

## CANCER DU COLON ET DU RECTUM *PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : SYNTHESE*

**Pr Philippe ROUGIER, Dr Emmanuel MITRY ; Hop Ambroise PARE - 92100 BOULOGNE  
tel 0149095325 ; télécopie 0149095329**

Les cancers colorectaux sont fréquents, avec 36 000 nouveaux cas par an ils sont le 2<sup>ème</sup> cancer chez les femmes après le sein et le 3<sup>ème</sup> en incidence, mais le second en mortalité chez les hommes.

La prise en charge des patients ayant un cancer du colon ou du rectum (CCR) doit être globale et concerne aussi bien le dépistage, le bilan diagnostique, les traitements curatifs ou palliatifs que les soins de confort. Elle ne peut être que pluridisciplinaire parce que les décisions ne relèvent plus d'un seul médecin ou d'un seul chirurgien, même très spécialisé et expérimenté, mais d'une équipe pluridisciplinaire associant tous les spécialistes impliqués : chirurgiens, gastro-entérologues, oncologues médicaux, radiothérapeutes, radiologues, pathologistes, psychologues, spécialistes de la douleur et des soins palliatifs...et bien sur les médecins généralistes et les infirmières. **La multidisciplinarité ainsi pensée et exigée dans le plan cancer est une garantie très importante de la qualité des soins et de leur continuité, elle se concrétise par des décisions prises en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire), transmises aux patients et à leurs médecins sous la forme d'un PPS (programme personnalisé de soin) qui sera remis et expliqué lors d'une consultation d'annonce.**

### **I- DEPISTAGE ET PREVENTION DES CCR**

#### **Dépistage :**

Les données épidémiologiques récentes et les résultats des études publiées ont démontré L'efficacité du dépistage en terme de survie. A coté des Gastroentérologues les médecins généralistes ont un rôle important et doivent être associés aux campagnes de dépistage en cours. Le but du dépistage est de découvrir des lésions de stade peu évolué ( I ou II) facilement curable par la chirurgie ou par endoscopie pour les lésions précancéreuses (polypes adénomateux) et de permettre ainsi un traitement précoce et efficace.

En fait le risque de développer un CCR varie selon les populations et les méthodes de dépistage doivent être adaptées au risque de la population considérée. Selon la conférence de consensus de 1998 il est licite de distinguer au moins **trois niveaux de risque** qui conditionnent le choix des méthodes de dépistage à utiliser :

**-la population générale est dite « à risque moyen »** : c'est la population la plus nombreuse, celle des personnes sans antécédents personnels ou familiaux de CCR. Le « risque » de développer un CCR avant l'âge de 74 ans est pour cette population de 3,5%, ce qui représente un risque suffisamment important pour justifier un **dépistage de masse**, mais uniquement dans le cadre de campagne organisée sur une large échelle (canton ou département) avec analyse de l'impact de ce type de campagne relativement onéreuse et complexe à mettre en place. Le dépistage s'adresse à des personnes âgées de 50 à 75 ans et utilise actuellement la recherche de sang microscopique dans les selles (test Hémocult II<sup>R</sup>). Il s'agit de la seule méthode ayant été évaluée sur une large échelle avec 4 études randomisées qui ont démontré qu'ainsi organisé ces campagnes entraînaient une diminution du risque absolu de mortalité par cancer du colon d'environ 15% dans les populations dépistées par rapport à une population témoin à condition que le test de dépistage ait été pratiqué par au moins 50% de la population cible.

*La systématisation du dépistage en France, avec le test Hémocult II<sup>R</sup>, pose cependant des problèmes complexes et n'est faite actuellement dans le cadre de campagnes de dépistage organisées respectant des conditions strictes de réalisation et un cahier des charges, que dans une vingtaine de départements.*

