

Surveillance des cancers colorectaux opérés à visée curative

Objectifs pédagogiques

- Connaître les outils et modalités de surveillance;
- Connaître le niveau de preuve d'une surveillance intensive.

Introduction

Le cancer colorectal, par sa fréquence et sa gravité, représente un grave problème de santé publique. En France, il se situe au premier rang des cancers digestifs. On estime à 36 500 le nombre de nouveaux cas par an et à 200 000 le nombre de cas prévalents. Son incidence a augmenté d'un peu plus de 50% ces 20 dernières années (24 000 nouveaux cas annuels en 1980, 36 600 en 2000). En revanche, durant cette même période, le nombre de décès est resté stable (16 000 décès en 2000), ce qui atteste de progrès thérapeutiques majeurs, aussi bien dans les cancers du côlon [1] que dans les cancers du rectum [2].

Histoire naturelle

On estime actuellement que près de 75% des patients peuvent avoir une résection chirurgicale à visée curative [3]. Parmi ces patients, malgré les progrès des traitements adjuvants, près de 30% des stades II et

plus de 55% des stades III présenteront une récurrence locorégionale ou à distance ou un cancer métachrone dans les 5 ans suivant la prise en charge initiale [4]. Ce risque élevé de rechute pose la question de la surveillance postopératoire afin d'améliorer la survie par une détection plus précoce des récidives et des cancers métachrones à un stade curable. Dans près de 80% des cas, cette récurrence est diagnostiquée dans les trois premières années, et sa survenue est d'autant plus précoce que le stade initial était avancé [4].

Recherche de lésions métachrones

L'incidence annuelle des adénomes est comprise entre 3 et 5%, et le risque cumulé de cancer métachrone est de 2% à 5 ans et 7% à 20 ans. Les récidives endoluminales et les cancers métachrones sont rares : une surveillance endoscopique intensive est inutile [4, 5] (Tableau I). Le thesaurus national des bonnes pratiques en cancérologie digestive (TNCD) [6] recommande de réaliser une coloscopie dans les 6 mois postopératoires si elle était incomplète ou de mauvaise qualité avant l'intervention. Si cet examen a été complet et de bonne qualité en pré



C. LEPAGE,
Laetitia DAHAN,
L. BEDENNE, J.F. SEITZ
(Dijon, Marseille)

ou postopératoire, il sera refait à 3 ans puis tous les 5 ans s'il est normal. Après exérèse complète de ≥ 3 adénomes ou de plus d'un adénome à risque (taille > 1 cm, ou contingent villositaire, ou dysplasie de haut grade), un contrôle à 1 an sera réalisé puis à 3 ans avant d'adapter un rythme quinquennal. En cas de syndrome de Lynch associé au cancer colorectal, un contrôle s'impose tous les 2 ans.

Recherche d'une récurrence locale ou métastatique

Trois méta-analyses ont montré une amélioration de la survie avec une surveillance « plus intensive » [7-9]. Ces trois méta-analyses se recoupent puisqu'elles regroupent à chaque fois quatre des principaux essais de surveillance publiés [10-13]. Il n'est donc pas étonnant que leurs résultats soient concordants, montrant qu'une surveillance intensive est associée à une réduction significative d'environ 20% de la

Tirés à part : Côte Lepage, INSERM U 866 ; Registre Bourguignon des Cancers Digestifs ; Université de Bourgogne ; CHU Dijon ; 21079 Dijon Cedex.

TABLEAU I
TAUX CUMULÉS DE RÉCIDIVES LOCORÉGIONALES (d'après Manfredi et al. [4])

	Taux cumulé de récidives locales (%)			Taux cumulé de récidives à distance (%)		
	3 ans	5 ans	p	3 ans	5 ans	p
Extension pariétale						
T1	2,7	4,0	< 0,001	2,3	4,5	< 0,001
T2	5,9	7,3		9,2	12,2	
T3	10,8	13,9		23,2	29,4	
T4	21,5	24,2		40,2	43,3	
Extension ganglionnaire						
N0	7,3	9,1	< 0,001	12,9	16,7	< 0,001
N1	17,7	22,9		36,6	44,7	
N2	21,2	24,9		55,4	62,8	
Taille (cm)						
< 3	6,1	9,2	0,046	11,5	15,8	< 0,001
3-6	10,9	13,4		23,2	28,1	
> 6	11,3	13,6		19,3	24,3	
Aspect macroscopique						
Végétant	6,2	8,3	< 0,001	11,6	15,8	< 0,001
Ulcéré	12,2	15,1		25,6	30,9	
Localisation						
Côlon gauche	9,1	12,0	< 0,001	21,4	27,0	0,108
Côlon droit	7,8	9,8		19,5	22,9	
Jonction recto-sigmoïde	16,7	19,2		21,4	26,9	

mortalité et à un diagnostic de récidive avancé sans différence sur le nombre absolu de rechute toutefois, comme souligné dans l'étude néozélandaise [8].

