

Chapitre 26 - Item 298 - UE 9

Tumeurs du côlon et du rectum

- I. Tumeurs bénignes du côlon et du rectum
- II. Cancers du côlon et du rectum

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- Diagnostiquer une tumeur du côlon et une tumeur du rectum.
- Planifier le suivi du patient.

Ce chapitre est conforme à la conférence de consensus de 1998 (prévention, dépistage), au Thésaurus de cancérologie digestive (traitement, actualisation de juillet 2011) et aux recommandations de la SFED (Société française d'endoscopie digestive).

- En France, avec plus de 40 000 nouveaux cas par an, le cancer colorectal (adénocarcinome) est le troisième cancer le plus fréquent après le cancer du sein et de la prostate.
- Son incidence a augmenté ces vingt dernières années.
- Il représente la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon.
- La réduction de la mortalité par cancer colorectal grâce au dépistage et au traitement des lésions précancéreuses et des lésions cancéreuses à un stade curable représente actuellement un objectif majeur de santé publique.

Le cas des tumeurs endocrines et des lymphomes coliques n'est pas développé ici car ils sont exceptionnels.

I. Tumeurs bénignes du côlon et du rectum

Les tumeurs bénignes faisant saillie dans la lumière intestinale, que l'on regroupe sous le terme de polypes, sont très fréquentes et représentent pour certaines d'entre elles, le stade précoce habituel de développement des cancers colorectaux. La transformation de l'épithélium colique suit dans la majorité des cas la filiation cryptes aberrantes-adénome-dysplasie-cancer.

A- Définition des polypes et polyposes

Le terme de polype colorectal désigne une tumeur de petite dimension faisant saillie dans la lumière du côlon ou du rectum sans préjuger de sa nature histologique. Le polype peut être sessile (comme un verre de montre ou le sommet d'une colline posé sur la paroi, dans sa continuité) (fig. 26.1 et 26.2, cahier couleur, planche 6), pédiculé (comme un champignon ou un battant de cloche, avec une tige et une tête) (fig. 26.3 cahier quadri, planche 6), ou plan (relief peu ou pas perceptible en endoscopie standard), de nature bénigne ou maligne. Lorsqu'il existe de nombreux polypes (> 10), on parle de polypose.

B- Histologie des polypes

Il existe 4 variétés histologiques de polypes colorectaux bénins, dont seuls les polypes adénomateux peuvent se transformer en cancers :

- les polypes adénomateux (ou polyadénome ou adénome) résultent de la prolifération des cellules des glandes de Lieberkühn. La classification OMS distingue 4 sous-types histologiques :
 - l'adénome tubuleux (75 %)
 - l'adénome tubulo-villeux (20 %)
 - l'adénome villeux (5 %)
 - l'adénome festonné

La prévalence des adénomes est élevée, augmentant avec l'âge à partir de 30–40 ans pour atteindre 30 % des sujets de 65 ans. Le sex-ratio hommes/femmes des adénomes est de 2. Les adénomes peuvent se transformer en cancer et ce d'autant plus qu'ils ont un contingent villeux (*cf. infra*). Les adénomes festonnés sont essentiellement trouvés dans le côlon droit et présentent un haut risque de dégénérescence. Le cancer invasif est précédé par une dysplasie. On décrit 2 degrés de dysplasie : bas grade et haut grade. Tout adénome bénin est par définition en dysplasie de bas grade. La dysplasie de haut grade correspond au premier stade du cancer (cancer intra-épithélial) ;

- les polypes hyperplasiques se présentent comme un simple allongement des cryptes glandulaires. Ils prédominent dans le côlon distal et le rectum. La prévalence des polypes hyperplasiques sporadiques augmente avec l'âge ; elle est de l'ordre de 20–30 % à 50 ans. Ils ne dégèrent pas en cancer mais pourraient être associés à un risque plus important d'adénome ;
- les polypes juvéniles sont formés de tubes kystiques développés dans un chorion souvent inflammatoire. Ils s'observent dans les polyposes juvéniles ;
- les pseudo-polypes inflammatoires sont formés de muqueuse et de tissu de granulation. Ils représentent un îlot résiduel isolé après cicatrisation d'ulcérations de recto-colite hémorragique ou de maladie de Crohn.

C- Filiation adénome-cancer

Le type histologique largement majoritaire des cancers colorectaux, l'adéno-carcinome, se développe le plus souvent à partir d'un adénome. Celui-ci peut être pédiculé, sessile ou même être à peine en relief dans le cas de l'adénome plan. Le risque de cancer croît avec le nombre, la taille de l'adénome (> 1 cm) et la proportion du contingent villeux. La présence de foyers cancéreux dans un adénome est de l'ordre de 1 % dans les adénomes tubuleux, de 12 % dans les adénomes tubulo-villeux et de 15 % dans les adénomes villeux. Dans un adénome de moins de 1 cm, cette éventualité est très peu probable (0,3 %). On estime que sur 1 000 adénomes, 100 atteindront la taille de 1 cm et 25 d'entre eux deviendront des cancers dans un délai de 10 à 20 ans (fig. 26.5).