Il faut souligner que le test Hémocult II<sup>R</sup> n'est pas un test à visée diagnostique car sa sensibilité est trop faible (il ignore environ un cancer sur deux) et doit être répété tous les deux ans...sa prescription en dehors d'une campagne de dépistage n'est pas justifiée et n'a pas démontré son intérêt car sa négativité ne permet pas de rassurer les patients...Pour les personnes désireuses de savoir s'il ont ou non un CCR la seule solution est de faire une coloscopie qui seule permet d'explorer le colon avec une sensibilité et une spécificité suffisante pour rassurer les patients et de faire si besoin des prélèvements. La coloscopie est d'ailleurs été évaluée dans le cadre d'études de dépistage aux US et dans certains pays d'Europe mais sa généralisation en France représenterait un coût très élevé...et n'est donc pas préconisée. Récemment l'intérêt potentiel du coloscanner, qui est une nouvelle technique d'imagerie capable d'explorer tout le colon, a été mentionné pour le dépistage ; cette technique utilise le scanner avec reconstruction du colon après une préparation colique (purge osmotique) et remplissage du colon par de l'eau ; les résultats des séries récentes montrent que cet examen a une bonne sensibilité (90%) pour la détection des cancers et des gros polypes (> 1 cm) mais une spécificité un peu moindre que la coloscopie ; elle permettrait de mieux sélectionner les patients chez qui faire une coloscopie...son rapport cout/efficacité n'est cependant pas encore clairement établi...le coloscanner doit donc être étudié prospectivement dans le cadre d'études contrôlées.

**-la population à risque élevé :** c'est celle des sujets ayant des antécédents familiaux et/ou personnels de CCR. En effet en cas d'antécédents familiaux de polypes adénomateux ou de CCR avant l'âge de 60 ans le risque de CCR est augmenté d'un facteur 2 à 3 chez les apparentés au premier degré ce qui justifie *une coloscopie de dépistage à partir de l'âge de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du cas index*. En cas d'antécédent personnel de polyde plus de 1

cm de diamètre ou de CCR le risque de seconde tumeur est augmenté d'un facteur 3 ou 4 et une coloscopie est recommandée à 3 ans, puis, si elle est normale, tous les 5 ans par la suite. En cas de pancolite inflammatoire les patients ont un risque de 6 à 10% de développer un CCR avant l'âge de 74 ans qui justifie une coloscopie avec biopsies multiples tous les 2 ans à partir de 15 ans d'évolution.

-**la population à risque très élevé :** concerne les formes familiales secondaires à des mutations génétiques constitutionnelles à transmission autosomique dominante. Elles justifient une enquête génétique (consultation d'oncogénétique) et des endoscopies régulières.

En cas de PAF (polypose adénomateuse familiale) une rectosigmoidoscopie souple annuelle est recommandée à partir de la puberté jusqu'à l'âge de 40 ans chez les individus à risque (porteurs du gène FAP).

En cas de HNPCC (forme familiale sans polypose): une coloscopie totale tous les 2 ans dès l'âge de 25 ans ou 5 ans avant l'âge au moment du diagnostic du cas le plus précoce dans la famille doit être proposée chez les porteurs du gène en cause. Dans ces HNPCC il faut également rechercher des cancers « apparentés » (corps utérin, voies urinaires, estomac, grêle en particulier). Chez les femmes, un examen gynécologique annuel après l'âge de 30 ans est recommandé (risque accru de cancer du corps utérin+++) et chez tous les patients HNPCC le recours à des endoscopies digestives ou urinaires est recommandé au moindre doute.

#### **Les facteurs favorisants et protecteurs :**

L'environnement et l'alimentation jouent un rôle important. les études d'incidence, des populations migrantes, de cas témoins et de cohortes suggèrent un rôle important de l'alimentation dans la génèse des CCR et en particulier un apport excessif de calories (aliments riches en farine, sucre et en graisses) semble favorisant alors que la consommation de fruits crus, de légumes verts, de fibres alimentaires, et de poisson ainsi qu'une activité physique importante semblent avoir un rôle protecteur et expliquent les recommandations actuelles d'augmenter la consommation de légumes, de diminuer l'apport calorique total et d'augmenter l'activité physique des personnes sédentaires.

L'aspirine et des AINS (par inhibition de COX2) auraient un rôle protecteur en cas de prise prolongée, à faible dose, mais avec des risques mal évalués et sans preuve absolue d'efficacité. Il est donc recommandé d'attendre les résultats des études randomisées en cours et ne pas conseiller, pour l'instant, la prise d'aspirine pour prévenir les CCR.

