

Le Cancer Colorectal

- EPIDEMIOLOGIE
- FACTEURS DE RISQUE
- DEPISTAGE
- DIAGNOSTIC
- BILAN D'EXTENSION
- FACTEURS PRONOSTIQUES
- RECIDIVES
- SURVEILLANCE
- LE DEPISTAGE DE MASSE ?

Epidémiologie

Union Européenne : Taux d'Incidence standardisé à l'Europe des Cancers les plus Fréquents - Situation en 1995

HOMMES (pour 100 000)		FEMMES (pour 100 000)	
■ Prostate	87,1	■ Sein	107
■ Poumons	66,5	■ Côlon/Rectum	37,4
■ Côlon/Rectum	62,3	■ Corps utérin	13,6
■ Pharynx-Lèvres- C. buccale	39,7	■ Col utérin	9,9
■ Vessie	26,9	■ Ovaire	9,5
■ Estomac	15,6	■ Poumons	8,9
■ Oesophage	15,1	■ Mélanome	7,7
■ Larynx	14,5	■ Estomac	6
■ Rein	12	■ Thyroïde	5,7
■ Pancréas	6,5	■ Vessie	5
■ Mélanome	6,3	■ Rein	4,7
■ Thyroïde	3,1	■ Pancréas	3,4

Incidence Estimée par Cancer en France en 1995

HOMMES (pour 100 000)		FEMMES (pour 100 000)	
■ Prostate	93,7	■ Sein	113,8
■ Poumon	66,2	■ Côlon/Rectum	51,4
■ Côlon/Rectum	64,1	■ Corps utérin	15,6
■ Pharynx-Lèvres-Cavité buccale	38,5	■ Col utérin	11
■ Vessie	27,7	■ Ovaire	10,6
■ Estomac	16,2	■ Poumon	10,5
■ Oesophage	14,8	■ Estomac	9,2
■ Larynx	14,3	■ Mélanome	8,4
■ Rein	11,7	■ Vessie	7,7
■ Leucémie	7,9	■ Leucémie	5,8
■ Pancréas	6,5	■ Rein	5,4

