

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

### **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement

le 23 octobre 2015 à Poitiers

par Monsieur Quentin THIEBAULT

**Réalisation des tests moléculaires (*KRAS*, *BRAF* et *MSI*) dans les cancers colorectaux de la région Poitou-Charentes en 2010.**

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Madame le Professeur Christine SILVAIN

**Membres** : Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON

Madame le Docteur Aurélie FERRU

Monsieur le Docteur Gautier DEFOSSEZ

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur David TOUGERON



*Le Doyen,*

Année universitaire 2014 - 2015

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BRIDOUX Frank, néphrologie
5. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
6. CARRETIER Michel, chirurgie générale
7. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
8. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
9. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
10. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
11. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
12. DROUOT Xavier, physiologie
13. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
14. EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
15. FAURE Jean-Pierre, anatomie
16. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
17. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
18. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
19. GILBERT Brigitte, génétique
20. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
21. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
22. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
23. GUILLET Gérard, dermatologie
24. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
25. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
26. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
27. HERPIN Daniel, cardiologie
28. HOUETO Jean-Luc, neurologie
29. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
30. IRANI Jacques, urologie
31. JABER Mohamed, cytologie et histologie
32. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
33. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
34. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
35. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation  
(**en détachement 2 ans à compter de janvier 2014**)
36. KITZIS Alain, biologie cellulaire
37. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
38. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
39. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
40. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
41. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
42. MACCHI Laurent, hématologie
43. MARECHAUD Richard, médecine interne
44. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
45. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
46. MIGEOT Virginie, santé publique
47. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
48. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
49. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
50. NEAU Jean-Philippe, neurologie
51. ORIOU Denis, pédiatrie
52. PACCALIN Marc, gériatrie
53. PAQUEREAU Joël, physiologie
54. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
55. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
56. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
57. POURRAT Olivier, médecine interne
58. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
59. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
60. RICHER Jean-Pierre, anatomie
61. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
62. ROBERT René, réanimation
63. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
64. ROBLOT Pascal, médecine interne
65. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
66. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
67. SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
68. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
69. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
70. TOUCHARD Guy, néphrologie
71. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
72. WAGER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens  
Hospitaliers**

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépto-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
VALETTE Thierry

**Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

BIRAULT François  
BOUSSAGEON Rémy  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère  
SASU Elena, enseignant contractuel

**Professeurs émérites**

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

**Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## **REMERCIEMENTS**

### **A Madame le Professeur Christine SILVAIN**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je vous remercie pour votre disponibilité et pour votre aide tout au long de mon internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

### **A Monsieur le Professeur David TOUGERON**

Tu m'as fait l'honneur de diriger ce travail.

Je te remercie pour ta disponibilité et pour ton aide précieuse dans la réalisation de ma thèse.  
Je te remercie également de m'avoir fait découvrir et aimer l'oncologie digestive.

Sois assuré de toute ma reconnaissance.

### **A Madame le Professeur Lucie KARAYAN-TAPON**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

### **A Monsieur le Docteur Gautier DEFOSSEZ**

Tu me fais l'honneur de juger ce travail qui ne serait rien, sans ton aide et tes compétences, notamment informatiques.

Merci de m'avoir si gentiment accueilli au registre et de m'avoir accordé de nombreuses après-midi pour travailler sur les résultats.

Sois assuré de toute ma reconnaissance.

### **A Madame le Docteur Aurélie FERRU**

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ce semestre d'oncologie où j'ai pu assister à tes très nombreuses consultations. Je te remercie de m'avoir fait aimer l'oncologie digestive.

Sois assuré de toute ma reconnaissance.

## **A la grande famille de la Gastro**

A tous les médecins du service : Monsieur Morichau-Beuchant, Monsieur Beau, Monsieur Barrioz, Carine, Marc et Florian. J'ai pris plaisir à travailler à vos côtés. Merci pour vos riches enseignements dans vos domaines de prédilection.

A mes anciennes co-internes devenues « des grandes » : Ginette, Gaelle, Laura, Camille et Sofia. Chères grandes sœurs, merci pour ces très belles années passées ensemble. Vous m'avez montré le chemin à suivre.

A tous mes merveilleux co-internes : Romain (Scratchy !!!), Benoit, Clémence, Benjamin, Anaïs, Alexandre, Elodie, Rayan, Coralie, Camille, Anne-Lise, Estelle, Raphael. Chers frères, chères sœurs, j'ai pris beaucoup de plaisir à découvrir chacun d'entre vous. Restez tel que vous êtes et maintenez toujours la bonne ambiance qui règne au H6C-H6D. Pour ce qui est de la suite, je ne me fais aucun souci et chacun trouvera sa voie dans notre très belle discipline. Vous allez me manquer.

A tout le personnel para-médical du service : Infirmières soignantes, infirmier(e)s d'endoscopie, aide-soignant(e)s, agents d'entretiens, agents logistiques. Merci pour ces bons moments passés ensemble.

A l'ensemble du service de gastro-entérologie de Thouars notamment Vincent, Larvi et Eric. Merci de m'avoir si bien accueilli le temps d'un semestre. L'endoscopie digestive est un des piliers de notre discipline ; s'y former en votre compagnie a été un réel plaisir.

A l'ensemble des services d'oncologie médicale et de gastro-entérologie d'Angoulême notamment Mr Lefèvre, Me Zopf (Cui-cui), Véronique, Jean-Pierre, Marie-Pierre et Mercedes. Merci de m'avoir si bien accueilli le temps d'un semestre et de me permettre de continuer l'aventure avec vous.

## **A ma famille**

A mes parents. Un proverbe ancien disait « Il y a que deux cadeaux que vous pouvez donner à vos enfants : des racines et des ailes ». Merci pour votre amour et pour l'éducation qui m'a permis d'être ce que je suis aujourd'hui. Vous étiez toujours présents lors des choix importants me concernant.

A mes grands-parents : Grand-Père Jean, Mamie Yoyo, Mamie Françoise et Georges. Merci pour votre soutien et pour votre amour. Vos parcours de vie sont des modèles à suivre.

A Gilles, Sophie, Louise et Jeanne. Merci pour ces bons moments passés ensemble. Le meilleur reste à venir.

A Grégoire. Merci pour ta bonne humeur et pour les petites nouvelles glanées sur internet. J'espère que tu t'épanouis sereinement à Shanghai.

A mes tantes et oncles, cousin et cousines. Tant de souvenirs partagés ensemble en Alsace, à Saint Philibert, Brétignoles sur mer et ailleurs. Soyez assurés de ma profonde affection.

## **Aux 3D et aux de Stadieu, ma seconde famille**

A Armelle et Michel, mes merveilleux beaux-parents. Merci de m'avoir accueilli dans votre immense famille. Vivement les prochaines sessions bretonnes et parisiennes. Soyez assurés de toute mon affection

A Geneviève, Denis, Marie, Nathan et Elsa. Quelle famille détonante !! Merci pour votre gentillesse et votre accueil.

A Fleur, Jean Albert, Amaury, Côme, Violaine et Zoé. Soyez assurés de toute mon affection.

A tous ceux que j'oublie, tantes, oncles, cousins «Maillé »... Merci de votre accueil.

## **A Laurène**

Mon épouse, mon amour.

L'aventure ne pouvait mieux commencer. Une petite parisienne et un grand alsacien passé par la Franche-Comté, perdus au cœur du Poitou-Charentes. Cupidon passant par là, n'a pas fait mieux que de réunir ces deux êtres charmants. Et quel mélange !!!

Merci pour ces quatre années passées ensemble, riche en projets tous azimuts. Tant de choses restent à accomplir. Notre arrivée sur Angoulême est le point de départ d'une longue et belle route que nous parcourerons main dans la main.

Merci pour ta bonne humeur, ton sourire et ton soutien quotidien. Ta persévérance et ta précision sont des modèles à suivre.

## **Aux amis**

Aux compagnons : Alexandre, Albéric, Jean-Maxime, Benoit, Anne et Madeleine. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Une longue amitié s'est construite depuis les locaux du Sacré-Cœur. Soyez assurés de ma profonde affection.

Aux collègues bisontins et d'ailleurs : Rémy, Laura, Banj, Marie, Benoit, Caroline, Cyrille, Cécile, Julie, Fabien. Merci pour cet externat franc-comtois. Puisse toujours conserver ce lien qui nous unit. Soyez assurés de toute ma reconnaissance.

A tous ceux qui ont croisé ma route, de près ou de loin. Merci pour ces moments passés ensemble.

# **SOMMAIRE**

## **PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION**

### **I. EPIDEMIOLOGIE DU CANCER COLORECTAL EN FRANCE**

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Incidence.....                                                            | 15 |
| 2. Mortalité.....                                                            | 16 |
| 3. Mise en perspective de l'évolution de l'incidence et de la mortalité..... | 16 |
| 4. Survie nette à 5 et 10 ans en France.....                                 | 17 |
| 5. Prévalence.....                                                           | 17 |

### **II. FACTEURS DE RISQUES**

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| 1. Le niveau de risque moyen.....          | 18 |
| 2. Le niveau de risque élevé.....          | 18 |
| 3. Le niveau de risque très élevé.....     | 19 |
| a. Le syndrome de Lynch.....               | 20 |
| b. La polypose adénomateuse familiale..... | 22 |
| c. La polypose atténuée.....               | 23 |
| d. La polypose juvénile.....               | 24 |
| e. Le syndrome de Peutz-Jeghers.....       | 24 |

### **III. MECANISMES DE TUMORIGENESE COLORECTALE**

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 1. Principes généraux.....       | 24 |
| 2. Les oncogènes.....            | 25 |
| 3. Cas du cancer colorectal..... | 26 |
| 4. Les récepteurs HER.....       | 28 |
| 5. L'oncogène Ras.....           | 29 |
| 6. L'oncogène Raf.....           | 31 |

#### IV. PRESENTATION CLINIQUE ET HISTOLOGIQUE

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| 1. Lésions pré-cancéreuses.....          | 31 |
| a. Les foyers de cryptes aberrantes..... | 31 |
| b. Les adénomes classiques.....          | 32 |
| c. Les adénomes festonnés.....           | 34 |
| 2. L'adénocarcinome colique.....         | 35 |

#### V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Traitement du cancer colique non métastatique.....               | 36 |
| a. Traitement chirurgical.....                                      | 36 |
| b. Traitement adjuvant.....                                         | 37 |
| 2. Traitement du cancer colorectal métastatique.....                | 38 |
| a. Cancer colorectal avec métastases opérables d'emblée.....        | 38 |
| b. Cancer colorectal avec métastases potentiellement opérables..... | 38 |
| c. Cancer colorectal avec métastases non résécables.....            | 39 |

#### VI. CANCER COLORECTAL METASTATIQUE ET THERAPIES CIBLEES

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| 1. Généralités.....                      | 40 |
| 2. Bévacicumab ( <i>Avastin</i> ®).....  | 41 |
| 3. Aflibercept ( <i>Zaltrap</i> ®).....  | 41 |
| 4. Cétuximab ( <i>Erbitux</i> ®) .....   | 42 |
| 5. Panitumumab ( <i>Vectibix</i> ®)..... | 43 |

### **DEUXIEME PARTIE : ETUDE DE LA SERIE**

#### I. BUTS DE L'ETUDE.....45

#### II. MATERIELS ET METHODES

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 1. Inclusion des patients..... | 47 |
| 2. Recueil de données.....     | 47 |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 3. Le registre général des cancers de la région Poitou-Charentes..... | 48 |
| a. Introduction.....                                                  | 48 |
| b. Objectifs du registre.....                                         | 48 |
| c. Source des données.....                                            | 49 |
| d. Données recueillies.....                                           | 49 |
| 4. Les plateformes de génétique moléculaire du cancer.....            | 50 |
| a. Cas du cancer colorectal.....                                      | 51 |
| b. Procédures de prise en charge du prélèvement.....                  | 51 |
| - Du point de vue de l'anatomopathologiste.....                       | 51 |
| - Du point de vue du biologiste.....                                  | 52 |
| - Délai de réponse.....                                               | 52 |
| 5. Analyse statistique.....                                           | 53 |

### III. RESULTATS

|                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Sélection des patients.....                                                                  | 54 |
| 2. Descriptif clinique des cas-incidents inclus.....                                            | 55 |
| 3. Descriptif histologique des prélèvements .....                                               | 56 |
| 4. Descriptif topographique des prélèvements.....                                               | 57 |
| 5. Descriptif géographique de la prise en charge diagnostique et thérapeutique<br>initiale..... | 58 |
| 6. Descriptifs des mutations                                                                    |    |
| a. Résultats des recherches de mutations <i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> et MSI.....                  | 60 |
| b. Descriptif géographique des recherches de mutations.....                                     | 60 |
| c. Recherche de mutation <i>KRAS</i> .....                                                      | 61 |
| d. Recherche de mutation <i>BRAF</i> .....                                                      | 63 |
| e. Recherche de phénotype RER.....                                                              | 64 |
| f. Délai d'obtention des résultats.....                                                         | 66 |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 7. Descriptif de la prise en charge thérapeutique             |    |
| a. Prise en charge initiale.....                              | 67 |
| b. Chimiothérapie adjuvante .....                             | 69 |
| c. Chimiothérapie de 1 <sup>ère</sup> ligne métastatique..... | 71 |
| 8. Descriptif des consultations d'oncogénétique.....          | 72 |
| <br>IV. <u>DISCUSSION</u> .....                               | 74 |
| <br><b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b> .....                         | 82 |
| <br><b><u>SERMENT D'HIPPOCRATE</u></b> .....                  | 91 |

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

5-FU: 5 fluoro-uracile

µm : Micromètre

ADN : Acide désoxyribonucléique

AKT : Protéine kinase B

APC : *Adenomatous polyposis coli*

BER : Base excision repair

BMPRI1A : *Bone morphogenetic protein receptor, type IA*

BRAF: *V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*

CCR : Cancer colorectal

CCRM : Cancer colorectal métastatique

CHU : Centre hospitalier universitaire

CHG : Centre hospitalier général

CIMP: CpG island methylator phénotype

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CT : Chimiothérapie

EGFR : *Epithelium Growth Factor Receptor*

ERK : *Extracellular signal-regulated kinases*

FOLFOX : Oxaliplatine + 5-FU

FOLFIRINOX : Oxaliplatine + 5-FU +irinotécan

FOLFIRI : 5-FU +irinotécan

GTP : Guanosine triphosphate

GDP : Guanosine diphosphate

HER : *Human Epidermal growth factor Receptors*

HNPCC : *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*

InCA : Institut national contre le cancer

InVS : Institut de veille sanitaire

JAK : *Janus kinase*

kDA : KiloDalton

KRAS : *V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

MAPK : *Mitogen-activated protein kinases (MAPK)*

MLH1: *MutL homolog 1*

MMR : *DNA Mismatch Repair*

MSH2: *MutS homolog 2*

MSH6: *MutS homolog 6*

MSI : *Microsatellite instability*

MSS: *Microsatellite stability*

MUTYH : *MutY Homolog (E. coli)*

OMS : *Organisation mondiale de la santé*

PAF : *Polypose adénomateuse familiale*

PI3K : *Phosphoinositide 3-kinase*

RER : *Replication errors*

SFED : *Société Française d'Endoscopie Digestive*

SMAD4 : *Mothers against decapentaplegic homolog 4*

STK11 : *Serine/threonine kinase 11*

STAT3 : *Signal transducer and activator of transcription 3*

TGFB : *Transforming growth factor beta*

TOR : *Mammalian target of rapamycin*

TNCD : *Thésaurus national de cancérologie digestive*

UICC : *Union for International Cancer Control*

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

XELOX: *oxaliplatine + capécitabine*

## PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

# I. Epidémiologie du cancer colorectal en France.

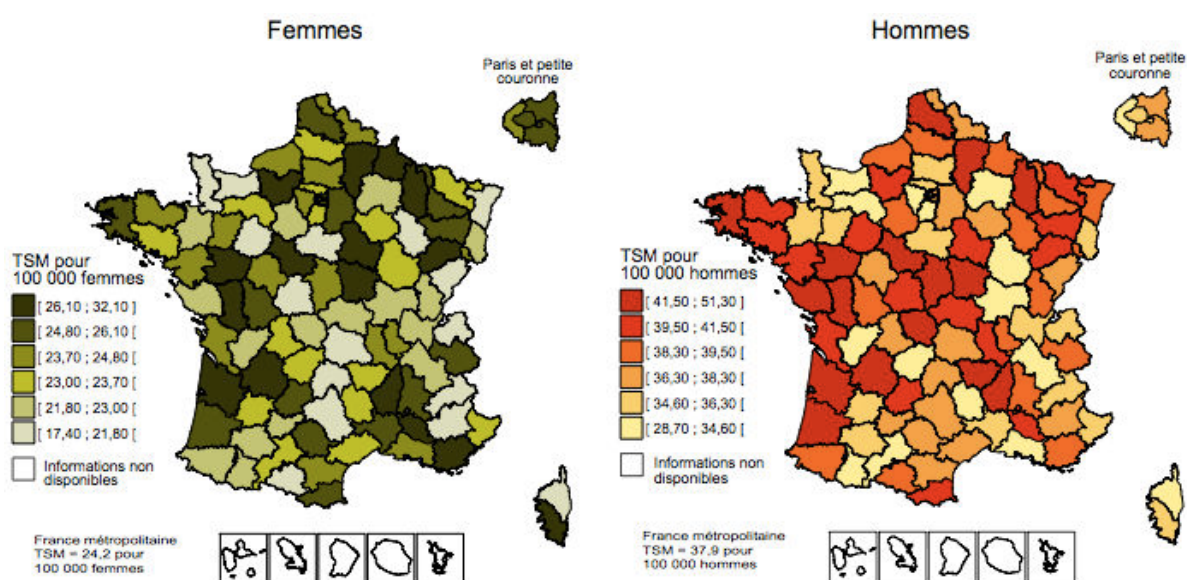
## 1) Incidence :

Selon les données publiées par l'Institut National contre le Cancer (INCA), la France fait partie des pays ayant une incidence élevée du cancer colorectal (CCR). Le dernier rapport précise 42 152 nouveaux cas de CCR en 2012 en France Métropolitaine ; soit 23 226 hommes et 18 926 femmes. En 2012, ce cancer se situe au 3<sup>ème</sup> rang de l'ensemble des cancers incidents masculins et au 2<sup>ème</sup> rang chez la femme. <sup>1</sup>

Après une augmentation progressive, le taux d'incidence du cancer colorectal chez l'homme a cependant diminué entre 2005 et 2012 pour atteindre 38,4 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 23,7 cas pour 100 000 personnes-années chez la femme. <sup>1</sup>

Il existe, en France, une disparité régionale concernant les taux d'incidence standardisé de CCR. Chez l'homme, plusieurs régions ont un fort taux d'incidence compris entre 39 et 42 pour 100 000 ; notamment la région Poitou-Charentes avec un taux d'incidence standardisé à 39,3 cas pour 100 000 personnes-années. Les régions à plus faible incidence sont l'Ile de France et Midi-Pyrénées. Chez la femme, les taux d'incidence standardisé varient entre 20,8 en Basse-Normandie et 25,4 en Haute Normandie <sup>1</sup>. (Figure 1)

*Figure 1 : Taux standardisés à la population mondiale (TSM) d'incidence des cancers du côlon-rectum à l'échelle départementale en France métropolitaine selon le sexe en 2008-2010 (d'après Colonna et al, InVS 2014)*



## 2) Mortalité :

Avec environ 17 700 décès estimés en 2012 (dont 52 % chez l'homme), le CCR se situe, tous sexes confondus, au 2<sup>ème</sup> rang des décès par cancer derrière le cancer du poumon (29 949 décès) et devant le cancer du sein (11 886 décès). Il représente près de 12 % de l'ensemble des décès par cancer. Le taux de mortalité standardisé en 2012 est de 13,3 pour 100 000 hommes et 7,9 pour 100 000 femmes.

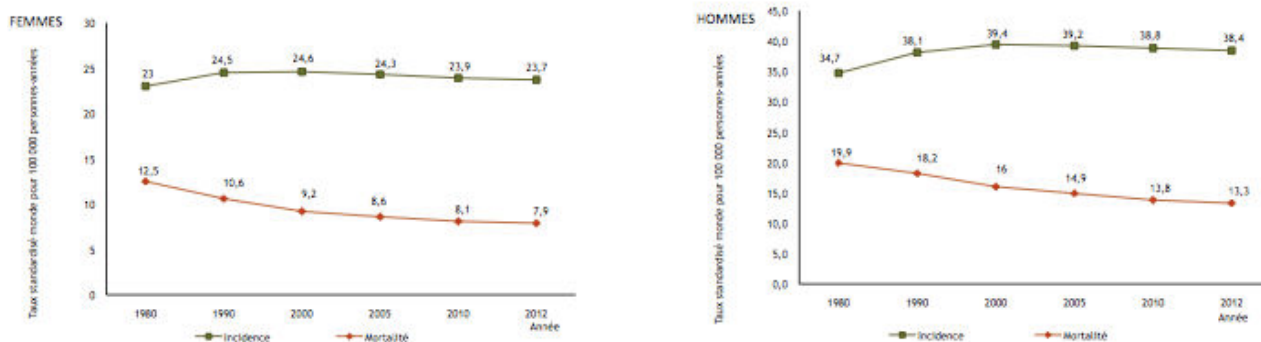
La mortalité diminue régulièrement chez l'homme comme chez la femme entre 1980 et 2012. Elle se chiffre à - 1,2% par an chez l'homme et - 1,4 % chez la femme. Elle est passée, entre 1980 et 2012, de 12,5/100 000 à 7,9/100 000 chez la femme et de 19,9/100 000 à 13,3/100 000 chez l'homme.

Il existe également une disparité régionale concernant les taux de mortalité standardisé. Ainsi, on retrouve les taux les plus élevés dans les régions du Nord-Est avec des taux supérieurs à 15/100 000 chez l'homme et supérieurs à 8,5/100 000 chez la femme. En revanche, les régions du Sud et de la face Atlantique ont les taux de mortalité les plus faibles, notamment en région PACA avec 12,2/100 000 chez l'homme et 7,3/100 000 chez la femme. <sup>1</sup>

## 3) Mise en perspective de l'évolution de l'incidence et de la mortalité ces 30 dernières années (Figure 2) :

Alors que les taux d'incidence et de mortalité variaient de façon opposée pour le CCR jusqu'au début des années 2000, à présent ces deux indicateurs tendent à baisser. L'accès au dépistage et la résection des lésions précancéreuses expliquent en partie cette diminution.

Figure 2 : Evolution de l'incidence et de la mortalité (TSM) du cancer côlon-rectum de 1980 à 2012 selon le sexe (d'après Binder-Foucard et al,2013 )<sup>2</sup>



Sources: Binder-Foucard F, 2013. Traitement: INCa 2013

#### 4) Survie nette à 5 et 10 ans en France :

En France, la survie nette à 5 ans et celle à 10 ans des patients atteints de CCR diagnostiqués entre 1989 et 2004 sont respectivement de 56% et 50 %. Si aucune différence entre sexes n'est observée pour la survie nette à 5 ans (57 % chez la femme et 56% chez l'homme), celle à 10 ans est plus élevée chez la femme (52 % versus 48 % chez l'homme). <sup>3</sup>

La survie nette à 5 ans s'est améliorée au cours du temps, passant de 53 % pour les hommes diagnostiqués sur la période 1989-1991 à 58 % pour ceux diagnostiqués sur la période 2001-2004 et de 56% à 61 % pour les femmes diagnostiquées sur la même période. <sup>3</sup>

Le pronostic est étroitement lié au stade de la maladie au moment du diagnostic. Selon les données américaines, le taux de survie à 5 ans des patients diagnostiqués en 1999-2005 est de 90,8% pour les stades locaux I et II contre 69,5% pour le stade régional (envahissement ganglionnaire) et 11,3 % pour le stade métastatique. <sup>4</sup>

#### 5) Prévalence :

En 2008, la prévalence partielle à 5 ans, c'est à dire le nombre de personnes ayant eu un diagnostic de CCR dans les 5 années précédentes et toujours en vie, était de 120 860, soit 11,3 % des cas prévalent de cancers, dont 53,2 % sont des hommes et 46,8% sont des femmes.

