

# Actualités de la littérature

## Sommaire

---

- **Chromoendoscopie virtuelle : après le NBI, le FICE au banc d'essais !**  
Christine LEFORT
- **Dépistage des adénomes avancés : colographie virtuelle ou coloscopie ?**  
René LAMBERT
- **Activité physique et risque de cancer du côlon : une relation inverse qui se confirme !**  
Pascal ARTRU
- **RASAL1 : gène suppresseur de tumeurs colorectales ?**  
Astrid LIÈVRE
- **Impact pronostique des polymorphismes de FcγRIIIa et FcγRIIIb chez les patients traités par Cetuximab pour un cancer colorectal métastatique**  
Astrid LIÈVRE
- **Cancer colique résécable à visée curative : la présence de cellules tumorales circulantes dans le sang de drainage veineux est-elle un facteur pronostique ?**  
Gérard LLEDO
- **Cancérogenèse colorectale : la mutation PIK3CA est un facteur pronostique !**  
Gérard LLEDO
- **Mutation du gène PIK3CA : un facteur de non-réponse aux anti-EGFR**  
Gérard LLEDO
- **Bonne concordance du statut mutationnel de KRAS entre tumeur primitive colorectale et métastases : intérêt pour la pratique clinique**  
Astrid LIÈVRE
- **De l'intérêt de chercher un syndrome de Lynch chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire sans mutation sur les gènes BRCA1 ou BRCA2**  
Sylviane OLSCHWANG
- **Adénocarcinome colique : quel impact pronostique de la localisation tumorale ?**  
Jérôme DESRAMÉ
- **Pour une révision urgente de la classification TNM dans le cancer colorectal métastatique (CCRM)**  
Jérôme DESRAMÉ
- **Le bevacizumab, après 65 ans aussi !**  
Pauline AFCHAIN
- **La CHIP dans le CCR : des résultats méritant toute notre attention !**  
Gérard LLEDO et Pascal ARTRU
- **Traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum : définitivement oui !**  
Gérard LLEDO et Pascal ARTRU
- **Cétuximab et chimiothérapie comme traitement de première ligne dans le cancer colorectal métastatique**  
Éric FRANÇOIS
- **Importance de la résection complète du mésorectum : analyse des données anatomopathologiques de l'essai de CR07**  
Gérard LLEDO et Pascal ARTRU
- **Chirurgie du cancer rectal sous coelioscopie à Hong Kong : résultats d'une série de 579 procédures !**  
Gérard LLEDO et Pascal ARTRU
- **Lymphome du malt gastrique : données épidémiologiques et risque associé de cancer gastrique aux Pays-Bas**  
Jérôme DESRAMÉ



## Chromoendoscopie virtuelle : après le NBI, le FICE au banc d'essais !

Christine Lefort (Lyon)

**L**a détection des polypes et leur exérèse lors d'une coloscopie permettent de diminuer l'incidence des cancers colorectaux. À la suite d'études rapportant un taux élevé d'adénomes manqués (10 à 15 %), les méthodes de détection ont évolué notamment avec l'apparition de fonctions intégrées à nos endoscopes, comme le NBI (Narrow Band Imaging) et le système FICE (Fujinon Intelligent Colour Enhancement). Les auteurs de l'article rapporté [1] ont comparé le système FICE ou « chromoendoscopie virtuelle » et la coloscopie avec chromoendoscopie ciblée (coloration à l'indigo carmin des lésions préalablement repérées en endoscopie).

**Matériels et méthodes :** Cette étude prospective multicentrique a randomisé 871 patients, sur une période de 12 mois, en deux groupes : les groupes FICE et contrôle (coloscopie avec chromoendoscopie ciblée). Les critères d'exclusion suivants étaient retenus : patients de moins de 45 ans, MICI, rectorragies, polypose, résection intestinale préalable, et traitements anticoagulants en cours. Les objectifs étaient de comparer le nombre d'adénomes, le nombre de patients porteurs d'adénomes, l'efficacité dans la prédiction du type histologique des lésions et le temps des procédures.

**Résultats :** Les coloscopies de 764 patients (âge moyen = 64 ans) ont pu être analysées. Les groupes FICE / Contrôle comportaient respectivement 368/396 patients sans différence significative d'âge, de sexe, d'indication ou d'efficacité de la préparation colique.

– Tous types histologiques confondus, 50,5 % des patients du groupe FICE et 48,2 % du groupe contrôle avaient, au moins, une lésion polypoïde. Trois cent quarante-neuf (349) et 391 lésions étaient détectées dans le groupe FICE et contrôle respectivement.

- La prévalence globale des adénomes était de 35,5 % équivalente à celle attendue. Sur les 740 lésions diagnostiquées, 67,6 % étaient des adénomes dont 5,1 % avec dysplasie de haut grade : 81,7 % des adénomes mesureraient moins de 1 cm et 22,7 % étaient plans. La prévalence de patients porteurs de polypes hyperplasiques, d'adénomes, et d'adénocarcinomes ne différait pas entre les groupes FICE et contrôle (18,5 vs 16,9 % ; 35,6 vs 35,4 % et 3,3 vs 3 % et respectivement).
- Le temps de la procédure totale était identique dans les deux groupes.
- Enfin, la spécificité du FICE n'était pas supérieure à celle de la coloscopie avec chromoendoscopie ciblée pour la différenciation des polypes hyperplasiques et des adénomes.

**Commentaires :** Si cette étude ne permet pas de conclure à une supériorité du FICE sur la coloscopie avec chromoendoscopie ciblée, elle a le mérite de rappeler les critères de qualité incontournables dans notre pratique quotidienne.

- Le premier d'entre eux est la qualité de la préparation colique. Les auteurs s'appuient sur une échelle comportant les grades suivants : excellent (propre et vide), bon (fluides clairs), modéré (fluides foncés), mauvais (selles semi-solides) ou très mauvais (selles solides). Les patients présentant une préparation mauvaise ou très mauvaise étaient exclus. Cette échelle pourrait être systématiquement utilisée dans nos comptes rendus, ce qui permettrait de satisfaire aux recommandations de la SFED. Une étude récente [2] rapporte l'absence de renseignement sur la qualité de la préparation dans 13,9 % des comptes rendus sur programme informatique standardisé.

- Le deuxième critère de qualité requis était un temps de retrait minimal de 6 minutes, généralement admis actuellement.
- Enfin, les éléments de diagnostic des polypes plans ou de petite taille sont rappelés avec, comme signes devant attirer l'attention : l'érythème, la pâleur focale, la disparition de la microvascularisation normale ou l'irrégularité muqueuse. La description du pit-pattern analysable en chromoendoscopie et en système FICE est également rappelée ainsi que l'aspect de la vascularisation en FICE. Les correspondances entre aspect endoscopique et type histologique sont décrites mais la performance pour la prédiction du type histologique est ici décevante et ne permet pas de proposer d'exérèse sélective.

Comme cela a déjà été démontré avec le NBI [3], l'apprentissage de la reconnaissance des lésions planes (favorisé par le système FICE ou la chromoendoscopie) devrait nous permettre d'améliorer ce triste chiffre de 10 à 15 % de lésions manquées en coloscopie.

### ► Références

- [1] J Pohl, et al. Computed virtual chromoendoscopy versus standard colonoscopy with targeted indigocarmine chromoscopy: a randomised multicentre trial. *Gut* 2009;58:73-8.
- [2] Lieberman DA, et al. Assessment of the quality of colonoscopy reports: results from a multicenter consortium. *Gastrointest Endosc* 2009;69(suppl3):645-53.
- [3] Adler A, et al. A prospective randomised study on narrow-band imaging versus conventional colonoscopy for adenoma detection: does narrow-band imaging induce a learning effect? *Gut* 2008;57(1): 59-64.

## Dépistage des adénomes avancés : colographie virtuelle ou coloscopie ?

René Lambert (Lyon)

Le cancer colorectal est un problème important de Santé publique, ce qui justifie une diffusion des techniques de prévention par la détection précoce. La mode est aux études permettant de comparer l'efficacité de différents procédés, tout en admettant le rôle prioritaire de la coloscopie qui permet, à la fois, une détection efficace et le traitement des précurseurs du cancer. Une équipe allemande de radiologie du Centre Universitaire de Munich vient de publier une étude de ce type dans Gut [1].

**Matériel et méthodes :** L'étude a concerné 307 personnes adultes d'âge moyen 60 ans, asymptomatiques ayant bénéficié, le même jour, d'une colographie virtuelle par CT scan et d'une coloscopie, ainsi que d'une recherche du sang occulte fécal par méthode Guaiac (g-FOBT) et par méthode immunologique (i-FOBT). Le but de l'étude était la détection des adénomes « avancés », c'est-à-dire des adénomes ayant :

- a) soit au moins 10 mm de diamètre ;
- b) soit un caractère vilieux sur 25 % de la section histologique ;
- c) soit une dysplasie de haut grade.

L'examen radiologique a été réalisé avec un CT scan (Siemens Somatom, 64 détecteurs) et une technique permettant une basse irradiation à 3,2 mSv (milliSievert) pour les effets biologiques. Chez ces 307 personnes, la coloscopie a été utilisée

comme méthode de référence. L'intérêt de la sigmoïdoscopie a aussi été évalué, et ses résultats définis par les lésions détectées en coloscopie dans le rectum et le sigmoïde.

**Résultats :** En coloscopie, 521 « polypes » ont été détectés, réséqués et analysés. Il y avait 290 polypes non adénomateux et 221 polypes adénomateux dont 66 adénomes avancés.

La sensibilité des différentes méthodes employées pour la détection des adénomes avancés a été évaluée à :

- 100 % pour la coloscopie (méthode de référence) ;
- 96,7 % pour la colographie virtuelle ;
- 83,3 % pour la sigmoïdoscopie ;
- 32 % pour le i-FOBT ;
- 20 % pour le g-FOBT.

Les auteurs concluent que la colographie virtuelle est une méthode de dépistage d'efficacité comparable à la coloscopie pour les lésions ayant plus de 5 mm de diamètre.

**Commentaires :** Cette étude appelle plusieurs remarques :

- a) Il ne faut pas accorder de crédit aux données de la sigmoïdoscopie qui est, ici, un examen virtuel d'efficacité calculé seulement sur le côlon distal et qui ne tient pas compte du degré de

pénétration variable dans le côlon descendant jusqu'à l'angle gauche. De même, la coloscopie est prise comme méthode de référence (100 % de sensibilité) alors que le pourcentage de faux-négatifs n'est pas négligeable ;

- b) Dans cette étude, la coloscopie suit immédiatement la colographie virtuelle alors qu'en pratique, les deux examens sont rarement consécutifs et qu'il faut faire 2 fois la préparation intestinale ;
- c) La colographie virtuelle ne permet ni la biopsie, ni le traitement des anomalies détectées. Plus de la moitié de celles-ci ne sont pas adénomateuses et devront être réexaminées en coloscopie ;
- d) Surtout, le seul critère retenu pour classer les lésions avant le contrôle endoscopique est la taille ; la détection de lésions non polypoides n'est pas prise en compte par la colographie virtuelle alors que certaines de ces lésions sont petites et très évolutives ;
- e) Retenons enfin la faible efficacité de la recherche du sang occulte fécal dans la détection des adénomes « avancés ».

