

Cancer colique: mise au point

Bernard Chevaux

Hôpital Riviera-Chablais, Vevey

Quintessence

- Le cancer colorectal (CCR) est l'un des cancers les plus fréquents en Suisse.
- La mortalité liée au CCR peut être diminuée par différentes méthodes de dépistage.
- La chimiothérapie adjuvante améliore le pronostic des patients souffrant d'un cancer colique de stade II à haut risque et de stade III.
- Une proportion significative des patients présentant un CCR métastatique peut bénéficier d'un traitement multimodal à visée curative.
- Les progrès de la chimiothérapie systémique ont permis une amélioration notable de la survie des patients souffrant d'un CCR métastatique.

Epidémiologie

Le cancer du colon, conjointement au cancer du rectum avec lequel il partage les mêmes caractéristiques pathologiques, est la 4^e cause de décès lié au cancer dans le monde (plus de 600 000 décès/an, 8% des décès liés au cancer) [1]. En Suisse, environ 4000 nouveaux cas de cancer colorectal (CCR), dont 2/3 de cancers coliques, sont diagnostiqués chaque année et cette pathologie entraîne quelque 1600 décès par an [2]. L'incidence et la mortalité (pour 100 000 personnes par an) du CCR en Suisse sont respectivement de 29,7 et 10,5 chez les femmes et de 48,8 et 18,3 chez les hommes [2].

L'incidence du CCR varie grandement (jusqu'à un facteur >10) selon les régions géographiques, avec une incidence la plus élevée dans les pays occidentaux (Europe, Amérique du Nord, Australie) où sont diagnostiqués près de 60% des cas de CCR. Cette variabilité de l'incidence reflète une différence de l'exposition aux facteurs de risques, notamment alimentaires et environnementaux, dans le contexte d'une susceptibilité déterminée génétiquement.



Bernard Chevaux

Etiologie et facteurs de risque

La plupart des cancers coliques se développent selon une séquence adénome-carcinome avec un temps de latence estimé à une dizaine d'années pour les patients sans syndrome héréditaire [3]. La majorité des cancers coliques est sporadique. Le risque est multiplié par 2 si un parent au 1^{er} degré a présenté un CCR [4]. Ce risque est encore majoré si 2 parents au 1^{er} degré sont atteints

ou si le cas index a été diagnostiqué avant l'âge de 50 ans [4]. Environ 5% des cas sont attribuables à un syndrome héréditaire pour lequel une mutation germinale peut être mise en évidence, même si près de 25% des patients ont une anamnèse familiale positive suggérant une composante héréditaire, une exposition commune aux facteurs de risque, ou une combinaison des deux. Les deux syndromes héréditaires les plus fréquemment responsables du CCR sont le syndrome de Lynch (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer [HNPCC]) et la FAP (Familial Adenomatous Polyposis) – comptant pour respectivement 3–5% et <1% des cas de CCR. Les maladies inflammatoires de l'intestin (RCUH et maladie de Crohn) augmentent le risque relatif de 5 à 15 fois, selon l'extension de l'atteinte colique, la durée d'évolution de la maladie et son activité [5].

En outre, l'âge et le sexe masculin sont des facteurs de risque établis, de même que l'obésité, le diabète, la consommation d'alcool et de tabac. Certains facteurs alimentaires et l'activité physique régulière semblent jouer un rôle protecteur.

Prévention et dépistage

Malgré l'existence de données démontrant une diminution significative du risque de CCR lors d'une chimio-prévention par aspirine [6, 7] ou dans le cadre d'un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées [8], les effets secondaires potentiels de ces traitements empêchent leur utilisation en prévention primaire en dehors de groupes à risque spécifique. Par ailleurs, des données observationnelles suggèrent que la vitamine D pourrait être un bon candidat pour la chimio-prévention du CCR [9]. Toutefois, ces données doivent être confirmées par la réalisation d'études randomisées. La prévalence relativement élevée du cancer colique, l'existence de lésions pré-cancéreuses et le pronostic favorable des tumeurs diagnostiquées à un stade précoce font du cancer colique un type de tumeur accessible à une stratégie de dépistage. Diverses stratégies de dépistage ont démontré une diminution de la mortalité liée au CCR dans la population à risque moyen de développer une telle pathologie. Cette catégorie de risque correspond à la population générale de plus de 50 ans, sans symptômes et sans facteur de risque de CCR.