Près de 70 % des cas prévalent de CCR concernent des personnes âgées de 65 ans et plus. La prévalence à 5 ans s'élève à 262,9 pour 100 000 hommes et à 214 pour 100 000 femmes en 2008. <sup>1</sup>

## II. Facteurs de risques.

Les cancers colorectaux sont sporadiques dans environ 70 % des cas. Ils surviennent également dans un contexte familial dans 25 % des cas et sur un terrain de prédisposition génétique dans 5 % des cas <sup>5</sup>. A l'échelle de la population, on peut différencier 3 groupes en fonction du niveau de risque :

## 1. Le niveau de risque moyen :

Le risque moyen est défini par le risque de développer un CCR dans la population générale. Il s'agit des patients de plus de 50 ans des deux sexes et qui ne présentent aucun symptôme.

En France, un programme national de dépistage a été initié par les pouvoirs publics en 2008 chez les personnes à risque moyen, en l'absence de symptômes cliniques. La stratégie repose sur un test tous les 2 ans au gâïac (test Hémoccult II), à la recherche de sang occulte dans les selles. En cas de positivité, une coloscopie totale est proposée aux patients.

Devant la faible sensibilité de test (proche de 50 %), des alternatives ont été mises en place. L'instauration de tests immunologiques plus sensibles (proche de 75%) est en cours en France depuis début 2015.

## 2. Le niveau de risque élevé :

Les données récentes de la littérature ont permis de mieux individualiser le niveau de risque élevé. En effet, le sur-risque ne se limite pas aux antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré ni aux cas-index avant 60 ans. Ainsi, une étude américaine a évalué le risque familial de CCR chez les apparentés. Celui-ci variait avec l'âge du cas index, avec un risque relatif de 3,87 pour un antécédent familial de CCR au premier degré de moins de 45 ans. Ce sur-risque restait élevé pour un antécédent familial de CCR au premier degré de plus de 70 ans avec un risque relatif à 1,97.<sup>6</sup> Une autre étude évaluait le sur-risque des apparentés ayant des antécédents familiaux d'adénomes. Il existait, en effet, un sur-risque avec un risque relatif de 1,35 chez les apparentés au 1<sup>er</sup> degré et de 1,15 chez les apparentés au second degré.<sup>7</sup>

Sur ces bases, de nouvelles propositions ont été proposées par la SFED en 2014. Selon l'importance du risque, la coloscopie doit être proposée à 40 ou à 50 ans. Ainsi, une coloscopie de dépistage doit être proposée en première intention dans les cas suivants :

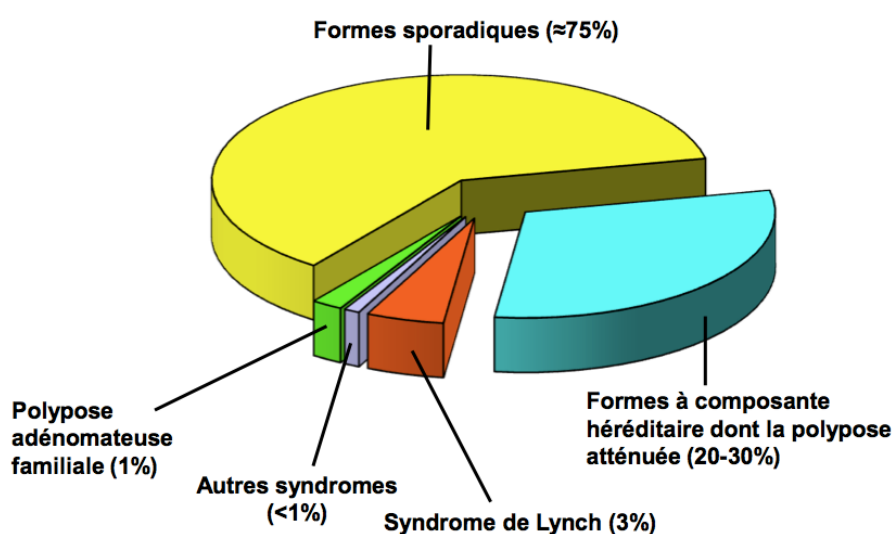
- Antécédent familial unique ou multiples au 1<sup>er</sup> degré quelque soit l'âge
- Antécédents familiaux multiples au 2<sup>ème</sup> degré quelque soit l'âge
- Antécédent familial d'adénome (avancé ou non) unique ou multiples au premier degré quelque soit l'âge
- Antécédent personnel d'adénome ou de CCR.

- Antécédents personnels de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (rectocolite hémorragique ou maladie de Crohn). Ce risque est majoré notamment en cas de pan colite, si la maladie évolue depuis plus de 10 ans, si le diagnostic a été fait à un âge jeune ou s'il existe une cholangite sclérosante primitive. <sup>8</sup> Un traitement au long cours par dérivés 5-aminosalicylés diminuerait le risque de CCR. <sup>9</sup> Une coloscopie est recommandée tous les 2-3 ans après 10 ans d'évolution de la maladie.
- Antécédents personnels d'acromégalie. Le risque de CCR est augmenté chez les personnes atteintes d'acromégalie. En effet, il serait 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale. <sup>10</sup>

### 3. Le niveau de risque très élevé

Le niveau de risque très élevé concerne les sujets appartenant à une famille présentant une forme héréditaire de cancer. Les principaux syndromes sont le syndrome de Lynch (*hereditary polyposis colorectal cancer* ou HNPCC), la polypose adénomateuse familiale, le syndrome de Peutz Jeghers, les polyposes atténuées et les polyposes juvéniles. (*Figure 3*)

En cas de suspicion d'une forme familiale de CCR, le patient doit être orienté vers une consultation d'oncogénétique. L'identification de ces syndromes héréditaires est essentielle puisqu'elle conduit à proposer des mesures de dépistage et parfois une prise en charge spécifique pour prévenir l'apparition des cancers.



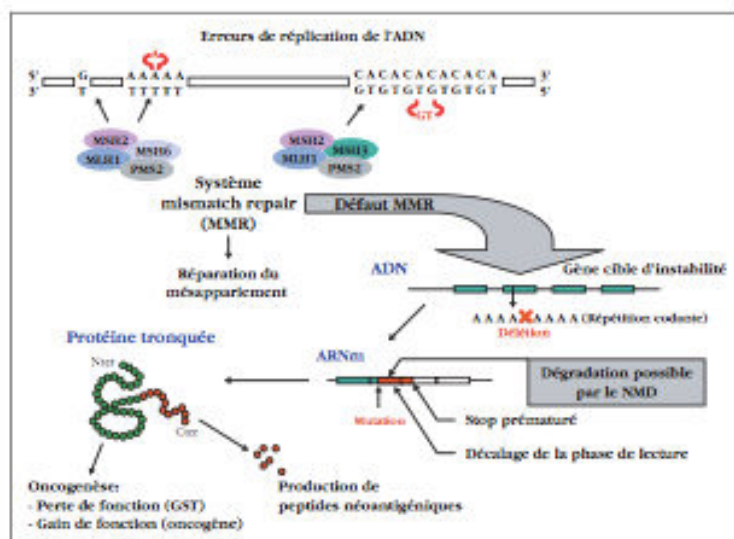
*Figure 3 : Répartition des cancers coliques.*

### a) Le syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch est de transmission autosomique dominante. Il se caractérise par une mutation constitutionnelle d'un gène codant pour une des protéines du système MMR (*MisMatch Repair*), principalement *MLH1* et *MSH2*, plus rarement *MSH6*, et exceptionnellement *PMS2*.<sup>11</sup>

Les gènes du système MMR codent pour des protéines impliquées dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN. La mutation constitutionnelle d'un gène codant pour une de ces protéines conduit à la production d'une protéine non fonctionnelle. Lorsque le second allèle subit une altération, il existe une multiplication des erreurs de réplication dans la cellule pouvant conduire au cancer.

L'inactivation du système MMR se traduit au niveau moléculaire par un phénotype particulier appelé phénotype RER (*Replication Error*) associé au génotype MSI (*MicroSatellite Instability*). Ce phénotype RER est présent dans toutes les tumeurs colorectales appartenant au syndrome de Lynch mais également dans 12 à 15 % des CCR sporadiques.<sup>12</sup> Il est alors la conséquence d'une inactivation somatique bi-allélique du gène *MLH1* par l'hyperméthylation de son promoteur.<sup>13</sup> (Figure 4)



GST : gène suppresseur de tumeur, NMD : *nonsense mediated mRNA decay*, mécanisme de contrôle qualité des ARN messagers.

Figure 4 : Inactivation du système MMR et ses conséquences. L'ADN Polymérase dérape plus fréquemment au niveau de séquences répétées, créant temporairement des boucles d'insertions ou de délétions. Lors de la réplication suivante, en l'absence d'un système MMR efficace, il en résulte un raccourcissement ou une élongation de la séquence.<sup>14</sup>

Le syndrome de Lynch prédispose aux CCR mais également aux cancers de l'endomètre, de l'intestin grêle et des voies urinaires hautes (spectre tumoral étroit), et expose à un risque plus faible de cancer de l'ovaire, de l'estomac, de glioblastomes (syndrome de Turcot), de carcinomes sébacés (syndrome de Muir-Torre) et des cancers des voies biliaires (spectre tumoral large). Les études récentes suggèrent un risque cumulé de 27 à 45 % de CCR chez les hommes et de 22 à 38% chez les femmes, avec un âge médian au diagnostic de 61,2 ans. <sup>15 16</sup>

Dans les années 90, les critères d'Amsterdam ont définis pour identifier les patients atteints de syndrome de Lynch. <sup>17</sup> Ces critères ont été révisés en 1999 (critères d'Amsterdam II), afin d'y ajouter dans la définition les cancers extra-coliques, non inclus dans la première version<sup>18</sup>. Ces critères restent peu sensibles puisque un nombre important de patients porteurs d'un syndrome de Lynch ne remplissent pas ces critères. <sup>19</sup> Ainsi ont été définis les critères de Bethesda, révisés en 2003, plus sensible mais moins spécifique (*Figure 5*).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères d'Amsterdam II</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trois membres de la famille doivent être atteints de CCR ou avoir un cancer associé à un syndrome de Lynch: cancer de l'endomètre, de l'intestin grêle, de l'uretère ou rénal</li><li>• Un membre de la famille doit être un parent de premier degré des deux autres</li><li>• Au moins 2 générations successives doivent être atteintes</li><li>• Au minimum une tumeur doit être diagnostiquée avant 50 ans</li><li>• En cas de CCR, une FAP doit être exclue</li><li>• Le CCR doit être confirmé histologiquement</li></ul>                                   |
| <b>Guidelines de Bethesda révisés</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. CCR diagnostiqué avant 50 ans</li><li>2. Présence de CCR synchrone, métachrone ou d'une tumeur associée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge</li><li>3. CRC avec instabilité microsatellite (MSI-H) diagnostiqué avant 60 ans</li><li>4. Patient avec CCR et parent de premier degré avec une tumeur associée au syndrome de Lynch dont une des tumeurs diagnostiquée avant 50 ans</li><li>5. Patient avec CCR avec minimum 2 parents de premier ou deuxième degré avec tumeur associée au syndrome de Lynch, indépendamment de l'âge</li></ol> |

*Figure 5 : Critères d'Amsterdam II et de Bethesda révisés*

Il existe en France des recommandations pour la prise en charge des patients porteurs d'un syndrome de Lynch: <sup>20</sup>

- Colon et rectum : Début de la surveillance à 20 ans ou 5 ans avant le premier cas dans la famille. Coloscopie complète avec chromo-endoscopie tous les 1 à 2 ans. Pas de chirurgie prophylactique
- Endomètre et ovaire : Début de la surveillance à 25-30 ans. Echographie endovaginale et prélèvement endométrial tous les 1 à 2 ans. Possibilité de chirurgie prophylactique chez patiente ménopausée ou après un projet parental complet.
- Estomac : Endoscopie digestive haute avec recherche d'*Helicobacter Pylori* à la première coloscopie

Il est indiqué de faire une recherche d'instabilité microsatellitaire par biologie moléculaire et/ou immunohistochimie pour tout CCR avant 60 ans et/ou si antécédents personnels ou familiaux du spectre HNPCC.

#### b) La polypose adénomateuse familiale

La PAF est caractérisée par multitude de polypes colorectaux, en général plus de 100. Sa prévalence est estimée aux alentours de 1/10000. <sup>21</sup> Sans traitement, ces polypes vont être responsables de l'apparition d'un CCR. L'âge moyen de diagnostic du cancer est de 39 ans. <sup>22</sup> Les autres manifestations de ce syndrome sont multiples avec un risque important d'atteinte du duodénum mais également d'atteintes extra-digestives : tumeurs desmoides, ostéomes, cancers thyroïdiens. Au niveau cutané, on retrouve des kystes épidermoïdes et une hypertrophie de la couche pigmentaire de la rétine au niveau oculaire.

La PAF est un syndrome de transmission autosomique dominante avec une pénétrance de l'ordre de 100% due à une mutation congénitale du gène *APC*. Ce gène code pour une protéine impliquée dans la voie de signalisation cellulaire Wnt. On estime que des mutations *de novo* d'*APC* sont responsables de 25 % des cas de PAF. <sup>21</sup> On retrouve des mutations germinales dans 70 % des cas de PAF. <sup>23</sup>

Il existe des recommandations sur la prise en charge des patients atteints de PAF. <sup>24</sup> La surveillance doit débuter vers 10 ans avec réalisation d'une coloscopie totale annuelle. La colectomie est recommandée vers l'âge de 20 ans ou avant en cas de polypose profuse et/ou d'adénome en dysplasie de haut grade. La conservation du rectum est possible, en l'absence de polypose rectale profuse, mais nécessite une surveillance rectoscopique annuelle. La surveillance du duodénum et de l'estomac est primordiale avec réalisation d'une gastroscopie et d'une duodénoscopie en vision axiale annuelle.

c) La polypose atténuée :

Dans la polypose adénomateuse de type atténuée, le plus souvent le nombre de polype est inférieur à 50 et l'âge de découverte est plus tardif. Il s'agit d'un syndrome de transmission autosomique récessif par atteinte du gène *MUTYH* qui appartient au système de réparation de l'ADN BER (*Base Excision Repair*) dont le rôle est de corriger les erreurs liées au métabolisme aérobie des cellules lors de la réplication.

L'absence d'activité de *MUTYH* va entraîner une accumulation de transversion G :C => T :A sur le gène *APC*. <sup>25</sup> Ce sont ces transversions qui vont finir par inactiver *APC* et conduire au CCR.

Du fait de mode de transmission récessif, il n'existe pas d'agrégation sur plusieurs générations successives mais les fratries ont un risque de 25 % (frères et sœurs). Il existe des manifestations extracoliques avec des polyposes duodénales et de rares cas de cancers dermatologiques. <sup>26</sup>

Dans certains cas, la polypose atténuée peut être due à des mutations d'*APC* sur des locus différents de la PAF, avec une transmission autosomique dominante.

La surveillance est tous les 2 ans avec la réalisation d'une coloscopie complète. L'exérèse endoscopique est possible mais en cas de polypose profuse, une colectomie subtotale sera alors proposée.

#### d) La polypose juvénile

La polypose juvénile est caractérisée par la présence de multiples polypes hamartomateux dans le colon et le rectum.<sup>27</sup> Le risque cumulatif de CCR est de plus de 30 % et aux alentours de 20 % pour le cancer gastrique. La polypose juvénile est liée à des mutations du gène *SMAD4* ou du gène *BMPRI1A*, deux chaînons de la voie du TGFβ. La transmission est autosomique dominante.

#### e) Le syndrome de Peutz-Jeghers

Il s'agit d'une affection de transmission autosomique dominante qui se caractérise par l'existence de polypes multiples avec une pigmentation cutanéomuqueuse notamment aux pourtours des lèvres. Il est lié à une mutation germinale sur le gène *STK11*.<sup>28</sup> Les polypes sont également hamartomateux mais contrairement aux polypes juvénile, ils présentent une couche musculaire lisse au niveau de la lamina propria. Ces polypes peuvent être retrouvés tout au long du tractus digestif mais ils prédominent dans l'intestin grêle et dans le colon.<sup>27</sup> Il existe chez les femmes, un sur-risque de cancer du sein.

### III. Mécanismes de la tumorigénèse colorectale

#### 1/ Principe généraux

Une cellule tumorale se caractérise par l'acquisition d'un certain nombre de propriétés, notamment : l'échappement à l'apoptose, l'autosuffisance en signaux de croissance, l'insensibilité aux signaux d'arrêts de la croissance, l'apparition d'un potentiel réplicatif illimité, la capacité à induire l'angiogénèse et l'invasion tissulaire avec l'activation des processus métastatiques, une prolifération incontrôlée, l'envahissement des tissus adjacents et la colonisation des organes à distance<sup>29</sup>. (*Figure 6 et 7*)

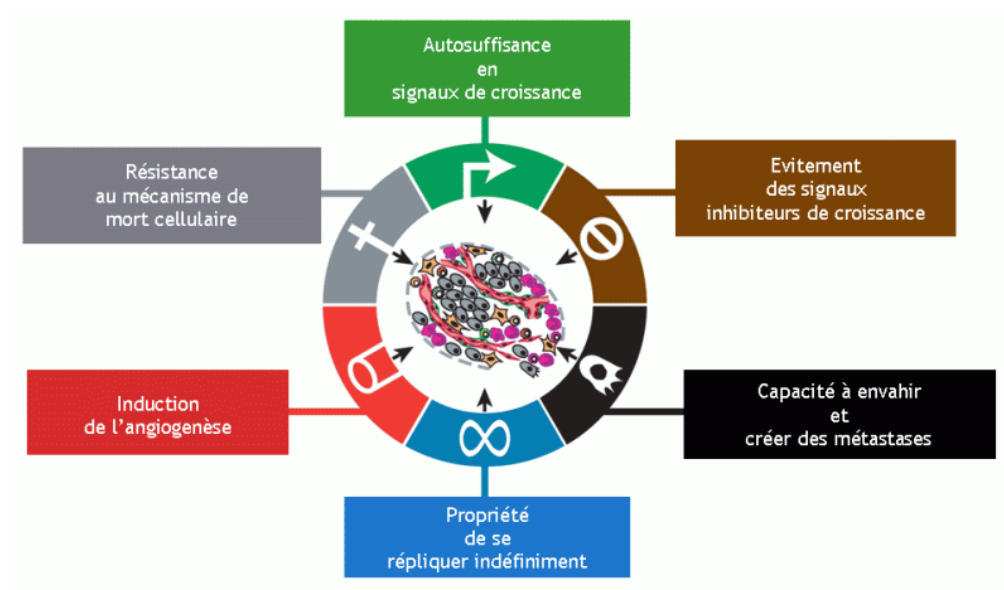


Figure 6 : Caractéristiques acquises par les cancer, selon Weinberg<sup>29</sup>

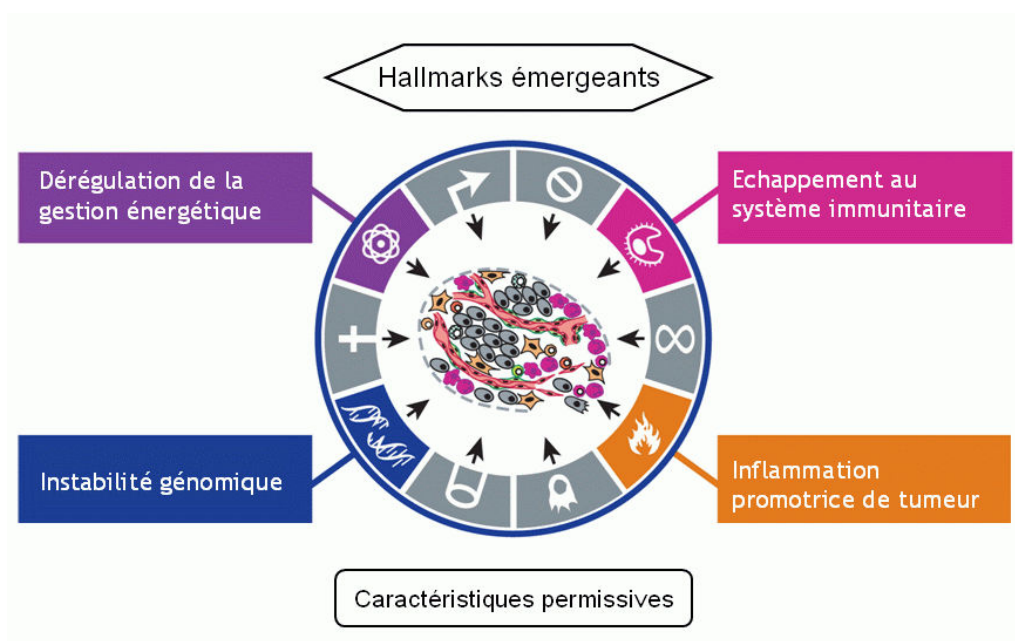


Figure 7 : Caractéristiques acquises par le cancer, la génération suivante, selon Weinberg<sup>30</sup>

## 2. Les oncogènes

Les oncogènes codent pour des protéines intervenant dans la prolifération cellulaire. Il s'agit notamment des récepteurs à activité tyrosine kinase comme l'EGFR (*Epithelium Growth Factor Recpetor*). Lorsque ces récepteurs sont mutés, ils induisent une activation de la voie sans nécessiter de signal inducteur.

Les protéines sous-membranaires de transduction du signal de croissance telles que Ras peuvent également être mutées. Il existe enfin des oncogènes cytoplasmiques à activité tyrosine kinase comme Raf, sous jacent de Ras capable d'activer les voie des MAP Kinases.

### 3. Cas du cancer colorectal.

Le développement du CCR de l'adénome au carcinome peut durer plusieurs années. Les cancers sporadiques se développent à la suite de mutations somatiques acquises sur plusieurs gènes également affectés dans les cancers héréditaires. A ce jour, ces événements sont bien connus et ont permis la classification des cancers colorectaux selon deux voies distinctes de cancérogénèse.<sup>31</sup> (Figure 8)

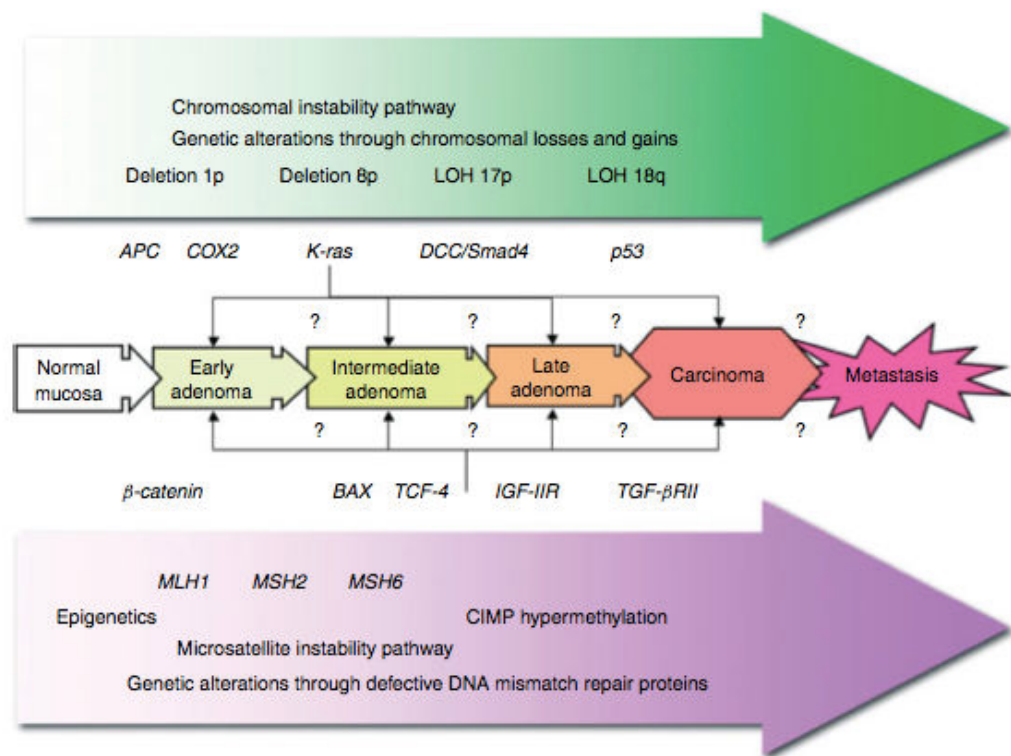


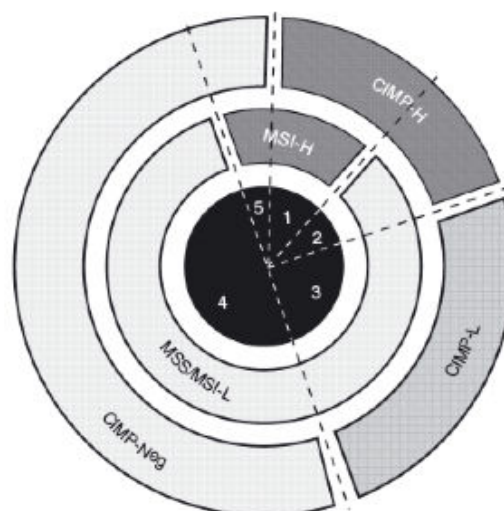
Figure 8 : Caractéristiques des deux voies majeures d'instabilité génomique conduisant au cancer colorectal, selon Soreide et al.<sup>31</sup>

La plus représentée de ces voies génétiques concerne approximativement 85 % des cancers colorectaux, l'instabilité chromosomique. Elle se caractérise par des pertes alléliques et des amplifications et translocations chromosomiques. La deuxième voie, l'instabilité microsatellitaire concerne 15 % des cancers colorectaux sporadiques et est caractérisée par la substitution de base ou par des insertions ou délétions engendrant un décalage du cadre de lecture.