### ► Référence

[1] Graser A, Stieber P, Nagel D, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. Gut 2009;58: 241-8.



## Activité physique et risque de cancer du côlon : une relation inverse qui se confirme !

Pascal Artru (Lyon)

Les facteurs de risque environnementaux sont majeurs dans le cancer colorectal, un contexte familial n'étant retrouvé que dans 20 % des cas. L'association inverse entre risque de survenue d'un

cancer du côlon et activité physique est connue depuis longtemps mais son importance apparaît variable selon les études. Une équipe américaine vient de publier une vaste méta-analyse sur ce sujet [1].

**Patients et méthodes :** Toutes les études cas-témoins ou de cohorte publiées en langue anglaise jusqu'en 2008 et indexées sur Pubmed ont été prises en compte, les mots-clés de recherche étant :

activité physique, exercice et cancer du côlon. Un score de qualité a été affecté à chaque étude disponible.

**Résultats :** Sur 507 études recensées, 52 furent incluses dans la méta-analyse dont 24 études cas-contrôles et 28 études de cohorte. Le risque de cancer du côlon était abaissé de 24 % chez les sujets les plus actifs comparativement aux moins actifs (Risque relatif : RR 0,76 ; IC95 : 0,72-0,81). Ce résultat n'était pas modifié par la pondération selon le score de qualité des études et apparaissait convergent dans

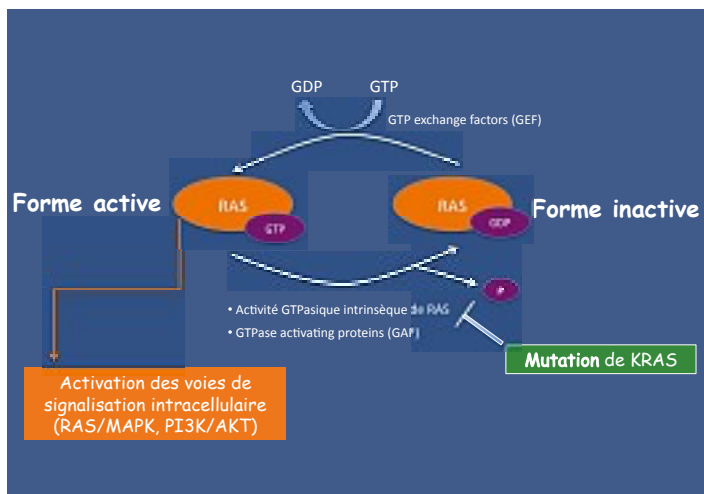
les deux sexes avec, chez les hommes, un RR de 0,76 ; IC95 : 0,71-0,82) et, chez les femmes, un RR de 0,79 ; IC95 : 0,71-0,88). Le risque ne variait guère des études cas-témoins (RR 0,69 ; IC95 : 0,65-0,74) aux études de cohorte (RR 0,83 ; IC95 : 0,78-0,88). Il n'était également pas affecté par la date de la publication (avant 1993, avant 1999 ou après 1999). Enfin, l'activité physique était aussi bénéfique qu'elle fut liée au travail ou aux loisirs.

**Conclusion :** Une réduction du risque de survenue d'un cancer colique de 24 % est

permise par une activité physique régulière. Compte tenu des bénéfices obtenus également en matière de prévention des maladies cardiovasculaires, voici qui devrait encourager nos patients (et nous-mêmes !) à (re)trouver le goût de l'effort physique...

#### ► Référence

[1] Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, et al. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100:611-6.



## RASAL1 : gène suppresseur de tumeurs colorectales ?

Astrid Lièvre (Paris)

**Contexte :** Physiologiquement, les protéines RAS jouent un rôle « d'interrupteur » au sein des voies de signalisation, et oscillent entre deux états :

- un état actif où elles sont liées au GTP, ce qui permet transitoirement l'interaction de RAS avec d'autres molécules intracellulaires effectrices et ainsi l'activation de différentes voies de signalisation (RAS/MAPK, PI3K/AKT) ;
- un état inactif où elles sont liées au GDP [1].

L'activation des protéines RAS survient ainsi lors du remplacement du GDP par le GTP et, inversement, leur inactivation est provoquée par l'hydrolyse du GTP en GDP par des protéines de régulation telles que les GAP (*GTPase-activating proteins*), mais aussi par l'activité GTPase intrinsèque de la protéine RAS elle-même.

À l'état pathologique, la voie RAS/MAPKinase est activée dans un certain nombre de tumeurs dont les tumeurs colorectales où une mutation du gène *KRAS*, responsable d'une activation de la

protéine RAS via l'inhibition de son activité GTPase intrinsèque, est présente dans 35 à 40 % des cas.

Le rôle des gènes des GAP de *KRAS*, notamment en l'absence de mutation de son gène, reste cependant mal connu, et un travail japonais ici rapporté a tenté de le préciser [2].

**Matériel et méthodes :** L'expression de l'ARNm de 12 gènes ayant une fonction de GAP dans 18 lignées cellulaires de cancer colorectal (CCR) a été analysée. Le statut mutationnel de *KRAS* et de *BRAF* était également déterminé.

**Résultats :** Seule l'expression de *RASAL1* était diminuée dans les lignées de CCR, avec une différence significative de l'expression en fonction du statut de *KRAS/BRAF*, les lignées non mutées ayant une expression de *RASAL1* significativement diminuée par rapport aux lignées mutées. Par ailleurs, la forme activée liée au GTP de RAS était diminuée dans des cellules HeLa transfectées avec *RASAL1*,

confirmant ainsi la fonction de GAP de cette protéine dont l'action d'inactivation de RAS n'était retrouvée que dans les lignées cellulaires de CCR sans mutation de *KRAS* chez lesquelles la voie des MAPK était clairement inhibée (diminution de la forme phosphorylée de MEK et ERK), ainsi que la croissance cellulaire. À l'inverse, dans les 3 lignées non mutées *KRAS* mais avec perte d'expression protéique de *RASAL1*, RAS était activé, de même que la voie des MAPK en aval. Les auteurs ont montré que la perte d'expression protéique de *RASAL1* était liée à une inactivation transcriptionnelle par hyperméthylation du gène.

Les auteurs ont également analysé l'expression protéique de *RASAL1* par immunohistochimie dans une série de 42 adénomes colorectaux de petite taille (< 10 mm), 46 de grande taille (> 10 mm) et 64 adénocarcinomes colorectaux au niveau desquels ils ont observé une diminution progressive de l'expression de *RASAL1* au cours de la carcinogénèse

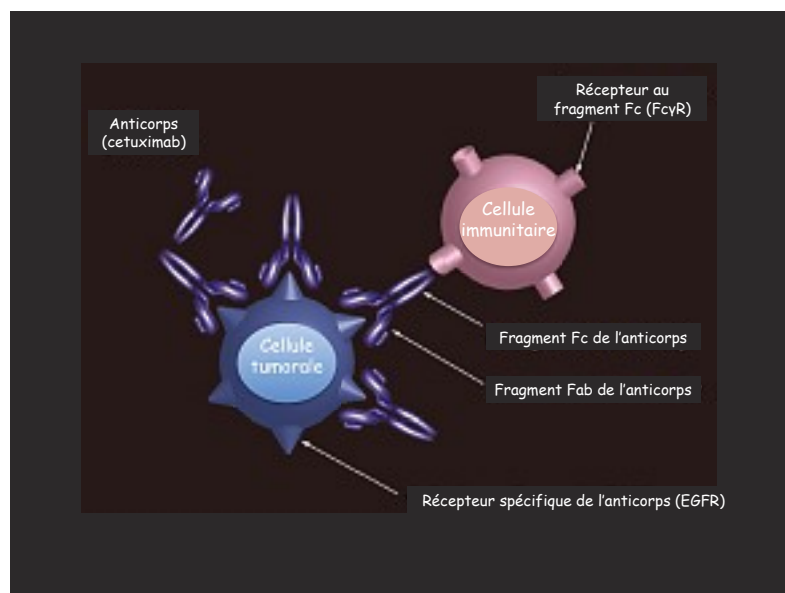
(perte d'expression de la protéine dans 0 %, 17 % et 47 % des adénomes de petite taille, de grande taille et les adénocarcinomes respectivement). L'expression de *RASAL1* était positivement corrélée à la présence d'une mutation de *KRAS*.

En conclusion, la protéine *RASAL1* aurait donc un rôle suppresseur de tumeur

colorectale qui pourrait être inhibée de façon épigénétique par hyperméthylation des îlots CpG du gène. Ce rôle suppresseur de tumeur ne pourrait s'exercer qu'en l'absence de mutation du gène *KRAS*, ce qui apparaît logique compte tenu du rôle prédominant de cette altération génétique dans l'activation de la voie RAS/MAK.

#### ► Références

- [1] Bos JL, Rehmann H, Wittinghofer A. GEFs and GAPs: critical elements in the control of small G proteins. *Cell* 2007;129:865-77.
- [2] Ohta M, Seto M, Ijichi H, et al. Decreased expression of the RAS-GTPase activating protein *RASAL1* is associated with colorectal tumor progression. *Gastroenterology* 2009;136:206-16.



## Impact pronostique des polymorphismes de *FcγRIIa* et *FcγRIIIa* chez les patients traités par Cetuximab pour un cancer colorectal métastatique

Astrid Lièvre (Paris)

Outre son action principale d'inhibition de l'activation du récepteur de l'EGF, le Cetuximab possède une activité antitumorale indirecte par l'intermédiaire du recrutement de cellules immunitaires cytotoxiques (lymphocytes Natural Killer ou macrophages) qui possèdent, à leur surface, des récepteurs de la fraction Fc des anticorps de type IgG1 [1]. Même si le rôle exact de ce phénomène, appelé ADCC (Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity), dans l'action antitumorale du Cetuximab n'est actuellement pas connu, son existence a donné l'idée aux auteurs de cette étude française d'étudier les polymorphismes des gènes *FcγRIIa* et *FcγRIIIa* (codant pour deux récepteurs de la portion Fc des immunoglobulines) comme facteurs prédictifs potentiels de réponse au Cetuximab [2]. En effet, il a été démontré que l'importance de l'ADCC pouvait être

influencée par les polymorphismes *FcγRIIa*-H131R et *FcγRIIIa*-V158F dans les lymphomes folliculaires et le cancer du sein métastatique traités par Rituximab et Trastuzumab respectivement et par leur capacité à moduler l'affinité des IgG pour leurs récepteurs, les allèles *FcγRIIa*-131H et *FcγRIIIa*-158V ayant une affinité plus importante que les autres allèles [3].

**Matériel et méthodes :** Dans cette étude, les polymorphismes *FcγRIIa*-H131R et *FcγRIIIa*-V158F, ainsi que le statut mutationnel du gène *KRAS*, ont été respectivement analysés au niveau de l'ADN germinale (extrait du tissu colique normal) et de l'ADN extrait du tissu colique tumoral chez 69 patients traités par Cetuximab et Irinotécan pour un cancer colorectal métastatique résistant à l'Irinotécan.