Des études randomisées ainsi que des méta-analyses ont démontré une diminution de la mortalité liée au CCR de l'ordre de 15 à 32% pour la recherche de sang occulte dans les selles [10, 11], sans diminution de la mortalité globale [11], et de l'ordre de 28 à 50% avec

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

une diminution de l'incidence de 18 à 32% pour la sigmoïdoscopie [12]. Des études observationnelles suggèrent une réduction encore supérieure de l'incidence et de la mortalité avec la coloscopie de dépistage [13]. D'importants efforts de recherche sont en cours pour le développement de tests de dépistage non invasifs basés sur la détection d'ADN tumoral dans les selles [14], ou encore de biomarqueurs sanguins, notamment de biomarqueurs de l'ADN méthylé [15, 16]. Toutefois, ces méthodes ne sont à l'heure actuelle pas encore compétitives en termes de performance diagnostique et de rapport coût-bénéfice. Une revue publiée dans SMF en 2011, encore d'actualité, traite en détail des stratégies de dépistage du CCR [17]. Sur la base des données disponibles, plusieurs organismes européens et américains retiennent les stratégies de dépistages suivantes chez les patients à risque moyen: recherche de sang occulte dans les selles annuelle ou bisannuelle, sigmoïdoscopie tous les 5 à 10 ans, coloscopie au maximum tous les 10 ans [17, 18]. En Suisse, depuis le 1^{er} juillet 2013, l'assurance obligatoire des soins prend en charge, sans exemption de franchise, les coûts des examens de dépistage du CCR pour les personnes de 50 à 69 ans. Sont couverts un test de recherche de sang occulte dans les selles tous les deux ans ou une coloscopie tous les dix ans. Pour les individus à haut risque de CCR (adénome ou CCR chez un parent de 1^{er} degré avant 60 ans, deux parents de 1^{er} degré avec adénome ou CCR), il est généralement recommandé un dépistage par coloscopie tous les 5 ans, dès l'âge de 40 ans ou 10 ans avant l'âge du diagnostic chez le parent atteint [19]. Un programme de dépistage et de prévention beaucoup plus rigoureux doit être mis en place chez les patients atteints de FAP, d'un syndrome de Lynch ou de MICI.

Clinique, diagnostic et staging

La mise en évidence d'un cancer colique peut se faire dans 3 situations cliniques distinctes: investigations en présence de signes ou symptômes évocateurs, diagnostic dans le cadre d'un dépistage chez un patient asymptomatique ou, plus rarement, dans le cadre de complications aiguës sous forme d'iléus ou de péritonite. Les signes et symptômes en lien avec la tumeur primaire sont souvent peu spécifiques et comprennent: douleurs abdominales, perte pondérale, troubles du transit, hématochézies, méléna ou anémie ferriprive. Plus rarement, le cancer colique est objectivé dans le contexte d'un état

infectieux, avec abcès intra-abdominal, rétropéritonéal ou intra-hépatique sur une perforation tumorale localisée ou dans le cadre d'un sepsis à germe d'origine digestive. Environ 20% des patients présentent une maladie métastatique au moment du diagnostic. Outre l'atteinte ganglionnaire régionale, les sites métastatiques les plus fréquents sont, par ordre décroissant: le foie, les poumons, le péritoine.

En cas de suspicion de cancer colique (hors complication aiguë telle que perforation ou iléus), l'examen diagnostique de choix est la coloscopie qui permet un échantillonnage de la tumeur, la recherche de tumeurs synchrones et la réalisation de polypectomies. L'aspect endoscopique classique du cancer colique est celui d'une masse exophytique ou polypoïde, à point de départ de la muqueuse colique, qui fait protrusion dans la lumière colique. Lorsque la lésion est complètement réséquée endoscopiquement par polypectomie, un tatouage du site de résection est nécessaire pour permettre la localisation de ce site si un geste chirurgical complémentaire est indiqué. En cas de lésion obstructive, un examen du colon proximal résiduel est indiqué après résection chirurgicale de la tumeur colique.