Des études récentes ont montré qu'il existerait une troisième voie de tumorigénèse au niveau colorectal : l'hyperméthylation des îlots CpG (voie CIMP). Les dinucléotides sont repartis de façon non-uniforme dans le génome des mammifères. Il existe un enrichissement dans de courtes régions appelées CpG, positionnés au niveau du promoteur de plus de 60 % des gènes humains. <sup>32</sup> L'hyperméthylation des îlots entraîne une extinction transcriptionnelle, par modification épigénétiques, de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans certaines fonctions essentielles pour la cellule comme le contrôle du cycle cellulaire. Ces modifications sont réversibles et ouvrent donc le champ à des thérapies ciblant ces modifications épigénétiques.

On peut classer les tumeurs colorectales en sous groupes en fonction du statut *MSI* et CIMP (*Figure 9*). Les tumeurs CIMP + et ayant un phénotype RER + sont des CCR sporadiques. Ils présentent une mutation *BRAF* et pas d'instabilité chromosomique. Ces cancers n'ont pas de mutation *KRAS*, sont de localisation colique droite, touchent préférentiellement les femmes et présentent un sous type histologique mucineux. Ils sont de mauvais pronostic car ils ont un potentiel invasif importants. <sup>33</sup>

Par contre, les tumeurs CIMP - et ayant un phénotype RER + incluent les tumeurs HNPCC. Ce groupe est associé à une mutation *KRAS*, une localisation colique droite, un potentiel moins invasifs et une histologie moyennement différenciée. Ces tumeurs sont de meilleurs pronostics. <sup>34</sup>



*Figure 9 : Dérivation des groupes moléculaires de CCR basés sur le phénotype CIMP (H : High, L : Low, N : Négative) et sur le phénotype MSI, d'après Jass et al. 2007 <sup>35</sup>*

#### 4. Les récepteurs HER

Les récepteurs du facteur de croissance épidermique ou *Human Epidermal growth factor Receptors* (HER) sont parmi les premiers oncogènes identifiés. Ils font partie de la superfamille des récepteurs à tyrosine kinase.

La famille des récepteurs HER comprend quatre récepteurs homologues : HER1, HER2, HER3 et HER4. Ces récepteurs sont des récepteurs transmembranaires présentant un domaine N-terminal extracellulaire portant le site de fixation du ligand, un domaine transmembranaire et un domaine C-terminal intracellulaire qui porte l'activité tyrosine kinase. (Figure 10)

Ils sont exprimés de manière physiologique sur de nombreux tissus d'origine épithéliale, mésenchymateuse ou encore neurale, dans lesquels ils jouent un rôle majeur dans le développement, la prolifération, la différenciation et le métabolisme cellulaire.

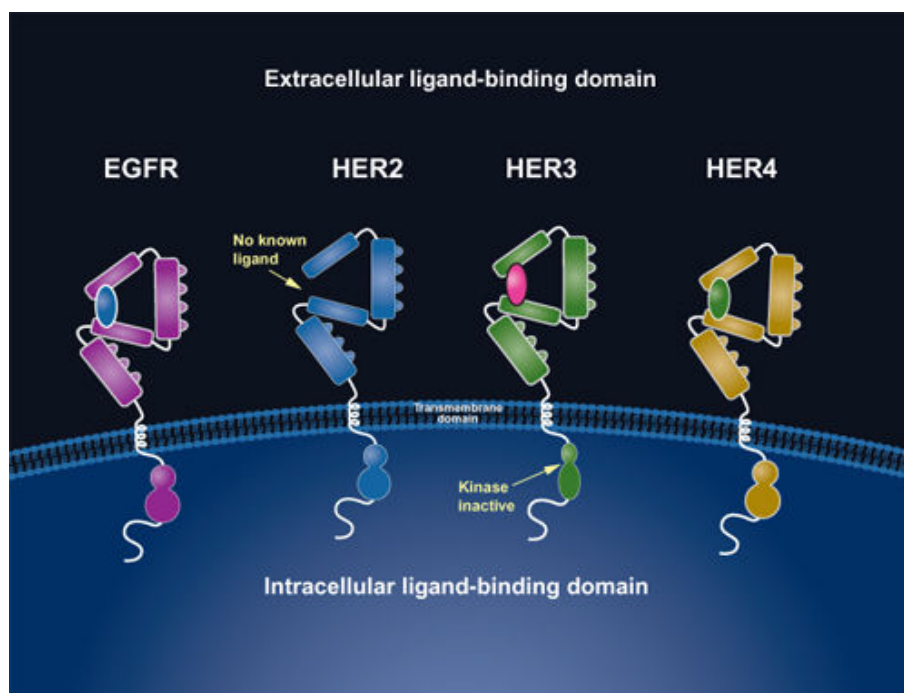


Figure 10 : les différents types de récepteurs de la famille HER

Dans le cas particulier de l'EGFR, son activation a pour conséquence une augmentation de la prolifération cellulaire, de la motilité cellulaire et d'une diminution de l'apoptose

Les récepteurs HER à l'état monomérique sont normalement exprimés à la surface de la cellule. L'activation du récepteur nécessite sa dimérisation, consécutive à la fixation d'un ligand. La fixation des ligands au récepteur a pour conséquence la stabilisation du domaine extra-cellulaire dans une conformation favorable à sa dimérisation avec un second monomère. Cette activation est définitive et le dimère est internalisé et dégradé par la cellule ou recyclé et ré-exprimé par la surface membranaire.

En ce qui concerne les récepteurs HER, leur activation a pour conséquence l'activation de plusieurs voies de signalisation intra-cytoplasmique, les plus connues étant la voie des PI3K/AKT, la voie des RAS/RAF/MAPK et la voie de JAK/STAT3.

### 5. L'oncogène Ras

La protéine Ras est une protéine G de 21kDa associée à la face interne de la membrane plasmique et capable d'échanger entre le GTP (liaison activatrice) et le GDP (liaison inhibitrice). Ras est activée en réponse à des signaux environnementaux via des récepteurs de facteurs de croissance comme l'EGFR.<sup>36</sup>

A la suite de la fixation de l'EGF, le récepteur à tyrosines kinases s'autophosphoryle et recrute des protéines qui activent à leurs tours différents effecteurs pour réguler la prolifération cellulaire et la survie. Parmi ces effecteurs, la protéine Raf va activer la voie des MAP Kinases Mek/Erk. Ras permet également d'activer la voie de PI3K qui recrute PDK1 et active la kinase AKT. Cette voie sous-jacente conduit à une augmentation de la survie cellulaire et active mTOR (*Figure 11*).

Il existe trois isoformes de Ras : K-Ras (Kirsten Ras), H-Ras (Harvey Ras) et N-Ras (Neuroblastoma Ras). La protéine K-Ras est exprimée dans pratiquement tous les types cellulaires.

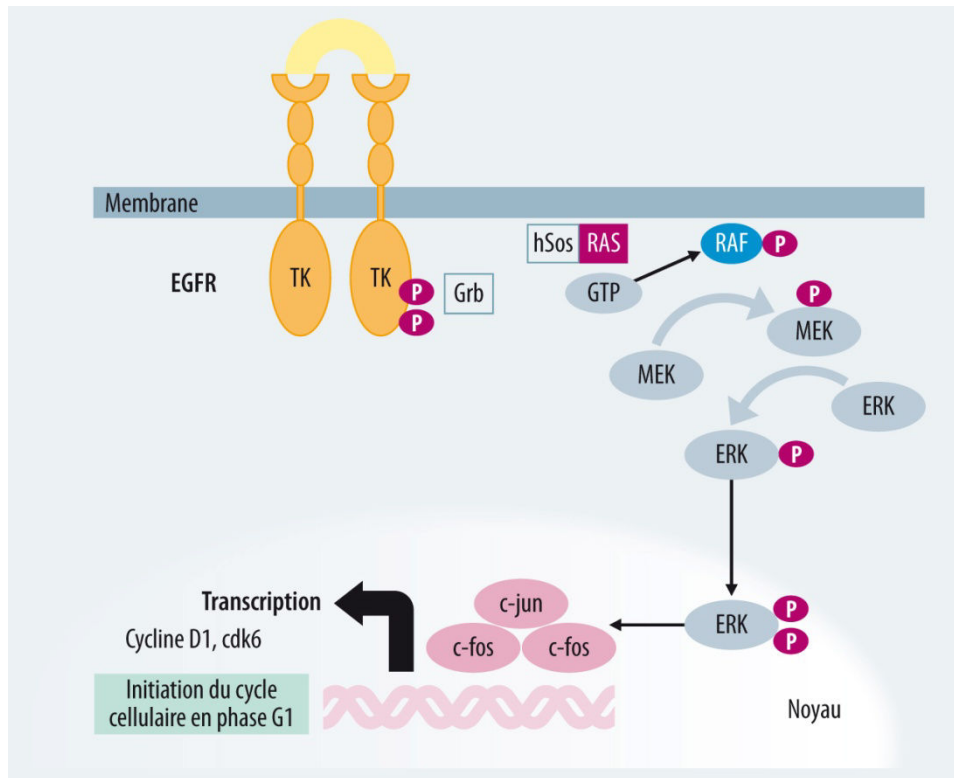


Figure 11: Voie d'activation de Ras. Pour transmettre le signal venant de l'EGFR, la protéine KRAS lie une molécule de GTP. Une fois le signal transmis, elle entraîne une cascade de phosphorylations/activations successives de Raf1, des « mitogen-activated protein kinase kinases » 1 et 2 (MAPKK) puis des « extracellular signal-regulated kinases » (ERK)

Ras est l'un des oncogènes les plus fréquemment activés dans les cancers. 17 à 25 % de l'ensemble des cancers humains présentent une mutation sur le gène de K-Ras, et 45 % des CCR possèdent une mutation sur ce gène. L'isoforme K-ras est la plus souvent mutée avec un taux de 85 % alors que l'isoforme N-Ras est muté dans 15 % des mutations Ras. Les mutations activatrices les plus répandues se retrouvent principalement sur les codons 12, 13 et 61 de K-Ras.<sup>37</sup>

Il semble le statut mutationnel RAS ait une valeur pronostique mais les résultats d'études sont contradictoires tant dans les formes localisées que dans les formes métastatiques. Toutefois, une récente étude révélait qu'une mutation de l'exon 2 de KRAS diminuait la survie sans récurrence dans les CCR distaux de stade III en cours de chimiothérapie adjuvante.<sup>38</sup>

## 6. L'oncogène Raf

Les trois isoformes décrites de Raf : A-raf, B-raf et C-Raf partagent une similarité de séquence significative et montrent la même capacité à faciliter l'activation oncogénique par Ras de la cascade Mek et Erk.

B-raf est pourtant la seule des trois isoformes à présenter des mutations dans différents cancers. Dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une substitution V600E augmentant l'activité kinase de la protéine.<sup>39</sup>

Cette mutation est retrouvée dans environ 10 % des CCR sporadiques. De plus, le fait que les mutations RAS et Braf sont exclusives, contribue à penser qu'elles partagent un rôle équivalent dans la tumorigénèse.<sup>40</sup>

La mutation B-Raf est fréquemment associée aux CCR MSI.<sup>40</sup> En effet, la mutation B-Raf est significativement associée avec l'hyperméthylation des îlots CpG, lui-même associé aux CCR MSI sporadique.<sup>41</sup> La mise en évidence d'une mutation BRAF V600E et d'un phénotype RER + avec perte d'expression de MLH1 est quasi-spécifique d'une origine sporadique et élimine donc un syndrome de Lynch.

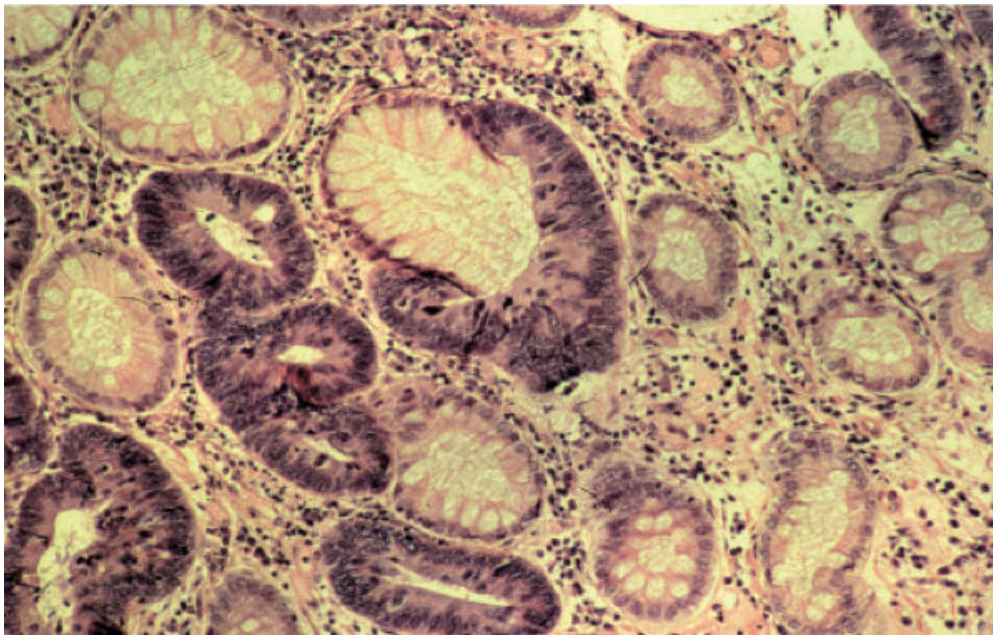
La valeur pronostique de la mutation B-Raf V600E est bien établie notamment dans les formes métastatiques, elle confère à la tumeur un mauvais pronostic et ce quels que soient les traitements reçus.<sup>42</sup>

## IV. Présentation clinique et histologique

### 1. Lésions pré-cancéreuses

#### a. Les foyers de cryptes aberrantes :

La première étape du développement du cancer colorectal est l'apparition d'une hyperprolifération de l'épithélium colique. Sur le plan morphologique, la première anomalie décelable est le foyer de cryptes aberrantes. Il s'agit de cryptes au calibre élargi entourées d'un épithélium épaissi avec une mucosécrétion diminuée. (*Figure 12*)

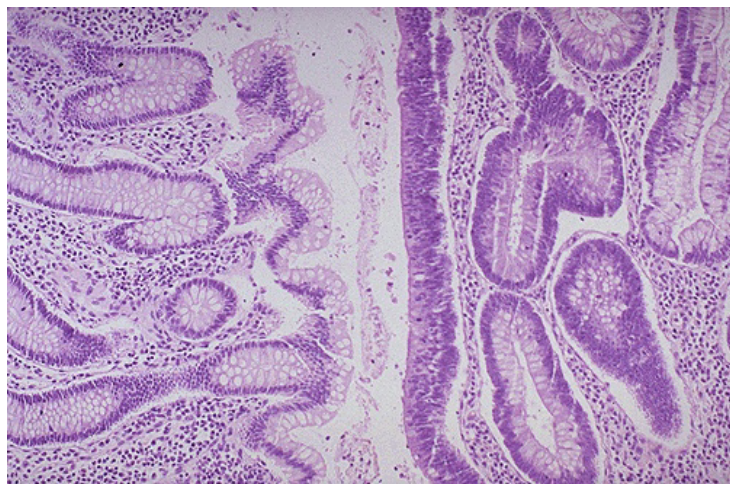


*Figure 12 : Foyers de cryptes aberrantes, selon Jouret et al.* <sup>43</sup>

b) Les adénomes classiques :

Les adénomes sont des lésions pré-néoplasiques. On distingue trois types de lésions.

L'adénome tubuleux est une prolifération de tubes épithéliaux séparés par un tissu conjonctif peu abondant. C'est la forme histologique la plus fréquente avec plus de 75 % des adénomes. (Figure 13)

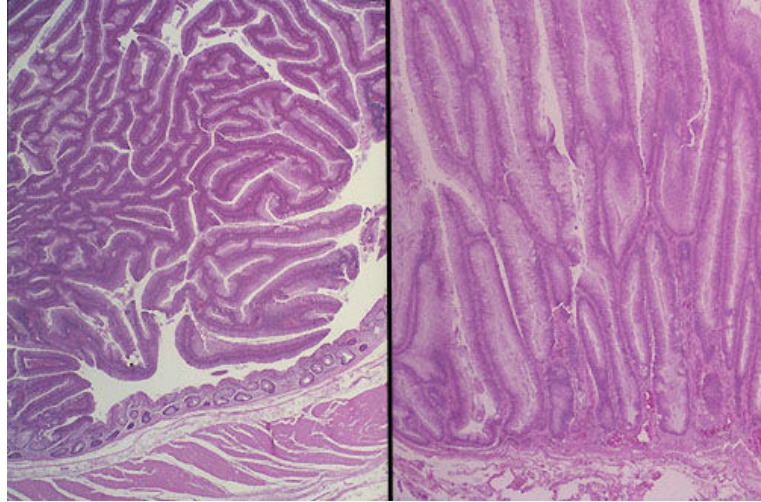


*Figure 13 : Coupe histologique d'un adénome tubuleux dysplasique.*

<http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg4/GI068.jpg>

L'adénome villosus avec une architecture qui doit contenir au moins 80 % de composante villosus. Il représente environ 20 % des formes histologiques d'adénomes.

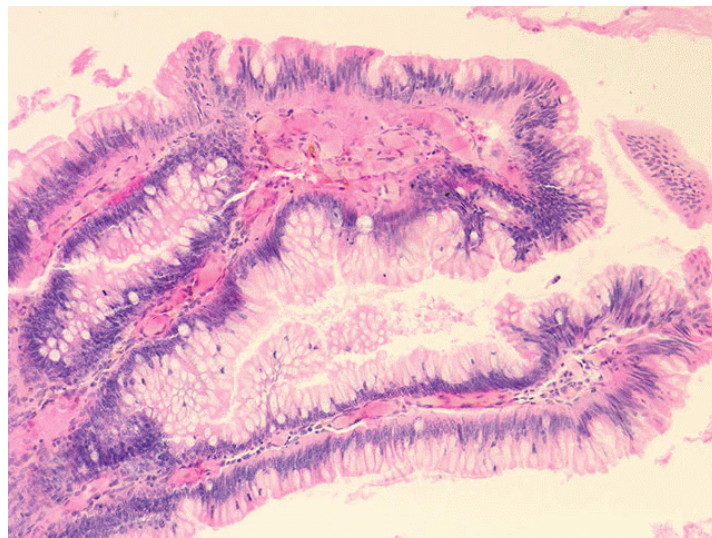
La présence d'un contingent vilieux dans un adénome est un sur risque de transformation maligne. Celui-ci est d'environ 15 % dans les adénomes vilieux alors que ce risque de malignité est de 1% dans les adénomes tubuleux. (*Figure 14*)



*Figure 14 : Coupe histologique d'un adénome vilieux.*

<http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg4/GI179.jpg>

L'adénome tubulo-villeux se compose à la fois de lésions tubuleuses et vilieuses. Il est la forme la moins fréquente d'adénomes. (*Figure 15*)



*Figure 15 : Coupe histologique d'un adénome tubulo-villeux.*

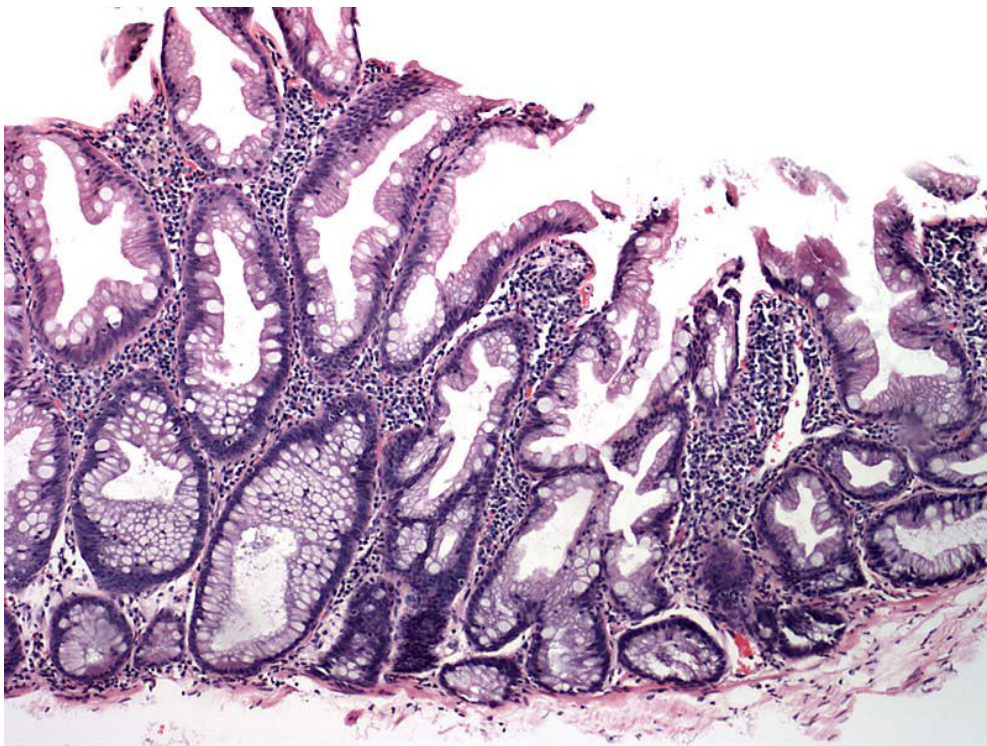
<http://oac.med.jhmi.edu/Pathology/Images/254B.gif>

c) Les adénomes festonnés :

Il s'agit d'un groupe hétérogène de polypes ayant en commun une architecture festonnée ou dentelée des cryptes épithéliales.<sup>44</sup> Ils représentent plus du tiers des polypes colo-rectaux. La nouvelle classification OMS 2010 des tumeurs coliques et rectales, inclue sous cette appellation, les lésions suivantes :

- Les polypes hyperplasiques. Ils ne présentent jamais de dysplasie. Ils sont de localisation préférentielle au niveau distale.
- Les adénomes festonnés sessiles. Ils sont de localisation proximale et présentent un potentiel de dégénérescence. (*Figure 16*)
- Les adénomes festonnés traditionnels. Ils sont de localisation préférentielle au niveau distale et présentent un potentiel de dégénérescence.

La carcinogénèse liée aux adénomes festonnés diffère de la voie classique propre aux autres types de lésions adénomateuses.<sup>45</sup> La carcinogénèse des adénomes classiques passe par l'instabilité chromosomique. A l'inverse, la voie festonnée de la carcinogénèse est le plus souvent liée à l'instabilité des microsatellites et/ou de l'hyperméthylation des ilots CpG.