«Quels examens faut-il faire?»

Il n'y a pas de réponse validée. L'hétérogénéité de ces études ne permet pas de définir quels examens doivent être faits et à quel rythme. Il semble que la détection plus précoce des récidives et la possibilité d'une résection chirurgicale, amélioreraient la survie. Le scanner est plus sensible que l'échographie pour la détection des métastases hépatiques asymptomatiques (0,67 *versus* 0,43) [14], mais l'intérêt d'une telle stratégie n'est pas connu. Quant à la radiographie pulmonaire, elle ne permettrait finalement de diagnostiquer que peu de métastases pulmonaires à un stade curable (22 métastases pulmonaires résécables sur une cohorte de 1247 patients) [15]. Le scanner thoracique présente une

sensibilité, d'environ 70%, plus importante que la radiographie pulmonaire [16]; cependant il n'existe aucune preuve publiée de l'intérêt de l'avance au diagnostic qu'il fournit. Ainsi, dans les recommandations de l'ASCO, le scanner thoracique a été choisi pour la surveillance sur avis d'expert uniquement parce que le scanner abdominal avait été retenu pour la surveillance hépatique. Enfin, il faut garder à l'esprit que le scanner est un examen irradiant, et que les doses conduisant à une augmentation du risque de cancer radio induit sont atteintes dès le troisième examen [17]. Il n'existe aucune donnée validant le TEP scanner dans cette indication.

Le dosage de l'ACE

Lui aussi est mal évalué. En 1998, lors de la conférence de consensus de Paris [18], les experts avaient décidé faute de preuves de laisser ce dosage optionnel. Dans la méta-analyse de Figueredo *et al.*, l'analyse

par sous-groupe suggère que le dosage d'ACE est associé à une réduction du taux de mortalité. Cependant, les dosages n'étaient pas effectués de manière identique dans les différents essais (même rythme dans les 2 bras dans 3 études, dosé ou pas dans 2 essais, dosé à un rythme différent avec d'autres examens dans la dernière). On ne peut donc pas analyser une différence; c'est une faute majeure dans l'interprétation de cette méta-analyse. L'étude de Northover *et al.* [19] n'a pas montré de bénéfice d'un suivi intensif de l'ACE en terme de survie. Une étude plus récente suggère une utilité potentielle pour 7,5% des patients [20]. Les recommandations concernant l'ACE sont ainsi très disparates. Ce dosage reste optionnel pour le TNCD [6], tandis qu'il est recommandé tous les 3 mois pendant au moins 3 ans pour l'American Society of Clinical Oncology en 2005 [21].

Schémas de surveillance : recommandations des sociétés savantes

Chacune des recommandations publiées par les différentes sociétés savantes est fondée sur les quelques études randomisées publiées et, du fait des discordances, surtout sur les avis d'experts. Très différentes d'une société à l'autre jusqu'en 2005, les recommandations actualisées à partir des plus récentes publications ont tendance à s'harmoniser. Il persiste des différences en particulier sur le choix de la technique d'imagerie hépatique (Tableau II). Les recommandations du TNCD restent fondées sur la conférence de consensus de 1998 [18].

Que font les praticiens au quotidien ?

Les résultats d'une enquête [22] de pratiques publiée en 2005 portant sur 409 cancers colorectaux stade I-

TABLEAU II
LES RECOMMANDATIONS DES SOCIÉTÉS SAVANTES DEPUIS 2005

Examen	Thesaurus national en cancérologie digestive	American Society of Clinical Oncology 2005
Clinique	Tous les 3 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2 ans	Tous les 3 à 6 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2 ans
ACE	Optionnel	Tous les 3 mois/au moins 3 ans
RP	Annuel pendant 5 ans	Non recommandé
Echographie abdominale	Tous les 3 à 6 mois/3 ans puis tous les 6 mois/2 ans	Non proposée
TDM Thoraco Abdominal	Si doute ou symptômes	Annuel (+pelvis si cancer rectal)
Coloscopie	A 3 ans puis tous les 5 ans*	A 3 ans puis tous les 5 ans Rectosigmoïdoscopie tous les 6 mois/5 ans si cancer rectal
TEP scanner	En cas de doute sur l'existence d'une récurrence	

* sauf anomalies ou plus de 3 adénomes dont 1 > 1 cm ou contingent villositaire, ou dysplasie de haut grade ou carcinome *in situ*

II-III réévalués R0 en 1998, montrent que les recommandations étaient peu suivies. En effet, seuls 35% des patients avaient un examen clinique régulier, 65% une échographie abdominale, 52% une radiographie thoracique et 20% une coloscopie. La surveillance avait été classée selon son accord avec les recommandations de la conférence de consensus de 1998. Elle entrait dans ce cadre dans 24% des cas, était en dessous des recommandations dans 47% des cas, et au-dessus dans 29% des cas. L'intensité de cette surveillance dépendait de l'âge, du stade tumoral, et de la réalisation d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie.