#### **Les maladies prédisposantes :**

-**Les polypes adénomateux :** ils représentent la lésion prénéoplasique de 80% des cas de CCR. Ces polypes adénomateux sont des tumeurs épithéliales bénignes qui se développent en 3 étapes : la genèse, la croissance, la transformation maligne. Un tiers de la population est porteur d'adénome à l'âge de 65 ans mais seuls les gros adénomes sont vraiment à risque de dégénérescence. Ainsi sur 1000 adénomes, 100 atteindront la taille de 1 cm et 25 deviendront des cancers dans un délai de 10 à 20 ans. Le risque de transformation d'un polyte dépend de sa taille (seuls 0,3% des adénomes de petite taille se transforment en cancer), et de son histologie (des foyer cancéreux n'existent que dans 1,3% des adénomes tubuleux, comparé à 11,6% des adénomes villosus et 14,4% des adénomes tubulo-villosus). Il est démontré que la polypectomie endoscopique diminue la mortalité et l'incidence des CCR et justifie une surveillance coloscopique en raison d'un risque de récidive à 3 ans des adénomes de plus de 1cm d'environ 3%. Les antécédents personnels de gros adénome ou de CCR augmentent le risque de CCR d'un facteur 2 à 3.

-**Les colites inflammatoires** favorisent l'émergence de CCR en particulier la RCH (rectocolite hémorragique) et la maladie de Crohn colique, surtout en cas de pancolite, évoluant depuis plus de 15 ans

## **II- BILAN DIAGNOSTIQUE ET EXAMEN PATHOLOGIQUE**

-**les symptômes révélateurs de CCR ne sont pas spécifiques.** Ce diagnostic doit être évoqué, surtout après l'âge de 50 ans, devant tout saignement digestif bas (rectorragies, trace de sang dans les selles... trop souvent mis sur le compte d'hémorroïdes !), toute anémie hyposidérémique inexpliquée (après une fibroscopie oeso-gastro-duodénale), toute modification récente du transit intestinal, de douleurs abdominales coliques, une occlusion même résolutive, la découverte d'une masse en particulier dans la fosse iliaque droite ou le flanc gauche etc...

*Le bilan diagnostique et préthérapeutique* doit comporter en particulier un interrogatoire à la recherche d'antécédents personnels et familiaux de CCR, un examen clinique complet avec palpation de l'abdomen (masse ? hépatomégalie ? ascite ? nodule ombilical suspect ?) des aires ganglionnaires (sus-claviculaires++), et des touchers pelviens (TV et surtout TR fait dans de bonnes conditions +++).

*La coloscopie*, qui doit être complète, permet seule d'affirmer le diagnostic, de faire des biopsies de toute lésion suspecte, de rechercher des polypes associés (5% à 20% des cas) et leur traitement par exérèse endoscopique. En cas de sténose infranchissable lors de l'examen initial elle doit être programmée en post-opératoire (dans les 3 à 6 mois suivant l'intervention).

*Le lavement opaque* (opacification radiologique) est indiquée surtout en cas d'occlusion ou de coloscopie incomplète pour des raisons techniques.

Les autres examens complètent le bilan initial en recherchant des métastases à distance :

- L'échographie abdominale a une sensibilité de 80-90% pour la détection des métastases hépatiques de plus de 15 mm de diamètre mais ne permet pas d'éliminer les petites lésions.

- La *radiographie pulmonaire* élimine la présence de métastases volumineuses et/ou d'épanchement.
- La *tomodensitométrie* (TDM) abdominale (ou thoraco-abdominal) spiralée et avec contraste est plus sensible pour la détection des petites métastases hépatiques que l'échographie et est l'examen recommandé à chaque fois qu'un bilan précis d'extension est indispensable en particulier si l'on suspecte l'existence de métastases (grosse lésion, taux d'ACE élevé, absence à l'échographie...) ou en cas de complication révélatrice.
- L'imagerie par *résonnance magnétique* (IRM) est actuellement un examen de seconde intention pour explorer le foie dans les cancers du colon. Par contre elle est indiquée systématiquement dans les cancers du rectum volumineux car c'est le seul examen permettant de visualiser le mésorectum (extension locale +++) et donc d'aider à définir la stratégie la plus adaptée.
- L'*échoendorectale* est indiquée dans les tumeurs du bas rectum surtout lorsqu'elles semblent peu infiltrantes et que peut se discuter un traitement local.
- Le *PET-scan si possible couplé à la TDM* utilise le 18-FDG et n'a pas d'indication clairement établie dans le bilan initial en dehors des cas où l'on soupçonne des métastases à distance ou il peut aider à faire l'inventaire des lésions avant de prendre une décision.
- Le *dosage des ACE* n'est pas systématique, cependant c'est un facteur de mauvais pronostic reconnu lorsqu'il est élevé mais il n'a pas démontré son intérêt dans la mesure ou son taux n'entraîne que rarement une modification de l'attitude thérapeutique.