**Résultats :** La présence d'une mutation du gène *KRAS* (39 % des cas) était associée,

comme prévu, à l'absence de réponse au Cetuximab (4 % vs 27 % ;  $p = 0,021$ ) et à une survie sans progression moins longue (3 mois vs 5,3 mois ;  $p = 0,021$ ).

Alors qu'il n'existait pas de corrélation entre le polymorphisme *FcγRIIa*-H131R et la réponse au Cetuximab ainsi que la survie sans progression, il était, en revanche, observé une survie sans progression plus longue chez les patients homozygotes *FcγRIIIa*-158V/V (6,9 mois vs 3,2 mois ;  $p = 0,047$ ). L'analyse combinée des 2 polymorphismes montre que les patients homozygotes *FcγRIIa*-131H/H et *FcγRIIIa*-158V/V (32 % des patients) ont une survie sans progression et une survie globale significativement meilleures que les patients porteurs des allèles 131R et 158F (5,5 mois vs 3 mois ;  $p = 0,005$  et 21 mois vs 9,8 mois ;  $p = 0,032$  respectivement), y compris chez les patients sans mutation

de *KRAS* (9,6 mois vs 4,6 mois ;  $p = 0,015$  et médiane non atteinte vs 9,8 mois ;  $p = 0,027$  respectivement).

En analyse multivariée, seuls les polymorphismes des *FcγR* et le statut de *KRAS* étaient des facteurs pronostiques indépendants, les patients mutés *KRAS* et ceux porteurs des allèles 131R et 158F ayant un risque de progression tumorale significativement plus important (Hazard Ratio de 3 et 2,8 respectivement). Ceci a permis de distinguer 3 groupes pronostiques de patients en fonction de la présence ou non de ces facteurs (tableau 1).

**Au total, cette étude montre donc l'intérêt pronostique des polymorphismes des *FcγR*, indépendant du statut *KRAS*, chez les patients traités par Cetuximab pour un cancer colorectal métastatique, ce qui suggère un rôle non négligeable de l'ADCC dans l'effet antitumoral de cet anticorps anti-EGFR et incite à l'évaluation prospective de l'impact pronostique et prédictif de ces polymorphismes dans des essais randomisés avec bras contrôle sans Cetuximab.**

**Tableau 1. Survie sans progression en fonction des index pronostiques déterminés en fonction du statut *KRAS* et des polymorphismes *FcγRIIa-H131R* et *FcγRIIIa-V158F***

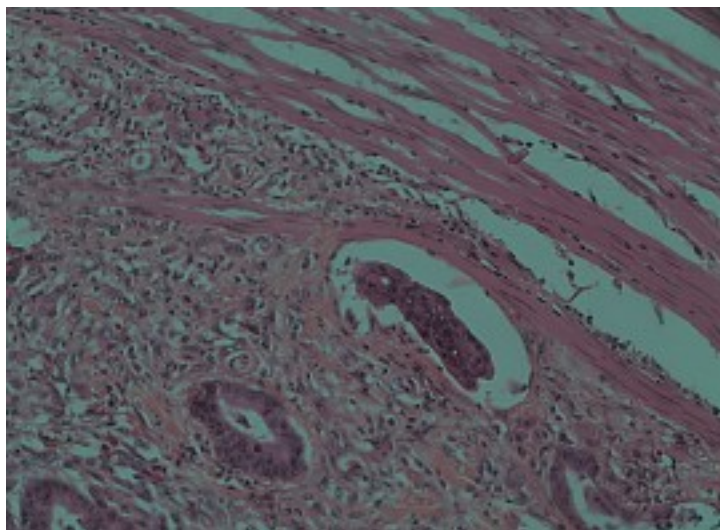
	<b>2 facteurs de bon pronostic</b>	<b>1 seul facteur de bon pronostic</b>	<b>Aucun facteur de bon pronostic</b>
Statut <i>KRAS</i> et Polymorphismes <i>FcγRIIa-H131R</i> et <i>FcγRIIIa-V158F</i>	<i>KRAS</i> sauvage et 131H/H et/ou 158V/V	· <i>KRAS</i> sauvage et 131R et 158F · <i>KRAS</i> muté et 131H/H et/ou 158V/V	<i>KRAS</i> muté et 131R et 158F
Survie sans progression (médiane)	9,6 mois	4,6 mois	2,8 mois

#### ► Références

- [1] Weiner GJ. Monoclonal antibody mechanisms of action in cancer. *Immunol Res* 2007;39:271-8.
- [2] Bibeau F, Lopez-Crapez E, Di Fiore F, et al. Impact of *Fc{gamma}RIIa-Fc{gamma}RIIIa* polymorphisms and *KRAS* mutations on the

clinical outcome of patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus irinotecan. *J Clin Oncol* 2009;27:1122-9.

[3] van Sorge NM, van der Pol WL, van der Winkel JG. *Fc{gamma}R* polymorphisms: Implications for function, disease susceptibility and immunotherapy. *Tissue Antigens* 2003;61:189-202.



## Cancer colique résécable à visée curative : la présence de cellules tumorales circulantes dans le sang de drainage veineux est-elle un facteur pronostique ?

Gérard Lledo (Lyon)

Plus de 20 % des cancers coliques (CC) qualifiés de « bon pronostic » sur les critères histopathologiques (stades I et II) présenteront une évolution métastatique métachrone notamment hépatique. La recherche de facteurs prédictifs d'une telle évolution serait donc d'une extrême importance dans cette population pour affiner les indications de traitement adjuvant. La diffusion secondaire hépatique pouvant s'opérer par voie portale, la présence de cellules tumorales circulantes (CTC) dans le sang de drainage veineux de la tumeur pourrait

logiquement constituer un facteur de risque d'évolution hépatique métachrone. Plus de 20 études publiées se sont intéressées à cette question et, à l'heure où la recherche de CTC est devenue plus facile, une synthèse de ces travaux, par le biais d'une méta-analyse, s'est imposée à une équipe londonienne dont nous rapportons les conclusions ici [1].

**Matériels et méthodes :** À partir de 22 études publiées sur ce thème durant les dix dernières années, 9 furent finalement retenues réunissant

646 patients opérés d'un CC à visée curative. Dix (10) furent rejetées car la technique de détection des CTC n'était pas de type PCR ; 2 autres furent exclues car reportées ultérieurement ; seules les versions les plus récentes furent incluses finalement dans la méta-analyse et, enfin, une étude ne fut pas retenue car le sang analysé ne provenait pas d'une veine de drainage direct de la tumeur. La méta-analyse fut par ailleurs réalisée selon les guidelines de la « *Cochrane Collaboration and the Quality of Reporting of Meta-analysis* ».

**Résultats :** Il fut noté une augmentation significative de l'incidence de CTC dans le groupe de patients avec invasion ganglionnaire (50 %) par rapport au groupe sans atteinte ganglionnaire (21 %) : Odds Ratio (OR) = 3,82 ; Intervalle de confiance (IC) = [2,49 - 5,94].

Une augmentation significative de l'incidence des métastases hépatiques métachrones fut constatée dans le groupe avec CTC par rapport au groupe sans CTC : 21 vs 8 % ; OR = 6,38 ; IC [2,67 - 15,25].

La survie sans progression fut meilleure en l'absence de CTC :

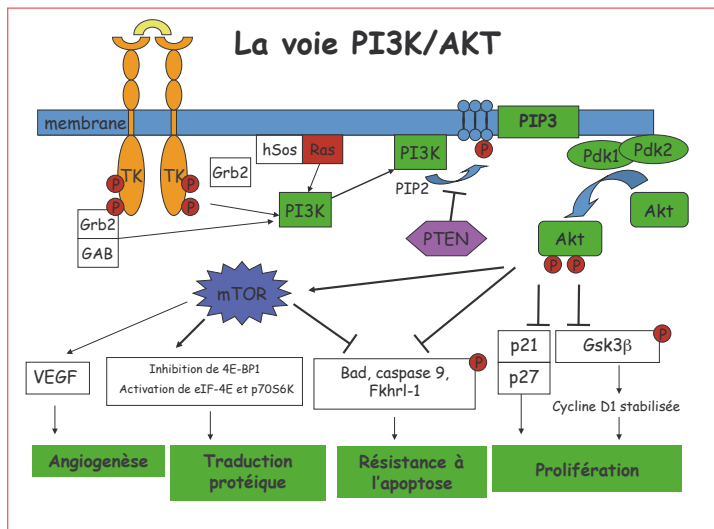
- à 1 an : Hazard Ratio (HR) = 0,04 ; IC [0-0,46] ;
- à 2 ans : HR = 0,05 ; IC [0,01 - 0,31] ;
- à 3 ans après résection : HR = 0,08 ; IC [0,02 - 0,34].

**Au total, à la lumière de cette méta-analyse, la présence de CTC dans le sang veineux de drainage d'un CC réséqué à visée curative constitue un facteur de risque significatif d'une évolution métastatique métachrone**

et pourrait guider l'indication d'un traitement adjuvant notamment pour les patients de stades II parmi lesquels seul un sous-groupe de sujets, toujours à déterminer précisément, pourrait en bénéficier.

► **Référence**

[1] Katsuno H, et al. Ann Surg Oncol 2008;15(11):3083-91.



## Cancérogenèse colorectale : la mutation PIK3CA est un facteur pronostique !

Gérard Lledo (Lyon)

L'activation de la voie AKT/PI3K joue un rôle déterminant dans le développement de nombreux cancers dont le cancer colorectal (CCR) en stimulant les signaux de prolifération cellulaire, d'inhibition de l'apoptose, et d'angiogenèse. Le gène PIK3CA code pour la sous-unité p110 alpha de PI3K et sa mutation active, de manière constitutionnelle, la voie AKT/PI3K. Retrouvée dans 10 à 30 % des CCR, son impact pronostique propre n'avait cependant jamais été établi dans cette pathologie. S. Ogino et al. se sont attachés à combler cette lacune par ce travail présenté dans le *Journal of Clinical Oncology* [1].

**Patients et méthodes :** À partir de deux cohortes indépendantes, 450 patients opérés d'un CCR de stades I à III et dont les échantillons tumoraux étaient disponibles, ont été inclus. Par des techniques de PCR et pyroséquençage, une recherche des mutations de PIK3CA (exons 9 et 20) et de KRAS (codons 12 et 13) et de BRAF

(codon 600) fut réalisée. Selon le modèle de Cox, les Hazard Ratio de mortalité globale et de mortalité liée au CCR furent calculés selon le statut mutationnel PIK3CA avec ajustement selon les caractéristiques des patients et divers paramètres tumoraux dont le statut MSS/MSI, les statuts mutationnels KRAS et BRAF, p53, le profil de méthylation.