Mortalité par Cancer en France en 1995

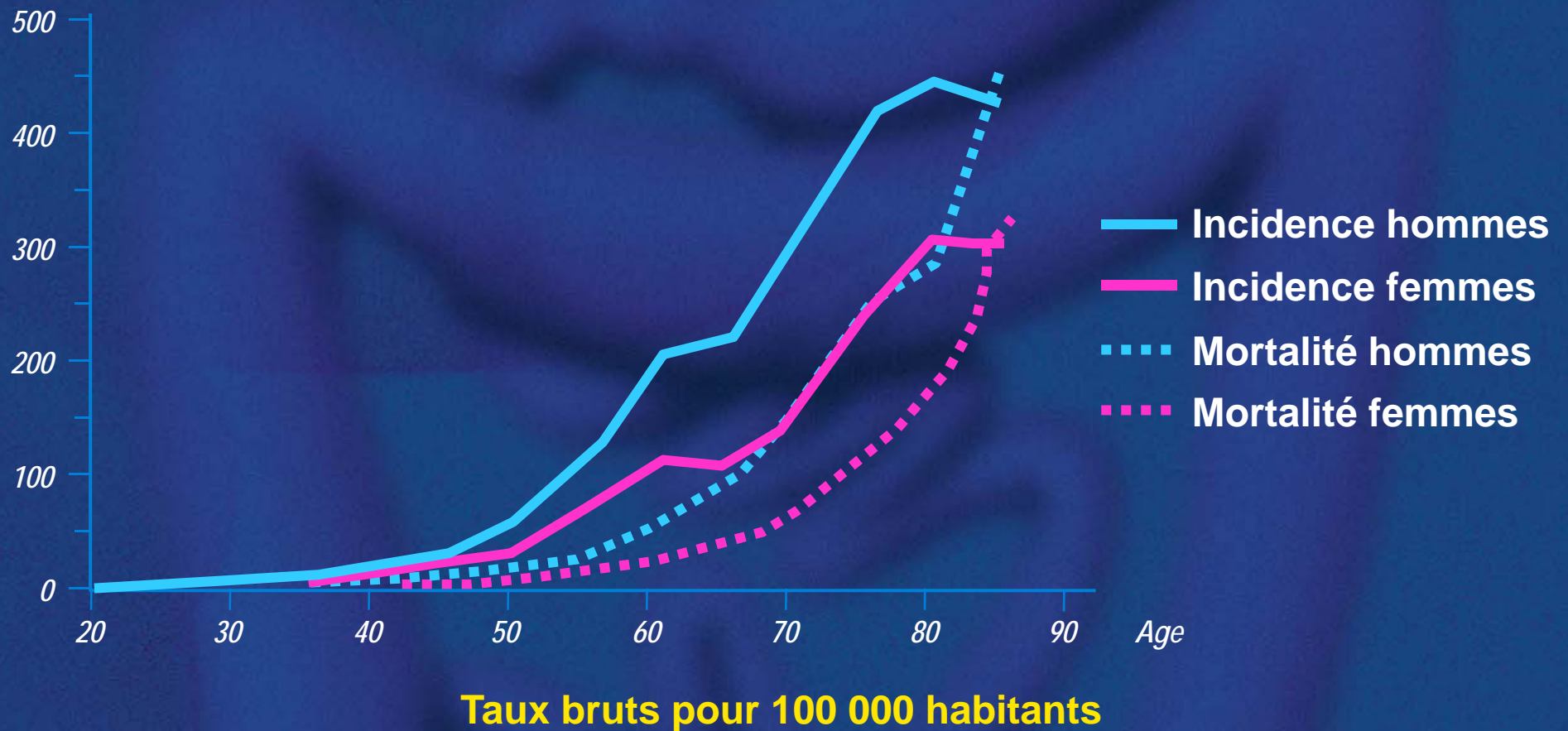
Populations tous Ages et par Sexe



Les Cancers Colorectaux en France

- Première cause de cancer, tous sexes confondus
- **33 500** nouveaux cas par an soit 15% des cancers en France
- Cancers coliques : **21 500** nouveaux cas par an
(65% des cancers colorectaux)
- Incidence en France en 1995
(taux standardisé selon la population européenne pour 100 000 habitants) :
 - ▶ Homme = 62,3
 - ▶ Femme = 37,4
- Sex ratio homme/femme : **1,7**

Evolution de l'Incidence et de la Mortalité du Cancer Colorectal en fonction de l'Age en France en 1995



Taux de Survie à 5 ans des Cancers Colorectaux tous Stades Confondus

■ Cancer du côlon ⁽¹⁾ : 42%

▶ Femmes : 46%

▶ Hommes : 38%

■ Cancer du rectum ⁽²⁾ : 35 - 40%

▶ Femmes : 41%

▶ Hommes : 36%

Facteurs de Risque

Lésions Tumorales Pré-Cancéreuses^(1, 2, 3, 4, 5)

60 à 80% des cancers du côlon se développent à partir d'une lésion pré-cancéreuse : polype ou adénome

■ HISTOLOGIE	Villeux	Risque de dégénérescence +++ (5% des cas)
	Tubulo-villeux	Risque de dégénérescence ++ (20% des cas)
	Tubuleux	Risque de dégénérescence + (75% des cas)
■ MORPHOLOGIE	Sessile ou pédiculé	Risque supérieur en cas de polype sessile
	■ TAILLE	< 1 cm
> 2 cm		RR* = 20
■ NOMBRE	Adénomes multiples	RR* = 6
■ DYSPLASIE	Bas grade	Risque de transformation (6%)
	Haut grade	Risque de transformation (35%)

* RR = Risque Relatif

1. Muto T. and al. *Cancer*, 1975; 36: 2251-2270
 3. Hoff G. and al. *Scand J. Gastroenterol.* 1986; 21: 853-862
 5. S.O.R. *Cancer du côlon*, 1995; 133-135

2. O'Brein M.J. and al. *Gastroenterology* 1990; 98: 370-379
 4. *Conf. de Consensus*, 1998; *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1998; 22/3 bis: S6

