

TRAITEMENT ADJUVANT DES CANCERS DU COLON EN 2004-02-01

Dr Catherine BREZAULT – BONNET, Pr Stanislas CHAUSSADE

Service de Gastroentérologie – Hôpital COCHIN – SVP,

27 rue du Fbg Saint Jacques Paris 75014

Tel : 01 58 41 19 21

Email : stanislas.chaussade@cch.ap-hop-paris.fr

PLAN

INTRODUCTION

1-Rappel de la conférence de consensus du cancer colo rectal

2-Quelle est la chimiothérapie la plus efficace en 2004 ?

3-Indication de la chimiothérapie en 2004

4-Conclusion

INTRODUCTION

Avant l'avènement de la chimiothérapie adjuvante, les taux de survie à 5 ans des malades opérés à visée curative variaient selon les séries de 60 à 80% pour les stade II des cancers coliques et dépassaient rarement 60% pour les stade III. La mise au point de la chimiothérapie adjuvante a donc été une priorité de la recherche en matière de cancers colo-rectaux, et ces dernières années ont vu un véritable bouleversement de la prise en charge de ces malades. L'impact de la chimiothérapie sur la survie sans récidive et la survie globale est aujourd'hui parfaitement démontré depuis 1990 pour les cancers du côlon, et en dehors des contre indications habituelles tout malade atteint d'un cancer avec atteinte ganglionnaire doit bénéficier d'une chimiothérapie postopératoire. En effet, la chimiothérapie diminue d'un tiers le risque de décès par cancer colorectal. Le débat concernant l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante après résection d'un cancer du côlon stade II reste ouvert.

1-LA CONFERENCE DE CONSENSUS SUR LE CANCER DU COLON 1998

En 1998, la conférence de consensus sur le cancer du colon (1) a présenté les conclusions suivantes :

- 1) **L'étude anatomopathologique de la pièce d'exérèse est capitale** pour l'évaluation du pronostic et la décision thérapeutique. Les éléments figurant dans la conclusion de l'examen anatomo-pathologique doivent préciser l'état des limites d'exérèses chirurgicales, le type histologique du cancer, son niveau d'invasion pariétale et le nombre de ganglions métastatiques selon la classification TNM.
- 2) **L'analyse de tous les ganglions lymphatiques présents sur la pièce est indispensable; leur nombre ne devrait pas être inférieur à 8.**
- 3) **Les études de biologie moléculaire sont à encourager.**
- 4) **La chimiothérapie adjuvante systémique est à envisager après chirurgie à visée curative.** Au stade III, l'association 5FU-Lévamisole pendant 1 an a été supplantée par les associations de 5FU et d'acide folinique (FUFOL) pendant 6 mois (schémas mensuels). Par rapport à la chirurgie seule, tous les essais contrôlés conlquent à une augmentation de la survie globale de 10 à 15% à 5 ans. L'association FUFOL pendant 6 mois est au moins aussi efficace que l'association 5 FU-Lévamisole pendant un an. Au stade II : peu de travaux ont étudié avec une

puissance suffisante les patients à ce stade. Une récente méta-analyse ne montre qu'une amélioration non significative de survie de 2% à 5 ans dans le groupe recevant la chimiothérapie. Une chimiothérapie adjuvante de 6 mois par FUOL doit être réalisée au stade III UICC (Dukes C) chaque fois qu'il n'y a pas de contre-indication. Elle doit débuter dès que l'état du patient le permet, en tout cas avant le 35ème jour post-opératoire. Il n'y a pas d'indication à prescrire de chimiothérapie adjuvante dans le stade II UICC (Dukes B) hors essai thérapeutique.

2- QUELLE EST LA CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE LA PLUS EFFICACE EN 2004 ?