**Résultats :** Une mutation du gène PIK3CA fut notée chez 82 patients, soit 18 % de l'effectif.

- En analyse univariée, il fut constaté chez les patients avec PIK3CA muté, comparativement aux patients non mutés, une augmentation de la mortalité liée au cancer (HR = 1,64 ; 95 % CI, 0,95 à 2,86) qui, cependant, n'atteignait pas la significativité statistique.
- Cette surmortalité spécifique devenait statistiquement significative en analyse multivariée après ajustement pour les autres facteurs de risques

connus de récurrence tumorale (HR = 2,23 ; 95 % CI, 1,21 à 4,11).

- Les effets de la mutation PIK3CA sur la survie spécifique paraissaient cependant différer en fonction du statut mutationnel de KRAS. Chez les patients avec KRAS sauvage, il était bien observé une augmentation de la mortalité spécifique (HR = 3,80 ; 95 % CI, 1,56 à 9,27). En revanche, en cas de mutation KRAS, la mutation PIK3CA n'induisait pas de surmortalité spécifique (HR = 1,25 ; 95 % CI, 0,52 à 2,96).
- À l'inverse, les effets de la mutation PIK3CA sur la survie spécifique n'apparaissaient pas modifiés significativement en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle, de l'année du diagnostic, de la localisation tumorale, du stade tumoral ou de sa différenciation, des mutations BRAF ou p53, du statut MSS/MSI ou encore du phénotype de méthylation.

Au total, il apparaît à la lecture de ce travail que la valeur pronostique péjorative de la mutation PIK3CA après résection curative d'un CCR est robuste et indépendante des autres facteurs de risque connus de récurrence, à l'exception cepen-

dant du statut KRAS muté qui atténue l'impact pronostique de cette mutation. La valeur prédictive de la mutation PIK3CA quant à l'utilisation des inhibiteurs de la voie PI3K/AKT et des inhibiteurs d'EGFR, doit maintenant être éva-

luée rétrospectivement, puis prendre rapidement sa place dans des études prospectives.

#### ► Référence

[1] Ogino S, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:1477-84.

## Mutation du gène PIK3CA : un facteur de non-réponse aux anti-EGFR

Gérard Lledo (Lyon)

**L**es anticorps inhibant le récepteur à l'EGF constituent une classe thérapeutique majeure dans la prise en charge du cancer colorectal (CCR) métastatique et d'autres néoplasies.

Cependant, ils ne paraissent actifs que chez une minorité de patients, ce qui a entraîné une recherche active des mécanismes de résistance. Le plus important est représenté par la mutation du gène KRAS qui, activant constitutionnellement la voie d'aval, rend inopérant le blocage du récepteur en amont. Ce mécanisme de résistance, validé sur de grandes cohortes prospectives, a finalement abouti à restreindre l'utilisation légitime des inhibiteurs d'EGFR, en cas de CCR, aux patients présentant un statut KRAS sauvage. Cependant, la mutation de KRAS, qui concerne environ 30 à 35 % des cas de CCR, ne peut rendre compte de l'ensemble des résistances à ces molécules qui pourraient dépasser 75 % des patients porteurs d'un CCR.

Une recherche de mutation aux autres niveaux des voies de signalisation issues du récepteur à l'EGF apparaissait donc logique, et a déjà abouti à découvrir que la mutation de BRAF (immédiatement en aval de KRAS) correspondait aussi à un facteur de résistance aux inhibiteurs d'EGFR concernant environ 6 % des patients porteurs d'un CCR.

L'exploration de la voie parallèle PI3K/AKT permettant également la transcription du signal EGFR s'imposait aussi à la recherche des facteurs de résistance manquant pour rendre compte de l'ensemble des cas de CCR insensibles aux inhibiteurs d'EGFR. Dans cet esprit, les auteurs du travail ici rapporté [1] ont recherché la valeur prédictive de la mutation du gène PIK3CA, retrouvée dans environ 20 % des cas de CCR et qui, codant pour la sous-unité  $\alpha$  de PI3K, induit une activation de la voie PI3K/AKT indépendante du récepteur à l'EGF.

**Matériel et méthodes :** Cent dix (110) patients porteurs d'un CCR métastatique, et issus de deux centres (italien et suisse), furent inclus et évalués après un traitement par AC anti-EGFR. Ceux-ci étaient administrés, le plus souvent, après échec de deux lignes de chimiothérapie habituelles, soit en monothérapie, soit en association à la chimiothérapie. La recherche des mutations de KRAS, de PTEN et de PIK3CA (exons 9 et 20) était systématiquement réalisée.

**Résultats :** Une mutation de PIK3CA et de KRAS fut observée respectivement dans 13,6 % et 29,0 % des cas. La mutation de PIK3CA était systématiquement associée à une résistance aux AC anti-EGFR puisqu'aucun des patients concernés, évalués selon les critères RECIST,

ne présenta de réponse objective à ces drogues (en analyse univariée :  $p = 0,038$ ). En analyse bivariée, les mutations de PIK3CA et de KRAS étaient significativement associées à l'absence de réponse au traitement ( $p = 0,0234$  et  $0,0125$ , respectivement). Enfin, en analyse multivariée, un effet indépendant des mutations de PIK3C, de KRAS et de l'expression de PTEN fut confirmé ( $p = 0,0337$ ;  $0,0029$ ; et  $0,0012$ , respectivement). D'autre part, sur le plan pronostique, la mutation de PIK3CA se soldait par une détérioration de la survie sans progression ( $p = 0,035$ ).

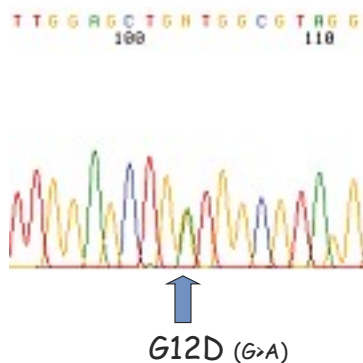
**Au total, bien que ces données rétrospectives aient porté sur un effectif limité, il apparaît, en bonne corrélation avec les bases fondamentales, que la mutation de PIK3CA soit un facteur de résistance indépendant aux AC anti-EGFR. Sa recherche, après confirmation de sa valeur prédictive négative sur de larges séries prospectives, devrait donc venir enrichir notre arsenal pharmacogénomique à côté des mutations de KRAS et de BRAF permettant de dépister ainsi, au total, plus de 70 % des patients résistants aux anti-EGFR.**

#### ► Référence

[1] Sartore-Bianchi A, et al. *Cancer Res* 2009;69:1851-47.



## Mutation du codon 12 du gène KRAS



## Bonne concordance du statut mutationnel de KRAS entre tumeur primitive colorectale et métastases : intérêt pour la pratique clinique

Astrid Lièvre (Paris)

La détermination du statut mutationnel du gène *KRAS* est désormais devenue une étape incontournable avant la mise en route d'un traitement par anticorps anti-EGFR pour cancer colorectal métastatique (CCRm), depuis que la présence d'une mutation tumorale de *KRAS* a été démontrée dans quasiment toutes les études rétro et prospectives comme un facteur prédictif de résistance au Cetuximab et au Panitumumab, associé à l'absence de bénéfice en termes de survie [1-4]. Dans ces études, le statut mutationnel de *KRAS* a été déterminé dans la grande majorité des cas à partir de l'ADN extrait de la tumeur primitive. Cependant, le tissu tumoral colorectal primitif n'est pas toujours disponible, notamment chez les patients ayant des métastases synchrones et une tumeur non symptomatique ne relevant pas d'une résection chirurgicale. La démonstration d'une concordance des statuts *KRAS* du primitif et des métastases revêt donc une grande importance pratique. Voilà quel était le but de l'étude que nous résumons ici [5].

**Matériel et méthodes :** Les mutations habituelles au niveau de l'exon 2 du gène de *KRAS* ont été recherchées à partir de 99 patients porteurs d'un CCRm, et pour lesquels les tissus primitif et secondaire étaient disponibles. Les métastases étaient : hépatiques dans 80 cas ; pulmonaires dans 7 cas ; péritonéales dans 5 cas ; et autres dans 7 cas (ganglionnaires, osseuses, ovariennes ou récidives locales).

**Résultats :** Une mutation de *KRAS* était présente pour 38 tumeurs primitives et 36 métastases avec une concordance entre tumeur primitive et métastases de 96 %. Tous les patients sans mutation de *KRAS* au niveau du primitif, à l'exception d'un, n'avaient pas non plus de mutation au niveau du site métastatique. À l'inverse, 3 patients avec tumeur primitive mutée n'avaient pas de mutation au niveau du site métastatique (hépatique).

**Au total, ces données qui viennent confirmer celles d'autres séries à moindres effectifs [6,7], démontrent qu'il existe une grande concordance du statut mutationnel de *KRAS* entre tumeur primitive colorectale et métastases chez un même patient, ce qui, en pratique clinique, autorise donc la réalisation de biopsies de métastases (lorsqu'elles sont plus accessibles que la tumeur colorectale) pour la détermination du statut de *KRAS* avant mise en route d'un traitement par anticorps anti-EGFR. Il faut cependant mentionner que des biopsies de la tumeur colorectale, à condition qu'elles soient nombreuses, peuvent également permettre d'avoir un matériel tumoral suffisant pour l'extraction d'ADN nécessaire à la détermination du statut de *KRAS*.**

### ► Références

[1] Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab

efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.

[2] Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2008.

[3] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.

[4] Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. *KRAS* mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.

[5] Santini D, Loupakis F, Vincenzi B, et al. High concordance of *KRAS* status between primary colorectal tumors and related metastatic sites: implications for clinical practice. *Oncologist* 2008;13:1270-5.

[6] Artale S, Sartore-Bianchi A, Veronese SM, et al. Mutations of *KRAS* and *BRAF* in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:4217-9.

[7] Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, et al. K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 2008;14:4830-5.



Henry T. Lynch

## De l'intérêt de chercher un syndrome de Lynch chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire sans mutation des gènes BRCA1 ou BRCA2

Sylviane Olschwang (Marseille)

À l'occasion de l'article « Consideration of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in BRCA mutation-negative familial ovarian cancers » récemment publié [1], les données récentes sur le risque de cancer de l'ovaire lié au syndrome de Lynch sont rappelées et interprétées.

**Matériels et résultats :** L'étude ici analysée [1] porte sur une série rétrospective de 77 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, ayant une proche parente également atteinte. L'analyse constitutionnelle des gènes BRCA1 et BRCA2 n'ayant identifié aucune altération, les auteurs ont cherché à connaître le degré d'implication des gènes MSH2, MLH1 et MSH6. Deux mutations ont été trouvées sur le gène MSH2, chez deux patientes atteintes respectivement de 37 et 39 ans, sans autre localisation tumorale, en particulier du spectre étroit du syndrome de Lynch (2,6 %). L'environnement familial répondait aux critères stricts d'Amsterdam II pour la seconde patiente. Aucune étude n'a été réalisée sur les tumeurs à la recherche d'un phénotype MSI.