#### *L'examen anatomopathologique :*

- La très grande majorité des CCR sont des adénocarcinomes lieberkühnien classés selon leur différenciation en bien, moyennement ou peu différenciés.
- Ils sont classés après analyse de la pièce opératoire en stades histopronostic en fonction de leur extension en profondeur et l'existence de métastases ganglionnaires. *La classification qui doit être utilisée est la classification TNM de l'UICC de 2003 qui est recommandée mais la classification de Dukes modifiée par Astler et Coller reste utilisée.*
- Le pronostic dépend de très nombreux facteurs mais est surtout dépendant de l'existence d'un envahissement ganglionnaire. En cas d'envahissement ganglionnaire on distingue les envahissements modérés (1 à 3 GG dit N1 correspondant au stade IIIA) et les envahissement importants ( $\geq 4$  GG envahis dit N2 correspondant au stade IIIB) dont les pronostics sont très différents. Par ailleurs le nombre de ganglions analysés a un impact pronostique prouvé (plus le nombre de ganglions à analyser est élevé, meilleur est l'espérance de vie) et actuellement l'UICC recommande l'analyse d'un minimum de 12 ganglions qui est la norme minimale internationale.
- Sont également prouvés comme étant de mauvais pronostic la faible différenciation cellulaire, l'existence de complications révélatrices (occlusion, perforation) et la présence de certains marqueurs biologiques dont la valeur reste mal établie. Parmi ces marqueurs biologiques on peut citer l'existence d'une mutation du gène suppresseur de tumeur p53 ; l'hyperexpression de la thymidylate-synthétase ; la perte d'expression du gène DCC, la perte du bras long du chromosome 18 (18q) ; la mutation de l'oncogène Ki-ras ; et la stabilité des locus microsatellites (MSS) etc... La connaissance de ces facteurs moléculaires n'est cependant pas encore suffisante pour guider la conduite thérapeutique mais cela pourrait changer très bientôt et leur étude prospective est indispensable en parallèle aux protocoles de recherche thérapeutique en cours, de même que les techniques de micro-arrays qui permettent d'étudier simultanément des milliers de gènes permettront peut-être de mieux séparer les tumeurs selon leur pronostic en fonction de leur caractéristiques moléculaires.
- La recherche d'un phénotype RER positif (10 à 12% des cas, surtout des CC droits) par caractérisation de l'expression des gènes hMSH2, hMLH1 et hMSH6 est maintenant possible par immuno-histochimie. Son intérêt est probable mais doit être confirmé par les études prospectives en cours.

### **III- TRAITEMENT ET EVOLUTION DES CANCERS COLO-RECTAUX**

#### **1)- TRAITEMENT DES TUMEURS PRIMITIVES :**

**L'exérèse chirurgicale** est le traitement principal, elle doit respecter les règles de la chirurgie carcinologique : exérèse de la tumeur avec le minimum de manipulation, exérèse du méso en regard et des ganglions drainant la tumeur, la section doit passer au large de la tumeur.