En Avril 1990, la conférence de consensus du National Cancer Institute change la pratique clinique en recommandant une chimiothérapie post-opératoire après résection d'un cancer colique avec atteinte ganglionnaire. L'association 5FU-Lévamisole pendant un an est alors conseillée pour les patients non inclus dans des protocoles thérapeutiques. Ces recommandations s'appuient sur les résultats d'une étude publiée par Moertel et al. (2). Sur 1296 patients après résection de cancer colique stade II et III, l'association 5FU-lévamisole réduit le taux de récidive de 40% et de mortalité de 33%. Ces résultats ont été confirmés dans une 2^{ème} publication après un suivi médian de près de 7 ans (3).

Dans les années 90, plusieurs études ont montré l'efficacité du 5 FU modulé par l'acide folinique (AF) au stade palliatif. L'étape suivante a donc été de démontrer l'efficacité de cette association au stade adjuvant. Une étude conjointe d'essais italien, canadien et français a montré sur 1493 patients (stade III : 44%) une augmentation de la survie sans récidive à 3 ans passant de 62% dans le bras contrôle à 71% dans le bras traité et de la survie à 3 ans passant de 78% à 83% (4). Dans ces essais, l'AF était donné à fortes doses en association avec des bolus de 5FU pendant 6 mois.

Enfin, l'étude QUASAR (5) portant sur près de 5000 patients a établi que :

- l'adjonction de lévamisole à une association de 5 FU-AF bolus (schéma Mayo clinic) ne diminue pas le risque de récidive et n'améliore pas la survie (survie à 3 ans 69,4% avec lévamisole versus 71,5% sans)

- la survie à 3 ans est la même pour des fortes doses ou de faibles doses d'AF (70,1% versus 71%).

A la suite de cet essai, la chimiothérapie recommandée a donc été le FU-AF « Mayo clinic » jusqu'à l'essai du GERCOR publié l'an dernier (6). Cet essai portant sur 905 patients après

résection de cancer colique stade II et III a comparé un schéma de 5 FU infusionnel (LV5FU2) tous les 15 jours à un schéma « bolus » 5FU/AF J1-J5 mensuel pour une durée de 6 ou 9 mois. Le schéma LV5 FU2 diminue significativement la toxicité essentiellement hématologique pour une même efficacité (73% de survie sans récidive à 3 ans versus 72% dans le bras « bolus » avec un suivi médian de 41 mois). Par ailleurs, 6 mois de traitement donnent des résultats équivalents à 9 mois de traitement. Cet essai n'était probablement pas assez puissant pour montrer une différence d'efficacité. Un essai européen posant la même question du 5 FU « infusionnel » par rapport au 5 FU « bolus » (PETACC 2) est en cours. La puissance de cet essai (1800 patients prévus) sera peut-être suffisante pour montrer une différence d'efficacité, il est également prévu de réunir ces deux dernières études pour une méta-analyse. En pratique, du fait de sa moindre toxicité, le schéma LV5FU2 est employé fréquemment en Europe en traitement adjuvant.

L'apport des « nouvelles » molécules (oxaliplatin, irinotécan...) est également en cours d'étude. 2003 a été marquée par la présentation à l'ASCO des résultats de l'étude MOSAIC par De Gramont et al.(7). 2246 patients (18 % en occlusion intestinale et 7 % en perforation) ont été inclus après résection de cancers coliques stade II (40%) ou III (60%). Cette étude comparait le schéma LV5FU2 au FOLFOX 4 (LV5FU2 + oxaliplatin 85 mg/m²) administrés pendant 6 mois. La mortalité a été identique dans les deux groupes (0,5%). Comme toxicité notable, on observe une neutropénie grade 3-4 chez 41% des patients du bras FOLFOX 4 contre 4,7% dans le bras LV5FU2. Il n'y a cependant pas d'augmentation du risque de neutropénie fébrile. 12,4% des patients sous FOLFOX ont présenté une neuropathie de grade 3 (avec gêne fonctionnelle), cependant 94% de ces patients ont récupéré à 6 mois et 99% à 1 an. La survie sans récidive à 3 ans (objectif principal de l'étude) est de 77,8 % dans le bras FOLFOX contre 72,9 % dans le groupe contrôle. La réduction du risque de récidive est donc de 23% dans le bras FOLFOX. Ce bénéfice est observé dans chaque sous-groupe de population. Les résultats sur la survie globale, objectif secondaire de l'étude, sont en attente. Ainsi le FOLFOX 4 est la 1^{ère} chimiothérapie à montrer un bénéfice par rapport à un traitement de 5 FU seul avec une bonne tolérance.

