

L'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée

MODULE 2

Anne-Marie BOUVIER, Sylvain MANFREDI, Catherine LEJEUNE

Registre Bourguignon des Cancers Digestifs, EPI INSERM 0106, Faculté de Médecine, BP 87900, 21079 Dijon Cedex.
E-mail : Anne-Marie.Bouvier@u-bourgogne.fr

TABLE DES MATIÈRES

DE L'ADÉNOME AU CANCER

- Proportion des cancers développés sur un adénome
- Proportion des adénomes se transformant en cancer
- Les adénomes plans
- Durée de la séquence adénome-cancer

PRONOSTIC DU CANCER COLORECTAL

- Taux de survie — Statistiques de population
- Facteurs influençant le pronostic

RISQUE DE REPRISE ÉVOLUTIVE

- Récidives locorégionales
- Métastases
- Evolution des taux de reprise évolutive entre 1976 et 1995

CONTENTS

The revisiting natural history of colorectal cancer

FROM ADENOMA TO CANCER

- Proportion of cancers arising from an adenoma
- Proportion of adenomas becoming malignant
- Flat adenomas
- Duration of the adenoma-carcinoma sequence

PROGNOSIS OF COLORECTAL CANCER

- Survival rates — Population-based statistics
- Prognostic factors

RISK OF RECURRENCE

- Local recurrences
- Metastasis
- Trends in recurrence rates between 1976 and 1995

La connaissance de l'histoire naturelle et de la prévalence du cancer colorectal chez les sujets nécessitant un traitement ou une surveillance est importante pour l'organisation du système de soins. On dispose depuis peu de données, sur la base de population de Côte-d'Or, concernant le risque de reprise évolutive (récidive locorégionale ou métastase viscérale) des cancers colorectaux. La connaissance des taux cumulés de récurrence en fonction du délai écoulé depuis le diagnostic permet de décrire l'histoire naturelle des cancers colorectaux après exérèse à visée curative et de mesurer l'évolution du risque de récurrence au cours du temps. Les registres de population permettent le recueil de données exhaustives provenant de toutes les filières de prise en charge sur des zones géographiques bien définies. Ils représentent l'outil idéal pour connaître les caractéristiques épidémiologiques des cancers ainsi que l'évolution de ces caractéristiques avec le temps.

De l'adénome au cancer

Proportion des cancers développés sur un adénome

La filiation adénome-cancer ne fait pas de doute. On a pu, dans quelques cas de malades refusant l'exérèse de leur adénome, assister à leur augmentation de taille et leur transformation maligne. Dans les polyposes opérées à l'occasion de la découverte d'un cancer invasif, on observe tous les stades de la séquence adénome-cancer. Ce qui reste mal connu, c'est la proportion des cancers développés sur un adénome. L'étude du

National Polyp Study aux Etats Unis [1] a montré que sur 1 418 malades suivis en moyenne pendant une période de 5,9 années après l'exérèse radicale des polypes identifiables, seuls 5 étaient porteurs d'adénomes transformés (tous au stade A de Dukes) et qu'aucun décès par cancer colorectal n'était observé sur les 8 401 sujets/années de suivi. Ce fait correspond à une diminution de 76 à 90 % de l'incidence du cancer colorectal par rapport aux taux observés dans trois groupes témoin. Enfin, cette étude a permis de montrer qu'une coloscopie avec polypectomie effectuée tous les 3 ans était aussi efficace qu'une surveillance annuelle [2].

