

Quel suivi après traitement chirurgical d'un cancer colorectal non métastatique ?

Référence

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

Analyse de

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB) ; Laboratoire de Médecine factuelle de l'ULB

Question clinique

Quel est l'impact d'un suivi et de son intensité après traitement chirurgical d'un cancer colorectal non métastatique sur la survie, la récurrence, le traitement de rattrapage et la qualité de vie, et quels en sont les risques ?

Contexte

Le cancer colorectal est un problème majeur de santé publique. En Belgique, le registre du cancer rapporte une prévalence en 5 ans de 26846 cas (3^{ème} cancer le plus fréquent). Avec 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. On considère que deux tiers des cancers colorectaux se présentent initialement avec une tumeur résécable et que 50 à 60% vont rechuter avec une maladie métastatique (1). La détection précoce des rechutes apparaît donc fort importante. La Cochrane Collaboration avait réalisé en 2007 une synthèse méthodique sur l'organisation du suivi après traitement d'un cancer colorectal non métastatique (2) et avait conclu à l'utilité de programmes intensifs sur la survie globale. Des données nouvelles ont conduit à une mise à jour de cette revue, revenant sur ses conclusions (3).

Résumé

Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

Sources consultées

- Cochrane Central Register of Controlled Trials construit à base de recherches électroniques hebdomadaires dans les bases de données MEDLINE Ovid, EMBASE Ovid, CINAHL EBSCO et Science Citation Index (jusqu'en mai 2016)
- essais en cours : recherchés dans US National Institutes of Health Ongoing Trials Register ClinicalTrials.gov et World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform
- littérature grise : OpenGrey
- recherche manuelle dans les publications des sociétés scientifiques suivantes : American Society for Clinical Oncology, European Society for Therapeutic and Radiation Oncology, American Society for Radiation Oncology
- articles cités par les références et contacts avec des auteurs d'essais provenant de la recherche électronique.

Etudes sélectionnées

- études cliniques randomisées contrôlées (RCT) comparant des modalités différentes de suivi : suivi versus pas de suivi, bras standard versus bras intensif par la fréquence ou l'intensité des contrôles après traitement chirurgical à visée curative pour un cancer colorectal non métastatique (adénocarcinome de stades T1-4N0-2M0)

- interventions considérées : visite chez un professionnel de santé avec anamnèse, examen physique et examens complémentaires (dont colonoscopie, recherche de sang occulte dans les selles, tests sanguins et radiographies)
- pas de restriction de langue.

Population étudiée

- total de 5403 participants dans 15 RCTs avec des données quantifiables pour l'efficacité dans 14.

Mesure des résultats

- critère de jugement primaire :
 - survie globale
- critères de jugement secondaires :
 - survie spécifique (sans cancer colorectal)
 - survie sans récurrence
 - chirurgie curative de rattrapage
 - rechutes observées entre les visites de suivi
 - qualité de vie
 - effets délétères du suivi (psychologiques, complications, gaspillage de moyens)
 - coût

Résultats

- le tableau résume les résultats selon le critère de jugement primaire ou secondaire

Tableau. Taille de l'effet des différents critères de jugement, exprimée en hazard ratio (HR) ou risque relatif (RR) avec IC à 95% selon le nombre de RCTs, le nombre d'événements et le nombre de patients.