Les résultats d'autres études sont attendus : PETACC 4 (dans les stades II : LV5FU2-CPT 11 versus chirurgie seule), autre étude LV-FU2-CPT 11 versus LV5-FU2 dans les stades II et III... Les chimiothérapies orales sont aussi en cours d'évaluation. Dans une méta-analyse japonaise sur 5233 patients après résection de cancer colo-rectal de façon surprenante de stade I à III d'après 3 études randomisées, une chimiothérapie orale réduit le risque de décès de 11% et le risque de récidive de 15% (8). Les études publiées sur la capécitabine ne

donnent pour le moment que des résultats de (bonne) tolérance par rapport à un schéma associant 5FU-AF (9). D'autres approches comme l'immunothérapie ont aussi été étudiées. Un anti-corps monoclonal anti 17-1 A (PANOREX®) a été synthétisé à partir d'antigène détecté à la surface de cellules de cancer colo-rectal. Les études donnent des résultats contradictoires. Des études complémentaires sont nécessaires (10,11).

Au total, tout en attendant les résultats définitifs de l'étude « MOSAIC » et sa publication, on peut considérer que le FOLFOX 4 sera la prochaine chimiothérapie adjuvante de référence du cancer colique.

3-INDICATIONS DE LA CHIMIOTHERAPIE ADJUVANTE EN 2004.

3.1 Indications de la chimiothérapie dans les stades III

Dans cette indication, il est indispensable d'entreprendre une chimiothérapie adjuvante. L'étude MOSAIC montre que le protocole FOLFOX 4 est le plus efficace et est donc indiquée dans les STADES III (stade C de DUKES) puisque le bénéfice actuel par rapport à une chimiothérapie adjuvante standard de type LV5FU2 a été démontré. Dans les stades III, l'étude MOSAIC montre que la survie sans récidive à 3 ans dans le groupe FOLFOX4 est de 71.8% contre 65.5% dans le groupe LV5FU2 ($p<0.05$). Il reste à déterminer l'impact du FOLFOX selon les différents stades de patients appartenant au stade III. En effet Merkel et coll (12). ont montré dans une étude portant sur plus de 1450 patients, qu'on pouvait identifier 3 sous groupes de patients ayant des pronostics différents en fonction du stade T de la tumeur et du nombre de ganglions atteints (N1 vs N2). Ainsi les patients pT1-2N1 (Stade IIIA : 7.4% des stades III) avaient une survie à 5 ans de 91%. Les patients pT3N1, pT2N2, pT4N1 (stade IIIB : 58.4% des stades III) avaient une survie à 5 ans de 62.5%. Les patients pT3N2 et pT4N2 (stade IIIC : 34.2% des stades III) avaient une survie à 5 ans de 36.8%. Dans l'étude de Greene portant sur plus de 50 000 malades ayant un cancer du colon stade III, les facteurs pronostic identifiés étaient en analyse multivariée l'âge, les sous classes IIIA, IIIB et IIIC, la différenciation de la tumeur et l'existence d'une chimiothérapie adjuvante en plus de la chirurgie (13). Dans une autre étude (14), les facteurs indépendants prédictifs de survie étaient identiques et comportaient l'âge, le T, le grade de la tumeur, la différenciation tumorale, le nombre de ganglions envahis mais aussi le nombre de ganglions retirés sur la pièce de colectomie. Chez les patients N+, la survie est liée au stade T et au nombre de ganglions envahis. La survie était meilleure chez les patients N1 (< 3 ganglions)