Les adénocarcinomes représentent la majorité des sous-types histologiques de CCR. Il est important de distinguer les tumeurs présentant une infiltration lymphocytaire intratumorale, une différenciation mucineuse ou à cellules isolées, fréquemment associées à une instabilité microsatellitaire et au syndrome de Lynch [20].

Le bilan d'extension standard consiste en un scanner thoraco-abdominal avec injection de produit de contraste. L'IRM hépatique avec produit de contraste, du fait de sa meilleure sensibilité pour la détection des métastases hépatiques et de sa meilleure caractérisation des lésions hépatiques infracentimétriques [21] est recommandée pour les patients avec suspicion d'atteinte métastatique au niveau hépatique sur le CT scanner. Le FDG-PET/CT scanner n'est pas indiqué dans le staging initial. Toutefois, du fait de sa meilleure sensibilité pour la détection des métastases extra-hépatiques par rapport au CT scanner [22], il permet une meilleure sélection des patients candidats à une résection de métastases hépatiques isolées et réduit le nombre de laparotomies non thérapeutiques dans ce contexte [23].

Le dosage des marqueurs tumoraux, notamment le CEA (Carcinoembryonic Antigen), n'est pas recommandé dans un but de screening ou de diagnostic du fait d'une mauvaise sensibilité. Toutefois, la valeur du CEA joue un rôle dans le suivi une fois le diagnostic de cancer colique posé. Un dosage du CEA est donc obtenu avant la prise en charge chirurgicale; une absence de normalisation après la chirurgie ou une augmentation du CEA au cours du suivi pouvant suggérer la présence d'une maladie résiduelle ou d'une récurrence.

Le stade tumoral est défini selon la 7^e édition de la classification TNM [24], qui se trouve sous forme simplifiée dans le tableau 1 ↻.

Les investigations initiales donnent trois situations oncologiques:

- Cancer colique très précoce «polype cancéreux» pour lequel une résection endoscopique seule peut être adéquate.

Tableau 1

Classification TNM simplifiée du cancer colique (d'après [24]).

Stade TNM	Survie observée à 5 ans
Stade I	T1-T2 N0 M0 74-78%
Stade II	T3-T4 N0 M0 37% (IIC) – 58% (IIB) – 67% (IIA)
Stade III	N+ 28% (IIIC) – 46% (IIIB) – 73% (IIIA)
Stade IV	M+ 6%

T1 = atteinte de la sous-muqueuse; T2 = atteinte de la musculaire propre;
T3 = envahissement à travers la musculaire propre des tissus péri-colorectaux;
T4 = atteinte du péritoine viscéral (T4a), envahissement des organes adjacents (T4b);
N+ = métastase(s) ganglionnaire(s) régionale(s); M+ = métastase(s) à distance.

- Cancer colique localisé à la paroi colique, avec ou sans atteinte ganglionnaire loco-régionale, traité à visée curative par chirurgie avec ou sans chimiothérapie adjuvante.
- Cancer colique métastatique, généralement traité de manière palliative mais pour lequel il est primordial d'identifier les patients susceptibles de bénéficier d'un traitement multimodal (chimiothérapie, chirurgie) à visée curative.

«Polype cancéreux»

Un polype dit malin est défini par la présence d'un cancer invasif (présence de cellules carcinomateuses envahissant la sous-muqueuse [pT1]) qui, par opposition au carcinome in situ, a un potentiel de métastatisation au niveau ganglionnaire ou à distance. Suite à la résection endoscopique initiale, la nécessité d'un complément de prise en charge sous forme d'une résection chirurgicale oncologique dépend de différents facteurs histologiques. Les polypes pédiculés contenant un carcinome de grade 1 ou 2, sans invasion lympho-vasculaire et dont la marge de résection est négative peuvent être traités par résection endoscopique seule. Le site de résection doit alors faire l'objet d'un contrôle endoscopique à 3 mois. Pour les carcinomes associés à un risque significatif de maladie résiduelle ou d'atteinte ganglionnaire (grade >2, invasion lympho-vasculaire, résection incomplète ou polype fragmenté, invasion du tiers inférieur de la sous-muqueuse, polype sessile, «tumor budding») [25, 26], une résection chirurgicale est indiquée. Les recommandations pour la surveillance après polypectomie de la Société Suisse de Gastroentérologie sont disponibles sous: http://www.sggsg.ch/uploads/media/02_NaSo_Polypekt_f.pdf.