Si les critères d'Amsterdam étaient élargis incluant les cancers de l'ovaire, 15 patientes sur 77 (19,5 %) auraient satisfait dont une avec présence d'une mutation délétère caractéristique de cette pathologie. Les auteurs concluent donc à l'importance d'inclure l'ovaire dans le spectre d'expression des mutations responsables du syndrome de Lynch, et d'évoquer ce diagnostic en cas de suspicion de cancer de l'ovaire héréditaire sans mutation des gènes BRCA.

**Données récentes sur le risque de cancer de l'ovaire lié au syndrome de Lynch :** Trois études ont été menées sur d'importantes populations porteuses d'un syndrome de Lynch, afin d'évaluer la proportion de cancers non colorectaux aux États-Unis [2], au Danemark [3] et au Royaume-Uni [4]. Le cancer de l'ovaire apparaît le 3<sup>e</sup> par ordre de fréquence après le cancer endométrial et urothélial,

avec un risque cumulé de 6,7 %, un risque relatif de 3 à 4 fois celui de la population générale et une large prédominance chez les femmes de moins de 50 ans (70 %). Aucune corrélation phénotype-génotype statistiquement significative n'est rapportée. Ces études discutent l'opportunité de proposer un dépistage spécifique mais soulignent l'importance de mener des études prospectives avant tout changement des recommandations actuelles, qui n'incluent pas l'ovaire dans les organes à surveiller.

**Interprétation :** La fréquence et la gravité du cancer de l'ovaire justifient que la communauté médicale s'interroge sur l'identification des situations de risque augmenté d'une part, et sur l'opportunité d'un dépistage systématique d'autre part.

Les situations de risque augmenté concernent deux aspects de signification très différente :

- l'augmentation du risque relatif peut justifier l'utilisation de cet événement comme marqueur d'une prédisposition particulière, d'origine génétique ou pas ;
- celle du risque absolu peut, quant à elle, justifier des recommandations de dépistage.

Il est généralement admis qu'une augmentation du risque relatif à moins de 5 fois le risque de la population générale ne confère pas à l'événement une bonne valeur prédictive. De même, un risque cumulé inférieur à 10 % ne constitue pas une bonne indication de dépistage systématique. Les études sur le syndrome de Lynch s'accordent toutes pour conclure que le risque relatif de cancer de l'ovaire est faible à modéré et ne peut donc être inclus dans les critères cliniques minimum définissant le syndrome. Cette localisation, au même titre que les localisations gastrique et biliaire, définit le spectre large du syndrome de Lynch, alors que le côlon-rectum, l'endomètre, l'intestin grêle et

l'urothélium constituent, du fait des risques relatifs élevés, le spectre étroit. Le travail de South et coll. renforce cette conclusion, la probabilité d'identifier une mutation constitutionnelle responsable d'un syndrome de Lynch en cas de cancer de l'ovaire avec antécédent familial du spectre large étant de 2,6 %, et n'augmentant pas de manière importante en cas d'antécédent familial du spectre étroit.

**En conclusion, au vu de ces observations, il n'apparaît pas opportun de proposer une modification des critères actuels d'identification du syndrome de Lynch [5]. La valeur ajoutée d'une recherche de phénotype MSI dans les cellules tumorales serait, en revanche, très intéressante à évaluer.**

### ► Références

- [1] South SA, Vance H, Farrell C, DiCioccio RA, Fahey C, Piver MS, Rodabaugh KJ. Consideration of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in BRCA mutation-negative familial ovarian cancers. *Cancer* 2009;115:324-33.
- [2] Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, Myrthøj T, Sunde L, Wijnen JT, Lynch HT. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123:444-9.
- [3] Boilesen AE, Bisgaard ML, Bernstein I. Risk of gynecologic cancers in Danish hereditary non-polyposis colorectal cancer families. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:1129-35.
- [4] Geary J, Sasieni P, Houlston R, Izatt L, Eeles R, Payne SJ, Fisher S, Hodgson SV. Gene-related cancer spectrum in families with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Fam Cancer* 2008;7:163-72.
- [5] Olschwang S, Bonaiti C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, Laurent-Puig P, Lecuru F, Millat B, Sobol H, Thomas G, Eisinger F. Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas. *Bull Cancer* 2004;91:303-15.

## Adénocarcinome colique : quel impact pronostique de la localisation tumorale ?

Jérôme Desramé (Lyon)

Les tumeurs du côlon droit (cæcum, côlon ascendant, 2/3 proximal du côlon transverse) et gauche (1/3 distal du côlon transverse, côlon descendant et sigmoïde) sont dotées d'une origine embryologique et d'une vascularisation différente.

Plusieurs études ont montré une augmentation récente de l'incidence des tumeurs coliques droites. En revanche, l'impact de la localisation tumorale sur le pronostic reste mal connu. À partir de l'étude de 77 978 cas d'adénocarcinomes coliques recensés dans le registre SEER, entre 1998 et 2002, l'équipe du Johns Hopkins Hospital de Baltimore a tenté de répondre à cette question [1].

Dans cette population, les tumeurs coliques droites étaient plus fréquentes que les tumeurs coliques gauches (57,1 % vs 42,9 % ;  $p < 0,001$ ), survenaient chez des patients en moyenne plus âgés (73 ans vs 69 ans ;  $p < 0,001$ ), et avaient un moins

bon pronostic, avec une survie médiane de 78 mois vs 89 mois pour les tumeurs coliques gauches ( $p < 0,001$ ). Les principales caractéristiques tumorales en fonction de la localisation sont rapportées dans le tableau 1.

Après ajustement sur les principales variables pronostiques, la probabilité de survie des patients avec une tumeur colique droite était inférieure, à 5 ans (56,3 % vs 59,7 % ;  $p < 0,001$ ), 10 ans (37,8 % vs 41,9 % ;  $p < 0,001$ ), et 15 ans (24,5 % vs 29,5 %), avec un risque de décès augmenté de 5 % (HR = 1,04 ; IC 95 % : 1,02-1,07 ;  $p < 0,01$ ). Cependant, cet impact pronostique de la localisation tumorale n'était pas retrouvé dans une analyse de sous-groupe, chez les femmes, pour les tumeurs de stade 1 et les tumeurs bénéficiant d'une histologie de type bien différencié. Enfin, les tumeurs coliques droites de

stade 2 avaient un meilleur pronostic que les tumeurs coliques gauches de même stade (HR : 0,91 ;  $p < 0,001$ ).

**Commentaire :** La force de cette étude rétrospective repose avant tout sur le nombre de patients inclus. Cependant, elle ne prend pas en compte trois facteurs pronostiques :

- la présence d'emboles vasculaires et d'engainement périnerveux ;
- le taux de l'ACE préopératoire ;
- et surtout l'administration d'un traitement adjuvant.

Par ailleurs, elle n'apporte pas d'éléments susceptibles d'expliquer la différence observée en termes de pronostic. Serait-elle liée :

- à une différence d'exposition en termes de carcinogènes entre la muqueuse du côlon droit et gauche via les variations du contenu luminal colique au cours de sa progression ?
- aux différences observées en termes d'altérations géniques au cours du processus de carcinogénèse entre le côlon droit et le côlon gauche, possiblement liées à l'origine embryologique différente de ces deux segments coliques ?
- Seraient-elles dépistées plus tardivement car moins symptomatiques à stade égal ?

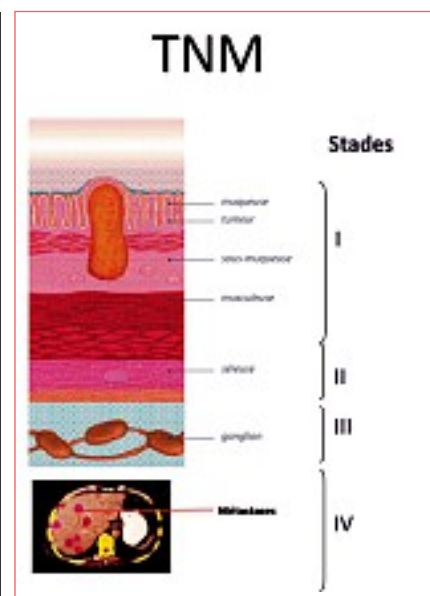
Le dernier point à souligner est « l'exception » des tumeurs de stade 2 dans cette étude : on sait que les tumeurs avec un phénotype « MSI » ont un meilleur pronostic, et sont plus fréquentes au niveau du côlon droit ; cela explique-t-il cette « exception » ?

### ► Référence

[1] Meguid RA, et al. Ann Surg Oncol 2008;15:2388.

Tableau 1. Caractéristiques tumorales en fonction de la localisation

	Tumeurs coliques droites	Tumeurs coliques gauches	
Stade 1 (AJCC) (%)	18,2	25,9	$p < 0,001$
Stade 2 (AJCC) (%)	40,2	34,3	$p < 0,001$
Stade 3 (AJCC) (%)	28,8	26,3	$p < 0,001$
Stade 4 (AJCC) (%)	12,8	13,5	$p < 0,001$
Tumeur peu ou pas différenciée (%)	24,5	13,5	$p < 0,001$
Nombre de ganglions examinés (médiane)	11	8	$p < 0,001$
Date moyenne du diagnostic	octobre 1995	juin 1995	$p < 0,001$



## Pour une révision urgente de la classification TNM dans le cancer colorectal métastatique (CCRm)

Jérôme Desramé (Lyon)

Actuellement, la classification utilisée pour les tumeurs colorectales est la 6<sup>e</sup> édition de l'*AJCC Cancer Staging Manual*. Pour l'extension à distance, elle distingue seulement les ganglions péri-tumoraux classés en N (No : absence d'envahissement ganglionnaire, N1 : 1 à 3 ganglions, N2 : plus de 3 ganglions) de toutes les autres localisations classées M1. Cette classification a une valeur pronostique. Cependant, les progrès obtenus depuis 10 ans dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique (CCRm), tant du point de vue médical que chirurgical, rendent indispensable un affinement de la catégorie « M1 » qui englobe des patients dont le pronostic est, en 2008, très différent. En effet, si la médiane de survie des patients avec un CCRm non résecable est d'environ 2 ans, avec un taux de survie à 5 ans inférieur à 5 %, la médiane de survie de ceux qui peuvent bénéficier d'une chirurgie curative est radicalement différente avec, notamment, des taux de survie d'environ 30 à 40 % à 5 ans en cas de métastases hépatiques isolées résecables. Ainsi, le pronostic de certains patients avec une métastase hépatique isolée résecable de classe I dans la classification française des métastases hépatiques est-il identique voire supérieur à celui de patients avec un envahissement ganglionnaire isolé ? Différentes possibilités de nouvelle classification à intérêt pronostique sont présentées dans un article du *Journal of Clinical Oncology* [1] que nous analysons ici.

### 1. Le « Grid Staging System »

Il s'agit d'une nouvelle classification pour les patients métastatiques intégrant au moins deux niveaux de stratification en fonction du site métastatique (localisation hépatique et/ou extra-hépatique) et des possibilités chirurgicales (résécabilité d'emblée, potentielle après réponse à la chimiothérapie, inenvisageable) (Tableau 1).

L'étude rétrospective d'une série taïwanaise de 288 patients avec un CCRm (Tableau 2) suggère que cette classification pourrait avoir un intérêt pronostique qui reste à confirmer par une étude prospective.