Fig.

26.5

Séquence adénome-cancer.

La probabilité cumulative de transformation cancéreuse d'un adénome de diamètre supérieur ou égal à 1 cm est de 2,5 % à 5 ans, 8 % à 10 ans et 24 % à 20 ans. Certains cancers se développent à partir d'adénomes plans et de petite taille ou de polypes festonnés, principalement dans le côlon droit, en particulier au cours du syndrome de Lynch (également appelé syndrome HNPCC [*hereditary non-polyposis colorectal cancer*]).

D- Circonstances de découverte et moyens diagnostiques

En règle générale, les polypes sont asymptomatiques et diagnostiqués par coloscopie :

- réalisée individuellement pour des symptômes digestifs (troubles du transit, douleurs abdominales) qui ne peuvent pas être attribués aux polypes ; ils doivent être considérés de découverte fortuite ;
- réalisée dans le but de détecter des lésions néoplasiques :
 - en suivant les recommandations de détection individuelle spécifiques des personnes à risque élevé et très élevé (*cf. supra.*) de cancer colorectal,
 - devant la positivité d'un test de dépistage de sang occulte dans les selles, lui-même proposé dans le cadre du dépistage organisé du cancer colorectal dans la population générale à risque moyen ;
- certains polypes, surtout volumineux, peuvent saigner et motiver une coloscopie pour rectorragies (polypes du côlon distal) ou anémie par carence martiale suite à un saignement occulte.

Les examens endoscopiques du côlon et du rectum sont les suivants, par ordre de complexité :

- la rectoscopie au tube rigide qui n'exige aucune préparation ou seulement l'évacuation rectale par lavement ou microlavement ; elle explore le rectum et peut atteindre le bas sigmoïde ;
- la recto-sigmoïdoscopie avec un coloscope (appelée aussi coloscopie gauche, ou coloscopie courte) qui se fait après un ou deux lavements évacuateurs et explore le rectum et tout ou partie du sigmoïde. Elle est interrompue lorsqu'elle est gênée par des matières ou lorsqu'elle provoque des douleurs abdominales ;
- la coloscopie totale qui est réalisée habituellement sous anesthésie générale ou sédation simple. Elle doit être précédée par un lavage colique complet par 3 à 4 litres d'une solution hydro-électrolytique contenant du PEG-4000 ou du phosphate de sodium. Elle explore tout le côlon. Le patient doit être informé par le prescripteur des risques de la coloscopie et de l'anesthésie générale. Le risque de transmission d'agents infectieux bactériens et viraux lié à la réalisation des coloscopies est présumé nul grâce au respect d'une réglementation stricte de décontamination et de désinfection. Le risque de transmission d'agents transmissibles non conventionnels (dont les prions) est pris en compte réglementairement. Le risque de perforation colique est d'environ 1 sur 1 000 examens. La coloscopie virtuelle ou colo-scanner (technique spécifique de scanographie après préparation colique) est validé pour la détection des polypes et équivalent à la coloscopie pour la détection des polypes de plus de 6 mm. Le colo-scanner doit être réservé aux patients avec un risque anesthésique important mais qui pourrait bénéficier d'une coloscopie ou d'une chirurgie si une anomalie est découverte. La vidéocapsule colique est en phase d'évaluation pour la détection des polypes. Ces techniques, dont l'utilisation à large échelle ne peut pas être recommandée actuellement, ne dispenseront pas en cas de positivité d'une coloscopie ultérieure pour assurer le diagnostic histologique et l'ablation des polypes.

E- Conduite à tenir en cas de découverte de polypes

Tout polype découvert doit être traité au cours d'une coloscopie par ablation (fig. 26.6 cahier quadri, planche 6). Les polypes pédiculés peuvent presque tous être retirés par polypectomie endoscopique. La technique de la mucosectomie (injection de sérum salé entre la musculature et un polype sessile, permettant de décoller le polype et rendre son ablation plus facile et moins à risque de perforation) a permis d'accroître la proportion des polypes sessiles qui peuvent être retirés par voie endoscopique. Les risques essentiels de la polypectomie endoscopique sont l'hémorragie et la perforation. Quand l'exérèse d'un polype n'est pas possible par voie endoscopique, l'exérèse chirurgicale (colectomie segmentaire) est nécessaire.

L'étude anatomo-pathologique systématique de la pièce de polypectomie, ou à défaut des biopsies, permet d'établir le type histologique du polype, le degré de dysplasie s'il s'agit d'un adénome et, en cas de transformation maligne, le degré d'envahissement de la sous-muqueuse,

en particulier du pédicule. Une résection colique segmentaire complémentaire peut être indiquée en cas d'histologie défavorable ou d'envahissement des marges de section.

F- Surveillance après exérèse de polypes

Seuls les polypes adénomateux ou festonnés justifient une surveillance coloscopique. La coloscopie de contrôle doit être faite au bout de 3 ans s'il existait un adénome de taille supérieure à 1 cm ou s'il y avait plus de 2 adénomes ou une dysplasie de haut grade. Dans les autres cas, une coloscopie de contrôle doit être faite au bout de 5 ans.