*Figure 16 : Coupe histologie d'un adénome sessile festonné*

<https://kathrin.unibas.ch/polyp/bilder/gross/p008-02.jpg>

## 2. L'adénocarcinome colique

Les adénocarcinomes constituent l'immense majorité des cancers colorectaux, ils représentent 95 % des cas et compliquent un adénome dans 60 à 80 % des cas. On distingue plusieurs formes histologiques

- Adénocarcinome lieberkühnien. Il s'agit de la forme histologique la plus courante. Selon les caractères d'organisation des cellules tumorales, on les classe en adénocarcinome bien différencié (80 % des cas), moyennement différencié (15% des cas) et indifférencié (5 % des cas).
- Adénocarcinomes mucineux ou colloïde muqueux. Pour être définie comme carcinome mucineux, la tumeur doit être mucineuse à 50 % minimum.
- Carcinomes à cellules indépendantes ou anaplasiques. Il s'agit d'une forme rare avec une diffusion préférentielle au niveau des ganglions et du péritoine.

Son extension permet de classer le cancer en stades, classification adoptée depuis janvier 2010 par l'UICC.<sup>46</sup>

Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques voisins (N) et à distance pour les métastases (M). La combinaison des trois repères TNM permet d'établir un stade I à IV Permettant de définir la stratégie thérapeutique (*Figure 17*).

## TNM

|    |                                                                                                                                                       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| T1 | Envahissement du chorion ou de la sous-muqueuse ou taille < 2 cm<br>T1a : < 1 cm<br>T1b : 1 à 2 cm                                                    |
| T2 | Envahissement de la musculature ou taille > 2 cm                                                                                                      |
| T3 | Envahissement de la sous-séreuse ou des tissus péricolorectaux                                                                                        |
| T4 | Atteinte de la séreuse ou des structures adjacentes<br>T4a : perforation du péritoine viscéral<br>T4b : adhésion ou invasion d'un organe de voisinage |
| N0 | pas de métastase ganglionnaire                                                                                                                        |
| Nx | ganglions non évalués                                                                                                                                 |
| N1 | 1 à 3 ganglions métastatiques régionaux<br>N1a : 1 ganglion métastatique<br>N1b : 2 ou 3 ganglions métastatiques                                      |
| N2 | 4 ganglions métastatiques régionaux ou plus<br>N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques<br>N2b : 7 ganglions ou plus                                       |
| M0 | pas de métastase                                                                                                                                      |
| M1 | métastases à distance (dont ganglions sus-claviculaires)                                                                                              |

Le nombre de ganglions examinés ainsi que le ratio nombre de ganglions métastatiques / nombre de ganglions examinés ne sont pas pris en compte dans cette nouvelle classification.

## Stades de la classification :

Stade I : pT1-T2 N0 M0 : sous-séreuse intacte sans métastase ganglionnaire

Stade II A : pT3 N0 M0 : sous-séreuse atteinte sans métastase ganglionnaire

Stade II B : pT4a N0 M0 : séreuse franchie et/ou perforée, et/ou envahissement d'organes voisins, sans métastase ganglionnaire

Stade II C : pT4b N0 M0

Stade III A : p T1-T2 N1a; p T1-T2 N1b ; p T1 N2a

Stade III B : p T1 N2b; p T2 N2a-N2b; p T3 N1a-N1b- N2a; p T4a N1a-N1b

Stade III C : p T3 N2b; p T4a N2a-N2b; pT4b N1a-N1b; p T4b N2a-N2b

Stade IV : tous T, tous N, M1 : métastases à distance

Figure 17 : Classification TNM et en stades d'après UICC(<http://www.rrc-ra.fr/Ressources/referentiels/PRA-DIG-1102COL.pdf>)

## V. Prise en charge thérapeutique

### 1. Traitement du cancer colique non métastatique.

La prise en charge du cancer colorectal en situation non métastatique est avant tout chirurgicale.

#### a. Traitement chirurgical

Le principe du traitement chirurgical repose sur l'exérèse du cancer avec une marge distale et proximale d'au minimum 5 cm sur pièce fraîche. Les marges circonférentielles doivent être saines et l'exérèse du mésocolon attenant doit se faire en bloc. Le curage ganglionnaire doit emporter un minimum de 12 ganglions.

Si la tumeur est M0, selon la classification TNM, une résection première des tumeurs coliques et du haut rectum sera tenté sauf s'il existe un envahissement des structures adjacentes ne permettant pas une exérèse de la tumeur. Pour les tumeurs du bas et moyen rectum localement avancé (T3 et/ou N+), elle sera réalisée après radio-chimiothérapie néoadjuvante <sup>47</sup>.

La résection endoscopique d'un cancer in situ ou intra-muqueux peut-être un traitement suffisant. Pour les lésions avec des foyers de carcinomes sous-muqueux, la résection endoscopique est considérée comme suffisante uniquement en cas d'envahissement sous muqueux superficiel (<1000 µm si sessile et 1/3 supérieur du pied si pédiculé) et si la pièce de polypectomie présente l'ensemble des critères de sécurité : limite de résection saine, absence de foyer de carcinome indifférencié, absence d'emboles vasculaire ou lymphatique, marge de sécurité > 1mm <sup>47</sup>

#### b. Traitement adjuvant

Pour les CCR de stade I (T1- T2 - N0), la référence est la chirurgie seule.

Pour les stades II (T3 -T4 -N0), l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante est à discuter au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfice risque en connaissant le statut MSI ou MSS de la tumeur. Les malades ayant un CCR de phénotype MSI de stade II ne bénéficie pas d'une chimiothérapie adjuvante en raison du bon pronostic et de la résistance au 5-FU seul<sup>48</sup>.

Selon les recommandations du TNCD <sup>47</sup>, les CCR de stade II doivent être séparés en 2 groupes en fonction de leur risque de récidives :

- Risque faible ou modéré de récurrence : tumeurs MSI ou tumeur MSS avec un ou plusieurs des facteurs suivant : T3, analyse de plus de 12 ganglions, absence d'emboles veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur bien ou moyennement différenciée, et absence de perforation.
- Risque élevé : tumeurs MSS avec un ou plusieurs des facteurs suivants : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'emboles veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée, perforation et pour certains occlusion révélatrice.

Une chimiothérapie est recommandée en cas de risque élevé, soit par 5FU soit par FOLFOX au cas par cas, en fonction du patient et des facteurs de risque de récurrence.

Pour les CCR de stade III, la chimiothérapie adjuvante de référence repose sur le FOLFOX 4 ouXELOX administrée pendant 6 mois<sup>49</sup>.

Pour les CCR de stade III, dans l'état actuel des connaissances, le statut MSI ne remet pas en question l'indication et le type de chimiothérapie adjuvante par FOLFOX.

## 2. Traitement du cancer colorectal métastatique

La chimiothérapie tient une place importante dans la prise en charge du CCR métastatique. Le traitement standard des CCR métastatiques inclut une fluoropyrimidine en associant à l'irinotécan ou à l'oxaliplatine et une molécule ciblant l'EGF-R ou un inhibiteur de l'angiogenèse. Les options thérapeutiques sont complexes et dépendent de l'état clinique du patient, du bilan d'extension et de l'évolution clinique de la maladie.

### a. CCR avec métastases opérables d'emblée.

La résection est indiquée seulement si une exérèse complète (R0) de l'ensemble des métastases est possible.

La chirurgie doit être encadrée par une chimiothérapie péri-opératoire par FOLFOX 4 c'est-à-dire (6 cycles de chimiothérapie pré-opératoire et 6 cycles de chimiothérapie postopératoire)<sup>50</sup>.

### b. CCR avec métastases potentiellement résécables.

Au jour d'aujourd'hui, il n'existe pas d'essai de phase III publié concernant les métastases potentiellement résécables. Il est recommandé de privilégier, après discussion en RCP, un protocole donnant un taux de réponse élevé dans l'optique d'une résécabilité secondaire : tri-CT ou bi-CT plus biothérapie. Le choix du traitement est à discuter en fonction du terrain du patient (co-morbidités...) et du statut RAS (*KRAS* et *NRAS* exons 2, 3 et 4) tumoral.<sup>47</sup>

Différents protocoles de chimiothérapies sont proposés :

- FOLFIRINOX : L'étude de Ychou *et al*, retrouvait un taux de réponse avant chirurgie de 70,6% (95%CI: 52.5-84.9) et 82,4 % des patients ont pu être opéré<sup>51</sup>

- FOLFIRI-FORT : L'étude de Ducreux *et al* montre un taux de réponse de 57 % et une chirurgie curative R0 était réalisée chez 20 % des patients <sup>52</sup>
- FOLFOX 4 + panitumumab : L'essai PRIME a montré une augmentation significative de la survie sans progression chez les patients RAS sauvage versus FOLFOX seul <sup>53</sup>
- FOLFIRI ou FOLFOX + cetuximab : Une étude de phase II retrouvait une réponse partielle chez plus de 57 % des patients permettant des taux de résection proche de 60 % chez la majorité des CCR métastatiques initialement non résécables <sup>54</sup>.
- FOLFOXIRI + bévacizumab : L'étude OLIVIA montrait des taux de réponse (81 % versus 61 %) et de résection (49 % versus 23 %) plus élevés chez des CCRm traités par FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX + bevacizumab. <sup>55</sup>

c. CCR métastases non résécables.

L'objectif de la chimiothérapie est de maintenir une qualité de vie et allonger la durée de survie. Il est recommandé de débiter la chimiothérapie sans attendre les symptômes, à des doses adaptées à la tolérance, avec une preuve anatomopathologique certaine, chez un patient avec un score OMS inférieur ou égal à 2 sans défaillance viscérale grave. Pour les patients de plus de 75 ans, une évaluation gériatrique est recommandée en cas de fragilité <sup>47</sup>.

Les principaux protocoles de chimiothérapies de 1<sup>ère</sup> ligne utilisées en France sont les suivants :

- LV5FU2 simplifié + /- bévacizumab <sup>56</sup>
- Capécitabine + /- bévacizumab <sup>57</sup>
- FOLFIRI + /- bévacizumab
- FOLFIRI + /- cetuximab <sup>58</sup>
- FOLFOX 4 simplifié +/- bévacizumab
- FOLFOX 4 simplifié +/- panitumumab <sup>53</sup>

- FOLFOX 4 simplifié +/- cétuximab

- XELOX +/- bévacizumab

En cas d'échec d'une première chimiothérapie après évaluation clinique, biologique et morphologique à mois, il est habituel de prescrire des traitements de 2<sup>ème</sup> voir de 3<sup>ème</sup> ligne si l'état général des patients reste satisfaisant.

## VI : CCR métastatique et thérapies ciblées

### 1. Généralités

Deux grandes classes de thérapies ciblées sont actuellement disponibles : les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux. (Figure 18)

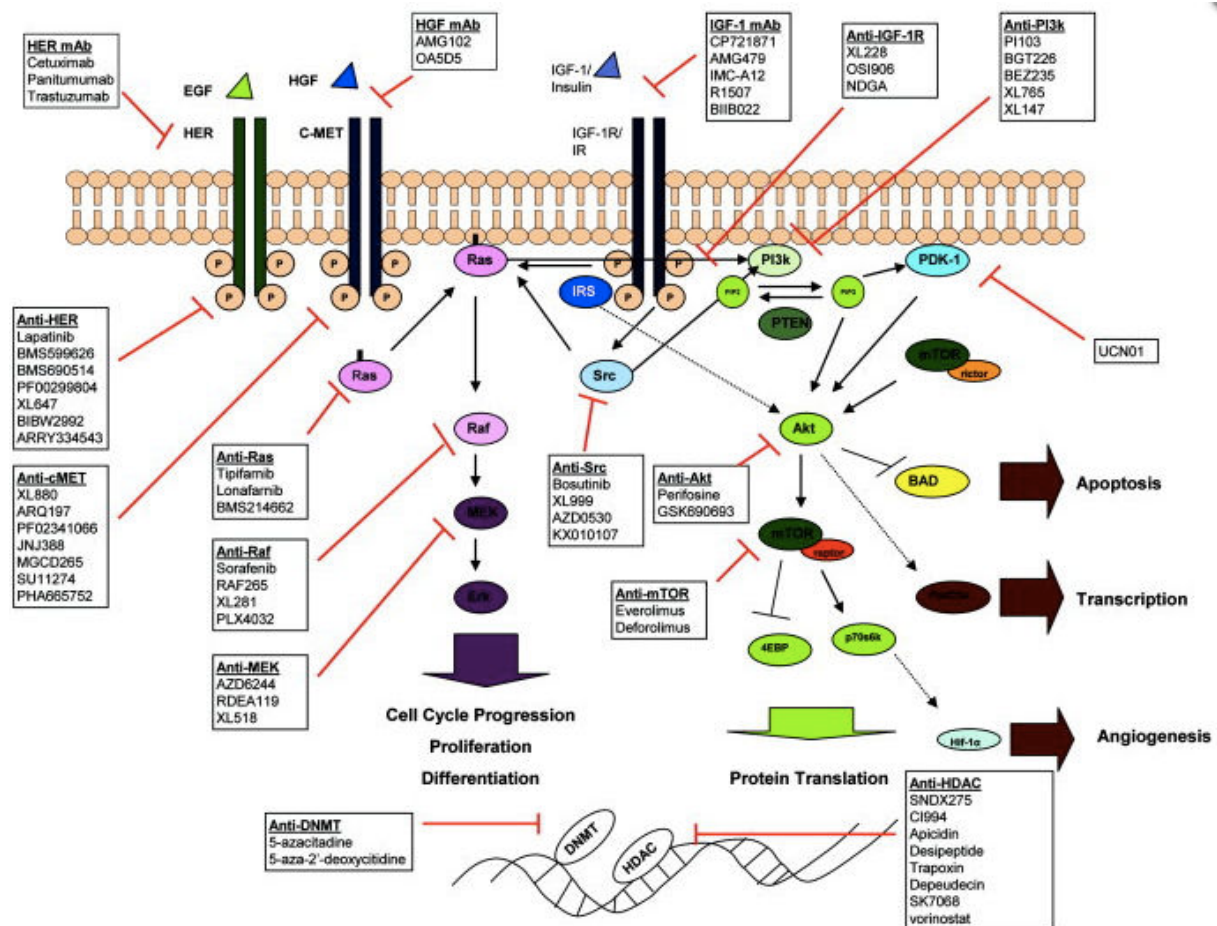


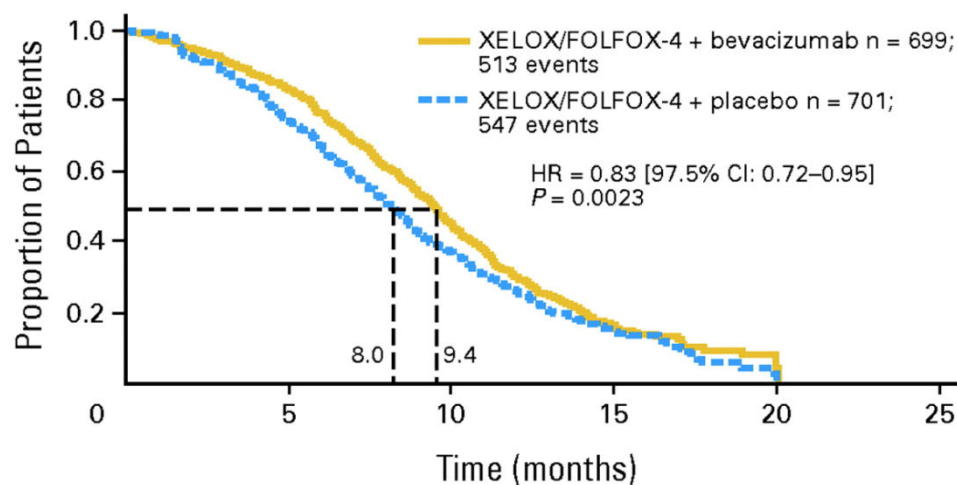
Figure 18 : Thérapies moléculaires ciblées commercialisées ou en cours de développement.

D'après Ma WW et al<sup>59</sup>

## 2. Bévacizumab (*Avastin*®)

Le bévacizumab est un inhibiteur de l'angiogénèse. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF, facteur de croissance impliqué dans la vasculogénèse et la néoangiogénèse. Il s'agit d'un anticorps humanisé recombinant. La liaison de ce dernier au VEGF empêche la lésion à ses récepteurs.

Ce traitement est indiqué dans le traitement de première et deuxième ligne des CCR métastatiques en association avec une chimiothérapie à base de 5-FU<sup>60</sup>. (*Figure 19*)



*Figure 19 : Survie sans progression chez des CCR métastatiques traités par FOLFOX/XELOX +/- bevacizumab, d'après Salz LB et al<sup>61</sup>*

## 3. Aflibercept (*Zaltrap*®)

L'aflibercept est également un inhibiteur de l'angiogénèse. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante constituée de fragments se liant au VEGF, issus des domaines extracellulaires des récepteurs VEGF humains 1 et 2, fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine.

L'aflibercept est une glycoprotéine dimérique et agit comme un récepteur leurre soluble qui se lie au VEGF-A, avec une plus haute affinité que ses récepteurs natifs, ainsi qu'aux ligands apparentés PlGF et VEGF-B. En agissant comme piège à ligand, l'aflibercept empêche la liaison des ligands endogènes à leurs récepteurs apparentés et, de ce fait, bloque la signalisation médiée par le récepteur.

Ce traitement est indiqué en association au FOLFIRI chez les patients atteints d'un CCRm résistant ou ayant progressé après un traitement à base d'oxaliplatine<sup>62</sup>. (*Figure 20*)

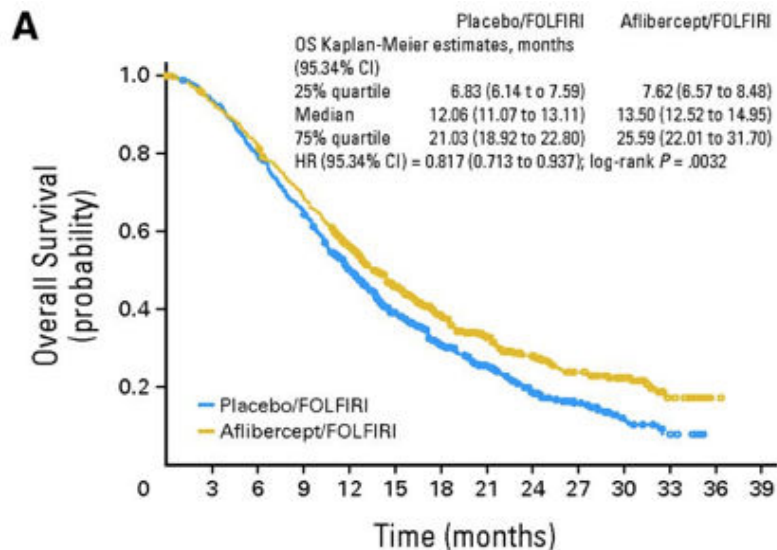


Figure 20 : Survie globale chez des CCR métastatiques après échec d'une première ligne avec de l'oxaliplatine et traité par FOLFIRI +/- Afibercept, d'après Van Custem et al<sup>62</sup>

### 3. Cétuximab (Erbix<sup>®</sup>)

Il s'agit d'un anticorps chimérique de la classe des IgG1 et est un antagoniste compétitif sélectif pour le récepteur à l'EGF et ses hétérodimères. Il bloque la dimérisation du récepteur ainsi que sa phosphorylation et sa liaison avec ses ligands.

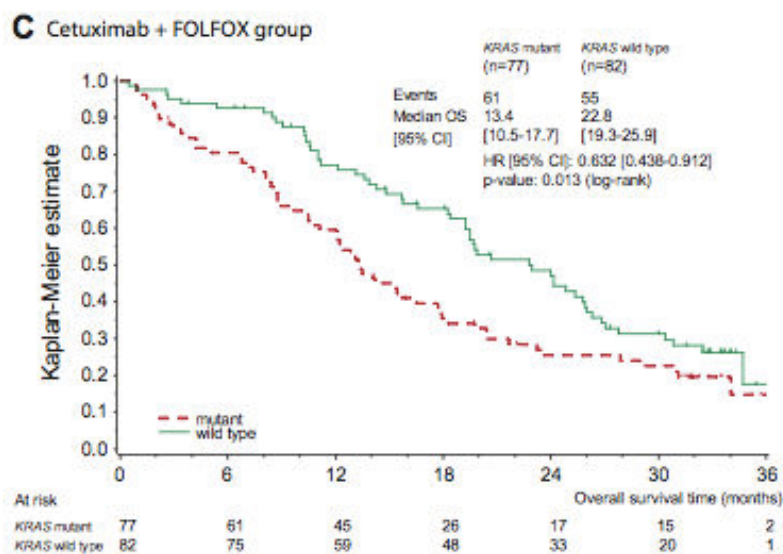


Figure 21 : Survie globale chez des CCR métastatiques en cours de traitement par une première ligne de chimiothérapie par FOLFOX +/- Cétuximab selon le statut KRAS (Patient muté ou non muté). D'après Bokemeyer et al.<sup>63</sup>

Il est indiqué, dans le CCR métastatique, seul ou en association avec une chimiothérapie. La recherche de mutation du gène RAS est un pré-requis indispensable avant l'administration de cétuximab, une mutation conférant une résistance au traitement. (*Figure 21*)

#### 4. Panitumumab (*Vectibix*®)

Le panitumumab est un anticorps monoclonal entièrement humain de la classe des IgG2. Comme le cétuximab, il s'agit d'un antagoniste compétitif sélectif pour EGFR et bloque sa liaison avec ses ligands. La fixation du panitumumab à l'EGFR induit l'internalisation du récepteur.

Il est indiqué dans le traitement des patients atteints de CCR métastatique en absence de mutation RAS et en association au FOLFOX ou FOLFIRI.

## DEUXIEME PARTIE : ANALYSE DE LA SERIE

## I. BUTS DE L'ETUDE

Grâce à la mise en place par l'Institut National du Cancer (INCa) de 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers depuis 2006, la caractérisation de mutations au niveau du tissu tumoral s'est accélérée, afin d'améliorer la prise en charge des patients. La synthèse nationale de l'activité des plateformes en 2012 montre qu'il a été réalisé dans les CCR plus de 18 560 recherches de mutations *KRAS* et 15 300 recherches de mutations *BRAF*. 9528 patients ont bénéficié d'un test RER.

Une récente étude rétrospective française révélait que le statut *KRAS*, en 2011, était connu pour 87% des patients pour lequel le diagnostic de CCR métastatique venait d'être posé. Par contre cette détermination intervenait après le choix de première ligne de chimiothérapie pour 57% d'entre eux. L'inclusion des CCR incidents n'était pas exhaustive et le recrutement des patients était basé sur la volonté des cliniciens. Il existait également une différence significative entre les différents centres concernant le temps de réception des prélèvements.<sup>64</sup>

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de telles données concernant la détermination de la mutation *BRAF* et la recherche de l'instabilité des microsatellites dans le cancer colorectaux ; quelle que soit son stade ; notamment avant l'initiation d'un traitement.

L'objectif de cette étude était d'analyser les pratiques des tests moléculaires de manière exhaustive à partir de tous les patients traités pour un CCR en Poitou-Charentes.

Ainsi, les étapes de ce travail étaient :

- Recenser tous les cas de cancers colorectaux incidents de la région Poitou-Charentes à partir du registre régional des cancers en 2010, quelque soit le lieu de prise en charge.
- Recenser, à partir de ces cas de cancers, toutes les recherches de mutations *KRAS*, *BRAF* et *MSI* quelque soit le lieu des analyses sur les différentes plateformes hospitalières de génétique moléculaire impliquées (Poitiers, Bordeaux, Limoges, Tours et Angers).
- Décrire la cohorte de patients sur des données démographiques (âge, sexe et département d'origine), des données sur les cancers colorectaux (site du cancer primitif, stade TNM, statut *MSI*, statut *KRAS* et statut *BRAF*) et des données sur les traitements entrepris (pourcentage de réalisation de chimiothérapies néo-adjuvantes ou adjuvantes, taux de prescription de Cétuximab et du Panitumumab).