L'étude des reliquats adénomateux dans les cancers invasifs représente un moyen indirect d'estimer la proportion des cancers développés sur un adénome. En Côte-d'Or, près de 80 % des cancers limités à la sous muqueuse contiennent des reliquats adénomateux [3]. Ceci peut être interprété comme la proportion minimum des cancers développés sur un adénome. Les auteurs japonais [4], dans ces cancers limités à la sous muqueuse, constatent que les cancers « polypoïdes » sont associés à des reliquats adénomateux dans 91 % des cas et les cancers « non polypoïdes » ne contiennent jamais de reliquat adénomateux. Comme 80 % des cancers au Japon (pays à faible risque de cancer colorectal) ont un aspect macroscopique non polypoïde, ces auteurs concluent que seulement 20 % des cancers se développent sur un adénome. La situation est différente dans les pays occidentaux à haut risque de cancer colorectal : en Côte-d'Or, 60 % des cancers sont de type végétant ou ulcérovégétant. Ceci suggère que deux types de cancer colorectal ayant des facteurs de risque différents surviendraient avec une fréquence inégale suivant les pays : les cancers de type végétant qui, pour la plupart, suivraient la filiation adénome-cancer et

seraient les plus fréquents dans les pays à haut risque comme les pays occidentaux ; les cancers infiltrants, principalement les cancers non précédés d'un adénome macroscopiquement détectable encore appelés cancers *de novo*, les plus fréquents dans les régions à faible risque de cancer colorectal [5, 6].

Proportion des adénomes se transformant en cancer

Les adénomes sont très fréquents. Une enquête réalisée en France dans 8 centres hospitaliers entre 1977 et 1979 fournit des informations sur la prévalence des adénomes entre 45 et 70 ans [7]. Elle varie entre 7 % dans la tranche d'âge 45-49 ans et 20 % dans la tranche d'âge 65-69 ans. Une étude norvégienne, faite sur un échantillon de la population, trouve une prévalence des adénomes de 15 % dans la tranche d'âge 50-59 ans [8]. Les taux sont encore plus élevés dans les séries autopsiques où l'ensemble de la muqueuse intestinale est examiné en détail. Dans les pays occidentaux, après 65 ans au moins, un tiers des hommes et un quart des femmes ont des adénomes [9]. Cependant, le taux cumulé de cancer colorectal au cours de la vie est seulement de 4 %, ce qui laisse supposer que seule une petite proportion des adénomes se transformera en cancer.

Les facteurs qui influencent le risque de transformation maligne sont la taille des adénomes, leur multiplicité, le degré de dysplasie et la présence d'un composant vilieux, ces quatre facteurs étant étroitement liés entre eux. La présence d'un tissu malin est exceptionnelle pour les adénomes de moins de 5 mm [10]. Ce risque augmente avec la taille : 0,3 % pour les adénomes de moins de 10 mm, 9 % de 10 à 20 mm de diamètre, 28 % au delà de 20 mm de diamètre. La présence de foyers carcinomateux est exceptionnelle dans les adénomes purement tubuleux (1,3 %), alors qu'elle est observée dans respectivement 11,6 % et 14,4 % des cas d'adénomes tubulovilleux ou vilieux purs. Dans une série américaine où des polypes de plus de 1 cm de diamètre avaient été laissés en place dans l'intestin, le taux cumulé de cancer était de 25 % à 20 ans [11]. On peut donc estimer que un quart des adénomes ayant atteint 1 cm de diamètre se transformeront en cancer du vivant des gens.

Trois auteurs anglais, Hill, Morson et Bussey [12], ont proposé un schéma de la carcinogenèse suggérant qu'il était important de distinguer petits et gros adénomes. Selon leur hypothèse, un facteur A d'origine alimentaire explique la naissance d'un adénome chez un sujet prédisposé génétiquement. Un autre facteur B est à l'origine de l'augmentation de taille d'une petite proportion des adénomes macroscopiquement décelables et un facteur C provoque la transformation maligne.