Lésions Tumoraes Pré-Cancéreuses

Risque cumulatif de dégénérescence d'un polype ≥ 1 cm ⁽¹⁾

à 5 ans		2,5%
à 10 ans		8%
à 20 ans		24%

(1) Stryker S.J. and al. Gastroenterology 1987; 93 : 1009-1013

Lésions Tumorales Pré-Cancéreuses

POLYPE SESSILE



Maladies Inflammatoires du Tube Digestif

Risque lié à l'étendue de la maladie, à son ancienneté et à l'âge au diagnostic

■ Recto-colite hémorragique :

- Pancolite : $RR^* = 14,8$
- Atteinte limitée au côlon gauche : $RR^* = 2,8$

■ Maladie de Crohn :

- Pancolite : $RR^* = 18$
- Pancolite et âge inférieur à 30 ans au diagnostic : $RR^* = 57$
- Diagnostic avant 21 ans : $RR^* = 20$
- Diagnostic avant 35 ans : $RR^* = 21$

* RR = Risque Relatif

Risque de Cancer Colorectal en fonction des Antécédents Personnels ou Familiaux

Risque Relatif

■ Apparentés 1 ^{er} degré	
• 1 parent atteint	2
• 1 parent atteint avant 45 ans	4
• 2 parents atteints	4
■ Antécédent personnel de cancer colorectal	2
■ Polypose familiale	> 90% à 75 ans si mutation
■ Syndrome HNPCC*	> 90% à 75 ans si mutation

* *Hereditary non polyposis colorectal cancer*

Facteurs de Risque Génétiques

■ Formes familiales :

▶ Polypose adénomateuse familiale ⁽¹⁾

- 1% des cancers colorectaux
- Mutation du gène APC situé sur le bras long du chromosome 5 dans 90% des cas

▶ Cancer familial sans polypose (syndromes de Lynch ou HNPCC) ⁽²⁾

- 1 à 5% des cancers colorectaux
- Mutations intéressant les gènes hMSH₂, hMLH₁, PMS₁, PMS₂

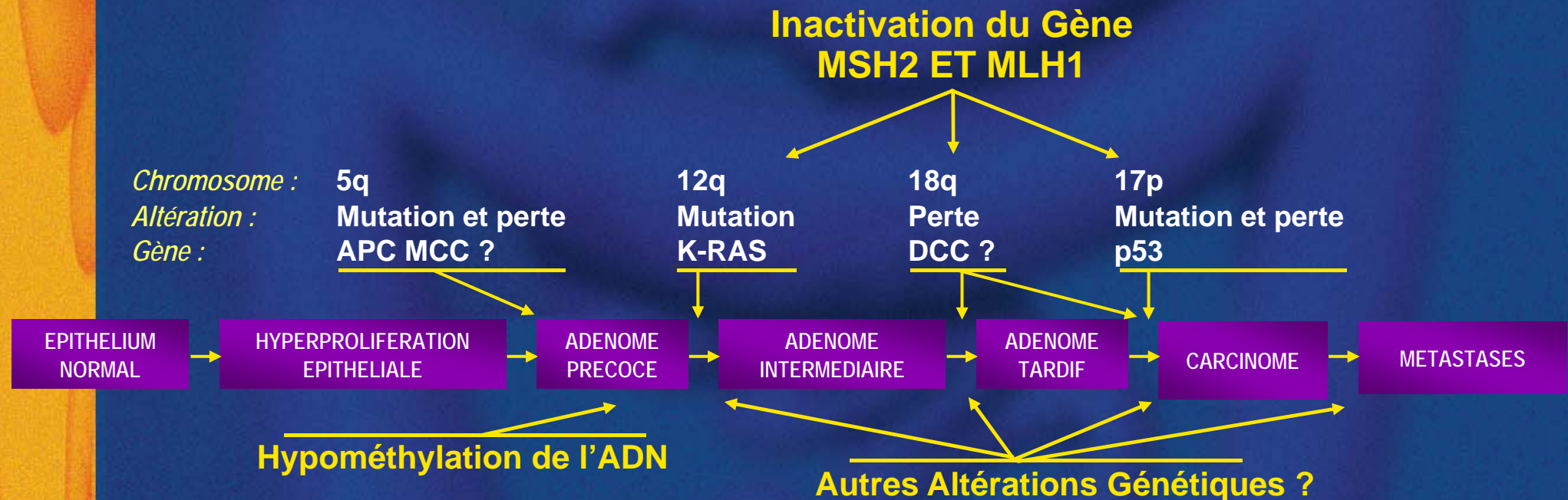
■ Formes sporadiques ⁽²⁾ :

