

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

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

Présentée et soutenue publiquement

le 5 octobre 2016 à Poitiers

par Monsieur Benjamin SUEUR

Etude multicentrique rétrospective évaluant le pronostic et la chimiosensibilité
des cancers colo-rectaux métastatiques avec instabilité des microsatellites

COMPOSITION DU JURY

Président : Madame le Professeur Christine SILVAIN

Membres : Monsieur le Professeur Michel CARRETIER

Monsieur le Docteur Paul-Arthur HAINEAUX

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 t 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. ORIOT 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, hépato-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, oncologie 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. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Christine SILVAIN

Vous me faites l'honneur de présider ce jury.

Je tenais à vous en remercier mais également à vous exprimer ma reconnaissance pour votre disponibilité, vos enseignements surtout en ce qui concerne la relation avec les patients, et votre aide durant mon internat en particulier pour mon inter-CHU.

A Monsieur le Professeur David TOUGERON

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail et d'en assurer la promotion au sein de tous les centres participants.

Merci pour ta disponibilité et tes conseils durant l'élaboration de notre travail ainsi que pour les différents choix professionnels que j'ai effectué.

Sois assuré de toute ma reconnaissance.

Je ne doute pas de pouvoir continuer à profiter de tout cela malgré 76 kilomètres d'écart.

A Monsieur le Professeur Michel CARRETIER

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Paul-Arthur HAINEAUX

Tu me fais l'honneur d'être dans mon jury de thèse et cela me fait vraiment plaisir. Cela me semblait naturel car j'aspire comme toi à me distinguer dans deux disciplines.

A ceux qui ont participé à l'élaboration de cette thèse

Les centres ayant inclu des patients et tout particulièrement les Professeurs Lecomte et Coriat ainsi que les Docteurs Zaanan, Hautefeuille, Moulin et Sefrioui.

Clémence, Quentin, Etienne et Anaïs pour le recueil de données des patients du Poitou-Charentes.

Elodie et Patrick pour la relecture.

Le Docteur Couve de Murville pour l'impression du manuscrit.

A tous ceux avec qui j'ai aimé pratiquer « le plus beau métier du monde »

- Les médecins du H6 : Delphine pour mes premiers pas, Carine, Pauline, Thierry et Monsieur Beau. Marc et Philippe pour ces matchs de foot d'une rare intensité en plus de votre soutien dans le service, Florian avec qui j'ai travaillé 6 mois aux soins intensifs restera mon meilleur souvenir d'interne (rendez-vous dans 5 ans peut être ?) et Fred que je n'aurais côtoyé que quelques mois malheureusement.
- Les petits devenus grands : Laura, Camille, Sofia, Ginette, Romain, Benoit (encore merci pour le mémoire !) et Quentin (mille mercis pour ton aide pour cette thèse) qui malgré leur changement de statut sont restés aussi disponibles et attachants.
- Mes co-internes de gastro (ndlr : ma seconde famille) que j'adore retrouver tous les 6 mois aux journées studieuses de DES : ma promo incomparable, Clémence, Anaïs et Alex, bonne route à tous les 3, le magnifique trio de l'aile C Elodie et Camille ; notre excellent représentant Rayan, Coralie avec qui on s'est serré les coudes en réa ; les ptis jeunes qui montent Anne-Lise, Estelle et Raphael ; la promo girly Astrid, Maud B et C, Louise et Claire. Vous allez tous sincèrement me manquer, n'hésitez surtout pas à venir me rejoindre à Niort.
- Mes co-internes de méd gé avec qui j'ai aimé partager ma passion pour la gastro : Emilie et Manu, mon frère de sang de l'aile D
- Le service d'oncologie digestive de l'HEGP pour votre accueil et tous les bons souvenirs que je garde de ces 6 mois : Julien, Aziz, Céline, Bruno, Jeanne, Anne-Laure, Géraldine, Simon, Jean-Nicolas et tout particulièrement notre groupe B8 : Manuela, Laura, Mimi et Toulis.
- Le service d'oncologie médicale de Poitiers pour ces 6 mois difficiles mais dans une excellente ambiance : Emmanuelle, Laurence, Virginie et François.
- Aux services de gastro et d'oncologie de Niort où j'ai hâte malgré tout de revenir. Encore merci de cette proposition de poste partagé, je vais essayer de ne pas vous décevoir : Isabelle, Catherine, Rémi, Michel, Messieurs Aleba et Pariente, Cédric, Samuel, Jochen, Idriss et Aymeric.

A tous ceux qui m'ont aidé à faire du Poitou-Charentes ma région d'adoption

- Lorraine aka le témoin idéal, Etienne mon vieux compagnon de route (jusqu'à Edimbourg), Cynthia, Marie, Pablo, Nico et Anne Sophie, Mélo, Natacha, Erwan
- Aude et Cédric, Caroline et Anthony qui nous ont suivis depuis Paris
- Benjamin (depuis le premier jour d'externat) et Coralie

A mes amis restés à Paris ou ailleurs

- Rsy et Samuel, Alex que j'ai retrouvé avec plaisir en tant que chef à l'HEGP, Isabelle, Alicia, Greg, Patrice
- Franklin et Géraud je ne compte plus les années, William, François, Thomas et Emilie
- Ma ptite famille du volley : Prisci, Domi, Chris & Chris

A ma famille

- Mes parents, merci pour votre amour et votre soutien indéfectible
- Manon et Alexandre que j'aimerais voir plus souvent
- Mes oncles, tantes, cousins, cousines qui ont partagé avec nous l'autre grand moment de mon année 2016
- Ma nouvelle famille que j'ai intégrée avec une grande fierté : Martine, Patrick et Guillaume

A Elodie

Ma femme

Celle sans qui ce travail n'aurait surement jamais abouti et surtout sans qui rien n'aurait de sens.

Merci pour ces magnifiques années passées ensemble et merci d'avance pour celles qui viennent.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	13
1) <u>Epidémiologie du cancer colo-rectal</u>	13
a) <u>Incidence et mortalité</u>	13
b) <u>Evolution</u>	13
c) <u>Survie nette à 5 ans et 10 ans en France</u>	14
2) <u>Facteurs de risque du cancer colo-rectal</u>	15
a) <u>Risque moyen</u>	15
b) <u>Risque élevé</u>	15
c) <u>Risque très élevé</u>	15
3) <u>Carcinogenèse tumorale</u>	16
a) <u>Généralités</u>	16
b) <u>Instabilité chromosomique</u>	17
c) <u>Instabilité microsatellitaire</u>	19
d) <u>Hyperméthylation des îlots CpG</u>	19
e) <u>Voie de l'EGF</u>	19
4) <u>Instabilité microsatellitaire</u>	22
a) <u>Forme sporadique</u>	22
b) <u>Syndrome de Lynch</u>	22
c) <u>Particularités des cancers MSI</u>	26
5) <u>Prise en charge des cancers colo-rectaux</u>	26
a) <u>Classification clinique TNM</u>	26
b) <u>Traitement du cancer colo-rectal non métastatique</u>	28
• Temps chirurgical	
• Chimiothérapie adjuvant	
- Tumeurs stade 1	
- Tumeurs stade 2	
- Tumeurs stade 3	
• Impact du statut MSI sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante	
- Chimio-résistance au 5FU	
- Chimio-sensibilité à l'OXALIPLATINE	
- Autres thérapeutiques en situation adjuvante	

• Indications de la chimiothérapie adjuvante dans les CCR MSI	
c) <u>Les différentes formes de maladie métastatique (stade IV)</u>	33
• Epidémiologie de l'atteinte métastatique	
• Cas particulier des métastases hépatiques	
d) <u>Les différents traitements utilisés en pratique courante dans le cancer colo-rectal métastatique</u>	35
• Traitements cytotoxiques	
• Thérapies ciblées	
e) <u>Valeurs pronostique et prédictive des mutations de RAS et BRAF</u>	39
6) <u>Données actuelles du traitement des CCR métastatiques MSI</u>	39
a) <u>Prévalence et rôle pronostic du statut MSI</u>	39
b) <u>Relation entre le statut MSI et BRAF</u>	40
c) <u>Chimio-sensibilité des CCR métastatiques MSI</u>	40
• Schémas à base de 5FU	
• Schémas à base d'OXALIPLATINE	
• Schémas à base d'IRINOTECAN	
d) <u>Un nouveau traitement prometteur : l'immunothérapie</u>	43
 OBJECTIFS DE L'ETUDE	45
 MATERIEL ET METHODE	46
1) <u>Inclusion des patients</u>	46
2) <u>Recueil de données</u>	46
a) <u>Caractéristiques des patients</u>	46
b) <u>Caractéristiques des tumeurs</u>	47
c) <u>Recherche des biomarqueurs tumoraux</u>	48
d) <u>Traitements reçus</u>	48
e) <u>Evolution</u>	48
3) <u>Analyse statistique</u>	49
 RESULTATS	51
1) <u>Caractéristiques des patients</u>	51
2) <u>Caractéristiques des tumeurs</u>	51

3) <u>Prise en charge thérapeutique</u>	53
4) <u>Pronostic des CCR métastatiques MSI</u>	55
a) <u>Survie globale</u>	55
b) <u>Facteurs prédictifs de survie globale</u>	55
5) <u>Chimiosensibilité</u>	57
a) <u>Impact des différents protocoles de chimiothérapie sur la survie globale</u>	57
b) <u>Survie sans progression en 1^{ère} ligne de chimiothérapie</u>	57
c) <u>Comparaison des différents protocoles de chimiothérapie en 1^{ère} ligne</u>	59
d) <u>Comparaison des différents protocoles de chimiothérapie en 2^{ème} ligne</u>	61
 DISCUSSION	 62
 BIBLIOGRAPHIE	 67
 SERMENT D’HIPPOCRATE	 76
 RESUME	 77

LISTE DES ABREVIATIONS

5FU : 5 Fluoro-Uracile

ADN : Acide Désoxyribonucléique

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

CCR : Cancer colo-rectal

CHIP : Chimiothérapie Hyperthermiante Intra-Péritonéale

EGF: *Epithelium Growth Factor*

FOLFIRI: FLUOROPYRIMIDINE (5FU ou CAPECITABINE) + IRINOTECAN

FOLFOX: FLUOROPYRIMIDINE (5FU ou CAPECITABINE) + OXALIPLATINE

HNPCC: *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*

INCA : Institut National contre le CAncer

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

MAPK: *Mitogen-activated protein kinases*

MLH1: *MutL homolog 1*

MMR: *DNA Mismatch Repair*

MSH2: *MutS homolog 2*

MSH6 : *MutS homolog 6*

MSI : *Microsatellite Instability*

MSS : *Microsatellite Stability*

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

TNCD : Thésaurus National de Cancérologie Digestive

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*

INTRODUCTION

1) Epidémiologie du cancer colo-rectal

a) Incidence et mortalité

Avec 42 152 nouveaux cas estimés en 2012 dont 55 % survenant chez l'homme, le cancer colo-rectal (CCR) se situe, tous sexes confondus, au troisième rang des cancers les plus fréquents après le cancer de la prostate et le cancer du sein. Chez l'homme, le CCR se situe au troisième rang des cancers incidents masculins avec 23 226 nouveaux cas estimés en 2012. Chez la femme, il se situe au second rang (18 926 cas) derrière le cancer du sein [1].

En parallèle, toujours sur l'année 2012, 17 746 décès par CCR ont été recensés en France métropolitaine (9275 hommes et 8471 femmes) selon les données de l'Institut National contre le Cancer (INCA).

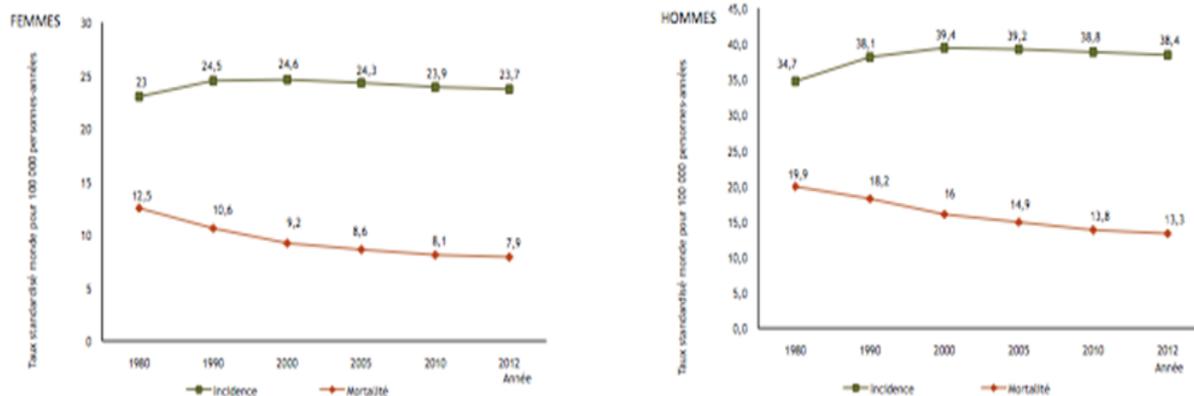
Le cancer colo-rectal est diagnostiqué dans plus de 95% des cas après 50 ans avec une prédominance masculine (ratio homme/femme de 1,5) [1].

b) Evolution

Après une augmentation progressive, le taux d'incidence du CCR 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. 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 [2].

Les évolutions de la mortalité dans les deux sexes sont présentées dans la figure 1.



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

Figure 1: Evolution de l'incidence et de la mortalité du cancer colo-rectal selon le sexe de 1980 à 2012.

c) Survie nette à 5 ans et 10 ans en France

En France, la survie nette à 5 ans et celle à 10 ans des patients atteints de CCR diagnostiqué entre 1989 et 2004 est respectivement de 56% et 50% [3].

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.

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 III (envahissement ganglionnaire) et 11,3 % pour le stade métastatique.

2) Facteurs de risque du cancer colo-rectal

Les adénocarcinomes colo-rectaux se développent dans 60 à 80% des cas à partir d'une lésion bénigne appelé polype adénomateux ou adénome.

Les principaux facteurs de risque identifiés sont l'âge supérieur à 50 ans, la consommation excessive de viande rouge, l'obésité, mais surtout les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les antécédents personnels ou familiaux de CCR et enfin la prédisposition génétique [4].

L'acromégalie multiplie par 3 le risque de CCR [5].

La mise en évidence de ces facteurs de risque a permis de constituer trois niveaux de risque.

a) Le niveau de risque moyen

Les personnes à risque modéré de développer un CCR sont tous les sujets de plus de 50 ans des deux sexes, l'âge étant le seul facteur de risque. Le risque est évalué à 3.5% pour les sujets de 50 à 74 ans.

Les sujets présentant ce niveau de risque sont éligibles au dépistage organisé communautaire par un test de recherche de sang dans les selles.

b) Le niveau de risque élevé

Les individus concernés présentent les antécédents personnels suivants :

- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
- Acromégalie
- Cancer colo-rectal
- Adénome de structure villoseuse ou de diamètre > 10 mm, ou excrète d'au moins deux adénomes, quels que soit leur taille ou le caractère villosus.

Et/ou les antécédents familiaux suivants :

- Cancer colorectal chez un ou plusieurs parents du premier degré avant 65 ans
- Adénome de plus de 10 mm chez un ou plusieurs parents du premier degré.

Il est recommandé pour ces patients un dépistage individuel par coloscopie.

c) Le niveau de risque très élevé

Ce dernier niveau concerne les hommes et femmes ayant des antécédents d'affections génétiques pré-disposantes que sont la polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch (ou HNPCC ; *hereditary non-polyposis colorectal cancer*).

Ces patients doivent également bénéficier d'un dépistage individuel.

3) Carcinogénèse tumorale

a) Généralités

Les mécanismes fondamentaux de la cancérogénèse, complexes, peuvent se résumer en certaines caractéristiques des cellules tumorales décrites en 2000 par Hanahan et Weinberg dans l'article « The Hallmarks of Cancer ». Les cellules tumorales partagent 6 caractéristiques (anomalies) fondamentales qui régissent la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse [6]. La figure 2 présente ces 6 propriétés.

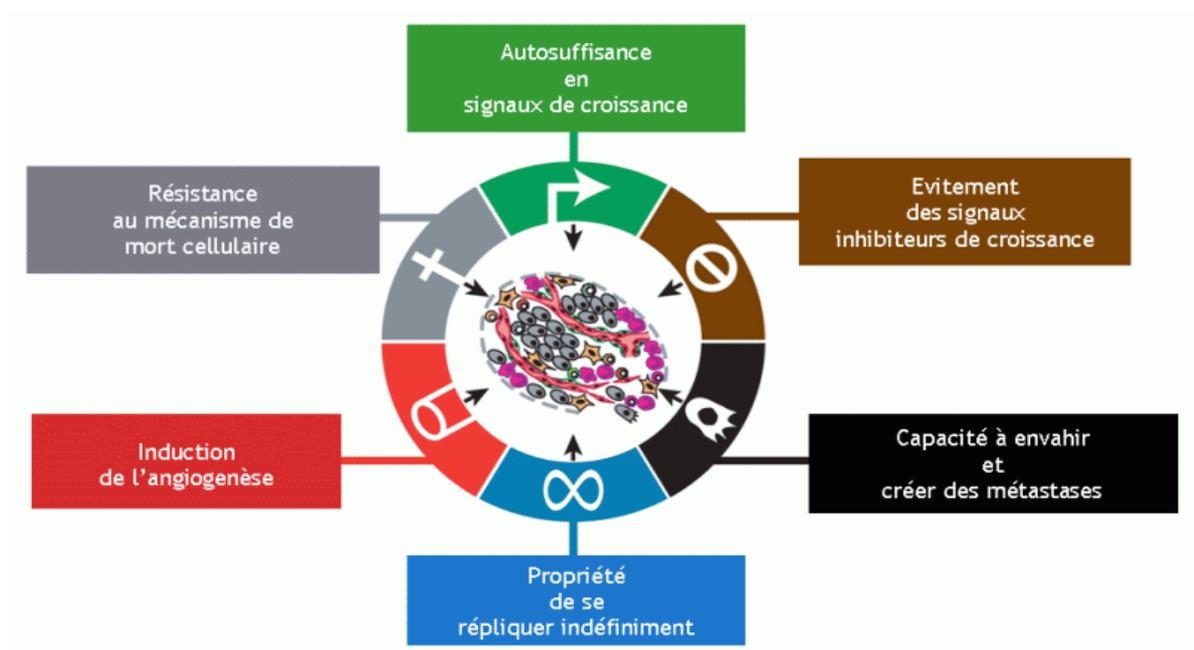


Figure 2: Les 6 caractéristiques fondamentales de la cellule cancéreuse d'après Hanahan et Weinberg

Dans le cas plus particulier de la cancérogénèse du cancer colique, 3 voies principales sont associées à l'obtention de ces caractéristiques :

- L'instabilité chromosomique impliquée dans 75% des cas
- L'instabilité microsatellitaire ou phénotype MSI (*Microsatellite Instability*) dans 15% des cas
- De découverte plus récente, l'hyperméthylation des îlots CpG ou CIMP (*CpG island methylator phenotype*) identifiée dans 25% des cas, qui peut être isolée mais le plus souvent associée à l'instabilité des microsatellites.

