

Le Thésaurus est un travail collaboratif sous égide de la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), du Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (UNICANCER), de la Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), de la Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) et de la Société Française de Radiologie (SFR) (dont Société d'Imagerie Abdominale et Digestive (SIAD) et Fédération de Radiologie interventionnelle (FRI).

Chapitre : 21

Prise en charge des cancers digestifs en fonction de la situation épidémique au COVID-19

Date de cette version :
18/03/2020

Date de dernière mise à jour à vérifier sur www.tnkd.org ou www.snfge.org

Mise en garde

Du fait de l'actualisation fréquente du TNCD, l'utilisation de ce document imprimé impose de vérifier qu'une version plus récente n'a pas été mise à disposition sur le site.

Si la date ci-dessus remonte à plus d'un an, ce document n'est certainement plus à jour et doit être remplacé par un nouveau.





Chapitre initié par la FFCD et le CHU de Rouen

GROUPE DE TRAVAIL : P. Michel (Rouen), coordonnateur,
F. Sefrioui (Rouen), A. Gangloff (Rouen), L. Schwarz (Rouen), J.-J. Tuech (Rouen),
T. Aparicio (Paris), L. Dahan (Marseille), R. Faroux (La Roche-sur-Yon), C. Girault
(Dijon), P. Laurent Puig (Paris), T. Lecomte (Tours), C. Lepage (Dijon), A. Lièvre
(Rennes), S. Manfredi (Dijon), J.-M. Phelip (Saint-Etienne), J.-F. Seitz (Marseille),
J. Taïeb (Paris), O. Bouché (Reims).

RELECTEURS : J.-F. Blanc (Bordeaux), C. Boulagnon-Rombi (Reims), G.
Cadiot (Reims), E. Cotte (Lyon), M. Ducreux (Villejuif), B. Guiu (Montpellier),
O. Glehen (Lyon), F. Huguet (Paris), R. Kianmanesh (Reims), C. Louvet
(Paris), A. Marchal (Reims), D. Malka (Villejuif), L. Moureau (Marseille), C.
Neuzillet (Saint-Cloud), G. Piessen (Lille), A. Zaanan (Paris).

Comment citer ce chapitre ?

F Di Fiore, D Sefrioui, A Gangloff, L Schwarz, JJ Tuech, T Aparicio, L Dahan, R Faroux,
C Girault, P Laurent Puig, T Lecomte, C Lepage, A Lièvre, S Manfredi, JM Phelip, JF
Seitz, J Taieb, O Bouché, P Michel. « Prise en charge des cancers digestifs en fonction
de la situation épidémique au COVID-19 ». *Thésaurus National de Cancérologie
Digestive*, mars 2020, en ligne [<http://www.tncd.org>]

21.1. INTRODUCTION

L'épidémie actuelle d'infection par le virus COVID-19 est une situation exceptionnelle
qui nécessite une réflexion sur la pratique de l'oncologie digestive et qui suscite de
nombreuses questions :

- **Faut-il modifier les pratiques pour les prochaines semaines ?**
- **Quels conseils pratiques recommander selon les données de la littérature et l'expérience des équipes chinoises ?**
- **L'infection à COVID-19 est-elle différente des autres infections virales à tropisme pulmonaire ?**

La réponse scientifique à ces questions ne sont pas encore parfaitement connues. Cependant, une étude publiée en 2019, avant l'apparition du COVID-19, a évalué rétrospectivement 1503 cas de pneumopathie virale admis au département de médecine d'urgence d'un hôpital coréen entre 2010 et 2015. Parmi les agents viraux, dans 9,4% des cas il s'agissait de Coronavirus. Les patients avec une pathologie cancéreuse n'avaient pas plus souvent d'infection à Coronavirus que les autres patients. La répartition des différents types de virus n'était pas influencée par la présence ou non d'un cancer. En revanche, chez les patients infectés par un Coronavirus, le taux de mortalité à 30 jours était significativement supérieure en cas de cancer (24,4% *versus* 3,0%, $p < 0,001$) (1). Dans cette étude les facteurs de risque de mortalité à 30 jours en analyse multiparamétriques étaient, l'âge supérieur à 65 ans (OR 1,661 IC 95% 1,062-2,598, $p = 0,026$), la co-infection virale et bactérienne (OR 1,609 IC05% 1,045-2,478, $p = 0,031$), la présence d'un cancer (OR 2,257 IC95% 1,499-3,400, $p = 0,001$) et un état de choc initial (OR 2,121 IC95% 1,028-4,373, $p = 0,042$).

