Un aperçu clinique

Le cancer colorectal

Dr méd. Heike Pietge[a], Dr méd. Andreas Rickenbacher[b], Prof. Dr méd. Matthias Turina[b], PD Dr méd. Benjamin Misselwitz[c]

[a] Klinik für Hämatologie und Onkologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich, [b] Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich, [c] Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, UniversitätsSpital Zürich und Universität Zürich

Le cancer colorectal est le plus souvent asymptomatique au début et dans 20% des cas, il est uniquement détecté au stade métastatique. La détection et le traitement précoces de ce cancer permettent d'abaisser considérablement le risque de mortalité. La consultation de prévention assurée par le médecin de famille et les examens de dépistage ont dès lors une importance déterminante.

Epidémiologie

Dans les pays occidentaux développés, le cancer colorectal (CCR) représente le deuxième cancer le plus fréquent chez les hommes et le troisième cancer le plus fréquent chez les femmes [1, 2]; chaque année, en Suisse, plus de 2300 hommes et 1800 femmes développent un CCR (risque vie entière de 6% pour les hommes et 5% pour les femmes) [3]. Malgré l'amélioration constante des possibilités thérapeutiques, le CCR s'avère souvent fatal (Suisse: mortalité cumulée de 3% chez les hommes et 2% chez les femmes).

A l'échelle mondiale, les taux d'incidence du CCR varient fortement [4]: les zones d'Europe, d'Australie et d'Amérique du Nord, où son incidence est élevée, affichent des taux de CCR env. 10 fois supérieurs à ceux de pays d'Afrique, d'Inde ou d'Amérique centrale. Cette différence montre que le CCR dépend fortement des facteurs environnementaux: le surpoids, le manque de sollicitation physique, l'alimentation riche en viande rouge et en viande transformée, le tabagisme, ainsi qu'une consommation d'alcool modérée à élevée sont associés à un risque accru de CCR. Parmi les facteurs protecteurs figurent le sport, la consommation de produits à base de céréales complètes, de lait, de fruits et de légumes, ainsi que la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [5–8]. S'y ajoutent des facteurs de risque non modifiables, tels qu'une prédisposition familiale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Env. 5–10% de tous les CCR sont d'origine génétique (tab. 1). Le principal facteur de risque non modifiable est l'âge et une augmentation exponentielle du risque de cancer est observée avec l'âge (fig. 1).

En Suisse, les hommes sont plus fréquemment atteints de CCR que les femmes. Tandis que, dans les pays en développement, le risque de CCR augmente principalement en raison de l'adoption d'un mode de vie occidental, il diminue d'env. 3% par an dans les

Tableau 1: Principales constellations génétiques avec risque accru de cancer colorectal (CCR).

Polypose adénomateuse familiale (PAF)	
Défaut moléculaire	Mutation du gène PAF
Signes cliniques	>100 adénomes colorectaux, risque de carcinome de presque 100%. Evtl. atteinte organique supplémentaire avec tumeurs desmoïdes, ostéomes ou kystes épidermoïdes (syndrome de Gardner).
Prise en charge (sélection)	Proctocolectomie prophylactique; gastro-duodénoscopie pour mise en évidence d'adénomes duodénaux.
Cancer colorectal héréditaire sans polypose (syndrome de Lynch ou HNPCC)	
Défaut moléculaire	Défaut du système de réparation de l'ADN (mismatch repair-deficiency), avec instabilité des microsatellites (IMS) consécutive au niveau de la tumeur.
Signes cliniques	Risque vie entière de CCR de 80%, risque accru d'autres carcinomes (par ex. cancer de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac) <30%.
Prise en charge (sélection)	Dépistage du CCR dès 20–25 ans, colectomie en cas de carcinome. Examen gynécologique annuel avec hysterectomie/salpingo-ovariectomie après 40 ans, gastroscopies à partir de 30–35 ans tous les 3 ans.
Syndrome de Peutz-Jeghers	
Défaut moléculaire	Affection autosomique dominante du gène STKL/LKB1.
Signes cliniques	Polypes hamartomateux dans l'intestin grêle, l'estomac et le côlon, ainsi que taches pigmentées sur les lèvres. Risque vie entière de CCR, cancer du pancréas, tumeurs gynécologiques et autres d'env. 90%.
Prise en charge (sélection)	Coloscopie et gastroduodénoscopie tous les 1–3 ans dès l'adolescence.

Heike Pietge

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

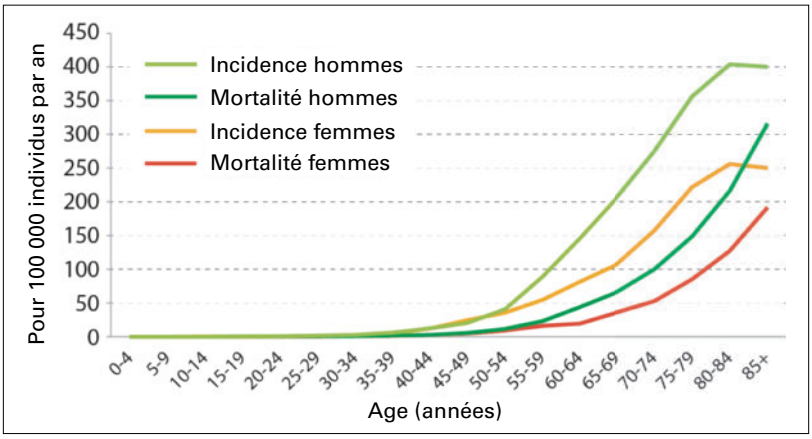

Figure 1: Incidence et mortalité du cancer colorectal en fonction de l'âge en Suisse entre 2003 et 2007 (modifié d'après [65]).

pays occidentaux [9]. En Suisse également, les cas de CCR ont significativement diminué depuis l'année 2002 env. [3].

Manifestations cliniques

Les cancers du côlon aux stades précoces sont typiquement asymptomatiques. Les symptômes du CCR au stade avancé varient en fonction de la localisation. Les tumeurs du côté gauche peuvent obstruer la lumière du côlon et se manifester par des modifications des habitudes de défécation, une constipation de survenue nouvelle ou encore une hématochézie. Les tumeurs du côté droit peuvent saigner de façon cliniquement pertinente (jusqu'à 9 ml/jour) [10] et sont typiquement responsables d'une anémie ferriprive. Les douleurs abdominales associées à un CCR peuvent être provoquées par un (sub)-iléus, par une infiltration ou dissémination péritonéale ou par une perforation couverte (s'apparentant sur le plan clinique à une diverticulite). Dans une série de cas typiques portant sur le CCR diagnostiqué par endoscopie, 37% des patients présentaient des émissions de sang par l'anus, 34% des douleurs abdominales, 23% une anémie et 1% une diarrhée [11]. Les fistules malignes, la fièvre d'origine indéterminée, les métastases ou les perforations ouvertes constituent des signes cliniques rares.