La figure 3 représente les trois principales voies de carcinogénèse et leur intrication.

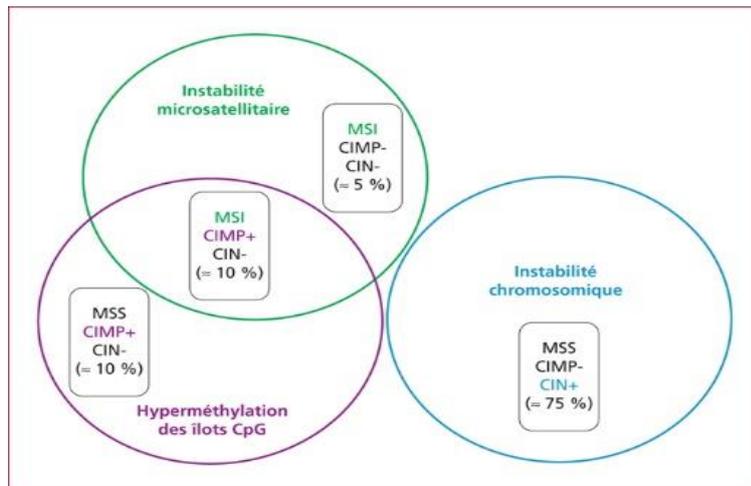


Figure 3: Prévalence et association des 3 principales voies de carcinogénèse colo-rectale.

b) L'instabilité chromosomique

Les cellules de la muqueuse digestive, en particulier colorectale, ont un taux de prolifération élevé permettant un renouvellement de l'épithélium en 3 à 6 jours. Ceci représente plusieurs milliards de divisions cellulaires et de réplifications de l'ADN par jour, mais engendre de possibles erreurs de répllication, réparées ou non par l'un des nombreux systèmes de réparation de l'ADN. Ces erreurs sont dans la très grande majorité des cas sans conséquences, notamment quand elles surviennent dans des zones non codantes, mais elles peuvent concerner des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs.

Les oncogènes sont des gènes favorisant l'acquisition par des cellules normales d'un phénotype tumoral lorsqu'ils sont activés, notamment par des mutations activatrices lors de la transformation maligne. Ces gènes contrôlent souvent la prolifération.

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes dont l'inactivation (par mutation, par délétion) favorise le développement de tumeurs. Au contraire des oncogènes, les gènes suppresseurs exercent une fonction de répression de certaines fonctions cellulaires, telles que la prolifération, voire dans certains cas induisent la mort cellulaire par apoptose des cellules anormales. Le plus classique des gènes suppresseurs est le gène TP53, dont le rôle est de bloquer la prolifération cellulaire lorsque des anomalies de l'ADN sont présentes, ce qui permet à la cellule de procéder à leur réparation. En l'absence de réparation, la mort cellulaire par apoptose est induite par P53.

L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur permet soit l'initiation de la carcinogénèse (par exemple, gène APC des polyposes familiales libérant une cascade de prolifération

cellulaire), soit sa progression (par exemple, gène TP53, en général inactivé dans les phases avancées de la carcinogénèse).

La carcinogénèse colo-rectale résulte de l'acquisition progressive par les cellules de l'épithélium d'anomalies génétiques.

Le gène APC (chromosome 5) est muté précocement dans la plupart des CCR avec instabilité chromosomique. Ce gène est un régulateur négatif de prolifération cellulaire par l'une des voies les plus classiques et les mieux étudiées du contrôle de la prolifération, la voie Wnt (ou *Wingless*). Les mutations spontanées de ce gène sont relativement fréquentes. La mutation inactive le gène APC, ce qui conduit à une situation de prolifération cellulaire et donc au développement d'un adénome (lésion précancéreuse clonale à capacité de prolifération augmentée). L'accumulation progressive de mutations génétiques sur cette lésion clonale en expansion régulière par hyper-prolifération aboutit de façon peu fréquente au développement d'un CCR. On estime que 75 adénomes sur 1 000 aboutissent au développement d'un cancer. La séquence d'apparition des mutations est un modèle classique de carcinogénèse appelé « séquence de Vogelstein », du nom de son découvreur, présentée sur la figure 4 [7].

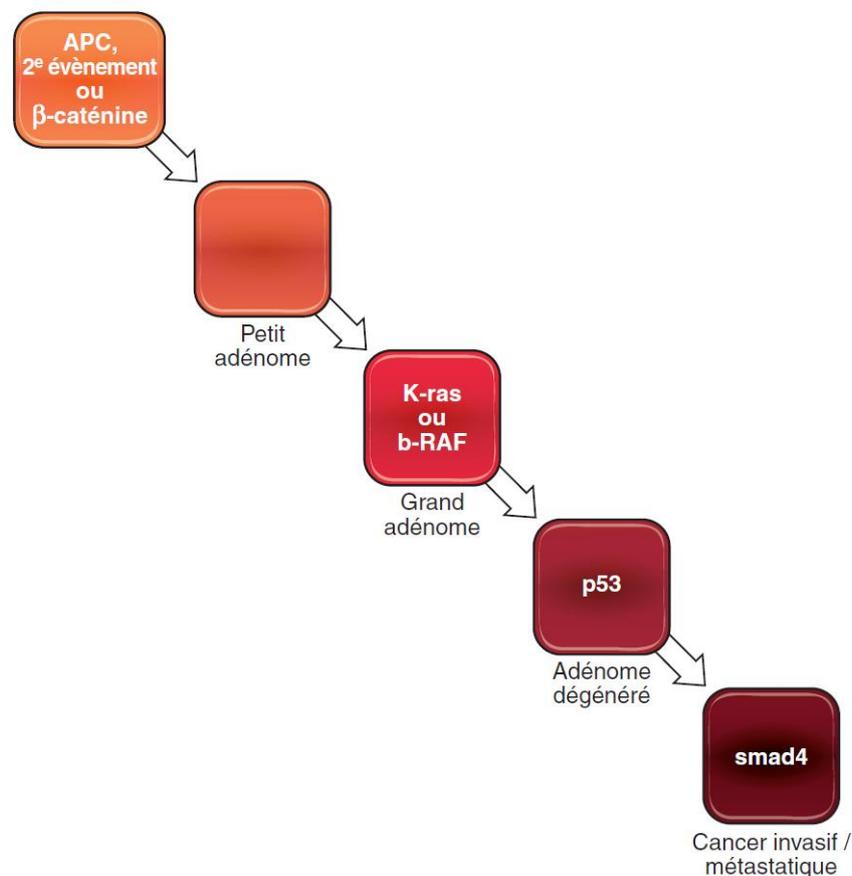


Figure 4: Carcinogénèse colorectale par instabilité de l'ADN (séquence de Vogelstein). Cascade de mutations à chaque étape de la carcinogénèse.

c) L'instabilité microsatellitaire

Cette voie de carcinogénèse résulte de l'inactivation du système MMR (*Mismatch Repair*) de réparation des mésappariements de l'ADN. Ce système est composé de quatre protéines agissant sous la forme d'hétérodimères (MLH1 et PMS2, MSH2 et MSH6).

Les microsatellites sont de courtes séquences d'ADN disséminées dans le génome, caractérisées par la répétition sur quelques dizaines de paires de bases d'un motif mono à tétra-nucléotidique. Ce caractère répétitif les rend particulièrement sensibles aux erreurs de réplication de l'ADN.

La perte de fonction d'une des protéines du système MMR entraîne l'accumulation de délétions et/ou d'insertions au niveau des zones microsatellitaires, dont certaines se trouvent au sein de régions codantes de l'ADN pouvant ainsi favoriser la carcinogénèse, notamment en inactivant certains gènes suppresseurs de tumeurs (tel *TP53*, *p16* ou *RB*) [85].

d) L'hyperméthylation des îlots CpG

Des études récentes ont montré qu'il existerait une troisième voie de tumorigénèse au niveau colorectal : l'hyperméthylation des îlots CpG (voie CIMP) [86].

Les dinucléotides CG sont repartis de façon non-uniforme dans le génome des mammifères. Il existe une hyperméthylation dans de courtes régions appelées CpG, positionnées au niveau du promoteur de plus de 60% des gènes humains. Cette hyperméthylation des îlots entraîne une extinction transcriptionnelle, par modification épigénétique, de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans certaines fonctions essentielles pour la cellule comme le contrôle du cycle cellulaire. Ces modifications épigénétiques sont réversibles et ouvrent donc le champ à des thérapies les ciblant [8].

e) Voie de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*)

Les 3 mécanismes décrits affectent différentes voies de signalisation, dont celle de l'EGF qui est la mieux décrite.

Le récepteur de l'EGF (EGF-R) est une protéine transmembranaire de la classe des récepteurs à activité tyrosine kinase. Il est composé d'un domaine extracellulaire assurant la fixation du ligand, d'un domaine transmembranaire et d'un domaine effecteur tyrosine kinase intracellulaire. La fixation du ligand entraîne l'activation du récepteur après dimérisation par autophosphorylation de résidus tyrosine. Ceci a pour conséquence l'activation de deux voies de signalisation intracellulaire d'aval :

- la voie RAS/RAF/MEK/MAPK,

- la voie PI3K/AKT/m-TOR.

Ces deux voies activent la transcription de gènes impliqués dans la prolifération, l'adhésion et la différenciation cellulaire, ainsi que dans la résistance à l'apoptose et l'angiogenèse.

Une sur-activation de la voie de l'EGF est impliquée dans un grand nombre de CCR par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes : augmentation du nombre de récepteurs, augmentation du nombre de ligands ou activation constitutive du récepteur et/ou des protéines intervenant dans les deux voies décrites précédemment.

Le blocage de cette voie est devenu une arme thérapeutique incontournable. L'efficacité de ce blocage a débouché sur le développement d'anticorps monoclonaux ciblant l'EGF-R, le CETUXIMAB et le PANITUMUMAB. Ces deux molécules agissent en compétition avec le ligand, au niveau du domaine extracellulaire du récepteur.

Un facteur clé de réponse aux anti-EGF-R, découvert en 2006, est le statut mutationnel des gènes codant pour les protéines *RAS* [9].

Les protéines *RAS* font partie de la famille des GTPases. Il en existe 4 isoformes codées par 3 gènes distincts : *KRAS* (*KIRSTEN RAS*), *HRAS* (*HARVEY RAS*) et *NRAS* (*NEUROBLASTOMA RAS*). Il s'agit de protéines cytosoliques qui nécessitent leur translocation sur la face interne de la membrane cellulaire pour être activées. Cette activation est déclenchée par les récepteurs membranaires à tyrosine kinase dont l'EGF-R. Une fois activées, elles activent en cascade les voies de signalisation aboutissant aux phénomènes de prolifération, de migration ou encore d'invasion [10].

La protéine *RAS* existe sous 2 formes, active et inactive. Sous sa forme active, elle active les deux principales voies de signalisation de l'EGFR, la voie des MAP-kinases par l'intermédiaire de RAF mais aussi la voie PI3K/AKT, cette dernière pouvant être activée sans passer par *RAS* (figure 5).

Au sein des cancers colorectaux, le gène *KRAS* est fréquemment muté (40 à 50% des cas), la plupart des mutations (environ 40%) se situant dans l'exon 2, au sein des codons 12 et 13. Le gène *NRAS* est beaucoup moins souvent muté (entre 5 et 8%). Enfin les mutations du gène *HRAS* sont très rares. Au total, 50 à 60% des cancers colorectaux présentent une mutation *RAS*.

Ces mutations sont des mutations faux-sens activatrices qui aboutissent à une activation permanente de *RAS*, activant sans cesse les autres voies de signalisation d'aval [11].

Les protéines *RAF* sont des protéines sérine/thréonine kinases. Il en existe 3 isoformes codées par trois gènes différents : *A-RAF*, *B-RAF* et *C-RAF*.

La protéine *BRAF* appartient à la voie de signalisation des MAP-kinases, en aval de la protéine *RAS*.

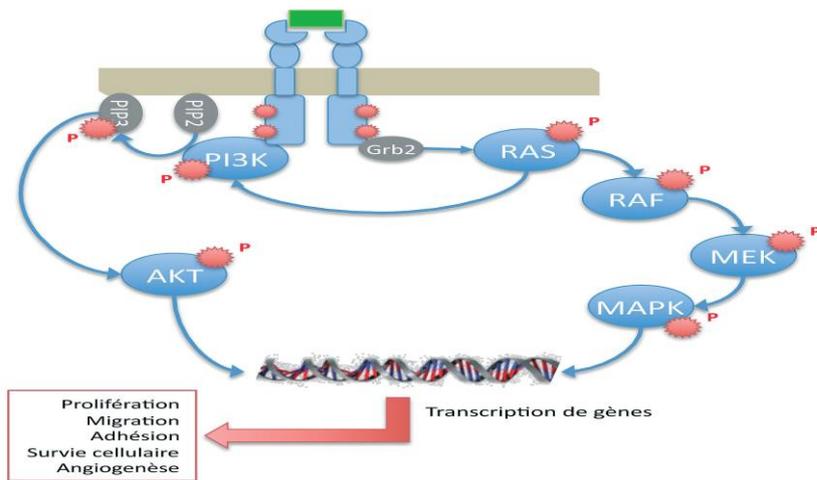


Figure 5: Les deux voies de signalisation de l'EGFR

Les mutations du gène *BRAF* sont retrouvées dans 5 à 10% des CCR. Dans plus de 95% des cas il s'agit d'une mutation à type de transversion T/A (soit remplacement d'une thymine par une adénine) appelée communément mutation *BRAF V600E*. Il s'agit également d'une mutation activatrice, comme la mutation *RAS*, menant à une forme activée en permanence de la protéine *BRAF* [12].

La mutation *BRAF V600E* et la mutation *RAS* sont mutuellement exclusives. La figure 6 présente la répartition des mutations *RAS* (3 groupes sont distingués : l'absence de mutation *RAS*, la mutation de l'exon 2 de *KRAS* et les autres mutations *RAS* hors celle de l'exon 2 de *KRAS*).

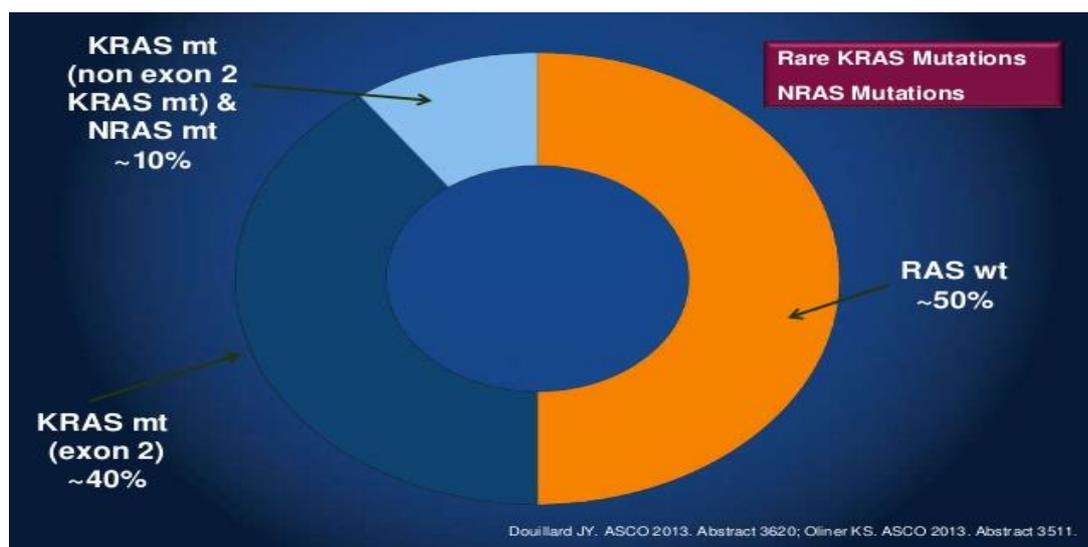


Figure 6: Distribution des mutations dans le cancer colo-rectal métastatique (Douillard ASCO 2013) Mt : muté / wt : « wild-type » = sauvage = non muté

4) Instabilité microsatellitaire

La mise en évidence d'une instabilité microsatellitaire confère un phénotype MSI (Microsatellite Instability), en comparaison avec les tumeurs sans instabilité microsatellitaire de phénotype MSS.

Au sein des cancers colorectaux MSI il faut distinguer les formes sporadiques (anomalie génétique acquise) et le syndrome de Lynch (anomalie génétique germinale).

a) Formes sporadiques

Environ 15% des cancers colorectaux d'origine sporadique présentent un phénotype MSI et leur fréquence augmente avec l'âge (0% avant 40 ans et 25% des cas après 75 ans). Le mécanisme en cause est épigénétique et secondaire à l'hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* conduisant à son inactivation. Ces cancers sont donc fréquemment associés à la troisième voie décrite de la cancérogénèse à savoir l'hyperméthylation des îlots CpG [13].

b) Le syndrome de Lynch

Bien que 20 à 30% des patients présentant un cancer colorectal aient un antécédent familial de CCR, moins de 10% des CCR sont héréditaires. Parmi eux, le syndrome de Lynch est le plus fréquent mais reste une maladie rare, responsable de 2 à 5% des cancers colorectaux.

Il est causé par une mutation germinale, transmise par les ascendants, de l'un des quatre gènes du système MMR. Dans 90% des cas les gènes *MLH1* et *MSH2* sont en cause [14].

Le risque de développer un CCR est de 10% à 50 ans et 40% à 70 ans, donc de pénétrance incomplète.

Le syndrome de Lynch expose à de nombreux cancers : ovaires, estomac, voies biliaires, voies urinaires, peau, mais plus particulièrement celui de l'utérus chez la femme (40 à 60%) [15].

Les personnes touchées par ce syndrome doivent bénéficier d'une surveillance et d'un suivi spécifique et régulier.

En ce qui concerne le risque de CCR, les recommandations de l'INCA (Institut National du Cancer) sont de débuter un dépistage à partir de l'âge de 20 ans par une iléocoloscopie tous les 1 ou 2 ans avec chromoscopie à l'indigo carmin. La chirurgie prophylactique colorectale n'est pas recommandée en l'absence de lésions colo-rectales [16].