Il est possible de dire maintenant qu'en dehors du facteur taille, il faut tenir compte d'autres éléments en particulier du siège des adénomes et du sexe. La prévalence des adénomes est très faible dans le rectum. Cette rareté des adénomes du rectum contraste avec le fait que c'est le segment d'intestin où l'on trouve la plus forte proportion des cancers (43 % en Côte-d'Or) [9]. Si l'on veut faire concorder ces données avec la filiation adénome-cancer, il faut admettre que le risque de la transformation maligne est élevé pour un adénome du rectum, beaucoup plus important que pour un adénome du côlon. Un autre point qui pose problème est la forte prévalence des adénomes du côlon droit qui contraste avec le fait qu'en Côte-d'Or, on ne trouve à ce niveau que 23 % des cancers colorectaux. Les données de la littérature suggèrent que les adénomes du côlon droit sont surtout fréquents chez les sujets âgés et qu'ils sont souvent de petite taille. De ce fait, ils conduisent moins souvent à un cancer. En outre, les reliquats adénomateux sont moins fréquemment associés au cancer dans le côlon droit et l'analyse multidimensionnelle suggère qu'indépendamment de l'extension et de l'aspect

macroscopique, les reliquats adénomateux sont 4 fois plus rares dans le côlon droit que dans le rectum. Il est possible que dans ce segment une assez forte proportion des cancers naissent *de novo* ou d'un adénome microscopique.

Le sexe est un facteur qui a été peu pris en compte jusqu'ici dans le schéma de la carcinogenèse intestinale. La prévalence des adénomes est plus élevée chez l'homme que chez la femme. En revanche, on ne retrouve plus cette prédominance masculine pour les adénomes avec dysplasie sévère. Cela peut signifier que, chez un sujet atteint d'un adénome, l'évolution vers la dysplasie sévère est plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

Des données récentes suggèrent qu'une partie au moins des cancers colorectaux est du à l'intrication d'un gène de prédisposition et de facteurs d'environnement. Plusieurs études, en effet, font apparaître une fréquence plus élevée du cancer colorectal chez les parents du premier degré des sujets atteints d'un cancer de l'intestin. L'excès d'adénomes chez les parents du premier degré de sujets atteints d'un cancer colorectal serait dû à un gène autosomal dominant à faible pénétrance. Dans un premier temps, on a pensé que le facteur génétique interviendrait dans la genèse de l'adénome, c'est-à-dire à la phase d'initiation. Une étude cas-témoin en Côte-d'Or suggère que la prédisposition au cancer colorectal interviendrait au niveau de la deuxième étape de la cancérogenèse, c'est-à-dire l'augmentation de la taille de l'adénome.

Les adénomes plans

Le terme d'adénome plan a été proposé par Muto et al [13] en 1985. Il fait référence à un type particulier de lésion néoplasique légèrement surélevée au dessus du plan muqueux, de teinte rougeâtre, plus foncée que la muqueuse de voisinage, toujours sessile, strictement plane ou ombiliquée. Ces lésions sont difficiles à voir car elles mesurent habituellement moins de 5 mm. Une analyse très attentive de la muqueuse est nécessaire pour les détecter. L'utilisation de colorations vitales (indigo, carmin) et de coloscopes à optique grossissante favorise leur découverte [14]. Il est indiscutable que si l'on recherche avec soin les lésions planes, elles sont aussi fréquentes en Europe qu'au Japon [15]. Selon les séries, les adénomes plans représentent 10 à 40 % des adénomes. Dans les premières séries publiées, de petite taille, la proportion des lésions avec une dysplasie de haut grade ou un foyer carcinomateux était élevée [13, 16]. Les grandes séries disponibles suggèrent que le potentiel malin des adénomes plans ne doit pas être surestimé. On sait maintenant que le risque de transformation maligne est lié à la taille de l'adénome plan et est similaire à celui d'un adénome polypoïde de même taille [17, 18]. On peut admettre que la plupart des adénomes plans resteront de petite taille, comme les petits adénomes polypoïdes. Certains augmentent de taille latéralement, pouvant conduire à des adénomes plans de 1 ou 2 cm de diamètre avec un risque de transformation maligne qui devient élevé. Il est possible que d'autres se développent sous forme d'adénome polypoïde. Au total, les petits adénomes plans paraissent avoir un faible potentiel malin. Il existe cependant au moins une exception : les adénomes plans développés dans le cadre du syndrome de Lynch. Il est bien établi que, dans cette situation particulière, le potentiel malin de l'adénome plan est élevé.