Diagnostic

La coloscopie représente l'examen diagnostique de référence. Il permet de visualiser la lumière du côlon dans son intégralité et de détecter un cancer du côlon ou ses lésions précurseurs (adénomes) (fig. 2). Lors de cet examen, le cancer du côlon apparaît sous forme de lésion ulcérée polypoïde exophytique, qui peut occuper une partie ou la totalité de la circonférence colique.

Même la coloscopie n'est pas une méthode diagnostique parfaite et env. 3% de tous les cancers du côlon sont des cancers d'intervalle, c.-à-d. qu'ils ont été diagnostiqués 6–36 mois après une coloscopie [12]. Les cancers d'intervalle surviennent le plus souvent au niveau du côlon droit; les adénomes plans difficilement perceptibles à la coloscopie y sont plus fréquents que dans le reste du côlon (13–15). En outre, dans une partie des coloscopies, le caecum n'est pas atteint (éventuellement sans que l'examinateur s'en rende compte; ceci concerne jusqu'à 12% de toutes les coloscopies [16]). Lorsqu'elle est réalisée par un examinateur expérimenté, la coloscopie est associée à un faible taux de complications (env. 1–2: 10 000 pour les perforations [17]). Tandis que la préparation de la coloscopie, qui implique une purge complète, est perçue comme pénible par les patients, l'examen sous anesthésie au propofol n'est pas désagréable.

L'anémie (ferriprive), les émissions de sang par l'anus, le méléna (en l'absence d'hémorragie gastro-intestinale haute), la perte de poids inexpliquée, les modifications des habitudes de défécation ainsi que les antécédents de diverticulite constituent des signes d'alarme, qui doivent amener à réaliser des examens supplémentaires. Un nouveau diagnostic de syndrome du côlon irritable, la présence de MICI, des adénomes coliques révélés à l'anamnèse (c.-à-d. polypes coliques) [18] ainsi qu'une anamnèse familiale positive pour le CCR constituent d'autres motifs de réalisation d'une endoscopie. D'une manière générale, nous posons volontiers l'indication d'une coloscopie à partir d'un âge >40 ans, en raison de l'incidence croissante du CCR (fig. 1). Chez les patients très jeunes (par ex. jeune femme avec hyperménorrhée et carence en fer ou jeune homme avec hémorragie hémorroïdaire), la pose de l'indication d'une coloscopie peut s'avérer difficile, et cette décision doit être prise au cas par cas. Il convient d'éviter les endoscopies répétées pour des symptômes identiques ou semblables.

Le coloscanner (coloscopie virtuelle) est équivalent à la coloscopie quant à la détection des grands polypes ou carcinomes [19]. Cet examen implique toutefois une préparation identique à celle de la coloscopie avec purge complète, et les lésions suspectes doivent faire l'objet d'une évaluation endoscopique dans une optique thérapeutique ou diagnostique (histologie). Ainsi, dans le contexte d'une évaluation critique, la principale indication du coloscanner reste l'impossibilité de réaliser une coloscopie.

Dépistage du cancer du côlon

Le CCR se prête parfaitement aux examens de dépistage. Les cancers du côlon se développent sur 5–15 ans à

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

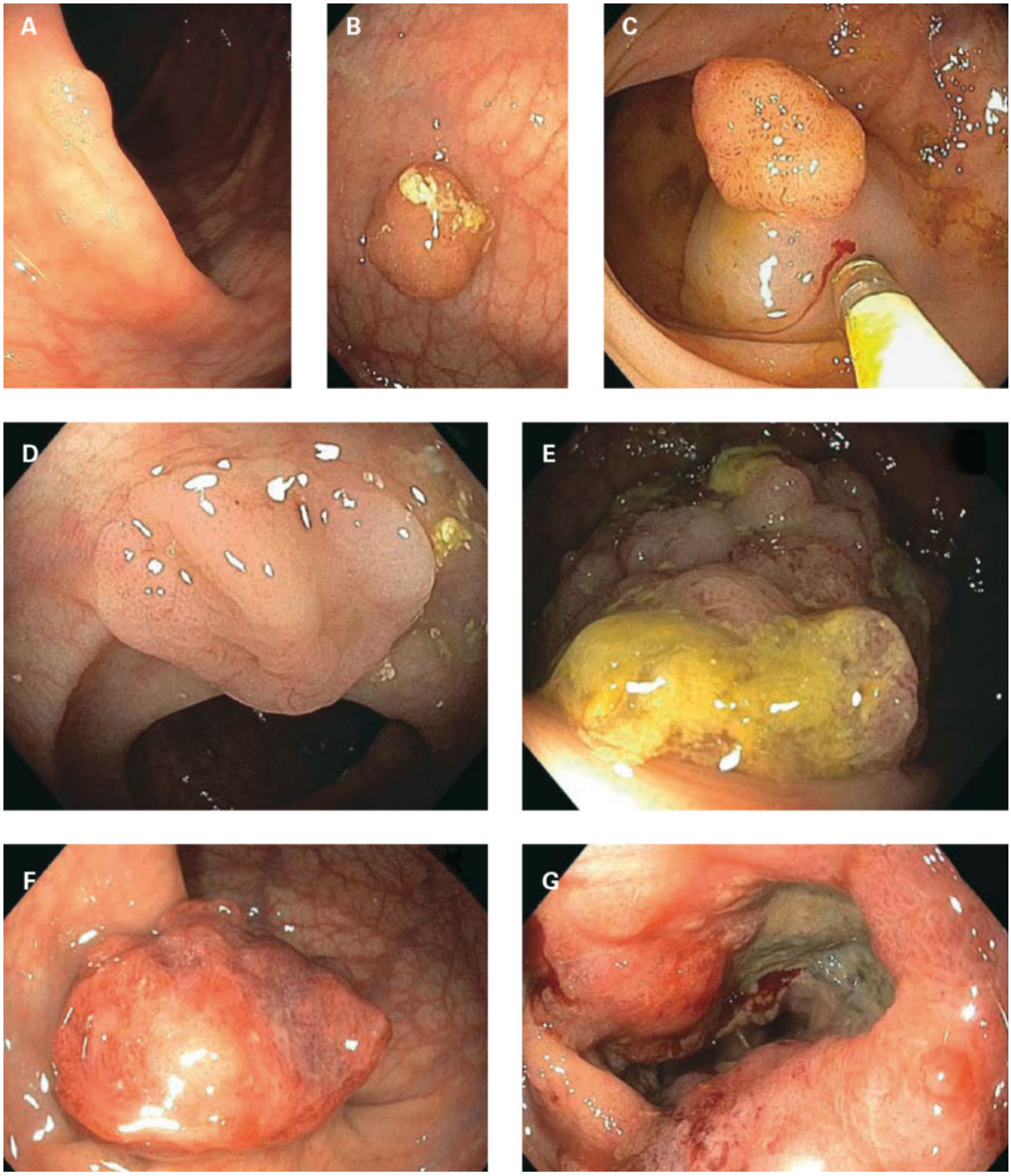

Figure 2: Clichés de coloscopie de cancers colorectaux et stades précurseurs. **A–C:** adénomes tubulaires; **C:** injection avant résection à l'anse; **D:** adénome festonné de 1,5 cm; **E:** adénome tubulo-villeux de 5 cm; **F:** adénome, évolution focale vers un carcinome rectal; **G:** carcinome rectal avec sténose subtotale, de croissance circonférentielle.