Maladie localisée

Chirurgie

La résection chirurgicale est la seule modalité curative pour les cancers coliques localisés. Le but de cette chirurgie est une résection complète de la tumeur et du bassin de drainage lymphatique du segment colique affecté. Les marges de résection proximales et distales doivent être au minimum de 5 cm [27]. L'extension de la résection dépend de la localisation de la tumeur mais

également de la vascularisation colique. Les tumeurs du caecum et du colon ascendant sont en général traitées par hémicolectomie droite, les tumeurs de l'angle hépatique et du côlon transverse proximal par hémicolectomie droite élargie, les tumeurs du côlon transverse distal, du côlon descendant et du sigmoïde proximal par hémicolectomie gauche et les tumeurs du sigmoïde par sigmoïdectomie. Dans des mains expérimentées, la colectomie assistée par laparoscopie est équivalente à la chirurgie par voie ouverte en termes de pronostic oncologique (survie et risque de récurrence) [28]. Cette technique doit donc être considérée chez les patients n'ayant pas eu de chirurgie abdominale extensive auparavant et présentant une tumeur non obstructive, non perforée, sans envahissement par continuité des organes adjacents. Un rétablissement de continuité par anastomose primaire est en général possible chez la plupart des patients. Toutefois, une colostomie ou une iléostomie temporaire peut parfois s'avérer nécessaire, notamment dans les cas de perforation tumorale et de péritonite diffuse.

Chimiothérapie adjuvante

Le but de la chimiothérapie post-opératoire (adjuvante) est l'éradication d'une éventuelle maladie micrométastatique résiduelle afin de diminuer le risque de récurrence et d'augmenter le taux de guérison. Pour les patients atteints d'un cancer colique de stade III, l'administration d'une chimiothérapie adjuvante associant une fluoropyrimidine et de l'oxaliplatine pour une durée de 6 mois permet une diminution du risque relatif de décès de l'ordre de 20% [29, 30]. Les schémas les plus fréquemment utilisés dans cette indication sont l'association de 5-fluorouracile (5-FU) et d'oxaliplatine (FOLFOX) ainsi que l'association de capécitabine (Xeloda®, prodrogue orale du 5-FU) et d'oxaliplatine (XELOX). Cette chimiothérapie adjuvante doit idéalement débuter dans les 8 semaines suivant la chirurgie, un délai supplémentaire étant associé à une augmentation significative de la mortalité [31]. Une attention particulière doit être portée au développement potentiel d'une polyneuropathie périphérique toxique sur oxaliplatine. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent un bénéfice moindre voire absent de l'oxaliplatine chez les patients de plus de 70 ans [32, 33], pouvant justifier, pour ces patients, l'utilisation d'une monothérapie par fluoropyrimidines.

Pour les patients atteints d'un cancer colique de stade II, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante est controversé (bénéfice de survie à 5 ans au maximum de 5%). Il en est de même pour un éventuel bénéfice de l'utilisation de l'oxaliplatine chez cette population de patients. Les principales sociétés d'oncologie médicale (ESMO en Europe, ASCO aux Etats-Unis) recommandent l'utilisation de facteurs pronostiques pour identifier les patients à haut risque de récurrence (tab. 2). La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence est en règle générale considérée comme une indication à une chimiothérapie adjuvante, le plus fréquemment sous forme d'une monothérapie par une fluoropyrimidine (5-FU ou capécitabine), ceci après discussion avec le patient des risques potentiels et du bénéfice estimé du traitement adjuvant. Par ailleurs, pour les tumeurs de stade II, la

Tableau 2

Facteurs clinico-pathologiques définissant les tumeurs de stade II à «haut risque».

<12 ganglions identifiés dans la pièce de résection

Tumeur T4

Tumeur peu différenciée

Infiltration tumorale lymphovasculaire


Infiltration tumorale périnerveuse

Perforation

Obstruction

recherche d'une instabilité microsatellitaire sur la tumeur colique (tumeurs microsatellite high [MSI-H]) permet d'identifier un sous-groupe de patients dont le pronostic est très favorable [34, 35], chez qui le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante est improbable.

