chimiothérapie était de 39 jours. Il n'y avait pas de différence significative des taux de la survie globale lorsque le délai entre la chirurgie et la chimiothérapie était inférieur ou égal à 42 jours ou supérieur à 42 jours ($p=0,1$).

La chimiothérapie adjuvante est considérée comme complète lorsque le nombre de cures atteint 6 cures pendant les 6 mois. Dobie et al [32] se sont intéressés à l'analyse de la survie selon le nombre de cures reçus pour 3193 patients atteints par un cancer colique stade III traités par une chimiothérapie adjuvante. Ils ont objectivé que les patients qui ont reçu une chimiothérapie complète ont un risque de mortalité significativement moindre que les patients qui ont reçu une chimiothérapie incomplète. Dans notre série un nombre de cures inférieur à 6 était un facteur pronostique péjoratif sur la SG à 5 ans.

Références

- Kosmider S, Lipton L. Adjuvant therapies for colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 3799-3805.
- Viguier J, Bourlier P, Karsenti D, De calan L et Danquechin Dorval E. *Encycl Méd Chir, Gastro-entérologie*, 9-068-A-10, 2003, 18p.
- Trabelsi O, Hassair M, Haouet K. Le cancer du colon, étude de 153 cas et comparaison avec une série historique de 140 cas. *Tunisie Med* 1999; 77 : 621-29.
- Conférence de Consensus : prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon. *Gastroentérol Clin Biol* 1998 ; 22 :290-295.
- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322:352-358.
- Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: preliminary results of int-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15:211A.
- O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ et al. Prospectively randomised trial of post operative adjuvant chemotherapy in patients with high- risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-300.
- Andre T, Colin O, Louvet C et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer : results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:2896-903.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, 5- fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
- André T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109-16.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3768-74.
- Mc Cleary J, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol* 2009; 27.
- Haller D, Taberero 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* 2009; 7(Suppl): 3
- Erllichman C, Marsoni S, Seitz JF et al. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1356-1363.
- Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *The Lancet* 2007; 370: 2020-2029.
- Benson A, Deborah S, Somerfield M et al. ASCO Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 3408-3419.
- Auvinen A, Isola J, Visakorpi T et al. Overexpression of p53 and long-term survival in colon carcinoma. *Br J Cancer* 1994; 79:316-22.
- Vermeulen P, Van Den Eynden G, Huget P et al. Prospective study of intratumoral microvessel density, p53 expression and survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1999; 79:316-22.
- Ahnen DJ, Feigl P, Quan G et al. Ki-ras mutation and p53 overexpression predict the clinical behavior of colorectal cancer: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Res* 1998;58: 1149-58.
- Kressner U, Inganas M, Byding S et al. Prognostic value of p53 genetic changes in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:593-9.
- Zaanan A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol* 2010; 21:772-80.

A. Yaich - Chimiothérapie adjuvante dans les cancers coliques

22. And reyeVHJ , NormanAR, Cunningham D et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the'RASCAL II'study, Br J Cancer 2001 ; 85:692-6.
23. BleekerWA, HayesVM, Karrenbeld A et al. Impact of KRAS and TP53 mutations on survival in patients with left- and right-sided Dukes'C colon cancer. Am J Gastroenterol 2000;95:2953-7.
24. Esteller M, Gonzalez S, Risques RA et al. K-ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. J Clin Oncol 2001 ; 19:299-304.
25. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systemic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. J Clin Oncol 2005;23:609-18.
26. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ et al. Tumor microsatelliteinstability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003; 349:247-257.
27. F. Sinicrope, N. R. Foster, D. J. Sargent et al. DNA mismatch repair status and site of tumor recurrence in stage II and III colon cancers treated in 5-fluorouracil-based adjuvant therapy trials (abstract) . J Clin Oncol 2010; 28(suppl) :15- 3519.
28. Hutchins G, Southward K, Handley K et al. Value of Mismatch Repair, KRAS, and BRAF Mutations in Predicting Recurrence and Benefits From Chemotherapy in Colorectal Cancer. JCO.2010; 29: 1261-1270.
29. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol. 2010; 28:3219-26
30. Chau I, Cunningham D. Adjuvant therapy in colon cancer what, when and how?. Annals of Oncologie 2006;17:1347-59.
31. Conférence de Consensus. Conclusions et recommandations du jury. Texte de Consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Gastroenterol Clin Biol 1998; 22 : S275-88.
32. Dobie S, Baldwin L, Dominitz J et al. Completion of therapy by medicare patients with stage III colon cancer. J Natl Cancer Inst 2006;98:610-619.