partir de petits adénomes (<5 mm) en tant que précurseurs insignifiants, qui évoluent progressivement en adénomes volumineux et finalement en carcinomes [20, 21]. La coloscopie permet de visualiser la muqueuse colique dans son intégralité; et les adénomes et mêmes certains carcinomes précoces peuvent être réséqués par voie endoscopique. Le dépistage du CCR peut être bénéfique pour le patient à trois égards:

- résection d'adénomes précancéreux en tant que prévention du cancer;
- détection précoce de cancers asymptomatiques, avec meilleurs taux de guérison;
- détection des patients à risque avec adénomes, pour permettre une surveillance plus intensive.

La mortalité associée au CCR peut être abaissée grâce à deux méthodes de dépistage, la première étant l'endoscopie basse et la seconde la mise en évidence de sang occulte dans les selles. Plusieurs études randomisées ont montré une baisse de la mortalité de 15% en cas de réalisation de tests de recherche de sang occulte dans

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

les selles (RSOS). Cette proportion passe à 25% après correction pour la non-participation au dépistage [22]. Dans une grande étude randomisée (env. 170 000 patients), un examen de dépistage unique par rectosigmoïdoscopie a permis d'abaisser d'env. 23% l'incidence du CCR au cours des 10 années suivantes et il s'est même traduit par une diminution de 31% de la mortalité associée au CCR [23]; d'autres études ont confirmé ces résultats [24–26]. Cependant, la rectosigmoïdoscopie permet uniquement de visualiser le côlon aboral jusqu'à l'angle colique gauche. La coloscopie avec représentation de l'intégralité du côlon devrait être au moins aussi efficace que la rectosigmoïdoscopie [27–30]; des études randomisées destinées à démontrer les effets protecteurs d'une coloscopie ont été initiées [31], mais les résultats ne devraient pas être disponibles avant 5–10 ans. A l'heure actuelle, les effets d'une coloscopie de dépistage peuvent être estimés par le biais de simulations informatiques (fig. 3).

Une attention croissante est accordée à la qualité de la coloscopie de dépistage. Dans le cadre d'une coloscopie, le patient devrait être bien préparé [32, 33] (repère pour le patient: selles de couleur claire comme la tisane), l'atteinte du caecum devrait être documentée, de même que le temps de retrait de l'endoscope entre le caecum et le rectum. Dans de grandes études, les temps de retrait <6 min étaient associés à de plus faibles taux de détection d'adénomes [34]. Après résection d'un adénome, le patient devrait faire l'objet d'un suivi par coloscopie de surveillance. La Société Suisse de Gastroentérologie (SSG) a élaboré des recommandations relatives à l'intervalle de surveillance et aux coloscopies chez les patients sous traitement médicamenteux anticoagulant (http://www.sggssg.ch/fr/lignes-directives-recommandations/).

En Suisse, les coûts du dépistage du CCR sont pris en charge par les caisses-maladie depuis 2013, et les personnes âgées de 50–69 ans se voient rembourser deux coloscopies de dépistage au total ou un test de RSOS tous les 2 ans. Auparavant, il existait déjà un dépistage «opportuniste», lors duquel les indications pour la coloscopie étaient posées généreusement dans la population de dépistage (par ex. douleurs abdominales ou constipation chez les patients de plus de 50 ans). Une étude de cohorte réalisée dans les cantons d'Uri et de Glaris avait montré qu'une coloscopie de dépistage permettait d'abaisser considérablement l'incidence du CCR et la mortalité liée au CCR après un suivi de 6 ans par rapport à la population non examinée (rapport de cotes de 0,31 et 0,12) [29]. En Suisse, sont éligibles au dépistage les personnes âgées de 50–69 ans, ce qui est un peu plus restrictif qu'aux Etats-Unis (Medicare: à partir de 50 ans tous les 10 ans sans limite d'âge). Cet aspect est d'une grande pertinence au vu du grand nombre d'individus âgés présentant un risque élevé de cancer. Des simulations informatiques ont montré que les individus en bonne santé âgés de plus de 80 ans peuvent aussi tirer des bénéfices d'un examen de dépistage [35].

Il est essentiel d'impliquer le patient dans la décision quant à la réalisation d'un examen de dépistage et de lui présenter les avantages et les inconvénients du test de RSOS (réalisation plus rapide, mais répétition annuelle) et de la coloscopie (plus grande fiabilité, mais préparation fastidieuse, et très faible risque de complications). Dans une étude de population réalisée en Suisse, 75% des participants ont opté pour une coloscopie [36].

Les faibles taux de participation pour tous les examens de prévention du CCR demeurent problématiques. Dans le cas d'un de nos pays voisins, l'Allemagne (qui dispose d'un programme de prévention du CCR depuis 2002), env. 20–30% de la population cible se soumettent à un examen de dépistage; s'y ajoute à peu près le même nombre de coloscopies réalisées pour