**Les traitements adjutants** varient selon les types et stades des tumeurs:

Dans les **cancers du colon**, après la chirurgie initiale complète :

- Dans les **stade III** (envahissement ganglionnaire), un traitement adjvant est indiqué :
  - La *chimiothérapie systémique* diminue le risque relatif de mortalité d'environ 30% (gain absolu d'environ 12%). Elle utilise actuellement une combinaison 5FU-acide folinique-Oxaliplatine (FOLFOX 4) pendant 6 mois qui améliore significativement la survie sans récidive à 3 ans (de Gramont A et al. ASCO 2003, T André et al N Engl J Med 2004) qui est indiquée en particulier dans les formes à risque de élevés récidives (T3-4, N1 ou Tx,N2). L'association de 5FU - acide folinique administrée 48 heures toutes les 2 semaines (protocole LV5FU2) ou la prise orale de capécitabine (précurseur du 5FU) 2 semaines sur 3 est une alternative pour les patients agés ou les patients ayant des contre-indications à l'utilisation de l'oxaliplatine.
  - Les *chimiothérapies locales* par voie intra-portale en post-opératoire immédiat n'ont pas démontrée leur efficacité et sont abandonnées.

- L'*immunothérapie* adjuvante a été décevante avec le BCG, le lévamisole, et l'interféron gamma. Les études avec l'anticorps monoclonal, le 17-1A injecté en post-opératoire, ont données des résultats contradictoires. Les études de vaccination antitumorale ont donné des résultats encourageants en terme de survie sans récidive au prix d'une technique complexe mais reste du domaine expérimental comme les autres techniques en cours de développement et qui utilisent en particulier des techniques de mobilisation et de stimulation des cellules dendritiques

- Dans les **cancers du colon de stade II** de l'UICC (stade B de Dukes), dans les recommandations de la conférence de consensus de 1998 sur les cancers du colon il n'était pas recommandé de prescrire de traitement adjuvant hors essai thérapeutique. Cependant en cas tumeurs de stade II de mauvais pronostic (pT4N0 ou de tumeur révélée par une complication digestive ou lorsque moins de 12 ganglions ont été analysés, en l'absence de contre-indication, la prescription d'une chimiothérapie adjuvante est une option car plusieurs études sont en faveur d'un bénéfice, certes minime (2 à 4% de bénéfice de survie sans récidive à 3 ans), mais non nul (étude IMPACT B2, JCO 1999 ; 17 : 1356-63 et QUASAR utilisant une association FU-FOL, Gray et al ASCO 2004 ; 24 # 3501 et étude MOSAIC utilisant le FOLFOX4, Hikisch et al ASCO 2004 ; 24 # 3619). Un essai en cours teste spécifiquement l'intérêt d'une chimiothérapie associant 5FU/AF et CPT11 pour les stade II (PETACC 4) comparé à une chirurgie seule.

*Dans tous les cas la tolérance de la chimiothérapie doit faire l'objet d'un compte-rendu. Le schéma d'administration, les doses administrées et les dates de traitement doivent être mentionnées dans le dossier médical. La participation aux essais thérapeutiques est vivement recommandée.*

Dans les **cancers du rectum**, les traitements adjuvants sont discutés avant et/ou après la chirurgie :

En cas de tumeur infiltrante T3 (ou gros T2) une radiothérapie préopératoire est recommandée, 45 Gy en 5 semaines potentialisée par une chimiothérapie (5FU-acide folinique ; JF Bosset ASCO 2005 et JP Gérard ASCO 2005) ou 25 Gy en 5 jours consécutifs. Elle diminue par deux les risques de récidive, même lorsque sont employées les techniques d'exérèse du mésorectum. En cas de tumeur infiltrante T4 (extension à la graisse périrectale ou aux organes pelviens en IRM), surtout si elle est fixée, la prescription d'une association radiothérapie + chimiothérapie (5FU acide folinique +/- oxaliplatin) préopératoire est indiquée pour augmenter le taux de réponse tumorale (downstaging), la résécabilité et diminuer les risques de récidive locale. Les associations radio-chimio préopératoire sont plus efficaces que les post-opératoires (Sauer et al 2004)

En cas de tumeur peu infiltrante (T1, petit T2 à l'examen clinique, l'IRM et l'échoendoscopie) la chirurgie peut-être réalisée d'emblée avec discussion en post-opératoire d'une administration d'une chimiothérapie (5FU – Ac Folinique) suivie d'une radiothérapie potentialisée par une perfusion continue de 5FU à faible dose en cas d'envahissement ganglionnaire à l'examen histologique. Les polychimiothérapies adjuvantes ont été peu évaluées dans ces tumeurs, un essai (R98) teste actuellement l'intérêt du protocole FOLFIRI en cas de tumeurs de mauvais pronostic.