Le diagnostic repose tout d'abord sur des critères cliniques et histopathologiques afin de déterminer les patients nécessitant un test sur le matériel tumoral.

Il s'agit des recommandations de Bethesda révisées en 2004, présentées dans la figure 7.

1. Patient avec un cancer colorectal < 50 ans ou
2. Patient avec un cancer colorectal synchrone, métachrone ou associé à un autre cancer du spectre HNPCC élargi,^a indépendamment de l'âge ou
3. Patient avec un cancer colorectal < 60 ans et histologie évoquant la présence d'une instabilité des microsatellites (MSI)^b ou
4. Patient avec un cancer colorectal avec ≥ 1 parent du premier degré avec un cancer du spectre HNPCC élargi,^a un de ces cancers diagnostiqué < 50 ans ou
5. Patient avec un cancer colorectal avec ≥ 2 parents du premier ou du deuxième degré avec un cancer du spectre HNPCC élargi^a

^a Cancers associés au syndrome HNPCC (spectre élargi) : côlon, rectum, endomètre, intestin grêle, voies urinaires excrétrices (uretère, bassinet), estomac, ovaires, pancréas, voies biliaires, SNC (glioblastome dans le syndrome de Turcot) ; adénomes ou carcinomes des glandes sébacées et kératoacanthomes (syndrome de Muir-Torre).

^b Infiltration lymphocytaire, réaction inflammatoire de type Crohn, différenciation mucineuse ou présence de cellules de type «bague à chaton».

Remarques :

Parents du premier degré : parents, fratrie, enfants.
Parents du deuxième degré : grand-parents, oncle(s)/tante(s), neveu(x)/nièce(s).

Figure 7: Critères de Bethesda révisés pour le diagnostic de syndrome de Lynch (source : la Revue Médicale Suisse)

Les patients présentant ces critères doivent bénéficier ensuite de l'une ou des deux techniques pour identifier un CCR MSI que sont l'immunohistochimie des protéines MMR et la recherche d'instabilité microsatellitaire.

L'immunohistochimie détecte l'expression de protéines cellulaires par une réaction antigène/anticorps, en l'occurrence l'expression de différentes protéines du système MMR. Normalement, pour chacune des protéines MMR, on observe un marquage nucléaire tant dans le tissu normal que dans le tissu tumoral. En cas de dysfonctionnement des deux allèles, quelle qu'en soit son origine, on observera une perte de l'expression de la protéine concernée et/ou du binôme protéique MMR (MLH1 et PMS2 ou MSH6 et MLH2) dans les cellules tumorales. Sa sensibilité varie entre 92 et 100%.

La figure 8 représente l'expression des protéines du système MMR en immunohistochimie au sein d'une tumeur stable (MSS).

La figure 9 montre une perte d'expression du binôme MLH1/PMS2, en immunohistochimie.

Immunohistochimie Tumeur stable (MSS): 4 protéines MMR exprimées

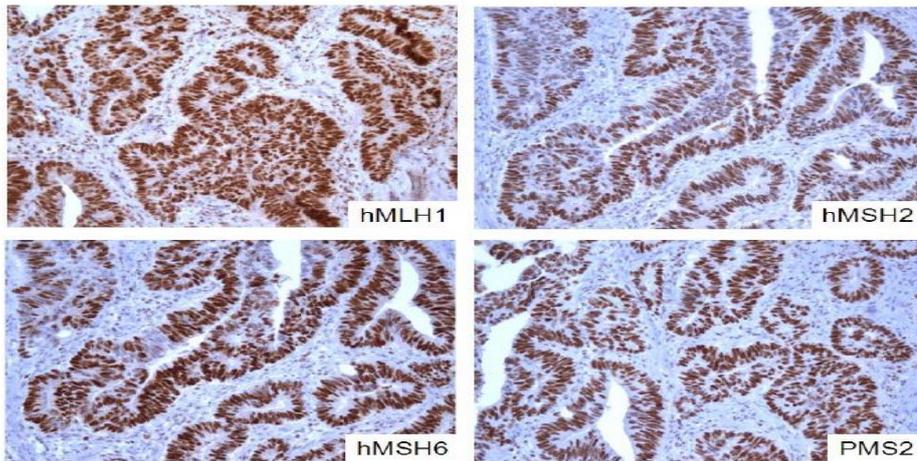


Figure 8 : Expression des protéines MMR au sein d'une tumeur MSS

Immunohistochimie Tumeur instable (MSI): extinction de protéines MMR

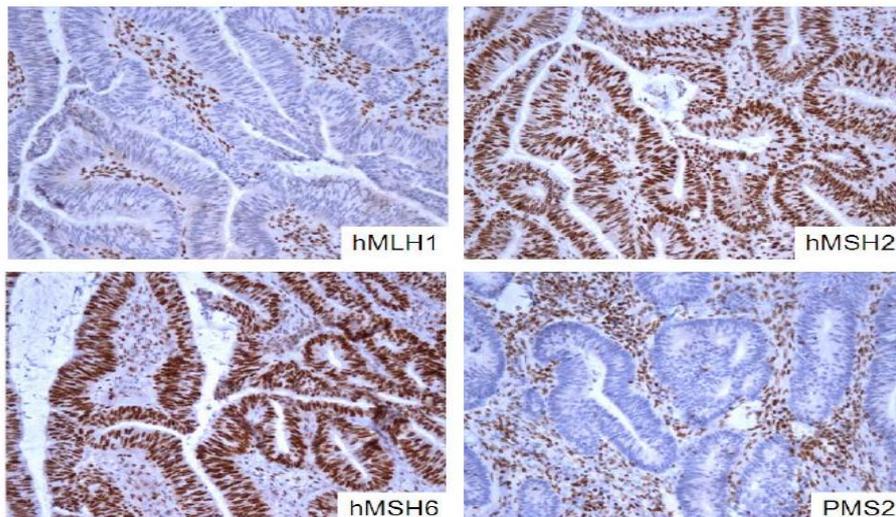


Figure 9: Perte d'expression du binôme MLH1-PMS2 au sein d'une tumeur MSI (source laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Montpellier)

La recherche d'une instabilité des microsatellites s'effectue à partir de l'ADN tumoral. Cette recherche est réalisée par les plateformes de génétique moléculaire des tumeurs à partir de l'ADN extrait du tissu tumoral. La technique est standardisée et repose sur l'utilisation de kits basés sur l'amplification de 5 marqueurs microsatellites mono-nucléotidiques : BAT25, BAT26, NR21, NR24 et NR27 et 2 marqueurs polymorphes penta-nucléotidiques qui servent de témoins. Ces marqueurs sont ensuite amplifiés par PCR (*Polymerase Chain Reaction*). Pour parler de phénotype MSI il faut la présence d'au moins 3 marqueurs sur 5[17].

La figure 10 représente une recherche d'instabilité des microsatellites au niveau d'un adénocarcinome colique.

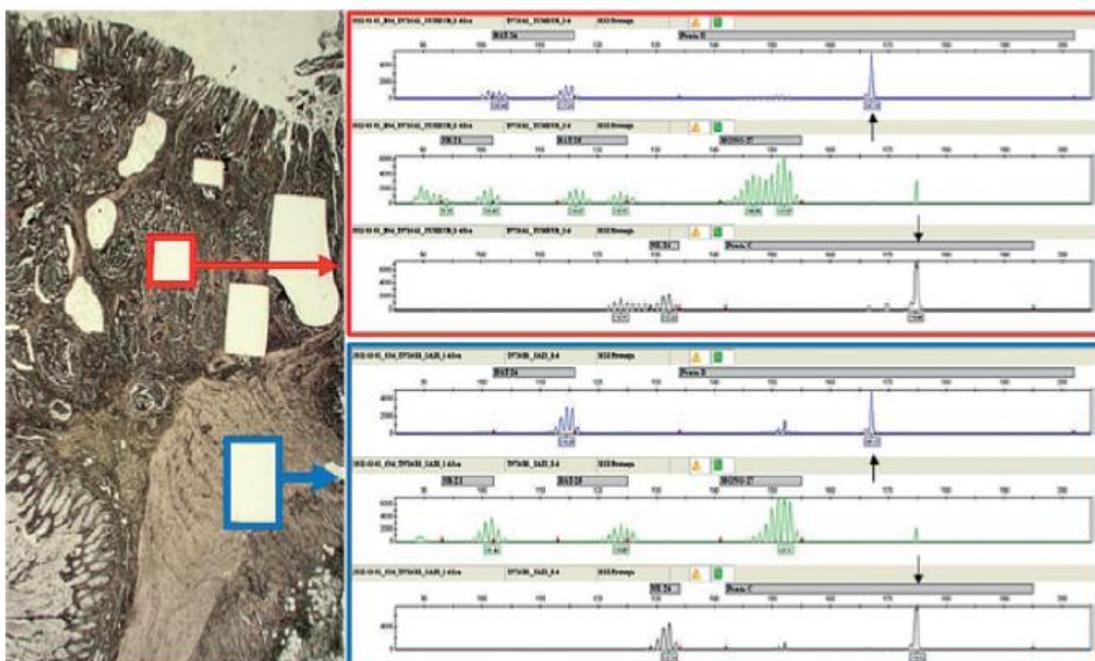


Figure 10: en rouge le tissu tumoral et en bleu le tissu sain.

L'instabilité microsatellitaire est présente dans tous les cancers liés à un syndrome de Lynch, mais également dans 10% à 15% des CCR sporadiques.

Une recherche de mutation *BRAF V600E* est très utile pour différencier les formes sporadiques et les formes liées à un syndrome de Lynch. En effet, les mutations de *BRAF* sont associées à l'hyperméthylation des îlots CPG et signent avec quasi-certitude un cancer colorectal MSI d'origine sporadique [18]. En revanche l'absence de mutation *BRAF* n'exclut pas un CCR sporadique. L'autre analyse pertinente est la recherche d'une hyperméthylation du promoteur de *MLH1*.

En pratique, la présence d'une mutation de *BRAF* et /ou la méthylation du promoteur de *MLH1* orientent vers une origine sporadique.

L'absence de mutation de *BRAF* et de méthylation du promoteur de *MLH1* oriente vers un syndrome de Lynch. La présence de ce dernier doit faire recommander une consultation d'oncogénétique afin de dépister les apparentés.

c) Particularités des cancers MSI

Les cancers colorectaux MSI ont des profils clinique et histologique particuliers par rapport aux tumeurs MSS. En effet, ils sont le plus souvent localisés dans le colon droit, peu différenciés, comportent un contingent mucineux important et sont responsables d'une invasion pariétale majeure [19].

En revanche, ils sont souvent de stade moins avancé (I ou II) que les tumeurs MSS. Ceci s'explique par un envahissement ganglionnaire moins fréquent.

Enfin ils sont associés à une forte infiltration lymphocytaire T. Cette réponse immune est liée aux nombreux néo-antigènes générés par les mutations des gènes cibles du MSI [20].

5) Prise en charge des cancers coliques

a) Classification clinique TNM

Les CCR sont classés en stades selon une classification adoptée en janvier 2010 par l'UICC (Union Internationale de Cancérologie Clinique) [21] permettant de définir le pronostic et la prise en charge thérapeutique, présentée sur la figure 11.

Les trois lettres symbolisent la propagation de la maladie cancéreuse sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques de voisinage (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.

TNM

T1	Envahissement du chorion ou de la sous-muqueuse ou taille < 2 cm T1a : < 1 cm T1b : 1 à 2 cm
T2	Envahissement de la musculuse ou taille > 2 cm
T3	Envahissement de la sous-séreuse ou des tissus péricolorectaux
T4	Atteinte de la séreuse ou des structures adjacentes T4a : perforation du péritoine viscéral 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 N1a : 1 ganglion métastatique N1b : 2 ou 3 ganglions métastatiques
N2	4 ganglions métastatiques régionaux ou plus N2a : 4 à 6 ganglions métastatiques 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 11: Classification TNM UICC de 2010

Cette classification est primordiale car le pronostic est corrélé au stade au moment du diagnostic, selon les données de l'American Joint Committee Cancer (6ème édition) présentées sur la figure 12.

Taux de survie à 5 ans selon les stades du cancer du côlon				
Stade	Groupe selon la classification TNM*			Taux de survie à 5 ans (%)
	Stade T	Stade N	Stade M	
I	T1 ou T2	N0	M0	93,2 %
IIa	T3	N0	M0	84,7 %
IIb	T4	N0	M0	72,2 %
IIIa	T1 ou T2	N1	M0	83,4 %
IIIb	T3 ou T4	N1	M0	64,1 %
IIIc	T	N2	M0	44,3 %
IV	T	N	M1	8,1 %

Figure 12: pronostic des CCR selon le stade, 6ème édition de l'American Joint Committee Cancer

b) Traitement du cancer colique non métastatique

- Temps chirurgical

La pierre angulaire de la prise en charge du cancer localisé est la chirurgie. Après avoir confirmé l'absence de lésions secondaires à distance (tumeur M0 selon la classification TNM), une résection première des tumeurs coliques et du haut rectum sera tentée sauf s'il existe un envahissement des structures adjacentes ne permettant pas une exérèse de la tumeur. 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 pour définir correctement le stade.

En cas de tumeurs du moyen ou du bas rectum, la chirurgie sera précédée d'une radiochimiothérapie (dite néo-adjuvante) [22].

- Chimiothérapie adjuvante

Après chirurgie à visée curative d'un cancer, l'objectif d'une chimiothérapie adjuvante est de diminuer la mortalité par récurrence de ce cancer. Le traitement adjuvant, administré à des patients potentiellement guéris par la chirurgie seule, mais dont on considère qu'ils sont à risque élevé de récurrence, doit être efficace, bien toléré et sans retentissement significatif sur la qualité de vie des patients.

Il faut différencier trois groupes de patients selon le stade de la tumeur.

- Les tumeurs stade I

Les patients ne tirent aucun bénéfice d'un traitement adjuvant. Celui-ci n'est donc pas recommandé.

- Les tumeurs stade II

Dans leur cas, la chimiothérapie adjuvante reste controversée. En effet, une très grande majorité des patients sera guérie par la chirurgie uniquement. Ainsi, seulement 2 à 5% des patients tireront un bénéfice de ce traitement tandis que les autres seront confrontés aux différentes toxicités [23].

La chimiothérapie adjuvante était initialement à base de 5FU (5-FLUORO-URACILE), un anti-métabolite analogue des bases pyrimidiques. Le FLUORO-URACILE est transformé au sein de la cellule en différents métabolites cytotoxiques qui seront incorporés dans l'ADN et l'ARN, induisant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose.

Les premières études comparant la chirurgie seule à son association à un traitement adjuvant par 5FU ne retrouvaient pas de bénéfice statistiquement significatif du 5FU dans une analyse combinée de 5 études [24].

Par la suite, l'étude anglaise QUASAR a montré un bénéfice modeste de 3%, statistiquement significatif [25]. Une méta-analyse de 18 essais de phase II réalisées entre 1978 et 1999 a également montré une augmentation de la survie globale avec l'administration d'une chimiothérapie adjuvante [26].

Secondairement, le 5FU a été associé à un sel de platine, l'OXALIPLATINE, un agent alkylant qui empêche la réplication de l'ADN en formant des ponts intra-brins au niveau de l'ADN. Deux études principales, MOSAIC et NSABPC-07, ont montré une tendance à un bénéfice de l'ajout d'OXALIPLATINE chez les tumeurs stade II, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif [25] [26].

Une autre bi-chimiothérapie a été testée, l'association 5FU et IRINOTECAN. L'étude CALGB C89803 [27] comparait le 5FU seul à cette association. Les inclusions ont été stoppées en raison d'une absence de différence en termes de survie sans récurrence et de survie globale, ainsi qu'une augmentation significative de la toxicité dans le groupe recevant l'IRINOTECAN.

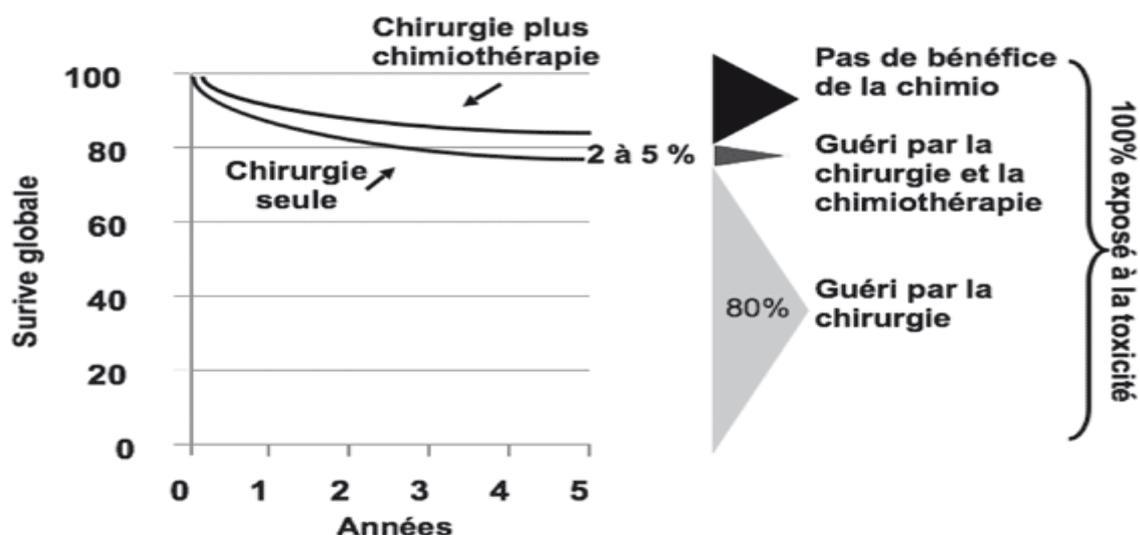


Figure 13: Apport en survie globale de la chimiothérapie adjuvante pour les stades II

Les chimiothérapies ne sont pas dénuées d'effets indésirables. Devant la très faible amélioration apportée aux patients avec un cancer colorectal stade II, des facteurs de mauvais pronostic (et/ou de risque plus élevé de récurrence) ont été recherchés afin de mieux cibler les patients chez qui ce traitement pourrait apporter un bénéfice.

Les facteurs pronostiques qui ressortaient en analyse multivariée étaient le statut MSI (HR=0,34), le stade T4 (HR=1,84), le nombre de ganglions analysés (HR=1,47 si moins de 12), la présence d'embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, la différenciation de la tumeur, en cas de perforation et, pour certains, d'occlusion révélatrice et un score de récurrence par analyse génomique [28]. Cependant l'utilité des signatures moléculaires reste débattue et non utilisée en pratique courante en France.

Ces facteurs pronostiques permettent de classer les patients en stade II à bas risque de récurrence (pas de critères péjoratifs soit une tumeur T3, analyse de plus de 12 ganglions, absence d'embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur bien ou moyennement différenciée, et absence de perforation) et à haut risque.