- Comparer le taux de réalisation des tests de biologie moléculaire dans les CCR par rapport aux données de la littérature.
- Rechercher quels facteurs démographiques ou tumoraux influent la réalisation des tests moléculaires
- Corréler la réalisation des tests *KRAS* et la prescription d'anti-EGFR dans le cancer colorectal métastatique.
- Corréler les résultats du statut *MSI*, du statut *BRAF* et l'âge avec la réalisation d'une consultation d'oncogénétique.

## II. MATERIEL ET METHODES

### 1. Inclusion des patients

Les patients sélectionnés initialement sont tous les cas incidents de CCR de patients domiciliés dans la région Poitou-Charentes recensés pour l'année 2010, quelque soit leur lieu de prise en charge.

Ainsi, il a donc été identifié de façon rétrospective entre le 1 janvier et le 31 décembre 2010, 1384 cas incidents de CCR, quelque soit leur stade d'extension.

Les critères d'exclusion étaient les cancers diagnostiqués à partir d'une imagerie ou d'une cytologie ; une histologie mettant en évidence une tumeur neuroendocrine ou un carcinome épidermoïde ; l'absence de données permettant de définir la prise en charge thérapeutique initiale ou l'absence de résultat complet concernant les tests moléculaires.

### 2. Recueil de données

Pour chaque patient inclus, les données suivantes ont été recueillies à partir du registre général des cancers de la région Poitou-Charentes

- Age au moment du diagnostic
- Sexe
- Département de résidence
- Lieu de prise en charge
- Type histologique de CCR et le degré de différenciation tumoral
- Stade TNM initial et topographie de la lésion primitive
- Prise en charge thérapeutique initiale au moment du diagnostic (primo-traitement) : date, lieu et réalisation d'une chirurgie ; administration d'une chimiothérapie avec le type de protocole notamment en cas d'utilisation de thérapies ciblées ; réalisation d'une radiothérapie ; réalisation d'un traitement néo adjuvant ou adjuvant ; prise en charge palliative.

Pour chaque patient inclus, les données suivantes ont été recueillies à partir des plateformes de génétique moléculaire du cancer ayant réalisées les analyses (Poitiers, Bordeaux, Limoges, Angers et Tours).

- Lieu et date de prélèvement du tissu tumoral
- Méthode de prélèvement du tissu tumoral
- Date de réception du prélèvement sur la plateforme
- Date de réponse
- Recherche et résultats de mutation *KRAS* sur les codon 12 et codon 13
- Recherche et résultats de mutation *BRAF* V600E
- Recherche et résultats d'instabilités des microsatellites

### 3. Le registre général des cancers de la région Poitou-Charentes

#### a. Introduction

Le registre général des cancers de la région Poitou-Charentes est un système d'information épidémiologique régional d'intérêt commun aux patients et aux professionnels de santé. Il a été mis en place en 2007 sous l'égide de l'Agence Régionale de Santé Poitou-Charentes afin de recenser de façon exhaustive les nouveaux cas de cancer survenant au sein de la population régionale, quelque soit le lieu de prise en charge des patients.

Il est coordonné par le Pr Pierre Ingrand et implanté à la faculté de médecine et de pharmacie de Poitiers. Il bénéficie d'une autorisation CNIL pour le traitement informatisé des données nominatives relatives à chaque patient. Il est le premier registre général à avoir obtenu sa labellisation en 2013 par le Comité national des registres.

#### b. Objectifs du registre

Le registre a pour objectif de mieux connaître le nombre de nouveaux cas annuels de cancer dans la région, leurs caractéristiques et leur évolution au cours du temps et de favoriser l'émergence de projets de recherche à partir de la base de données consolidée du registre.

Toutes les nouvelles tumeurs malignes invasives (hémopathies malignes ou tumeurs solides) ou *in situ* diagnostiquée depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2008 chez un sujet résidant dans la région Poitou-Charentes sont enregistrées dans le registre.

#### c. Source des données

Le registre garantit l'exhaustivité de son enregistrement par le rapprochement de multiples sources de données de santé :

- Les comptes-rendus codés d'anatomie et cytologie pathologique
- Le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information.
- Les inscriptions en affection longue durée par l'Assurance Maladie
- Les Réunions de Concertations Pluridisciplinaires d'oncologie
- L'Enquête Permanente Cancer des centres régionaux de lutte contre le cancer.

L'enregistrement des cas de cancer repose sur un contrôle manuel systématique des tumeurs notifiées en amont par des procédures automatisées déployées au sein du registre.

#### d. Données recueillies

Le registre enregistre une tumeur par association individu, groupe topographique et groupe morphologique. Les informations minimales obligatoires enregistrées sont les suivantes :

- Informations démographiques (nom marital, prénom, nom de jeune fille, sexe, date de naissance, lieu de résidence au moment du diagnostic)
- Topographie et type histologique de la tumeur, selon la nomenclature de la Classification internationale des Maladies en Oncologie 3<sup>ème</sup> Edition.
- Date du diagnostic.

Un certain nombre d'informations complémentaires sont recommandées pour l'enregistrement des cas mais n'impact pas sur la production des chiffres d'incidence.

- Degré de différenciation tumoral
- Stade TNM d'extension au diagnostic, selon la 6<sup>ème</sup> édition de la classification de l'UICC

- Coordonnées géographiques précises du lieu de résidence du patient au moment du diagnostic
- Traitement initial
- Date des dernières nouvelles et date de décès

Le processus de validation des cas repose sur plusieurs phases. Les quatre premières phases sont automatisées : Intégration des données sources avec identification des individus, identito-vigilance avec détection des identités approuvées, construction d'un résumé de trajectoire de la prise en charge et notifications des cas. La dernière phase est manuelle et consiste en la validation du rapprochement des individus détectés avec les tumeurs notifiées. Cette dernière étape est longue avec un délai de trois ans entre l'intégration des premiers cas-incidents et la validation définitive pour l'année en question. Au moment du début de recueil de données, c'est-à-dire en août 2014, l'ensemble des cas-incidents de CCR de 2010 venait d'être validé ; d'où notre choix d'inclure ces patients dans notre cohorte.

#### 4. Les plateformes de génétique moléculaire du cancer

La mesure 21 du Plan Cancer 2009-2013 mentionne un accès égal aux traitements et aux innovations. C'est dans cet objectif que s'inscrit la mise en place des 28 plateformes de génétique moléculaire, réparties sur l'ensemble du territoire. Elles réalisent des tests moléculaires déterminant l'accès à une thérapeutique ciblée ou orientant le processus diagnostique en complément des paramètres cliniques, morphologiques et biologiques. Ces recherches sont capitales dans la stratégie thérapeutique du patient.

La plateforme de Poitiers, dirigée par le Pr Lucie KARAYAN-TAPON, assure le diagnostic et le suivi moléculaire des hémopathies malignes et des cancers solides pris en charge dans la région Poitou-Charentes. La plateforme s'engage à ne pas facturer les cliniques privées et les centres hospitaliers généraux et réaliser les tests pour tous les patients de la région.

Un certain nombre de patients, dont le domicile principal est situé dans la région Poitou-Charentes, ont décidé d'une prise en charge en dehors de leur région. Il n'a pas été possible de retrouver rétrospectivement les raisons de cette prise en charge hors région.

Les tests moléculaires ont donc été envoyés sur d'autres plateformes de génétique moléculaire du cancer. Pour la grande majorité d'entre eux, le résultat complet des tests moléculaires a pu être récupéré auprès de la plateforme en question ou bien par l'intermédiaire de l'anatomopathologiste ayant transmis le prélèvement.

#### a. Cas du cancer colorectal

Dans le cadre de la prescription des anticorps anti-EGFR, la recherche de mutations du gène *KRAS* est réalisée depuis 2007. La recherche de mutations du gène *BRAF* est également réalisée devant le caractère pronostique de cette mutation dans la prise en charge thérapeutique des patients depuis 2010.

La recherche d'une instabilité des microsatellites rentrant dans le cadre du dépistage du syndrome de Lynch est effectuée notamment chez tout patient atteint par un cancer du spectre HNPCC/Lynch de moins de 60 ans ou pour tout patient, quel que soit son âge, ayant un antécédent personnel ou familial de cancer du spectre HNPCC/Lynch au premier degré.

Enfin, la détermination du phénotype RER est importante à but thérapeutique puisqu'elle est prise en compte dans la décision de réalisation d'une chimiothérapie adjuvante pour les CCR de stade II. Ainsi, chez les patients présentant un phénotype RER +, il n'y a pas de bénéfice de survie significatif pour la chimiothérapie par 5FU seul comparée à la surveillance. Il existe un bénéfice pour la chimiothérapie par FOLFOX dans les stades III et II à haut risque et non pour les stades II.

#### b. Procédure de prise en charge du prélèvement

##### - Du point de vue de l'anatomopathologiste

Les prélèvements tumoraux sont fixés au formol et inclus en paraffine et la détermination du statut *KRAS/ BRAF ou MSI* s'effectue donc à partir de ce matériel fixé.

La sélection du matériel tumoral à analyser est primordiale ainsi que la détermination du pourcentage de cellules. La cellularité doit être précisée et un taux minimum seuil de 20 % de cellules tumorales est nécessaire pour réaliser un test fiable. Des copeaux de 10 microns sont réalisés, envoyés au laboratoire et accompagnés d'une feuille de prescription pour la traçabilité. Cette fiche comprend l'identification du patient, du médecin demandeur du test, du(es) pathologiste(s) disposant du matériel tumoral et effectuant le contrôle morphologique et du pathologiste et/ou du biologiste effectuant l'extraction d'ADN.

#### - Du point de vue du biologiste

La première étape consiste en l'utilisation d'un kit d'extraction pour extraire les acides nucléiques. La deuxième étape consiste en l'analyse des mutations par pyroséquençage.

Dans un certain nombre d'échantillons, l'amplification de l'ADN génomique tumoral ne peut être obtenue. Les principaux facteurs sont la non adéquation avec le fixateur ou un degré important de nécrose tumorale.

En 2010, la réalisation des tests moléculaires concernant le CCR portait sur l'analyse de trois mutations. Le statut mutationnel tumoral *KRAS* était indispensable à rechercher pour permettre la prescription d'anti EGFR. Cette recherche portait alors sur l'analyse des codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène *KRAS*. Cette recherche se faisait principalement à la demande du clinicien.

Concernant le statut mutationnel de *BRAF*, l'analyse portait sur l'identification d'une mutation V600 E au niveau du gène. Cette recherche était réalisée par la plateforme de Poitiers lorsque que *KRAS* était non muté au niveau des codons 12 et 13.

Concernant l'analyse du phénotype RER, l'analyse portait sur l'identification d'instabilités des microsatellites. Cette recherche était réalisée à la demande du clinicien en cas de suspicion de syndrome de Lynch. La plateforme de Poitiers réalisait également cette analyse systématiquement chez les patients de moins de 60 ans et lorsque l'analyse du statut mutationnel du gène *KRAS* avait déjà été fait.

#### - Délai de réponse

Idéalement, selon les recommandations de bonnes pratiques de l'INCa, le résultat des mutations doit parvenir au prescripteur dans un délai de 2 à 3 semaines à compter de la date de la prescription. Selon une étude publiée en 2011 faisant l'état des lieux des recherches de mutations *KRAS* en France, il existait un délai moyen de réponse significativement variable entre les différentes plateformes. Celui-ci était compris entre 8,3 et 38,8 jours.<sup>64</sup>

## 5. Etude statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Sas 9.3. L'analyse statistique, l'interprétation et la présentation des résultats ont été réalisées avec l'aide du Docteur Gautier Defossez, médecin épidémiologiste coordinateur de l'Unité d'épidémiologie des cancers de la Région Poitou-Charentes. Cette unité est sous la responsabilité scientifique du Professeur Pierre Ingrand.

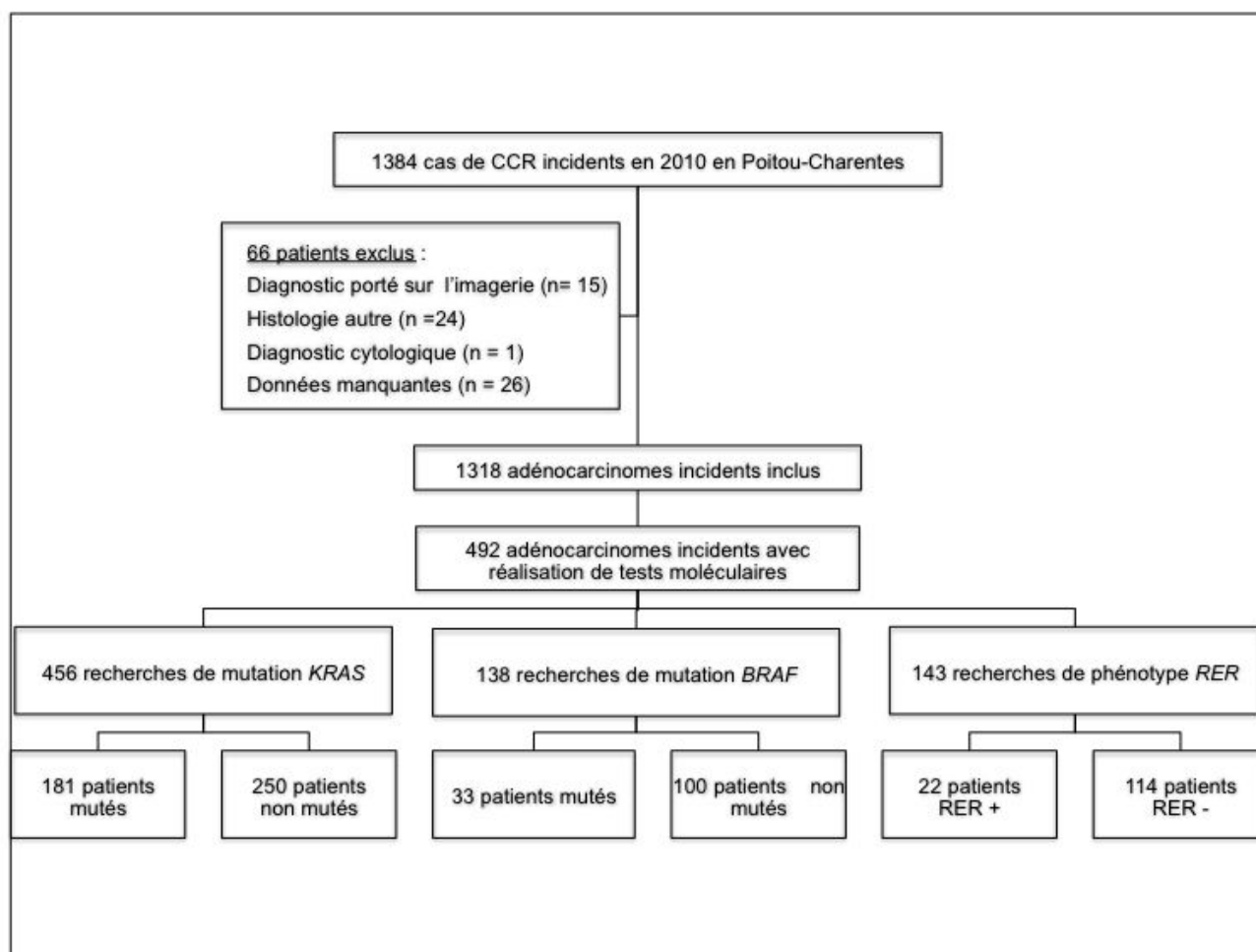
La comparaison entre les différents groupes à étudier a été faite par le test du  $\chi^2$ . Les variables avec un  $p < 0,05$  étaient considérées comme significatives.

### III. RESULTATS

#### 1. Sélection des patients

Il a donc été inclus de façon rétrospective entre le 1 janvier et le 31 décembre 2010, 1384 cas incidents de CCR, quelque soit leur stade d'extension. 65 patients ont été exclus du travail selon les modalités suivantes (*Figure 22*) :

- Absence de confirmation histologique du CCR car diagnostic porté par l'imagerie (n = 15)
- Cellules carcinomateuses à la cytologie (ascite) mais absence de confirmation d'adénocarcinome (n = 1)
- Histologie autre qu'un adénocarcinome (n = 24)
- Données manquantes sur les résultats complets des tests moléculaires ou sur les prises en charge diagnostiques ou thérapeutiques détaillées (n = 26)



*Figure 22: Flowchart de l'étude*

## 2. Descriptif clinique des cas incidents de CCR inclus

1318 CCR diagnostiqués en 2010 et ayant leur domicile principal en région Poitou-Charentes ont été inclus. La cohorte de l'étude a été décrite selon le sexe, l'âge, le département de résidence et l'extension tumorale initiale (*Tableau 1*). L'âge minimal était de 31 ans et l'âge maximal de 101 ans avec un âge moyen de 71,8 ans +/- 11, 84 ans.

| <b><u>Sexe</u></b>                        |              |
|-------------------------------------------|--------------|
| - Homme                                   | 716 (54,3 %) |
| - Femme                                   | 602 (45,6 %) |
| <b><u>Age (années)</u></b>                |              |
| < 60                                      | 219 (16,6 %) |
| 60 - 75                                   | 531 (40,3 %) |
| 75 - 85                                   | 375 (28,4 %) |
| > 85                                      | 193 (14,6%)  |
| <b><u>Département de résidence</u></b>    |              |
| - Vienne                                  | 290 (22,0 %) |
| - Charente                                | 277 (21,0 %) |
| - Charente-Maritime                       | 475 (36,0 %) |
| - Deux-Sèvres                             | 276 (20,3 %) |
| <b><u>Extension tumorale initiale</u></b> |              |
| - Stade 0 - I                             | 231 (17,7 %) |
| - Stade II                                | 382 (28,3 %) |
| - Stade III                               | 389 (29,5 %) |
| - Stade IV                                | 298 (22,9 %) |
| - Données manquantes                      | 18 (1,3 %)   |

*Tableau 1 : Répartition des CCR incidents inclus selon le sexe, l'âge, le département de résidence et l'extension tumorale initiale. (n = 1318)*

Le taux d'incidence régional est de 45,8 cas incidents pour 100 000 habitants en 2010. Chez les hommes, le taux d'incidence régional est de 56,1 cas pour 100 000 habitants alors qu'il était de 37,1 cas pour 100 000 habitants chez les femmes. Par département, le taux d'incidence, tout sexe confondu, est similaire en Charente, Charente Maritime, Deux-Sèvres et Vienne (45,7 ; 43,4 ; 49,1 et 46.7 cas pour 100 000 habitants respectivement).

### 3. Descriptif histologique des prélèvements

La confirmation diagnostique a principalement porté, dans notre étude, sur le primitif tumoral. Ainsi, 1308 prélèvements ont été réalisés sur le primitif tumoral (99 %). Parmi ces procédures, 1134 ont été réalisés par voie chirurgicale et on recense 174 procédures endoscopiques par coloscopie permettant de confirmer le diagnostic d'adénocarcinome colorectal. La grande majorité des patients ont initialement été pris en charge en endoscopie digestive pour la réalisation de biopsies et ces biopsies ont été confirmées lors de l'intervention chirurgicale.

Certains patients ont bénéficié de biopsies sous contrôle radiologique afin d'obtenir un diagnostic de certitude. Ainsi, 10 procédures ont été recensées dans notre étude et ont porté sur des biopsies de lésions secondaires, notamment hépatiques.

L'analyse histologique des prélèvements a principalement montré qu'il s'agissait d'adénocarcinome Lieberkuhnien. Il a été retrouvé également plus de 10 % d'adénocarcinomes colloïdes (*Tableau 2*). Les adénocarcinomes étaient majoritairement bien à moyennement différenciés. 84 adénocarcinomes peu différenciés ont été recensés (*Figure 23*).

| Type histologique                |              |
|----------------------------------|--------------|
| Adénocarcinome Lieberkuhnien     | 828 (62,8 %) |
| Adénocarcinome sans précision    | 305 (23,1 %) |
| Adénocarcinome colloïde          | 183 (13,9 %) |
| Adénocarcinome en bague à chaton | 2 (0,2 %)    |

*Tableau 2 : Répartition selon les types histologiques des CCR inclus. (n = 1318)*

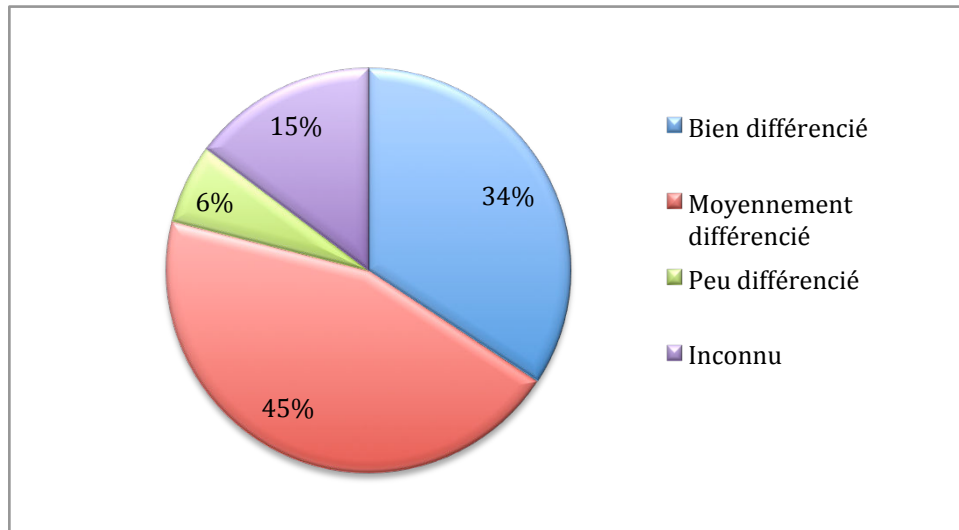


Figure 23: Répartition selon le degré de différenciation tumorale des cas incidents de CCR inclus ( $n = 1318$ )

#### 4. Descriptif topographique des prélèvements.

Les CCR incidents ont été stadifiés lors du diagnostic initial selon la classification TNM 2009 du cancer colorectal. Ils ont été ensuite regroupés selon la classification de *l'American Joint Comitee for Cancer Classification*.

Nous avons recensé 448 primitifs coliques gauches (34,0 %), 544 primitifs coliques droits (41,3 %) et 326 atteintes primitives rectales (24,7 %).

En stratifiant selon les classes d'âges que nous avons établies, il a été retrouvé :

- Concernant les patients de moins de 60 ans, 21 % ( $n = 46$ ) présentaient une atteinte colique droite, 49,7 % ( $n = 109$ ) présentaient une atteinte colique gauche et 29,2 % présentaient une atteinte rectale ( $n = 64$ ).
- Concernant les patients âgés de 60 à 75 ans, 28,6 % ( $n = 152$ ) présentaient une atteinte colique droite, 43,7 % ( $n = 232$ ) présentaient une atteinte colique gauche et 27,7 % présentaient une atteinte rectale ( $n = 147$ ).
- Concernant les patients âgés de plus de 75 ans, 44 % ( $n = 250$ ) présentaient une atteinte colique droite, 35,7 % ( $n = 203$ ) présentaient une atteinte colique gauche et 20,2 % présentaient une atteinte rectale ( $n = 115$ ).

Selon la classification TNM, notre travail a recensé 46,5 % de cas-incidents de CCR au stade localisé, c'est à dire du stade non invasif (<1000 µm) au stade où la séreuse est envahie avec éventuellement un organe de voisinage atteint (stade 0 à II). Il a été retrouvé 389 cas-incidents de CCR avec un envahissement ganglionnaire (29,5 %). Enfin, notre travail a recensé 22,9% de cas-incidents de CCR avec des métastases à distance au moment du diagnostic initial (*Tableau 3*). Le stade d'extension initial n'était pas connu pour 18 cas-incidents.

| Stade | Groupe selon la classification TNM |         |         | Répartition  |
|-------|------------------------------------|---------|---------|--------------|
|       | Stade T                            | Stade N | Stade M |              |
| 0 - I | Tis ou T1 ou T2                    | N0      | M0      | 231 (17,7%)  |
| IIa   | T3                                 | N0      | M0      | 310 (23,8%)  |
| IIb   | T4                                 | N0      | M0      | 72 (5,5%)    |
| IIIa  | T1 ou T2                           | N1      | M0      | 47 (3,6%)    |
| IIIb  | T3 ou T4                           | N1      | M0      | 241 (18,5%)  |
| IIIc  | Tx                                 | N2      | M0      | 101 (7,9 %)  |
| IV    | Tx                                 | Nx      | M1      | 298 (22,9 %) |

*Tableau 3: Répartition selon le stade d'extension tumoral initial (TNM) des cas incidents de CCR inclus. (n = 1300)*

## 5. Descriptif géographique de la prise en charge diagnostique et thérapeutique initiale.

Bien que tous les CCR diagnostiqués en 2010 résident tous en région Poitou-Charentes, le lieu de prise en charge a été différent pour un certain nombre d'entre eux. La grande majorité des patients ont été pris en charge dans leur région de domicile principal.

