



## Un suivi trop intensif après traitement chirurgical d'un cancer colorectal non métastatique n'est pas nécessaire

### Référence

Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. JAMA 2018;319:2095. DOI: 10.1001/jama.2018.5623

### Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB

Le cancer colorectal est un problème majeur de santé publique avec, en Belgique, un nombre de 23860 cas diagnostiqués entre 2012 et 2016 (3<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent). Associé à une survie à 5 ans de l'ordre de 60% selon les dernières données du registre belge du cancer (2012), il représente une des principales causes de mort par cancer (1). On considère que deux tiers des cancers colorectaux se présentent initialement à un stade résécable et que 50 à 60 % vont rechuter avec une maladie métastatique (2). Un projet thérapeutique curatif peut cependant encore être envisagé en cas de métastases hépatiques et pulmonaires avec des approches combinant souvent un traitement local à un traitement systémique (3). En pratique, la résection de ces métastases, très souvent asymptomatiques, peut permettre la guérison du patient. La détection précoce de ces rechutes apparaît donc fort importante.

Minerva a analysé en 2017 la mise à jour d'une revue systématique sur l'organisation du suivi après traitement d'un cancer colorectal non métastatique, réalisée par la Cochrane Collaboration (4,5). Les auteurs avaient conclu qu'un suivi plus intensif n'améliorait pas la survie globale après chirurgie à visée curative pour un cancer colorectal non métastatique. Si la méta-analyse remettait en cause nombre de recommandations basées sur d'anciennes méta-analyses qui montraient une amélioration de la survie en cas de suivi plus intensif après la résection chirurgicale de la tumeur, il n'y avait pas de schéma précis à proposer pour le suivi. Les problèmes de cette revue et des méta-analyses antérieures sont les sérieuses limites méthodologiques dues à l'ancienneté de nombre des études randomisées ne correspondant plus au contexte diagnostique et thérapeutique actuel et à cause de la grande hétérogénéité des stratégies comparées, empêchant toute agrégation capable de répondre aux questions de pratique clinique.

Nous avons donc besoin de nouvelles études contrôlées, réalisées avec une approche diagnostique moderne. Une étude randomisée publiée en 2018, dite COLOFOL (6), a comparé une détection précoce par tomodensitométrie thoraco-abdominale associée au dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) dans deux schémas de suivi d'intensité différente.

L'étude a été conduite dans 24 centres de recrutement au Danemark, en Suède et en Uruguay. Elle s'adressait à des patients de 75 ans ou moins opérés à visée curative d'un adénocarcinome rectocolique de stade II ou III. Ils ont été randomisés entre deux intensités de suivi avec dosage du CEA sérique et tomodensitométrie thoraco-abdominale réalisés à 6, 12, 18, 24 et 36 mois dans le bras plus intense et à 12 et 36 mois dans le bras moins intense. Le suivi par endoscopie colique était laissé au choix de l'investigateur. Les critères de jugement primaires étaient la mortalité globale et la mortalité spécifique par cancer colorectal à 5 ans. Le taux de récidive était un critère secondaire. Les considérations statistiques prévoyaient de randomiser 2500 patients pour en avoir 1083 complètement suivis dans chaque bras pour l'analyse par protocole.

Entre janvier 2006 et décembre 2010, 2555 patients ont été randomisés et 2509 inclus dans l'analyse en intention de traiter (ITT). Les résultats pour le critère de jugement primaire mortalité globale à 5 ans sont non significatifs : 13,0% (avec IC à 95% de 11,3% à 15,1%) pour les 1253 patients dans le bras suivi plus intense et 14,1% (avec IC à 95% de 12,3% à 16,2%) pour les 1256 patients du groupe suivi moins intense ( $p = 0,43$ ). Pour l'analyse par protocole, les taux respectifs sont de 13,3% (1180 patients) et de 14,5% (1185 patients), avec une différence non significative. Il n'y a pas non plus de différence statistiquement significative entre les deux groupes en ce qui concerne la mortalité spécifique à 5 ans, avec des taux globaux respectifs en ITT de 10,6% (avec IC à 95% de 9,0% à 12,5%) et de 11,4% (avec IC à 95% de 9,7% à 13,3%). Les taux de récidive à 5 ans sont respectivement de 21,6% (avec IC à 95% de 19,4% à 24,0%) et de 19,4% (avec IC à 95% de 17,3% à 21,8%) en ITT (différence non significative). Les analyses de sous-groupes et de sensibilité n'ont pas montré de différence significative, notamment selon le stade de la tumeur.

A noter que cette étude a été subsidiée par différentes fondations et qu'un seul des auteurs rapporte des conflits d'intérêts avec l'industrie.

## Conclusion

Cette étude de suivi après traitement à visée curative d'un adénocarcinome colorectal de stade II/III n'a pas mis en évidence de bénéfice en cas de suivi par tomodensitométrie thoraco-abdominale plus intense que la réalisation des examens à 1 an et 3 ans après l'opération. Ces résultats vont dans la même direction que la dernière revue Cochrane sur le sujet et analysée dans Minerva (4,5) et que les résultats d'une étude randomisée britannique publiée en 2017 (7), dénommée FACS (Follow-up After Colorectal Surgery), qui comprend cependant beaucoup moins de patients.

## Pour la pratique

Après traitement à visée curative d'un adénocarcinome colorectal de stade II ou III, un suivi par tomodensitométrie thoraco-abdominale associée au dosage du CEA sérique 1 an et 3 ans après l'opération semble ne pas réduire les chances de survie par rapport à une réalisation plus fréquente des examens radiologiques couplés au CEA. Les recommandations du KCE de 2014 (8) qui proposent un suivi tomodensitométrique tous les 6 mois pendant les 2 premières années puis annuellement pendant les 3 années suivantes devraient être revues à la lumière des résultats des études randomisées récentes réalisées avec des examens modernes.

## Références

1. Belgian Cancer Registry. Les chiffres du cancer. URL : [https://kankerregister.org/Les\\_chiffres\\_du\\_cancer](https://kankerregister.org/Les_chiffres_du_cancer)
2. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. Eur J Cancer 2006;42:2212–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.04.012
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27:1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
4. Sculier J-P. Quel suivi après traitement chirurgical d'un cancer colorectal non métastatique ? MinervaF 2017;16(7):180-3.
5. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD002200.pub3
6. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. JAMA 2018;319:2095. DOI: 10.1001/jama.2018.5623
7. Mant D, Gray A, Pugh S, et al. A randomised controlled trial to assess the cost-effectiveness of intensive versus no scheduled follow-up in patients who have undergone resection for colorectal cancer with curative intent. Health Technol Assess 2017;21:1-86. DOI: 10.3310/hta21320
8. Peeters M, Leroy R, Robays J, et al. Cancer du colon: diagnostic, traitement et suivi. Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2014. KCE Reports 218Bs. D/2014/10.273/13.