## 2) RECIDIVES ET SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT INITIAL

Après exérèse complète le risque de reprise évolutive (récidives locales et/ou métastases) dépend du siège et du stade de la tumeur primitive , il est selon les stades UICC:

- pour les stades I de 10% environ
- pour les stades II de 15 à 30%
- pour les stades III de 20 à 60%

Les métastases viscérales sont plus fréquentes que les récidives locales ; 70-80% des récidives surviennent dans les 2 ans et 90% dans les 3 ans

La surveillance a pour but de détecter et traiter d'une part les polypes et cancers colorectaux secondaires et d'autre part de permettre un traitement efficace des métastases. Seuls les patients à risque de récidive élevé (stade II et surtout III) et susceptibles de supporter d'éventuels traitements, doivent faire l'objet d'une surveillance des sites préférentiels de métastases.

-Moyens de surveillance:

- l'examen clinique régulier (TR, examen des aires ganglionnaires) est primordial +++ ;
- le dosage des ACE a un intérêt non prouvé dans les études randomisées (élévation dans 75 à 85% des récidives mais 15% de « fausses élévations »).
- le bilan biologique hépatique n'a pas d'intérêt prouvé ;
- les examens d'imagerie abdominale comme l'échographie abdominale ou la TDM spiralée avec contraste sont utiles pour détecter précocement les métastases hépatiques éventuellement résécables.
- L'IRM avec contraste n'est demandée qu'en cas de doute sur la TDM ou de suspicion de récidive pelvienne.
- la radio de thorax tous les 6 mois ou annuelle permet de détecter les métastases pulmonaires qui sont plus rares que les métastases hépatiques en cas de cancer du colon, mais sont plus fréquentes en cas de cancers infiltrants du rectum (la TDM du thorax est alors indiquée, car c'est un examen précis et très supérieur à la radio de thorax simple).
- la coloscopie de surveillance est obligatoire. Après une coloscopie complète normale, elle doit être répétée à 3 ans puis tous les 3 à 5 ans pour détecter les adénomes et les enlever (taux : 3-5% par an) et les cancers métachrones (taux 3% à 20 ans).

*Recommandation : surveiller uniquement sujets à risque susceptibles de supporter une éventuelle réintervention.*

- Examen clinique tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans*
- échographie abdominale (ou TDM abdominale avec contraste) tous les 3 à 6 mois pendant 3 ans puis annuelle pendant 2 ans.*
- radio de thorax annuelle (ou TDM) pendant 5 ans.*
- coloscopie à 3 ans (après un examen initial bien fait) puis tous les 5 ans si elle est normale.*

### 3) TRAITEMENT DES METASTASES ET DES RECIDIVES LOCALES

Le pronostic des patients ayant des métastases de cancers colorectaux est mauvais,

-en l'absence de traitement la médiane de survie des patients est comprise entre 6 et 12 mois en fonction de l'état général, l'extension tumorale, la taille de la tumeur et le taux des phosphatases alcalines, des LDH et des ACE qui sont les principaux facteurs pronostiques.

-des progrès récents ont changé ce pronostic: il existe des possibilités d'exérèses chirurgicales en cas de métastases isolées dans 10 à 15% des cas ; les chimiothérapies actuelles sont efficaces en première et en deuxième ligne. Elles augmentent la survie et le confort, et, en cas de régression tumorale (réponse) elles permettent parfois de faire secondairement une exérèse de métastases initialement non résécables.

#### La chirurgie :

- Les **exérèses de métastases hépatiques** permettent, lorsqu'elles sont complètes, d'observer entre 25 et 40% de survie à 5 ans. Elles s'adressent aux patients n'ayant qu'un faible nombre métastases hépatiques isolées et jugées résécables par les chirurgiens après un angio-scanner spiralé minutieux qui reste le principal examen utilisé pour juger de la résecabilité (marge de résection saine).
- Les **exérèses des métastases pulmonaires** doivent être envisagées si celles-ci sont isolées ou peu nombreuses et s'il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire médiastinal. Les résultats sont du même ordre que ceux obtenus pour les métastases hépatiques. L'exérèse des autres types de métastases sont plus rarement envisageables (ganglions intra-abdominaux, métastases ovariennes, métastases cérébrales et métastases surrénales) et leur résultats sont assez décevants. Pour les carcinoses péritonéales, quelques études d'exérèse chirurgicale, complétée par une chimiothérapie IV associée à une chimiothérapie intra-péritonéale précoce ont donné des résultats encourageants et un essai randomisé à démontré le bénéfice de cette approche thérapeutique agressive en terme de survie globale significativement augmentée au prix d'une morbidité importante.