Notre travail recense 130 CCR pour lequel les prises en charge diagnostiques et thérapeutiques initiales ont été réalisées dans des régions avoisinantes (*Figure 24*). La prise en charge diagnostique ou thérapeutique initiale n'était pas connue pour 20 patients.

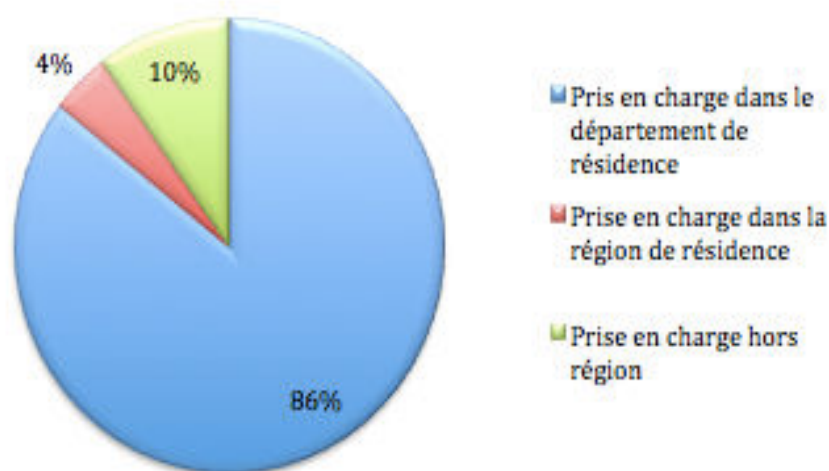


Figure 24: Répartition des cas-incidents de CCR selon le lieu de prise en charge (n = 1298)

Notre étude a ensuite porté sur le type d'établissement de prise en charge initiale. Schématiquement, en France, il existe 3 types d'établissements : les Centres Hospitaliers Universitaires (CHU), les Centres Hospitaliers Généraux (CHG) et les cliniques privées. Selon l'offre de soin du département de résidence principale, la prise en charge dans ces 3 types d'établissements est donc variable (Figure 25).

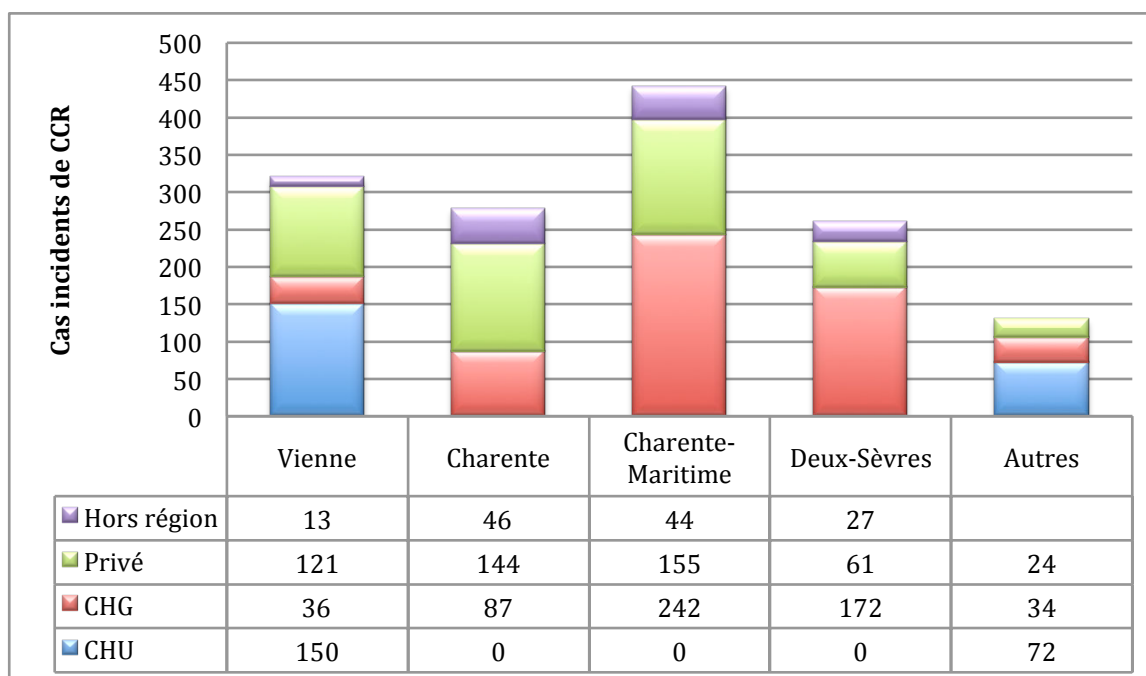


Figure 25 : Répartition selon le lieu de prise en charge et le type d'établissement des cas incidents de CCR (n = 1298) Autres : patients pris en charge dans les régions adjacentes notamment Aquitaine, Limousin et Centre. Données manquantes n = 20

## 6. Descriptif des mutations

Dans notre étude, il n'a été pris en compte que la réalisation des mutations *KRAS/BRAF* et MSI dans un délai de 6 mois après le diagnostic. Ce seuil a été choisi comme le délai maximum de la prise en charge initiale du cancer. Au delà, il s'agit d'une stratégie thérapeutique avec l'utilisation d'une chimiothérapie de deuxième ligne.

### a. Résultats des recherches de mutations *KRAS/ BRAF* et MSI

Il a donc été recensé 492 patients ayant eu des tests moléculaires (*KRAS*, *BRAF* et recherche du phénotype RER), soit 37,3 % de la population étudiée. 456 patients ont eu une recherche de mutation *KRAS*, soit 92,7 % des échantillons testés. 138 patients ont eu une recherche de mutation *BRAF* soit 28,1 % des prélèvements testés. Enfin, 143 patients ont eu une recherche d'instabilité des microsatellites soit 29,1% des prélèvements testés. Au total, il a été réalisé 737 tests moléculaires. (Tableau 4)

### b. Descriptif géographique des réalisations de tests moléculaires

Notre travail a également recensé les plateformes où ont été réalisé les recherches de mutations, quelque soit le résultat. La majorité des prélèvements ont été analysé sur la plateforme du CHU de Poitiers. 409 patients ont eu l'analyse dans leur région de résidence soit 83,1% des échantillons testés. Les 83 analyses restantes ont été réalisées sur les plateformes de génétiques moléculaires de Bordeaux, Limoges et autres (Figure 26).

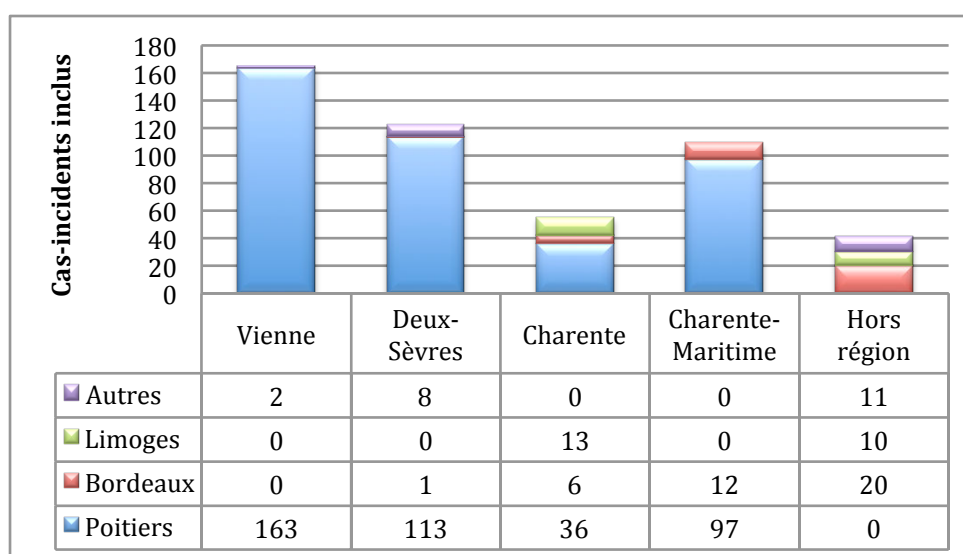


Figure 26 : Répartition selon la plateforme et le département de prise en charge des cas-incidents inclus ayant bénéficié d'une recherche de mutations (n = 492)

| Recherche de mutations   |              |
|--------------------------|--------------|
| Oui                      | 492 (37,3 %) |
| Non                      | 810 (61,4 %) |
| Données manquantes       | 16 (1,3 %)   |
| Mutation <i>KRAS</i>     |              |
| Absence de mutation      | 250 (54,8 %) |
| Mutation codon 12        | 145 (31,8 %) |
| Mutation codon 13        | 35 (7,6 %)   |
| Mutation codons 12 et 13 | 1 (0,2 %)    |
| Total mutés              | 181 (39,7 %) |
| Analyse non contributive | 25 (5,5 %)   |
| Mutation <i>BRAF</i>     |              |
| Absence de mutation      | 100 (72,4 %) |
| Mutation V600E           | 33 (23,9 %)  |
| Analyse non contributive | 5 (3,6 %)    |
| Phénotype RER            |              |
| Absence d'instabilité    | 114 (79,7 %) |
| Présence d'instabilité   | 22 (15,3 %)  |
| Analyse non contributive | 7 (4,9 %)    |

Tableau 4: Résultats des tests moléculaires *KRAS*, *BRAF* et du phénotype RER

#### c. Recherche de mutation *KRAS*

La recherche de mutation *KRAS* a été réalisée sur 456 cas-incidents de CCR de 2010 en Région Poitou-Charentes soit 92,7 % des patients testés. Chez les patients n'ayant pas de mutation *KRAS*, l'âge moyen était de 68,6 +/- 10,8 ans alors que les patients présentant une mutation du codon 12 et/ou 13 avaient un âge moyen de 67,3 +/- 11,5 ans. La recherche de mutation a été réalisée chez 97 patients de moins de 60 ans soit 44,2 % des patients de moins de 60 ans. Le taux de recherche était de 23,7 % chez les patients de plus de 75 ans (n = 135) ( $p < 0,001$ ) (Tableau 5)

Le taux de recherche de mutation *KRAS* a également été analysé en fonction du département de résidence. Ainsi, en Vienne, il a été réalisé 164 recherches de mutation (56,5 %) alors qu'en Charente-Maritime, ce taux était de 24,4 % (n = 116). Le taux de recherche de mutation *KRAS* en Charente était de 18,4 % (n = 51). Il existait ainsi une différence significative ( $p < 0,001$ ) avec les autres départements de la région Poitou-Charentes. (*Tableau 5*)

|                                    | Recherche mutation <i>KRAS</i><br>réalisée (n = 456) | Recherche mutation <i>KRAS</i><br>non réalisée (n = 862) |
|------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b><u>Age</u></b> (années)         |                                                      | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                               |
| < 60                               | 97 (44,3 %)                                          | 122 (55,7 %)                                             |
| 60 - 75                            | 223 (41,9 %)                                         | 308 (58,0 %)                                             |
| > 75                               | 136 (23,7 %)                                         | 432 (76,3 %)                                             |
| <b><u>Résidence principale</u></b> |                                                      | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                               |
| Vienne                             | 164 (56,5 %)                                         | 126 (43,4 %)                                             |
| Charente                           | 51 (18,4 %)                                          | 226 (81,6 %)                                             |
| Charente-Maritime                  | 116 (24,4 %)                                         | 359 (75,6 %)                                             |
| Deux-Sèvres                        | 125 (45,3 %)                                         | 151 (54,7 %)                                             |
| <b><u>Extension tumorale</u></b>   |                                                      | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                               |
| - Stade 0 - I                      | 24 (10,4 %)                                          | 206 (89,6 %)                                             |
| - Stade II                         | 102 (26,7 %)                                         | 280 (73,3 %)                                             |
| - Stade III                        | 137 (35,2 %)                                         | 252 (64,8 %)                                             |
| - Stade IV                         | 191 (64,1 %)                                         | 107 (35,9 %)                                             |

*Tableau 5 : Réalisation de la mutation *KRAS* en fonction de l'âge, de la résidence principale et de l'extension tumorale initiale chez les CCR incidents inclus (n = 1318)*

Nous avons également regardé le taux de recherche de mutation *KRAS* en fonction du stade d'extension à la prise en charge initiale. 191 CCRm (64,1 %) ont eu une recherche de mutation *KRAS*, quelque soit le résultat. Notre travail retrouve 263 CCR stade 0 à III ayant eu une recherche de mutations *KRAS* (26,2 %) ; uniquement 35,2 % dans les stades III. ( $p < 0,001$ ) (*Tableau 5*)

#### d. Recherche de mutation *BRAF*

La recherche de mutation *BRAF* a été réalisée sur 138 patients vivant en Poitou-Charentes soit 28,1 % des patients testés.

|                                    | Recherche mutation <i>BRAF</i><br>réalisée (n= 138) | Recherche mutation <i>BRAF</i><br>non réalisée (n=1180) |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b><u>Age (années)</u></b>         |                                                     | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                              |
| < 60                               | 36 (16,4 %)                                         | 183 (83,6 %)                                            |
| 60 - 75                            | 64 (12,1 %)                                         | 467 (87,9 %)                                            |
| > 75                               | 38 (6,7 %)                                          | 530 (93,3 %)                                            |
| <b><u>Résidence principale</u></b> |                                                     | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                              |
| Vienne                             | 85 (29,3 %)                                         | 205 (70,7 %)                                            |
| Charente                           | 14 (5,1 %)                                          | 263 (94,9 %)                                            |
| Charente-Maritime                  | 17 (3,6 %)                                          | 458 (96,4 %)                                            |
| Deux-Sèvres                        | 22 (7,9 %)                                          | 254 (92,1 %)                                            |
| <b><u>Extension tumorale</u></b>   |                                                     | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                              |
| - Stade 0 - I                      | 6 (2,6 %)                                           | 225 (97,4 %)                                            |
| - Stade II                         | 35 (9,2 %)                                          | 347 (90,8 %)                                            |
| - Stade III                        | 42 (10,8 %)                                         | 347 (89,2 %)                                            |
| - Stade IV                         | 55 (18,4 %)                                         | 243 (81,6 %)                                            |

*Tableau 6 : Réalisation de la mutation *BRAF* en fonction de l'âge, de la résidence principale et de l'extension tumorale initiale chez les CCR incidents inclus (n = 1318)*

Chez les patients n'ayant pas de mutation *BRAF*, l'âge moyen était de 65,6 +/- 10,3 ans alors que les patients présentant une mutation V600 E avaient un âge moyen de 71,8 +/- 12,2 ans. La recherche de mutation a été réalisée chez 36 patients de moins de 60 ans soit 16,4 % des patients de moins de 60. Le taux de recherche était de 6,7 % chez les patients de plus de 75 ans (n=38) ( $p = 0,0001$ ) (*Tableau 6*).

Le taux de recherche de mutation *BRAF* a également été analysé en fonction du département de résidence principale. Ainsi, en Vienne, il a été réalisé 85 recherches de mutation (29,3%) alors qu'en Charente-Maritime, ce taux était de 3,6 % (n =17). Il existait une différence significative entre les différents départements de la région Poitou-Charentes ( $p < 0,001$ ) sur le taux de recherche de mutation *BRAF*. (*Tableau 6*)

Nous avons également regardé le taux de recherche de mutation *BRAF* en fonction du stade d'extension à la prise en charge initiale. 55 CCRm (18,4 %) ont eu une recherche de mutation *BRAF*, quelque soit le résultat. Notre travail retrouve 83 CCR stade 0 à III ayant eu une recherche de mutations *KRAS* (8,3 %) ; uniquement 10,8 % dans les stades III. ( $p < 0,001$ ) (*Tableau 6*)

#### e. Recherche du phénotype RER

La recherche d'instabilité des microsatellites été réalisée sur 143 cas-incidents de CCR de 2010 en Région Poitou-Charentes soit 29,1% des patients testés. Chez les patients n'ayant pas d'instabilités, l'âge moyen était de 58,1 +/- 9,3 ans alors que les patients présentant une instabilité des microsatellites avaient un âge moyen de 61,0 +/- 10,4 ans. La recherche de MSI a été réalisée chez 86 patients de moins de 60 ans soit 39,3 % des patients de moins de 60 ans alors que ce taux de recherche était de 1,7 % chez les patients de plus de 75 ans ( $p < 0,001$ ) (*Tableau 7*).

Le taux de recherche du phénotype RER a également été analysé en fonction département de résidence principale. Ainsi, en Vienne, il a été réalisé 85 recherches de mutation (29,3%) alors qu'en Charente-Maritime, ce taux était de 1,5 % (n =7). Il existait une différence significative entre les différents départements de la région Poitou-Charentes ( $p < 0,001$ ) sur le taux de recherche de phénotype RER. (*Tableau 7*)

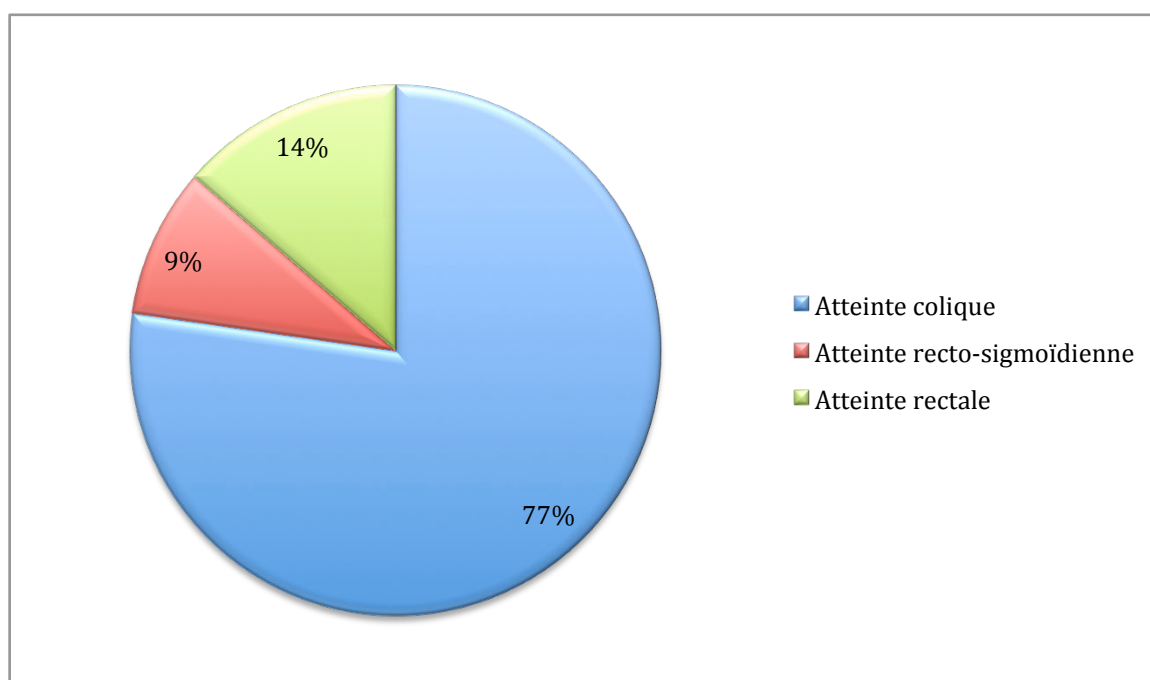
Nous avons également regardé le taux de recherche de phénotype RER en fonction du stade d'extension à la prise en charge initiale. 48 CCRm (16,1 %) ont eu une recherche de phénotype RER, quelque soit le résultat. Notre travail retrouve 95 CCR stade 0 à III ayant eu une recherche de phénotype RER (9,4 %) ; uniquement 13,4 % dans les stades III. ( $p < 0,001$ ) (*Tableau 7*)

|                                    | Recherche phénotype RER<br>réalisé (n=143) | Recherche phénotype RER<br>non réalisé (n= 1175) |
|------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b><u>Age</u> (années)</b>         |                                            | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                       |
| < 60                               | 86 (39,3 %)                                | 133 (60,7 %)                                     |
| 60 - 75                            | 47 (8,8 %)                                 | 484 (91,2 %)                                     |
| > 75                               | 10 (1,7 %)                                 | 558 (98,3 %)                                     |
| <b><u>Résidence principale</u></b> |                                            | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                       |
| Vienne                             | 85 (29,3 %)                                | 205 (70,7 %)                                     |
| Charente                           | 25 (9,0 %)                                 | 252 (90,9 %)                                     |
| Charente-Maritime                  | 7 (1,5 %)                                  | 468 (98,5 %)                                     |
| Deux-Sèvres                        | 26 (9,4 %)                                 | 250 (90,6 %)                                     |
| <b><u>Extension tumorale</u></b>   |                                            | <b><u>p &lt; 0,001</u></b>                       |
| - Stade 0 - I                      | 6 (2,6 %)                                  | 225 (97,4 %)                                     |
| - Stade II                         | 37 (9,7 %)                                 | 345 (90,3 %)                                     |
| - Stade III                        | 52 (13,4 %)                                | 337 (86,6 %)                                     |
| - Stade IV                         | 48 (16,1 %)                                | 250 (83,9 %)                                     |

*Tableau 7 : Réalisation du phénotype RER en fonction de l'âge, de la résidence principale et de l'extension tumorale initiale chez les CCR incidents inclus (n = 1318)*

Dans notre travail, nous avons mis en évidence 13 patients présentant une instabilité des microsatellites et avec un stade d'extension strictement localisé. 9 CCR présentaient une extension métastatique au niveau ganglionnaire et viscéral à distance.

Chez les CCR présentant une instabilité des microsatellites, il a été retrouvé de manière préférentielle une atteinte colique droite initiale, quelque soit le stade d'extension tumoral initial (*Figure 27*).



*Figure 27: Répartition selon la topographie du primitif tumoral des cas-incidents inclus de CCR présentant une instabilité des microsatellites (n = 22)*

#### f. Délai d'obtention des résultats

Le délai moyen d'obtention des résultats entre le jour de prélèvement de l'histologie et le jour de validation médicale par la plateforme de biologie moléculaire est de 31 +/- 33, 87 jours.

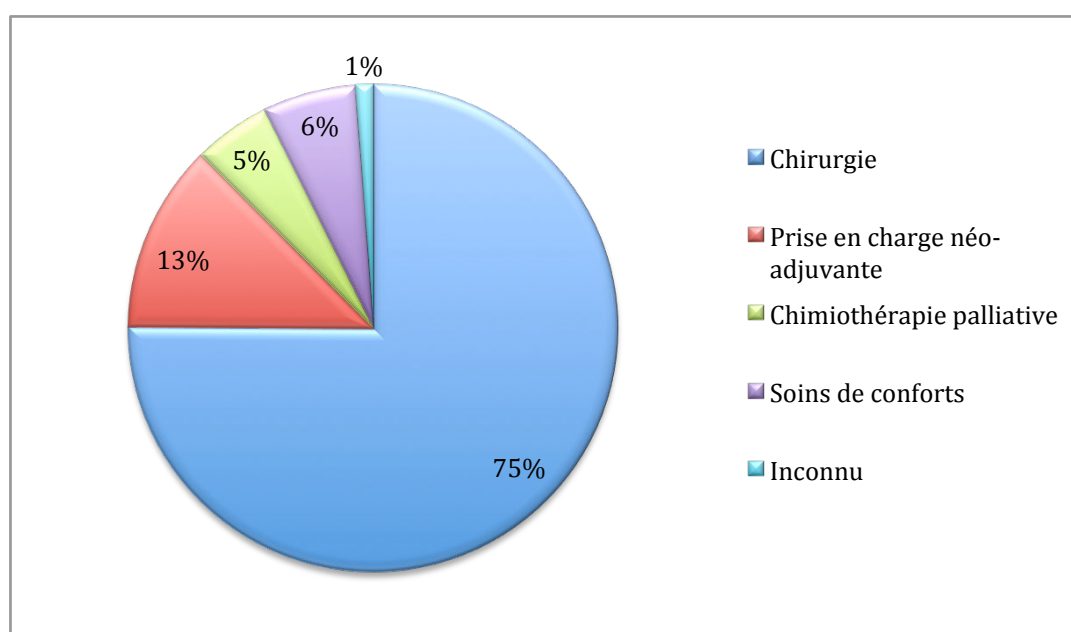
Plus particulièrement, le délai sur la plateforme de Poitiers était de 30,52 +/- 32,55 jours.