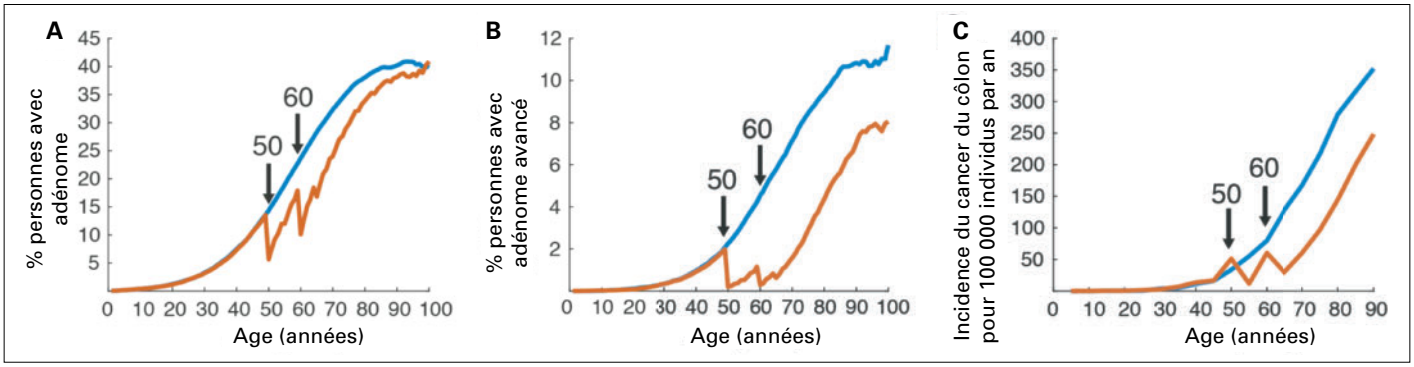

Figure 3: Simulation du dépistage par coloscopie avec deux coloscopies de dépistage à l'âge de 50 et 60 ans.
A: Proportion des personnes avec adénomes tubulaires sans dépistage du cancer du côlon (courbe bleue) et avec dépistage du cancer du côlon (courbe rouge). Le moment des coloscopies de dépistage est indiqué par une flèche. **B:** Comme dans (**A**), la proportion des adénomes avancés est indiquée. **C:** Comme dans (**A**), l'incidence d'un cancer du côlon est indiquée, avec à chaque fois les intervalles de 5 ans. Les calculs ont été réalisés grâce au logiciel pour le dépistage du cancer du côlon (CMOST), développé par les auteurs au sein de l'hôpital universitaire de Zurich [66].

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

d'autres motifs, et env. 55% de toutes les personnes de >55 ans vivant en Allemagne ont entre-temps passé une coloscopie [37, 38]. En Suisse, il est encore trop tôt pour se prononcer sur la réussite du programme de dépistage lancé récemment. Ceci dit, il reste essentiel que le médecin de famille dispense des conseils et explications de qualité aux patients.

Stadification du cancer colorectal

La stadification du CCR repose sur la définition de l'«Union for International Cancer Control» (UICC) (tab. 2).

Lors de la pose du diagnostic, il convient dans la mesure du possible de réaliser une coloscopie complète afin d'exclure des cancers secondaires. Si cela s'avère impossible en raison d'une sténose, la coloscopie est réalisée après l'opération. Une tomodensitométrie (TDM) du thorax et de l'abdomen est essentielle pour la stadification de la tumeur [39–41], et elle permet d'évaluer l'extension de la tumeur primaire, une possible invasion des organes avoisinants, ainsi que la présence de ganglions lymphatiques hypertrophiés ou de métastases à distance. L'examen permet d'identifier les métastases hépatiques avec une valeur prédictive positive de 96% [42] ainsi que les métastases pulmonaires avec une valeur prédictive positive de 99% [43]. En cas d'incertitudes, il est possible de recourir par la suite à d'autres modalités d'imagerie, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie avec produits de contraste hépatospécifiques ou la tomographie par émission de positons couplée à la TDM (TEP-TDM). Le principal marqueur tumoral est l'antigène carcino-embryonnaire (ACE), qui devrait être déterminé avant l'intervention. Cette glycoprotéine n'est pas présente dans la muqueuse colique normale, alors qu'elle est fortement exprimée dans les cancers coliques. L'ACE n'est pas adapté comme paramètre de dépistage, mais son élévation après résection du CCR peut toutefois indiquer une récidive de la tumeur.

Pour le cancer rectal, la hauteur du pôle inférieur de la tumeur est en outre déterminée au moyen d'un rectoscope rigide. En plus, une IRM du bassin et/ou une échographie endorectale devrait être réalisée par un examinateur expérimenté afin d'évaluer la profondeur de l'infiltration tumorale ainsi que les ganglions lymphatiques locorégionaux. Cet aspect est essentiel pour la planification thérapeutique, et en particulier pour la prise de décision quant à une éventuelle radio/chimiothérapie néoadjuvante.

Tableau 2: Stadification du cancer du côlon d'après l'UICC («Union for International Cancer Control»).

Stade	Tumeur primaire	Statut des ganglions lymphatiques (GL)	Métastases à distance
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–2	N1 (1–3 GL touchés)	M0
	T1	N2a (4–6 GL touchés)	M0
IIIB	T3–4	N1 (1–3 GL touchés)	M0
	T2–3	N2a (4–6 GL touchés)	M0
	T1–2	N2b (≥7 GL touchés)	M0
IIIC	T4a	N2a (4–6 GL touchés)	M0
	T3–T4a	N2b (≥7 GL touchés)	M0
	T4b	N1–2	M0
IVA	Tout T	Tout N	M1a (dans un organe)
IVB	Tout T	Tout N	M1b (dans plus d'un organe ou dans le péritoine)

Source: Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 7. Auflage. Wiley-VCH, Weinheim 2010. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduction avec l'aimable autorisation de l'éditeur.

Le «polype malin»

Les recommandations allemandes S3 «cancer colorectal» [44] et les recommandations américaines de la «American Society of Colon and Rectal Surgeons» [40] sont également valables pour le traitement du CCR en Suisse. Pour les carcinomes détectés très tôt (polype malin), l'ablation endoscopique complète suffit si le patient ne présente pas de facteurs de risque oncologique. Cela vaut pour les carcinomes T1, sans invasion lymphatique ou vasculaire (L0, V0), avec une invasion de profondeur <1 mm et bien différenciés (G1–2), qui peuvent faire l'objet d'une ablation complète avec une marge de sécurité ≥1 mm. La zone de polypectomie doit faire l'objet d'un nouveau contrôle endoscopique après 3 mois. Si ces conditions ne sont pas réunies, une résection oncologique est recommandée.

Traitement chirurgical du cancer colique

La résection chirurgicale radicale est le seul traitement curatif du CCR. Elle repose sur les principes suivants: résection du segment colique porteur de la tumeur avec une marge de sécurité d'au moins 5 cm, y compris du territoire de drainage lymphatique avec ganglions lymphatiques dans le mésocôlon, et ligature de l'artère d'irrigation à son origine [45]. Lors de l'intervention, il est nécessaire de réséquer au minimum 12 ganglions lymphatiques; la résection d'un plus grand nombre de ganglions lymphatiques améliore la stadification pathologique et le résultat oncologique. La localisation de la tumeur détermine les marges de résection: les tumeurs situées dans le côlon ascendant doivent faire

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

l'objet d'une hémicolectomie droite; les tumeurs situées dans l'angle droit, dans le côlon transverse ou dans l'angle gauche requièrent une hémicolectomite droite ou gauche étendue. Une hémicolectomie gauche ou une résection sigmoïdienne sont nécessaires en cas de tumeurs du côlon descendant ou du côlon sigmoïde. Dans les situations à risque génétique élevé (par ex. cancer du côlon héréditaire non polyposique [hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC] ou polypose adénomateuse familiale [PAF]), une colectomie totale ou une proctocolectomie est recommandée (tab. 1). Une proctocolectomie est également réalisée en cas de carcinomes dans le cadre d'une colite ulcéreuse.