Les analyses en sous-groupe au sein de l'étude MOSAIC ne retrouvent pas de différence significative en faveur d'un bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX chez les patients stade II à bas risque et montrent une tendance à un effet bénéfique chez les patients à haut risque, sans différence significative.

- Les tumeurs stade III

Elles ont un risque de récurrence important et nécessitent un traitement adjuvant. Un protocole de chimiothérapie à base de 5FU administrée pendant 6 mois permet une diminution du risque de décès de 12 à 16% à 5 ans [29].

Selon le TNCD (Thesaurus National de Cancérologie Digestive), la référence actuelle est un traitement par FOLFOX 4 ou XELOX (5FU en intra-veineuse ou per os associé à l'OXALIPLATINE) pendant 6 mois. Ces recommandations sont fondées sur des études randomisées de phase III, dont l'étude « princeps » MOSAIC qui a comparé un traitement par 5FU seul à l'association 5FU et OXALIPLATINE et a démontré la supériorité de l'ajout d'OXALIPLATINE en termes de survie [25] [30].

- Impact du statut MSI sur l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante

La valeur pronostique du statut MSI a été pour la première fois démontrée par Gryfe et al dans une cohorte regroupant 607 patients de moins de 50 ans ayant un CCR, dont 17% avec une instabilité des microsatellites. Le statut MSI était associé à une meilleure survie globale (HR=0,42 ; IC95=[0,14-0,72] p=0,04) , à une absence d'envahissement ganglionnaire (OR=0,33 ; IC95=[0,21-0,53] p<0,001) ou métastatique (OR=0,49 ; IC95= [0,27-0,89] p=0,02)[31]. Cet avantage pronostique lié au statut MSI est confirmé par une méta analyse de 32 études portant sur 7642 CRR, dont 1277 MSI, ceci quel que soit le stade tumoral, y compris les stades II et III[32].

- La chimiorésistance au 5FU

La chimiorésistance au 5FU des CCR MSI a été démontrée in vitro en 1999 [33], puis confirmée par plusieurs études qui ne montrent pas d'amélioration de la survie dans les CCR MSI traités par 5FU en adjuvant. L'intégrité du système MMR est donc nécessaire à l'effet cytotoxique du 5FU.

L'étude de Ribic et al. ne montrait pas de bénéfice en survie globale du 5FU adjuvant dans les cancers MSI avec même un effet délétère de son administration (tendance non statistiquement significative à une meilleure survie globale du groupe chirurgie seule par rapport au groupe recevant du 5FU après la chirurgie) [34].

Une méta-analyse regroupant 5 essais confirmait l'absence de bénéfice d'un traitement adjuvant par 5FU avec un effet délétère sur la survie sans progression (une nouvelle fois non statistiquement significatif) dans le sous-groupe des CCR MSI stade II [35].

Cet effet délétère n'est pas retrouvé dans des études plus récentes : dans l'essai de Sinicrope et al. un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par 5FU est mis en évidence en comparaison avec la chirurgie seule, y compris pour les CCR MSI stade II [36].

L'étude de Sargent et al. [37] portant sur 7803 CCR dont 868 avec une instabilité des microsatellites recevant une chimiothérapie adjuvante par 5FU (17 essais thérapeutiques), ne retrouvait pas d'impact pronostique du statut MSI dans les CCR de stade II et un gain en survie globale dans les CCR stade III.

- La chimiosensibilité à l'OXALIPLATINE

Plusieurs études cliniques ont montré une chimiosensibilité conservée à l'OXALIPLATINE des CCR MSI.

Zaanan et al. ont montré une meilleure survie sans maladie à 3ans des tumeurs MSI par rapport aux tumeurs MSS chez des patients opérés d'une tumeur stade III puis traités par FOLFOX (association de 5FU et OXALIPLATINE) en adjuvant. Le seul facteur de bon pronostic identifié en analyse multivariée était le statut MSI [38].

Deux grands essais, NSABP C-07 et C-08, comparant des chimiothérapies adjuvantes par 5FU seul et FOLFOX, retrouvaient un bénéfice tous stades confondus à l'addition d'OXALIPLATINE.

Enfin, l'étude de Tougeron et al. [39] a comparé chez 433 patients ayant une tumeur MSI, la chirurgie seule à son association à une chimiothérapie adjuvante par 5FU ou par FOLFOX. On retrouvait une absence de bénéfice de la chimiothérapie par 5FU seule (confirmant la chimiorésistance à cette molécule des tumeurs MSI), mais un gain en survie sans récurrence

dans le groupe chimiothérapie par FOLFOX pour les stades III, et une tendance non statistiquement significative pour les stades II.

- Autres thérapies en situation adjuvante

Popat et al. [40] ont montré un bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par FOFIRI (association de 5FU et IRINOTECAN) dans les CCR MSI par rapport au 5FU seul. Ce constat n'a pas été confirmé par l'essai PETACC3 [41].

Enfin une étude n'a pas retrouvé de bénéfice à l'ajout du CETUXIMAB au FOLFOX en situation adjuvante [42].

• Indications de chimiothérapie adjuvante dans les cancers colo-rectaux MSI

Le statut MSI doit être considéré dans la décision de prescrire ou non une chimiothérapie adjuvante. Les cancers MSI stade II à bas risque sont d'excellent pronostic (risque de récurrence à 5 ans inférieur à 5%) et ne nécessitent pas de chimiothérapie adjuvante. De plus, la prescription d'une chimiothérapie par 5FU est délétère dans ce sous-groupe et ne doit pas être envisagée.

Les CCR MSI stade III sont à haut risque de récurrence (30% à 5 ans) et doivent bénéficier d'une chimiothérapie par FOLFOX. En cas de contre-indication à l'OXALIPLATINE, une chimiothérapie par 5FU seul pourra être envisagée.

Enfin une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX doit être discutée au cas par cas pour les tumeurs de stade II à haut risque.

La figure 14 est un résumé des indications de chimiothérapies adjuvantes pour tout CCR.

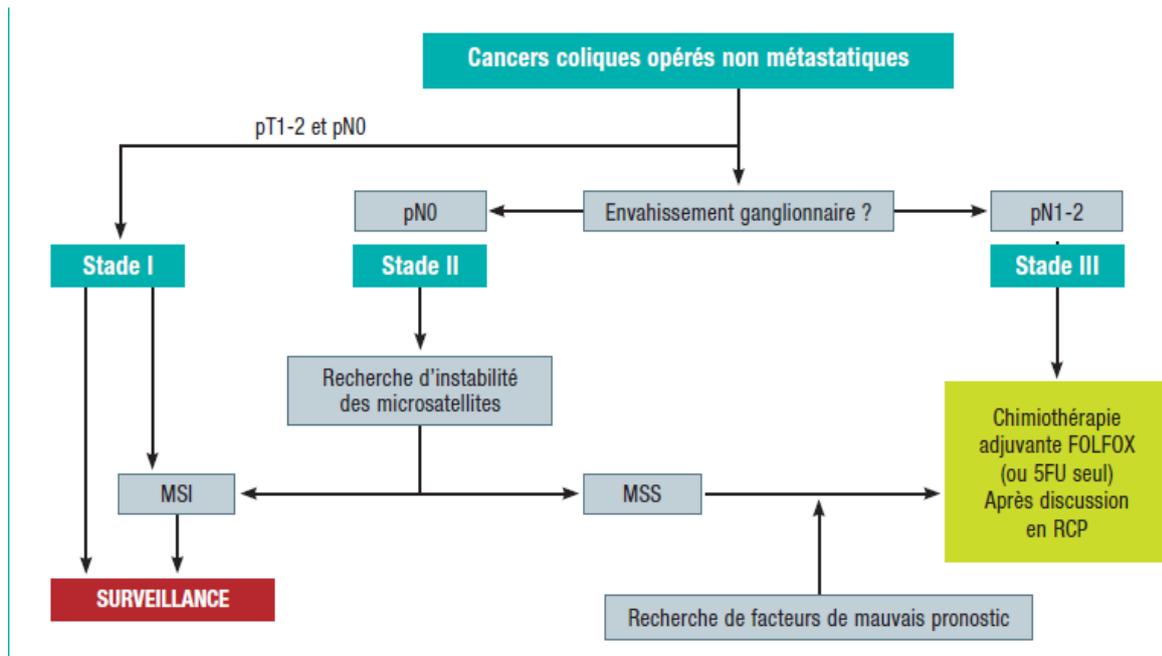


Figure 14: Proposition d'algorithme pour l'indication de la chimiothérapie adjuvante dans les cancers du colon opérés (source: la revue du praticien Pointet AL, TAIEB J, juin 2015)

Légende : facteurs de mauvais pronostic= tumeurs perforées, en occlusion, pT4, moins de 12 ganglions examinés, présence d'emboles veineux et/ou d'engainements périnerveux.

c) Les différentes formes de maladie métastatique (stade IV)

Le point fondamental est de distinguer les trois formes de maladie métastatique afin de définir la conduite thérapeutique la plus adaptée : la forme accessible à un traitement à visée curative, celle potentiellement accessible à un traitement curatif, et enfin celle pour laquelle le traitement sera définitivement palliatif.

Les bio/chimiothérapies jouent un rôle primordial, mais malgré leurs progrès, la résection chirurgicale des métastases reste la seule possibilité de guérison.

- **Epidémiologie de l'atteinte métastatique**

Quarante à 60% des patients ayant un CCR présentent une atteinte métastatique au cours de leur maladie, dont 20% d'atteinte synchrones c'est-à-dire présente au moment du diagnostic de la tumeur primitive colique [43].

Le foie est le principal site métastatique ; 60% des patients avec un CCR métastatique présenteront une atteinte secondaire hépatique au cours de l'évolution de leur maladie, 15 à 20% de manière synchrones et 15% un an après le diagnostic [44].

Le second site métastatique est le poumon, plus fréquent dans les cancers du rectum que du colon, avec environ 10 à 15% de manière synchrone et près de 50% au cours de l'histoire de la maladie.

Les métastases péritonéales sont présentes dans 5 à 20% des cas au diagnostic et dans 10 à 44% des cas lors des récurrences.

Enfin, il existe des atteintes secondaires plus rares comme l'os ou le cerveau.

- Cas particulier des métastases hépatiques

Le principal facteur pronostique est la possibilité ou non de résection chirurgicale des lésions secondaires. Dans le cas particulier du foie, le taux de survie à 5 ans après chirurgie carcinologique hépatique est de 35 à 58% et de 20% à 10 ans, tandis que les patients avec des lésions non résectables ont une survie médiane de 30 mois dans les essais thérapeutiques les plus récents, avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5% [43].

En pratique clinique sont rencontrés trois scénarios :

- La présence de métastases hépatiques résectables d'emblée
- La présence de métastases hépatiques potentiellement résectables
- La présence de métastases hépatiques jamais résectables (patients très altérés avec des comorbidités sévères et/ou lésions très étendues ou dans des sites non opérables).

La définition de résectabilité des lésions secondaires hépatiques n'est pas consensuelle et dépend de l'équipe chirurgicale et de son plateau technique. Néanmoins, des critères pragmatiques de résectabilité sont établis [45] :

- L'état général du patient permet une intervention chirurgicale
- Toutes les lésions (hépatiques et extra hépatiques) sont extirpables
- Le volume de foie restant doit être compris entre 25% (pas d'hépatopathie) et 40% (hépatopathie associée) et conserver son propre système vasculaire et son propre drainage biliaire.

Suite à des études de phase III bien conduites, le nombre de lésions hépatiques élevé n'est plus une contre-indication, de même que, pour certains patients sélectionnés, la présence de lésions extra-hépatiques résectables [46] [47].

La figure 15 représente les niveaux de difficulté de résectabilité des lésions secondaires hépatiques ainsi que les principaux critères carcinologiques péjoratifs (source : TNCD 2016).

Résécabilité de classe I	Evidente par une hépatectomie classique (4 segments ou moins, laissant plus de 40 % de parenchyme résiduel)
Résécabilité de classe II	Possible par une hépatectomie complexe ou très large (plus de 4 segments) requérant une procédure difficile et/ou risquée (par exemple hépatectomie centrale sous exclusion vasculaire, hépatectomie droite élargie, reconstruction vasculaire)
Résécabilité impossible	Atteinte des 2 pédicules portaux, atteinte d'un pédicule portal et de la veine sus-hépatique contro-latérale, atteinte des 3 veines sus-hépatiques
Critères carcinologiques pronostiques péjoratifs	Taille > 5 cm, nombre > 3, caractère bilobaire, ganglion pédiculaire envahi, ACE élevé

Figure 15: Les différentes classes de résécabilité et les principaux critères carcinologiques péjoratifs

d) Les différents traitements utilisés en pratique courante dans le CCR métastatique

- Traitements cytotoxiques

La chimiothérapie reste le traitement principal du cancer colorectal métastatique. Depuis 40 ans, les schémas de traitement sont basés sur le 5-FLUORO-URACIL (5FU), ils permettent d'obtenir des taux de réponses de 10% environ [48]. L'ajout de LEUCOVORIN a permis une augmentation modeste du taux de réponse objective (19 à 23%) [49]. Les stratégies basées sur ces schémas étaient uniquement à visée palliative.

Deux drogues ont émergé par la suite, l'IRINOTECAN, un inhibiteur de topo-isomérase 1, et l'OXALIPLATINE. L'association de ces molécules au 5FU a permis une augmentation importante du taux de réponse objective (41 à 58%) mais surtout de la survie globale (15 à 19 mois) [50] [51].

Les associations 5FU et OXALIPLATINE (FOLFOX) et 5FU et IRINOTECAN (FOLFIRI) représentent les deux principaux traitements du cancer colorectal métastatique. L'équipe du GERCOR (Groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie) a montré en 2004 qu'il n'y avait pas de différence significative d'efficacité de ces deux protocoles en première ligne de traitement pour les CCR métastatiques [52].

- Thérapies ciblées

Les thérapies dites « ciblées » constituent une évolution majeure de ces dernières années en cancérologie en général, et en cancérologie digestive en particulier. Ces thérapies sortent du cadre habituel de la chimiothérapie anticancéreuse, dont le principe consiste à détruire les cellules en voie de multiplication, en bloquant des cibles moléculaires à l'origine des proliférations tumorales. Ces thérapies ont une spécificité d'action, dirigée contre les cellules tumorales par rapport aux cellules saines, contrairement à la chimiothérapie cytotoxique.

Dans le cas du CCR métastatique, plusieurs thérapies ciblées ont démontré leur efficacité :

- Les anti-EGFR (CETUXIMAB et PANITIMUMAB)
- Les anti-VEGF (BEVACIZUMAB et ALFIBERCEPT) ciblant la néo-angiogénèse
- Les inhibiteurs de tyrosine kinase (REGORAFENIB) à activité anti-angiogénique et anti-proliférative
- Le TAS 102 (actuellement en autorisation temporaire d'utilisation en France) qui combine un nucléotide, la Trifluridine (FTD), et le tipiracil hydrochloride (TPI) inhibant l'enzyme responsable de la dégradation du FTD (thymidine phosphorylase).

Le CETUXIMAB est un anticorps monoclonal chimérique homme/souris de type IgG1. Son efficacité a été démontrée en association à l'IRINOTECAN en troisième ligne de traitement (étude BOND [53]) puis en seconde et enfin en première ligne de traitement. Les études CRYSTAL [54] et OPUS [55] ont validé l'utilisation du CETUXIMAB en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques, uniquement chez les patients n'ayant pas de mutation activatrice de RAS (patients RAS wild-type).

Le PANITIMUMAB est un anticorps humanisé de type IgG2k. Son utilisation en première ligne est validée par l'étude de phase 3 PRIME [56], et il est également réservé aux patients RAS wild-type. Son utilisation a aussi été validée en seconde et troisième ligne.

La prescription des anti-EGFR était initialement restreinte aux patients dont la tumeur exprimait l'EGFR en immunohistochimie, mais ce paramètre a été abandonné en 2008 car il n'était corrélé ni à l'obtention d'une réponse ni à la survie globale [57].

En parallèle, dès 2006, des travaux ont démontré que la mutation des codons 12 et 13 de l'exon 2 du gène *KRAS* était associée à une résistance au CETUXIMAB [58]. La prescription du CETUXIMAB est donc contre-indiquée en cas de mutation de *KRAS*. Enfin en 2013, d'autres mutations sur les gènes *KRAS* et *NRAS*, prédictives d'une mauvaise réponse au CETUXIMAB ont été mises en évidence. Actuellement, une recherche complète de l'absence de mutation des gènes *RAS* est indispensable avant de débiter un traitement par anti-EGFR.

La figure 16 représente l'importance de la détermination du statut *RAS* avant la prescription d'anti-EGFR.