| Critère de jugement | Nombre RCTs | Nombre d'événements / nombre de patients | Taille de l'effet versus bras contrôle (avec IC à 95%) HR = hazard ratio RR = risque relatif |
|--|-------------|--|--|
| Critère de jugement primaire | | | |
| Survie globale | 12 | 1098/4786 | HR 0,90 (0,78 à 1,02) |
| Analyse de sous-groupes (survie) | | | |
| Suivi par chirurgien vs généraliste ou infirmière | 12 | | HR 0,90 (0,78 à 1,02) |
| Augmentation nombre de visites et tests | 9 | | HR 0,86 (0,74 à 1,00) |
| Dosage CEA vs pas | 4 | | HR 0,99 (0,81 à 1,21) |
| Tomodensitométrie vs pas | 8 | | HR 0,92 (0,77 à 1,09) |
| Augmentation nombre de tomodensitométries | 9 | | HR 0,87 (0,73 à 1,05) |
| Critères de jugement secondaires | | | |
| Survie spécifique | 7 | 432/2769 | HR 0,93 (0,78 à 1,12) |
| Survie sans récurrence | 14 | 1416/5253 | HR 1,03 (0,90 à 1,18) |
| Chirurgie de rattrapage possible | 13 | 457/5157 | RR 1,98 (1,53 à 2,56) |
| Rechutes observées entre les visites de suivi | 7 | 376/3933 | RR 0,59 (0,41 à 0,86) |
| Qualité de vie | 4 | | Pas de différence importante |
| Effets indésirables du suivi (hémorragie, perforation) | 2 | 7/2112 | RR 2,08 (0,11 à 40,17) |
| Coût | 3 | | Accru |

- les tests d'hétérogénéité et les analyses de sensibilité n'ont pas apporté de complément d'information.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent qu'un suivi plus intensif n'améliore pas la survie globale après chirurgie à visée curative pour un cancer colorectal non métastatique. Bien que davantage de participants aient été traités avec une chirurgie à visée curative dans le groupe de suivi intensif, cela n'a pas été associé à une survie améliorée. Les effets indésirables liés au suivi intensif et à la chirurgie à visée curative n'étaient pas bien rapportés. Il n'y a pas encore de schéma précis à proposer pour le suivi.

Financement de l'étude

Ce projet a été supporté par des fonds internes du Princess Alexandra Hospital Cancer Collaborative Group (Australie) ; pas de financement externe.

Conflits d'intérêts des auteurs

Un auteur était membre du comité d'organisation de l'étude FACS ((Follow-up After Colorectal Surgery), une étude incluse dans cette méta-analyse ; les autres auteurs ne rapportent pas de liens d'intérêts.

Discussion

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique suit les règles méthodologiques de la Cochrane Collaboration. Quatre auteurs ont réalisé la revue, deux sélectionnant les articles de façon indépendante et les désaccords se résolvant par discussion. Les auteurs ont considéré les principales bases de données y compris sur la littérature grise et ont relevé les RCTs en cours.

Comme dans toute revue de la Cochrane Collaboration, l'évaluation de la qualité des RCTs sélectionnées s'est concentrée sur le risque de biais avec une méthode standardisée, à savoir les biais de sélection (génération de la séquence de randomisation, allocation), de détection, d'attrition, de publication et autres. Le biais de performance par absence de caractère aveugle pour le patient et le clinicien est inévitable vu le sujet traité. Toutes les études ont été analysées en intention de traiter, mais il y a dans certaines études des pertes de suivi et aucune étude n'a rapporté les possibles **biais de contamination**. Pour la plupart des études, les auteurs n'ont pas eu accès aux protocoles d'études et ne peuvent évaluer le risque de **rapport sélectif**. Les graphiques en entonnoir ne permettent pas de suspecter un biais de publication. 3 études sur les 15 sélectionnées ont un risque de biais élevé pour 1 item et 1 étude présente 2 risques de biais élevés. Ces risques n'ont pas pu être évalués dans beaucoup de cas.

Les critères de jugement sur lesquels porte la méta-analyse ont été clairement définis et analysés. Ils sont représentatifs de l'effet clinique attendu.

Les auteurs ont analysé différents types d'intervention de façon arbitraire, par exemple en considérant le suivi par le chirurgien versus un suivi par le généraliste ou une infirmière.

Les auteurs ont réalisé des analyses de sous-groupes (type de professionnel assurant le suivi, dosage du VEA, réalisation de CT scan fréquemment versus plus rarement) pour la survie globale. L'analyse des critères secondaires est souvent limitée par un nombre restreint d'études. Toutes les analyses statistiques de méthodologie adéquate sont rapportées en détail dans la synthèse méthodique. Il n'existe pas d'hétérogénéité entre les études sélectionnées selon tant les tests statistiques que les analyses de sensibilité.