Il faut distinguer les adénomes plans des lésions déprimées qui semblent exceptionnelles. Elles comportent rarement un contingent adénomateux et constituent une lésion dysplasique ou un authentique cancer « *de novo* ».

Durée de la séquence adénome-cancer

Très peu de données permettent d'estimer la durée de la filiation adénome-cancer. Le suivi des malades atteints de

Tableau I. – Survie observée et relative à 5 ans (%) du cancer du côlon et du rectum (étude Eurocare 1985-1989).

Observed and relative survival at 5 years of colon and rectum cancer (Eurocare study 1985-1989).

	Côlon		Rectum	
	Survie observée	Survie relative	Survie observée	Survie relative
France	41	53	38	49
Suisse	39	52	41	52
Suède	41	54	39	51
Pays-Bas	45	57	43	54
Espagne	41	50	35	43
Italie	39	48	36	45
Angleterre	31	41	31	41
Danemark	31	42	31	40
Slovaquie	32	40	28	37
Estonie	31	40	30	39
Pologne	20	26	20	25

polyposse familiale (ce qui est une situation particulière) fait apparaître une durée moyenne de 12 ans entre le diagnostic de la maladie et l'apparition du cancer avec des extrêmes allant de 5 à 20 ans [19]. Dans le registre des polypes de la Côte-d'Or, l'âge moyen des sujets atteints d'adénome avec dysplasie légère était de 61,5 ans, avec dysplasie moyenne 64,2 ans, avec dysplasie sévère 66,8 ans, avec transformation maligne 68,3 ans. L'âge moyen des cancers invasifs était de 70,8 ans. D'après ces données, on peut estimer à 9 ans l'intervalle du temps moyen entre le diagnostic d'un adénome macroscopiquement visible et le cancer.

Pronostic du cancer colorectal

Taux de survie — Statistiques de population

La survie des cancers en France a été estimée à partir de l'enquête EURO CARE regroupant les données des registres de cancers de 17 pays [20]. Les taux de survie observés et relatifs à 5 ans sont donnés dans le tableau I. Le taux de survie relative à 5 ans correspondant (corrigé de la mortalité non due au cancer dans une population de même sexe et de même âge) était de 56 %. La prise en charge du cancer colorectal modifie cette évolution. Après résection, le taux de survie relative à 3 ans variait entre les différents registres français de 54 % à 61 % [21]. Cette enquête a fait apparaître des différences importantes entre les taux de survie des pays européens. La France se situe parmi les pays ayant les meilleurs taux de survie avec la Hollande, la Suisse, la Finlande et la Suède [22]. Ceci témoigne de la qualité du système de santé. Les taux de survie sont plus bas en Grande-Bretagne, au Danemark et surtout dans les pays de l'Europe de l'Est. Les différences observées s'expliquent en partie par des différences dans le stade au diagnostic, sans doute liées à un accès plus ou moins rapide au système de soins, et par une prise en charge variable entre les pays. Les différences étaient moins marquées pour les sujets réséqués à visée curative. Les taux de survie des statistiques américaines du SEER étaient plus élevés. Pour la période 1992-1997, la survie relative à 5 ans des Blancs était de 62 %, celle des Noirs était de 51,5 %.

Le pronostic du cancer colorectal s'est amélioré au cours des 20 dernières années [23]. L'amélioration a concerné l'ensemble

Tableau II. – Evolution de la survie relative à 5 ans (%) du cancer colorectal en Europe entre 1978 et 1989.

Trends in survival of colorectal cancer in Europe between 1978 and 1989.

	Période de diagnostic			
	1978-80	1981-83	1984-86	1987-89
Europe du Nord	45,8	49,0	50,1	52,1
Danemark et Angleterre	34,8	37,5	39,4	41,9
Europe de l'Ouest	37,8	41,1	46,7	49,8
Europe de l'Est	21,3	13,3	19,9	23,0

Europe du Nord : Finlande, Suède, Irlande.

Europe de l'Ouest : France, Pays-Bas, Allemagne, Italie, Suisse.