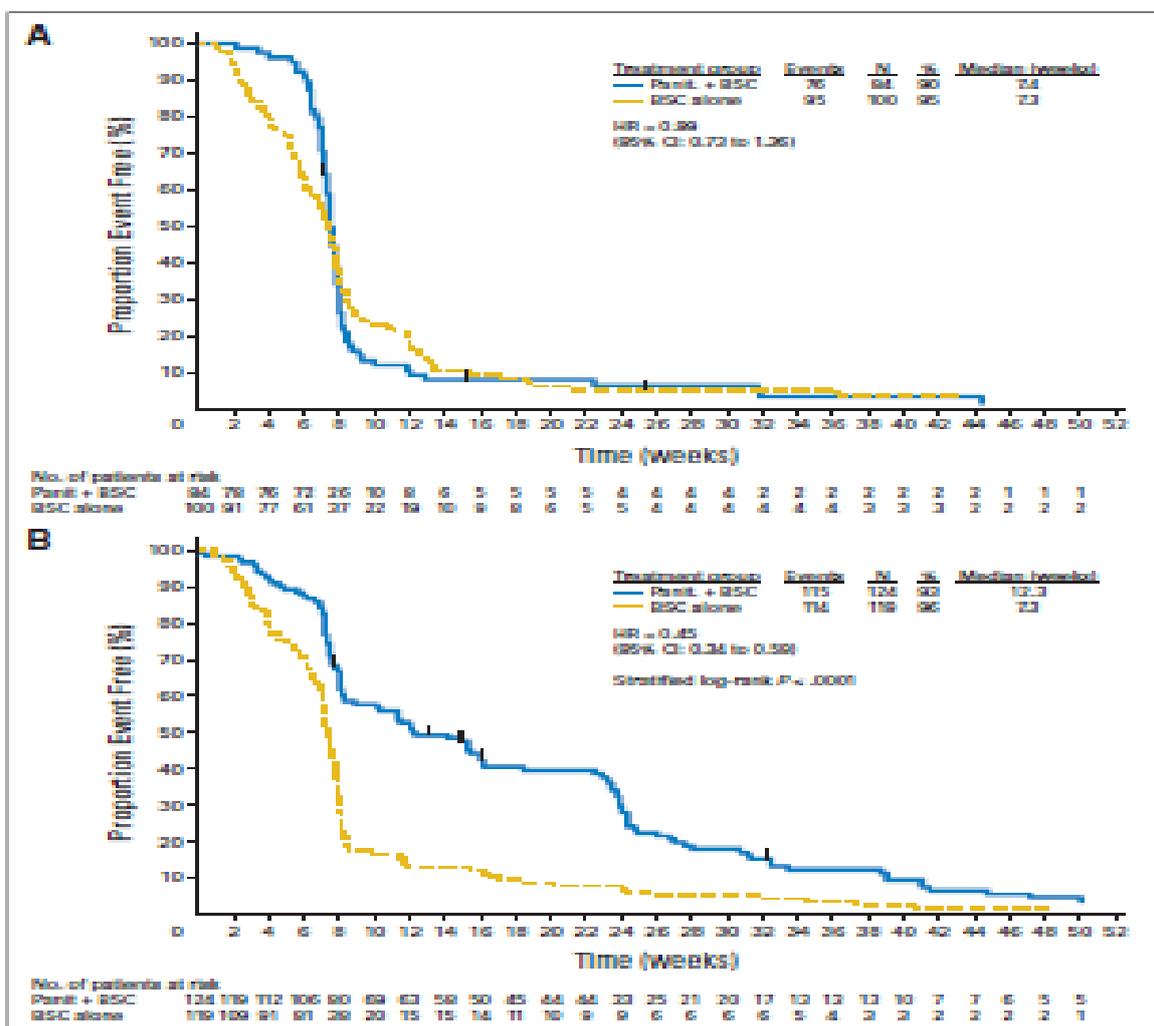


Figure 16: Importance du statut *RAS* pour la prescription des anti-EGFR (PANITIMUMAB versus soins de support chez les tous les patients(A) et chez les *RAS* wild-type(B)) : source : AMDO, R.G, et al, J Clin Oncol, 26 :1626-1634 2008.

A : survie sans progression sans tenir compte du statut *RAS*. B : survie sans progression après randomisation selon le statut *RAS*. Courbe bleue : patients sous PANITIMUMAB / courbe jaune : patients en soins de support exclusifs.

La néo-angiogenèse est une étape indispensable de la prolifération tumorale. En effet on assiste à une nécrose tumorale au-delà de 1 à 2 mm³ sans vaisseaux. Le principal médiateur de l'angiogenèse est un facteur de croissance des cellules endothéliales, le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Il est impliqué dans de nombreuses étapes de la néo-angiogenèse tumorale en :

- Augmentant la perméabilité capillaire
- Favorisant la migration des cellules endothéliales
- Augmentant la synthèse, la sécrétion et l'activation des enzymes protéolytiques
- Majorant la maturation et la survie des cellules endothéliales.

La meilleure connaissance du rôle du VEGF a permis le développement de thérapies anti-angiogéniques.

Le BEVACIZUMAB est un anticorps monoclonal de type IgG1 qui inhibe la liaison du VEGF avec ses récepteurs (FLT1 et VEGFR1). Son utilisation avec un doublet de chimiothérapie augmente la survie globale des patients ayant un cancer colorectal métastatique. Dans un essai de phase 3 rapporté par Hurwitz et al., le BEVACIZUMAB associé au FOLFIRI augmente la survie globale et la survie sans progression comparé au FOLFIRI seul [59]. Une revue systématique Cochrane en 2009 montre une efficacité des anti-angiogéniques en première et en seconde ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques [60].

L'AFLIBERCEPT est également un inhibiteur de l'angiogenèse. Il s'agit d'une protéine de fusion recombinante agissant comme un récepteur leurre soluble, liant le VEGF-A et les ligands apparentés (PlGF, VEGF-B) avec une plus haute affinité que les récepteurs VEGF natifs. 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. Il a obtenu l'AMM en seconde ligne associé au FOLFIRI après échec d'un traitement à base d'OXALIPLATINE [61].

Enfin, deux chimiothérapies par voie orale sont utilisées après l'échec de plusieurs lignes de traitement :

- Un inhibiteur de tyrosine kinase, le REGORAFENIB, qui améliore faiblement la survie globale par rapport au placebo dans l'étude CORRECT [62].
- Une combinaison entre un analogue de nucléotide et l'inhibiteur de la protéine responsable de la dégradation de cet analogue, le TAS 102. L'étude de phase III RECURSE a démontré son efficacité par rapport au placebo avec une augmentation significative de la survie globale et de la survie sans progression chez des patients ayant reçu au préalable deux lignes de traitements. Il est actuellement utilisable en ATU après échec du REGORAFENIB en France [63].

e) Valeur pronostique et prédictive des mutations de *RAS* et *BRAF*

La valeur pronostique de la mutation *BRAF V600E* dans les CCR métastatiques est bien établie : elle confère à la tumeur un très mauvais pronostic, quels que soient les traitements reçus. Sa présence est associée à une nette diminution de la survie globale particulièrement pour les tumeurs de phénotype MSS et métastatiques [64].

La valeur prédictive de réponse au traitement d'une mutation de *BRAF* est plus discutée. Le rôle prédictif de résistance aux anti-EGFR est très suspecté mais n'est pas clairement établi en raison des faibles effectifs dans les études cliniques et de l'impact pronostique péjoratif de cette mutation.

En pratique clinique, il est possible d'utiliser des anti-EGFR en cas de mutation *BRAF*.

La valeur pronostique du statut mutationnel *RAS* est plutôt péjorative. Une étude rétrospective a montré que la mutation de l'exon 2 de *KRAS* est un facteur indépendant de récurrence précoce chez les patients avec une tumeur réséquée stade III [65]. Il n'y a pas de preuve formelle pour les formes métastatiques.

La valeur prédictive de réponse au traitement des mutations *RAS* est surtout liée à l'inefficacité des anti-EGFR, ce qui limite leur indication aux tumeurs *RAS* sauvages ou wild-type.

6) Données actuelles du traitement des tumeurs coliques MSI métastatiques

a) Prévalence et rôle pronostique du statut MSI

Le statut MSI confère un meilleur pronostic dans les stades I, II et III. Popat et al, dans une méta-analyse en 2005 portant sur 1277 tumeurs, a montré que la survie globale des CCR MSI était meilleure que celle des tumeurs MSS [32]. Ce gain en survie n'était pas retrouvé pour les cancers métastatiques en raison du trop faible effectif.

Dans le cas particulier des cancers colorectaux métastatiques MSI, l'analyse combinée des essais de phase 3 CAIRO, CAIRO2, COIN, et FOCUS (essais comparant différents protocoles de chimiothérapie de première ligne dans les CCR métastatiques) réalisée en 2014 par Koopman et al rapporte deux éléments importants [66] :

- La prévalence des tumeurs MSI métastatiques est de 5% (153 sur 3063 patients)

- La survie sans progression et la survie globale sont diminuées de manière significative (respectivement $HR=1,33$ $IC95\%=[1,12-1,57]$ et $HR=1,35$ $IC95\%=[1,13-1,61]$) chez les patients présentant des tumeurs MSI par rapport à ceux présentant des tumeurs MSS.

Ces résultats sont à nuancer par les nombreux biais de l'étude : des schémas de chimiothérapie différents, l'absence de méthode unique et/ou standardisée pour définir le statut MSI et la présence d'une mutation *BRAF*. De plus, l'absence de recherche d'une hyperméthylation du promoteur de *MLH1* n'a pas permis de mettre en évidence une différence de pronostic selon l'origine de la déficience du système MMR (syndrome de Lynch ou sporadique).

Contrairement aux tumeurs localisées, le bénéfice sur la survie globale du statut MSI n'est pas mis en évidence dans les formes métastatiques.

b) Relation entre statut MSI et BRAF

Au sein de cette analyse combinée des essais CAIRO, CAIRO2, COIN, et FOCUS, l'équipe de Koopman a mis en évidence une prévalence de la mutation de *BRAF* de 8,2% (soit 250 patients sur 3063). La mutation *BRAF* est observée plus fréquemment chez les patients avec un statut MSI (34,6% versus 6,8% chez les patients avec des tumeurs MSS) [66].

Dans cette étude, la présence d'une mutation de *BRAF* confère un plus mauvais pronostic chez les patients avec des tumeurs MSS, ceci de manière significative. Au contraire, il n'y a pas de différence pronostique dans le sous-groupe des patients MSI. La conclusion des auteurs est que le mauvais pronostic du statut MSI au sein des tumeurs stade IV est déterminé par le statut *BRAF*.

Cette conclusion est à nuancer par le travail d'Ogino et al., portant sur des tumeurs MSI métastatiques qui retrouvaient un meilleur pronostic des tumeurs MSI par rapport à celles MSS et un impact délétère de la présence d'une mutation *BRAF* sans lien avec le statut MSI [67]. La présence d'une mutation de *BRAF* n'est donc pas nécessairement associée à une moins bonne survie globale pour les tumeurs MSI, contrairement aux CCR MSS.

c) Chimiosensibilité des cancers colorectaux MSI métastatiques

- Schéma à base de 5FU

Trois études, portant sur de faibles effectifs, suggèrent une efficacité d'une chimiothérapie à base de 5FU.

Rosty et al., ont traité 56 patients présentant des lésions secondaires hépatiques avec du 5FU pendant 3 mois. Un seul de ces patients présentait une tumeur MSI. Trois patients uniquement ont effectué l'ensemble des cures, dont celui ayant un statut MSI [68]. Il est difficile de tirer une conclusion étant donné le faible effectif.

En 2002, une équipe taïwanaise a étudié 244 patients porteurs d'une tumeur colorectale métastatique : les patients recevaient un traitement associant du 5FU à de la LEUCOVORIN avec ou non une forte dose de 5FU. L'analyse a porté sur la survie globale en fonction du statut MSI (52 patients MSI dont 35 ayant reçu le traitement par 5FU à forte dose). Celle-ci était augmentée de manière significative dans le sous-groupe des patients MSI traités par rapport aux patients MSS traités, avec une survie médiane de 24 mois contre 13 mois, $p=0,0001$. Il n'y avait pas de différence de pronostic entre les tumeurs MSS et MSI chez les patients non traités par 5FU à forte dose [69].

Enfin, dans une cohorte de 43 patients dont 7 avec des tumeurs MSI, Brueckl montrait une amélioration de la survie médiane (33 contre 19 mois, $p=0,02$) chez les patients MSI traités par 5FU par rapport aux patients MSS traités par le même protocole [70].

- Schéma à base d'OXALIPLATINE

Plus récemment, des essais ont étudié les sels de platine.

L'équipe de Des Guetz a comparé deux schémas de chimiothérapie en première ligne de traitement de tumeurs métastatiques à base d'OXALIPLATINE à 85mg/m² (FOLFOX4) et 100mg/m² (FOLFOX 6) chez 40 patients dont 9 avec une tumeur MSI. Aucune différence en terme de réponse objective et en terme de survie globale entre les tumeurs MSS et MSI n'a été retrouvée. A noter que deux patients MSI ont eu une réponse objective et étaient traités par FOLFOX 6, suggérant qu'une augmentation de dose d'OXALIPLATINE augmente la chimio-sensibilité des tumeurs MSI [71].

Une étude menée par Muller portant sur 108 patients (4% ayant le statut MSI) n'a pas retrouvé de différence significative en termes de survie sans progression ou de survie globale mais sur un nombre trop faible de patients MSI [72].

- Schéma à base d'IRINOTECAN

La seconde bi-chimiothérapie utilisée dans le cancer colorectal métastatique est le FOLFIRI.

En 2003, une étude rétrospective a été menée par Fallik sur 72 patients recevant du FOLFIRI ou de l'IRINOTECAN seul en seconde ou troisième ligne thérapeutique. Sept patients avec une tumeur MSI ont été identifiés. Comparés à la population MSS, les taux de réponse et de stabilisation étaient identiques [73].

L'IRINOTECAN a été également étudié en première ligne de traitement des tumeurs métastatiques en 2011 par une équipe sud-coréenne. L'essai portait sur 197 patients dont 23 MSI. Aucune différence significative n'a été mise en évidence en termes de réponse, survie globale et survie sans progression entre les populations MSI et MSS [74].

Ces différentes études suggèrent un impact négatif du statut MSI sur le pronostic mais ne permettent pas de répondre à la question de son impact sur l'efficacité des différents protocoles de chimiothérapie en raison d'effectifs trop limités et de nombreux biais.

De plus, aucune étude n'a à ce jour étudié l'impact du statut MSI dans les CCR métastatiques sur l'efficacité des thérapies ciblées.

La figure 17 rassemble les résultats des différentes études rétrospectives comparant l'efficacité des différents protocoles de chimiothérapie dans le traitement des CCR MSI et MSS.

Table 2 Retrospective clinical studies on chemotherapy in mCRC with MSI

	Cohort (n)	Response	MSI in primary (%)	MSI in secondary (%)	MSI-H response (%)	MSS response (%)	Predictive	Prognostic
Rosy [5]	56	1st-line 5-FU 2nd-line 5-FU/FOLFOX/ irinotecan/trastuzumab	-	1.8	1.8	-	-	-
Liang [13]	244	5-FU/leucovorin versus BSC	21.3		65.7	35.1	Yes ($P = 0.001$)	Yes ($P = 0.0001$)
Brueckl [14]	43	5-FU	16		72	41	No ($P = 0.072$)	Yes ($P = 0.0213$)
Hallik [15]	72 (44 samples)	2nd/3rd-line FOLFOX/irinotecan	11.4	7.1	PR = 5 SD = 14 PD = 29	PR = 11 SD = 43 PD = 46	Yes ($P = 0.009$)	-
Des Gaertz [16]	40	1st-line FOLFOX	23		22	36	No	No
Müller [17]	474 (108 samples)	FUFOX/CAPOX	4		-	-	No	No
Koopman [18]	515	1st capecitabine/2nd irinotecan/ 3rd CAPOX versus 1st CAPIRX/ 2nd CAPOX	3.5		PR = 25 SD = 31 PD = 44	CR = 4 PR = 27 SD = 52 PD = 17	No	No

5-FU 5-Fluorouracil, HNPCC hereditary non-polyposis colorectal cancer, FUFOX, FOLFOX, (CAPOX) 5-FU (capecitabine) and oxaliplatin-based chemotherapy, BSC best support care, CR complete response, PR partial response, SD stable disease

Figure 17: Résumé des principales études rétrospectives, revue de littérature de KL YIM [75]

- Principales études rétrospectives comparant différents protocoles de chimiothérapies

En 2009, Des Guetz publie une méta-analyse regroupant les résultats de 6 études incluant 964 patients ayant reçu une chimiothérapie à base de 5FU ou d'OXALIPLATINE ou d'IRINOTECAN. Aucune différence significative de réponse tumorale n'a été retrouvée entre les tumeurs MSS et MSI (HR=0,82 ; IC95%=[0,65-1,03] ; p=0,09) [76].

Plus récemment, une étude américano-australienne, rétrospective, portant sur 55 patients avec des tumeurs coliques MSI a étudié l'impact de la chimiothérapie, de la résection chirurgicale des lésions secondaires et du statut *BRAF*. Il n'y avait pas de différence en termes de survie globale et de survie sans progression en lien avec le protocole de chimiothérapie (5FU, OXALIPLATINE ou IRINOTECAN). La mutation *BRAF V600E* était présente dans 30% des cas et avait un impact négatif sur la survie globale (10,1 mois versus 17,3 mois, p=0,03). Enfin, la résection de lésions secondaires ne semblait pas avoir d'impact sur la survie globale [77].

Aucun patient n'a été traité avec une thérapie ciblée.

d) Un nouveau traitement prometteur : l'immunothérapie

Le principe est d'utiliser le système immunitaire pour détruire efficacement les cellules tumorales.

En 2010, un anticorps monoclonal dirigé contre les cellules CTLA-4T, l'IPILIMUMAB, a augmenté la survie dans les mélanomes métastatiques et popularisé le principe d'immunothérapie à base de « checkpoint inhibitors », ciblant les Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Antigen 4 (CTLA-4) ainsi que les récepteurs PD-1 (Programmed Cell Death-1) [78].

La protéine CTLA 4 est un frein physiologique à la réponse immunitaire cellulaire en se liant à un signal d'activation de la cellule présentatrice d'antigène.

La voie PD-1 est un système d'inhibition de la réponse immunitaire cytotoxique TH1. Le récepteur PD-1 inhibe les cellules T-cytotoxiques qui interagissent avec des ligands présents dans le stroma des cellules tumorales. Cette voie est activée très fortement dans le microenvironnement de nombreuses tumeurs [79].

Le blocage de cette voie de régulation par des anticorps anti PD-1 ou de leurs récepteurs est liée à de remarquables réponses tumorales dans de nombreux cancers comme le cancer non à petites cellules pulmonaire ou le cancer du rein.

Un autre « ckeckpoint inhibitor », le PEMBROLIZUMAB (anti PD-1), a été évalué dans une étude de phase 2 chez 41 patients avec une tumeur colo-rectale MSI [80]. Les auteurs se sont

basés sur le fait que dans le cadre du cancer colorectal, 1 patient sur 33 avait une réponse à ce type de traitement dans des études préliminaires [81]. Leur hypothèse a été que seuls les patients avec un statut MSI étaient répondeurs en raison d'un taux élevé de mutations somatiques, comme dans les mélanomes, à l'origine d'une possible meilleure reconnaissance par le système immunitaire. L'étude a porté sur 41 patients métastatiques réfractaires à plusieurs traitements avec des tumeurs MSS et MSI. Les critères principaux, la réponse immunitaire et la survie sans progression, étaient respectivement de 40% et 78% dans le groupe MSI versus 0% et 11% dans le groupe MSS. Le nombre de mutations somatiques était en moyenne de 1782 dans les tumeurs MSI et de 73 dans les tumeurs MSS. La conclusion des auteurs est que le statut MSI est prédictif d'une réponse à l'immunothérapie. Des études sur un nombre plus important de patients sont en cours pour déterminer l'intérêt de l'immunothérapie dans les cancers colorectaux métastatiques MSI dans les différentes lignes de traitement et en combinaison avec la chimiothérapie cytotoxique.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les CCR métastatiques avec une instabilité des microsatellites sont des tumeurs rares représentant 2 à 5% de l'ensemble des CCR stade IV. Il existe peu de données dans la littérature sur le pronostic ainsi que sur l'efficacité ou au contraire l'absence d'efficacité des différents protocoles de chimiothérapie de ces tumeurs, et aucune donnée sur l'intérêt de l'ajout de thérapies ciblées.