par rapport aux patients N2. Enfin la survie était d'autant meilleure que le nombre de ganglions retirés était élevé aussi bien dans le groupe N1 que dans le groupe N2. Ainsi une différence de survie à 5 ans de 23% était constatée entre les groupes de patients ayant eu 40 ganglions ou plus examinés par rapport au groupe ayant moins de 10 ganglions examinés. Une différence similaire était observée chez les patients N2.

Au total dans les cancers du colon stade III, l'indication de la chimiothérapie adjuvante est formelle et une chimiothérapie associant le 5FU et l'oxaliplatine donne les meilleurs résultats avec une augmentation de la survie sans récidive de 24% dans le groupe FOLFOX4 par comparaison avec une chimiothérapie type LV5FU2.

3.2 Indications de la chimiothérapie dans les stades II

Dans la conférence de consensus Française du cancer du colon, il n'était pas recommandé d'effectuer une chimiothérapie adjuvante dans les stade II (stade B2 de Dukes). Au fil du temps, un consensus s'était dégagé pour traiter les « mauvais B2 » qui étaient constitués par les tumeurs envahissant les organes de voisinage (T4), les tumeurs révélées par une occlusion ou une perforation.

L'étude MOSAIC montre un bénéfice dans les stades II/ III confondus et l'analyse statistique ne permet pas de mettre en évidence une différence d'efficacité entre les stade II et III et interdit d'un point théorique la distinction entre le stade II et III. Néanmoins, si on individualise les stades II au sein de l'étude MOSAIC, on constate que la survie sans récidive à 3 ans est de 86.6% dans le groupe FOLFOX4 et de 83.9% des cancers du colon. En terme de récidive à 3 ans, on constate une diminution de 18% des récidives dans le groupe FOLFOX4. Du fait du pronostic meilleur des stades II, il apparaît donc indispensable d'identifier les facteurs de mauvais pronostic des tumeurs pour éviter de traiter 100 patients pour un bénéfice qui va intéresser 5 à 6 patients.

3.3 Principaux facteurs pronostics après chirurgie du cancer du colon à visée curative

a-Le nombre de ganglions examinés et enlevés.

Dans la conférence de consensus française, le nombre de ganglions minimum pour juger du statut ganglionnaire du patient était de 8. Ce chiffre était un chiffre minimum pour juger de la qualité du curage et de l'examen anatomo pathologique. Le nombre de ganglions

examinés dépend de la technique chirurgicale, du nombre total de ganglions présent sur la pièce et de la technique utilisée par l'anatomo pathologiste.