**La chimiothérapie systémique** est un traitement palliatif efficace des métastases non résécables. Dans certains cas (10%) elle entraîne une réduction du volume tumoral des métastases qui permet d'envisager ou facilite les résections secondaires de métastases initialement considérées comme non résécables.

Le **5-FU** a été le seul produit un peu efficace pendant 40 ans. Ses meilleures modalités d'utilisation sont sa combinaison avec l'Acide Folinique et/ou son administration par *perfusions continues* sur des périodes de 24 à 48h toutes les semaines ou toutes les deux semaines (le protocole LV5FU2, protocole AIO...). Le 5FU peut également être administré en perfusions prolongées pendant plusieurs mois à faibles doses. Ces modalités d'administration permettent un petit bénéfice de la survie sans progression tumorale et dans quelques études et une méta-analyse de la survie brute. L'avantage du 5-FU est d'être un produit peu onéreux et relativement bien supporté, en dehors des quelques patients qui ont un déficit partiel en DPD (<1%), son principal inconvénient, en dehors d'une efficacité limité, est de nécessiter des perfusions prolongée dont le coût et la morbidité sont relativement importants (journées d'hospitalisation, arrêts de travail, thrombose de cathéter...).

Certains produits ont des mécanismes d'action proches de l'association 5-FU + Acide Folinique comme les *inhibiteurs spécifiques de la thymidilate synthétase* (Raltitrexed® etc...) ou surtout sont des *précurseurs oraux du 5-FU* (Capécitabine et UFT) qui sont utilisables per os et qui peuvent remplacer les associations 5FU-ac folinique ; ces précurseurs oraux du 5FU, en particulier la capécitabine, ont l'avantage d'une administration orale et d'une plus grande tolérance pour une efficacité équivalente.

Actuellement les polychimiothérapies ont démontré leur efficacité et sont devenues les protocoles de première ligne de traitement. Elles utilisent des produits qui ont des mécanismes d'action différents de celui du 5-FU en particulier l'**Irinotécan** qui est un inhibiteur de topo-isomérase I (Irinotécan ou CPT11 commercialisé sous le nom de CAMPTO®), et qui combiné au 5FU couplé à l'acide folinique est actif en première et deuxième ligne des cancers du colon (en terme de réponse et de survie sans récidive de survie globale comparé au 5FU couplé à l'acide folinique : protocoles FOLFIRI, IFL... ) et l'**Oxaliplatin** (Eloxatin®) qui a un spectre d'activité et de toxicité différent de celui du CDDP et a montré en combinaison avec le 5-FU en perfusion continue couplé à l'acide folinique une activité significative sur la survie sans progression et les taux de réponse en première ligne comparé au 5FU couplé à l'acide folinique (FOLFOX4, FUFOX). Le protocole FOLFOX4 est supérieur à la combinaison IFL (Irinotécan + 5FU bolus – acide folinique) (Goldberg R et al ASCO 2003 et JCO 2004) mais non au protocole FOLFIRI. Il n'y a en effet pas de différence d'efficacité entre les protocoles FOLFOX6 et FOLFIRI en terme de réponse, de survie sans progression et de survie brute dans l'étude du GERCOR (Tournigand et al J Clin Oncol 2004) et deux autres études ont confirmé cette égalité d'efficacité...mais pas de toxicité qui sont très différentes.

La chimiothérapie a démontré son efficacité dans cas de métastases. Elle prolonge l'existence des patients et améliore leur qualité de vie, y compris pour les sujets agés. Elles permettent d'obtenir des survies médianes qui dépassent maintenant

les 20 mois dans les études les plus récentes. Chez les patients non symptomatiques il a été montré qu'un début précoce de la chimiothérapie permettait de retarder l'apparition des symptômes (Glimelius et al).