Malgré leur efficacité en situation métastatique, il n'y a pas de bénéfice démontré de l'utilisation en situation adjuvante de l'irinotécan, du bevacizumab (Avastin®) ainsi que des anticorps anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor: cetuximab [Erbix®]) et panitumumab (Vectibix®).

Le tableau 3  résume les recommandations de la Société Suisse de Gastroentérologie pour le suivi des CCR traités à visée curative.

Maladie métastatique

Les progrès réalisés cette dernière décennie dans l'utilisation de la chimiothérapie systémique ont permis une nette amélioration des médianes de survie des patients atteints d'un CCR métastatique. Ainsi, la survie globale médiane est passée de 11 à 12 mois dans les études de phases III à l'époque où seul le 5-FU était disponible à plus de 24 mois dans les études récentes associant un doublet de chimiothérapie à un agent biologique. Malgré ces avancées, moins de 10% des patients traités avec de la chimiothérapie seule sont encore en vie à 5 ans.

Parallèlement, une prise en charge chirurgicale maximale des patients présentant une maladie métastatique limitée (dans la majorité des cas au niveau hépatique) permet l'obtention de taux de survie à 5 ans allant de 20 à 45% dans cette population sélectionnée [36, 37]. Il est ainsi primordial d'identifier le sous-groupe de patients (environ 20%) susceptible de bénéficier d'une prise en charge multimodale (chirurgie, chimiothérapie) à visée curative. Ces données permettent de diviser les patients présentant un cancer colique métastatique en trois groupes:

- Maladie résécable d'emblée
- Maladie potentiellement résécable après chimiothérapie
- Maladie qui ne sera jamais résécable.

Maladie résécable d'emblée

Dans les situations de maladie oligométastatique au niveau hépatique résécable d'emblée, la stratégie la plus fréquemment appliquée est celle d'une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX (3 mois en pré-opératoire, 3 mois en post-opératoire). Cette stratégie a démontré un bénéfice de survie sans progression de 7,3% à 3 ans versus une chirurgie seule dans l'étude EORTC 40983 [38]. Toutefois, une mise à jour récente de ces données, avec un suivi médian de 8,5 ans, si elle confirme un bénéfice de survie sans progression, ne met pas en évidence de bénéfice de survie globale [39]. Ainsi, une stratégie alternative est la résection chirurgicale première suivie par une chimiothérapie complémentaire par FOLFOX, par analogie au traitement des tumeurs de stade III.

Maladie potentiellement résécable après chimiothérapie

Les patients souffrant d'une maladie potentiellement résécable, pour autant qu'ils soient médicalement opérables, devraient bénéficier d'une chimiothérapie d'induction la plus active possible, le taux de résection étant corrélé au taux de réponse tumorale [40].

Cette stratégie permet une «conversion» à une maladie résécable dans 12 à 33% des cas, selon les séries et la définition retenue de maladie initialement non résécable [41]. Le choix de la chimiothérapie d'induction est controversé et dépend entre autre du statut mutationnel des gènes k-ras et n-ras (cf. encadré 1). Avec des taux de réponse selon les critères RECIST [42] de l'ordre de 50 à 70% [41, 43], une bi-chimiothérapie associée à un agent biologique (par ex anticorps anti-EGFR pour les patients k-ras et n-ras wild type) ou un triplet de chimiothérapie (5-fluorouracile, oxaliplatine, irinotécan; FOLFOXIRI) sont classiquement retenus chez ces patients.