L'envahissement ganglionnaire est le paramètre pronostic le plus important. Il est donc indispensable de classifier parfaitement le patient avant de discuter de l'indication éventuelle d'une chimiothérapie adjuvante. Nous discuterons d'abord du nombre de ganglions nécessaires pour permettre de déterminer avec précision le statut ganglionnaire puis nous discuterons la proportion de patients ayant un nombre de ganglions suffisant pour permettre une bonne classification. Dans certaines études (15) , la localisation du cancer dans le colon droit est associée avec un nombre de ganglions plus élevé à l'examen anatomo pathologique aussi bien dans les stades B2 que C. De même, un âge des patients supérieur à 65 ans est associé avec un nombre de ganglions inférieur sur la pièce de colectomie. Dans cette étude, les patients ayant un stade B2 avaient un pronostic qui dépendait du nombre de ganglions examinés. Ainsi, les patients ayant moins de 8 ganglions sur la pièce de colectomie avait une survie moindre et pour les auteurs devaient recevoir une chimiothérapie adjuvante du fait de l'incertitude sur leur statut ganglionnaire (15). De même dans une étude portant sur plus de 35 000 malades ayant eu un cancer du colon T3N0M0 (16) il a été montré que la survie était corrélée au nombre de ganglions prélevés et donc examinés. Un nombre de ganglions d'au moins 12 était nécessaire pour déterminer avec précision le statut ganglionnaire de ces patients. Les auteurs considéraient qu'un nombre de ganglions inférieur 8 ne permettait pas de déterminer avec précision le statut ganglionnaire de patient ayant une tumeur T3. Si les tumeurs T3 étaient divisées en 3 groupes selon le statut ganglionnaire (0-7 gg, 8 à 12gg, plus de 12 gg), la survie à 5 ans était respectivement de 69.3%, 77.5% et de 84.5%. Dans une étude multivariée, seuls l'âge et le nombre de ganglions examinés étaient des facteurs indépendants de survie chez les patients T3N0. Néanmoins, le nombre de ganglions examinés sur une pièce de résection colique est extrêmement variable (médiane 13 , extrêmes 1-83 ganglions (17). Dans ce travail reprenant les données d'un essai de traitement adjuvant comprenant 4 bras de chimiothérapie, 3411 patients ont été étudiés au sein d'un seul groupe car les résultats n'avaient pas montré de différence significative entre les 4 bras de traitement. Une étude multivariée a été réalisée en fonction du statut ganglionnaire (N+ ou N-). Chez les patients N-, seuls l'âge et le nombre ganglions retirés sur la pièce étaient des facteurs de survie indépendants. Des résultats similaires étaient observés pour le temps de survie sans récidive. Chez les patients N0, un gain de survie globale de 14% (87% vs 73%) était observé entre le groupe ayant plus de 20 ganglions examinés et celui ayant moins de 10 ganglions examinés.

Le nombre de ganglions examinés pour être certain qu'une tumeur est N0 est variable et fonction de l'extension pariétale de la tumeur.

En conclusion, le nombre de ganglions examinés est variable d'un patient à l'autre quelque soit la méthode histologique utilisée et l'anatomo-pathologiste, il apparaît donc raisonnable de traiter par chimiothérapie adjuvante les patients ayant un stade II et ayant moins de 8 ganglions examinés sur la pièce de colectomie.

b-Technique du ganglion sentinelle.

La recherche et l'analyse du ganglion sentinelle pourrait être une solution pour permettre un meilleur staging des cancers du colon stade II. Le ganglion sentinelle est le 1^e ganglion envahi en cas de dissémination métastatique et correspond au 1^e drainage lymphatique d'une tumeur. La technique du ganglion sentinelle est utilisée dans le staging ganglionnaire de nombreux cancers (sein, mélanome ...). Son utilité dans le staging du cancer du colon est contreversée. La technique est simple. Elle consiste à injecter au cours de l'intervention chirurgicale au 4 quadrants de la tumeur 1 à 2 ml d'un colorant bleu qui va se concentrer en quelques minutes dans le ou les ganglions sentinelles (1 à 4). Le ou les ganglions sentinelles sont ensuite repérés par une suture pour permettre un examen anatomo-pathologique séparé. Des coupes séries sont ensuite réalisés par l'anatomo pathologiste. La recherche de micrométastases par immunohistochimie ou par PCR peut être utilisée et permet dans certaines études d'améliorer le staging de ces tumeurs. La technique du ganglion sentinelle permet de façon certaine de mieux identifier le 1^e relais ganglionnaire des tumeurs du colon. Elle permet aussi de repérer des voies de drainage lymphatique ectopique devant faire modifier la technique chirurgicale de drainage. L'intérêt de la recherche du ganglion sentinelle serait de focaliser l'attention de l'anatomo pathologiste sur quelques ganglions et d'essayer de mieux classer le patient selon les nouveaux critères UICC (18) en distinguant les micrométastases de la présence de quelques cellules isolées présumées anormales (dormantes ??, viables ???..) dans le ganglion dont la signification n'est pas formellement établie. Ainsi Bilchik et coll (19) ont étudié l'impact de l'identification du ganglion sentinelle et de la recherche de micrométastases par immunohistochimie dans le ganglion sentinelle chez 120 patients consécutifs ayant un cancer du colon opéré à visée curative (M0). Dans ce travail, la présence de cellules coliques isolés dans un ganglion par immunohistochimie (Anticorps dirigé contre une cytokeratine) n'était pas considérée comme le témoin d'une micrométastase. La définition d'une micrométastase reposait sur la présence