En cas de transformation cancéreuse limitée, une exérèse chirurgicale est inutile si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- pas d'atteinte de la sous-muqueuse ;
- exérèse complète certaine et marge de sécurité supérieure à 1 mm ;
- cancer bien ou moyennement différencié ;
- absence d'embole lymphatique dans la sous-muqueuse du pédicule.

La surveillance des polypes adénomateux doit être interrompue quand il paraît improbable qu'elle prolonge l'espérance de vie.

G- Polyposes

1. Polypose adénomateuse familiale

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie héréditaire, autosomique dominante, dont la pénétrance est complète (la présence de la mutation entraîne quasi constamment l'apparition du phénotype) (fig. 26.8 cahier quadri, planche 3). La PAF est à l'origine de 1 % des CCR. Le gène *APC*, dont la mutation constitutionnelle est responsable de la maladie, siège sur le bras long du chromosome 5. Le risque de transmission à la descendance est de 50 % pour chaque enfant. La prévalence de la maladie est d'environ 1/10 000.

Dans la forme classique, il y a plus de 100 polypes (jusqu'à plus de 1 000) et, en l'absence de colectomie préventive, la cancérisation est inéluctable, en général avant 40 ans. Une colectomie totale (avec anastomose iléo-rectale) ou une coloproctectomie (avec anastomose iléo-anale) préventive vers 15–25 ans (selon le nombre de polypes) est indiquée.

D'autres tumeurs, digestives et extradiigestives, sont fréquemment associées. Les adénomes duodénaux, en particulier péri-ampullaires, sont fréquents et peuvent dégénérer. Ils doivent être dépistés et réséqués. Les tumeurs desmoïdes (mésenchymateuses) touchent jusqu'à un quart des patients. Même en l'absence de potentiel malin, la croissance de ces tumeurs, en particulier dans le mésentère, est source de mortalité, notamment par compression des organes avoisinants.

Une enquête familiale et la recherche de la mutation du gène *APC* sont nécessaires dès qu'un cas de PAF est suspecté.

Le syndrome MAP (*MUTYH associated polyposis*) ou polypose familiale atténuée est une forme atténuée de polypose au cours de laquelle les polypes sont moins nombreux (entre 15 et 100) et d'apparition plus tardive (fig. 26.9). La transmission est autosomique récessive avec une pénétrance quasi complète des sujets homozygotes mutés pour le gène *MUTYH*. Compte tenu du mode de transmission, le risque de développer la maladie est de 25 % pour la fratrie et quasi nul pour la descendance (sauf consanguinité). Le risque cumulé de cancer semble de l'ordre de 50 %.

Une chirurgie prophylactique colique est discutée selon le nombre de polypes coliques. Des polypes duodénaux peuvent être observés et doivent être dépistés.

Fig.

26.9

Formes héréditaires de CCR.

2. Autres polyposes

Elles sont encore plus rares que la PAF. Ce sont :

- 3 autres polyposes à transmission dominante avec risque accru de cancer colorectal :
 - le syndrome de Peutz-Jeghers (mutations du gène *LKB1/STK11*, polypes hamartomateux de l'intestin grêle et du côlon, lentiginose péri-orificielle) ; les risques de cancers portent sur le côlon, l'intestin grêle, le pancréas et l'ovaire,
 - la maladie de Cowden (mutations du gène *PTEN*, hamartomes de la peau, de la thyroïde, du côlon, de l'endomètre) ; les cancers du sein et de la thyroïde sont plus fréquents que les cancers intestinaux,
 - la polypose juvénile (mutations des gènes *SMAD4* ou *BMPRA1*) ; les hamartomes colorectaux sont très fréquents. Le risque cumulé de cancer colorectal est de l'ordre de 40 %.

II. Cancers du côlon et du rectum

A- Épidémiologie

Environ 40 000 nouveaux cas de cancers colorectaux surviennent chaque année en France (40 500 en 2011 dont 21 500 hommes et 19 000 femmes), avec 17 500 décès par an (deuxième cause de décès par cancer, après le cancer du poumon). Les taux d'incidence (standardisé monde) en 2011 sont de 36,3 pour 100 000 hommes et 24,7 pour 100 000 femmes. Les taux de mortalité (standardisé monde) en 2011 sont de 13,8 pour 100 000 hommes et 8,2 pour 100 000 femmes. La France se situe, comme d'autres pays industrialisés, parmi les régions à risque élevé de cancer colorectal. Environ, 5 % de la population aura un CCR. Environ 40 % de ces cancers touchent le rectum, 60 % le côlon où la localisation principale est le sigmoïde. Le sex-ratio hommes/femmes du cancer du côlon est de 1 ; celui du cancer du rectum est de 2. Le cancer colorectal, rare avant 50 ans, voit sa fréquence régulièrement augmenter après cet âge. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. L'incidence du cancer colorectal a augmenté ces dernières années, mais parallèlement la mortalité diminue grâce aux progrès de la prise en charge et à la mise en place des stratégies de dépistage (diagnostic à des stades précoces) (fig. 26.10 et 26.11).