- Antécédents de cancers familiaux chez 15 à 20% des patients
- Oncogène K-ras : mutation codon 12 ⁽³⁾
- Gènes suppresseurs :
 - DCC* → délétion chr. 18q ⁽⁴⁾
 - APC* → délétion chr. 5q ⁽³⁾
 - p53* → délétion chr. 17p ⁽⁵⁾

1. Bouché O., Faivre J. *Lettre Cancérologie, suppl. déc.* 96: 20-263. Smith A.J. et al. *Cancer Res.* 1994; 54: 5527-55305. Tominaga O. et al., *Gastro. Enterol. Clin. Biol.* 1993; 17: 187-1962. Conf. Consensus 1998. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 1998; 22/3 bis: S3-S114. Cho K.R. and al., *Genomics* 1994; 19: 525-531

Facteurs de Risque Génétiques

Tumorigenèse colorectale : un modèle génétique selon Fearon et Vogelstein⁽¹⁾



La pathogenèse du cancer colorectal est un processus à étapes multiples. Les altérations moléculaires surviennent au niveau de plusieurs proto-oncogènes et gènes suppresseurs de cancers selon une certaine chronologie.

Régime et Chimio-prévention du Cancer Colorectal

■ Régime :

- Effet protecteur des légumes ⁽¹⁾
- Effet néfaste d'un apport excessif de calories ⁽¹⁾

■ Chimio-prévention :

- Vitamines Antioxydantes: inefficaces ⁽²⁾
- L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait être efficace dans la prévention du cancer colorectal mais actuellement non recommandée car preuves insuffisantes et effets secondaires gênants ⁽³⁾

1. Conf. Consensus, 1998. Gastroentérol. Clin. Biol., 1998; 22/3 bis : S227-S280

2. Greenberg ER et al. N Engl J Med 1994 21; 331(3): 141-7

3. Eur J Cancer 1999 Jun; 35(6): 892-901

Dépistage

Dépistage des Groupes à Risque

POPULATION	FACTEURS DE RISQUE	DEPISTAGE
Risque élevé	Parent du 1 ^{er} degré ATCD d'adénome ATCD de cancer ATCD de MICI* (> 15 ans d'évolution)	Coloscopie tous les 5 ans à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge de diagnostic chez le parent atteint Coloscopie tous les 3 à 5 ans Coloscopie tous les 3 à 5 ans Coloscopie tous les 2 ans
Risque très élevé	Syndrome HNPCC** Polypose recto-colique familiale	Consultation génétique Coloscopie / 2 ans dès 25 ans Consultation génétique Rectosigmoidoscopie annuelle à partir de la puberté

* Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin - ** Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer

Dépistage de masse par Hemoccult II

Résultats des campagnes de dépistage dans 3 études contrôlées

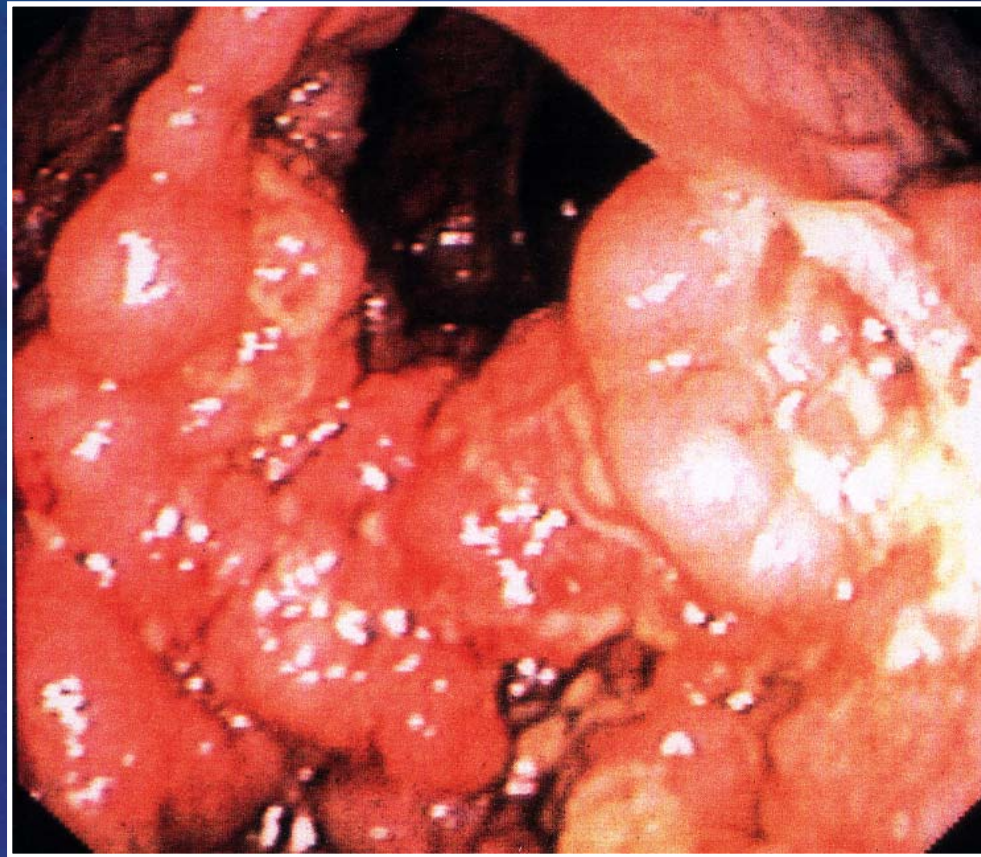
	CALVADOS (1992-1994)	NOTTINGHAM (1981-1995)	FUNEN (1985-1995)
■ Population	170 000	152 850	61 933
■ Tranche d'âge (ans)	45-74	50-74	45-75
■ Fréquence dépistage	-	/ 2 ans	/ 2 ans
■ Suivi moyen	3 ans	7-8 ans	10 ans
■ Hemoccult II +	2,8%	2050 (2,3%)	986 (1,8%)
■ Valeur prédictive positive du test	8%	11-14%	8-17%
■ Compliance 1 ^{er} examen	44%	54%	67%
■ Coloscopie	-	1 778	892
■ Taux de cancer Dukes A	51,9%	20%	22%
■ Baisse de mortalité par cancer colorectal	-	15%	18%

Diagnostic

Diagnostic Positif

	<i>Sensibilité</i>	<i>Indications et Avantages</i>
■ COLOSCOPIE	96,7%	- Examen de référence - Permet de poser un diagnostic histologique par biopsies
■ Lavement baryté en double contraste	84%	- Utile si difficulté endoscopique ou contre indication à la coloscopie

Endoscopie



La biopsie donne le diagnostic de certitude et permet d'identifier la différenciation tumorale

Bilan d'Extension

SYSTEMATIQUE

- Examen clinique complet
- Recherche d'antécédents familiaux
- Bilan biologique
(NFS + Bilan hépatique)
Dosage de l'ACE
- Colonoscopie complète
- Echographie abdominale
- Radiographie pulmonaire F + P