Encadré 1: Vers une meilleure sélection des patients bénéficiant des anticorps anti-EGFR

Il est maintenant bien établi que les patients dont la tumeur présente une mutation activatrice de l'exon 2 du gène k-ras (environ 40% des CCR métastatiques) ne bénéficient pas des traitements par anticorps anti-EGFR [43, 56]. L'année 2013 a vu la présentation de données importantes concernant la valeur prédictive (absence de bénéfice du traitement par anti-EGFR) des mutations dans les exons 3 et 4 du gène k-ras et dans les exons 2, 3 et 4 du gène n-ras (ces mutations étant retrouvées chez 16 à 17% des patients sans mutation de l'exon 2) [50, 57]. Ces données, bien que rétrospectives, sont un argument fort en faveur de la recherche d'emblée de toutes les mutations de ras chez les patients présentant un CCR métastatique, notamment au vu de l'effet délétère sur la survie du traitement par anticorps anti-EGFR chez les patients mutés [57]. Par ailleurs, bien que situé dans la même cascade de signalisation intracellulaire, la présence d'une mutation du gène B-raf n'a pas de valeur prédictive démontrée. La présence d'une telle mutation a toutefois une valeur pronostique (défavorable si muté).

Tableau 3

Recommandations pour le suivi des CCR après opération curative.
(Pour les commentaires: voir le site www.sggssg.ch)

	Mois post-opératoires						
	6	12	18	24	36	48	60
Examen clinique et CEA	Trimestriel la 1 ^{re} année		Semestriel la 2 ^e et 3 ^e année			+	+
Coloscopie		+				+	
CT du thorax et de l'abdomen		+		+	+	+	+
Pour le cancer rectal: sigmoïdoscopie et endosonographie	+	+	+	+			

CEA = antigène carcino-embryonnaire.

Quel que soit le choix de la chimiothérapie d'induction, une réévaluation radiologique précoce de l'efficacité est recommandée (en général après 2 mois de traitement), afin de planifier la chirurgie si la maladie semble résecable et de limiter l'hépatotoxicité potentielle de la chimiothérapie (syndrome d'obstruction sinusoidale avec l'oxaliplatine [44, 45] et stéatohépatite avec l'irinotécan [45]). Il existe ainsi une corrélation entre le nombre de cycles de chimiothérapie et la morbidité post-opératoire [46]. Un délai inférieur à 4 semaines entre la chimiothérapie et la chirurgie hépatique est également associé à une augmentation des complications post-opératoires [47]. En cas de maladie résecable, une chirurgie d'exérèse de la tumeur primaire et des métastases est réalisée de manière simultanée ou séquentielle selon le nombre de métastases, leur localisation et la localisation de la tumeur primaire. Malgré le peu de données disponibles,

la chirurgie est en général suivie par une reprise de la chimiothérapie pour une durée totale de 6 mois (en comptant la période pré-opératoire).

La figure 1 [6] donne un algorithme de prise en charge des patients présentant des métastases synchrones d'un cancer colique.

Maladie non résecable

Chez cette population de patients, le but de la prise en charge est l'augmentation de la survie globale et le maintien de la qualité de vie. Les 7 classes de substances disponibles à l'heure actuelle pour le traitement du cancer colique métastatique sont listées, avec leurs mécanismes d'action, dans le tableau 4 [6]. Certains de ces agents n'ont pas d'activité anti-tumorale significative en monothérapie et sont donc classiquement utilisés en association (par ex. oxaliplatine, bevacizumab).