L'infection pulmonaire à Coronavirus était un évènement grave chez les patients atteints de cancer avec en cas de forme sévère un risque de décès à 30 jours de 25%.

Dans deux grandes séries publiées de 99 et 201 cas de pneumopathies avec preuve biologique d'infection au COVID-19, il n'y avait que 2 patients atteints de cancer (2,3).

Dans la base prospective chinoise de 2007 patients atteints d'infection prouvée au COVID-19, provenant de 31 provinces, 417 ont été exclus en raison de données cliniques insuffisantes concernant les antécédents médicaux. Parmi les 1590 cas analysables, 1 % soit 18 patients avaient un antécédent personnel de cancer. Ce chiffre était supérieur au nombre attendu dans la population chinoise (0,29%) suggérant que l'infection est plus fréquente chez les sujets avec une histoire personnelle de cancer. Les patients avec antécédent de cancer avaient une forme grave plus fréquemment que les patients sans cancer (7/18 soit 39% *versus* 124/1572 soit 8%, $p = 0,0003$). Les patients avec une chirurgie ou une chimiothérapie dans le mois précédent l'infection avaient une forme grave dans 3 cas sur 4 (75%), représentant un risque relatif en analyse multiparamétrique de 5,34 (IC95% 1,80-16,18, $p = 0,0026$) (4). Cependant, cette étude avait plusieurs limites dont la taille de l'effectif et les caractéristiques de la population: sur les 18 patients classés dans le groupe cancer la moitié avait un antécédent de cancer datant de plus de 4 ans.

Ces données de la littérature suggèrent que l'infection à Coronavirus est grave chez les sujets atteints de cancer avec un risque de forme grave 5 fois plus élevé que celui de la population sans cancer et un risque de décès multiplié par 8. De plus, le risque d'infection serait 3 fois plus important en cas de cancer. Ces chiffres estimés représentent probablement la borne haute des estimations.

Comment limiter le risque d'infection pour les patients avec cancer sans prendre de risque majeur dans le contrôle de la maladie cancéreuse pour un délai de 2 à 3 mois ?

Des collègues chinois ont publié plusieurs articles suggérant de modifier les pratiques avec deux objectifs suivants (5-7).

- Limiter les situations à risque très élevé : chirurgie et chimiothérapie
- Limiter les contacts et en particulier avec les lieux de soins

Les propositions présentées sous forme de tableau dans le **chapitre 4 ADAPTATIONS THERAPEUTIQUES** sont déclinées organe par organe et sont guidées par ces deux objectifs en anticipant les limitations d'accès aux plateaux techniques.

Limiter les contacts c'est bien sélectionner les indications d'endoscopie (**chapitre 5 ADAPTATION DE L'ACTIVITE ENDOSCOPIQUE**) et aussi « alléger » la surveillance avec deux situations distinctes (pendant le traitement et en post-thérapeutique) qui sont abordées dans le **chapitre 6 SURVEILLANCE**.

Les données sur le COVID-19 sont encore trop fragmentaires pour permettre des conclusions robustes. Les recommandations sont donc pragmatiques avec un niveau de preuve faibles reposant seulement sur des accords ou des avis d'expert.

21.2. METHODOLOGIE

L'épidémie actuelle par le virus COVID-19 est une situation sanitaire exceptionnelle qui a incité la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) à réagir très vite.

Un groupe de travail pluridisciplinaire du CHU de Rouen, coordonné par Pierre Michel, a proposé un premier texte de propositions alternatives de prise en charge des cancers digestifs en fonction de la situation épidémique au COVID-19, selon les données de la littérature et de l'expérience Chinoise.

Ce texte a été relu par les membres du bureau de la FFCD et discuté lors d'une audio-conférence le 16 mars. Les autres sociétés savantes impliquées en cancérologie digestive (SNFGE, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR, SIAD, FRI) ont contribué aux recommandations par une relecture coordonnée par Olivier Bouché réalisée en 24 heures par les membres du Comité de Pilotage (COPIL) et les responsables des différents chapitres du TNCD.