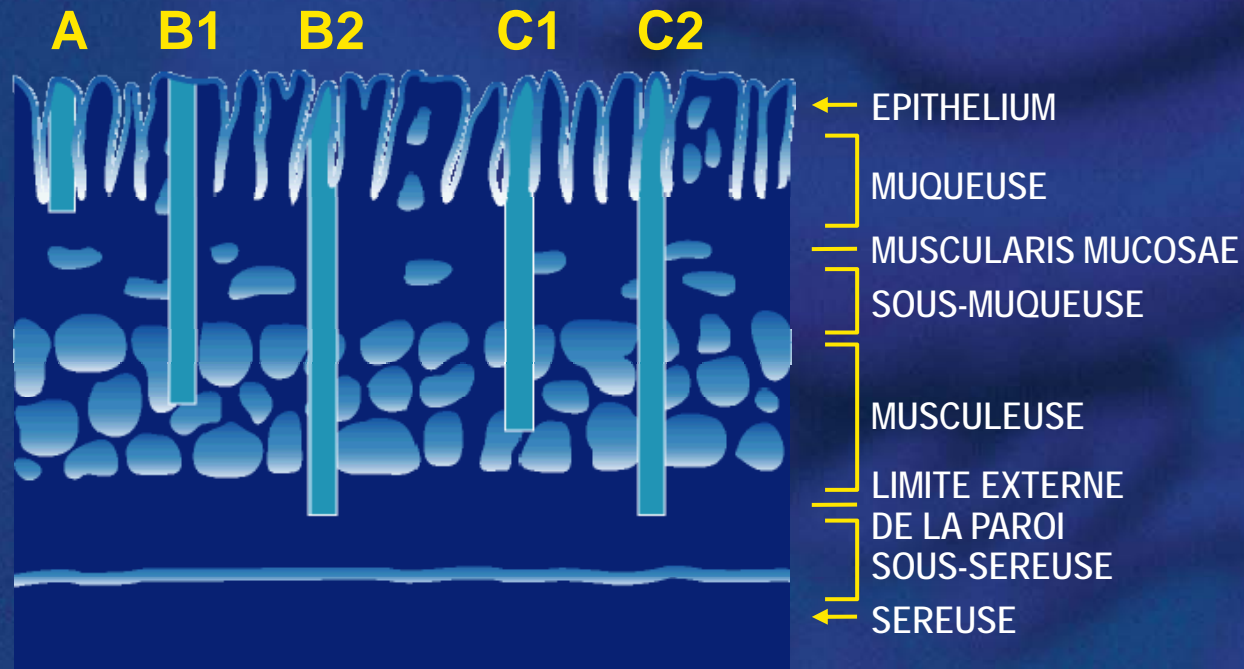
OPTION

- Echo-endoscopie rectale pour juger de l'envahissement ganglionnaire
- TDM hépatique si l'échographie n'est pas satisfaisante
- Examens complémentaires en fonction de la clinique

Sites et Fréquences des Métastases

■ Foie	▶	35%
■ Poumons	▶	19%
■ Rétropéritoine	▶	13%
■ Os	▶	4%
■ Ovaires	▶	1-2%
■ Surrénales	▶	1-2%

Facteurs Pronostiques

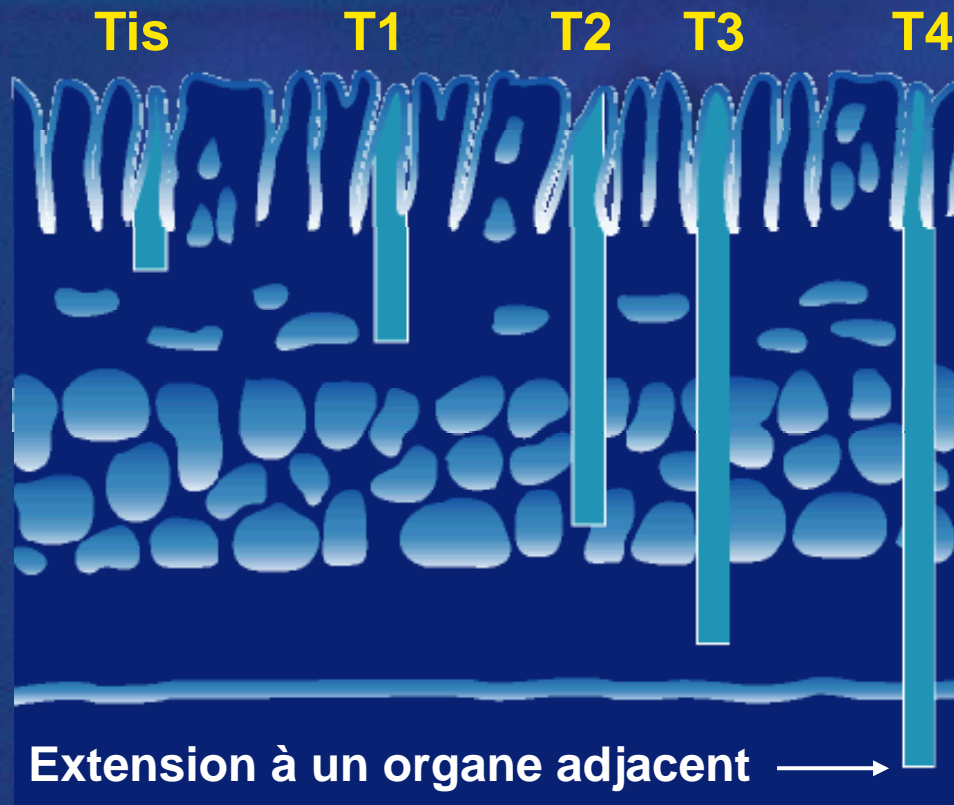
Cancer Colorectal : Classification d'Astler-Coller (Dukes modifié) ⁽¹⁾