Traitement de 1^{re} ligne

Le choix de la première ligne de chimiothérapie palliative dépend de multiples facteurs liés au patient (âge, comorbidités, indice de performance, désir ou non d'un traitement plus intensif, etc.), à la tumeur (sites métastatiques, rapidité de progression, symptômes, marqueurs pronostiques ou prédictifs (cf. encadré 1) ainsi qu'au profil d'efficacité/toxicité des médicaments utilisés (potentiel à induire une réponse tumorale, à prolonger la survie sans progression et la survie globale, effets secondaires, coûts). Ainsi, le choix du traitement initial et la séquence des traitements doivent être individualisés. Chez les patients en état général conservé, qu'ils aient ou non des symptômes liés à leur maladie, la première ligne de traitement consiste habituellement en un doublet de chimiothérapie (FOLFOX, XELOX ou 5-fluorouracile et irinotécan [FOLFIRI]), en association avec un agent biologique (anticorps anti-EGFR chez les patients sans mutation des gènes k-ras et n-ras, dits «wild-type» ou bevacizumab), dans le but d'obtenir un contrôle cliniquement significatif de la tumeur. Les traitements de type FOLFOX et FOLFIRI ont une efficacité similaire en 1^{re} ligne [48], leur différence résidant principalement dans leurs effets secondaires (toxicité neurologique cumulative sous forme de polyneuropathie périphérique pour l'oxaliplatine, toxicité digestive sous forme de diarrhées pour l'irinotécan). Le choix de l'agent biologique à utiliser en 1^{re} ligne chez les patients ras wild-type reste controversé. Toutefois, les données de l'étude FIRE-3, étude de phase III randomisée comparant un traitement de FOLFIRI-cetuximab à un traitement de FOLFIRI-bevacizumab chez les patients porteurs d'un CCR métastatique k-ras wild-type, suggèrent un bénéfice de survie globale (28,8 mois vs 25 mois; 33 mois pour les k-ras et n-ras wild-type) pour le bras FOLFIRI-cetuximab [49, 50]. On relèvera toutefois que la survie globale était un endpoint secondaire et que seuls 44% des patients du bras FOLFIRI-bevacizumab ont reçu du cetuximab en 2^e ligne. Dans ce contexte, les résultats de l'étude Intergroupe Américaine C80405 évaluant l'adjonction d'un traitement de cetuximab ou de bevacizumab à une chimiothérapie de type FOLFOX ou FOLFIRI en 1^{re} ligne palliative chez les patients porteurs d'un CCR métastatique k-ras wild-type sont très attendus.

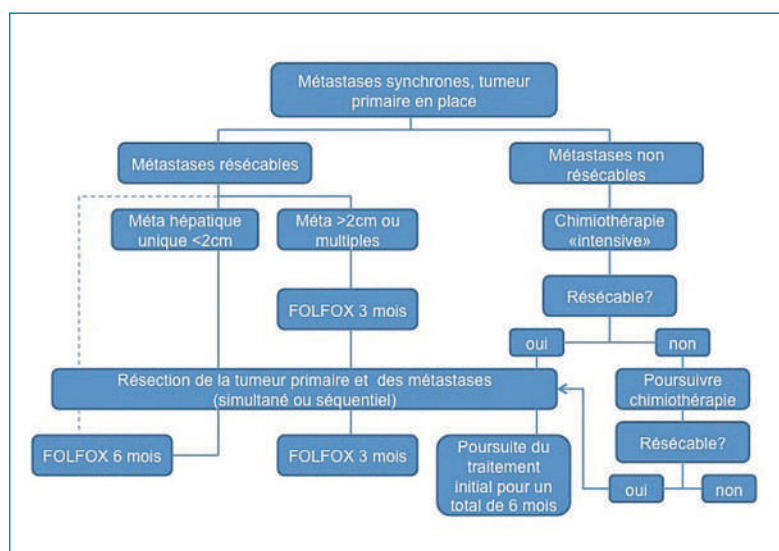


Figure 1

Algorithme de prise en charge des métastases synchrones lors de cancer colique. (D'après: Schmoll HF, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO consensus guidelines for management of patients with colon and rectal cancer I. A personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol. 2012;23:2479-516. © Oxford University Press, Oxford, Angleterre, reproduction autorisée.)

Tableau 4

Types et mécanismes d'action des molécules disponibles pour le traitement du CCR métastatique.

Nom	Mécanisme d'action / cible
Fluoropyrimidines (5-FU, capécitabine)	Inhibition de la thymidylate-synthétase et formation d'un ARN défectueux
Irinotécan	Inhibition spécifique de l'ADN topoisomérase I
Oxaliplatine	Liaisons inter- et intra-moléculaires entre les brins de l'ADN
Cetuximab (Erbix [®]) Panitumumab (Vectibix [®])	Anticorps monoclonaux anti-EGFR
Bevacizumab (Avastin [®])	Anticorps monoclonal anti-VEGF
Aflibercept (Zaltrap [®])	Protéine de fusion recombinante se liant au VEGF-A, PlGF et VEGF-B
Regorafenib (Stivarga [®])	Inhibiteur de protéines kinases, notamment VEGFR1, -2 et -3

EGFR = Epidermal growth factor receptor; VEGF (A/B) = Vascular endothelial growth factor A/B; PlGF = Placental growth factor; VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor.