Une deuxième audio-conférence du groupe de rédaction de la FFCD et du CHU de Rouen a permis de finaliser les recommandations le 17 mars.

Ce chapitre du TNCD a été enrichi par les recommandations de la SFED et d'experts pathologistes (**chapitre 3 et 5**).

Les recommandations seront évolutives en fonction des données de la littérature.

Un projet de cohorte coordonné par Astrid Lièvre est en discussion avec le réseau des Groupes Coopérateurs en Oncologie (GCO).

La gradation des recommandations comporte 4 niveaux de preuve (A, B, C, accord ou avis d'experts) (Tableau 1).

Tableau 1
Système de gradation des recommandations utilisé dans ce chapitre

Grade	Niveau de preuve correspondant
A	Recommandation forte basée par exemple sur un/des essai(s) comparatif(s) randomisé(s) de forte puissance, une/des méta-analyse d'essai(s) comparatif(s) randomisé(s), ou une analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B	Recommandation basée sur une présomption scientifique à partir d'essais comparatifs randomisés de faible puissance, d'études comparatives non randomisées bien menées ou d'études de cohortes.
C	Recommandation basée sur un faible niveau de preuve à partir d'études cas-témoins, d'études comparatives comportant des biais importants, d'études rétrospectives, de séries de cas, d'études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).
Accord ou Avis d'experts	Recommandation basée sur un accord d'experts ou un avis d'experts en l'absence de données suffisantes de la littérature

21.3. ANATOMOPATHOLOGIE

La quantité de virus COVID-19 excrété dans les selles peut être élevée.



Société Française
de Microbiologie

Les recommandations de la Société Française de Microbiologie (SFM) concernant la gestion des prélèvements précisent que les prélèvements contenant des selles sont des prélèvements à risque élevé de contamination.

(<http://www.sfpathol.org/media/pdf/fiche-covid19-v3-sfm.pdf>).

Compte tenu de la durée d'incubation et du pourcentage de patients asymptomatiques, tous les prélèvements sont à considérer comme potentiellement infectés.

Une publication récente a montré que la fixation dans le formol permettait d'inactiver le virus COVID-19 (8). Le risque de toxicité lié à l'exposition au formol apparaît moins grave que celui lié à la manipulation de tissu frais non fixé potentiellement porteur de COVID-19.

REFERENCES

- Pas de référence

OPTIONS (*avis d'experts*)

- **Il est préférable de fixer immédiatement dans le formol tous les prélèvements digestifs endoscopiques ou opératoire** à l'exception des examens extemporanés et des suspicions de lymphome, sarcome, tuberculose (microbiologie), tumeurs pédiatriques ou protocoles particuliers (contact avec le laboratoire d'anatomie pathologique de référence).
- **En cas de prélèvement anatomo-pathologique digestif chez un patient suspect ou connu COVID-19**, il est important d'en informer le laboratoire d'anatomie pathologique avant l'envoi (circuit dédié)
- Des fiches de gestion des prélèvements biologiques de patient suspect de COVID-19 ont été rédigées par la SFM. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/03/Fiche-COVID19_V3_SFM.pdf

21.4. ADAPTATIONS THERAPEUTIQUES

REFERENCE

- Pas de référence

OPTIONS (cf. tableau 2)

- Les propositions doivent être interprétées en fonction de l'intensité de l'épidémie et de son retentissement sur l'organisation des structures de soins.
- Les ajustements thérapeutiques doivent être validés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)
- Dans la mesure du possible, le patient doit être informé du risque accru de complications sévères sous chimiothérapie
- La chimiothérapie, a fortiori les poly-chimiothérapies doivent être prescrites en tenant compte du rapport bénéfice/risque
- Les traitements par voie orale sont à privilégier pour limiter les contacts avec les lieux de soins avec des télé-consultations plutôt qu'une consultation classique (importance d'un suivi téléphonique ou par application spécifique qui permet le renouvellement du traitement oral à distance sans perdre de qualité du suivi).