Si cela est techniquement faisable, une technique laparoscopique peut être privilégiée en cas de cancer du côlon, et cette option est d'ailleurs proposée aujourd'hui dans la plupart des centres [46]. D'après diverses études randomisées prospectives (COST [47], CLASICC [48], COLOR [49]), la résection laparoscopique est équivalente à la résection par chirurgie ouverte sur le pan oncologique. Les avantages de la laparoscopie incluent des douleurs moindres, une récupération plus rapide de la fonction intestinale suite à l'intervention, une durée d'hospitalisation réduite, ainsi que des avantages d'ordre esthétique. En cas d'obésité ou d'antécédents d'opérations abdominales, la résection laparoscopique s'avère plus complexe voire impossible, ce qui peut éventuellement nécessiter une résection ouverte. La résection assistée par robot semble être équivalente et elle séduit de plus en plus. Toutefois, des données définitives concernant cette approche ne sont pas encore disponibles. Les principes oncologiques restent les mêmes pour toutes les techniques et ils devraient être strictement respectés.

Traitement multimodal du cancer rectal

Le traitement du cancer du rectum s'avère plus complexe. En fonction de la hauteur de la tumeur déterminée lors de la stadification préopératoire, la tumeur est classée dans le tiers proximal, moyen ou distal du rectum. Les carcinomes situés dans le tiers supérieur du rectum sont traités comme un carcinome colique et peuvent d'emblée bénéficier d'une résection.

Pour les carcinomes situés dans le tiers moyen ou inférieur, la nécessité d'un traitement néoadjuvant préalable doit être évaluée. Tandis que les petites tumeurs (cT1–2, fascia mésorectal non touché [FMR–], pas d'atteinte des ganglions lymphatiques) peuvent faire l'objet d'une résection primaire, une radiochimiothérapie néoadjuvante de 45–50,4 Gy durant 5–6 semaines (schéma long) est indiquée en cas de tumeurs localement étendues (cT3–4, invasion du fascia mésorectal [FMR+], atteinte des ganglions locorégionaux). En cas de tumeurs intermédiaires (cT3, FMR–, cN0), en présence de contre-indications (par ex. comorbidités) ou chez les patients âgés en mauvaise forme, il est possible de recourir à une alternative qu'est la radiothérapie courte de 5 × 5 Gy durant 5 jours (schéma court). Parmi les avantages de la radiochimiothérapie néoadjuvante figurent la réduction des récidives locales, ainsi qu'un taux plus élevé d'opérations avec préservation sphinctérienne. L'association d'une radiothérapie préopératoire et d'une chimiothérapie systémique par 5-fluorouracile (5-FU) ou capécitabine est supérieure à la radiothérapie seule [50].

L'opération consiste en une résection antérieure profonde du rectum avec ablation de tous les ganglions lymphatiques dans le mésorectum. En cas de distance insuffisante entre la tumeur et le sphincter, une amputation abdomino-périnéale du rectum avec colostomie terminale est nécessaire.

En cas de très bonne réponse à la radiochimiothérapie néoadjuvante, sans détection de tumeur suite à la fin du traitement à la fois à l'IRM et dans les biopsies prélevées par endoscopie («clinical complete remission»), des données récentes [51] indiquent qu'il est éventuellement possible de renoncer à l'opération dans un premier temps. Le débat n'est toutefois pas encore clos et la résection doit pour l'instant encore être considérée comme l'option thérapeutique de référence.

Traitement adjuvant du cancer colique

Après une opération à visée curative, une chimiothérapie adjuvante consécutive peut permettre d'éradiquer des micrométastases et d'améliorer les chances de guérison à long terme. L'indication devrait être posée en fonction du risque de récidive:

Chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade précoce (stade I), le taux de guérison obtenu après une résection seule est élevé et une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée. En cas de tumeur de stade II (pT3/4, mais sans atteinte des ganglions lymphatiques), le pronostic est encore très bon, avec une survie sans maladie à 5 ans d'env. 80%. Dans une méta-analyse de 25 études de bonne qualité, aucune différence au niveau de la survie sans maladie n'a été constatée avec ou sans chimiothérapie adjuvante chez ces patients [52]. Chez les patients présentant des facteurs de risque (pT4, faible différenciation, perforation, obstruction, lymphangiose, invasion vasculaire ou périneurale, ou résection de <10 ganglions lymphatiques), le risque de récidive est néanmoins accru et une chimiothérapie adjuvante devrait être discutée avec le

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

patient. En règle générale, une monochimiothérapie adjuvante par 5-FU/acide folinique est recommandée, car, au cours d'une grande étude, la chimiothérapie combinée par 5-FU+acide folinique+oxaliplatine (FOLFOX) n'a montré aucun bénéfice supplémentaire [53, 54]. Une variante à la chimiothérapie intraveineuse continue par 5-FU est la capécitabine orale équivalente, qui peut également être administrée.

Les tumeurs avec instabilité des microsatellites (IMS, 20% de toutes les tumeurs) sont associées à un pronostic plus favorable, avec un faible risque de récidive (risque de récidive d'env. 11% en cas d'IMS *vs* 26% en cas de tumeurs avec stabilité des microsatellites) [55]. Ainsi, en l'absence de facteurs de risque, une chimiothérapie adjuvante n'est pas recommandée.

Pour les tumeurs de stade III (avec atteinte des ganglions lymphatiques), le risque de récidive s'élève à env. 50%. Une chimiothérapie adjuvante est toujours indiquée, pour autant que le patient ne présente pas de comorbidités pertinentes ou de contre-indications. Des études sont parvenues à montrer que le doublet de chimiothérapie FOLFOX entraînait une amélioration à la fois de la survie sans récidive et de la survie globale par rapport à la chimiothérapie par 5-FU/acide folinique [54]. L'approche standard actuelle dans cette situation consiste à administrer une chimiothérapie FOLFOX/CAPOX (capécitabine+oxaliplatine) pour une durée totale de 6 mois. Les patients peuvent développer une polyneuropathie périphérique potentiellement irréversible et incommodante sous oxaliplatine, de sorte que la durée de la chimiothérapie adjuvante peut être raccourcie de 6 à 3 mois chez les patients présentant un faible risque (max. T3 et max. ≤3 ganglions lymphatiques atteints) (étude «IDEA Collaboration»). Chez les patients âgés de ≥70 ans, le bénéfice de l'adjonction d'oxaliplatine diminue considérablement, et une monothérapie par 5-FU/acide folinique ou capécitabine constitue une alternative adéquate.

La perfusion continue de 5-FU durant 46 heures est associée à une toxicité moindre par rapport à l'administration en bolus; elle est désormais le mode d'administration de référence bien qu'elle requiert la mise en place d'un cathéter à demeure. L'association avec l'acide folinique augmente l'efficacité du 5-FU. L'acide folinique se lie à l'enzyme thymidylate synthase, ce qui se traduit par une diminution de la concentration intracellulaire de thymidylate synthase et donc par une potentialisation de l'action cytostatique du 5-FU. En cas de survenue de toxicités sévères, telles que diarrhée, myélosuppression et syndrome main-pied, il convient d'envisager la présence d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase(DPD), qui entraîne donc une élimination retardée du 5-FU. La mutation du gène de la DPD est rare (env. 1% des patients); ainsi elle n'est pas recherchée de manière routinière.