### 2. Des alternatives moins complexes ont été également proposées :

- Répartition des patients métastatiques en fonction d'une possibilité (stade IV) ou non (stade V) d'une chirurgie à visée curative ;

- Subdivision du stade IV en deux sous-groupes en fonction de l'existence ou non d'une possibilité de chirurgie à visée curative et, pour chacun de ces sous-groupes, répartition des patients en trois catégories en fonction de la localisation des métastases : a) hépatique, b) extra-hépatique, c) hépatique et extra-hépatique.

### 3. Commentaires :

L'intérêt de cet article est avant tout de mettre en lumière une problématique résultant d'un véritable changement de paradigme scientifique en termes de

Tableau 1. Grid Staging System

Bilan : TDM, IRM, TEP, biologie	Métastase(s) extra-hépatique(s)*		
	Aucune non résecable	Résécable	Initialement non résecable
Métastase(s) Hépatique(s)	NA		
Aucune	A1 (M1a)	A2 (M2a)	A3 (M3a)
Résécable	A4 (M4a)		
Initialement non résecable	B1 (M1b)	B2 (M2b)	B3 (M3b)
Non résecable	B4 (M4b)		
	C1 (M1c)	C2 (M2c)	C3 (M3c)
	C4 (M4c)		

\* résécabilité pour des métastases extra-hépatiques : poumon, adénopathies du pédicule hépatique, surrénale, rate

Tableau 2. Survie (%) à 2 et 3 ans de 288 patients avec CCRm en fonction de la classification dans le « Grid Staging System »

	A1 / A2	A3 / A4	B1/2 et C1/2	B3/4 et C 3/4
2 ans	75,7	58,1	35,4	17,7
3 ans	51,6	19,8	11,5	0,0

prise en charge du CCRm : en 2008, le CCRm ne doit plus être abordé comme une maladie incurable, et il est indispensable de disposer d'une nouvelle classification qui distingue les patients pour lesquels il existe une place potentielle pour la chirurgie, d'emblée ou après chimiothérapie.

Cependant, comme le soulignent les auteurs, le « Grid Staging System » qui

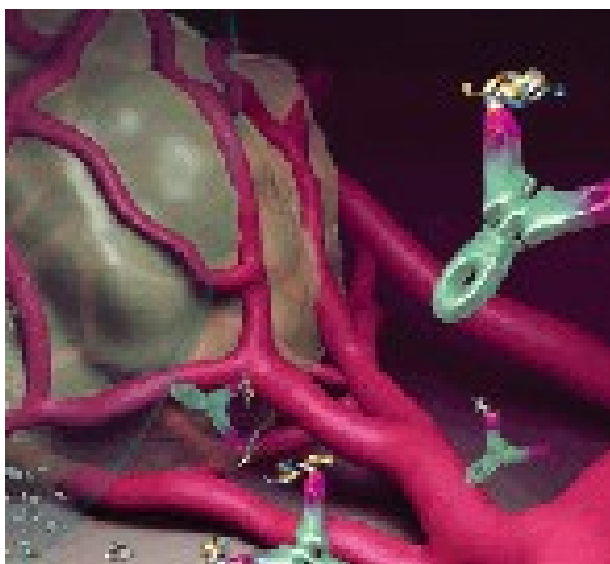
n'est applicable qu'aux patients avec des métastases hépatiques, semble plus adapté à la recherche clinique qu'à la pratique quotidienne en raison, notamment, de sa complexité.

En attendant la validation d'une nouvelle classification, le plus important est sans doute que chaque équipe intègre, d'ores et déjà, l'état d'esprit qui sous-tend ces recherches, à savoir une véritable

évaluation multidisciplinaire itérative des patients posant toujours, quoique sans acharnement, la question d'une résecabilité potentielle complète de l'ensemble de la maladie métastatique, seule capable de guérir les patients.

#### ► Référence

[1] Poston, et al. J Clin Oncol 2008.



## Le bevacizumab, après 65 ans aussi !

Pauline Afchain (Paris)

**A**ujourd'hui, deux tiers des diagnostics de cancers colorectaux métastatiques concernent des patients de plus de 65 ans. Kabbinar et al. confortent l'utilisation du bevacizumab dans cette population parfois ignorée des essais [1].

**Matériels et méthodes :** Les auteurs se sont livrés à une analyse poolée de 2 études contrôlées versus placebo :

- celle de la phase III d'Hurwitz et al. [2] qui validait la place du bevacizumab en première ligne en association avec l'irinotécan selon un schéma IFL ;
- et celle de la phase II randomisée de Kabbinar et al. qui testait FUFOL +/- bevacizumab [3].

Augmentant ainsi la puissance statistique, l'analyse de la balance bénéfice-risque de l'utilisation du bevacizumab dans cette tranche d'âge était possible.

**Résultats :** Quatre cent trente-neuf (439) patients d'au moins 65 ans ont été ainsi

rassemblés qui avaient reçu l'association chimiothérapie plus bevacizumab (n = 218) ou placebo (n = 221). Les données d'efficacité recueillies rétrospectivement en intention de traiter sont apparues, comme attendu, en faveur du bevacizumab pour les survies globale (19,3 vs 14,3 ; p = 006) et sans progression (9,2 vs 6,2 mois ; p < ,0001), et la réponse objective (34,4 % et 29 %, ns). Le bénéfice persistait pour le sous-groupe des patients de plus de 70 ans. Les effets secondaires ne se sont pas révélés significativement différents selon la tranche d'âge, même s'il existait un peu plus de perforations digestives, d'HTA ou d'anomalies de la cicatrisation dans le groupe bevacizumab.

**Au total, le bevacizumab peut donc être prescrit sans crainte de toxicité majeure, avec un bénéfice persistant après 65 ans. Cette analyse, bien qu'informatrice, a cependant ses limites puisque rétrospective, portant sur des données**

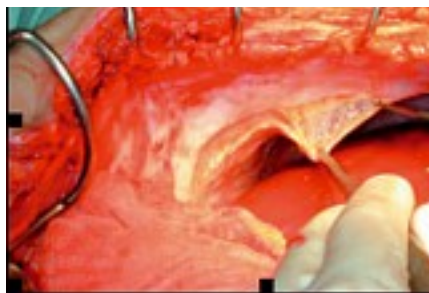
**déjà anciennes avec, qui plus est, des schémas de chimiothérapie caduques et toxiques. L'intérêt réel serait une analyse similaire chez des patients de plus de 75 ou 80 ans avec les schémas actuels de chimiothérapie.**

#### ► Références

[1] Kabbinar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. J Clin Oncol 2009;27:199-205.

[2] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-42.

[3] Kabbinar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:3697-705.



## La CHIP dans le CCR : des résultats méritant toute notre attention !

Gérard Lledo (Lyon) et Pascal Artru (Lyon)

**L**a carcinose péritonéale demeure une complication redoutable du cancer colorectal. La combinaison d'une chirurgie de cytoréduction péritonéale extensive et d'une CHIP (chimiohyperthermie intrapéritonéale) semble être la seule technique capable de procurer des survies prolongées mais cette technique délicate, réservée à des centres experts, souffre d'un manque de publications et d'essais randomisés. Une des équipes les plus actives dans ce domaine nous livre sa dernière série de patients, traités par chirurgie et CHIP avec oxaliplatine, en la comparant dans une étude cas-témoins à des patients identiques traités par CT seule [1].

**Patients et méthodes :** Les patients adressés pour CHIP à l'Institut Gustave Roussy entre 1998 et 2003 ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient : présence d'une maladie extra abdominale, âge supérieur à 66 ans, mauvais indice de performance ou maladie progressive après 2 à 3 mois de CT néoadjuvante. La chirurgie de cytoréduction péritonéale devait être complète, ne laissant pas de nodule de carcinose supérieur au millimètre. Durant la

chirurgie, le patient recevait une CT intraveineuse avec 5FU 400 mg/m<sup>2</sup> et Acide Folinique 20 mg/m<sup>2</sup> pour potentialiser l'activité de l'oxaliplatine administrée en CHIP à 460 mg/m<sup>2</sup> dans une solution de 2 litres/m<sup>2</sup> à la température de 43 °C et, ce, durant 30 minutes. Le groupe contrôle était composé de patients n'ayant pu avoir de CHIP pour des raisons de non accessibilité à la technique mais remplissant les mêmes critères de sélection que ceux traités par CHIP.

**Résultats :** Le groupe contrôle se composait de 48 patients dont 75 % avaient eu une laparotomie confirmant la carcinose. Les caractéristiques des patients étaient similaires à celles des patients traités par CHIP à l'exception d'un âge plus élevé et de tumeurs moins différenciées dans le groupe contrôle, caractéristiques ne ressortant toutefois pas en survie dans une analyse multivariée. Le nombre de lignes de chimiothérapie était comparable dans les deux groupes.

Le suivi médian fut de 95,7 mois dans le groupe contrôle et de 63 mois dans le groupe traité par CHIP. Dans ces deux

groupes, la survie globale à deux ans était respectivement de 65 % vs 81 %, à 5 ans elle était de 13 % versus 51 %. Les médianes de survie globale étaient de 23,9 mois versus 62,7 mois ( $p < 0,05$ ).

**Commentaires :** Bien que la survie du groupe contrôle apparaisse très correcte et comparable aux meilleures survies enregistrées actuellement dans des essais de phase III, elle est largement dépassée par celle des patients traités par CHIP avec 4 fois plus de survivants à 5 ans ! Malgré sa lourdeur et sa morbidité, les patients pouvant bénéficier d'une CHIP doivent donc absolument être adressés à un centre expert sous peine d'une perte de chance dramatique... Cependant, la sélection des patients doit être soigneuse et, éventuellement, réalisée en amont en coopération avec les centres experts.

### ► Référence

[1] Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27:681-5.



## Traitement néoadjuvant dans le cancer du rectum : définitivement oui !

Gérard Lledo (Lyon) et Pascal Artru (Lyon)

**C**ontexte : Si, aujourd'hui, le traitement néoadjuvant des cancers du rectum par radiochimiothérapie est accepté comme un standard en France, son intérêt demeure controversé dans certains centres. En effet,

certaines équipes chirurgicales expertes dans la technique TME (total mesorectum excision) estiment obtenir des taux de récurrence locale meilleurs que ceux observés dans les grands essais de traitement

néoadjuvant, sous-entendant ainsi une pratique non optimale de la chirurgie dans ces essais. L'essai multicentrique anglo-saxon MRC CR 07 et NCIC-CTG Co16 a été conçu précisément pour répondre à cette

critique, et vient d'être publié dans le *Lancet* [1].