ESSAI CLINIQUE

- **Projet Cohorte COVID-19 (FFCD-CGO)** (Coordinateur A Lièvre (Rennes))

Tableau 2
Proposition d'ajustements thérapeutiques par organe
* accord d'experts / ** avis d'experts

Organes	Situations oncologiques	Propositions
Rectum localisé	Chimio-radiothérapie terminée ou en cours	<ul style="list-style-type: none"> • Report de la prise en charge chirurgicale (délai 11 ou 7 semaines non différent (étude GRECAR 6, (9)) mais plus de morbidité et exérèse difficile) ** • Au-delà de 12 semaines, rediscuter selon les possibilités hospitalières (place bloc et réa) *
	Chimio-radiothérapie pré-opératoire à débiter	<ul style="list-style-type: none"> • Privilégier le schéma court 5x5 Gy sans chimiothérapie et chirurgie à 12 semaines selon l'épidémie et les possibilités hospitalières (10) *
	Cas particuliers <ul style="list-style-type: none"> • T4 • Réponse majeure à la CT-RT (critères GECCAR 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Privilégier CAP50 RT et chirurgie à 12 semaines selon l'épidémie et les possibilités hospitalières * • Discuter tumorectomie de clôture ou stratégie <i>Watch and Wait</i> (11,12) *
Côlon localisé	< T4 (symptomatique et non symptomatique)	<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgie dans les délais habituels si possible sans chimiothérapie d'attente *
	Cas particuliers <ul style="list-style-type: none"> • T4 • Occlusion • Sujet fragile 	<ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie première en privilégiant la voie orale (CapOx) et chirurgie après l'épidémie (13, 14) * • Chirurgie (stomie d'amont puis chirurgie différée de 4 à 6 semaines) * • Le report de la chirurgie de 4 à 6 semaines se discute en fonction de la balance bénéfice risque *
	Indication de la chimiothérapie adjuvante Stade III et stade II (T4b)	<ul style="list-style-type: none"> • Privilégier le CapOx au FOLFOX (3 ou 6 mois) * • Pour les faibles risques discuter selon la situation locale, de la suppression de l'oxaliplatine au profit de la capecitabine en monothérapie (15) * • Patient « fragile » discuter l'absence de chimiothérapie *

Colorectal métastatique (1^{ère} et 2^{ème} ligne)	Résécable	<ul style="list-style-type: none"> • Report chirurgie jusqu'à fin de la période épidémique (+/- chimiothérapie d'attente en fonction des caractéristiques néoplasiques (privilégier le schéma par capecitabine ou CapOx) ** • La chirurgie peu morbide ou la thermo-destruction peut se discuter dans les délais habituels (situations locales) **
	Potentiellement résécable	<ul style="list-style-type: none"> • chimiothérapie d'attente par monoCT (privilégier capecitabine) * ou biCT (CapOx * ou Caplri **) +/- thérapies ciblées, et éviter les triCT *
	Non résécable	<ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie : monoCT (privilégier capecitabine) ou biCT ((CapOx * ou Caplri **) +/- thérapies ciblées, éviter les triCT * • Si traitement d'entretien privilégier la capecitabine seule +/- bevacizumab *
Colorectal métastatique en cours de traitement	Non résécable	<ul style="list-style-type: none"> • Privilégier les traitements oraux en cas de maladie stable ou lentement progressive (capecitabine) afin de limiter les séjours hospitaliers (16), sous réserve d'un suivi téléphonique codifié * • Discuter en cas de maladie stable une pause de 2 mois *
Pancréas (glandulaire)	Localisé avec preuve histologique	<ul style="list-style-type: none"> • Report de chirurgie après épidémie ** (Carence de lit de réanimation, morbi-mortalité accrue) selon les possibilités locales et l'évolution de l'épidémie. • Discuter une chimiothérapie d'attente, FOLFOX * à privilégier versus FOLFIRINOX ** au regard de risque de complications sévères lié à l'immunodépression chimio-induite (à rediscuter après l'épidémie), GCSF si FOLFIRINOX *
	Post-opératoire	<ul style="list-style-type: none"> • FOLFIRINOX en raison de l'ampleur du bénéfice de survie, avec GCSF * (18)
	Localement avancé	<ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie à discuter (gemcitabine ou bi-chimiothérapie à base 5FU ou capecitabine) *
	Métastatique	<ul style="list-style-type: none"> • Chimiothérapie selon l'état général (monothérapie par gemcitabine, bi chimiothérapie ou tri chimiothérapie selon la situation clinique) * • Discuter pause ou entretien en cas de stabilité en privilégiant la capécitabine *