GANGLIONS (N) + +

- A** : Atteinte muqueuse et sous-muqueuse
- B1** : Atteinte musculieuse
- B2** : Atteinte musculieuse avec atteinte sous-séreuse ou séreuse ou au-delà
- C1** : B1 avec envahissement ganglionnaire proximal
- C2** : B2 avec envahissement ganglionnaire distal
- D** : Métastases

(1) Astler V.B., Coller F.A. Ann. Surg., 1954; 139: 846-852

Cancer Colorectal : Classification TNM (1)



- T** : Tumeur primitive
- Tis** : Carcinome in situ
- T1** : Atteinte sous-muqueuse
- T2** : Atteinte musculieuse
- T3** : Atteinte sous-séreuse, séreuse ou graisse péricolique
- T4** : Atteinte cavité péritonéale à travers la séreuse ou extension par contiguïté aux organes de voisinage

Classification TNM : pénétration de la tumeur dans la paroi intestinale (T)

Correspondances entre les Classifications

STADE	TNM			ASTLER ET COLLER
0	Tis	N0	M0	A
I	T1	N0	M0	B1
	T2	N0	M0	B1
II	T3	N0	M0	B2
	T4	N0	M0	B3*
III	T1-T2	N1	M0	C1
	T3-T4	N1	M0	C2
	Tout T	N2	M0	C3**
IV	Tout T	Tout N	M1	D

* B3 (Gunderson-Sosin) : tumeur perforant le péritoine viscéral et/ou envahissant les organes de voisinage

** C3 (Gunderson-Sosin) : tumeur perforant le péritoine viscéral et/ou envahissant les organes de voisinage avec envahissement ganglionnaire

Survie à 5 ans en fonction du Stade

Stade	Survie à 5 ans (%)
■ T1, N0, M0	97
■ T2,N0,M0	90
■ T3, N0, M0	78
■ T4, N0, M0	63
■ Duke 's A	82
■ Duke 's B	73
■ T3, N0, M0	80

F

FACTEURS PRONOSTIQUES MAJEURS

- **Degré** d'envahissement transpariétal
- **Envahissement** des organes de voisinage
- **Envahissement** ganglionnaire
- **Nombre** de ganglions envahis : $N \geq 4^*$
- **Existence** de métastases
- **ACE** élevé

** Au moins 12 ganglions doivent être prélevés et examinés*

AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES DEFAVORABLES

- Révélation par un syndrome occlusif aigu
- Révélation par une perforation
- Aspect infiltrant de la tumeur
- Envahissement vasculaire veineux et lymphatique
- Engainement péri-nerveux
- Grade histologique de différenciation
- Type histologique : formes avec cellules en bagues à châton
- Nombre de ganglions prélevés < 6
- Présence d'un reliquat tumoral

Classification des Métastases Hépatiques proposée par la FFCD ⁽¹⁾

<i>Groupe</i>	<i>Indice d'activité OMS</i>	<i>Phosphatases alcalines</i>	<i>Survie à 1 an (%)</i>	<i>Survie à 2 ans (%)</i>
1	0	normales	47	23
2	0 ou ≥ 1	anormales normales	38	12
3	≥ 1	anormales	13	1

Récidives

Sites des Premières Récidives des Cancers Colorectaux Après Chirurgie Curatrice ⁽¹⁾

n = 818 patients Dukes B2 ou C - Suivi moyen médian > 7 ans

RECIDIVES (43%)

Selon l'atteinte initiale

- | | |
|----------|-----|
| ■ Côlon | 40% |
| ■ Rectum | 52% |

Selon le site

- | | |
|----------------------------|-----|
| ■ Foie | 33% |
| ■ Poumon | 22% |
| ■ Récidive loc. et/ou rég. | 21% |
| ■ Intra-abdominal | 18% |
| ■ Rétro-péritonéal | 10% |
| ■ Adénopathies périph. | 4% |