**Patients et méthodes :** Les patients inclus, sans limite d'âge, présentaient un adénocarcinome rectal (moins de 15 cm de la marge au tube rigide) non métastatique, résecable (mobile au TR et en cas de doute après un ou plusieurs des examens suivants : examen sous AG, échoendoscopie, scanner pelvien, IRM pelvienne). Ils étaient randomisés avec une stratification selon le chirurgien, le siège de la tumeur et l'indice de performance. Le groupe avec traitement néoadjuvant recevait une radiothérapie délivrée sous la forme de 5 fractions consécutives de 5 grays en 5 jours avec chirurgie conseillée dans les 7 jours. Le groupe opéré d'emblée ne recevait une radiochimiothérapie (RCT) postopératoire qu'en cas de marge circonférentielle inférieure ou égale à 1 mm. Ce traitement comportait alors une radiothérapie délivrant 45 grays en 25 fractions associée à une chimiothérapie par 5FU/AF. Aucune vérification de la formation du chirurgien à l'exérèse TME n'était requise. L'objectif principal était le taux de rechute locale.

*Plusieurs modifications au plan statistique initial furent apportées : l'effectif initialement calculé pour démontrer une non-infériorité de l'approche sélective postopératoire avec un taux de rechute*

*locale, à 2 ans, de 10 % fut réduit au vu des résultats de l'essai hollandais (taux de rechute locale à 2 ans réduit à 2,5 %) puis, finalement en 2006, l'essai fut ré-analysé dans le sens d'une supériorité de l'approche préopératoire par rapport au traitement postopératoire sélectif.*

**Résultats :** Entre 1998 et 2005, 1350 patients furent inclus dans 80 centres et 4 pays. Les taux de complications postopératoires ne furent pas différents entre les deux groupes sauf pour un défaut de cicatrisation périnéale plus important chez les patients avec AAP dans le groupe avec RT préopératoire (35 % vs 22 %). Le taux de marge circonférentielle inférieure ou égale à 1 mm ne fut pas différent dans les deux groupes (pré versus sélectif postopératoire : 10 % vs 12 %), de même pour les taux de stades III (40 % vs 43 %). Il existait cependant un discret effet de downstaging dans le groupe préopératoire avec, statistiquement, plus de stades I et II. Sur les 77 (12 %) malades avec marge insuffisante dans le groupe postopératoire, 69 % reçurent la RCT, 9 % une RT seule et 19 % aucun traitement. Une CT postopératoire fut administrée chez 40 % et 45 % des deux groupes de malades.

Quatre-vingt-dix-neuf (99) patients développèrent une rechute locale : 27 dans le groupe préopératoire versus 72 dans le groupe postopératoire, soit un HR de 0,39

(IC95 0,27-0,58 ;  $p < 0,0001$ ) en faveur du groupe préopératoire. À 3 ans, les taux de rechute locale étaient respectivement de 4,4 % vs 10,6 %. En termes de survie sans rechute, le HR était de 0,76 (IC95 0,62-0,94 ;  $p = 0,013$ ) avec des taux de survie sans rechute à 3 ans respectifs de 77,5 % vs 71,5 %. Il n'y avait pas de différences en termes de survie globale.

**Commentaires :** Ces résultats confortent la place d'un traitement néoadjuvant par RT chez tous les patients atteints de cancer du rectum sans aucune place pour un traitement médical de rattrapage en cas des mauvais résultats d'une chirurgie d'emblée. Les auteurs insistent sur la nécessité actuelle d'obtenir un meilleur staging préopératoire, une des faiblesses de cet essai. Même si le 5x5 grays est peu pratiqué en France, cet essai devrait faire réfléchir les quelques chirurgiens qui persistent à opérer d'emblée les patients souvent, alors, sans concertation préalable en RCP.

#### ► Référence

[1] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR 07 and NCIC-CTG Co16): a multicentre, randomized trial. *Lancet* 2009;373:811-20.

## Cétuximab et chimiothérapie comme traitement de première ligne dans le cancer colorectal métastatique

Éric François (Nice)

Le Cétuximab, premier anticorps monoclonal anti-REGF utilisable pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques, est disponible depuis 2004. Plusieurs études nous ont montré que son association avec une chimiothérapie ou en monothérapie, en deuxième ou troisième ligne, pouvait augmenter le taux de réponse, la survie sans progression et/ou de la survie globale [1-3]. Il manquait cependant les résultats d'une étude de première ligne pour compléter ce tableau thérapeutique. Ce vide est désormais comblé par la publication, en avril 2009 dans le *New England Journal of Medicine*, de l'étude CRYSTAL [4].

**Matériel et méthodes :** Il s'agissait d'une étude de phase III multicentrique avec un schéma classique comparant un protocole Folfiri associé ou non au Cétuximab. L'objectif principal de l'étude était la survie sans progression, les objectifs secondaires, la survie globale, le taux de réponse et la tolérance. Au vu de l'impact majeur du statut

mutationnel de la protéine KRAS chez les malades traités par anti-REGF [5], une analyse rétrospective a été réalisée afin d'étudier l'association entre la mutation de KRAS et les objectifs de l'étude. Le bras standard correspondait à un schéma Folfiri et le bras investigational à ce même schéma associé à du Cétuximab à la dose 400 mg/m<sup>2</sup> J1 puis de 250 mg/m<sup>2</sup> hebdomadaire. Entre juillet 2004 et novembre 2005, 1 217 sujets ont été randomisés dont 1 198 ont été traités (599 dans chaque groupe). Les caractéristiques de la population étaient celles vues habituellement dans ce type d'étude, et les deux groupes étaient bien équilibrés (tableau 1).

### Résultats :

#### 1. Sur l'ensemble de la population (Kras mutés et non mutés) :

– Il existait une différence de survie sans progression en faveur de

l'association Folfiri-Cétuximab (8,9 mois vs 8 mois ; HR 0,85 ; IC 95 % 0,72-0,99 ;  $p = 0,048$ ) (tableau 2). Cette différence apparaît assez peu importante, se situant à la limite de la significativité.

- La survie globale n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (19,9 mois pour l'association vs 18,6 mois).
- Le taux de réponse était significativement amélioré passant de 38,7 % pour le bras Folfiri à 46,9 % pour l'association (Odds Ratio 1,4 ; IC 95 % 1,12-1,77 ;  $p = 0,004$ ). De même, a été observée une augmentation du taux de chirurgie secondaire et particulièrement du taux de chirurgie Ro en faveur du traitement combiné (4,8 % vs 1,7 % ;  $p = 0,002$ ). Le nombre de patients opérés restant toutefois modeste, probablement en raison de l'existence d'une population non sélectionnée.

Tableau 1. Principales caractéristiques de la population

	Population globale		Population KRAS	
	Folfiri Cétuximab	Folfiri	Folfiri Cétuximab	Folfiri
N	599	599	277	263
Âge	61	61	61	62
Sexe masculin (%)	61,6	59,4	62,1	53,2
PS 0-1 (%)	96,2	96,5	96,0	97,4
LDH > LNS (%)	44,6	44,7	46,9	44,5
Traitement adjuvant (%)	18,9	17,4	16,2	14,8
Métastases sur 1 ou 2 sites (%)	83,5	86,1	84,8	84,4
Métastases hépatiques exclusives (%)	20,4	22,4	18,8	21,3

Tableau 2. Résultats d'efficacité

	Folfiri Cétuximab	Folfiri	Hazard ou Odds Ratio (IC 95 %)	P
Population globale (n)	599	599		
Survie sans progression (m)	8,9	8	0,85 (0,72-0,99)	0,048
Survie globale (m)	19,9	18,6	0,93 (0,81-1,07)	0,31
Taux de réponse (%)	46,9	38,7	1,40 (1,12-1,77)	0,004
<b>Sous-groupe Kras (n)</b>				
Kras sauvage (n)	172	176		
Survie sans progression (m)	9,9	8,7	0,68 (0,50-0,94)	0,02
Taux de réponse (%)	59,3	43,2	1,91 (1,24-2,93)	
<b>Kras muté (n)</b>				
Kras muté (n)	105	87		
Survie sans progression (m)	7,6	8,1	1,07	0,75
Taux de réponse (%)	36,2	40,2	0,80 (0,44-1,45)	ns

## 2. Beaucoup plus intéressants sont les résultats de l'analyse en sous-groupe selon le statut KRAS.

Le statut mutationnel KRAS a été obtenu chez 540 patients. Les tumeurs avaient un statut sauvage dans 64,4 %, un statut muté dans 35,6 %. Le sous-groupe « KRAS », pour lequel le statut mutationnel avait pu être déterminé, n'était pas différent de l'ensemble de la population.

- La survie sans progression était significativement augmentée dans le bras Folfiri-Cétuximab par rapport au bras Folfiri seul chez les patients KRAS sauvage (9,9 mois vs 8,7 mois), alors qu'il n'y avait pas de différence chez les patients avec KRAS muté traités avec ou sans Cétuximab (7,6 vs 8,1 mois).
- La survie médiane était de 24,9 mois vs 21 mois avec et sans Cétuximab respectivement dans le groupe KRAS sauvage

(différence non significative), et 17,5 vs 17,7 mois dans le groupe KRAS muté.

- Le taux de réponse était significativement augmenté dans le groupe KRAS sauvage traité avec du Cétuximab (59,3 vs 43,2 %).

Au total, Il apparaît clairement, au vu de ces résultats, que seuls les malades porteurs d'une protéine KRAS sauvage tirent bénéfice d'un traitement par anti-REGF. Les résultats positifs mais en demi-teinte de la population globale sont ainsi mieux compris. Cette étude a permis de confirmer prospectivement la valeur prédictive du statut KRAS et, ainsi, de sélectionner les patients pouvant recevoir des anti-REGF. Dans le groupe Kras sauvage, il a pu être mis en évidence un taux de réponse proche de 60 %, valeur particulièrement intéressante chez des malades potentiellement opérables de leurs métastases.

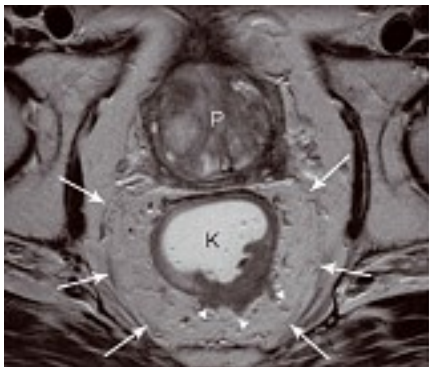
**Tolérance :** Le profil des toxicités a été celui attendu, avec une augmentation des effets secondaires cutanés, acnéiformes, allergiques mais aussi digestifs (diarrhées) dans le bras avec Cétuximab. La fréquence des effets secondaires sévères a été de 26 % dans le bras Cétuximab versus 19,3 % dans le bras chimiothérapie seule.

**En conclusion,** cette étude a confirmé l'existence d'une synergie entre le Cétuximab et une polychimiothérapie chez des patients porteurs d'un cancer colorectal métastatique non traité avec KRAS sauvage offrant, dans ce cas, une option thérapeutique supplémentaire en première ligne.

## ► Références

- [1] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et coll. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
- [2] Sobrero A, Maurel J, Fehrenbacher L, et coll. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311-9.
- [3] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, et coll. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-65.
- [4] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et coll. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408-17.
- [5] Lièvre A, Bachet JB, Le Corre D, et coll. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006;66:3992-5.