Tableau 3: Recommandations consensuelles[1] relatives au suivi médical après chirurgie curative du cancer colorectal (reproduction avec l'aimable autorisation de la Société Suisse de Gastroentérologie [SSG]).

Cancer du côlon	**Mois post-opération**						
T3/4 ou N+, M0	**6**	**12**	**18**	**24**	**36**	**48**	**60**
Examen clinique Taux d'ACE[2]	Trimestriel au cours de la 1re année		Semestriel au cours de la 2e et 3e année			+	+
Coloscopie		+				+[8]	
TDM thoraco-abdominale		+		+	+	+	+
Cancer du côlon	**Mois post-opération**						
T1/ T2 N0	**6**	**12**	**18**	**24**	**36**	**48**	**60**
Taux d'ACE[2]		+		+	+	+	+
Coloscopie		+				+[8]	
Cancer du rectum	**Mois post-opération**						
T1–4, N+/–, M0[5]	**6**	**12**	**18**	**24**	**36**	**48**	**60**
Examen clinique[6] Taux d'ACE[4]	Trimestriel au cours de la 1re année		Semestriel au cours de la 2e et 3e année			+	+
Coloscopie		+				+[8]	
Endoscopie basse flexible	+		+	+			
Echographie endoscopique[4,7] ou IRM du bassin[4,7]	+		+	+			
TDM thoraco-abdomino-pelvienne[3,4,7]		+		+	+	+	+

Prérequis:

Sont éligibles à un programme de suivi les patients avec cancer colorectal sans métastases à distance et chez lesquels un traitement de la récidive/des métastases peut en principe être envisagé sur la base de l'âge et de l'état général.

Le suivi médical est une tâche interdisciplinaire coordonnée par une personne, qui implique et oriente continuellement les médecins impliqués (chirurgien, médecin de famille, gastro-entérologue, radio-oncologue, radiologue, etc.).

Une coloscopie complète avant l'opération ou dès que possible après l'opération (de préférence dans les 3 mois) est une condition préalable.

Les situations avec risque accru de carcinome, telles que syndromes héréditaires (HNPCC, PAF, PAF atténuée, polypose associée au gène MUTYH, syndrome de Peutz-Jeghers, syndrome de polypose juvénile, polypose festonnée, etc.) ou autre élévation du risque de cancer colorectal (maladie inflammatoire chronique de l'intestin, acromégalie, etc.), ne sont pas abordées dans le présent schéma et requièrent des mesures particulières de suivi médical.

[1] Sociétés de discipline médicale, associations et institutions impliquées: Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK), Société Suisse de Médecine Générale (SSMG), Société Suisse de Chirurgie Générale et d'Urgence (SSCGU), Société Suisse de Médecine Interne (SSMI), Société Suisse d'Oncologie Médicale (SSOM), Société Suisse de Pathologie (SSPath), Société Suisse de Radiologie (SSR), Société Suisse de Chirurgie Viscérale (SSCV)
[2] Détermination préopératoire du titre d'ACE expressément recommandée comme mesure de routine. En cas de hausse du titre au cours de l'évolution postopératoire, recours généreux aux examens d'imagerie.
[3] Au minimum tomodensitométrie multidétecteurs à double contraste (administration orale/intraveineuse de produit de contraste) comme standard. Après cancer colorectal ayant bénéficié d'un traitement multimodal, des contrôles peuvent être réalisés même après 5 ans. Une période de contrôle plus longue devrait toutefois être déterminée au cas par cas.
[4] Non indiqué pour les carcinomes T1N0 après résection radicale (TME).
[5] Exception: Carcinome pT1 en catégorie de risque de polype III, cf. recommandations consensuelles relatives au suivi médical des polypes colorectaux après ablation endoscopique: suivi médical selon schéma.
[6] Toucher rectal régulier recommandé en cas d'anastomose rectale basse.
[7] Ponction à l'aiguille fine en cas de résultat suspect.
[8] Puis coloscopie tous les 5 ans

Suivi

Le taux de récidive est le plus élevé au cours des 1–3 années après la résection tumorale, puis il diminue

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

constamment. Durant cette période incertaine, un suivi structuré s'avère essentiel. Les patients restent durant toute leur vie des patients à haut risque de cancer secondaire, et la coloscopie de surveillance peut être déterminante. En Suisse, le suivi s'effectue conformément aux recommandations de la SSG (tab. 3) et il peut également être assuré par le médecin de famille.

Traitement palliatif

Environ un patient sur cinq (20%) présente déjà des métastases au moment du diagnostic d'un CCR (stade IV). En l'absence de traitement, la durée médiane de survie globale n'excède pas 3–6 mois, mais elle a pu être augmentée à env. 30–35 mois au cours des dernières années grâce à une amélioration des traitements (tab. 4). Lorsque le cancer n'est plus curable, le traitement vise à préserver la qualité de vie et à contrôler les symptômes le plus longtemps possible.

La chimiothérapie palliative du CCR consiste en une chimiothérapie à base de 5-FU en association avec un agent biologique (anti-VEGF ou anti-EGFR). Parmi les autres agents thérapeutiques de première ligne figurent l'oxaliplatine et l'irinotécan, qui sont administrés en association avec du 5-FU/acide folinique sous forme de doublet de chimiothérapie (FOLFOX ou FOLFIRI). Au cours des dernières années, des études ayant évalué l'efficacité du triplet de chimiothérapie 5-FU/acide folinique + oxaliplatine + irinotécan (schéma FOLFOXIRI) ont été conduites; ce triplet de chimiothérapie a montré une meilleure efficacité avec des taux de réponse allant jusqu'à 70% et, en particulier chez les patients avec tumeur à la limite de la résécabilité («borderline») et métastases hépatiques, il a augmenté les chances de résection en agissant comme un traitement de conversion ou d'induction [56]. Cette approche a également permis d'améliorer significativement le pronostic chez les patients avec biologie tumorale agressive, telle que mutations BRAF.

L'utilisation de toutes les substances disponibles est déterminante pour le résultat thérapeutique, mais jusqu'à présent, aucune séquence thérapeutique particulière n'a montré d'avantage par rapport aux autres [57]. Lors du choix du traitement, il convient de tenir compte de l'objectif thérapeutique (curatif *vs* palliatif), de la biologie tumorale (métastases métachrones *vs* synchrones, intervalle sans maladie/sans progression, réponse aux chimiothérapies systémiques préalables), des marqueurs prédictifs (par ex. mutations RAS), des marqueurs pronostiques (par ex. mutations BRAF de pronostic défavorable), de la localisation de la tumeur, des affections concomitantes, des symptômes du patient dans un esprit de «pression thérapeutique», mais également de l'âge, de la présence de comorbidités et de la préférence du patient (fig. 4).