De plus, on retrouve des données contradictoires sur l'impact pronostique des marqueurs de biologie moléculaire (la présence ou non d'une mutation *BRAF* par exemple) contrairement aux tumeurs MSS.

Les objectifs de cette étude sont d'évaluer chez les patients atteints d'un CCR stade IV MSI :

- Le pronostic global
- La chimiosensibilité de ce type de tumeur
- L'impact pronostique du statut *RAS*, de la mutation *BRAF* et du caractère sporadique ou non de l'instabilité microsatellitaire (hyperméthylation de *MLH1* ou syndrome de Lynch).

MATERIELS ET METHODE

1) Inclusion des patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique avec la participation de 12 centres français, sous l'égide de l'AGEO (Association des Gastro-Entérologue Oncologues) incluant des patients présentant une tumeur colique ou rectale (prouvée histologiquement) avec instabilité des microsatellites, entre 1991 et juillet 2016.

Les patients concernés présentaient au moins un site métastatique, diagnostiqué de manière synchrone ou métachrone par rapport à la tumeur primitive colo-rectale. La preuve histologique des métastases n'était pas nécessaire.

Le statut MSI était mis en évidence en immunohistochimie et/ou en biologie moléculaire. Etaient inclus des patients porteurs d'un syndrome de Lynch et des patients ayant une instabilité microsatellitaire d'origine sporadique. L'instabilité des microsatellites étaient recherchée sur tout matériel tumoral (tumeur primitive ou métastase).

En cas de doute sur l'origine germinale ou sporadique du statut MSI, l'âge élevé (supérieur à 60 ans), la présence d'une mutation de BRAF et/ou une hyperméthylation du promoteur de MLH1 permettaient de définir une origine sporadique.

2) Recueil de données

a) Caractéristiques des patients

L'âge au diagnostic de maladie métastatique, le sexe, le poids de forme et le poids au moment du diagnostic, et le stade OMS (de 0 à 4) ont été collectés pour tous les patients inclus.

Nous avons également recueilli des données biologiques pouvant jouer un rôle pronostique telles que les taux de LDH sériques, de globules blancs et de phosphatases alcalines au moment du diagnostic de maladie métastatique.

Des études ont en effet montré l'impact pronostique du score de Köhne [82] qui repose sur le stade OMS et les taux de globules blancs et de phosphatases alcalines sériques (figure 18).

Risque	Fréquence	Définition	Médiane de survie
Faible	44%	OMS 0-1, 1 site envahi	14,7 mois
Intermédiaire	35%	OMS 0-1, plus d'1 site et phosphatases alcalines <300 U/L ou OMS > 1, Globules blancs < 10.109/L, 1 seul site envahi	10,5 mois
Haut	21%	OMS 0/1, plus d'1 site, et phosphatases alcalines > 300 U/L ou OMS > 1, plus d'1 site envahi Ou Globules blancs >10.109 /L	6,4 mois

Figure 18: Score pronostique de Köhne de réponse tumorale à une chimiothérapie par 5FU (source : TNCD, version mise à jour en avril 2016)

b) Caractéristiques des tumeurs

Les données suivantes sur les tumeurs des patients ont été recueillies :

- La localisation au sein du cadre colique : colon droit, colon gauche ou rectum. Les tumeurs du colon transverse ont été classées comme des tumeurs du colon droit, tandis que les tumeurs du sigmoïde ou de la charnière recto-sigmoïdienne ont été considérées comme des tumeurs coliques gauches.
- Le stade TNM selon la classification de l'UICC.
- Le degré de différenciation des cellules tumorales (3 catégories : peu, moyennement ou bien différenciées).
- Le caractère mucineux ou non de la tumeur, défini par au moins 50% des cellules tumorales exprimant cette particularité.
- Le caractère synchrone ou métachrone de l'atteinte tumorale ainsi que le nombre et le détail des sites métastatiques. Une métastase était considérée comme synchrone si elle était diagnostiquée au maximum 3 mois après le diagnostic de la lésion primitive colique ou rectale.

c) Recherche des biomarqueurs tumoraux

Sur les pièces tumorales, les données suivantes ont été recueillies :

- La recherche d'une mutation des gènes *RAS* ainsi que le type de mutation (atteinte des exons 12 et 13 de *KRAS* ou autre)
- La recherche de la mutation V600E de *BRAF*
- La caractérisation de l'atteinte du système MMR (en immunohistochimie et/ou en biologie moléculaire avec recherche non systématique d'une hyperméthylation du promoteur de *MLH1*).

d) Traitements reçus

La suite du recueil de données a concerné les traitements reçus par les patients :

- Les traitements chirurgicaux de la tumeur primitive et/ou des lésions secondaires (d'emblée ou après chimiothérapie néo-adjuvante) avec leurs marges de résection R0, R1 ou R2. Il s'agit d'une classification utilisée en anatomopathologie, R0 correspondant à des marges d'exérèses saines (pas de tumeur visible pour l'anatomopathologiste), R1 à un envahissement microscopique et R2 à un envahissement macroscopique.
- Les chimiothérapies adjuvantes dans le cas des patients présentant un CCR MSI non métastatique d'emblée, avec les produits administrés et le nombre de cures.
- Les traitements des formes métastatiques comprenant : la chimiothérapie utilisée, l'éventuelle association de thérapies ciblées, le nombre de cures pour chaque ligne de traitements reçus.
- Les décisions de prise en charge palliative (d'emblée ou après une ou plusieurs lignes de traitements).

e) Evolution

Enfin, les données recueillies ont concerné l'évolution des patients :

- Les dates de progression de la maladie
- La survenue d'un décès avec la date et la cause de ce dernier (lié au cancer, au traitement ou à une autre cause)

- La réponse à 3 mois après chaque début de traitement par chimiothérapie selon les critères RECIST 1.1 (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*).

Les critères RECIST définissent 4 types de réponse : réponse complète, réponse partielle, maladie stable et progression tumorale. Ces critères radiologiques sont validés par de nombreuses études dans la littérature. En pratique, un examen radiologique de référence (scanner ou IRM) est réalisé en pré-traitement afin de définir des lésions cibles (5 maximum dont 2 maximum par organe). Les examens suivants sont comparés avec l'examen de référence pour définir la réponse objective aux traitements : une augmentation de 20% minimum du diamètre total des lésions cibles définit une progression, une diminution d'au moins 30% de la même somme définit une réponse partielle, une disparition complète des lésions définit une réponse complète et enfin une stabilité comprend l'ensemble des autres cas de figure [83].

3) Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Statview. La comparaison entre les différents groupes à étudier a été faite par le test du χ^2 . Les variables avec un $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives.

La survie sans progression (SSP) pour chaque ligne de chimiothérapie correspondait au temps entre le début de la ligne de chimiothérapie et la progression ou le décès. La survie globale (SG) était définie comme le temps entre le diagnostic des métastases du CCR et le décès du patient, quel que soit la cause. Les patients encore vivants à la fin du suivi étaient censurés.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour calculer les courbes de SSP et SG. Nous avons étudié en analyse univariée les facteurs pronostiques par le test du Log Rank, puis en analyse multivariée par un modèle de Cox. De manière pré-définies, les critères pronostiques analysés étaient :

- L'âge
- Le sexe
- Le caractère synchrone ou métachrone des lésions secondaires
- Le score de Köhne (regroupant le stade OMS et le nombre de sites métastatiques qui n'ont pas été étudiés individuellement)
- Les principales localisations métastatiques (foie, péritoine, poumon et ganglions)

- Le degré de différenciation de la tumeur
- L'origine (germinale ou sporadique) de l'instabilité microsatellitaire
- Le statut *BRAF*
- Le statut *RAS*
- L'administration d'une chimiothérapie
- L'ajout d'une thérapie ciblée aux protocoles de chimiothérapie.

RESULTATS

1) Caractéristiques des patients

Au total nous avons inclus 198 patients dans notre étude (TABLEAU 1).

L'âge moyen au diagnostic de maladie métastatique était de 64,65 ans [17,33 ; 94,89]. La majorité des patients (57,6%) était en bon état général (OMS 0 ou 1). Enfin le score pronostique de Köhne retrouvait 76 patients avec un risque faible (38,4%), 62 avec un risque élevé (31,3%) et 46 avec un risque intermédiaire (23,2%).

2) Caractéristiques des tumeurs

Les tumeurs primitives se situaient essentiellement au niveau du colon droit (73,2%), étaient peu (30,8%) ou moyennement différenciées (40,4%). Seulement 32,9% des tumeurs étaient considérées comme mucineuses.

Les lésions secondaires étaient le plus souvent synchrones (59%) et intéressaient principalement deux organes, le foie (46,5%) et le péritoine (42,9%).

Environ deux tiers des patients avaient une instabilité des microsatellites d'origine sporadique (66,2%) et un tiers probablement dans le cadre d'un syndrome de Lynch. 36,4% des tumeurs avaient une mutation de *BRAF* et 15,2% une mutation des gènes *RAS* (TABLEAU 1).

La figure 19 présente la répartition des mutations *BRAF* et *RAS* dans la population.

Caractéristiques	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Age au diagnostic métastatique (moyenne et écart/type)	64,65 ans	[17,33 ;94,89]
Genre :		
- Femme	105	53
- Homme	93	47
OMS :		
- 0 ou 1	114	57,6
- > 1	48	24,2
- Inconnu	36	18,2
Localisation tumeur primitive :		
- Droit	145	73,2
- Gauche	37	18,7
- Rectum	16	8,1
Différentiation :		
- Peu	61	30,8
- Moyen	80	40,4
- Bien	35	17,7
- Inconnu	22	11,1
Mucineux :		
- Oui	65	32,9
- Non (<50%)	87	43,9
- Inconnu	46	23,2
Diagnostic métastatique :		
- Métachrone	81	41
- Synchrones	117	59
Site métastatique :		
- Foie	92	46,5
- Péritoine	85	42,9
- Poumon	23	11,6
- Ganglion	41	20,7
Score de Köhne :		
- Faible	76	38,4
- Intermédiaire	46	23,2
- Haut	62	31,3
- Inconnu	14	7,1
<i>RAS</i> :		
- Muté	30	15,2
- Sauvage	142	71,7
- Inconnu	26	13,1
<i>BRAF</i> :		
- Muté	72	36,4
- Sauvage	102	51,5
- Inconnu	24	12,1
Origine instabilité des microsatellites :		
- HNPCC	67	33,8
- Sporadique	131	66,2

Tableau 1 : caractéristiques de la population

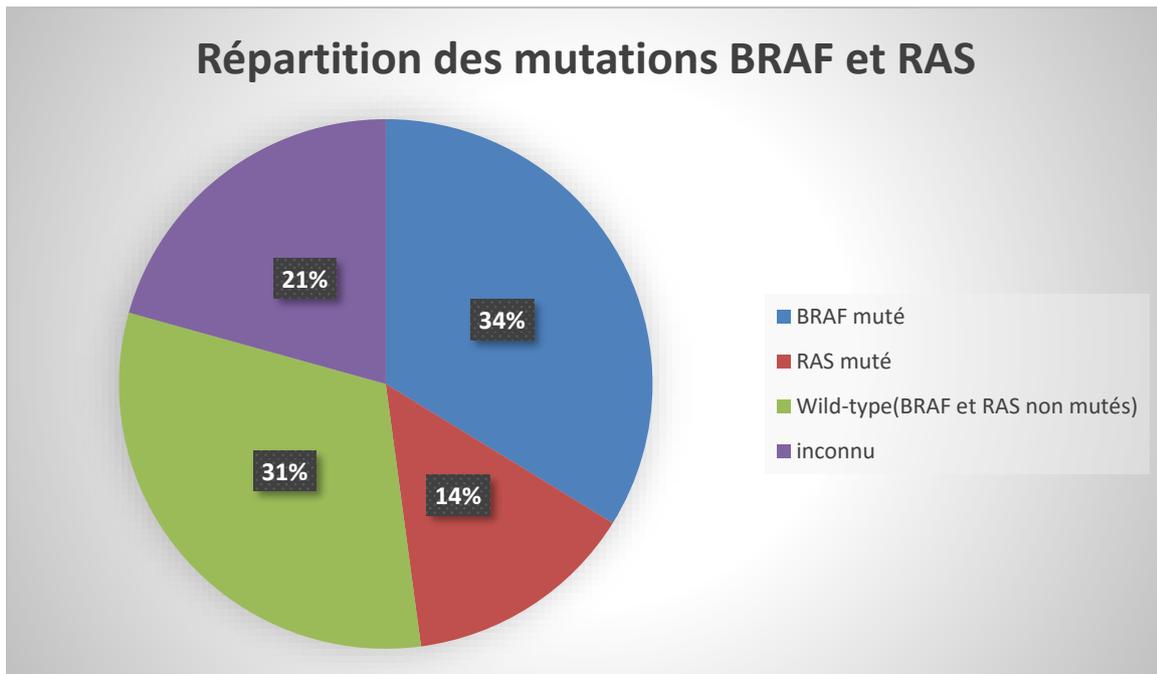


Figure 19 : Répartition des mutations BRAF et RAS dans la population

3) Prise en charge thérapeutique

Au total 48 patients ont été orientés vers une prise en charge palliative d'emblée soit 24.2% (TABLEAU 2). Plus de 75% des patients ont reçu une chimiothérapie et 27.8% une thérapie ciblée. Dans 36.7% des cas la chimiothérapie était combinée à une thérapie ciblée.

En seconde ligne, 118 patients ont reçu des soins palliatifs exclusifs et 80 une chimiothérapie, associée à une thérapie ciblée pour 57 d'entre eux.

Enfin 120 patients soit 60,6% sont décédés et seulement 14 ont été perdus de vue soit 7,1%.

Traitements	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Soins palliatifs	48	24,2
Première ligne :		
- Chimiothérapie	150	75,8
Fluoropyrimidine (5FU ou capécitabine)	20	
Fluoropyrimidine + Oxaliplatine	75	
Fluoropyrimidine + Irinotecan	46	
Fluoropyrimidine + oxaliplatine+irinotecan	5	
- Thérapies ciblées	55	27,8
anti-EGFR	18	
anti-angiogéniques	37	
Deuxième ligne :		
- Soins palliatifs	118	59,6
- Chimiothérapie	80	40,4
Fluoropyrimidine (5FU ou Capécitabine)	9	
Fluoropyrimidine + Oxaliplatine	26	
Fluoropyrimidine + Irinotecan	45	
Fluoropyrimidine + oxaliplatine+irinotecan	4	
- Thérapies ciblées	57	28,8
anti-EGFR	20	
anti-angiogéniques	37	
Chirurgie première des métastases		
- non	159	80,3
- oui	39	19,7
Chirurgie secondaire des métastases		
- non	161	81,3
- oui	37	18,7
Dernières nouvelles des patients		
- décédés	120	60,6
- perdus de vue	14	07,1
- vivants	64	32,3

Tableau 2 : caractéristiques des traitements et statut des patients à la fin du suivi

4) Pronostic des CCR métastatiques MSI

a) Survie globale

La survie globale médiane était de 20,6 +/- 2,23 mois. La survie globale à 1 an était de 62,3%, à 2 ans de 44,1% et à 3 ans de 31,4%.

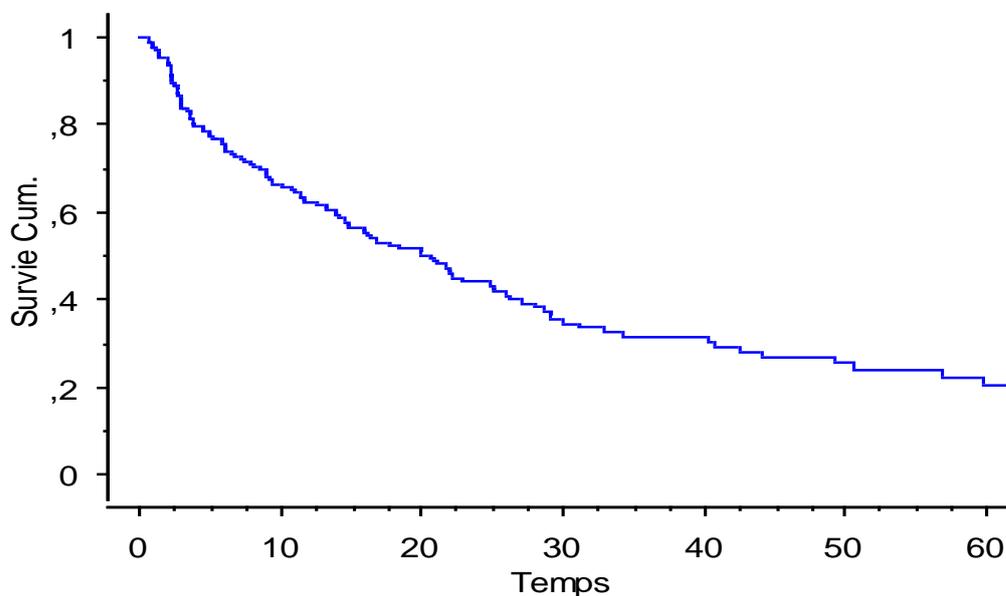


Figure 20 : Survie globale en mois

b) Facteurs prédictifs de survie globale

En analyse univariée, les facteurs suivants étaient associés à un meilleur pronostic : le sexe masculin, un score de Köhne faible, l'absence d'atteinte péritonéale, l'administration d'une chimiothérapie et l'origine germinale (syndrome de Lynch) de l'instabilité des microsatellites (TABLEAU 3).

Le statut *RAS* et le caractère synchrone ou métachrone n'avaient pas d'influence sur la survie globale.

En analyse multivariée, seuls deux facteurs influençaient positivement la survie globale de manière statistiquement significative :

- Le score de Köhne faible (HR=0,40 ; IC95%= [0,22-0,718] ; p=0,022)
- L'absence d'atteinte du péritoine (HR=0,804 ; IC95%= [0,29 ; 0,895] ; p=0,0189)

La figure 21 représente les différentes survies globales en fonction du score de Köhne.