La majorité des résultats ont été rendu dans un délai de moins de 21 jours (n = 263 ; 53,5%). 18 prélèvements ont été traité en moins de 7 jours (3, 6%). Le délai moyen était de 41,5 +/- 37,1 jours en Charente, de 30,5 +/- 31,6 jours en Charente Maritime, de 25,4 +/- 27,1 jours en Deux-Sèvres et de 32,2 +/- 38,1 jours en Vienne.

## 7. Descriptif de la prise en charge thérapeutique des cas-incidents

### a. Prise en charge initiale

La prise en charge chirurgicale initiale a été majoritairement choisie, principalement du fait que 75 % des CCR diagnostiqués sont localisés sans extension métastatique viscérale. 13 % des patients ont pu bénéficier d'un traitement néo-adjuvant (incluant la chimiothérapie et la radio-chimiothérapie néo-adjuvante), notamment en cas d'atteinte rectale avec extension ganglionnaire. Enfin, à noter une prise en charge palliative stricte pour 5% de la population étudiée (*Figure 28*)



*Figure 28: Répartition selon la prise en charge thérapeutique initiale des cas-incidents inclus de CCR (n = 1318)*

Concernant les CCR avec primitif colique, la grande majorité des cancers de stade localisé ont été pris en charge chirurgicalement. Un cas-incident inclus de CCR présentant une tumeur localisée a bénéficié d'une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne car la lésion n'était pas résécable d'emblée. 16 cas-incidents inclus ont eu d'une stratégie néo-adjuvante (radiothérapie, chimiothérapie ou radio-chimiothérapie) avant une résection chirurgicale curative (*Tableau 8*). Il s'agissait de patients présentant un CCR avec des métastases potentiellement résécables au moment du diagnostic.

|                                     | Stade 0-I-II  | Stade III     | Stade IV      | Total          |
|-------------------------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
| <b>Chirurgie première</b>           | 477<br>48,9 % | 247<br>25,3 % | 140<br>14,3 % | 864<br>88,52 % |
| <b>Prise en charge néoadjuvante</b> | 2<br>0,2 %    | 5<br>0,5 %    | 9<br>0,9 %    | 16<br>1,64 %   |
| <b>Chimiothérapie palliative</b>    | 1<br>0,2 %    | 0<br>0 %      | 48<br>4,9 %   | 49<br>5,0 %    |
| <b>Soins de confort</b>             | 9<br>0,8 %    | 5<br>0,3 %    | 33<br>3,4 %   | 47<br>4,8 %    |
| <b>Total</b>                        | 489<br>50,1 % | 257<br>26,3 % | 230<br>23,5 % | 976<br>100 %   |

*Tableau 8: Stratégies de prise en charge thérapeutique initiale selon le stade d'extension tumoral des CCR inclus avec primitif colique (Données manquantes n = 16).*

Concernant les cas-incidents avec primitif rectal, il est retrouvé une prise en charge néoadjuvante chez 148 patients (45,8%), principalement pour les atteintes rectales avec extension ganglionnaire. 10,5 % des CCR avec primitif rectal ont eu de soins de supports stricts (Tableau 9).

|                                     | Stade 0-I-II  | Stade III     | Stade IV     | Total         |
|-------------------------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| <b>Chirurgie première</b>           | 70<br>21,6 %  | 39<br>12,1 %  | 16<br>5,0 %  | 125<br>38,7 % |
| <b>Prise en charge néoadjuvante</b> | 42<br>13,0 %  | 85<br>26,3 %  | 21<br>6,5 %  | 148<br>45,8 % |
| <b>Chimiothérapie palliative</b>    | 0<br>0,3 %    | 0<br>0,0 %    | 15<br>4,6 %  | 15<br>4,9 %   |
| <b>Soins de confort</b>             | 11<br>3,1 %   | 8<br>2,5 %    | 16<br>5,0 %  | 34<br>10,5 %  |
| <b>Total</b>                        | 124<br>38,1 % | 132<br>40,9 % | 68<br>21,0 % | 323<br>100 %  |

*Tableau 9: Stratégies de prise en charge thérapeutique initiale selon le stade d'extension tumoral des CCR inclus avec primitif rectal (Données manquantes n = 3)*

#### b. Chimiothérapie adjuvante

510 patients (38,7 %) ont reçu une chimiothérapie systémique. Parmi cela, 205 ont reçu une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne soit 15,5 % de l'ensemble des cas-incidents inclus; alors que 301 ont reçu un traitement systémique adjuvant soit 22,8 % de notre échantillon. Il n'a pas été possible de recueillir les différentes informations pour 15 patients. 792 patients soit 60,1 % de l'ensemble des cas-incidents n'ont pas reçu de chimiothérapie systémique.

La prescription de chimiothérapie adjuvante était principalement destinée à des CCR de stade III, que le primitif soit de localisation colique ou rectale (*Figures 29 et 30*). Les principales causes de prescription pour les stades II et III étaient la présence de facteurs de mauvais pronostics comme l'existence d'embolies vasculaires ou lymphatiques ou l'envahissement ganglionnaire.

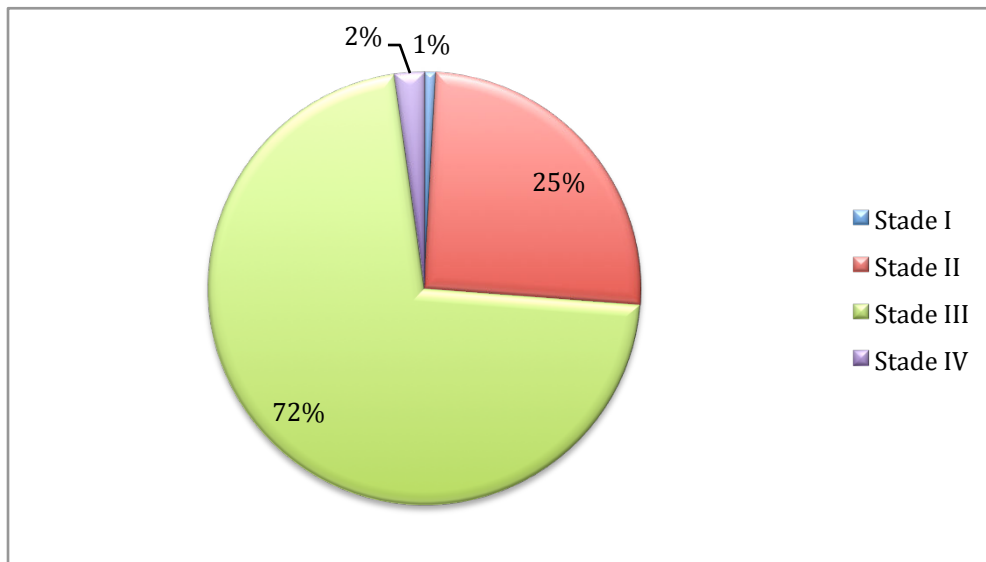


Figure 29: Répartition selon le stade d'extension tumoral au diagnostic, des prescriptions de chimiothérapie adjuvante dans les CCR avec primitif colique (n = 229)

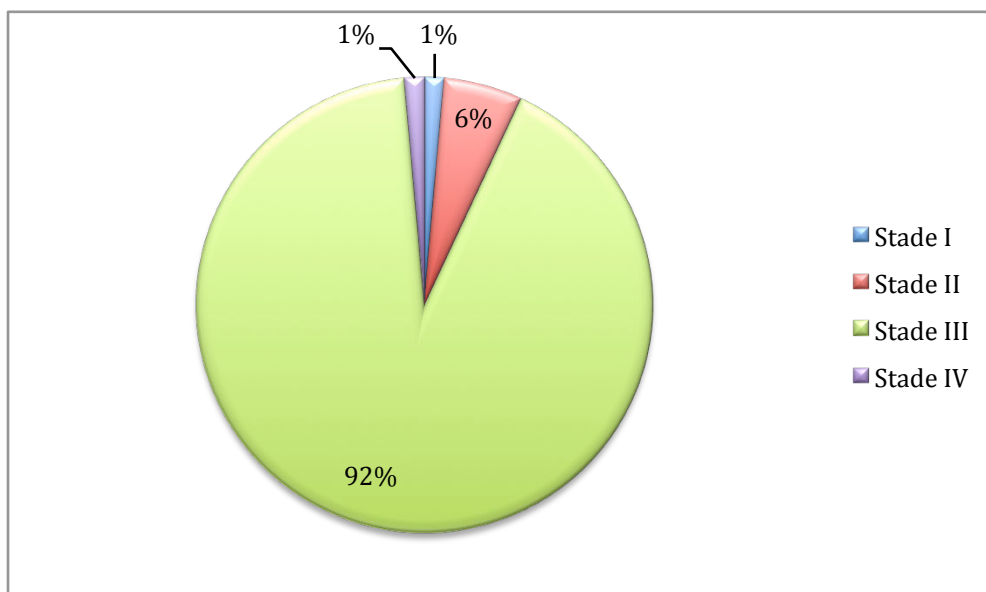


Figure 30: Répartition selon le stade d'extension tumoral au diagnostic, des prescriptions de chimiothérapie adjuvante dans les CCR avec primitif rectal (n = 72). Le stade TNM pris en compte est celui du compte-rendu définitif d'anatomopathologie.

Notre travail a également porté sur le taux de prescriptions de chimiothérapie adjuvante en fonction du département de prise en charge et de la localisation du primitif tumoral. Il n'existe pas de différence significative entre les départements, quelque soit le primitif tumoral avec un taux de 19,5 % pour la Vienne, 27,04 % pour les Deux-Sèvres, 24,2 % pour la Charente-Maritime et 21,2 % pour la Charente ( $p=0,28$ ).

### c. Chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique.

Notre travail a recensé les cas-incidents de CCR ayant reçu une chimiothérapie palliative de 1<sup>ère</sup> ligne. Au total, 205 patients ont reçu une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne soit 15,5 % de l'ensemble des cas-incidents inclus. Il n'existe pas de différence significative concernant le taux de prescription de chimiothérapies palliatives selon les départements de la région Poitou-Charentes avec un taux de 17,9 % pour la Vienne ; 16,3 % pour les Deux-Sèvres ; 14,4 % pour la Charente-Maritime et 14,7 % pour la Charente ( $p=0,64$ ).

Concernant le stade d'extension tumoral initial, 95 % des patients concernés par une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne présentaient des métastases viscérales ( $n=199$ ).

91 patients (44,4 %) des patients ayant une chimiothérapie métastatique de 1<sup>ère</sup> ligne, ont reçu un protocole de chimiothérapie n'intégrant ni d'anti-angiogéniques ni d'anti-EGFR. Les principaux protocoles comprenaient du FOLFOX, FOLFIRI et 5FU (*Tableau 10*).

69 patients (33,6 %) ont bénéficié en situation palliative de l'adjonction d'un antiangiogénique avec leurs protocoles de chimiothérapie. Le bévacizumab a été utilisé pour 20 patients, alors que la tumeur était non mutée pour le statut KRAS. (*Tableau 10*). 20,1 % des patients présentant une mutation *KRAS*, ont reçu un traitement anti-angiogénique

45 patients (21,9 %) ont bénéficié en situation palliative de l'adjonction en première ligne d'un anti-EGFR (Cetuximab ou Panitumumab) avec leurs protocoles de chimiothérapie. 1 patient a bénéficié de ce traitement en absence de statut KRAS recherché. Aucun patient muté KRAS n'a bénéficié d'anti EGFR en 1<sup>ère</sup> ligne de chimiothérapie métastatique (*Tableau 10*)

|                                                   | <i>KRAS</i> non muté (n = 92) | <i>KRAS</i> muté (n = 75) | <i>KRAS</i> non réalisé<br>(n = 38) |
|---------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-------------------------------------|
| <b>Chimiothérapie sans anticorps (n = 91)</b>     | 28 (13,6 %)                   | 32 (15,6 %)               | 31 (15,1 %)                         |
| <b>Chimiothérapie + antiangiogénique (n = 69)</b> | 20 (9,7 %)                    | 43 (20,1 %)               | 6 (2,9 %)                           |
| <b>Chimiothérapie + Anti-EGFR (n= 45)</b>         | 44 (21,4 %)                   | 0 (0,0 %)                 | 1 (0,5 %)                           |

*Tableau 10 : Répartition des patients, selon le statut mutationnel de KRAS et selon les différents protocoles approuvés de chimiothérapies de 1<sup>ère</sup> ligne métastatiques.*

Parmi les 33 CCR présentant une mutation du gène *BRAF*, 16 patients ont reçu une chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique. On retrouve 10 protocoles sans thérapie ciblée (FOLFOX et Xeloda) ; 3 patients ont reçu du bévacicumab et 1 patient a reçu du cétuximab. Les 17 autres CCR mutés *BRAF* n'ont pas reçu de chimiothérapie.

## 8. Descriptif des consultations d'oncogénétique :

Il est indiqué de faire une recherche de phénotype RER par biologie moléculaire et/ou immunohistochimie pour tout CCR avant 60 ans afin de dépister un éventuel syndrome de Lynch.

Notre travail a donc recensé tous les cas-incidents inclus de CCR de moins de 60 ans. Comme indiqué précédemment, on retrouvait 219 cas-incidents de moins de 60 ans soit 16,6 % de l'échantillon étudié. Parmi les CCR de moins de 60 ans, 87 patients ont eu une recherche d'instabilité des microsatellites, soit 39,7% de l'ensemble des patients de moins de 60 ans. 11 patients présentaient un phénotype RER +, 71 cas-incidents n'avaient pas d'instabilité et l'analyse était non contributive pour 4 prélèvements..

La mutation *BRAF* est fréquemment associée aux CCR MSI sporadiques. En effet, la mutation *BRAF* est significativement associée avec l'hyperméthylation des ilots CpG, lui-même associé aux CCR MSI sporadiques. La mise en évidence d'une mutation *BRAF* V600E et d'un phénotype RER + avec perte d'expression de *MLH1* est quasi-spécifique d'une origine sporadique et élimine donc un syndrome de Lynch. Il est donc recommandé de réaliser une recherche de mutation *BRAF* lors de la mise en évidence d'un phénotype RER +.

Parmi les 22 patients présentant un phénotype RER+ quelque soit l'âge au diagnostic, 9 patients présentaient une mutation *BRAF* V600E, en faveur donc d'une origine sporadique. Les 6 autres cas incidents n'étaient pas mutés *BRAF*. La recherche de mutation *BRAF* n'a pas été faite pour 7 patients, soit plus de 31 % des cas-incidents étudiés.

Pour finir, notre travail a recensé 13 cas incidents présentant un phénotype RER + et non muté *BRAF*, ou recherche de mutation *BRAF* non réalisée, quelque soit l'âge. Parmi ces patients, 1 seul a été vu en consultation d'oncogénétique. Un patient appartient à une famille identifiée comme porteuse d'un syndrome de Lynch mais a refusé la consultation d'oncogénétique.

## IV. DISCUSSION

Notre étude révèle que parmi 1318 CCR incidents diagnostiqués en 2010 en région Poitou-Charentes, 492 (37,3 %) ont eu un ou plusieurs tests moléculaires (*KRAS*, *BRAF* ou phénotype RER). La recherche de mutation *KRAS* était réalisée chez 92,7 % des patients. La mutation *BRAF* V600E était réalisée chez 28,1 % des patients ; la recherche de phénotype RER était faite chez 29,1 % des patients testés.

L'arrivée des tests moléculaires a considérablement modifié la prise en charge thérapeutique du CCRm. L'analyse du statut mutationnel du gène *KRAS* permet de sélectionner les tumeurs sensibles aux anti-EGFR. Les années 2009 et 2010 ont été capitales avec l'apparition des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers et le début des prescriptions de recherches de mutations *KRAS* à très grande échelle.

Ces plateformes permettent également aujourd'hui d'identifier rapidement des facteurs prédictifs négatifs de survie chez les patients atteints de CCR. Ainsi, la mise en évidence d'une mutation V600 E sur le gène *BRAF* est un élément de mauvais pronostic et nécessite donc une approche thérapeutique plus agressive.

Le troisième test moléculaire réalisé de façon routinière sur les plateformes, l'analyse du phénotype RER, joue un rôle moindre dans la prise en charge thérapeutique des CCR. Par contre, sa détermination entraîne chez les patients RER+, la recherche d'un syndrome HNPCC.

Depuis la mise en place des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers, peu d'études se sont intéressées à l'évaluation de la prescription de ces tests moléculaires et leurs conséquences thérapeutiques dans la « vraie vie ». Quelques études ont porté sur la mutation *KRAS* dans la CCR métastatique mais la littérature est inexistante sur la mutation *BRAF* et le test MSI. L'explication la plus probable est la complexité de réaliser de telles études.

Notre étude a donc l'avantage d'être la première étude évaluant dans le même travail, la prescription de ces trois tests moléculaires. De plus, la force de cette étude est que notre population est exhaustive car elle regroupe tous les cas de cancers colorectaux incidents diagnostiqués en 2010 dans la région Poitou-Charentes. En effet, nos données sont issues d'un registre régional qui recense tous les nouveaux cas de cancers survenus dans la population régionale, quelque soit le lieu de prise en charge.

La population de l'étude est comparable à celle des autres registres français. Ainsi, nous recensons 22,9 % de CCR avec des métastases viscérales au diagnostic. L'âge moyen au diagnostic est de 71,8 ans. Ces informations sont comparables à une étude française de population reprenant tous les CCR métastatiques diagnostiqués entre 1999 et 2010 dans le département de la Côte d'Or <sup>65</sup>. Selon les données de l'INCa grâce aux données du réseau FRANCIM, l'âge moyen au diagnostic pour le CCR en France métropolitaine en 2012 était de 70 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme ; 20 % des CCR étaient d'emblée de stade IV <sup>66</sup>.

Tous les sous-types histologiques de CCR ont été recueillis mais seuls ont été conservé les tumeurs dont l'histologie est en faveur d'un adénocarcinome, quelque soit le contingent mucineux et quelque soit le degré de différenciation. Les autres types histologiques ont été exclus, notamment les tumeurs neuro-endocrines, car il n'est pas réalisé de tests moléculaires sur ces tumeurs et que la prise en charge thérapeutique est complètement différente que celle des adénocarcinomes. Comme attendu, notre population regroupe plus de 98 % d'adénocarcinomes et 79 % des CCR étaient diagnostiqués avec un degré de différenciation faible à moyen. Ces données sont comparables à une étude de population américaine reprenant tous les cas de CCR diagnostiqués entre 1998 et 2001 à partir de registres nationaux avec 96 % d'adénocarcinomes <sup>67</sup>.

Le recensement des tests moléculaires est exhaustif puisque nous avons recueilli l'ensemble des données de la plateforme de Poitiers mais également des plateformes des alentours, notamment Bordeaux et Limoges.

Bien que le statut *KRAS* soit un pré requis indispensable à la prescription d'anti-EGFR, la littérature médicale est très pauvre sur l'évaluation de la prescription de ce test moléculaire. Une grande étude rétrospective française a été réalisée en 2011 et portait uniquement sur les CCR métastatiques. D'après Lièvre *et al*, 81,1 % des patients ont bénéficié d'une recherche de mutation *KRAS*. Le taux de prescription en Poitou-Charentes était de plus de 90 % pour le CCR métastatique <sup>64</sup>. Notre travail révèle un taux nettement inférieur en 2010 en région Poitou-Charentes avec 191 recherches pour 298 patients présentant un CCR métastatique soit 64,1 %. Par contre, notre taux est similaire au taux de recherche de mutation *KRAS* recensé par une étude rétrospective de grand effectif publiée 2011 et portant sur une évaluation en Europe, en Amérique Latine et en Asie. Celui-ci était de 69 % sur 3820 patients présentant un CCRm <sup>68</sup>

Notre travail a le mérite également de s'intéresser à la prescription de mutation *KRAS* en dehors des CCR métastatiques. Ainsi, sur les 1002 cas incidents de CCR de stade I, II et III ; 26,3 % des patients ont bénéficié d'une recherche de mutation *KRAS*. Il n'existe que peu de données sur la prescription de *KRAS* dans les stades localisés. D'après Charlton *et al*, ce taux était est de 5 % dans une étude de population américaine portant sur plus de 30 000 CCR diagnostiqués en 2010 <sup>69</sup>. Le taux de recherche de mutation *KRAS* dans les stades localisés est élevé dans notre étude, d'autant plus qu'il s'agit de patients de 2010. Nous n'avons pas analysé les raisons pour lesquels les tests moléculaires ont été faits. Néanmoins, on peut penser que celui-ci a été réalisé à la demande du clinicien et/ou du pathologiste pour permettre de débiter rapidement un traitement adapté si le CCR devait présenter des métastases viscérales métachrones. En effet, la recherche était réalisée préférentiellement dans les stades III (30,9 %). D'autres facteurs influençaient la recherche de mutation *KRAS* comme l'âge ( $p < 0.001$ ) et le département de résidence principale ( $p < 0,001$ )

D'après Lièvre *et al*, la mutation du gène *KRAS* était retrouvée pour 37, 4 % des échantillons analysés. Ces résultats sont en adéquation avec notre travail qui retrouve 181 mutations *KRAS* intéressant les codons 12 et/ou 13 sur 456 recherches de mutations soit un taux de 39,7 %. D'autres études européennes révélait un taux de mutation *KRAS* plus élevé dans la littérature médicale. D'après Herreros-Villanueva M *et al*, sur 186 CCR réséqués en 2011 dans un centre tertiaire, 48 % des patients présentaient une mutation du gène *KRAS* <sup>70</sup>. D'après Tie *et al*, sur 100 CCRm pris en charge en 2011 en Angleterre, la mutation *KRAS* était retrouvée chez 48.4 % des patients <sup>71</sup>. D'après Chow *et al*, la mutation *KRAS* était retrouvée chez 83 patients d'origine asiatique en 2011, parmi 204 CCR, quelque soit le stade, soit 40,7 % <sup>72</sup>. Enfin, une étude australienne de 2012 portant sur 776 CCR, tous stades confondus, retrouvait 28 % de mutation *KRAS* <sup>73</sup>

D'un point de vue thérapeutique, il existait dans notre étude une proportion peu importante de patients avec une tumeur non mutée *KRAS* recevant une combinaison de chimiothérapie associant un anti-EGFR. Si Lièvre *et al* recensait 97 patients parmi 108 recevant un anti-EGFR en première ligne métastatique soit un taux de plus de 89%, notre étude a relevé 43 patients non mutés *KRAS* sur 92 bénéficiant de cette association soit 46 %.

Notre étude a également évalué la prescription et les résultats de recherche de mutation *BRAF*. 138 cas incidents de CCR ont eu une recherche de mutation *BRAF* et il a été mis en évidence 33 mutations V600E du gène *BRAF*, soit 23,9 %. Ce résultat est bien au delà des valeurs retrouvées dans la littérature médicale ; d'après Baldus *et al*, une mutation activatrice du gène *BRAF* était retrouvée sur 7% des 175 fragments tumoraux d'adénocarcinome colorectal étudiés <sup>74</sup>. D'après Tol *et al*, la mutation V600E était identifiée chez 45 des 519 échantillons tumoraux étudiés soit 8,7 % <sup>75</sup>. L'explication la plus probable est un biais de sélection avec sélection des patients par les cliniciens.