Fig.

26.11

Évolution de la mortalité observée (taux standardisé monde) par cancer du côlon-rectum selon le sexe de 1984-88 à 2004-08.

Fig.

26.10

Évolution de l'incidence (taux standardisé monde estimé) du cancer du côlon-rectum de 1980 à 2005 selon le sexe.

Le taux de survie global actuel est d'un peu moins de 60 % 5 ans après le diagnostic ; il passe à plus de 90 % pour les cancers de stade I.

B- Facteurs de risque et stratégie de dépistage en fonction du niveau de risque

1. Personnes à risque moyen (cas général) : dépistage généralisé par recherche d'un saignement occulte dans les selles (+++)

Ce sont les hommes et les femmes de plus de 50 ans (94 % des cancers colorectaux surviennent après 50 ans) de la population générale qui ne sont ni à risque élevé ni à risque très élevé (*cf. infra*).

Dans cette population, les pouvoirs publics ont décidé en France de mettre en place un test de recherche d'un saignement occulte dans les selles (anciennement Hémoccult® et désormais tests immunologiques). Il est proposé tous les deux ans entre 50 et 74 ans, suivi d'une coloscopie en cas de positivité. Il n'y a pas de régime particulier pour réaliser le test mais il faut éviter l'aspirine à plus d'un gramme/j et la vitamine C dans les jours précédents. Il est ainsi théoriquement possible de diminuer la mortalité par cancer colorectal de 15 à 20 % si la participation de la population atteint 50 %. En cas de test positif, un adénome de taille supérieure à 1 cm ou un cancer est diagnostiqué par la coloscopie quatre fois sur dix. Les trois quarts des cancers dépistés par cette méthode sont de bon pronostic car limités à la paroi (stades I et II de la classification TNM).

Il faut encourager les patients à se soumettre à cette procédure de dépistage de masse pour qu'elle soit utile.

L'Hémoccult® (très prochainement le test immunologique fécal) n'est pas indiqué en cas de symptôme digestif ou d'une personne à risque élevé ou très élevé (indication de coloscopie).

2. Personnes à risque élevé (15 à 20 % de la population générale)

Ce sont les personnes qui ont :

- déjà eu un adénome ou un cancer colorectal. Une coloscopie de surveillance est effectuée entre 2 et 5 ans en fonction du nombre, de la taille et de l'histologie des polypes, et, si la coloscopie est normale, ensuite tous les 5 ans ;
- un parent du premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) qui a eu un cancer colorectal diagnostiqué avant l'âge de 60 ans, ou deux parents du premier degré, quel que soit l'âge. La première coloscopie est faite à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index, puis tous les 5 ans après une coloscopie normale ;
- une maladie de Crohn colique ou une recto-colite hémorragique (RCH soit étendue et évoluant depuis plus de 7 à 10 ans, soit associée à une cholangite sclérosante). La prise en compte du risque repose sur les coloscopies itératives ;
- patient atteint d'acromégalie.

3. Personnes à risque très élevé (1 à 3 % de la population générale)

Ce sont les personnes qui ont :

- une polypose adénomateuse familiale ;
- un syndrome de Lynch ou HNPCC (*hereditary non-polyposis colorectal cancer*). C'est un syndrome de transmission autosomique dominant par mutation constitutionnelle d'un des gènes du système MMR (principalement *hMLH1* et *hMSH2*) impliqué dans la réparation des erreurs de mésappariement de l'ADN et ayant donc une fonction suppressive de tumeurs. Le syndrome de Lynch est responsable d'environ 4 % des cancers colorectaux.

Lorsqu'il existe une mutation constitutionnelle sur un allèle d'un des gènes MMR, la survenue d'un événement somatique inactivant le second allèle du gène (et donc le système MMR) conduit à une instabilité génétique qui accélère indirectement la tumorigenèse en augmentant le taux de mutations sur l'ensemble du génome dans des zones de répétition de l'ADN appelées microsatellites. La recherche de cette instabilité des microsatellites, visible au niveau de l'ADN

tumoral et appelée phénotype MSI (*microsatellites instability*), permet la sélection des patients auxquels on proposera une analyse génétique constitutionnelle. Un complément au phénotypage MSI est l'immuno-histochimie avec des anticorps spécifiques (MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6) qui peut montrer une perte d'expression protéique au niveau des cellules tumorales et orienter ainsi la recherche de la mutation causale dans le sang. Tous les CCR dans le cadre d'un syndrome de Lynch et 15 % des CCR sporadiques présentent une instabilité microsatellitaire.