## Importance de la résection complète du mésorectum : analyse des données anatomopathologiques de l'essai de CR07

Gérard Lledo (Lyon) et Pascal Artru (Lyon)

L'essai CR07, publié récemment dans le *Lancet* [1] et que nous rapportons dans ce numéro de *Cancéro digest* (voir page 72) a démontré une supériorité en termes de **rechute locale et de survie sans rechute** de la RT préopératoire systématique face à une RCT postopératoire chez les patients opérés d'emblée mais avec une marge circonférentielle se révélant insuffisante sur la pièce, car inférieure ou égale à 1 mm. Les données obtenues sur les pièces opératoires ont donné lieu à une étude approfondie visant à les corréler aux taux de rechute observés. Ceci a fait l'objet, dans le même numéro du *Lancet*, d'une publication à part [2] dont nous vous proposons l'analyse ci-après.

**Patients et méthodes :** Furent inclus dans cette analyse tous les patients de l'essai CR07 opérés. Les anatomopathologistes des centres furent formés à une analyse selon deux critères principaux : marge circonférentielle insuffisante (inférieure ou égale à 1 mm) et qualité du plan de résection dans le mésorectum.

**Résultats :** Sur les 1350 patients initiaux, 1 156 furent opérés et inclus dans cette analyse. Le taux d'AAP fut de 32 %. Une marge circonférentielle insuffisante fut

retrouvée chez 128 (11 %) patients. Durant les années d'inclusion, la marge circonférentielle augmenta avec une clairance latérale passant, en médiane, de 5 mm pour les années 1998-99 à 8 mm pour les années 2004-05 ( $p < 0,001$ ). Cette amélioration ne concernait que les patients opérés par résection antérieure.

Une chirurgie avec exérèse de type TME fut constatée dans 52 %, une chirurgie intra mésorectale dans 34 % et intramusculaire dans 12 % des cas. La qualité de la chirurgie était corrélée au taux de marge latérale insuffisante ; elle diminuait chez les patients avec AAP mais n'était pas corrélée au stade pTNM. La qualité du plan de résection n'influait également pas le nombre de ganglions prélevés sur le curage. Le taux de rechute locale était directement corrélé au plan de résection avec un taux à 3 ans, respectivement, de 4 %, 7 % et 13 % pour les plans précédemment décrits ( $p = 0,0039$ ). Cette différence persistait dans les deux groupes de l'essai (RT préopératoire versus RCT postopératoire sélective en cas de marge insuffisante). Dans le groupe avec chirurgie TME et RT préopératoire, le taux de rechute locale à 3 ans était de 1 %. En analyse

multivariée, les variables indépendantes pronostiques de rechute locale étaient le pT, le pN, les tumeurs antérieures et le plan de résection.

**Commentaires :** Ces résultats démontrent que même si le traitement néoadjuvant est indispensable, la qualité de la chirurgie demeure primordiale et que la bonne formation des chirurgiens à la TME reste fondamentale. Par ailleurs, ils soulignent le fait que l'éducation des anatomopathologistes est simple pour la lecture des pièces opératoires de cancers du rectum et l'importance de compte rendu standardisé dans cette pathologie.

### ► Références

[1] Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR 07 and NCIC-CTG Co16): a multicentre, randomized trial. *Lancet* 2009;373:811-20.

[2] Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR 07 and NCIC-CTG Co16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821-8.



## Chirurgie du cancer rectal sous coelioscopie à Hong Kong : résultats d'une série de 579 procédures !

Gérard Lledo (Lyon) et Pascal Artru (Lyon)

Contrairement à la chirurgie du cancer du côlon pour laquelle plusieurs études randomisées ont validé la place de la coelioscopie, la chirurgie laparoscopique du cancer rectal demeure controversée. Une équipe de Hong Kong rapporte la plus

grande série monocentrique de cancers rectaux opérés par coelioscopie [1].

**Patients et méthodes :** Tous les patients opérés de cancer rectaux ou rectosigmoïdiens à l'Hôpital Pamela Youde entre 1992 et 2007 ont été recensés. Le terme

rectosigmoïde incluait les cancers allant jusqu'à 18 cm de la marge anale et qui bénéficiaient également d'une résection antérieure du rectum. La chirurgie rectale était de type TME. Une évaluation préopératoire par scanner et échoendoscopie

était systématique. En l'absence d'échoendoscopie, une IRM était pratiquée. Cinq (5) chirurgiens seniors réalisaient les interventions. Les anastomoses iléo-anales étaient protégées par des iléostomies. Les tumeurs localement avancées recevaient un traitement néoadjuvant de type radiochimiothérapie concomitante avec chirurgie différée 4 à 6 semaines. Une chimiothérapie adjuvante était recommandée en cas de stade III anatomopathologique, de même qu'une RT postopératoire en l'absence de traitement préopératoire si la marge latérale était inférieure à 1 mm.

**Résultats :** Sur 15 ans, 604 laparoscopies ont été pratiquées dont 25 pour des lésions ne correspondant pas à des adénocarcinomes. Sur les 579 cancers, l'intervention consista en une résection antérieure du rectum dans 316 cas, une

chirurgie TME avec anastomose colocolonale dans 152 cas, une AAP dans 92 cas, un Hartmann dans 17 cas et une coloproctectomie totale dans 2 cas. L'âge médian était de 68 ans, et 57 % des patients ont eu un traitement néoadjuvant. Le suivi médian fut de 56 mois.

Un décès postopératoire fut signalé, soit une mortalité à 30 jours de 0,2 %. Le taux de conversion fut de 5,4 % (31 cas). Le taux de complications peropératoires sévères fut de 2 %. Les taux de morbidités postopératoires précoces et tardives s'élevèrent respectivement à 18,8 % et 9,7 % avec un lâchage d'anastomose dans 3,5 % des cas. Sur les 579 adénocarcinomes opérés, une chirurgie curative fut pratiquée dans 88 % des cas avec toutefois 11 patients sur 512 en résection R1. Le nombre moyen de ganglions examinés était de 11,7. Globalement le taux de rechute locale fut de

7,4 %. Pour les stades II (n = 198) et III (n = 213), les taux de survies à 5 ans sans rechute /globale étaient respectivement de 86/81 % et 58/53 %.

**Commentaires :** Cette large série tend à rassurer sur la fiabilité de la chirurgie cœlioscopique pour cancer rectal. Les chirurgiens doivent toutefois également apprendre à s'auto évaluer par le biais des registres de morbi-mortalité qui se mettent en place dans nos établissements. La priorité doit rester *in fine* non pas la technique opératoire mais la fiabilité de la résection en termes de survie, de rechute locorégionale, de morbidité et de qualité de vie.

#### ► Référence

[1] Ng KH, Ng DC, Cheung HY, et al. Laparoscopic resection for rectal cancers: lessons learned from 579 cases. *Ann Surg* 2009;249:82-6.

## Lymphome du malt gastrique : données épidémiologiques et risque associé de cancer gastrique aux Pays-Bas

Jérôme Desramé (Lyon)

Le lymphome de la zone marginale du malt gastrique (L MALTg) et l'adénocarcinome de l'estomac (ADKg) sont les deux complications néoplasiques de la gastrite chronique à *Helicobacter pylori* (*Hp*) agent infectieux qui a été reconnu, depuis 1994, comme un carcinogène de classe I par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer. La pathogénie de ces deux complications néoplasiques est distincte. Concernant le L MALTg, son incidence et l'existence d'un risque majoré d'adénocarcinome gastrique associé restent mal connus.

Les buts de l'étude rapportée [1], menée à partir du registre exhaustif des données histologiques issues de la population des Pays-Bas de 1991 à 2006, étaient de décrire l'épidémiologie du L MALTg et de rechercher l'existence éventuelle d'un surrisque d'ADKg associé au L MALTg.

**Résultats :** Au cours de la période d'étude, 1 419 nouveaux cas de L MALTg ont été enregistrés se répartissant en :

- bas grade : 972 cas (avec évolution secondaire en haut grade dans 90 cas) ;
- intermédiaire et haut grade : 357 cas ;
- non déterminé : 90 cas.

Ceci représente en moyenne 88,7 nouveaux cas par an, ce qui correspond à un taux d'incidence standardisé sur l'âge de 0,41 pour 100 000 personnes/année. Ce dernier était variable sur la période d'étude, progres-

sant de 0,28 à 0,72 de 1991 à 1997, puis diminuant de 0,72 à 0,27 de 1997 à 2006.

Le diagnostic de L MALTg était porté chez 0,2 % des patients bénéficiant d'une première biopsie gastrique. Le sex-ratio était proche de 1. L'âge moyen au diagnostic était de 66,1 ans, significativement plus bas dans le groupe bas grade (67 ans) par rapport au groupe intermédiaire et haut grade (70,6 ans), avec un pic d'incidence observé entre 70 et 74 ans.

Des lésions pré-adénocarcinomeuses étaient associées chez 440 patients (gastrite atrophique : 65 ; métaplasie intestinale : 302 ; dysplasie : 73), et identifiées dans 21 % des cas avant le diagnostic d'ADKg.

Dans cette population de 1 419 cas de L MALTg et parmi les 1 244 patients non gastrectomisés, 34 cas d'ADKg ont été recensés (2,7 %). Le diagnostic d'ADKg précédait (8,8 %) ; était concomitant (année précédant ou suivant le diagnostic de L MALTg) (52,9 %) ; ou suivait (38,2 %) celui de L MALTg. Le risque d'ADKg était indépendant du sexe et du grade du lymphome.

Comparé à la population générale des Pays-Bas, le risque relatif d'ADKg était 6 fois plus élevé chez les patients porteurs d'un L MALTg, avec une variation allant de 4,4 fois pour les hommes ( $p < 0,001$ ) à 10 fois pour les femmes ( $p < 0,001$ ). Cette augmentation du risque était inversement proportionnelle à l'âge (45-59 ans : 16,6 ; 60-74 ans : 10,64 ; > 75 ans : 3,43).

**Commentaires :** Cette étude montre :

- que le L MALTg est une pathologie rare, dans une population où la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est faible, et que son incidence est en diminution. À noter cependant que des taux d'incidence beaucoup plus élevés ont été rapportés dans d'autres pays européens (Italie : 13/100 000) : ceci est sans doute lié en partie à des différences en termes de taux de prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* ;
- qu'il existe effectivement un surrisque d'ADKg chez ces patients. Cette augmentation du risque concerne-t-elle tous les patients ou uniquement ceux chez qui il existe des lésions pré-néoplasiques ? Est-elle liée aux modalités de traitement du lymphome ? Cette étude rétrospective ne permet pas de répondre à cette question.

En pratique, sachant que les traitements modernes des L MALTg permettent le plus souvent d'éviter une gastrectomie, cette étude nous incite à être particulièrement vigilants dans le dépistage des lésions pré-néoplasiques et de l'ADKg chez ces patients, dès lors que le diagnostic de L MALTg est porté, sachant que les deux lésions peuvent être synchrones.

#### ► Référence

[1] Capelle LG, et al. *Eur J Cancer* 2008;44:2470-6.