Une faible proportion de patients, en particulier ceux avec des métastases uniquement limitées au foie, tirent profit d'une résection des métastases, avec un taux de survie à 5 ans de 20–40%. Ces patients devraient être soigneusement sélectionnés dans le cadre du *tumor board*; une chimiothérapie néoadjuvante (c.-à-d. préopératoire) la plus intensive possible est choisie, l'objectif étant d'obtenir une cytoréduction.

Aujourd'hui déjà, des marqueurs moléculaires peuvent être utiles pour le choix du traitement. Seuls les patients sans mise en évidence de mutation RAS (RAS de type sauvage) tirent profit d'une association de chimiothérapie à base de 5-FU et d'un traitement par anticorps anti-EGFR (par ex. cétuximab ou panitumumab). Une mutation RAS entraîne une activation de la voie de

Tableau 4: Aperçu des principaux traitements systémiques en cas de cancer colorectal.

Agents chimiothérapeutiques adjuvants, néoadjuvants ou palliatifs
5-fluorouracile (5-FU) ou capécitabine
Utilisation dans un contexte adjuvant, néoadjuvant ou palliatif
Administration en tant que perfusion continue sur 46 h (moins de toxicité que la perfusion en bolus)
Association à l'acide folinique (renforce l'effet cytostatique de la 5-FU)
5-FU/acide folinique aussi efficace que la capécitabine orale
Attention: En cas de toxicités sévères (diarrhée, myélosuppression et syndrome main-pied), penser à la présence d'un déficit en dihydropyrimidine deshydrogénase (DPD)
Oxaliplatine et irinotécan
Généralement doublet ou triplet de chimiothérapie avec 5-FU/acide folinique
FOLFOX: 5-FU/acide folinique, oxaliplatine
FOLFIRI: 5-FU/acide folinique, irinotécan
FOLFOXIRI: 5-FU/acide folinique, oxaliplatine et irinotécan
Trifluridine/tipiracil (TAS102)
Agent chimiothérapeutique oral après échec des lignes de chimiothérapie standard
Nouvellement autorisé en Suisse depuis août 2017.
Médicaments biologiques, uniquement en stade IV
Inhibiteurs des facteurs de croissance cellulaire (anticorps anti-EGFR)
Substances: cétuximab ou panitumumab
Uniquement en cas de RAS de type sauvage
Inhibiteurs de l'angionéogenèse (anticorps anti-VEGF)
Substances: bévacizumab, en seconde ligne aflibercept (protéine de fusion anti-VEGF), ligne thérapeutique plus tardive régorafénib (inhibiteur multikinase)
Attention: troubles de la cicatrisation des plaies au cours de l'utilisation.
Autres thérapies ciblées, uniquement en stade IV
BRAF muté: inhibiteurs BRAF/MEK (dabrafénib, vemurafénib, tramétinib)
Surexpression HER2: Anticorps anti-HER2 (trastuzumab) ou inhibiteur de la tyrosine kinase (lapatinib)
Décision au cas par cas avec prise en charge des frais
Immunothérapies, uniquement en stade IV
Pemprolizumab en présence d'un déficit de réparation des mésappariements (mismatch-repair deficiency)
Décision au cas par cas avec prise en charge des frais

EGFR = epidermal growth factor receptor; VEGF = vascular endothelial growth factor; RAS = oncogène rat sarcoma; BRAF = oncogène B-Raf; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

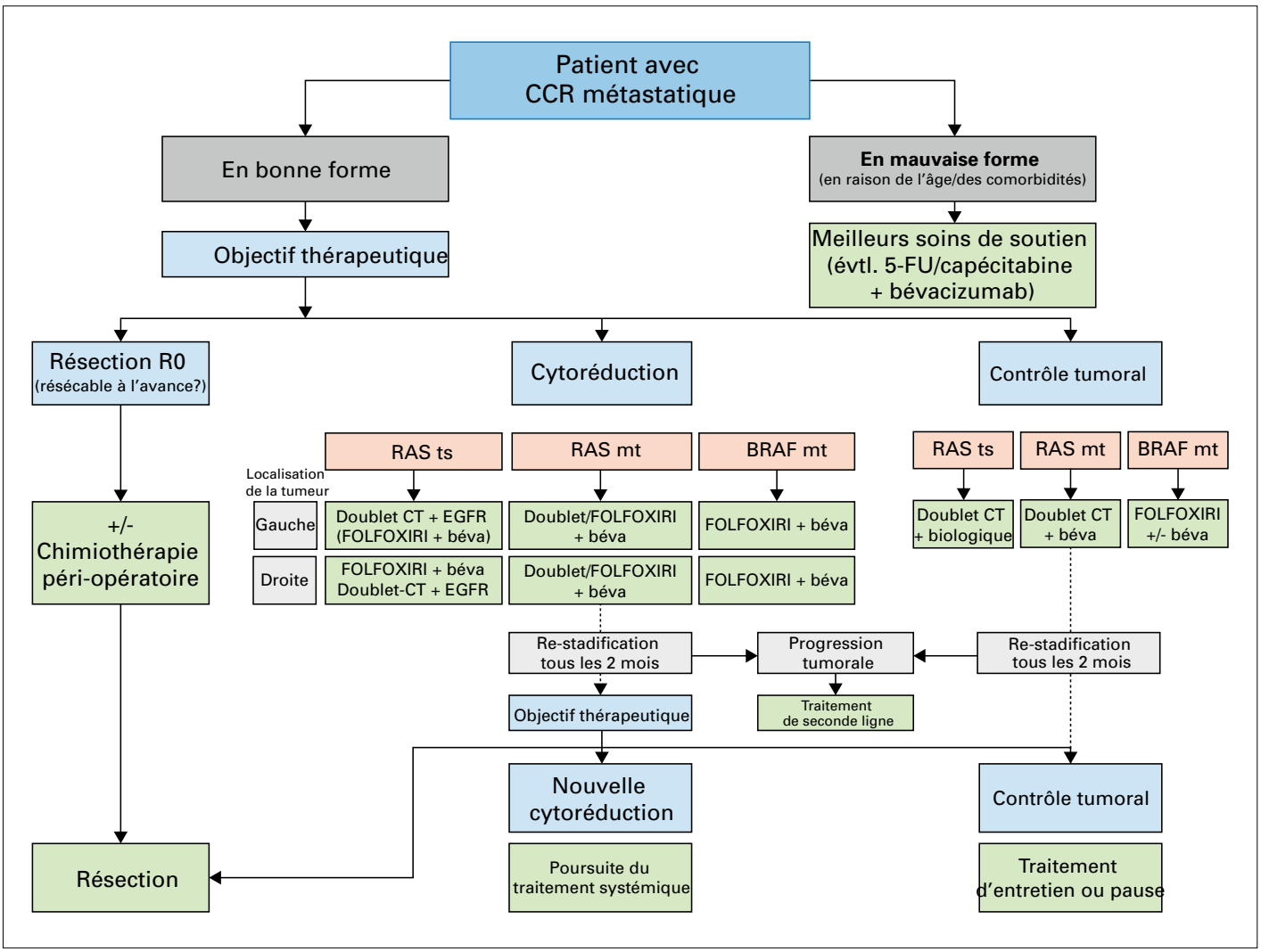

Figure 4: Algorithme thérapeutique de Zurich adapté conformément aux recommandations consensuelles ESMO 2016 chez les patients avec cancer colorectal (CCR) métastatique [67]. CT = chimiothérapie; EGFR = «epidermal growth factor receptor»; mt = muté; ts = type sauvage; béva = bévacizumab; 5-FU = 5-fluorouracile; FOLFOXIRI = 5-FU/acide folinique, oxaliplatine et irinotécan.