Fréquence des Récidives en Fonction du Stade Histopronostique (1, 2)

Etude ADLOFF (1)

- n = 909 pts opérés d'un cancer colorectal
- Suivi moyen post-op. : 48 mois
- 308 récidives : 33,8%

<i>Localisation / Dukes</i>	<i>RLR* et/ou Métastase</i>
■ Côlon (n = 479)	28%
■ Rectum (n = 430)	30%
■ Dukes A (n = 81)	6%
■ Dukes B (n = 558)	30,5%
■ Dukes C (n = 270)	59%

Etude CAMUNAS (2)

- n = 151 pts opérés d'un cancer colorectal
- Suivi moyen post-op. : 58 mois
- 40% de récidives - Délai moyen du diagnostic de la récidive : 10 mois

<i>Localisation / Dukes</i>	<i>RLR* et/ou Métastase</i>
■ Côlon (n = 79)	35,4%
■ Rectum (n = 72)	45,8%
■ Dukes A (n = 15)	0
■ Dukes B (n = 74)	37%
■ Dukes C (n = 62)	58%

*Récidive loco-régionale

Surveillance

Proposition de Surveillance d'un Cancer Colo-Rectal Stade A ou B1 dans les 5 ans qui suivent l'Exérèse à visée Curative

■ COLON (1, 3)

- ▶ Examen clinique tous les 3 mois pendant les 2 premières années puis tous les 6 mois pendant 3 ans
- ▶ Coloscopie à 1 an puis selon les résultats

■ RECTUM (2, 3)

- ▶ Examen clinique tous les 6 mois pendant 2 ans puis une fois par an
- ▶ Echoendoscopie rectale si anastomose basse
- ▶ Coloscopie à 1 an puis selon les résultats Radio. thorax et écho. hépatique tous les 18 mois pendant 3 ans

1. S.O.R. Cancer du côlon 1995 : 131-133

2. S.O.R. Cancer du rectum 1998 : 188-194

3. Conf. Consensus Gastroentérol. Clin. Biol. 1998; 22/3 bis : S155-S167

Proposition de surveillance d'un cancer colique stade B2 ou C dans les 5 ans qui suivent l'exérèse à visée curative (1, 2)

- **Examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans**
- **Coloscopie à 1 an puis selon les résultats**
- **Echographie hépatique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois**
- **Radio de thorax tous les ans jusqu' à 5 ans (option)**

1. S.O.R. Cancer du côlon 1995 : 131-133

2. Conf. Consensus Gastroentérol. Clin. Biol. 1998; 22/3 bis : S155-S167

Proposition de surveillance d'un cancer rectal B2 ou C dans les 5 ans qui suivent l'exérèse à visée curative (1, 2)

- Examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois
- Dosage ACE tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois
- Echographie hépatique tous les 6 mois pendant 3 ans puis tous les ans
- Echoendoscopie rectale tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les ans si anastomose basse
- Coloscopie à 1 an puis selon les résultats
- Radio de thorax une fois par an

1. S.O.R. Cancer du rectum 1998 : 188-194

2. Conf. Consensus Gastroentérol. Clin. Biol. 1998; 22/3 bis : S155-S167

Dépistage de Masse ?

PREALABLES INDISPENSABLES

- **Cancer fréquent et grave**
- **Histoire naturelle de la maladie connue**
- **Test efficace, sensible et spécifique**
- **Acceptabilité du test**
- **Diagnostic et traitement de la maladie possibles**
- **Définition précise de la population-cible**
- **Coût du dépistage**

DÉPISTAGE DE MASSE : Cancer Colorectal

■ PROBLEMES :

- ▶ Envoi postal du test inopérant en France
- ▶ La rectosigmoïdoscopie souple et la coloscopie totale ne satisfont pas aux critères d'acceptabilité et d'innocuité⁽¹⁾

■ CONCLUSIONS :

- ▶ Le dépistage du cancer colorectal est possible par la recherche de saignement occulte dans les selles, dans le cadre de campagnes de dépistage de masse soumises à des conditions strictes de réalisation.⁽¹⁾