Conclusion

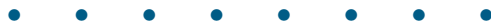
La surveillance postopératoire des cancers colorectaux opérés à visée curative reste mal codifiée en raison principalement du petit nombre d'études randomisées publiées et surtout de leur manque de puissance. Cependant, les études les plus récentes suggèrent, malgré leurs limites, un gain de survie avec une surveillance clinique associée à une

imagerie hépatique et pulmonaire et éventuellement au dosage de l'ACE. Les récurrences endoluminales et les cancers métachrones sont rares : c'est la détection des récurrences loco-régionales et des métastases, notamment hépatiques qui peut améliorer la survie

Les recommandations du thésaurus TNCD nous servent de cadre. Un seul essai est actuellement ouvert en France, comparant la surveillance traditionnelle à une surveillance par la TEP-FDG. La Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) s'apprête à lancer un essai de stratégie de surveillance. Au terme d'une double randomisation, cet essai testera d'une part l'intérêt d'une surveillance régulière de l'ACE *versus* pas de surveillance de l'ACE, et d'autre part, l'intérêt de réaliser une surveillance par échographie abdominale seulement, selon la conférence de consensus comparé à l'utilisation d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien associé à l'échographie. Cet essai devra inclure 2000 patients et il est prévu trois analyses intermédiaires (tous les 500 patients) afin de déterminer un mode optimal de surveillance. Un tel effectif est nécessaire pour lever les doutes actuels.

RÉFÉRENCES

1. Faivre-Finn C, Bouvier-Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Colon cancer in France: evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002;51:60-4.
2. Finn-Faivre C, Maurel J, Benhamiche AM, Herbert C, Mitry E, Launoy G, Faivre J. Evidence of improving survival of patients with rectal cancer in France: a population based study. *Gut* 1999;44:377-81.
3. Lepage C, Bouvier AM, Binquet C, Dancourt V, Coatmeur O, Faivre J. Are the recommendations of the French consensus conference on the management of colon cancer followed up? *Eur J Cancer Prev* 2006;15:295-300.
4. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J. Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg* 2006;93:1115-22.
5. Manfredi S, Benhamiche AM, Meny B, Cheynel N, Rat P, Faivre J. Population-based study of factors influencing occurrence and prognosis of local recurrence after surgery for rectal cancer. *Br J Surg* 2001;88:1221-7.
6. Travail collaboratif sous égide de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) dGCmeOG, de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) et la Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE). Thésaurus national de cancérologie digestive, 2007.
7. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, Zuraw L, Zwaal C. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26.
8. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002200.
9. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324:813.
10. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results



- of a prospective randomized trial. Arch Surg 1995;130:1062-7.
11. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. Dis Colon Rectum 1995;38:619-26.
 12. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: a prospective, randomized study. Dis Colon Rectum 1998;41:1127-33.
 13. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. Gastroenterology 1998;114:7-14.
 14. Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, Allen-Mersh TG. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. Dis Colon Rectum 2002;45:476-84.
 15. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, Moertel CG, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. Ann Intern Med 1998;129:27-35.
 16. Peuchot M, Libshitz HI. Pulmonary metastatic disease: radiologic-surgical correlation. Radiology 1987;164:719-22.
 17. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 2007;357:2277-84.
 18. Conférence de Consensus. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. 1998;22:S275-88.
 19. Northover J, Houghton J, Lennon T. CEA to detect recurrence of colon cancer. Jama 1994;272:31.
 20. Wichmann MW, Lau-Werner U, Muller C, Hornung HM, Stieber P, Schildberg FW. Carcinoembryonic antigen for the detection of recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. Anticancer Res 2000;20:4953-5.
 21. Desch CE, Benson AB, 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Pfister DG, Virgo KS, Petrelli NJ. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. J Clin Oncol 2005;23:8512-9.
 22. Boulin M, Lejeune C, Le Teuff G, Binquet C, Bouvier AM, Bedenne L, Bonithon-Kopp C. Patterns of surveillance practices after curative surgery for colorectal cancer in a French population. Dis Colon Rectum 2005;48:1890-9.

THESAURUS national de bonnes pratiques en cancérologie digestive 2005

- **Examen clinique:**
 - 3 mois les 2 premières années
 - puis /6 mois pendant 3 ans
- **Echo / 3 à 6 mois les 3 premières années**
- **RP annuelle pendant 5 ans**
- **Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans si normale**
 - Scanner = examen de 2^e intention
 - ACE optionnel, autres dosages biologiques n'ont pas d'intérêt
 - TEP 18 FDG si doute