Concernant les facteurs influençant le taux de recherche de mutation *BRAF*, notre travail retrouve des différences significatives sur l'âge de survenue (patients de moins de 60 ans) et sur le taux de recherche de mutation *BRAF* entre les différents départements que compte la région Poitou-Charentes. Une étude de population australienne publiée en 2011 révélait que la mutation V600 E était significativement retrouvée préférentiellement chez des patientes âgées de plus de 70 ans présentant un CCR avec un primitif colique droit <sup>76</sup>. D'après Yamauchi *et al*, il existe une augmentation progressive du taux de mutation *BRAF* en fonction de la topographie initiale du CCR. Ainsi, il était retrouvé 2,3 % de CCR muté *BRAF* au niveau du rectum alors que ce taux était de 36 % au niveau du colon droit <sup>77</sup>. Dans notre travail, la recherche de mutation *BRAF* n'était pas fait systématiquement en 2010, mais uniquement lorsque *KRAS* était non muté sur les codons 12 et 13.

Notre travail a également évalué la prescription et les résultats de recherche de phénotype RER. Il a été ainsi réalisé 143 recherches d'instabilités de microsatellites (29,1%), parmi lesquelles 22 patients présentaient un phénotype RER + soit 15,4 % . Comme pour *BRAF*, il n'existe quasiment aucun élément dans la littérature sur le taux de recherche de phénotype RER. La fréquence de patients MSI + de notre travail est similaire aux études de population publiées par le passé. D'après Jung *et al*, il était retrouvé parmi 120 CCR réséqués, 11 patients présentant un phénotype RER + soit 9,2 % de l'échantillon <sup>78</sup>. D'après Sinicrope FA *et al*, sur 518 CCR de stade II et III réséqués, il était retrouvé 95 CCR présentant un phénotype RER+ soit 18 % de la cohorte <sup>79</sup>. La recherche de phénotype RER a principalement porté sur des patients de moins de 60 ans.

77 % patients de notre cohorte, présentant un phénotype RER +, avaient préférentiellement une atteinte colique droite initiale. Cette donnée est bien connue de la littérature médicale ; une grande étude asiatique portant sur 709 CCR retrouvait une localisation proximale pour 76,7 % de l'échantillon <sup>80</sup>.

La deuxième partie de notre travail a porté sur l'analyse de la prise en charge thérapeutique. 75% des patients de notre cohorte ont bénéficié d'un traitement chirurgical initial à but curatif. Cette donnée est également retrouvée dans une grande étude de population internationale portant sur plus de 13 000 CCR avec un taux de 75 % en Europe et de 85 % aux Etats-Unis entre 1996 et 1998 <sup>81</sup>.

L'évaluation du taux de prescription de chimiothérapie adjuvante a également été étudié à plusieurs reprises dans la littérature médicale. Parmi nos cas incidents de CCR, 22 % ont reçu un traitement adjuvant systémique, quelque soit le stade initial. Concernant les stades II et III, nos taux de prescription de chimiothérapie adjuvante retrouvés sont similaires à ceux retrouvés dans d'autres études. Ainsi 25 % des CCR de stade II et 72 % des CCR de stade III de notre échantillon à reçu un traitement systémique adjuvant ; une étude de population française portant sur 1074 CCR de stade II et III retrouvait comme taux 20,9 et 62 % respectivement <sup>82</sup>. Plus spécifiquement à l'atteinte rectale primitive, nos taux de prescriptions de traitement systémique adjuvant sont particulièrement élevés. 6 % des patients de stade II et 92 % des patients de stade III recevaient une chimiothérapie adjuvante dans notre étude ; 23,9 % et 62,8 % respectivement d'après Desgrippes et al. <sup>83</sup>

Le taux de prescription de chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique dans notre travail était de 95 % pour les CCR de stade IV. Une étude de population française en date de 2002 retrouvait un taux similaire avec 91,1 % des CCR de stade IV recevant un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne métastatique. <sup>84</sup>

La connaissance du statut *KRAS* est un pré-requis à l'utilisation des anti EGFR ; un patient présentant une mutation *KRAS* sur les codons 12 et 13 ne pouvant recevoir d'anti EGFR. Notre travail recensait, en 1<sup>ère</sup> ligne, 44 % de patients recevant un protocole sans anti-angiogéniques ni anti-EGFR, 33 % recevant une chimiothérapie avec du bevacizumab et 22 % bénéficiant d'un anti EGFR. Ces proportions sont relativement similaires à une étude européenne publiée en 2012 comptant 2682 CCR de stade IV dont 26 % des patients français ont eu un protocole par FOLFOX, 19 % un protocole par FOLFIRI, plus de 30% ont reçu du bévacizumab et 17 % ont reçu du cétuximab. <sup>85</sup>

La dernière partie de notre travail a porté sur la corrélation entre la recherche de la mutation *BRAF*, de recherche du phénotype RER et la réalisation d'une consultation d'oncogénétique. Comme remarqué ci dessus, la littérature médicale est très pauvre à ce sujet. Beaucoup de travaux ont porté sur la fréquence du phénotype RER dans une population donnée, élément que notre travail apporte également. Concernant le taux de recherche de statut *MSI*, une étude américaine de 2012 révélait un certain retard quand à la réalisation systématique de ce test par biologie moléculaire. Ainsi, sur plus de 150 centres interrogés, 50 % ont répondu au questionnaire. Parmi ceux ayant répondu, 48 % dépistaient le syndrome de Lynch par immunohistochimie <sup>86</sup>. Selon l'INCa, il a été réalisé en 2010 6174 recherches de *MSI* en France. 57,1 % des prélèvements provenait des établissements de la plateforme. 42,9 % des prélèvements étaient des prescriptions hors plateforme.

Une des limites de notre travail est d'avoir analysé uniquement le test *MSI* par biologie moléculaire et de ne pas avoir tenu compte de la recherche par immunohistochimie. Ainsi, certains patients ont pu avoir que l'IHC. Néanmoins dans notre région, les pratiques ont été de réaliser le test *MSI* par biologie moléculaire en première intention pour rechercher une instabilité microsatellitaire.

En 2010 il était recommandé de réaliser systématiquement, chez les CCR de survenue avant 60 ans, un phénotype RER. Nous avons constaté que 60 % (n = 132) de ces patients n'ont pas eu cette recherche. Alors qu'il était recommandé en 2010 de réaliser systématiquement, chez les CCR présentant un statut *MSI*, une recherche de mutation *BRAF* afin de différencier un syndrome de Lynch d'une forme sporadique ; nous avons constaté que 31% (n = 7) de ces patients n'ont pas eu cette recherche.

Chez les patients avec un CCR présentant un phénotype RER+, en l'absence de mutation *BRAF*, une consultation d'oncogénétique est recommandée. Nous avons constaté que 92 % (n = 12) de ces patients n'ont pas eu cette consultation. Nous n'avons pas étudié pourquoi la plupart des patients n'ont pas eu de consultations d'oncogénétique. Les explications sont probablement multiples, à la fois le manque de sensibilisation des médecins sur le test RER+ et le refus des patients. Une autre hypothèse serait qu'une certaine partie de la population soit uniquement prise en charge par des praticiens peu sensibilisés à l'oncogénétique. Ceci n'est probablement pas spécifique à notre région. Des réunions de sensibilisation à l'intérêt et à l'interprétation des tests *MSI* pour le corps médical ont été effectuées dans notre région depuis 2010.

Notre travail donne un aperçu général de la prise en charge du CCR et des tests moléculaire dans une région française en 2010. Ce travail intervient à la période où la recherche de mutation *KRAS* devient indispensable à la prise en charge du CCR métastatique. Nous constatons que cette prescription en 2010 est en cours de systématisation dans le CCR métastatique (64,4 %) même si l'utilisation des anti-EGFR chez les patients *KRAS wild type* reste faible en première ligne (47 %).

La principale force de notre travail est qu'il repose sur le croisement de deux banques de données fiables et exhaustives, le registre des cancers du Poitou Charente et les plateformes de biologie moléculaires. Aucune région française n'est dotée d'un registre général des cancers, comme celui de la Région Poitou-Charentes. Chaque inclusion de cas incident bénéficie d'une vérification spécialisée avant inclusion dans la banque de données. L'ensemble des données des plateformes des régions avoisinantes ont été collectées et croisées avec le cas incidents de CCR de 2010.

La principale faiblesse de notre travail est qu'il est difficilement extrapolable à l'ensemble de la population française. Il ne s'agit pas à proprement parler d'une étude de population mais plutôt une étude d'évaluation des pratiques dans la région Poitou-Charentes. En effet chaque prescription de test moléculaire est dépendante des cliniciens, des anatomopathologistes et des biologistes. Par exemple, lors d'une demande de *KRAS* la plateforme de biologie moléculaire du Poitou Charente réalise maintenant systématiquement une *BRAF* chez tous les patients *RAS WT* et un MSI chez les patients de moins de 60 ans. Ce n'est pas forcément le cas des autres plateformes. Ces éléments vont influencer la prescription ou non, d'un ou plusieurs tests moléculaires, pour un CCR donné.

Pour finir, nous avons constaté qu'il était réalisé de façon plus systématique les tests moléculaires dans le département de la Vienne. Nous n'avons pas étudié les raisons expliquant cette différence par rapport aux autres départements composants la région. Un des éléments d'explications possible serait la présence d'un CHU en Vienne alors que les autres départements ne possèdent que des cliniques privées ou des centres hospitaliers généraux.

En conclusion, cette étude révèle que, parmi les 1318 adénocarcinomes colorectaux incidents diagnostiqués en 2010 dans la région Poitou-Charentes, 37,3 % (n = 492) ont bénéficié d'un ou plusieurs tests moléculaires (*KRAS*, *BRAF* ou *MSI*). La mutation *KRAS* était recherchée chez 92.7 % des patients. La mutation *BRAF V600E* était recherchée chez 28.1 % des patients. Le phénotype RER + était recherchée chez 29.1 % des patients testés. 47 % des CCR de stade IV, non mutés *KRAS* et traités par chimiothérapie palliative ont reçu protocole incluant un anti-EGFR. 92 % des CCR non mutés *BRAF* et présentant une instabilités des microsatellites, n'ont pas eu de consultation d'oncogénétique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Collection rapports et synthèses. La situation du cancer en France en 2011. Ouvrage collectif édité par l'INCa; 2011.
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire; 2013. 122 p. Disponible sur le site l'InVS ([www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)) et celui de l'INCa ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)).
3. Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana Cerf N, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Synthèse. Saint-Maurice (Fra): InVS, 2013.
4. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/),
5. ALDn°30. Guide médecin du cancer-colorectal. Révision janvier 2012.
6. Taylor DP et al. Population-based family history-specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology* **3**, 877–85 (2010).
7. Tuohy TM et al. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer* **120**, 35–42 (2014).
8. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* **4**, 854–62 (2001).
9. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* **100**, 1345–53 (2005).
10. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, Monson JP, Besser GM, Chew SL, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol* **1**, 21–8 (2010).

11. Chan TL, Yuen ST, Kong CK, Chan YW, Chan AS, Ng WF, et al. Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat. Genet.* **10**, 1178–83 (2006).
12. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine. N. Engl. J. Med.* **10**, 919–932 (2003).
13. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res.* **15**, 3455–60 (1998).
14. Hamelin, R. *et al.* Clinical and molecular consequences of microsatellite instability in human cancers. *Bull. Cancer (Paris)* **95**, 121–132 (2008).
15. Jenkins, M. A. *et al.* Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* **4**, 489–498 (2006).
16. Hampel, H. *et al.* Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* **129**, 415–421 (2005).
17. Vasen, H. F., Mecklin, J. P., Khan, P. M. & Lynch, H. T. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis. Colon Rectum* **34**, 424–425 (1991).
18. Vasen, H. F., Watson, P., Mecklin, J. P. & Lynch, H. T. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* **116**, 1453–1456 (1999).
19. Wolf, B. *et al.* Efficiency of the revised Bethesda guidelines (2003) for the detection of mutations in mismatch repair genes in Austrian HNPCC patients. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **118**, 1465–1470 (2006).
20. Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d’une mutation d’un gène MMR dans le syndrome de Lynch. TNCD
21. Jaspersion, K. W., Tuohy, T. M., Neklason, D. W. & Burt, R. W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* **138**, 2044–2058 (2010).

22. Penna, C. P., Tiret, E., Kartheuser, A. H., Olschwang, S. & Parc, R. Value of screening of familial adenomatous polyposis for the prevention of colorectal cancer. *Gastroentérologie Clin. Biol.* **16**, 210–214 (1992).
23. Nakamura, Y. *et al.* Mutations of the APC (adenomatous polyposis coli) gene in FAP (familial polyposis coli) patients and in sporadic colorectal tumors. *Tohoku J. Exp. Med.* **168**, 141–147 (1992).
24. Vasen, H. F. A. *et al.* Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* **57**, 704–713 (2008).
25. Sampson, J. R. *et al.* Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* **362**, 39–41 (2003).
26. Sampson, J. R. & Jones, N. MUTYH-associated polyposis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **23**, 209–218 (2009).
27. Brosens, L. A., Langeveld, D., van Hattem, W. A., Giardiello, F. M. & Offerhaus, G. J. A. Juvenile polyposis syndrome. *World J. Gastroenterol. WJG* **17**, 4839–4844 (2011).
28. Beggs, A. D. *et al.* Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* **59**, 975–986 (2010).
29. Hanahan D *et al.* The Hallmarks of Cancer. *Cell* **100**, 57–70 (2000).
30. Hanahan D *et al.* The Hallmarks of Cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
31. Söreide K *et al.* Microsatellite instability in colorectal cancer. *Br J Surg.* **93**, 395–406 (2006).
32. Feinberg AP *et al.* The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* **4**, 143–153 (2004).
33. Ogino, S. *et al.* TGFBR2 mutation is correlated with CpG island methylator phenotype in microsatellite instability-high colorectal cancer. *Hum. Pathol.* **38**, 614–620 (2007).
34. Ogino, S. *et al.* LINE-1 hypomethylation is inversely associated with microsatellite instability and CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **122**, 2767–2773 (2008).

35. Jass, J. R. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* **50**, 113–130 (2007).
36. Colicelli J et al. Human RAS superfamiliy proteins and related GTPases. *Sci STKE* **250**, (2004).
37. Bos JL et al. The ras gene family and human carcinogenesis. *Mutat Res* **195**, 255–271 (1989).
38. Blons, H. *et al.* Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **25**, 2378–2385 (2014).
39. Cantwell-Dorris, E. R., O’Leary, J. J. & Sheils, O. M. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol. Cancer Ther.* **10**, 385–394 (2011).
40. Rajagopalan H et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature* **418**, 934 (2002).
41. Weisenberger D et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* **38**, 787–793 (2006).
42. Li, W. Q. *et al.* BRAF mutations are associated with distinctive clinical, pathological and molecular features of colorectal cancer independently of microsatellite instability status. *Mol. Cancer* **5**, 2 (2006).
43. Jouret A et al. Histopathologie des adénomes et cancers colorectaux superficiels: que devrait connaître un endoscopiste à ce sujet. *Acta Endosc.* **35**, (2005).
44. Rosty C et al. Serrated polyps of the large intestine: current understanding of diagnosis, pathogenesis and clinical management. *J Gastroenterol* **48**, 287–302 (2013).
45. Buecher B et al. Les polypes festonnés colorectaux: une entité revisitée. *Gastroentérologie Clin. Biol.* **31**, 39–54 (2007).
46. Gunderson, L. L., Jessup, J. M., Sargent, D. J., Greene, F. L. & Stewart, A. K. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 264–271 (2010).

47. Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO), Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE). Thésaurus National de Cancérologie Digestive. (2011).
48. Sargent, D. J. *et al.* Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 3219–3226 (2010).
49. André, T. *et al.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **27**, 3109–3116 (2009).
50. Nordlinger, B. *et al.* Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **14**, 1208–1215 (2013).
51. Ychou, M. *et al.* Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **62**, 195–201 (2008).
52. Ducreux, M. *et al.* High-dose irinotecan plus LV5FU2 or simplified LV5FU (HD-FOLFIRI) for patients with untreated metastatic colorectal cancer: a new way to allow resection of liver metastases. *Oncology* **74**, 17–24 (2008).
53. Douillard, J.-Y. *et al.* Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 4697–4705 (2010).
54. Folprecht, G. *et al.* Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **11**, 38–47 (2010).

55. Gruenberger, T. *et al.* Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **26**, 702–708 (2015).
56. Kabbinavar, F. F. *et al.* Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23**, 3697–3705 (2005).
57. Tebbutt, N. C. *et al.* Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **28**, 3191–3198 (2010).
58. Van Cutsem, E. *et al.* Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **29**, 2011–2019 (2011).
59. Ma, W. W. & Adjei, A. A. Novel agents on the horizon for cancer therapy. *CA. Cancer J. Clin.* **59**, 111–137 (2009).
60. Hurwitz, H. *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2335–2342 (2004).
61. Saltz, L. B. *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **26**, 2013–2019 (2008).
62. Van Cutsem, E. *et al.* Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 3499–3506 (2012).
63. Bokemeyer, C. *et al.* Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. ESMO* **22**, 1535–1546 (2011).

64. Lièvre, A. *et al.* The KRAS mutation detection within the initial management of patients with metastatic colorectal cancer: a status report in France in 2011. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990* **49**, 2126–2133 (2013).
65. Ghiringhelli, F. *et al.* Epidemiology and prognosis of synchronous and metachronous colon cancer metastases: a French population-based study. *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **46**, 854–858 (2014).
66. INCa. <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/11-cancer-colorectal/41-epidemiologie-nationale-cancer-colorectal-donnees-essentielles.html>. (2015)
67. Stewart, S. L., Wike, J. M., Kato, I. *et al.* A population-based study of colorectal cancer histology in the United States, 1998-2001. *Cancer* **107**, 1128–1141 (2006).
68. Ciardiello, F. *et al.* Uptake of KRAS mutation testing in patients with metastatic colorectal cancer in Europe, Latin America and Asia. *Target. Oncol.* **6**, 133–145 (2011).
69. Charlton, M. E., Karlitz, J. J., Schlichting, J. A., Chen, V. W. & Lynch, C. F. Factors Associated With Guideline-recommended KRAS Testing in Colorectal Cancer Patients: A Population-based Study. *Am. J. Clin. Oncol.* (2015).
70. Herreros-Villanueva, M. *et al.* KRAS, BRAF, EGFR and HER2 gene status in a Spanish population of colorectal cancer. *Mol. Biol. Rep.* **38**, 1315–1320 (2011).
71. Tie, J. *et al.* KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **17**, 1122–1130 (2011).
72. Chow, L. *et al.* Differences in the frequencies of K-ras c12-13 genotypes by gender and pathologic phenotypes in colorectal tumors measured using the allele discrimination method. *Environ. Mol. Mutagen.* **53**, 22–31 (2012).
73. Rosty, C. *et al.* Colorectal carcinomas with KRAS mutation are associated with distinctive morphological and molecular features. *Mod. Pathol. Off. J. U. S. Can. Acad. Pathol. Inc* **26**, 825–834 (2013).

74. Baldus, S. E. *et al.* Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **16**, 790–799 (2010).
75. Tol, J., Nagtegaal, I. D. & Punt, C. J. A. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* **361**, 98–99 (2009).
76. Tie, J. *et al.* Optimizing targeted therapeutic development: analysis of a colorectal cancer patient population with the BRAF(V600E) mutation. *Int. J. Cancer J. Int. Cancer* **128**, 2075–2084 (2011).
77. Yamauchi, M. *et al.* Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut* **61**, 847–854 (2012).
78. Jung, S.-B., Lee, H.-I., Oh, H.-K., Shin, I.-H. & Jeon, C.-H. Clinico-pathologic Parameters for Prediction of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Cancer Res. Treat. Off. J. Korean Cancer Assoc.* **44**, 179–186 (2012).
79. Sinicrope, F. A. *et al.* Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology* **131**, 729–737 (2006).
80. Lin, C.-C. *et al.* Clinicopathologic features and prognostic analysis of MSI-high colon cancer. *Int. J. Colorectal Dis.* **27**, 277–286 (2012).
81. Allemani, C. *et al.* Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open* **3**, (2013).
82. Phelip, J. M. *et al.* A population-based study of adjuvant chemotherapy for stage-II and -III colon cancers. *Gastroentérologie Clin. Biol.* **34**, 144–149 (2010).
83. Desgrippes, R. *et al.* Management of rectal cancer in France in a well-defined population. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **26**, 743–747 (2014).
84. Silvéra, L. *et al.* Assessment of management practices for colonic cancer in the Paris metropolitan area in 2002. *Gastroentérologie Clin. Biol.* **30**, 852–858 (2006).

85. Zhao, Z. *et al.* Patterns of treatment with chemotherapy and monoclonal antibodies for metastatic colorectal cancer in Western Europe. *Curr. Med. Res. Opin.* **28**, 221–229 (2012).
86. Beamer, L. C. *et al.* Reflex immunohistochemistry and microsatellite instability testing of colorectal tumors for Lynch syndrome among US cancer programs and follow-up of abnormal results. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **30**, 1058–1063 (2012).



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de  
Pharmacie

---

## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## **Résumé**

**Titre** : Réalisation des tests moléculaires (*KRAS*, *BRAF* et *MSI*) dans les cancers colorectaux (CCR) de la région Poitou-Charentes en 2010.

## **Introduction** :

La détermination des mutations *KRAS*, *BRAF* et du phénotype RER sont utiles à la prise en charge thérapeutique du CCR. Il existe actuellement peu de données sur le taux de prescription et les conséquences au niveau thérapeutique de ces tests moléculaires. L'objectif de cette étude est d'évaluer la réalisation de ces tests moléculaires, ainsi que leur impact dans la prise en charge des CCR incidents en 2010 dans la région Poitou-Charentes.

## **Méthodes** :

Tous les cas incidents de CCR de patients domiciliés dans la région Poitou-Charentes, recensés pour l'année 2010, quelque soit le lieu de prise en charge, ont été analysés. Les données démographiques, histologiques et thérapeutiques ont été recueillies à partir du registre général des cancers de la région Poitou-Charentes. La réalisation et les résultats des tests moléculaires (*KRAS* sur les codons 12 et 13, *BRAF* V600E et phénotype RER) ont été recueillis à partir des plateformes de génétique moléculaire du cancer. Les facteurs influençant la prescription de ces tests moléculaires ont été analysés (caractéristiques des patients et/ou de la tumeur). L'impact de ces tests moléculaires sur la prise en charge thérapeutique ont été étudiés (prescription d'anti-EGFR et réalisation d'une consultation d'oncogénétique).

## **Résultats** :

En 2010, 1384 CCR incidents ont été recensés en Poitou-Charentes dont 1318 adénocarcinomes inclus, parmi lesquels 298 (22,9 %) étaient métastatiques au diagnostic (stade IV). Au moins un des trois tests moléculaires a été effectué chez 492 patients (37,3%). La recherche de mutation *KRAS* a été faite chez 456 patients (92,7 %) et le gène *KRAS* était muté chez 39,7 % (n = 181). 64 % (n = 191) des CCR de stade IV ont eu une recherche de mutation *KRAS* et 25,1 % (n = 263) dans les stades localisés (35,2 % dans les stades III ; n= 137). La recherche de mutation *BRAF* a été faite chez 28,1 % (n = 138) des patients avec une mutation V600E retrouvée chez 23,9 % (n= 33) des patients. La recherche d'instabilité des microsatellites a été faite chez 29,1 % (n = 143) des patients avec un phénotype RER + retrouvé chez 15,3 % des patients (n = 22). Il existait une différence significative sur le taux de prescription des tests moléculaires concernant l'âge (patients de moins de 60 ans:  $p < 0.001$ ) et concernant le département de résidence (Vienne :  $p < 0.001$ ). 44 CCR (47,8 %) de stade IV non mutés *KRAS* traité par chimiothérapie de 1<sup>ère</sup> ligne, ont reçu des anti-EGFR. 132 CCR (60,3%) de survenue avant l'âge de 60 ans n'ont pas eu de recherche d'instabilités des microsatellites. Seulement 8% des CCR (n =1), *BRAF* non mutés, présentant une instabilité des microsatellites, ont eu une consultation d'oncogénétique.

## **Conclusion** :

Cette étude met en évidence une disparité de la réalisation des tests moléculaires au sein d'une région. Le taux de recherche de mutation *KRAS* est élevé chez les patients métastatiques mais également non métastatiques. En revanche, la prescription du test *MSI* est faible et aboutit rarement à une consultation d'oncogénétique en cas de positivité.