L'apparition de nouveaux produits et la meilleure connaissance de leurs conditions optimales d'utilisation, en particulier avec l'utilisation des nouveaux marqueurs moléculaires, ont enrichi nos possibilités de prise en charge de nos patients avec des traitements efficaces non seulement en première ligne mais également en seconde et troisième ligne. Les polychimiothérapies qui sont actuellement souvent utilisées dès la première ligne thérapeutique favorisent l'obtention d'un contrôle rapide (taux de réponse proche de 50%) de la progression tumorale et favorisent les possibilités d'exérèse chirurgicale secondaire. La discussion pluridisciplinaire à tous les stades de la prise en charge de ces patients permet seule d'adapter au mieux les indications des différents traitements.

**Les biothérapies** dirigées contre les facteurs angiogéniques, les facteurs de croissance, leurs récepteurs ou les mécanismes de transduction des signaux de prolifération ont démontré leur efficacité ces deux dernières années mais continuent de faire l'objet de très nombreuses études. Les premiers résultats obtenus avec les molécules dirigées contre le VEGF et les récepteurs de l'EGF sont très positifs.

- Un anticorps anti-VEGF, le Bevacizumab (AVASTIN), a démontré son efficacité combiné au protocole IFL en première ligne comparé au protocole IFL + placebo avec une augmentation très significative de la survie globale (20,3 mois vs 15,6 mois ; Hurwitz H et al, proc ASCO 2003 # 3646 et N Engl J Med 2004) ; la combinaison FU-Fol + Bevacizumab (AVASTIN) a également montré sa supériorité par rapport à l'association FU-Fol (Kabbinavar et al. ASCO 2004, JCO 2005). Le Bevacizumab est autorisé en première ligne thérapeutique couplé aux protocoles utilisant une association 5FU/AF et Irinotecan et 5FU/AF. Il entraîne des complications sévères dans environ 10 à 20% des cas : HTA sévère (# 10%) et de façon plus rare des perforations, des embolies artérielles et des hémorragies.
- Un anticorps anti récepteur de l'EGF, le Cétuximab (ERBITUX), a démontré son efficacité en combinaison avec le CPT 11 chez des patients lourdement prétraités comparé au cétuximab seul avec une augmentation significative de la survie sans progression (4,1 mois vs 1,5 mois ; p=0,0001) et du taux de réponse (22,9% vs 10,8% ; p=0,0074) sans différence de survie globale (8,6 vs 6,9 mois) (Cunningham D et al proc ASCO 2003 # 1012 et NEJM 2004). Utilisé en première ligne combiné au protocoles FOLFOX et FOLFIRI il a donné des résultats très encourageants et est actuellement testé en phase III. D'autre anti-EGFR sont actuellement à l'étude (Tarceva, ABX-EGF etc...) et dans un futur proche nos possibilités de traitement devraient être considérablement étendues grâce aux multiples combinaisons avec la chimiothérapie que vont permettre ces nouveaux produits... Des essais sont en cours pour tester ces anticorps avec d'autres associations. De nombreux autres produits dirigés contre de nouvelles cibles thérapeutiques sont actuellement évalués et il est probable que leur efficacité modifiera la prise en charge de nos patients à moyen terme.

## CONCLUSION

Les cancers du colon et du rectum sont fréquents et impliquent une politique de dépistage de masse dans les années à venir et un dépistage par coloscopie des sujets à risque élevé.

Son traitement doit être multidisciplinaire, et à côté de la chirurgie (traitement standard) la chimiothérapie a maintenant une place de plus en plus importante. Le développement des biothérapies est en train de modifier le traitement des CCR et posera de nombreux problèmes d'évaluation et de coût...

## Références :

- Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Conférence de consensus Paris – 29 et 30 janvier 1998. Textes des experts et du groupe bibliographique. Conclusions et recommandations du jury. Gastroenterol Clin Biol 1998, 22, # 3bis, S3-S295.
- Prise en charge thérapeutique des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux. Recommandations pour la pratique clinique. Gastroenterol Clin Biol (Hors Série II) 2003, 27 : B7-B104.