Voies biliaires Intrahépatique	Résécable	<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie dans les délais si possible, car pas de chimiothérapie d'attente validée *
	Post-opératoire	<ul style="list-style-type: none"> Capécitabine *
	Non résécable ou métastatique	<ul style="list-style-type: none"> Chimiothérapie selon la situation clinique (gemcitabine-platine ou GemOx *)
Œso-gastriques	Localisé (JOG et estomac) Chimiothérapie péri-opératoire	<p>Chimiothérapie adaptée à la situation clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> FLOT si possible en raison de l'ampleur du bénéfice de survie, en ajoutant un GCSF * (19) à défaut par bi-chimiothérapie à base de platine (CapOx) * Si chirurgie, privilégier l'intervention sans abord thoracique *
	Localisé (œsophage) Chimio-radiothérapie pré opératoire	<ul style="list-style-type: none"> Taxol-carboplatine + radiothérapie à privilégier * En cas de réponse complète surveillance ou chirurgie décalée * (20)
	Métastatique	<ul style="list-style-type: none"> Chimiothérapie en première intention CapOx +/- trastuzumab (si HER2 positif) *
Carcinome hépato-cellulaire	Opérable	<ul style="list-style-type: none"> Report de chirurgie après l'épidémie * Pas de traitement d'attente en l'état actuel de l'épidémie * Certaines situations d'évolutivité rapide ou avec rapports vasculaires menaçants peuvent justifier un traitement dans les délais habituels (chirurgie, radiothérapie stéréotaxique, radiofréquence, CEL) *
	Non opérable ou métastatique	<ul style="list-style-type: none"> Traitement per os (sorafenib / regorafenib / cabozantinib) * Rediscuter des traitements loco-régionaux au cas par cas après l'épidémie *
Canal anal	Localisée indication de chimio-radiothérapie	<ul style="list-style-type: none"> Privilégier le schéma Capecitabine-Mitomycine C * (21)

21.5. ADAPTATION DE L'ACTIVITE ENDOSCOPIQUE (RECOMMANDATIONS SFED)



La Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) a proposé une adaptation de l'activité d'endoscopie digestive en raison de l'épidémie de COVID-19 (**accords d'experts**)

L'adaptation de l'activité d'endoscopie des établissements de santé, a **deux objectifs** :

- **1)** permettre que tous les moyens des établissements de santé en matière d'anesthésie-réanimation et de prise en charge médicale hors réanimation des patients infectés puissent être renforcés et amplifiés ;
- **2)** permettre la prise en charge des pathologies digestives urgentes (non liées au COVID-19) afin de limiter la perte de chance que constituerait un possible retard de diagnostic ou de traitement.

A/ Les gestes urgents :

Au niveau du tube digestif :

- hémorragies digestives hautes ;
- hémorragies digestives basses abondantes ;
- ingestion de caustique selon recommandations ;
- volvulus du sigmoïde ;
- obstacle sur le tube digestif nécessitant la mise en place d'une prothèse ou d'une gastrostomie percutanée endoscopique.

Au niveau bilio-pancréatique :

- angiocholites ;
- pancréatite aiguë ;
- obstacle sur les voies biliaires ;
- nécrosectomie ;
- drainage de collections.

B/ Les gestes à perte de chance potentielle :

- diagnostic et bilan d'extension de cancer (endoscopie, écho-endoscopie) ;
- test FIT positif ;
- anémie par carence martiale.

Cette liste n'est pas limitative mais toute endoscopie qui peut être repoussée de quelques semaines doit l'être dans l'intérêt du patient.

21.6. SURVEILLANCE

21.6.1. Surveillance en cours de traitement

Pour les patients en cours de traitement, la cinétique des marqueurs a montré son intérêt clinique notamment pour les cancers coliques et pancréatiques (22, 23). Cette cinétique des marqueurs combinée au suivi clinique à distance permet dans cette situation exceptionnelle de différer les examens d'imagerie.