d'un paquet de cellules de moins de 2 mm de diamètre ayant des caractéristiques cytologiques de cellules tumorales. Ces micrométastases n'étaient détectées que par immunohistochimie. Dans ce travail, le ou les ganglions sentinelles étaient identifiés dans 96% des cas. Le nombre total de ganglion examiné était de 14. Trente cinq % des patients avaient des micrométastases et 65% des cellules tumorales isolées. Chez les patients classés N0 au terme de l'examen anatomo pathologique standard (n=78), 29% (soit 23 sur 78) présentait des micrométastases ou des cellules tumorales isolées. 8 sur 78 (soit 10%) voyaient donc leur classification TNM modifiée si on ne tenait compte que de la présence de micrométastases. Il reste à déterminer précisément le rôle de cette technique.

c-La classification de la tumeur T et l'existence d'une tumeur perforée ou en occlusion

Dans les stades II, d'autres facteurs pourraient jouer un rôle dans le risque de survenue de métastases. Ces facteurs ont bien été identifiés par Merkel et coll (20). Pour ces auteurs, les tumeurs stade II peuvent être classées en 3 catégories (tableau) selon la taille ($>$ ou $<$ à 15mm), le siège de la tumeur (colon gauche ou ailleurs sur le colon) et la présentation clinique (en urgence avec une chirurgie dans les 48heures après le diagnostic). Ces paramètres sont donc à prendre en considération lorsqu'on considère ou non les bénéfices d'une chimiothérapie adjuvante et à mettre en balance avec la mortalité de cette chimiothérapie qui est de l'ordre de 1%. Il apparaît néanmoins que l'existence d'une tumeur du colon de stade II pris charge dans le contexte de l'urgence est associée avec mauvais un pronostic et doit être traitée par une chimiothérapie adjuvante, au mieux par 5-FU et oxaliplatine. Ce facteur a été retrouvée dans une autre étude portant sur 268 cas de cancers du colon stade B de Dukes (21). Dans ce travail 4 facteurs pronostics étaient retrouvés en analyse multivariée, le caractère perforée de la tumeur, une extension à la séreuse ou au de là, l'existence d'embols vasculaires et un envahissement des marges de résection. Chaque item était coté pour 1 sauf le caractère perforé de la tumeur qui était coté 2. Les cancers du colon stade B de Dukes avaient un moins bon pronostic lorsque le score était supérieur ou égal à 3 avec une survie à 5 ans de 30% contre 94% quand le score était égal à 1.

d-Intérêt des marqueurs moléculaires : Le profil MSI/MSS de la Tumeur

Le profil « instabilité des microsatellites » (MSI en anglais) est retrouvé dans 10 à 15% des cancers du colon. Il est secondaire le plus souvent à une méthylation du promoteur de HMLH1 et s'observe plus fréquemment dans les tumeurs du colon droit et chez les sujets

âgés. Il apparaît que le profil MSI + est associé avec un meilleur pronostic et un risque de métastases ganglionnaire et ou hépatique moindre. Les résultats concernant l'efficacité plus importante de la chimiothérapie sont contradictoires certaines études associant le profil MSI + à une excellente efficacité de la chimiothérapie par 5-FU, d'autres études ne retrouvant pas de différence entre les tumeurs MSI + et -. De l'analyse de la littérature, on peut retenir que les tumeurs MSI + semblent avoir un meilleur pronostic spontané que les tumeurs stables (MSI -)(22). Ceci a été démontré dans les stades II de patients de moins de 50 ans ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante. D'autres marqueurs ont été utilisés mais aucun à l'heure actuelle ne permet de conseiller ou de déconseiller de pratiquer une chimiothérapie adjuvante.