Variables	Analyse univariée	Analyse multivariée		
	p	HR	IC95%	p
Age	<0,001	1,013	[0,991-1,036]	0,252
Sexe masculin	0,0378	1,019	[0,59-1,759]	0,9469
Métachrone	0,9086			
Tumeur peu différenciée	0,0846			
Score de Köhne faible	<0,001	0,40	[0,222-0,718]	0,022
Absence de lésion hépatique	0,9672			
Absence de lésion péritonéale	0,0057	0,51	[0,29-0,895]	0,0189
Absence de lésion pulmonaire	0,4495			
Absence de lésion ganglionnaire	0,6315			
Mutation RAS	0,7494			
Mutation BRAF	0,024	0,71	[0,34-1,484]	0,362
Origine germinale (HNPCC)	0,0092	0,797	[0,355-1,788]	0,5823
Administration d'une chimiothérapie	0,0526			
Ajout d'une thérapie ciblée	0,1529			

Tableau 3 : Analyses uni et multivariées concernant la survie globale

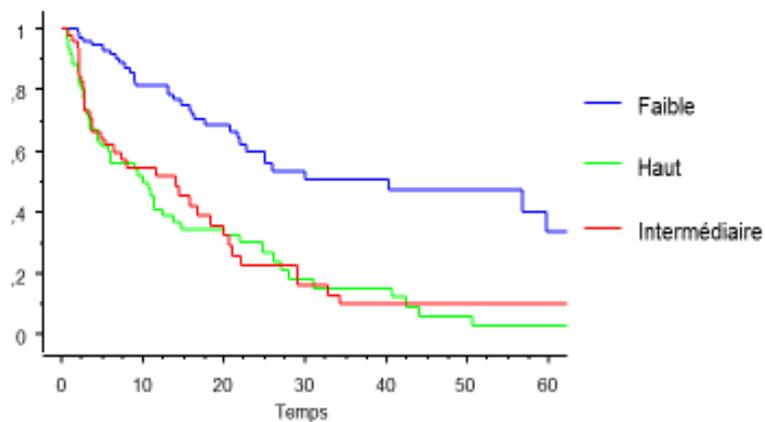


Figure 21: Survie globale en fonction du score de Köhne selon la méthode de Kaplan-Meier

5) Chimiosensibilité

a) Impact des différents protocoles de chimiothérapie sur la survie globale

Aucun protocole de chimiothérapie n'est significativement associé à la survie globale (TABLEAU 5).

De plus, l'apport des thérapies ciblées n'est pas statistiquement significatif.

La survie globale des patients traités par FOLFOX en première ligne était de 20,6 mois, et ceux sous FOLFOX associé à une thérapie ciblée de 22,8 mois ($p=0,54$).

La survie globale des patients sous FOLFIRI en première ligne était de 32,88 mois et de 34,2 mois sous FOLFIRI associé à une thérapie ciblée ($p=0,73$).

En différenciant les thérapies ciblées, la survie globale des patients en première ligne sous FOLFIRI plus anti-angiogénique était de 42,52 mois contre 27,89 mois chez les patients sous FOLFIRI plus anti-EGFR ($p=0,83$).

b) Survie sans progression en première ligne de chimiothérapie

La survie sans progression en première ligne était de 5,95 mois \pm 0,44 mois (Figure 22).

En analyse univariée, trois facteurs étaient significativement associés à une augmentation de la SSP : le score de Köhne faible ($p=0,011$), l'ajout d'une thérapie ciblée aux protocoles de chimiothérapies ($p=0,0193$) et l'absence d'atteinte péritonéale ($p=0,0069$). Ces trois facteurs étaient également statistiquement significatifs en analyse multivariée.

Les statuts *RAS* et *BRAF* ainsi que l'origine de l'instabilité microsatellitaire n'avaient pas d'impact sur la SSP en première ligne (TABLEAU 4).

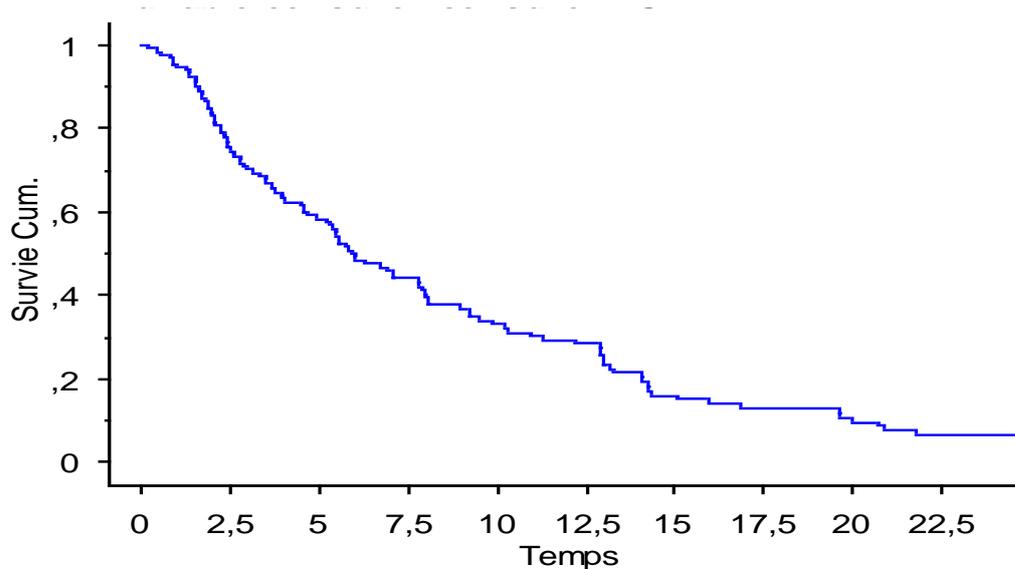


Figure 22: Survie sans progression selon la méthode de Kaplan-Meier

Variables	Analyse univariée (p)	Analyse multivariée		
		HR	IC95%	p
Âge	0,5886			
Sexe masculin	0,2281			
Métastases synchrones	0,5151			
Score de Köhne faible	0,0108	0,475	[0,30 ; 0,75]	0,0014
Absence de lésion hépatique	0,733			
Absence de lésion pulmonaire	0,2351			
Absence de lésion péritonéale	0,0069	0,625	[0,418 ; 0,936]	0,0223
Absence de lésion ganglionnaire	0,6670			
Tumeur peu différenciée	0,1539			
Mutation BRAF	0,7004			
Mutation RAS	0,5269			
Origine germinale (HNPCC)	0,5013			
Administration d'une chimiothérapie	0,1012			
Thérapie ciblée (absence)	0,0193	1,55	[1,079 ; 2,538]	0,021

Tableau 4 : Résultats analyses uni et multivariées concernant la survie sans progression

c) Comparaison des différents protocoles de chimiothérapie en première ligne

Quatorze patients ont été traités en première ligne par du 5FU seul avec une SSP de 4,5 mois. Il n'y avait pas de différence significative avec l'ajout d'OXALIPLATINE ou d'IRINOTECAN (TABLEAU 5). Ainsi, 48 patients ont été traités en première ligne par du FOLFOX seul. La SSP de ce sous-groupe était de 5,49 mois. Dix patients ont été traités par du FOLFOX associé à des anti-angiogéniques avec une SSP de 10,32 mois et 8 par une association FOLFOX et anti-EGFR avec une SSP de 5,29 mois. La SSP des patients sous FOLFOX et thérapies ciblées (c'est à dire en regroupant les patients ayant reçu soit un anti-angiogénique soit un anti-EGFR) était de 7,79 mois mais la différence par rapport aux patients sous FOLFOX seul n'était pas significative ($p=0,32$).

Huit patients ont été traités en première ligne par du FOLFIRI seul. La SSP de ce sous-groupe était de 2,27 mois. Il n'y avait pas d'efficacité supérieure statistiquement significative de l'ajout d'un anti-angiogénique (25 patients ; SSP de 10,25 mois ; $p=0,17$) ou d'un anti-EGFR (9 patients ; SSP de 12,16 mois, $p=0,76$).

Par contre, la SSP des patients sous FOLFIRI et thérapie ciblée était de 10,94 mois, avec une différence statistiquement significative par rapport aux patients sous FOLFIRI seul ($p=0,0315$).

Nous avons également étudié les taux de réponses après 3 mois de chimiothérapie en première ligne (TABLEAU 6). Parmi les 150 patients ayant reçu une chimiothérapie en première ligne, 28 ont été exclus de l'analyse du taux de réponse en raison de données manquantes.

Parmi les 122 patients restants, 50 (40%) ont eu une progression de leur maladie à 3 mois, 45 (38%) une stabilité de leur maladie et 27 une réponse partielle (22%). Trois patients étaient considérés en réponse complète en raison d'une chirurgie curative des métastases après 3 mois de chimiothérapie. Le FOLFIRI était associé à un meilleur taux de réponse que le FOLFOX (36% versus 19% ; $p=0,017$). Il n'y avait pas de différence entre les autres protocoles de chimiothérapies.

Enfin l'ajout d'une thérapie ciblée (quel que soit le protocole) était associé à une augmentation des taux de réponse ($p=0,014$).

Traitement	SG (en mois)	Valeur de p	SSP (en mois)	Valeur de p
FOLFOX	20,6	vs FOLFOX	5,49	
FOLFIRI	32,9	0,58	2,27	0,27
FOLFOX + TC	22,8	0,54	7,79	0,32
FOLFOX + anti-EGFR	Non atteint	Non analysable	5,25	0,72
FOLFOX + anti-angiogéniques	29,0	0,40	10,32	0,54
FOLFIRI	32,9	vs FOLFIRI	2,27	
FOLFIRI + TC	34,2	0,73	10,94	0,0315
FOLFIRI + anti-EGFR	27,9	0,83	12,16	0,76
FOLFIRI + anti-angiogéniques	42,5	0,25	10,25	0,17

Légende : FOLFOX= fluoropyrimidine + oxaliplatine

FOLFIRI = fluoropyrimidine + irinotécan

TC= thérapie ciblée

Tableau 5 : Comparaisons des survies globales et des survies sans progression des différents protocoles de chimiothérapies en première ligne

Protocole à base de	Nombre de patients	Réponse à 3 mois (%)			Comparaison avec	Valeur de p
		PR	SD	PD		
FLUOROPYRIMIDINE	14	00	35	65		
OXALIPLATINE	48	19	45	36		
IRINOTECAN	08	36	28	36	OXALIPLATINE	0,017
Anti-angiogéniques	35	32	42	26	Anti-EGFR	0,73
Anti-EGFR	17	41	12	47		
TC	52	36	31	33	Sans TC	0,019
Sans TC	70	14	39	47		

Tableau 6 : Evaluation de la réponse en première ligne de chimiothérapie

Légende : TC= thérapie ciblée

d) Comparaison des différents protocoles de chimiothérapie en deuxième ligne

La SSP en seconde ligne de chimiothérapie était de 3,61 mois +/- 0,21.

L'ajout d'IRINOTECAN (SSP de 3,81 mois +/- 0,47) ou d'OXALIPLATINE (SSP de 3,61 mois +/- 0,43) était associé à une augmentation de la SSP par rapport au 5FU seul (SSP de 2,3 mois +/- 0,65) mais de manière non statistiquement significative ($p=0,46$).

Il en était de même pour l'ajout d'une thérapie ciblée à savoir pas de différence significative.

Parmi les 80 patients ayant reçu une chimiothérapie en seconde ligne, 7 ont été exclus de l'analyse des taux de réponse en raison de données manquantes.

Parmi les 73 patients analysés, 36 ont eu une maladie progressive après 3 mois de traitement, 11 une réponse partielle et 26 une stabilité tumorale.

Les analyses en sous-groupe n'ont pas permis de mettre en évidence un protocole de chimiothérapie plus efficace que ce soit sur la réponse tumorale ou sur la survie sans progression.

DISCUSSION

Notre étude représente la plus large cohorte de CCR métastatiques avec instabilité des microsatellites avec 198 patients inclus. Les deux objectifs principaux de ce travail étaient de connaître le pronostic et la chimiosensibilité de ces tumeurs.

Les particularités cliniques et histologiques des tumeurs MSI mises en évidence dans la littérature sont retrouvées au sein de notre cohorte. Elles sont majoritairement localisées au niveau du colon droit (73,2%), moyennement différenciées (40,1%) et avec un contingent mucineux (32,9%) [17].

La survie globale était de 20,6 mois ce qui est comparable avec les données de la littérature (20,2 mois dans l'étude de Goldstein et al. s'intéressant exclusivement à des tumeurs MSI [77]). Elle est semblable à celle des CCR MSS stade IV évaluée récemment à 18 mois [84]. Ce premier résultat est un bon argument contre le caractère supposé de mauvais pronostic des CCR MSI stade IV retrouvé dans l'étude de Koopman et al. [66]. Dans cette étude regroupant 4 essais de phase III contrôlés/randomisés, la SG des patients avec une tumeur MSI métastatique était de 13,6 mois. Cette différence est probablement liée à deux facteurs : la prévalence très importante de patients avec des lésions secondaires péritonéales (facteur associé à un pronostic plus sombre dans notre série) et la grande hétérogénéité des études (et donc des patients) qui n'avaient pas les mêmes traitements ni les mêmes objectifs.

L'objectif de notre travail était également de rechercher des facteurs pronostiques. Les deux seuls facteurs de bon pronostic mis en évidence en analyse multivariée sont un score de Köhne faible et l'absence d'atteinte péritonéale. Les autres principales atteintes métastatiques (hépatique, pulmonaire et ganglionnaire) n'avaient pas de valeur pronostique. Comme plusieurs autres études, notre travail montre que le score de Köhne est un bon facteur pronostique.

Les biomarqueurs que sont les gènes *RAS* et *BRAF* n'ont pas d'impact sur la survie globale ni sur la réponse aux différents traitements. La mutation de *BRAF* est plus fréquemment associée aux tumeurs MSI que MSS (36,4% de tumeurs MSI mutées) en raison de son association fréquente à l'hyperméthylation du promoteur de *MLH1*. Cette fréquence est identique à celles retrouvées dans la littérature (34,6% de tumeurs MSI avec mutation de *BRAF* dans l'étude de Koopman contre 6,8% de tumeurs MSS mutées, 30% de tumeurs MSI mutées dans la série de Goldstein).

L'impact pronostic péjoratif de la mutation de *BRAF* est très bien documenté dans les CCR métastatiques MSS [64] mais n'est pas prouvé dans les CCR métastatiques MSI. Dans notre étude, le statut muté de *BRAF* est associé à un mauvais pronostic en analyse univariée, mais

en analyse multivariée, il n'est plus mis en évidence de différence statistiquement significative.

Les mutations des gènes RAS sont plus rarement retrouvées dans les tumeurs MSI métastatiques (seulement 15,2% dans notre série) en raison de l'incidence élevée de la mutation de BRAF, ces deux mutations étant exclusives. Par ailleurs, la mutation des gènes RAS n'a également pas d'impact pronostique clairement démontré dans les tumeurs MSS métastatiques [54].

Dans notre série, l'instabilité microsatellitaire est d'origine sporadique chez une très large majorité de patients (66,2%). L'origine germinale ou sporadique de l'instabilité des microsatellites n'a pas d'impact sur la survie globale, en situation métastatique. Ces résultats sont une nouvelle fois superposables à ceux de l'étude de Goldstein et al.

L'atteinte péritonéale est clairement un facteur péjoratif sur la survie globale dans notre étude. Ce résultat n'est pas isolé car de nombreuses études rapportent que l'atteinte péritonéale est un facteur de mauvais pronostic (6 mois de survie moyenne sans traitement) [87] [88]. Un petit nombre de patients de notre étude a bénéficié d'une chirurgie de cytoréduction maximale associée à une chimiothérapie hyperthermiante intra péritonéale (CHIP). Le peu de patients opérés n'a pas permis de démontrer l'intérêt de cette procédure, validée dans la prise en charge des carcinomes secondaires aux CCR avec un bénéfice sur la survie globale (plus de 40 mois) [89] [90].

En ce qui concerne l'efficacité ou non des différentes stratégies thérapeutiques, la majorité des patients a reçu un traitement à base de chimiothérapie associée ou non à une thérapie ciblée.

La survie sans progression en première ligne était de 5,95 mois. A nouveau, en analyse multivariée, les deux facteurs pronostiques mis en évidence sont un score de Köhne faible et l'absence d'atteinte du péritoine.

Concernant la SSP, notre étude fait le constat de l'absence d'un protocole de chimiothérapie supérieur à un autre, hormis une tendance à une plus grande efficacité des protocoles à base d'IRINOTECAN. Les patients traités par un protocole à base de FOLFIRI ont en effet de meilleures survies globales et survies sans progression, mais sans différence statistiquement significative. En revanche, en termes de réponse, 36% des patients ayant reçus un protocole à base d'IRINOTECAN ont une réponse partielle en première ligne contre environ 19% sous FOLFOX avec une différence statistiquement significative ($p=0,017$). Néanmoins, cette augmentation des taux de réponse ne se traduit pas en termes de SSP probablement par un manque de puissance de l'étude. Dans la littérature les taux de réponse avec le FOLFOX et le FOLFIRI sont équivalents, de 38 à 56% selon les études. [52] [56]

Par ailleurs, comme pour les tumeurs MSS, l'ajout d'une thérapie ciblée aux protocoles à base d'IRINOTECAN permet une augmentation de la SSP en première ligne ($p=0,0315$) et également du taux de réponse ($p= 0,019$).

L'association FOLFIRI et BEVACIZUMAB est le protocole obtenant le taux de réponse le plus élevé (39%) et une SSP prolongée (4,5 mois) proche de celle retrouvée dans les études récentes (sans distinction MSS et MSI) avec une SSP de 5,7 mois dans l'étude TML [91]. Ce résultat est à nuancer devant le faible nombre de patients sous FOLFIRI seul dans notre étude, et la SSP très médiocre de ce sous-groupe (2,27 mois). Nous mettons donc en évidence une possible meilleure efficacité de l'IRINOTECAN associé à une thérapie ciblée dans les CCR MSI métastatiques.

En parallèle, le FOLFOX seul, en première ligne, utilisé chez 48 patients dans notre étude, apparaît peu efficace avec une SSP à 5,49 mois. A titre de comparaison, l'étude de Tournigand et al. réalisée en 2004 (c'est à dire avant la commercialisation des thérapies ciblées) retrouvait une SSP en première ligne à 8,0 mois [52]. Par contre, notre résultat est comparable à celui de l'étude de Goldstein qui retrouvait une SSP à 5,4 mois pour les 14 patients avec un CCR MSI traités par FOLFOX en première ligne.

En conclusion, il apparaît que les tumeurs MSI métastatiques ont une chimiosensibilité conservée et que l'association d'une thérapie ciblée permet d'améliorer la survie sans progression et la réponse tumorale, mais pas la survie globale. L'association FOLFIRI et anti-angiogéniques apparaît comme la meilleure alternative, malgré l'absence de différence statistiquement significative hormis en ce qui concerne le taux de réponse. Il apparaît néanmoins une moins grande efficacité du FOLFOX seul, protocole peu utilisée en l'état (c'est-à-dire sans thérapies ciblées) dans les pratiques actuelles. Ces résultats sont à nuancer du fait de la nature rétrospective de notre série manquant de puissance.