Europe de l'Est : Estonie et Pologne.

des pays européens et l'ensemble des malades, quel que soit leur âge (tableau II). Elle est liée à une diminution de la mortalité opératoire, à une amélioration de l'opérabilité et à une amélioration du stade de diagnostic [24, 25]. Cette amélioration a également été décrite aux Etats-Unis : le taux de survie relative à 5 ans du cancer colorectal est passé de 49,5 % durant la période 1974-76 à 61,1 % durant la période 1992-97 (SEER).

Facteurs influençant le pronostic

Les statistiques de population permettent d'identifier la valeur pronostique de certains facteurs cliniques, histologiques ou socio-démographiques. Outre la résecabilité de la tumeur, l'âge est le facteur indépendant de mauvais pronostic constamment retrouvé dans les études. Son effet persiste après analyse de la survie relative du cancer colorectal. L'extension du cancer lors du diagnostic initial est le facteur pronostique majeur du cancer colorectal. En Côte-d'Or, la survie relative à 5 ans variait de 84 % pour les tumeurs localisées à la paroi (TNM stade I) à 3 % pour les tumeurs d'emblée métastatiques. Dans la population seulement 15 % des cancers colorectaux sont diagnostiqués au stade I de la classification TNM. Le nombre des ganglions examinés est un facteur prédictif indépendant : pour les cancers TNM II, le risque de décès est multiplié par 2,5 lorsqu'aucun ganglion n'est prélevé par rapport aux pièces comportant au moins 6 ganglions [26]. Il est indispensable d'examiner au moins 8 ganglions pour limiter de façon significative le risque de sous-stadification des tumeurs [27]. L'influence péjorative du sexe masculin sur le pronostic est décrite de façon inconstante [28, 29]. Son effet, lorsqu'il est retrouvé [30], pourrait refléter la moins bonne espérance de vie des hommes. La localisation du cancer sur le cadre colique est parfois associée, en analyse univariée, à la survie du cancer colorectal. La survie des cancers localisés au côlon droit est moins bonne que celle des cancers du côlon gauche et que celle des cancers du rectum. Cet effet pourrait n'être que le reflet de l'influence du stade au moment du diagnostic, les cancers proximaux ayant tendance à être plus tardivement symptomatiques et donc diagnostiqués à des stades plus tardifs que les cancers distaux. Le lieu de résidence n'influence pas, en France, le pronostic du cancer colorectal [30, 31].

Après résection, le pronostic du cancer colorectal dépend des limites longitudinales de section et de la limite circonférentielle [32]. Cette limite est la marge circonférentielle latérale ou radiaire (clairance chirurgicale) ; elle correspond à la distance minimale existant entre la zone d'extension maximale de la tumeur et la tranche de section ou la séreuse. Le risque de récurrence intrapéritonéale est directement lié à l'extension tumorale par rapport à la surface péritonéale. La marge peut être considérée comme saine lorsqu'elle est supérieure à 1 millimètre. Lorsqu'elle

Tableau III. – Taux cumulés (%) de reprise évolutive à 5 ans par localisation.*Cumulated recurrences rate at 5 years by localisation.*

		Côlon	Jonction rectosigmoïdienne	Rectum
Récidives locorégionales				
TNM	I	4,3	9,1	10,2
	II	11,5	17,0	24,1
	III	21,1	33,4	40,5
Aspect macroscopique	Végétant	6,2	9,5	14,1
	Ulcéro-végétant	11,9	17,5	29,8
	Ulcéro-infiltrant	16,8	24,3	26,3
Métastases				
TNM	I	4,6	10,3	13,1
	II	22,2	24,4	23,7
	III	50,5	52,5	57,7
Aspect macroscopique	Végétant	13,0	14,1	18,3
	Ulcéro-végétant	30,4	24,6	27,2
	Ulcéro-infiltrant	33,6	40,9	36,1

est inférieure ou égale à 1 millimètre, on considère qu'il y a envahissement de la marge et donc qu'il existe un résidu tumoral microscopique [33]. L'intérêt pronostique de cette notion histologique doit être précisé dans de futures enquêtes épidémiologiques, en particulier pour confirmer le choix de la distance seuil choisie, pour les cancers du côlon et pour les cancers du rectum.