Au total, dans les cancers du colon stade II, il est licite de proposer une chimiothérapie adjuvante chez les patients dont la maladie a été prise en charge en urgence, dont la tumeur est volumineuse (T4) et chez les patients dont le nombre de ganglions sur la pièce de colectomie est faible (< 8 gg). Dans les autres cas, le bénéfice d'une chimiothérapie doit dépendre du contexte, de l'âge du patient, du profil MSI et du bénéfice attendu. Lorsque l'indication d'une chimiothérapie est retenue, une chimiothérapie à base de 5FU-OXALIPATINE (FOLFOX-4) est indiquée car ayant une efficacité supérieure au LV5FU2 .

3.3 : Indications particulières : le sujet âgé.

Chez les sujets âgés, il semble qu'un traitement doit aussi être proposé . Dans une étude rétrospective portant sur 4768 patients de plus de 65 ans traités de 1992 à 1996 avec un stade III , une réduction de mortalité était aussi notée (24).Une étude de cohorte portant sur 3357 patients semble confirmer ces résultats (25).

4-CONCLUSION

Ces dernières années ont été marquées par de nombreuses études de grande qualité consacrées à la chimiothérapie adjuvante des cancers du colon et à une meilleure connaissance des facteurs de risques de récidive ou de métastases à distance. Le protocole FOLFOX est une avancée majeure dans la prise en charge du traitement adjuvant du cancer

du colon satde III. Dans les stades II, il apparaît raisonnable de proposer cette chimiothérapie aux patients ayant un moins bon pronostic comme ceux ayant une Tumeur T4, une tumeur révélée par une perforation ou une occlusion ou encore ceux dont la pièce ne comporte que 8 ganglions, chiffre insuffisant pour juger d'un éventuel envahissement ganglionnaire passé inaperçu. Il existe actuellement de nombreux essais en cours ou sur le point de débuter. Il est important d'inclure les patients pour répondre correctement aux questions posées. En effet , ces nouveaux protocoles peuvent être plus efficace mais également plus toxique, par ailleurs en dehors d'un coût humain éventuel, il faut aussi apprécier le coût économique éventuel de ces nouvelles molécules et déterminer les populations plus à risque de développer des métastases à distance.

Classifications

Classification TNM 1997

Tumeur primitive (T)

Tis Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intra-muqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae

T1 La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser

T2 La tumeur envahit la muscleuse sans la dépasser

T3 La tumeur envahit, à travers la muscleuse, la sous-séreuse (sans atteinte du revêtement mésothélial) et le tissu péricolique non péritonéalisé ou le tissu périrectal

T4 La tumeur perfore le péritoine viscéral et/ou envahit les organes de Voisinage

Ganglions régionaux (N)

N0 Absence de métastase ganglionnaire

N1 Métastase(s) ganglionnaire(s) lymphatique(s) < ou égales à 3

N2 Métastases ganglionnaires lymphatiques > à 3

Nx Statut ganglionnaire non évaluables

Nombre minimum de ganglions examinés : 12

Nodule tumoral > à 3 mm situé dans les tissus péri-coliques

(avec ou sans tissus ganglionnaire résiduel) = ganglion

métastatique (jusqu'à 3 mm : classer en T)

Métastases (M)

M0 Absence de métastase

M1 Métastases à distance (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérée comme M1)

Mx Statut métastatique inconnu

Tableau 2 : Classification pronostique des tumeurs stade II du colon (Merkel et coll).