Cette chimiosensibilité est par ailleurs importante car l'un des grands enjeux actuels en cancérologie est le maintien d'une qualité vie satisfaisante chez des patients en traitement palliatif. L'allongement de la durée de survie dans le traitement du cancer colorectal métastatique impose des stratégies thérapeutiques comprenant des périodes de traitement d'entretien, voire des pauses thérapeutiques complètes, afin d'éviter la survenue de toxicités cumulatives (neurotoxicité de l'OXALIPLATINE par exemple) et la lassitude physique et psychologique associée à l'utilisation d'une chimiothérapie prolongée. Ces pauses ou allègement des traitements nécessitent au préalable une bonne réponse tumorale, en particulier dans le cas de tumeurs très symptomatiques.

Aucun traitement n'apparaît plus efficace en seconde ligne, mais l'analyse a été réalisée sur des sous-groupes comportant chacun peu de patients, ce qui limite la puissance de notre étude en seconde ligne. La survie sans progression était de 3,61 mois. Cette dernière est comparable aux données de la littérature concernant les CCR métastatiques MSS mesurée à 4,5 mois dans des essais récents associant du FOLFIRI et des traitements anti-angiogéniques

[92]. Il n'y a pas d'élément de comparaison dans la littérature sur l'efficacité ou non des traitements en seconde ligne sur les CCR MSI métastatiques. L'intérêt de l'ajout d'une thérapie ciblée en seconde ligne de chimiothérapie n'est pas démontré dans notre travail mais est encore une fois à ne pas écarter étant donné le peu de puissance de notre étude en ce qui concerne la seconde ligne.

L'un des principaux points forts de notre étude est son caractère multicentrique qui a nous a permis d'inclure un nombre de patients conséquent étant donné la rareté de ce type de tumeur, qui représenteraient 3% des CCR métastatiques. De plus, nous sommes les premiers à avoir analysé l'efficacité des thérapies ciblées (anti-angiogéniques et anti-EGFR) en première et seconde ligne de traitement de la maladie métastatique. Enfin, nous avons un nombre faible de patients perdus de vue.

Notre étude est plus représentative de la pratique courante que le serait un essai thérapeutique avec des patient très sélectionnés, d'autant plus que la population MSI est particulière avec des patients très jeunes (en cas de syndrome de Lynch) et d'autres très âgés (les cas sporadiques).

Les principales limites de notre étude sont son caractère rétrospectif et un biais de sélection. En effet, certaines prises en charge (chirurgicales et /ou médicales) sont difficilement comparables entre elles étant donné l'inclusion de certains patients traités dans les années 90, période où certains traitements n'étaient pas commercialisés, en particulier les thérapies ciblées. Ceci augmente le nombre de sous-groupes de traitement à analyser et limite l'interprétation des résultats de chimiosensibilité. De plus, cela ne reflète pas la pratique quotidienne où les bi-chimiothérapies associées ou non aux thérapies ciblées constituent la grande majorité des prescriptions actuelles dans la prise en charge des CCR en France. Un autre point faible est la présence d'un biais de sélection lié à l'absence de recherche systématique du statut MSI dans de nombreux centres. Par ailleurs de nombreuses données sont manquantes et l'évaluation des maladies progressives n'était pas standardisée.

L'intérêt de notre travail est de faire l'état des lieux du traitement des CCR MSI métastatiques afin de servir d'élément de comparaison pour les essais thérapeutiques sur les anti-PD-1. Le principe de l'immunothérapie est d'utiliser le système immunitaire pour détruire les cellules tumorales. Le rationnel de l'efficacité de ce type de traitement dans les tumeurs MSI est l'augmentation de mutations somatiques liée au dysfonctionnement du système *MMR* ce qui les rend plus facilement reconnaissables par le système immunitaire. Une étude de phase II [80] a donné des résultats très encourageant dans le sous-groupe des patients porteurs d'un CCR MSI stade IV en échec des traitements conventionnels de chimiothérapie avec une augmentation significative de la SG et de la SSP par rapport aux tumeurs MSS. Le statut MSI était en effet le principal facteur pronostique d'augmentation de la survie globale dans l'analyse comparant les CCR métastatiques MSI et MSS (HR=0,22 IC95% [0,05 ; 1,00], p=0,05). Une étude de phase III comparant l'efficacité et la tolérance du PEMBROLIZUMAB aux chimiothérapies usuelles, en première ligne de traitement des CCR

MSI métastatiques est en cours. Une meilleure connaissance de l'efficacité des chimiothérapies usuelles dans cette population précise permettrait de mettre en évidence un traitement « gold standard » auquel les nouvelles thérapies seraient comparées, augmentant ainsi la fiabilité et la reproductibilité de ces études.

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) et celui de l'INCa .
- [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] Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 4, 854–62 (2001).
- [5] 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).
- [6] Hanahan D, Wienberg R. The Hallmarks of Cancer. *Cell*; 100: 57-70. (2000).
- [7] Cho KR, Vogelstein B. Genetic alterations in the adenoma-carcinoma sequence. *Cancer*, 1992. Sep 15;70: 1727-31.
- [8] Feinberg AP, et al. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 4, 143-153 (2004).
- [9] Patel GS, Karapetis CS. Personalized treatment for advanced colorectal cancer: KRAS and beyond. *Cancer Manag Res* 2013 Nov 21; 5:387-400.
- [10] Bos JL et al. The ras gene family and human carcinogenesis. *Mutat Res* 195, 255–271 (1989).
- [11] Mansi L, Viel E, Curtit E, Medioni J, Le Tourneau C. Targeting the RAS signaling pathway in cancer. *Bull Cancer* 2011;98(9): 1019-28.
- [12] Thiel A, Ristimäki A. Toward a Molecular Classification of Colorectal Cancer: The Role of BRAF. *Front Oncol* 2013 Nov 15; 3:281. Review.
- [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] 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).
- [15] Hampel, H. et al. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: later age of onset. *Gastroenterology* 129, 415–421 (2005).
- [16] Principales recommandations de prise en charge des patients porteurs d'une mutation d'un gène MMR dans le syndrome de Lynch. TNCD
- [17] Buecher B, De Pauw A, Freneaux P, Rouleau E et al. Micro satellite instability in colorectal cancer. *Cancero Dig vol 3* 2011 ;200-203.
- [18] Thiel A, Ristimäki A. Toward a Molecular Classification of Colorectal Cancer: The Role of BRAF. *Front Oncol* 2013 Nov 15 ;3 :281. Review.
- [19] Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 69-77.
- [20] Tougeron D, Fauquembergue E, Rouquette A, et al. tumor-infiltrating lymphocytes in colorectal cancer with microsatellite instability are correlated with the number and spectrum of frameshit mutations. *Mod Pathol* 2009; 22: 1186-95.
- [21] 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).
- [22] 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).
- [23] Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thome SD, Alberts SR, Haller DG et al. Pooled analysis of fluorouracil- based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22:1797-1806.
- [24] Marsoni S, et al. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol* 1999; 17:1356-63.
- [25] Quasar Collaborative G, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370: 2020-9.

- [26] Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009; 27:872-7.
- [27] Saltz et al. *Proc Am Soc; Clin Oncol* 2004; 22: 3500 (Abstract)
- [28] Kerr D, Gray R, Quirke P, et al. A quantitative multi-gene RT-PCR assay for prediction of recurrence in stage II colon cancer: Selection of the genes in 4 large studies and results of the independent, prospectively-designed QUASAR validation study. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S):4000
- [29] Moertel CG, Fleming TR, Mac Donald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322:352-8.
- [30] Haller D, Tabernero J, Maroun J et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study) *European Journal of Cancer Supplements*, Vol. 7, No 3, September 2009.
- [31] Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 69-77.
- [32] Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-18.
- [33] Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1999; 117: 123-31.
- [34] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumormicrosatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 247-57.
- [35] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 3219-26.
- [36] Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5- Fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 863-75.
- [37] Sargent DJ, Shi Q, Yothers G, et al. Prognostic impact of deficient mismatch repair (dMMR) in 7,803 stage II/III colon cancer (CC) patients (pts): A pooled individual pt data analysis of 17 adjuvant trials in the ACCENT database (abstract 3507). *J Clin Oncol* 2014 ; 32 (Suppl. 5).

[38] Zaanan A, Flejou JF, Emile JF, et al. Defective mismatch repair status as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon as a prognostic biomarker of disease-free survival in stage III colon cancer patients treated with adjuvant FOLFOX chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17 : 7470-8.

[39] Tougeron D, Sickersen G, Lecomte T, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with 5-FU or FOLFOX in colon cancers with microsatellite instability: An AGEO multicenter study (abstract 3508). *J Clin Oncol* 2014; 32.

[40] Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 1814-21.

[41] Klingbiel D, Saridaki Z, Roth AD, et al. Prognosis of stage II and III colon carcinoma treated with adjuvant 5-FU or FOLFIRI in relation to microsatellite status, results of the PETACC-3 trial. *Ann Oncol*. 2014 Oct 30.

[42] Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012 ; 307 : 1383-93.

[43] Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, et al. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. Colorectal Cancer Working Group, Royal College of Surgeons of England Clinical Epidemiology and Audit Unit. *Br J Surg* 1997; 84(12):1731-6.

[44] World Health Organization: GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.

[45] Chiche L. Quelles métastases hépatiques sont résécables d'emblée ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003; B41-B62.

[46] Elias D1, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003 May;90(5):567-74.

[47] Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 318-21.

[48] Meta-analysis of randomized trials testing the biochemical modulation of fluorouracil by methotrexate in metastatic colorectal cancer. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1994; 12:960-9.

- [49] Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 1992; 10:896-903.
- [50] Souglakos J, Mavroudis D, Kakolyris S, Kourousis C, Vardakis N, Androulakis N, et al. Triplet combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous- infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:2651-7.
- [51] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-14.
- [52] Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 on the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. (2004). *J Clin Oncol* 22: 229-237.
- [53] Piessevaux H, Buyse M, De Roock W, Prenen H, Schlichting M, Van Cutsem E, Tejpar S. Radiological tumor size decrease at week 6 is a potent predictor of outcome in chemorefractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab (BOND trial). *Ann Oncol*. 2009 Aug;20(8):1375-82.
- [54] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A et al. (2009) Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 360: 1408-1417.
- [55] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zuble A et al. (2011) Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 22:1535-1546.
- [56] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M 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*. 2010 Nov 1;28(31):4697-705.
- [57] Patel GS, Karapetis CS. Personalized treatment of advanced colorectal cancer: KRAS and beyond. *Cancer Manag Res* 2013 Nov 21 ;5 :387-400.
- [58] Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, Boige V, Landi B, Emile JF, Cote JF, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66(8): 3992-5.

- [59] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer (2004). *N Engl J Med* 350: 2335-2342.
- [60] Wagner ADADW, Arnold D, Grothey AAG, Haerting J, Unverzagt S. The addition of bevacizumab to chemotherapy of metastatic colorectal cancer prolongs both progression-free survival as well as overall survival in first- and second line therapy. *Systematic review of Cochrane library*; 2009.
- [61] 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).
- [62] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
- [63] Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1909-19.
- [64] Safaee Ardekani G, Jafarnejad SM, Tan L, Saeedi A, Li G. The prognostic value of BRAF mutation in colorectal cancer and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Plos One* 2012; 7:47054.
- [65] Blons H, Emile JF, Le Malicot K, Julié C, Zaanani A, Tabernero J, et al. Prognostic value of KRAS mutations in stage III colon cancer: post hoc analysis of the PETACC8 phase III trial dataset. *Ann Oncol.* 2014 Dec;25(12):2378-85.
- [66] Venderbosch S, Nagtegaal I, Maughan T, Smith C, Cheadle J, Koopman M, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*; 20:5322-30.2014.
- [67] Mc leary NJ, Sato K, Nishihara R, Inamura K, Morikawa T, Zhang X. Prognostic utility of molecular factors by age at diagnosis of colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2016 Mar 15 ; 22 (6) : 1489-98.
- [68] Rosty C, Chazal M, Etienne MC, et al. Determination of microsatellite instability, p53 and K-RAS mutations in hepatic metastases from patients with colorectal cancer: relationship with response to 5-fluorouracil and survival. *Int J Cancer.* 2001 ;95 : 162–7.

- [69] Liang JT, Huang KC, Lai HS, et al. High-frequency microsatellite instability predicts better chemosensitivity to high-dose 5-fluorouracil plus leucovorin chemotherapy for stage IV sporadic colorectal cancer after palliative bowel resection. *Int J Cancer*. 2002; 101:519–25.
- [70] Brueckl WM, Moesch C, Brabletz T, et al. Relationship between microsatellite instability, response and survival in palliative patients with colorectal cancer undergoing first-line chemotherapy. *Anticancer Res*. 2003 ;23 :1773–7.
- [71] Des Guetz G, Mariani P, Cucherousset J, et al. Microsatellite instability and sensitivity to FOLFOX treatment in metastatic instability in colorectal cancer and sensitivity to FOLFOX. *Anticancer Res*. 2001; 27:2715–9.
- [72] Muller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A et al. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO colorectal study group. *Int J Colorectal Dis*.2008; 23:1033-39.
- [73] Fallik D, Borrini F, Boige V, et al. Microsatellite instability is a predictive factor of the tumour response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res*. 2003; 63:5738-44.
- [74] Jeong Eun K, Yong Sang H, Min-Hee R, Jae-Lyun L, Heung Moon C, Seok-Byung L, et al. Association between deficient mismatch repair system and efficacy to irinotecan-containing chemotherapy in metastatic colon cancer. *Cancer Sci* 2011;102: 1706-1711.
- [75] Kein-Leong Yim. Microsatellite instability in metastatic colorectal cancer: a review of pathology, response to chemotherapy and clinical outcome. *Med Oncol* (2012) 29: 1796-1801.
- [76] Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2009; 29:1615-20.
- [77] Goldstein J, Tran B, Ensor J, Gibbs P, Wong HL, Vilar E, et al. Multicenter retrospective analysis of metastatic colorectal cancer (CRC) with high-level microsatellite instability. *Ann of Oncology* 25:1032-1038; 2014.
- [78] Hodi FS, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19; 363(8):711-23.
- [79] Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001; 291: 319-22.
- [80] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015.

[81] Topalian SL, Hodi FS, Brahmer , et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:2443-54.

[82] Köhne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blj jham G G, Aranda E et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002 ;20 :308-17.

[83] E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts , L.H. Schwartz, D. Sargent, R. Ford, et al New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) . *Eur J Cancer*, 45 (2009) 228 –247.

[84] Golan T, Urban D, Berger R et al. Changing prognosis of metastatic colorectal adenocarcinoma: Differential improvement by age and tumor location. *Cancer* 2013 ; 119 : 3084–3091.

[85] Rajagopalan H, Nowak MA, Vogelstein B, Lengauer C. The significance of unstable chromosomes in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3: 695–701.

[86] Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet* 2006; 38:787-793.

[87] Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989 Jan 15 ;63(2) :364-7.

[88] Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002 Dec;89(12):1545-50.

[89] Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J M, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010 ; 28 : 63-8.

[90] Quenet F, Goéré D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of Two Bi Institutional Prospective Studies Using Intraperitoneal Oxaliplatin with or Without Irinotecan During HIPEC After Cytoreductive Surgery for Colorectal Carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254: 294-301;

[91] Arnold D, Andre T, Bennouna J, et al. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated: results of a randomized phase III intergroup study (TML study). *J Clin Oncol*; 30: abst 3503.

[92] Beretta GD , Petrelli F , Stinco S , Cabiddu M , Ghilardi M , Squadroni M et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: a pooled analysis of published trials. *Med Oncol*; 2013 :486.

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 !



RESUME

TITRE : Etude multicentrique rétrospective évaluant le pronostic et la chimiosensibilité des cancers colo-rectaux avec instabilité des microsatellites

INTRODUCTION :

Une instabilité des microsatellites (MSI) est retrouvée dans 15% des cancers colo-rectaux (CCR). Le MSI est un facteur de bon pronostic dans les formes localisées mais également de chimiorésistance au 5 fluoropyrimidine (5FU). Les CCR MSI métastatiques sont rares (3 à 5% des CCR métastatiques) et l'impact du statut MSI en termes de pronostic et de chimiosensibilité est débattu. Nous avons donc étudié le pronostic et la chimiosensibilité de ces tumeurs à partir d'une cohorte nationale.

MATERIEL ET METHODE :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique (12 centres français) incluant 198 patients porteurs d'un CCR MSI métastatique, prouvé histologiquement. Le statut MSI était prouvé par immunohistochimie et/ou biologie moléculaire. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour calculer les courbes de survie globale (SG) et de survie sans progression (SSP). Des critères pronostiques prédéfinis ont été étudiés en analyse univariée à l'aide d'un test de Log rank et en analyse multivariée selon un modèle de Cox.

RESULTATS :

L'âge médian au diagnostic était de 64.65 ans. Les lésions primitives étaient essentiellement localisées dans le colon droit (73,2%) et les lésions secondaires étaient en majorité d'apparition synchrones (59%). 66,2 % des tumeurs avaient une origine sporadique, 36,4% une mutation *BRAF* et 15,2% une mutation *RAS*. La survie globale était de 20,6 mois, la survie sans progression en 1ere ligne de 5,95 mois et de 3,61 en 2eme ligne). Le score de Köhne faible et l'absence d'atteinte péritonéale étaient les deux seuls facteurs associés à une augmentation significative de la SG en analyse multivariée (respectivement HR=0,40 [0,22 ; 0,718], p=0,022 et HR= 0,51 [0,29 ; 0,90], p=0.019). Les mécanismes du MSI (sporadique versus syndrome de Lynch) et le statut *BRAF* n'avaient pas d'influence en SG et en SSP. Il n'y avait pas de différence significative entre les différents protocoles de chimiothérapie (5FU, OXALIPLATINE et IRINOTECAN) en termes de survie globale et de survie sans progression. L'ajout d'une thérapie ciblée améliorait la survie sans progression en première ligne de traitement. En première ligne, le FOLFIRI était associée à une augmentation non significative de SSP et à une augmentation du taux de réponse par rapport au FOLFOX (réponse partielle de 36% versus 19% ; p=0,017). Il n'y avait pas de différence entre les autres protocoles de chimiothérapies. Enfin, l'ajout d'une thérapie ciblée à la chimiothérapie était associé à une augmentation de SSP (p=0,021) et des taux de réponses (p=0,014).

CONCLUSION :

Les CCR MSI métastatiques semblent avoir un pronostic comparable aux CCR non MSI métastatiques. Le statut *BRAF* n'a pas d'impact pronostic. La chimiosensibilité des CCR MSI métastatiques est conservée. L'augmentation des taux de réponse et de SSP avec l'IRINOTECAN et les thérapies ciblées doit être évaluée dans un essai de phase III en combinaison avec les nouvelles immunothérapies.