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

Interprétation des résultats et mise en perspective

Il s'agit d'une mise à jour d'une synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration publiée en 2007 (2). Celle-ci avait conclu à une amélioration de la survie grâce à un suivi plus intensif du patient après l'intervention chirurgicale. Cette mise à jour a permis d'augmenter de 3322 le nombre

de cas venant de 7 études supplémentaires, permettant de plus que doubler l'effectif. Les résultats infirment ceux de la précédente revue : un dépistage plus intensif n'améliore pas la survie globale. Il n'améliore pas non plus la survie spécifique et la survie sans rechute. Il réduit cependant le nombre de récidives détectées entre deux contrôles et améliore le taux de reprises chirurgicales à visée curative. Notons qu'à titre individuel, une seule RCT conduite fin des années 1980 (3) rapporte une amélioration de la survie en faveur d'un suivi périodique plus intense (tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois versus un contrôle à 6 mois puis annuel, les examens réalisés étant les mêmes dans les deux bras).

Méthodologiquement, la revue est excellente. Tous les objectifs sont clairement analysés et discutés. La mise à jour est complète et la discussion avec les autres revues systématiques au nombre de 5 sur le sujet adéquate (4-8). Trois sont associées à une méta-analyse concluant à un bénéfice pour la survie globale en cas de suivi plus intensif (4-6). Les deux dernières (7,8) n'ont pas procédé à une agrégation des résultats, l'une car elle s'est centrée sur les effets indésirables (7) et l'autre pour des raisons d'hétérogénéité dans les procédures de suivi (8).

C'est d'ailleurs dans cette hétérogénéité que se trouve toute la problématique de la méta-analyse que nous discutons. Les auteurs le discutent d'ailleurs très bien. Il y a d'abord la longue période sur laquelle s'étendent les RCTs sélectionnées (de 1998 à 2014). Pendant ces décennies, de multiples progrès ont été faits tant dans les méthodes de diagnostic que dans le traitement. L'interprétation des résultats doit en tenir compte en termes d'extrapolation à notre pratique quotidienne. Ensuite et surtout, les stratégies comparées en termes d'intensité sont éminemment variables d'une étude à l'autre avec parfois des suivis plus intenses dans certains bras contrôles que les suivis considérés comme intensifs dans d'autres bras expérimentaux. On ne peut donc rien tirer de très pratique de cette synthèse méthodique sauf qu'elle infirme les résultats de toutes les méta-analyses antérieures (pour lesquelles les mêmes réserves s'appliquent), toutes en faveur d'un suivi intensif. Ces nouvelles données mettent à mal les recommandations de nombre de guides de pratique clinique basés sur les anciennes méta-analyses.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration avec méta-analyse suggère qu'un suivi plus intensif après traitement chirurgical à visée curative d'un cancer colorectal non métastatique ne change pas les résultats de survie globale. Elle infirme les méta-analyses antérieures sur le sujet qui, comme la présente, ont toutes de sérieuses limites méthodologiques à cause de l'ancienneté de nombreuses 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.

Pour la pratique

La méta-analyse remet en cause nombre de recommandations sur le sujet se basant sur les méta-analyses antérieures qui montraient une amélioration de la survie en cas de suivi plus intensif après la résection chirurgicale de la tumeur. Citons principalement les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2005 (9), de l'European Society of Medical Oncology en 2013 (10) et endorsées par la Japanese Society of Medical Oncology, du Cancer Care Ontario endorsées par l'ASCO en 2013 (11) et de l'American Society of Colon and Rectal Surgeons en 2015 (12). En 2017, il est difficile de conseiller au praticien une stratégie précise de suivi basée sur les données de la littérature. Des recommandations basées sur une synthèse méthodique incluant toutes les données récentes dont celles de moindre niveau de preuve comme des études de cohorte ou cas-contrôles sont nécessaires.

Références voir site web