Risque de reprise évolutive

Pour disposer enfin de données de population française sur le risque de reprise évolutive du cancer colorectal, une vaste enquête a été menée sur une période de 20 ans (1976-1995) par le registre des cancers digestifs de Côte d'Or [34]. Son objectif était d'identifier les facteurs de risque de récurrence locorégionale et de survenue de métastases viscérales après exérèse à visée curative d'un cancer colorectal.

Récidives locorégionales (tableau III)

Les taux cumulés à 5 ans de récurrence locorégionale étaient de 11,6 % pour le cancer du côlon, de 15,5 % pour le cancer de la jonction rectosigmoïdienne et de 22,7 % pour le rectum. Dans la littérature, la fréquence des récurrences loco régionales variait de 20 % à plus de 50 % [35, 36]. Les facteurs principaux de récurrence étaient le stade et l'aspect macroscopique de la tumeur au moment du diagnostic. Par rapport à un cancer de stade TNM I, le risque de récurrence locorégionale était multiplié par 2 pour les cancers de stade TNM II et par 4 pour les cancers stade TNM III. Par rapport aux tumeurs végétantes, le risque de récurrence était multiplié par 1,5 pour les tumeurs ulcéro-infiltrantes ou ulcéro-végétantes. La radiothérapie pré-opératoire ne modifiait pas significativement le taux de récurrence des cancers rectaux. Globalement, la survie à 5 ans après récurrence était inférieure à 15 %. Vingt cinq pour cent des récurrences locorégionales des cancers du côlon et du rectum et 39 % des récurrences des cancers de la jonction rectosigmoïdienne ont été opérés à visée curative. Ce taux est d'environ 30 % dans la plupart des séries hospitalières [37-39], il est inférieur à 20 % dans les séries de population [40, 41]. En Côte-d'Or, la survie relative à 5 ans après exérèse à visée

Tableau IV. – Evolution du taux cumulé (%) de reprise évolutive à 5 ans selon la localisation.*Trends in the cumulative recurrence rate (%) at 5 years by localisation.*

	Côlon		Jonction rectosigmoïdienne		Rectum	
	1976-85	1986-95	1976-85	1986-95	1976-85	1986-95
Récidive	13,4	10,4	19,5	16,6	25,7	20,3
Métastase	24,8	25,3	26,9	27,6	31,4	25,3

curative était de 22 % pour les cancers du côlon, de 34 % pour les cancers de la jonction rectosigmoïdienne et de 41 % pour les cancers du rectum. Ces taux sont inférieurs à ceux des séries hospitalières qui sont compris entre 30 et 50 % [42, 43].

Métastases (tableau III)

Les taux cumulés de métastases à 5 ans étaient d'environ 25 % pour toutes les sous-localisations. Le facteur principal de survenue d'une métastase était le stade au moment du diagnostic. Par rapport à un cancer de stade TNM I, le risque de métastase était multiplié par 1 à 3 pour les cancers de stade TNM II et par 4 à 9 pour les cancers de stade TNM III. Par rapport aux hommes, les femmes ayant été opérées d'un cancer de la jonction rectosigmoïdienne avaient un risque 2 fois plus faible de développer une métastase. La survie relative à 5 ans après métastase était inférieure à 5 % pour toutes les localisations. Environ 20 % des métastases des cancers du côlon et de la jonction rectosigmoïdienne ont été opérées à visée curative et seulement 13 % des métastases des cancers du rectum. Pour ces cas, la survie à 5 ans était significativement améliorée, elle était alors respectivement de 15 % pour les cancers du côlon, de 17 % pour les cancers de la jonction rectosigmoïdienne et de 22 % pour les cancers du rectum.