L'utilisation concomitante de bevacizumab et d'un anticorps anti-EGFR est contre-indiquée, cette association s'étant révélée délétère dans plusieurs études de phase III [51, 52].

Chez les patients dont l'état général ou les comorbidités ne permettent pas l'utilisation d'une bi-chimiothérapie associée à un agent biologique, un traitement par fluoropyrimidine ± bevacizumab est en général proposé.

Durée du traitement et traitement à la progression

En cours de chimiothérapie, l'efficacité du traitement est évaluée radiologiquement tous les 3 mois, en l'absence d'arguments cliniques ou biologiques (augmentation du CEA) suggérant une maladie progressive.

La présence d'une toxicité cumulative limitante, notamment la survenue d'une polyneuropathie périphérique secondaire au traitement d'oxaliplatine, a justifié l'exploration de stratégies de traitements intermittents. Le potentiel effet délétère de l'arrêt complet de la chimiothérapie plaide en faveur d'un traitement de «maintenance» où l'agent responsable de la plus grande part de la toxicité est mis en suspens, avec poursuite du reste de la thérapie [53]. Ce type de stratégie a fait l'objet de plusieurs études, la dernière en date étant l'étude CAIRO-3, évaluant le bénéfice d'un traitement de maintenance par capécitabine (Xeloda®) et bevacizumab (Avastin®) après 6 cycles de chimiothérapie par XELOX-bevacizumab. Cette stratégie, avec reprise du traitement par XELOX-bevacizumab à la progression, permet une augmentation de plus de 4 mois du temps à la 1^{re} progression ainsi qu'une augmentation (non significative, HR 0,87, p = 0,16) de la survie globale de 3,5 mois [54]. Ainsi, le modèle classique utilisant différentes lignes de chimiothérapie jusqu'à progression de la maladie oncologique s'estompe en faveur d'un «continuum de soin» [55] où la prise en charge est individualisée avec l'utilisation de phases de maintenance et de phase de traitement plus agressif lors desquelles les patients sont ré-exposés aux molécules ayant été préalablement efficaces. Lors de la progression sous traitement de maintenance, le régime de chimiothérapie initial est, si possible, réintroduit alors qu'en cas de progression sous une 1^{re} ligne de type FOLFOX, les patients sont en général traités avec de l'irinotécan (FOLFIRI) et vice-versa.

Encadré 2

Le rôle croissant des anti-angiogéniques

Le bevacizumab est l'agent biologique le plus fréquemment utilisé en association à la chimiothérapie chez les patients souffrant d'un CCR métastatique. Un bénéfice de la poursuite du traitement par bevacizumab après progression sous traitement de 1^{re} ligne contenant du bevacizumab a pu être démontré dans l'étude TML, avec une survie médiane passant de 9,8 mois dans le bras chimiothérapie seule à 11,2 mois dans le bras chimiothérapie + bevacizumab [58]. Autre anti-angiogénique, l'aflibercept (Zaltrap®) apporte également un bénéfice de survie globale (13,5 vs 12,1 mois) en association au FOLFIRI versus FOLFIRI seul chez les patients en progression après une chimiothérapie à base d'oxaliplatine [59]. Enfin, le regorafenib (Stivarga®), un inhibiteur de protéines kinases, pris par voie orale, ciblant notamment les récepteurs VEGF 1 à 3, apporte un bénéfice de survie du même ordre de grandeur (environ 6 semaines, 6,4 vs 5 mois) par rapport à des soins de support seuls chez des patients ayant été traités au préalable par tous les agents actifs [60].

Malgré l'amélioration de la survie globale des patients souffrant d'un CCR métastatique, le pronostic de tels patients reste sombre et, outre une attention particulière à la qualité de vie (notamment à la gestion des effets secondaires de la chimiothérapie palliative), une prise en charge précoce des symptômes liés à la maladie, au travers d'un suivi multidisciplinaire palliatif, est primordiale.

Correspondance:

Dr Bernard Chevaux
Hôpital Riviera-Chablais, Site de la Providence
Av de la Prairie 3
CH-1800 Vevey
[bernard.chevaux\[at\]hopitalrivierachablais.ch](mailto:bernard.chevaux[at]hopitalrivierachablais.ch)

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.