La pénétrance de ce syndrome est élevée avec 70 % de risque cumulé de cancer colorectal pour les hommes et 40 à 60 % pour les femmes. Le risque ne se limite pas au côlon puisque les femmes ont également un risque cumulé de cancer de l'endomètre de plus de 40 %. D'autres localisations plus rares peuvent être observées. On retient comme faisant partie du spectre étroit, en plus du côlon et de l'endomètre, les voies urinaires et l'intestin grêle. Le spectre large inclut également les cancers de l'estomac, des voies biliaires, des ovaires, les glioblastomes, les adénomes sébacés et les kérato-acanthomes. Les critères historiques pour suspecter cliniquement un syndrome HNPCC sont les critères d'Amsterdam (au moins 3 cancers du spectre HNPCC dont un cas lié au premier degré avec les deux autres, deux générations successives touchées, et au moins un cas diagnostiqué avant 50 ans). D'autres critères, plus récents et plus larges, dits de Bethesda, associent des critères cliniques et la recherche du phénotype MSI sur la tumeur. La confirmation repose sur l'identification longue et délicate de la mutation constitutionnelle sur l'un des gènes du système MMR.

La détection des cancers colorectaux en cas de risque très élevé repose sur les coloscopies itératives (en général annuelles ou biennales), idéalement avec technique de chromoendoscopie (coloration de la muqueuse avec de l'indigo carmin pour détecter des polypes plans), à un rythme suggéré par les consensus d'experts. Cette surveillance concerne les patients à risque avéré et les apparentés porteurs d'une mutation ou susceptibles de la porter. Les seuls membres potentiellement à risque exclus de la surveillance sont ceux chez lesquels on sait avec certitude à l'issue d'une enquête génétique familiale qu'ils n'ont pas la mutation identifiée dans la famille.

C- Circonstances de diagnostic (en dehors de la découverte fortuite et du dépistage)

1. Cancer du côlon

Très longtemps asymptomatique, ce cancer peut se révéler par :

- des douleurs abdominales d'apparition récente ;
- un trouble du transit intestinal d'apparition récente (ou la modification récente de troubles anciens du transit intestinal) ;
- une anémie ferriprive (cancers du côlon droit surtout) ;
- un méléna ou des rectorragies ;
- une altération de l'état général ;
- une tumeur abdominale ou un foie métastatique ;
- une complication (occlusion intestinale ou perforation) ;
- une endocardite ou une septicémie à germes digestifs (notamment à *Streptococcus bovis*) ;
- une symptomatologie évoquant une sigmoïdite (tout premier épisode de sigmoïdite justifiée d'une coloscopie à distance pour ne pas méconnaître une tumeur surinfectée).

2. Cancer du rectum

Les circonstances révélatrices peuvent être :

- des rectorragies ;
- un syndrome rectal (faux besoins impérieux et fréquents avec émission afécales de glaires et de sang, épreintes, ténesme) ;

- une constipation ou une diarrhée récentes ;
- plus rarement une occlusion, une anémie, la découverte de métastases.

Le diagnostic peut être fait cliniquement par le toucher rectal en cas de cancer développé dans la partie moyenne ou basse du rectum.

D- Examens utiles au diagnostic

Le diagnostic du cancer du côlon repose sur la coloscopie qui permet de visualiser la tumeur et de réaliser des biopsies (fig. 26.12 cahier quadri, planche 6). Avant sa confirmation par coloscopie, le diagnostic peut être évoqué par d'autres examens morphologiques (scanographie abdomino-pelvienne, coloscopie virtuelle).

Le diagnostic de cancer du rectum peut être fait au toucher rectal, à la rectoscopie au tube rigide et par coloscopie courte.

E- Bilan préthérapeutique

1. Cancer du côlon

Le bilan préthérapeutique d'un cancer du côlon doit comporter, après un examen clinique complet, la recherche :

de lésions synchrones du rectum et du côlon par une coloscopie totale. En cas de sténose infranchissable, une coloscopie devra être réalisée dans les 6 mois suivant la résection ;

de métastases viscérales par une scanographie thoraco-abdomino-pelvienne ou au minimum par l'association d'une radiographie pulmonaire de face et de profil et d'une échographie abdominale, complétée par une scanographie si les images échographiques sont difficilement interprétables (fig. 26.14) ;

d'une élévation de l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) en préopératoire qui n'est pas indispensable, mais qui a une valeur pronostique et de suivi.

Fig. 26.14

Métastases hépatiques (A) et pulmonaires (B) d'un cancer colorectal.

2. Cancer du rectum

Le bilan est identique au cancer colique avec plusieurs examens supplémentaires.

Le toucher rectal permet d'apprécier le siège de la tumeur par rapport au sphincter, son extension endoluminale et le caractère mobile ou fixé de la lésion.

L'extension de la tumeur dans la paroi rectale et l'atteinte ganglionnaire sont précisées par l'écho-endoscopie et l'IRM pelvienne. Pour les tumeurs volumineuses ou circonférentielles qui ont franchi la paroi rectale, l'extension locorégionale est mieux appréciée par l'IRM qui montre l'extension de la tumeur dans le méso-rectum et la distance qui la sépare de la limite externe de la loge rectale et visualise d'éventuelles adénopathies de voisinage. L'écho-endoscopie est plus performante pour les petites tumeurs. Si cela ne retarde pas la prise en charge, les 2 examens sont réalisés.

F- Classification histo-pronostique des cancers colorectaux

Elle concerne les adéno-carcinomes, qui représentent le type histologique très majoritaire des cancers colorectaux. Elle repose sur la classification TNM et AJCC 7^e édition (tableau 26.1). Les classifications de Dukes et d'Astler-Coller doivent être abandonnées.