signalisation MAP-kinase dans la cellule tumorale et provoque une résistance à l'inhibition de l'EGFR. Les patients avec mise en évidence d'une mutation RAS peuvent recevoir l'anticorps anti-VEGF bévacizumab, qui a présenté un avantage en termes de survie globale par rapport à la chimiothérapie seule [58]. Le traitement doit généralement être poursuivi jusqu'à la progression tumorale ou la survenue d'effets indésirables pertinents. En cas de réponse au traitement par FOLFOX-bévacizumab et de motivation du patient, un traitement d'entretien par 5-FU/acide folinique et bévacizumab peut être envisagé, cette option étant associée à une plus longue survie sans progression par rapport à la pause thérapeutique [59].

Des données récentes ont montré des taux de réponse prometteurs avec l'utilisation d'immunothérapies ou d'inhibiteurs des points de contrôle immunitaire chez un faible nombre de patients atteints de tumeurs avec instabilité des microsatellites, de sorte que lors de la pose du diagnostic de CCR, il faudrait également réaliser une analyse immunohistochimique pour rechercher un déficit de réparation des mésappariements [60]. Des études de phase III à ce sujet sont en cours (entre autres à l'hôpital universitaire de Zurich) et elles comparent l'efficacité de cette approche thérapeutique par rapport à la chimiothérapie standard.

Options thérapeutiques ultérieures

En cas de progression de l'affection tumorale après un traitement de première ligne, la décision quant à la marche à suivre ultérieure est prise au cas par cas. Malheureusement, nous perdons env. 20–30% des patients avec chaque ligne thérapeutique. En principe, après un

Correspondance:
PD Dr méd.
Benjamin Misselwitz
Klinik für Gastroenterologie
und Hepatologie
Rämistr. 100
CH-8091 Zürich
benjamin.misselwitz[at]
usz.ch

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

traitement de première ligne à base d'oxaliplatine, il convient d'associer l'irinotécan avec du 5-FU/acide folinique (FOLFIRI), et inversement. Chez les patients avec RAS de type sauvage, un traitement anti-EGFR peut en outre être administré s'il n'a pas encore été administré en première ligne, ou l'anti-VEGF bévacizumab peut être prescrit. En deuxième ligne après un traitement à base d'oxaliplatine, il est également possible d'opter pour une association avec la protéine de fusion anti-VEGF aflibercept, qui a également présenté un avantage de survie modeste, mais statistiquement significatif, après l'utilisation de bévacizumab [61].

En cas de progression localisée, en particulier dans le foie, il peut s'avérer judicieux de recourir à des mesures thérapeutiques locales, telles que l'ablation par radiofréquence, le traitement par laser, la radiothérapie stéréotaxique ou la radiothérapie interne sélective («selective internal radiation therapy», SIRT). En cas de manifestation tumorale exclusivement péritonéale, il possible d'envisager une intervention chirurgicale cytoréductive et une chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale (CHIP) si le patient présente un bon état général et une faible charge tumorale et n'a pas d'ascite.

En cas d'échec des chimiothérapies établies et des anticorps monoclonaux, l'inhibiteur multikinase régorafénib ou la préparation combinée trifluridine/tipiracil (TAS102) allongent la durée médiane de survie globale de quelques semaines [62, 63]. Etant donné que ces traitements présentent un profil d'effets indésirables considérable, il convient de mettre en balance le maintien de la qualité de vie et le faible avantage de survie procuré, et d'envisager ces traitements uniquement chez les patients présentant un bon état général. Précisément au cours des derniers mois de vie, l'autodétermination et la dignité du patient se trouvent au premier plan. La mission du médecin est alors de soulager les symptômes et de faire preuve de compassion humaine.

Le nombre de traitements disponibles pour le CCR a fortement augmenté au cours des dernières années et a nettement amélioré le pronostic des patients. Il reste encore à voir s'il sera un jour possible de contrôler un CCR métastatique juste avec des médicaments (comme c'est déjà le cas aujourd'hui pour la leucémie myéloïde chronique).

L'essentiel pour la pratique

- Les cancers colorectaux (CCR) sont des tumeurs fréquentes, avec un risque vie entière d'env. 5% pour les patients suisses.
- Les CCR offrent des conditions biologiques optimales pour les examens de dépistage, tels que la coloscopie ou la recherche de sang occulte dans les selles. Les coûts de ces examens sont pris en charge par la caisse-maladie entre l'âge de 50 et 69 ans.
- Les émissions de sang par l'anus, l'anémie (ferriprive), la perte de poids inexpliquée, les modifications soudaines des habitudes de défécation, les antécédents de diverticulite et une anamnèse familiale positive constituent des signes d'alarme, qui doivent amener à réaliser des examens diagnostiques.
- Les tumeurs de stades précoces (stades I+II sans atteinte des ganglions lymphatiques) peuvent être traitées par chirurgie avec d'excellents résultats à long terme. Au stade III, une chimiothérapie adjuvante est recommandée.
- Les carcinomes rectaux situés dans le tiers inférieur ou moyen du rectum requièrent un traitement multimodal avec radiochimiothérapie néoadjuvante au stade III.
- Les CCR de stade IV peuvent faire l'objet d'une opération curative chez certains patients sélectionnés (par ex. peu de métastases hépatiques). Des traitements palliatifs par chimiothérapie, agents biologiques ou, en cas d'échec de ces options, par inhibiteurs multikinase et immunothérapies (inhibiteurs des points de contrôle immunitaire; en cas d'instabilité des microsatellites) peuvent être proposés à la majorité des patients.
- Le dépistage précoce et la prévention du CCR sont déterminants pour éviter des traitements palliatifs onéreux, et le médecin de famille a toujours pour mission essentielle de conseiller les patients concernant les examens de dépistage et de les orienter rapidement vers la coloscopie diagnostique en présence de signes d'alarme.

Disclosure statement
Ce travail a été soutenu par une subvention de la Ligue suisse contre le cancer (KFS-2977-08-2012) et par une subvention de la Fondation Helmut Horten attribuée à Benjamin Misselwitz. Les auteurs n'ont pas déclaré d'autres obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références
La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html