REFERENCES

- Pas de référence

OPTIONS (*avis d'experts*)

- Report des examens d'imagerie prévus pendant la période épidémique
- Evaluation par examen clinique et cinétique des marqueurs tumoraux
- Le cas particulier des patients avec métastases potentiellement résécables justifie le maintien des examens d'imagerie.

21.6.2. Surveillance post-thérapeutique

REFERENCES

- Pas de référence

OPTIONS (*accord d'experts*)

- Report des consultations et des examens d'imagerie après la période épidémique.

21.6. BIBLIOGRAPHIE

1. Kim YJ, Lee ES, Lee YS. High mortality from viral pneumonia in patients with cancer. *Infect Dis* 2019;51:502-9.
2. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13
3. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* doi 10.1001/jamainternmed.2020.0994
4. Liang W, Guan W, Chen R et al. Cancer patients in SARS-CoV -2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30096-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6)
5. Zhang Y, Xu JM. Medical diagnosis and treatment strategies for malignant tumors of the digestive system during the outbreak of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2020 Feb 29;42(0):E005.
6. Luo Y, Zhong M. Standardized diagnosis and treatment of colorectal cancer during the outbreak of novel coronavirus pneumonia in Renji hospital. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020 Feb 22;23(3):E003. doi: 10.3760/cma.j.cn441530-20200217-00057
7. Chen YH, Peng JS. Treatment strategy for gastrointestinal tumor under the outbreak of novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020 Feb 25;23(2):I-IV. doi: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.02.001
8. Henwood AF. Coronavirus disinfection in histopathology. *J Histotechnol*. 2020 Mar 1:1-3.
9. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S et al. Effect of interval (7 or 11 weeks) between neoadjuvant radiochemotherapy and surgery on complete pathologic response in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:3773-80
10. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:336-346
11. Renehan AG, Malcomson L, Emsley R et al. Watch-and-wait approach versus surgical resection after chemoradiotherapy for patients with rectal cancer (the OnCoRe project): a propensity-score matched cohort analysis. *Lancet Oncol* 2016;17: 174-83
12. E Rullier, P Rouanet, JJ Tuech et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390:469-79
13. Karoui M, Rullier A, Piessen G et al. Perioperative FOLFOX 4 Versus FOLFOX 4 Plus Cetuximab Versus Immediate Surgery for High-Risk Stage II and III Colon Cancers: A Phase II Multicenter Randomized Controlled Trial (PRODIGE 22). *Ann Surg* 2019 doi: 10.1097/SLA.0000000000003454

14. Foxtrot collaborative group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 2012; 13:1152-60
15. Andre T, de Gramont A, Vernerey D et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol* 2015;33:4176-87
16. Simkens LHJ, van Tinteren H, May A et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2105;385:1843-52
17. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH et al. [Regorafenib dose-optimization in patients with refractory metastatic colorectal cancer \(ReDOS\): a randomised, multicenter, open-label, phase 2 study.](#) *Lancet Oncol* 2019 ; 20 :1070-82
18. Conroy T, Hammel P, Hebbar M et al. [FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer.](#) *New Engl J Med* 2018 ;379 :2395-2406
19. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. [Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma \(FLOT4\): a randomised, phase 2/3 trial.](#) *Lancet.* 2019;393:1948-1957
20. Mariette C, Dahan L, Mornex F et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 2014;32:2416-22
21. Meulendijks D, Dewit L, Tomaso NB, van TH, Beijnen JH, Schellens JH, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine for locally advanced anal carcinoma: an alternative treatment option. *Br J Cancer* 2014;111:1726-33
22. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I et al. Usefulness of the Serum Carcinoembryonic Antigen Kinetic for Chemotherapy Monitoring in Patients With Unresectable Metastasis of Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3681-6
23. Laurent L, Sefrioui D, Bignon AL et al. CA19.9 decrease >15% is a predictor of favourable outcome in patients treated for advanced pancreatic carcinoma: analysis of two independent cohorts. *HPB* 2019;21:582-8