Tableau 26.1
Classification TNM et AJCC (7^e édition) des tumeurs colorectales

Classification TNM	
T : envahissement tumoral	Tis : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria T1 : tumeur envahissant la sous-muqueuse T2 : tumeur envahissant la musculature T3 : tumeur envahissant la sous-séreuse T4a : tumeur envahissant la séreuse T4b : tumeur envahissant un organe de voisinage
N : envahissement ganglionnaire	N0 : pas de métastase ganglionnaire Nx : ganglions non évalués N1a : 1 ganglions métastatiques régionaux N1b : 2 à 3 ganglions métastatiques régionaux N1c : dépôts tumoraux à distance de la tumeur et en dehors d'une structure ganglionnaire N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques régionaux N2b : 7 ou plus
M : dissémination métastatique	M0 : pas de métastase M1 : métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires) M1a : une seule localisation M1b : plusieurs localisations métastatiques ou métastases péritonéales

Stades
<p>Stade 0 = pTis N0 M0 Stade I = pT1-T2 N0 M0 Stade IIA = pT3 N0 M0 Stade IIB = pT4a N0 M0 Stade IIC = pT4b N0 M0</p> <p>Stade III = métastases ganglionnaires Stade IIIA = pT1/2 N1 et T1N2a M0 Stade IIIB = T1/2N2b, T2/3N2a et pT3/4aN1 M0 Stade IIIC = pT4aN2a, pT3/4aN2b ; T4bN1/2 M0</p> <p>Stade IV = métastases à distance Stade IVA = tous T, tous N, M1a Stade IVB = tous T, tous N, M1b</p>

L'examen d'au moins 12 ganglions régionaux sur la pièce de colectomie est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

Une demande de recherche d'instabilité microsatellitaire sur la tumeur est indispensable chez les patients de moins de 60 ans et/ou en cas d'antécédents familiaux ou personnels de cancer pour ne pas méconnaître un syndrome de Lynch.

Une demande de recherche de mutation *RAS* (*KRAS* et *NRAS*) sur la tumeur est indispensable en cas de métastases pour définir le type de chimiothérapie (prescription d'anti-*Epidermal Growth Factor Receptor* possible que si absence de mutation *RAS*).

G- Traitement à visée curative du cancer du côlon non métastaté

Le côlon est défini anatomiquement comme étant situé en amont de la jonction recto-sigmoïdienne, située à plus de 15 cm de la marge anale en rectoscopie et au-dessus du corps de la 3^e vertèbre sacrée (de profil au-dessus du promontoire).

Le traitement chirurgical des cancers du côlon non métastasés repose sur l'exérèse de la tumeur primitive avec des marges de côlon sain (minimum 5 cm), associée à l'exérèse des vaisseaux et du méso-côlon contenant les ganglions lymphatiques.

Le type de l'intervention, qui peut être réalisée par laparoscopie, dépend du siège tumoral : hémicolectomie (droite ou gauche), sigmoïdectomie éventuellement étendue au haut rectum, avec rétablissement en général immédiat de la continuité.

Dans le cancer du côlon, une chimiothérapie adjuvante à base d'oxaliplatine, de 5-fluorouracile (5-FU) et d'acide folinique (type FOLFOX) pendant 6 mois est indiquée après une exérèse jugée complète des cancers du côlon au stade III (c'est-à-dire avec atteinte ganglionnaire) de la classification TNM.

En revanche, l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante ne fait pas l'objet d'un consensus pour les stades II de la classification TNM. Elle doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction du stade IIA, B ou C, du nombre de ganglions examinés, de l'âge du patient, des facteurs de bon (par exemple, MSI) ou de mauvais (par exemple, tumeur peu différenciée) pronostic associés.

H- Traitement à visée curative du cancer du rectum non métastaté

Le bilan préthérapeutique doit apporter des éléments de réponse à 2 questions importantes : peut-on conserver le sphincter anal ? Doit-on faire une radiothérapie préopératoire ?

La réponse à ces questions nécessite une approche pluridisciplinaire.

Le choix entre intervention conservatrice ou amputation du rectum et de l'anus, difficile dans les cas limites, repose sur les facteurs suivants :

- le siège de la tumeur : au niveau du haut et moyen rectum (5 à 15 cm de la marge anale), l'intervention consiste en une exérèse de la tumeur et du méso-rectum jusqu'à 5 cm sous le pôle inférieur de la tumeur et une anastomose colorectale ou colo-anale ; dans les cancers du bas rectum (0 à 5 cm de la marge anale), les indications de la conservation sphinctérienne doivent être aussi larges que possible, en respectant les règles de sécurité carcinologique (marge rectale distale de 2 cm au minimum, exérèse totale du méso-rectum) ; dans les lésions très basses qui envahissent le sphincter ou qui en sont distantes de moins de 1 cm (moins de 4 cm de la marge anale), l'amputation abdomino-périnéale du rectum avec exérèse totale du méso-rectum (ETM) est habituellement la seule solution ;
- l'extension loco-régionale : dans le cancer du bas et du moyen rectum, l'intérêt d'une radio-chimiothérapie néoadjuvante (préopératoire) a été démontré pour les tumeurs T3 ou T4 et/ou N +. Elle est composée d'une chimiothérapie par 5-FU oral (capécitabine) et d'une radiothérapie de 45 Grays.

Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante post-opératoire dans le cancer du rectum n'est pas formellement démontré comme il l'est pour le cancer du côlon, néanmoins il est habituel de la réaliser chez les patients porteurs d'une tumeur N + lors de l'analyse de la pièce opératoire (FOLFOX).

I- Traitement chirurgical des cancers colorectaux compliqués

Le traitement repose sur le principe d'une intervention le plus souvent en urgence.

En cas d'occlusion, l'intervention de choix est une résection de la tumeur primitive, le plus souvent sans rétablissement immédiat de la continuité. Les alternatives peuvent être :

- une colostomie première, faite le plus près possible en amont de la tumeur, suivie après 8-15 jours d'une résection avec anastomose emmenant la colostomie ;
- la mise en place d'une prothèse colique transtumorale sous contrôle radiologique ou endoscopique à titre provisoire peut être également proposée. Elle permet ensuite quelques jours après, une chirurgie avec rétablissement immédiat de la continuité.

En cas de métastases non résécables, l'obstruction due à une tumeur du côlon sigmoïde ou du côlon iliaque peut être levée par la mise en place définitive d'une prothèse (si soins de support exclusif) sinon une stomie de décharge ou une résection doit être proposée (si chimiothérapie envisagée).

En cas de perforation, l'intervention de choix est la résection de la tumeur primitive et de la zone perforée sans rétablissement immédiat de la continuité.

J- Surveillance après un traitement à visée curative d'un cancer colorectal

Le schéma suivant est proposé :

- un examen clinique tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans ;
- une échographie abdominale tous les 3 mois durant les 2 premières années, puis tous les 6 mois les 3 années suivantes ;
- une radiographie pulmonaire annuelle pendant 5 ans ;
- un examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien est une alternative à l'association radio pulmonaire-échographie abdominale ;
- une coloscopie 2 à 3 ans après l'intervention puis tous les 5 ans si elle est normale ;
- un dosage de l'ACE tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans.

Si la tumeur est associée à au moins 3 adénomes ou à un adénome avancé (taille > 1 cm ou contingent villositaire ou dysplasie sévère ou carcinome *in situ*), il faut refaire une coloscopie après 1 an.

Arrêt de la surveillance endoscopique si le bénéfice devient incertain (comorbidités sévères, plus de 80 ans...).

K- Principes thérapeutiques des cancers colorectaux métastasés

1. Traitement à visée curative

Vingt à 30 % des patients ont des métastases hépatiques présentes au moment du diagnostic (métastases dites synchrones). Chez les patients indemnes de métastases au moment du diagnostic, le risque de survenue ultérieure de métastases (dites métachrones) est de l'ordre de 30 à 40 %.

L'exérèse chirurgicale de métastases hépatiques découvertes lors du bilan initial (métastases synchrones) ou développées lors du suivi du malade opéré (métastases métachrones) est réalisable dans 10 à 25 % des cas environ en fonction de critères anatomiques, techniques et carcinologiques. La résection n'est indiquée que si une exérèse macro- et microscopiquement complète (R0) est possible (en 1 ou 2 temps). Le nombre de métastases n'est pas en soi un facteur limitant. En cas de métastases hépatiques résécables, une IRM hépatique (recherche

d'autres lésions hépatiques) et un TEP-scan (recherche d'autres métastases à distance) doivent être réalisés.

La destruction complémentaire de certaines des métastases par radiofréquence percutanée ou peropératoire peut être discutée dans certains cas. Le traitement chirurgical permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 30 %.

Une chimiothérapie avant ou après l'exérèse des métastases améliore la survie en diminuant le risque de récurrence. À noter que les progrès actuels de la chimiothérapie permettent également de rendre résecables des métastases jugées initialement non résecables du fait de leur volume ou de leur localisation.

En cas de métastase(s) pulmonaire(s) isolée(s) ou associée(s) à des métastases hépatiques résecables, une chirurgie d'exérèse des métastases pulmonaires doit être discutée.

En cas de carcinose péritonéale isolée, une chirurgie d'exérèse quand elle est possible doit être faite, éventuellement associée à une chimio-hyperthermie intrapéritonéale (CHIP).

2. Traitement palliatif

Le traitement palliatif des cancers métastatiques par chimiothérapie ± thérapie ciblée entraîne des réponses (réduction de la masse tumorale) dans plus de 50 % des cas, et allonge la survie. Ces traitements permettent maintenant une médiane de survie supérieure à 2 ans en cas de métastases non résecables. Ceci a été démontré par plusieurs essais randomisés contre traitement symptomatique seul ou comparant deux traitements entre eux. La qualité de la vie est aussi améliorée sous chimiothérapie palliative. Ces traitements sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire en fonction de l'extension de la maladie et du terrain du patient. Un plan personnalisé de soins est remis au patient.