		% métastase	% de Survie spécifique
Pas de facteurs de risque	-pT3 < 15mm -siège autre que colon gauche	8%	95.7%
1 facteur de risque excepté la présentation en urgence	-Siège autre que colon T4 et pT3 > 15mm -colon gauche < 15mm	9.2% 12.9%	95.7% 91.3%
2 facteurs de risque ou Présentation en urgence	-colon gauche pT3 > 15mm ou T4 -présentation en urgence	24.4% 38.1%	71.6% 50.4%

REFERENCES

- 1-Conférence de consensus : prévention, dépistage et prise en charge du cancer du colon. Gastroenterol Clin Biol. 1998; 22(Suppl 3):S1-295.
- 2- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med. 1990 ; 322 : 352-8.
- 3- Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma : a final report. Ann Intern Med.1995; 122(5) : 321-6.
- 4- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet 1995 ; 345 : 939-44.
- 5-Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer : a randomized trial. QUASAR collaborative Group. Lancet 2000 ; 355 :1588-96.
- 6- André T, Colin P, Louvet C et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer : results of a randomized trial. J Clin Oncol 2003. 21 : 2896-2903.
- 7- de Gramont A, Banzi M, Navarro M et al. Oxaliplatin /5 FU-LV in adjuvant colon cancer : Results of the international randomized mosaic trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2003 ; 22, 1015 (rés).
- 8- Meta analysis group of the japanese society for cancer of the colon and rectum and the meta analysis group in cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer : 5-year results from three randomized trials. J Clin Oncol 2004 .22 : 484-492.
- 9- Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer : safety results of a randomized, phase III trial. Ann Oncol. 2003. 14 : 1735-1743.

10-Riethmüller G, Holz E, Scmiegel W et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer : seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 1998. 16 : 1788-1794.

11-Punt C, Nagy A, Douillard JY et al . Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer : a randomized study. *Lancet* 2002 ; 360 : 671-77.

12-Merkel S, Mansmann U, Papadopoulos T et al. The prognostic inhomogeneity of colorectal carcinomas stage III. *Cancer* 2001; 92: 2574-2579.

13-Greene F, Stewart A, Norton J. A new TNM staging strategy for node positive (satde III) colon cancer. An analysis of 50 042 patients. *Ann Surg* 2002 ; 236 : 416-421.

14-Le Voyer T, Sigurdson ER, Hanlon AL et coll. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed : a second survey of Intergroup trial INT 0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-2919.

15-Prandi M, Lionetto R, Bini A et coll. Pronostic évaluation of stage B colon cancer is improved by an adequate lymphadenectomy. *Ann Surg* 2002 ; 235 : 458-463.

16-The prognosis of T3NO colon cancer is dependant of the number of lymph node examined. Swanson R, Compton C, Stewart A, Bland K. *Ann Surg Oncol* 2003 ;10 : 65-70.

17-Le Voyer T, Sigurdson ER, Hanlon Al et coll. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed : a second survey of Intergroup trial INT 0089. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2912-2919.

18- Hermanek P, Hutter RV, Sabin LH et al. International Union Against : Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999 ; 86 : 2668-2673.

19- Bilchik A, Nora D, Sabin LH et coll. Effect of lymph node mapping on the new tumor node-metastasis classification for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:668-672.

- 20- Merkel S, Wein A, Günther K et al. High-risk groups of patients with stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1435-1443.
- 21-Peterson VC, Baxter JC, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes's B colon cancer. *Gut* 2002; 51 : 65-69.
- 22-Gryfe R, Kim H, Hsieh E et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *New Engl J Med* 2000; 342: 69-77.
- 23-Ribic M, Sargent D, Moore M et coll. Tumor microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil based chemotherapy for colon cancer. *New Engl J Med* 2003; 349:247-347.
- 24-Sundararajan V, Mitra N, Jacobson J et al. Survival associated with 5-Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Inter Med*. 2002 ; 136 : 349-357.
- 25- Iwashyna T et Lamont E . Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice : a population based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002. 20: 3992-3998.