Evolution des taux de reprise évolutive entre 1976 et 1995

Les taux cumulés de reprise évolutive des cancers colorectaux ont peu évolué au cours des 20 années de l'étude (tableau IV). L'augmentation du nombre des interventions avec conservation de la fonction sphinctérienne, qui est passé de 20 % pour la période 1976-85 à 46 % pour la période 1986-95, n'a pas eu d'influence sur le nombre des récurrences loco régionales. La radiothérapie pré-opératoire a permis une réduction des récurrences locorégionales pour les cancers diagnostiqués à un stade TNM I ou II, et la radiothérapie post-opératoire une réduction des récurrences locorégionales pour les cancers de stade TNM III. Le taux de résection à visée curative des récurrences locorégionales ou des métastases a augmenté avec le temps (tableau V). Cette résection doit être réalisée chaque fois que cela est possible, seule

Tableau V. – Proportion (%) de reprise évolutive réséquée à visée curative selon la localisation.*Proportion (%) of curative resected by localisation.*

	Côlon		Jonction rectosigmoïdienne		Rectum	
	1976-85	1986-95	1976-85	1986-95	1976-85	1986-95
Récidive	13,0	37,9	14,3	38,1	12,8	64,4
Métastase	4,8	22,1	8,2	27,1	11,9	29,1

cette attitude « agressive » permettant d'allonger la survie des malades après reprise évolutive de leur cancer. L'association à des thérapeutiques adjuvantes ou le diagnostic plus précoce des récidives permet d'espérer une amélioration des résultats actuels.

RÉFÉRENCES

1. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329:1977-81.
2. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS. Randomized comparisons of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993;328:901-6.
3. Bedenne L, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Cauvin JM, Hillon P. Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis. *Cancer* 1992;69:883-8.
4. Shimoda T, Ikegami M, Fujisaki J, Matsui T, Aizawa S, Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. *Cancer* 1989;64:1138-46.
5. Kuramoto S, Oohara T. Minute cancers arising *de novo* in the human large intestine. *Cancer* 1988;61:829-34.
6. Kuramoto S, Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. *Cancer* 1989;64:950-5.
7. GREPITHE. Etude multicentrique prospective sur la détection des polypes et des cancers rectocoliques dans une population d'hospitalisés et de consultants. *Gastroenterol Clin Biol* 1981;5:58-66.
8. Hoff G, Foerster A, Vatn MH, Gjone E. Epidemiology of polyps in the rectum and sigmoid colon. *Scand J Gastroenterol* 1986;20:677-83.
9. Michiels C, Faivre J, Milan C, Michiels R, Hillon P, Klepping C. Prévalence des adénomes rectocoliques : résultats d'une série autopsique en Côte-d'Or (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:A52.
10. Faivre J, Boutron MC, Bataillon P. Epidemiology of adenoma : clinical data. In : Faivre J, Hill MJ eds. *Causation and prevention of colorectal cancer*. Amsterdam : Excerpta Medica, 1987:29-31.
11. Stryker SI, Wolf BG, Culpe CE, Libbe SD, Ilstrup DM, Maccarthy RI. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987;93:1009-13.
12. Hill MJ, Morson BC, Bussey HJR. Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in the large bowel. *Lancet* 1978;1:245-7.
13. Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y et al. Small "flat adenoma" of a large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985;28:847-51.
14. Jaramillo E, Watanabe M, Slezak P, Rubio C. Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy. *Gastrointest Endosc* 1995;42:114-22.
15. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM et al. Flat and depressed colonic neoplasms : a prospective study of 1 000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355:1211-4.
16. Wolber RA, Owen DA. Flat adenomas of the colon. *Hum Pathol* 1991;22:70-4.
17. Kudo SE, Kashida H, Tamura T. Early colorectal cancer : flat or depressed type. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(suppl):D66-D70.
18. Adachi M, Mokinaga K, Morioka Y. Clinicopathologic features of the flat adenoma. *Dis Colon Rectum* 1991;34:981-6.
19. Muto T, Bussey HJR, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-70.
20. Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A et al. Survival of cancer patients in Europe : the EUROCARE-2 study. Lyon : IARCP, 1999.
21. Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CM, Coebergh JW, Damhuis RA et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe : a EUROCARE high resolution study. *Gut* 2000;47:533-8.
22. Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz de Leon M and the EUROCARE Working Group. Survival of colorectal cancer in patients in Europe during the period 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998;34:2176-83.
23. Sant M, Capocaccia R, Coleman M, Berrino F, Gatta G, Micheli A and the EUROCARE Working Group. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. *Arv* 2001;37:1659-67.
24. Finn-Faivre C, Maurel J, Benhamiche AM, Herbert C, Mitry E, Launoy G et al. Evidence of improving survival of rectal cancer in France. A population-based study. *Gut* 1999;44:377-81.
25. Arveux I, Boutron MC, El Mrini T, Arveux P, Liabeuf A, Pfitzenmeyer P et al. Colon cancer in the elderly : evidence for major improvements in health care and survival. *Br J Cancer* 1997;76:963-7.
26. Michiels C, Boutron MC, Chatelain N, Quipourt V, Roy P, Faivre J. Facteurs pronostiques des adénocarcinomes colorectaux de stade B de Dukes. Etude d'une série de population. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:456-61.
27. Maurel J, Launoy G, Grosclaude P, Gignoux M, Arveux P, Mathieu-Daude H et al. Lymph node harvest reporting in patients with carcinoma of the large bowel : a french population-based study. *Cancer* 1998;82:1482-6.
28. Roncucci L, Fante R, Losi L, Di Gregorio C, Micheli A, Benatti P et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer* 1996;32A:295-302.
29. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Gatta G, Micheli A, Mariotto A and The Eurocare Working Group. Comparisons of colon cancer survival among the european countries : The Eurocare Study. *Int J Cancer* 1995;63:43-8.
30. Monnet E, Boutron MC, Faivre J, Milan C. Influence of socioeconomic status on prognosis of colorectal cancer. A population-based study in Cote d'Or, France. *Cancer* 1993;72:1165-70.
31. Launoy G, Le Coutour X, Gignoux M, Pottier D, Dugleux G. Influence of rural environment on diagnosis, treatment, and prognosis of colorectal cancer. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:365-7.
32. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer : a prospective evaluation. *Gastroenterology* 1997;112:1096-102.
33. Quirke P, Dixon MF. The prediction of local recurrence in rectal adenocarcinoma by histopathological examination. *Int J Colorectal Dis* 1988;3:127-31.
34. Manfredi S, Benhamiche A, Meny B, Cheynel N, Rat P, Faivre J. Population-based study of factors influencing occurrence and prognosis of local recurrence after surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1221-7.
35. Turk PS, Wanebo HJ. Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. *Cancer* 1993;71(suppl.12):4267-77.
36. Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer : the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994;81:7-19.
37. Allum WH, Ambrose NS, Fielding JW, Chan KK. Selective salvage surgery in gastrointestinal and gynaecological cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:2-5.
38. Elias D, Lasser P, Stambuck J, Lusinchi A, Souadka A, Bognel C et al. Un traitement agressif des récidives locorégionales est-il justifié ? *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15:3-9.
39. Delpero JR, Pol B, Le Treut P, Bardou VJ, Moutardier V, Hardwigsen J et al. Surgical resection of locally recurrent colorectal adenocarcinoma. *Br J Surg* 1998;85:372-6.

40. Wanebo HJ, Llaneras M, Martin T, Kaiser D. Prospective monitoring trial for carcinoma of colon and rectum after surgical resection. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169:479-87.
41. Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H, Perttila I, Mecklin JP. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990;159:593-6.
42. Houry S, Vons C, Huguier M. Le traitement des récives locorégionales des cancers du côlon et du rectum initialement traités par résection-anastomose. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:28-32.
43. Gagliardi G, Hawley PR, Hershman MJ, Arnott SJ. Prognostic factors in surgery for local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 1995;82:1401-5.