En cas d'échec d'une première chimiothérapie, il est habituel de prescrire des traitements de 2^e voire de 3^e ligne si l'état général du patient reste satisfaisant.

La chimiothérapie peut être continuée jusqu'à progression. Une pause thérapeutique, lorsque la tumeur est stable ou en réponse, peut être proposée au patient en fonction de la tolérance du traitement.

Les chimiothérapies utilisées associent aux cours de ces différentes lignes des dérivées du 5-FU (5-FU ou fluoropyrimidines orales comme la capécitabine), l'oxaliplatine et l'irinotécan plus ou moins associés à des thérapeutiques ciblées (anticorps monoclonaux), soit anti-angiogéniques (anti-vascular endothelial growth factor : bévécizumab et aflibercept) soit antiprolifératif (anti-epidermal growth factor receptor : cétuximab, panitumumab).

Le traitement de la tumeur primitive dépend de la possibilité ou non d'un traitement curatif des métastases hépatiques, c'est-à-dire une résection chirurgicale. Si c'est le cas, une double résection chirurgicale du cancer du côlon et des métastases hépatiques est indiquée (en un ou deux temps opératoires). En situation palliative (c'est-à-dire sans possibilité de résection des métastases hépatiques), le traitement chirurgical de la tumeur primitive colorectale est optionnel et surtout envisagé lorsque la tumeur est symptomatique (syndrome rectal pour un cancer rectal, syndrome obstructif ou tumeur hémorragique pour un cancer colique ou rectal). Le geste peut être une chirurgie classique ou une chirurgie palliative non carcinologique. Un geste de traitement local palliatif hémostatique endoscopique (thermocauté, injections hémostatiques) ou de désobstruction (thermo-coagulation endoscopique, pose d'une endoprothèse avec repérage endoscopique ou radiologique) peut aussi être discuté s'il est techniquement possible

POINTS CLEFS

- Le cancer colorectal est le troisième cancer en France ; 5 % des personnes en sont un jour atteintes.
- Les cancers colorectaux apparaissent essentiellement après 50 ans. Ils sont pour la plupart issus de la lente transformation cancéreuse de polypes adénomateux.
- Quand il est diagnostiqué à un stade précoce (ou au stade de lésion précancéreuse) il est dans la majorité des cas curable. Il justifie donc d'un dépistage qui réduit la mortalité.
- Dans la population générale (dite à risque moyen), le dépistage consiste en un test de recherche d'un saignement occulte dans les selles tous les deux ans entre 50 et 74 ans et suivi d'une coloscopie en cas de positivité.
- La coloscopie est le seul examen validé permettant un inventaire précis des polypes colorectaux, leur ablation par voie endoscopique et leur analyse histologique. La plupart des polypes sont des adénomes, dont 5 % se transformeront un jour en cancer.
- Les sujets à risque très élevé ou élevé de cancer colorectal se voient proposer des coloscopies de surveillance à un rythme suggéré par des groupes d'experts. Les sujets à risque très élevé sont ceux atteints de polypose adénomateuse familiale ou de syndrome de Lynch. Les sujets à risque élevé sont ceux ayant déjà eu un adénome ou un cancer colorectal ; ceux ayant un parent du premier degré atteint avant l'âge de 60 ans et ceux porteurs d'une maladie de Crohn colique ou une recto-colite hémorragique.
- Le syndrome de Lynch est dû à une mutation constitutionnelle d'un des gènes du système MMR (principalement *hMLH1* et *hMSH2*) impliqué dans la réparation des erreurs de mésappariement de l'ADN. De transmission autosomique dominante, il est responsable d'environ 4 % des cancers colorectaux. Il faut le suspecter quand il existe des antécédents familiaux et/ou un phénotype MSI sur la tumeur. La confirmation repose sur l'identification de la mutation constitutionnelle.
- Très longtemps asymptomatique, le cancer colorectal peut se révéler par une anémie ferriprive, un méléna ou des rectorragies, des douleurs, des troubles du transit intestinal d'apparition récente (ou la modification récente de troubles anciens du transit intestinal), une complication (occlusion intestinale ou perforation) ou des métastases. Son diagnostic repose sur la coloscopie avec biopsies.
- Le bilan préthérapeutique d'extension inclut un examen clinique, une TDM thoraco-adomino-pelvienne, une coloscopie et pour le rectum également une IRM pelvienne et une écho-endoscopie rectale. Les lésions sont classées selon la classification TNM.
- Le traitement chirurgical des tumeurs colorectales constitue la base du traitement curatif des cancers colorectaux ; il est éventuellement complété par une radio-chimiothérapie préopératoire (cancers du moyen et bas rectum localement avancés) et par une chimiothérapie adjuvante post-opératoire (cancers coliques et rectaux avec envahissement ganglionnaire).
- Le traitement des formes métastatiques repose sur la chirurgie si toutes les lésions sont résécables, la chimiothérapie et les thérapies ciblées.
- Les traitements curatifs ou palliatifs des situations localisées ou métastasées sont discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire.