

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2013

N° 092

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
EN HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE**

par

Marie PROVOST-DEWITTE  
née le 11 juin 1984 à Angers

---

Présentée et soutenue publiquement le *23 septembre 2013*

---

Analyse des facteurs cliniques, histologiques et moléculaires  
impliqués dans la récurrence des cancers colorectaux de stade II

---

Président : Monsieur le Professeur Bruley des Varannes

Directrice de thèse : Madame le Docteur Estelle Cauchin

Co-directrice de thèse : Madame le Professeur Tamara Matysiak-Budnik

# REMERCIEMENTS

---

Au Professeur Tamara Matysiak-Budnik. Vous avez été la première à me faire confiance en me proposant un travail sur l'endobrachyoesophage en 2008. Notre voyage berlinois au « Bridging Meeting » a renforcé mon admiration et mon respect pour cette femme dynamique, optimiste et déterminée que vous incarnez. Je suis très honorée que vous ayez accepté de co-diriger ce travail.

Au Docteur Estelle Cauchin. Je suis très honorée que tu aies accepté de diriger mon travail de thèse. Tu m'as accompagnée durant ces derniers mois avec patience, gentillesse et bienveillance. Je te remercie pour ta confiance, tes encouragements et tes enseignements.

Au Professeur Stanislas Bruley des Varannes. Vous avez accepté de présider ce jury et je vous en suis très reconnaissante. Vous suivez mon parcours et mes interrogations depuis plusieurs années. C'est avec beaucoup de plaisir que je soumetts à votre jugement ce travail. Puisse-t-il être le témoin de ma reconnaissance.

Au Professeur Alain Morel. Je vous remercie très sincèrement pour votre aide et votre disponibilité qui m'ont permis de réaliser mon travail. Je suis très honorée que vous acceptiez de juger ce travail. Vous m'aviez déjà accueillie et transmis l'envie de découvrir la recherche lors de mon stage de Master 1 dans votre laboratoire, durant mon externat. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

Au Docteur Chettrit. Vous avez accepté de participer au jury de ma thèse, je vous en remercie chaleureusement. Depuis que je vous ai présenté mon projet, vous avez toujours répondu présent et partagé votre dynamisme. Je suis honorée que vous acceptiez de juger ce travail.

Au Professeur Jean-François Mosnier et au Docteur Stéphane Bézieau. Je vous remercie pour votre aide et le temps précieux que vous avez accordé aux analyses histologique et moléculaire.

A Julie et Adélaïde. Vous avez pris une part importante dans l'analyse moléculaire et je vous en remercie chaleureusement. Votre patience et vos explications détaillées m'ont permis de mieux comprendre les différentes étapes nécessaires pour rechercher une mutation BRAF ou déterminer une instabilité des microsatellites.

A Lucie Planche. Merci pour l'analyse initiale du projet que nous avons partagée afin d'obtenir les premiers résultats statistiques.

A Aline Deschamps. Mille mercis pour le temps et l'énergie que tu as consacrés à l'analyse statistique, le soir après ton travail. Si les résultats obtenus sont encourageants, c'est bien grâce à ton dynamisme, ta rigueur et ton souci de tout comprendre.

Aux docteurs Sandrine Huret et Roger Faroux. Vous avez toute ma confiance. J'apprends beaucoup à votre contact et vous représentez un modèle d'oncologue. Merci pour votre aide enthousiasme, votre disponibilité et nos échanges sur le fond de mon travail qui m'ont donné des ailes. Soyez assurés de ma profonde reconnaissance et de mon admiration.

Aux médecins et aux secrétaires qui ont accueilli mon travail avec enthousiasme et ont su consacrer le temps nécessaire au recueil des données cliniques manquantes.

A tous les hépato-gastro-entérologues du CHU de Nantes et du CHD de la Roche sur Yon. Merci pour la qualité de ma formation d'interne, vos enseignements, votre écoute : vous avez renforcé ma vocation.

Au Professeur Emmanuel Coron et au Docteur Guillaume Meurette. Merci pour votre écoute et vos bons conseils concernant mon orientation au sein de notre spécialité.

A mes co-internes ayant travaillé en ma compagnie tout au long de mon internat. Merci pour tous ces moments partagés.

A mes parents qui m'ont transmis leur amour et des valeurs fondamentales telles que le travail, l'empathie et l'importance d'aider son prochain. Sans votre soutien dans les joies comme dans les moments de doute, je n'aurai pas réussi à être moi-même.

A ma sœur, qui me connaît si bien : ta tendresse et tes encouragements optimistes m'ont guidée.

A mes cousins, ma famille et à mes amis pour leurs encouragements et leur affection.

A mon mari. Ta présence, ta confiance et nos échanges lors des moments de questionnement sont un soutien précieux. Merci pour les moments de joie partagés. Tes encouragements et ton amour façonnent le médecin que je deviens.

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

**AF** : Acide folinique  
**AJCC** : American Joint Comitee on Colon Cancer  
**CCD** : Charge coupled-device  
**CCR** : Cancer colorectal  
**CIMP** : Phénotype de méthylation des îlots CpG  
**5-FU** : 5-Fluorouracile  
**FUFOL** : 5-Fluorouracile et acide folinique  
**HR** : Hasard-ratio  
**ICO** : Institut de cancérologie de l'ouest  
**IHP** : Institut d'histopathologie  
**LEV** : Levamisole  
**LV** : Leucovorine  
**MMR** : Système réparation des mésappariements  
**MSI** : Microsatellite instable  
**MSS** : Microsatellite stable  
**NIH** : National Institut of Health  
**PBS** : Tampon de phosphate salin  
**PCR** : Polymerase chain reaction  
**Q1-Q3** : 1° et 3° quartiles  
**RR** : Risque relatif  
**SEER** : Surveillance, épidémiologie et résultats finaux de l'Institut National du Cancer  
**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
**SG** : Survie globale  
**SSR** : Survie sans récidence  
**TIL** : Lymphocytes infiltrant la tumeur  
**TNCD** : Thésaurus national de cancérologie digestive  
**TS** : Thymidylate synthase  
**UICC** : Union internationale contre le cancer  
**VELIPI** : Emboles veineux, lymphatiques et invasion périnerveuse  
**Vs** : Versus

# SOMMAIRE

---

Remerciements .....	2
Liste des abréviations.....	4
Sommaire .....	5
Introduction.....	6
I. Epidémiologie .....	6
II. Classification du cancer colorectal .....	6
A. TNM .....	6
B. Classification par stade .....	9
III. Traitement adjuvant des cancers colorectaux.....	10
A. Rationnel de la chimiothérapie.....	10
B. Chimiothérapie adjuvante des cancers colorectaux de stade II .....	11
C. Facteurs prédictifs de récurrence .....	16
D. Recommandations .....	27
Matériels et Méthodes .....	28
I. Sélection des patients .....	28
II. Facteurs analysés .....	28
A. Données cliniques.....	28
B. Analyse histologique .....	29
C. Analyses moléculaires .....	29
D. Analyses statistiques .....	30
Résultats.....	32
I. Description de la population.....	32
II. Facteurs de récurrence.....	36
A. Cliniques .....	36
B. Histologiques .....	37
III. Analyse de survie.....	37
A. Survie sans récurrence .....	37
B. Survie globale .....	39
IV. Mise en évidence d'une instabilité des microsatellites et d'une mutation du gène BRAF .....	41
A. Mise en évidence d'une instabilité des microsatellites .....	41
B. Mutation BRAF <sup>V600E</sup> .....	43
Discussion .....	44
Conclusion.....	48
Références .....	49

# INTRODUCTION

---

## I. Epidémiologie

Le cancer colorectal (CCR) est une cause majeure de morbidité et de mortalité. Il s'agit du quatrième cancer le plus fréquent dans le monde chez l'homme et du troisième chez la femme. Il représente 9,4% de l'ensemble des cancers dans le monde, soit l'équivalent de un million de nouveaux cas par an avec un sex-ratio proche de un. Le nombre annuel de décès liés au CCR correspond à la moitié de l'incidence annuelle. L'incidence du cancer colique est double par rapport à celle du cancer rectal (1,2).

Dans l'union européenne, le CCR est non seulement le deuxième cancer le plus fréquent par sa localisation (1 916 200 cas chez les hommes et 1 505 100 cas chez les femmes), mais aussi la deuxième cause de décès par cancer (818 000 cas masculins et 681 800 cas féminins) en 2012 (3).

En France, le CCR est aussi un réel problème de santé publique, au deuxième rang pour l'incidence et la mortalité par cancer chez la femme, après le cancer du sein, et chez l'homme, au troisième rang pour l'incidence (après le cancer de la prostate et le cancer bronchique) et au deuxième rang pour la mortalité par cancer (4). En effet, le nombre de nouveaux cas de CCR estimé en 2012 était de 42 152 (23 226 cas masculins et 18 926 cas féminins). Le taux d'incidence (standardisé monde) en 2012 était de 38,4 pour 100 000 hommes et 23,7 pour 100 000 femmes (4). Le nombre de décès par CCR en 2012 était estimé à 17 722 (9 275 hommes et 8 447 femmes), soit environ 45%. L'âge moyen au diagnostic en 2012 était de 70 ans chez l'homme et de 73 ans chez la femme (4).

## II. Classification du cancer colorectal

### A. TNM

Une nouvelle classification TNM (septième édition), applicable depuis janvier 2010, a été récemment adoptée par l'American Journal Comitee on Colorectal Cancer (AJCC) et l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) {Tableau 1}. Il est recommandé que les pathologistes précisent la classification qu'ils utilisent dans leur compte-rendu (recommandation Assurance Qualité en Anatomie Pathologique).

Le nombre de ganglions examinés par le pathologiste a un impact pronostique ; la survie augmente avec le nombre de ganglions analysés pour la majorité des combinaisons TN. Ce paramètre n'est pourtant pas pris en compte dans cette nouvelle classification

AJCC, pas plus que le rapport nombre de ganglions métastatiques/nombre de ganglions examinés. Ceci pourrait rendre compte en partie de l'hétérogénéité pronostique persistante observée au sein des différents stades, de même que d'autres paramètres en particulier moléculaires (statut des microsatellites notamment) qui pourraient être intégrés dans la nouvelle classification.

Cette septième version de la classification AJCC des cancers colorectaux intègre deux autres modifications :

- prise en compte d'éventuels nodules tumoraux satellites sans structure ganglionnaire identifiable (appelés « dépôts tumoraux ») dans les cancers colorectaux T1, T2 sans métastase ganglionnaire identifiable (N1c)
- distinction au sein des formes métastatiques (M1) entre les formes avec un seul site métastatique (M1a) et les formes avec plusieurs sites métastatiques (M1b)

Tableau 1 : Classification TNM du CCR 7<sup>ème</sup> édition applicable depuis janvier 2010

<b>Tis</b>	Tumeur intra épithéliale ou intra muqueuse
<b>T1</b>	Envahissement du chorion ou de la sous muqueuse ou taille < 2 cm <b>T1a</b> : < 1 cm <b>T1b</b> : entre 1 et 2 cm
<b>T2</b>	Envahissement de la musculuse ou taille de > 2cm
<b>T3</b>	Envahissement de la sous-séreuse ou des tissus péri-colorectaux
<b>T4</b>	Atteinte de la séreuse ou des structures adjacentes <b>T4a</b> : perforation du péritoine viscéral <b>T4b</b> : adhésion ou invasion d'un organe de voisinage
<b>N0</b>	Pas de métastase ganglionnaire
<b>Nx</b>	Ganglions non évalués
<b>N1</b>	Un à trois ganglions métastatiques régionaux <b>N1a</b> : Un ganglion métastatique <b>N1b</b> : Deux ou trois ganglions métastatiques <b>N1c</b> : Dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse, ou dans le tissu péri-colique ou péri-rectal non péritonisé, dans le cadre d'une absence de ganglions lymphatiques métastatiques
<b>N2</b>	Quatre ganglions métastatiques régionaux ou plus <b>N2a</b> : Quatre à six ganglions métastatiques <b>N2b</b> : Sept ganglions métastatiques ou plus
<b>M0</b>	Pas de métastase
<b>M1</b>	Métastases à distance <b>M1a</b> : métastases confinées à un organe <b>M1b</b> : métastases atteignant plus d'un site métastatique ou le péritoine



## B. Classification par stade

Cette nouvelle classification est présentée dans le tableau 2. La survie à 5 ans d'un patient porteur d'un CCR est très hétérogène : elle dépend du stade {Tableau 3}. Cette classification doit être utilisée comme référence en recherche clinique.

Tableau 2 : Classification du CCR, par stade de I à IV, adoptée par l'AJCC et l'UICC

<b>Stade 0</b>	pTis, N0, M0
<b>Stade I</b>	pT1-2 N0 M0
<b>Stade IIA</b>	pT3 N0 M0
<b>Stade IIB</b>	pT4a N0 M0
<b>Stade IIC</b>	pT4b N0 M0
<b>Stade IIIA</b>	pT1-T2 N1M0 pT1 N2a M0
<b>Stade IIIB</b>	pT3-T4a N1 M0 pT2-T3 N2a M0 pT1-T2 N2b M0
<b>Stade IIIC</b>	pT4a N2a M0 pT3-T4a N2b M0 pT4b N1-N2 M0
<b>Stade IVA</b>	Tout T, Tout N, M1a
<b>Stade IVB</b>	Tout T, tout N, M1b

Tableau 3 : Survie relative au CCR à 5 ans, en fonction du stade , à partir de 109 953 patients inclus de janvier 1992 à décembre 2004 (5)

Stade	Stade TNM	Survie relative à 5 ans (%)	Pourcentage de cancer colique (%) <sup>(4)</sup>	Pourcentage de cancer rectal (%) <sup>(6)</sup>
<b>0</b>	pTis, N0, M0	-		
<b>I</b>	pT1-2 N0 M0	97,1	25,7	21
<b>IIA</b>	pT3 N0 M0	87,5		
<b>IIB</b>	pT4a N0 M0	79,6	21,3	29
<b>IIC</b>	pT4b N0 M0	58,4		
<b>IIIA</b>	pT1-T2 N1M0 pT1 N2a M0	83-90,7 79		
<b>IIIB</b>	pT3-T4a N1 M0 pT2-T3 N2a M0 pT1-T2 N2b M0	67,6-74,2 53,4-79 62,4	20,6	24
<b>IIIC</b>	pT4a N2a M0 pT3-T4a N2b M0 pT4b N1-N2 M0	40,9 23,3-37,3 15,7-38,5		
<b>IVA</b>	Tout T, tout N, M1a	8,1 <sup>(7)</sup>		
<b>IVB</b>	Tout T, tout N, M1b	-	26,5	16

### III. Traitement adjuvant des cancers colorectaux

#### A. Rationnel de la chimiothérapie

La chirurgie seule n'est pas toujours un traitement suffisant du CCR car chez certains patients, après la chirurgie à visée curative, une récurrence de la maladie tumorale, souvent sous forme des métastases à distance, survient. Ainsi, une chimiothérapie adjuvante, ayant pour but de diminuer le risque de cette récurrence et dirigée contre la maladie dite « micro-métastatique » (cellules tumorales circulantes), a été proposée. Jusqu'en 1988, aucune chimiothérapie n'était consensuelle. Deux essais menés par des groupes coopératifs ont démontré son efficacité en 1988 et 1989 (8,9). Dans l'étude à grande échelle de Moertel *et al.* (8), la combinaison de 5-FU et lévamisole (5FU/LEV) dans les stades III était associée à une réduction significative de 33% du risque de décès par rapport à une chirurgie seule. Par conséquent, en 1990, le National Institute of Health (NIH) a proposé en conférence de consensus l'administration de chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU pour les stades III R0 (10).

Par la suite, le 5-FU associé à la leucovorine (5FU/LV) est devenu le standard de soin pour ces patients (11–13). Le FUFOL bolus pendant 5 jours consécutifs, tous les 28 jours pendant 6 mois est devenu le standard (12,14). Ensuite, le schéma par bolus mensuel (FUFOL), toxique (26% pour le FUFOL et 10% pour le LV5-FU2 ;  $p=0,001$ ) a été remplacé par le schéma infusional bi-mensuel (LV5-FU2) (15). Puis, l'étude MOSAIC a permis l'avènement des schémas combinés en adjuvant (11). Cette étude majeure changeait une nouvelle fois le schéma de référence du traitement adjuvant des CCR de stade III (11). En effet, le protocole FOLFOX4 pendant six mois, améliorait de façon significative la survie globale (SG) avec une probabilité de survie à six ans de 72,9% dans le bras FOLFOX4 et 68,7% dans le bras LV5-FU2 ( $HR=0,80$  ; IC à 95% : 0,65-0,97;  $p=0,023$ ), soit une réduction du risque de décès de 20% en faveur du FOLFOX4. Ce protocole améliorait également la survie sans progression de 66,4% contre 58,9% pour le bras 5FU/LV ( $HR=0,78$ ; IC à 95% : 0,65-0,93;  $p=0,005$ ) (11). L'étude NSABP C07 confirmait ces résultats : la survie sans maladie à 3 ans était améliorée de 6,2% en associant l'oxaliplatine au LV5-FU2 (16).

Selon les recommandations actuelles, la chimiothérapie adjuvante est formellement indiquée dans le cas des tumeurs de stade III.

En ce qui concerne les stades I, le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (TNCD) recommande une surveillance simple après chirurgie d'exérèse complète (17).

En revanche, l'indication de chimiothérapie adjuvante dans les tumeurs de stade II est discutée, en fonction des facteurs de risque qui ne sont pas encore parfaitement bien définis et font l'objet d'études.

## **B. Chimiothérapie adjuvante des cancers colorectaux de stade II**

Parmi les CCR de stade II, il existe 21,3% de cancers coliques et 29% de cancers rectaux au diagnostic (6). Environ 25% de ces patients récidiveront dans les 5 premières années suivant la chirurgie (18,19). Les CCR de stade II forment un groupe hétérogène puisque la survie relative à 5 ans des stades IIA, IIB, IIC a été évaluée à 87,5%, 79,6% et 58,4% respectivement dans la septième édition de l'AJCC (5). La survie relative à 5 ans des stades IIC est même inférieure à celle des stades IIIA ; 58,4% et plus de 79% respectivement {Tableau 4}.

Ces récurrences sont essentiellement de type métastatique. Les rechutes locorégionales, historiquement plus fréquentes dans les cancers rectaux ont vu leur incidence diminuer grâce aux traitements de radio-chimiothérapie néo-adjuvante et à l'exérèse complète du méso-rectum. L'apparition des métastases au décours de la prise en charge chez des patients ayant une maladie initialement « localisée » (métastases «métachrones ») serait secondaire à la progression de foyers tumoraux microscopiques localisés à distance de la tumeur primitive et méconnus car non détectables en pré et per-opératoire.

L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est d'éradiquer d'éventuelles micro-métastases afin de diminuer la fréquence des récurrences tumorales et *in fine*, d'améliorer la survie des patients. L'efficacité (et donc l'indication) d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades II reste sujette à controverse du fait :

- d'un meilleur pronostic global des stades II que des stades III (5,20)
- de leur moindre représentation dans les études disponibles (11,16,21)
- des limitations méthodologiques de ces différentes études, liées notamment à la diversité des bras « contrôle », de la nature et des modalités thérapeutiques adjuvantes (22,23)

La conjonction de ces deux premiers facteurs ne permet pas actuellement de tirer des conclusions par manque de puissance statistique. Seules deux études sont en faveur d'une chimiothérapie adjuvante pour les stades II, car les populations et les conditions des études sont hétérogènes.

Le tableau 4 résume les principaux essais testant la chimiothérapie adjuvante dans les CCR localement avancés.

Tableau 4 : Principales études ayant testé la chimiothérapie adjuvante dans le CCR de stade II

Essai	Traitement attribué	Durée du traitement (mois)	Nombre de patients inclus		Médiane de suivi (années)	Tous les patients		Patients stade II	
			Stade II	Stade III		SSR	SG	SSR	SG
<b>INT_0035 (1995)</b>	FU+LEV OBS	12	159 159	- -	7,0	-	-	79 % 71 % (p=.01)	72 % 72 % (p=.83)
<b>QUASAR (2007)</b>	5FU-AF±LEV OBS	24	1483 1480	131 129	5,5	HR=0,78 {.67-.91 ; <b>p=.001</b> }	HR=0,81 {.68-.96 ; <b>p=.01</b> }	HR=0,78 {.66-.93 ; <b>p=.004</b> }	HR=0,84 {.68-1,00 ; <b>p=.046</b> }
<b>MOSAIC (2004)</b>	5FU+LV FOLFOX	6	449 449	674 674	3,16	78,2 % 72,9 % HR=0,77 {.65 -.91 ; <b>p=.002</b> }	87,7 86,6 HR=0,90 {.71 -1.13}	87 % 84,3 % HR=0,80 {.56-1.15}	ND
<b>MOSAIC (2009)</b>	5FU+LV FOLFOX	6	449 449	674 674	6,12	73,3 % 67,4 % HR=0,80 {.68 -.93 ; <b>p=.003</b> }	78,5 % 76 % HR=0,84 {.71-1.00 ; <b>p=.005</b> }	83,7 79,9 HR=0,84 {.62-1.14 ; p=.258}	86,9 86,8 HR=1 {.70-1.41 ; p=.986}
<b>NASBP C06</b>	UFT 5FU+LV IV	6	365 358	413 413	5,21	67 % 68,2 % HR=1,004 {.85-1.19}	78,7 % 78,5 % HR=1,014 {.82-1.25}	ND	ND
<b>NASBP C07</b>	FU+LV FU+LV+OX	6	348 347	851 851	3,54	73,2 % 67 % HR=.80 {.69-.93 ; <b>p=.0034</b> }	ND	ND	ND

AF : Acide folinique, CR : cancer rectal, LEV : Lévamisole, LV : Leucovorine, MOF : semustine, vincristine et 5-FU, ND : Non Disponible, OBS : Observation, PVI : 5-FU en intra-portal, SG : survie globale, SSR : survie sans récurrence, UFT Fluorouracile et tégaferur

L'étude QUASAR 2 (n = 3239) a testé l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU+ acide folinique (AF) $\pm$  LEV, dans une population majoritairement de stade II (91%) (18). En analyse de sous-groupe, pour les cancers coliques de stade II, le risque relatif de récurrence à 2 ans était diminué de 29 % (HR=0,71 [IC 95% : 0,54-0,92] ; p=0,01) avec une tendance non significative à l'amélioration de la SG (HR=0,83 [IC 95% : 0,65-1,07]). Dans cette étude les patients de plus de 70 ans ne tiraient aucun bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante ; le risque relatif de décès était de 1,02 [IC 95% : 0,70-1,48]. Ce bénéfice était minime puisque le 5FU-LEV augmentait la survie globale de 3,6% [1,00-6,00].

Dans l'étude MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) (n=2246), 40% des patients avaient un CCR de stade II. Dans ce sous-groupe, il n'y avait aucun bénéfice de survie à 6 ans à traiter par FOLFOX4 (86,9 vs 86,8% avec RR=1,00 [IC 95% : 0,70-1,41]) Pour les stades II à haut risque spécifiquement étudiés (T4 ou nombre de ganglions examinés < 12), le traitement par FOLFOX4 (comparé au LV5FU2) semblait montrer une tendance à l'amélioration (mais non significative) :

- de la survie sans maladie à 5 ans (RR=0,72 [IC 95% : 0,50-1,02] ; p=ns)
- de la de SG à 6 ans (RR=0,81 [IC 95% : 0,52-1,26] ; p=ns)(11)

Dans l'étude NSABP C07 (n=2407), comparant l'efficacité d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU/LV seule ou avec oxaliplatine, il y avait 29% de stade II. Cette étude ne décrivait pas les résultats par stade. L'oxaliplatine apportait une réduction de 20% du risque de récurrence sur la population globale (HR=0,80 [IC95% : 0,69-0,93] ; p=0,0034). La survie sans progression à 4 ans, de l'ensemble des stades II et III était de 73,2% dans le groupe avec oxaliplatine et 67% dans le groupe 5-FU/LV (16).

Aucune des deux études (MOSAIC et NSABP-C07) n'était assez puissante pour évaluer l'efficacité de l'oxaliplatine. Cependant, il existait une tendance à la diminution de la récurrence en faveur d'une chimiothérapie à base d'oxaliplatine dans tous les sous groupes de patients. Aucune interaction significative entre le stade (II vs III) et l'effet du traitement n'a été observée (16).

Six méta-analyses regroupant des essais testant la chimiothérapie adjuvante dans les stades II et III sont à notre disposition mais les résultats sont contradictoires (13,21–25) puisque 2 seulement rapportent un bénéfice dans les stades II (21,22) {Tableau 5}.

Tableau 5: Principales méta-analyses ayant étudié l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante dans les CCR de stade II

Essai	Traitement attribué	Durée du traitement (mois)	Nombre de patients inclus		Médiane de suivi (années)	Tous les patients		Patients stade II	
			Stade II	Stade III		SSR	SG	SSR	SG
<b>IMPACT B2 (5 études)</b>	FU+LV	6 ou 12	507	-	5,8	-	-	76 %	82 %
	OBS		509	-		-	-	73 % (p=.06)	80 % (p=.06)
<b>NSABP (4 études)</b>	<b>C0-1</b>	20	166	209	5	-	60 %	-	72 %
	OBS		150	201		67 % (p=.07)	75% (p=.73)		
	<b>C0-2</b>	Post-op	201	142	5	-	67 %	-	76 %
	OBS		188	152		74 % (p=.08)	88 % ( <b>p=.005</b> )		
	<b>C0-3</b>	12,5 12	141	375	5	-	66 %	-	84 %
MOF	149		364	76 % ( <b>p=.008</b> )		92% ( <b>p=.03</b> )			
<b>C0-4</b>	12	285	405	5	-	70 %	-	81 %	
5-FU+LV	285	407	75 % (p=.06)		85 % (p=.25)				
<b>Mayo Clinic (7 études)</b>	5FU+LV -LEV	6 ou 12	722	959	5,2 à 8,5 (1 ND)	67 %	71 %	76 %	81 %
	OBS		718	903		55 % HR=0.70 {0.63-0.78 ; <b>p&lt;0.05</b> }	64 % HR=0,74 {.66-.83 ; <b>p&lt;0.05</b> }	72 % <b>(p=.049)</b>	80 % (p=.11)
<b>Figueredo (18)</b>	5-FU ou IT OBS	6 ou 12 (hors MOF ou PVI)	4673	14 à 15 000	> 5	Résultats variables car grande hétérogénéité (patients, groupes, traitements, facteurs analysés)			
<b>Sakomato 2004 (3 études)</b>	UFT OBS	12	2295	1954	5	HR=0.85 {.77-.93 ; p<.001}	HR=0.89 {.80-.99 ; p=.04}	Bénéfice de survie 4,7%	Bénéfice de survie 4,3%
<b>Sakomato 2007 (5 études)</b>	UFT OBS	12	693 CR	1121 CR	5	HR=0.73 {.63-.84 ; p=.0001}	HR=0.82 {.70-.84 ; p=.0001}	77,1 % 66,4 % (p=ns) Réduction du risque de récurrence de 33%	82,4 % 76,8 % (p=ns)

AF : Acide folinique, CR : cancer rectal, LEV : Lévamisole, LV : Leucovorine, MOF : semustine, vincristine et 5-FU, ND : Non Disponible, OBS : Observation, PVI : 5-FU en intra-portal, SG : survie globale, SSR : survie sans récurrence, UFT Fluorouracile et tégaferur

Dans les études du National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C01-4, l'administration intra-portale de 5FU en péri-opératoire (C0-2) et le 5-FU/LV (C-03) montraient une amélioration significative de la SG ( $p=0.005$  et  $0.03$  respectivement) (22).

Alors que le NSABP concluait que le risque relatif de rechute était réduit de façon statistiquement significative pour les patients de stade II recevant le traitement le plus efficace, l'analyse poolée de l'international multicentre pooled analysis of B2 colon cancer trials (IMPACT B2 ; cinq essais randomisés) n'a pas mis en évidence de bénéfice de SSR ni de SG ( $p=0.06$ ) de la chimiothérapie adjuvante par 5-FU/LV par rapport à la chirurgie seule ( $n=1016$  CCR de stade II) (13).

Dans la méta-analyse de la Mayo Clinic ( $n=3302$  CCR dont 44% de stade II), les stades II tiraient un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante, mais dans une proportion plus faible que celle des stades III. En effet, la diminution du risque de récurrence et de décès était de 17% et 15% respectivement, et de 40% et 35%, respectivement, pour les stades III. Le bénéfice absolu pour les stades II était donc seulement de 50% de celui des stades III (21).

L'analyse de Figueredo a repris 18 études qui comparaient la chirurgie seule à un traitement adjuvant par chimiothérapie (16 études) ou immunothérapie (2 études). La diversité des traitements utilisés, l'hétérogénéité des groupes de patients et des analyses compliquent l'interprétation des résultats (23).

Les fluoropyrimidines orales, capécitabine et UFT, correspondent à des prodrogues du 5-FU. Elles ont été comparées en situation adjuvante, pour les stades II et III, aux schémas de la Mayo Clinic et du Roswell Park respectivement (26)(27). L'étude du NSABP C-06 a comparé l'UFT (+ AF) au schéma de Roswell Park, chez 1 953 patients opérés d'un cancer colique de stade II ou III (27). Il n'existait pas de différence significative pour la SSR et pour la SG entre les deux traitements dont la tolérance était équivalente. Les fluoropyrimidines orales ont donc une efficacité comparable à celle des schémas utilisant le 5-FU en administration IV bolus. Elles ont l'avantage d'une plus grande simplicité d'administration (17).

L'association de l'irinotécan à la combinaison 5-FU bolus/AF (protocole IFL) était toxique et ne permettait pas d'améliorer la SSR pour les CCR stades III par rapport à la seule combinaison 5-FU bolus/AF dans l'essai de l'intergroupe américain CALGB (28). L'essai PETACC 3 comparait les mêmes schémas de chimiothérapie (LV5FU2 vs LV5FU2-irinotécan) chez des patients avec cancers de stades II et III : dans le sous groupe stade II, il n'existait pas de modification significative de la SSR à 3 ans en cas de traitement par irinotécan (82,5,% vs 84,6,% ;  $HR=0,81$  [0,61-1,08] ;  $p=0,16$ ) (29).

Seules 2 méta-analyses (21,22) et 1 étude récente (18) semblaient démontrer que la chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU/LV apportait un bénéfice en terme de survie pour les stades II. Cependant, ce groupe est hétérogène.

Ainsi, l'identification de critères pronostiques apparaît très intéressante afin de mieux cibler les patients pouvant obtenir un réel bénéfice de la chimiothérapie adjuvante.

## C. Facteurs prédictifs de récurrence

### 1. Facteurs cliniques et histologiques

#### a. Le caractère initialement perforé ou occlusif de la tumeur

Selon le TNCD, la présence d'une perforation révélatrice classe d'emblée la tumeur comme étant à risque de récurrence très élevé (17). L'analyse de 268 CCR stade II a confirmé que le caractère initialement perforé était un facteur de mauvais pronostic (HR=9,43 [IC 95% : 3,28-27,05] ; p=0,0001) (30). Dans l'étude de Cheynel *et al.* (31), les patients opérés en urgence pour une perforation d'un CCR ont un moins bon pronostic que les patients ayant eu une chirurgie programmée. Le risque de récurrence locale à 5 ans, pour l'ensemble de la population étudiée était de 15,7% contre 7,8% dans le groupe sans perforation (p=0,021). Le taux de survie relative à 5 ans était de 37% en cas d'opération en urgence contre 49,2% si la chirurgie était programmée (p=0,0036). De plus, il existait un risque accru de développer une récurrence locale ou une carcinose péritonéale (31). Dans l'étude de Burton *et al.*, la survie à 3 ans des patients opérés en urgence était de 48,21% [IC 95% : 25,22-67,94] contre 78,72% [IC 95% : 71,55-84,28] chez les patients ayant eu une chirurgie programmée (32).

Pour certains, le caractère initialement occlusif de la tumeur augmente fortement le risque de récurrence. Dans une étude récente (n=1426), une lésion occlusive ou perforée avait un impact statistiquement significatif sur la survie sans récurrence, en analyse univariée (33). En analyse multivariée, les patients ayant une lésion à la fois occlusive et perforée avaient une survie sans récurrence significativement moins bonne (HR=2,5) quel que soit le stade de la tumeur, le grade histologique ou la présence d'embolies vasculaires (33). L'étude de Haller *et al.* (34) avait inclus 19,5 % de stade II et montrait que le caractère occlusif de la tumeur était de mauvais pronostic sur la survie sans progression à 5 ans (HR=1,25 [IC 95% : 1,11-1,40] ; p=0,0002) et sur la SG à 5 ans (HR=1,27 [IC 95% : 1,12-1,43] ; p=0,0001). Dans l'étude récente de Chin *et al.* (n=1492 dont 40% de stade II), la SSR en cas d'occlusion des patients de stade II était moins bonne (log rank : p=0,001, modèle de régression de Cox : p=0,012), alors qu'elle n'était pas modifiée dans les stades



III (log rank :  $p=0,116$ , modèle de régression de Cox :  $p=0,108$ ) (35). Dans l'étude de Morris *et al.* ( $n=1306$  CCR de stade II), l'occlusion tendait à être un facteur de mauvais pronostic (HR=1,34 [IC 95% : 0,99-1,82] ;  $p=0,061$ ) (36). D'autres études confirment ce résultat (37). Par ailleurs, chez ces patients, la mortalité et la morbidité post-opératoires sont plus importantes (35,38).

#### b. Le stade T

Dans l'étude de Gezen *et al.*, les tumeurs T4 représentent 5 à 22% des CCR (39). Le stade T4 est un facteur indépendant de mauvais pronostic {Tableau 6}. Dans l'étude de Morris *et al.* ( $n=1306$  CCR stade II), le risque relatif de récurrence pour le stade T4 était de 1,75 [IC 95% : 1,32-2,32] ;  $p=0,001$ ) (36). L'étude de 108 cas de CCR stade II, en surveillance simple a montré que la présence d'un stade T4 classait la tumeur en « haut risque de récurrence » (analyse multivariée :  $p=0,02$ ) (37). Dans l'étude de Quah *et al.*, le risque de décès lié à la maladie à 5 ans pour les T4N0M0 était de 2,7 [IC 95% : 1,1-6,2] sur 448 patients opérés (40). Dans l'étude de Burton *et al.* ( $n=401$  dont la proportion de stade II n'était pas précisée), la survie à 3 ans des T4 était significativement diminuée par rapport aux T3, 36,29% versus 70,23% respectivement (32). Le risque relatif de récurrence des T4 par rapport aux T3 était de 2.43 ([IC 95% : 1.43 -4.1] ;  $p=0,001$ ) (32).

Tableau 6 : Taux de survie relative à 5 ans au sein des stades II (20)

Stade	Groupe selon la classification TNM			Survie relative à 5 ans (%)
	Stade T	Stade N	Stade M	
IIA	T3	N0	M0	87,5
IIB	T4a	N0	M0	79,6
IIC	T4b	N0	M0	58,4

#### c. Le nombre de ganglions prélevés et analysés

Actuellement, l'analyse d'au moins douze ganglions sur la pièce opératoire est recommandée par l'AJCC et l'UICC. Il existe chez des patients ayant eu une résection d'un cancer colique de stade II ou III une relation entre la survie et le nombre de ganglions analysés sur la pièce opératoire. En effet, dans l'étude américaine INT-0089 ( $n=3\ 441$  dont la proportion de stade II n'était pas précisée) (41), la SG augmentait avec le nombre de ganglions analysés après ajustement sur le nombre de ganglions envahis, et ce, même lorsqu' aucun ganglion n'était envahi. En analyse multivariée, le nombre de ganglions

analysés était une variable statistiquement indépendante comparée à l'âge, à l'envahissement pariétal, à la différenciation histologique, au type histologique de la tumeur et au traitement adjuvant (41). Cependant, ces recommandations ne sont pas toujours appliquées. L'analyse de données du National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de 116 995 patients opérés d'un CCR, dont 40% de stade II, et n'ayant pas reçu de traitement néoadjuvant, la médiane de ganglions analysés était de 9 et seulement 37% des patients avaient bénéficié de l'évaluation d'un nombre satisfaisant de ganglions (42).

Ce travail souligne l'importance de la qualité du curage ganglionnaire et la nécessité d'une analyse d'un nombre suffisant de ganglions (au minimum 12) qui permet une évaluation fiable du statut ganglionnaire mais est également associée à un bénéfice de survie. D'ailleurs, si moins de 12 ganglions ont été analysés, il est recommandé de noter sur le compte rendu anatomopathologique Nx et non pas N0 (17).

#### d. Les marges de résection

Les marges de résection sont un facteur pronostique indépendant (36,43). Dans l'étude de Poeschl *et al.* (n=249 tous stades confondus ; proportion de stade II non précisée), les marges de résection R1 (tumeur résiduelle microscopique) ou non analysables étaient un facteur prédictif de la récurrence locale (HR=7,62 [IC 95% : 1,97-15,99]) (44). Le risque relatif de récurrence était de 2,61 [IC 95% : 1,42-4,79] ; p=0,002} en cas de marges de résection non R0 chez 1306 patients de stades II (36).

#### e. Le grade histologique

Le grade de différenciation tumorale a lui aussi une valeur pronostique (32,37). Dans l'étude de Burton *et al.* (n=401 proportion des stades II non précisée), la survie à 5 ans était significativement diminuée pour les tumeurs peu différenciées, 29% contre 59% pour les tumeurs bien ou moyennement différenciées (32). Le caractère peu différencié classait la tumeur dans la catégorie à haut risque de récurrence (n=108 CCR de stade II ; p=0,005) (37).

#### f. Les embolies tumorales lymphatiques, veineuses et l'engainement périnerveux

La présence d'embolies tumorales dans les structures lymphatiques, vasculaires et d'engainements périnerveux est considérée comme la première étape d'un processus de dissémination métastatique. Elle est désignée sous le terme de venous emboli and lymphatic and perineural invasion (VELIPI). L'étude de Pagès *et al.* (n=959 dont 46% de

stade II) montrait un taux de survie sans récurrence à 5 ans de 32,4% pour les patients VELIPI négatif versus 12,1% pour ceux qui étaient VELIPI positif (45). La SG suivait la même tendance (45). De plus, la présence de plus d'un facteur VELIPI était de moins bon pronostic que la présence d'un seul (45).

Dans l'étude de Petersen *et al.* (n=268 CCR stade II), la présence d'une infiltration veineuse était un facteur de mauvais pronostic (HR=2,70 [IC 95% : 1,61-4,53] ; p=0,0001) (30). L'analyse de 1306 CCR de stade II apportait la même conclusion (HR=1,63 [IC 95% : 1,15-2,30] ; p<0,001) (36). La survie à 5 ans était de 83,8% dans le groupe T3 et sans envahissement vasculaire contre 74% dans le groupe étant au moins T4 ou avec envahissement vasculaire (36). Dans l'étude de Sato *et al.* (n=229 CCR pT3 ou pT4), la survie sans progression à 5 ans était de 73,4% avec envahissement veineux contre 92,2% dans le groupe sans (p=0,001) (46). En analyse multivariée, le nombre d'envahissement veineux par champ analysé était un facteur pronostique indépendant (HR=2,72) (46). L'analyse de 108 CCR de stade II confirmait que la présence d'un envahissement veineux augmentait le risque de récurrence (p=0,0045) (37). Dans l'étude de Mitomi *et al.* (n=211 dont 39% de stade II), la présence d'embolies vasculaires était associée à une augmentation de la récurrence de la maladie (47). Mais ces études ne sont pas toutes concordantes : dans l'étude de Minsky *et al.* (n=168 ; dont 60 cancers du rectum stade II) l'infiltration des vaisseaux ne modifiait pas la survie à 5 ans (59% dans les groupes avec ou sans infiltration) (48).

En ce qui concerne les engainements périnerveux, dans l'étude de Liebig *et al.* (n=269 dont 30,1% de stade II), ils semblaient être sous diagnostiqués puisqu'ils n'étaient identifiés que dans moins de 0,5% des comptes rendus anatomopathologiques initiaux, contre 22% après une relecture des lames. Chez les patients avec une tumeur où il existait des engainements périnerveux, la SSR et la SG à 5 ans étaient significativement diminuées par rapport aux tumeurs sans engainement périnerveux 16% versus 65% et 25% versus 72% respectivement (49). Les engainements périnerveux étaient identifiés comme un facteur de mauvais pronostic indépendant en analyse multivariée (49). Des résultats similaires étaient retrouvés dans l'étude de Poeschl *et al.* et celle-ci montrait également que les engainements périnerveux étaient un facteur prédictif de récurrence locale ou à distance dans les CCR et dans l'étude de Burdy *et al.* (n=108 CCR stade II ; p=0,02) (37,44).

De nombreuses études ont donc été menées pour étudier les facteurs VELIPI. Malgré les discordances observées dans la littérature, en France, ils font partie des données indispensables devant figurer sur le compte rendu d'anatomopathologie.

## 2. Facteurs moléculaires

### a. L'instabilité des microsatellites.

#### Définition

Le génome humain est constitué de nombreuses séquences répétées. Leur localisation est variable dans le génome. Elles se trouvent le plus souvent dans les régions non codantes des gènes (intergéniques ou intragéniques) et sont appelées les microsatellites (par exemple, CA, dinucléotide ; GTC, trinucleotide ; TGCA, tétranucleotide). Le nombre de ces répétitions est variable d'un individu à l'autre, il s'agit du polymorphisme de répétition. L'instabilité des microsatellites se caractérise par la modification d'un grand nombre de séquences répétées dans le génome des cellules tumorales par rapport aux cellules normales d'un même individu. Cette instabilité est la conséquence acquise ou héréditaire de mutations ou de modifications épigénétiques sur un ou plusieurs gènes codant pour les protéines de réparation de l'ADN (système MisMatch Repair ou MMR) (50).

Le phénotype MSI est lié à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN. Physiologiquement, lors de la réplication des deux brins d'ADN, des mésappariements se créent suite à des erreurs de réplication de l'ADN polymérase. Les gènes du système MMR codent pour des protéines nucléaires impliquées dans l'identification et la correction des erreurs de réplication, comme des insertions ou des délétions d'un ou de plusieurs nucléotides au niveau des microsatellites. Les erreurs de réplication ne seront alors plus réparées et vont se transmettre lors de la réplication suivante, entraînant l'émergence et la persistance d'allèles de taille différente {Figure 1}.

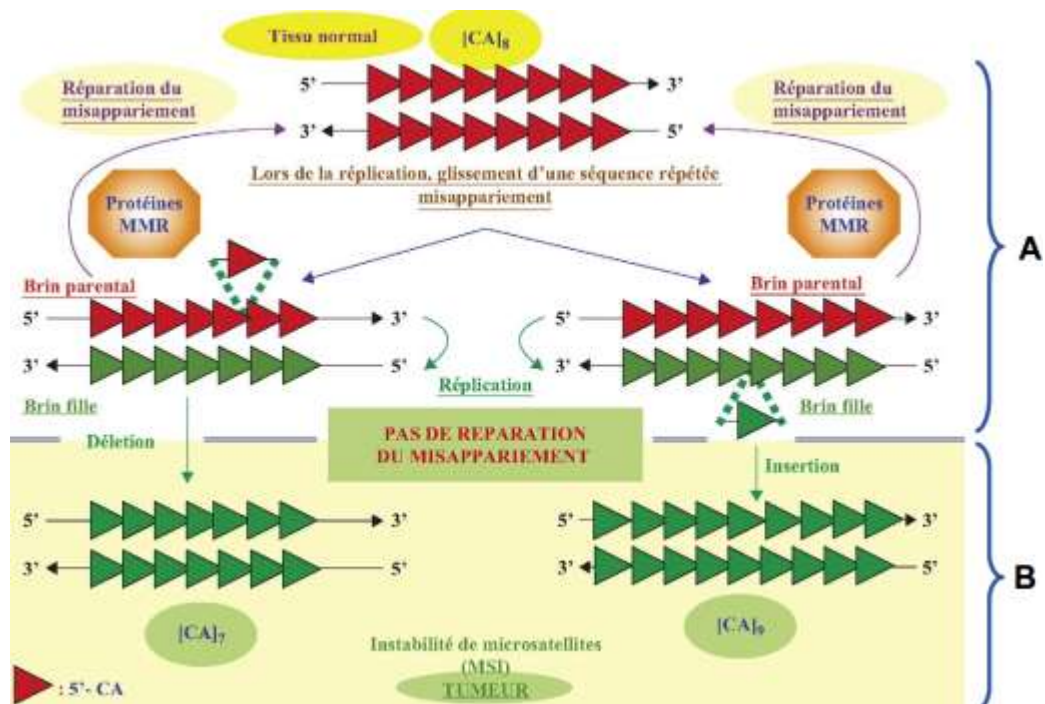


Figure 1 : Principe général du mécanisme du mésappariement (51). (A) Les gènes de réparation des mésappariements (MMR, mismatch repair genes) codent pour les protéines de réparation des erreurs de recopiage au cours de la réplication durant la mitose. Souvent, lors du recopiage des microsatellites, l'ADN polymérase fait des erreurs sur le brin parental et/ou sur le brin fille et ajoute (insertion) ou enlève (délétion) une ou plusieurs séquences répétées. Normalement, les protéines MMR réparent ces erreurs. Le polymorphisme est conservé dans les cellules filles (phénotype RER stable ou MSS). (B) Dans une tumeur, lorsqu' une des protéines du complexe MMR est mutée (syndrome de Lynch) ou au cours d'une modification épigénétique sur le gène MLH1 (cancer du côlon sporadique), la réparation est défectueuse. Le nombre anormal de répétitions est transmis aux cellules filles. Il y a instabilité de microsatellites.

### Particularités clinique et anatomopathologique

La plupart des études portant sur les tumeurs ayant un phénotype MSI montrent que ces tumeurs affectent un plus grand pourcentage de femmes, qu'elles se situent le plus souvent en amont de l'angle colique gauche et qu'il existe une plus grande incidence de tumeurs synchrones et métachrones (52).

En ce qui concerne leurs caractéristiques anatomo-pathologiques ; ces tumeurs sont souvent polypoïdes, avec une architecture cribriforme (solide), indifférenciée et elles seraient plus fréquemment développées à partir d'adénome festonné (53). On retrouve plus fréquemment des adénocarcinomes mucineux ou des carcinomes à cellules en bague à chaton par rapport aux tumeurs de phénotype MSS (52,53). Au sein de ces

tumeurs, il existe souvent une nécrose extensive, une infiltration importante par des lymphocytes (TIL), avec au moins 5 lymphocytes intra-épithéliaux par champ au grossissement 40, une réaction « crohn-like » marquée par la présence d'au moins 4 nodules lymphoïdes (visibles à faible grossissement), généralement au niveau de la sous-séreuse ou de la graisse du méso et par un front d'invasion expansif (52,54).

Dans l'étude de Young *et al.* (n=169 tous stades confondus), les tumeurs sporadiques présentaient plus fréquemment une sécrétion de mucine, une faible différenciation, un caractère hétérogène et des adénomes synchrones que les tumeurs héréditaires (53). Mais l'âge, l'histoire familiale, le profil moléculaire restent de meilleurs éléments pour différencier ces deux types de tumeurs (55).

### **Intérêt diagnostique**

Actuellement, le phénotypage RER doit être systématique sur les tumeurs colorectales diagnostiquées avant 60 ans, indépendamment de leurs caractéristiques histologiques et de leurs antécédents familiaux (56). On recherche également le statut MSI pour les patients ayant une tumeur de stade II associée à des facteurs prédictifs de récurrence permettant ainsi de leur éviter une chimiothérapie qui pourrait être non bénéfique, voire délétère (17).

### **Valeur pronostique de MSI**

De nombreuses études ont tenté d'évaluer la relation entre le statut des microsatellites des cancers colorectaux, leur pronostic et leur sensibilité à la chimiothérapie par 5-FU (57–59). Leurs résultats permettent de conclure à un pronostic spontané plus favorable des cancers de phénotype MSI par rapport aux tumeurs de phénotype MSS (60–62). Dans l'étude de Nitsche *et al.* (62) qui portait sur les CCR de stade II, le risque de récurrence était plus important pour les tumeurs MSS ( $p=0,0015$ ) tout comme dans l'étude de Hutchins *et al.* (63). D'après l'étude de Gryfe *et al.* (n= 587 dont 29% de stade II), 17% avait un statut MSI et le taux de survie à 5 ans des patients porteurs de tumeurs de phénotype MSI (n=17%) était de 76% versus 54% pour les patients ayant une tumeur de phénotype MSS (64). En analyse multivariée, le statut MSI, le stade TNM, le type et le grade histologique de la tumeur étaient associés de façon significative et indépendante à la survie (64). Dans l'étude de population de Samowitz *et al.* (n=1026 tous stades confondus), le statut MSI était associé à un meilleur pronostic, avec une diminution du risque de décès lié aux CCR évaluée à environ 60% (65). Ces données ont été retrouvées dans l'étude norvégienne de Merok *et al.* (n=1274 dont 40% de stade II), la SSR à 5 ans était significativement meilleure dans le groupe MSI (stade II) que celui MSS (stade II) ( $p=0,01$ ) (66).

La survie est particulièrement élevée, supérieure à 90% voire 95%, pour les cancers de stade II de telle sorte que le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante par 5-FU est plus difficile à démontrer. Kho *et al.* (n=1404 de CCR stades II et III) ont montré que la chimiothérapie adjuvante pour les tumeurs MSI n'améliorait pas la SSR (HR=0,54 [IC 95% : 0,37-0,81] ; p=0,003) ni la SG (HR=0,43 [IC 95% : 0,27-0,70] ; p=0,001) (67). Dans une méta-analyse regroupant 32 études (n=7642 CCR de tous stades; 1277 étaient MSI), le hazard ratio combiné de la SG associée aux tumeurs de phénotype MSI était à 0,65 [IC 95% : 0,59-0,71]. Ce bénéfice était retrouvé en restreignant l'analyse à 2935 patients (dont 508 étaient MSI) porteurs de CCR stade II ou III ; le hazard ratio combiné de la SG associée aux MSI était à 0,67 [IC 95% : 0,58-0,78] ; p=0,31) (58). Dans une étude récente de grande envergure de Sinicrope *et al.* (n=2141 dont 36% de stade II; 344 étaient MSI), le phénotype MSI était associé à une diminution significative du taux de récurrence à 5 ans (33% vs 22% pour les tumeurs MSS ; p<0,001), et à un délai avant la récurrence plus long (p<0,001) (68). En analyse multivariée, il était aussi indépendamment associé avec un délai avant la récurrence plus long (HR=0.72 [IC 95% : 0,56 : 0,91] ; p=0,005) et une augmentation de la SSR (p=0,035) et de la SG (p=0,031) (68). En revanche dans la méta-analyse (4 études) de Kim *et al.* (n= 542 de CCR stades II et III), on retrouvait un bénéfice sur la survie sans récurrence des tumeurs MSI-High versus MSI-Low/MSS (p=0,001) mais pas sur la survie globale (p=0,67) (69).

Concernant l'interaction de ce phénotype moléculaire avec l'activité de la chimiothérapie à base de 5-FU, les données disponibles initialement, basées sur des séries rétrospectives, peu convaincantes et parfois contradictoires, ont été éclaircies par les résultats d'études ou de méta-analyses plus récentes et de qualité méthodologique supérieure puisque basées sur l'évaluation a posteriori du statut des microsatellites des tumeurs de patients inclus dans des essais prospectifs randomisés (59). Ces dernières suggèrent que l'instabilité des microsatellites serait un facteur prédictif de résistance à la chimiothérapie par 5-FU (57,59). Ainsi, dans la méta-analyse de Sargent *et al.* (n=1027 dont 48% de stade II ; phénotype MSS : n=862 ; phénotype MSI : n=165), la chimiothérapie adjuvante à base de 5-FU n'améliorait pas la SSR des patients de phénotype MSI (HR=1.10 [IC 95% : 0.42-2.91] ; p=0,85). En revanche dans le groupe des stades II, MSI réduisait la SG (RR=2,95 [IC 95% : 1,02-8,54] ; p=0,04) (59). Dans la méta-analyse de Popat *et al.* (n=7642 : 1277 MSI), les patients de phénotype MSI de stades II et III (41% de la population étudiée) n'avaient pas de bénéfice d'une chimiothérapie par 5-FU (HR=0,67 [IC95% : 0,58-0,78]) (58). Des résultats similaires sont retrouvés dans la méta-analyse

comprenant 5 essais de Ribic *et al.* (n=570 de CCR de stades II et III) (57). Toutefois l'ajout de l'oxaliplatine pourrait rétablir un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante chez les patients MSI. En effet, des données expérimentales sont en faveur d'une sensibilité des cellules tumorales MSI à l'oxaliplatine (70). De plus, l'étude de Zaanan montrait que pour les CCR de stade III, l'ajout d'oxaliplatine apportait peu aux tumeurs MSS alors qu'il améliorait la SSR à 3 ans des tumeurs MSI, passant de 58% dans le groupe 5-FU/LV à 100% dans le groupe FOLFOX ( $p=0,01$ ) (71). L'abstract de Flejou *et al.*, présenté à l'ASCO en 2013 rapporte des résultats similaires : même si la différence n'est significative que pour les stades III, cela renforce le concept (72).

#### b. Mutations du gène BRAF

BRAF est un membre de la famille RAF de sérine/thréonine kinases. Cette famille comprend trois kinases : ARAF, CRAF (RAF1) et BRAF. Le rôle de BRAF est de réguler la voie MAPK/ERK. Cette voie agit comme un transducteur de signal entre le milieu extra-cellulaire et le noyau. Des signaux extra-cellulaires tels que des hormones, des cytokines et de nombreux facteurs de croissance interagissent avec leur récepteur pour activer des petites protéines G de la famille RAS. L'activation de RAS se traduit par le recrutement de protéines RAF, par l'intermédiaire de protéines adaptatrices, à la membrane cellulaire où elles sont activées (73). BRAF peut alors, via MEK, activer ERK qui, à son tour active des facteurs de transcription pour initier des processus biochimiques tels que la différenciation cellulaire, la prolifération, la croissance ou l'apoptose (74). BRAF est l'activateur le plus puissant de MEK. L'activation de RAS entraîne des changements de conformation de RAF, lui permettant d'être recruté vers la membrane cellulaire, et alors de cibler l'activité kinase {Figure 2}.



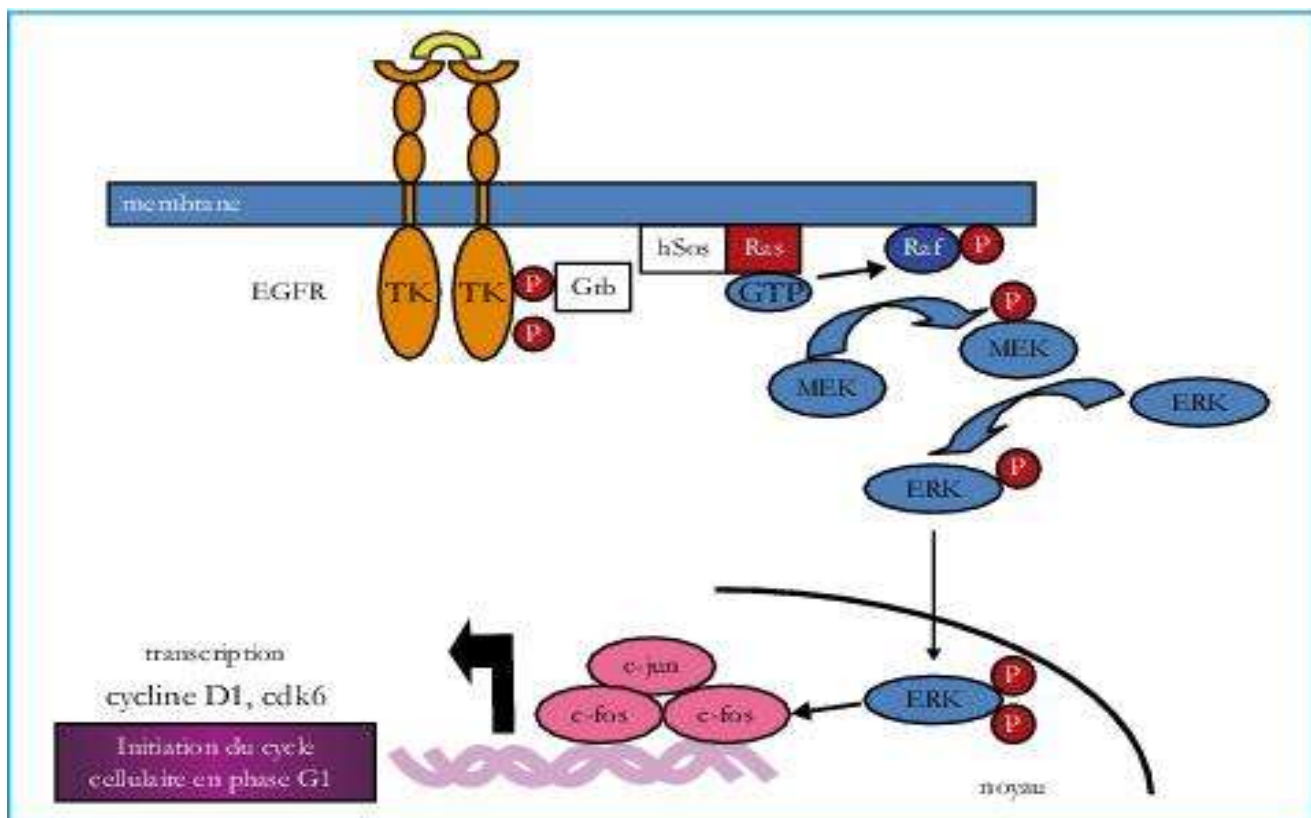


Figure 2 : Schéma simplifié de la voie RAS/RAF/MAPK/ERK (75)

La forme la plus fréquente de cancer colorectal suit le modèle de Kinzler-Vogelstein, dans lequel une succession d'accumulations de mutations impliquant p53 et des membres de la voie de signalisation des B caténines mènent au développement d'un adénocarcinome (76,77). Cependant, une autre voie de carcinogenèse impliquant des mutations de la voie de RAS/RAF/MEK/ERK est le phénotype MSI (78,79). Le CCR sporadique contient souvent des mutations activatrices de KRAS et BRAF (51% et 10% respectivement) (78). Ces mutations se présentent de façon mutuellement exclusive (77,78,80) et les mutations KRAS seraient responsables d'un phénotype plus agressif et d'un pronostic plus péjoratif. La mutation BRAF<sup>V600E</sup> est associée à un déficit du système de réparation de l'ADN, c'est à dire un phénotype MSI. La prévalence de la mutation BRAF dans les tumeurs MSI est trois fois plus fréquente que dans les tumeurs MSS, alors que la mutation KRAS était aussi fréquente dans les deux groupes (78).

La mutation BRAF est intimement liée au phénotype de méthylation des îlots CpG (CIMP) qui se caractérise par la méthylation du gène MLH1 de MMR et associe MSI-H (81). MLH1 est impliqué dans le système MMR, dans lequel un complexe protéique introduit des cassures simple brin tout près de l'erreur permettant ainsi l'arrivée d'exonucléases. Il est également impliqué dans des signaux de réparation de l'ADN qui peuvent mener à l'arrêt du cycle cellulaire voire à l'apoptose en réponse à une

dégradation majeure de l'ADN. MLH1 a un grand îlot CpG tout près de sa région promotrice. La méthylation d'une petite portion (région C) proche de celle du site initial de la transcription a été associée avec une perte de l'expression du gène (82). L'association entre mutation BRAF et CIMP reste à approfondir. Cependant, les mutations BRAF ont été retrouvées dans des lésions précancéreuses, suggérant qu'elles apparaissent à un stade précoce dans le développement de ces tumeurs (83–85).

La mutation BRAF induirait un microenvironnement de résistance à l'apoptose et une prédisposition à l'hyperméthylation du promoteur comme suggéré par l'hyper-méthylation du promoteur MLH1. Ceci mènerait à un état facilitateur de MSI du fait de la déficience de MMR qui augmente le risque de CCR CIMP (86).

Dans l'étude de Hutchins (à partir de l'essai QUASAR), 1 913 patients de stades II et III ont été randomisés entre 5FU+AF ou surveillance : la mutation BRAF ne modifiait pas le risque de récurrence ( $p=0,36$ ) (63). Les mutations BRAF ont été mises en évidence chez 6,7% des patients (87) ; la mutation BRAF était significativement associée avec le grade bien différencié ( $p=0,001$ ) et une haute fréquence de MSI ( $p<0,001$ ). La mutation BRAF était corrélée avec une faible SG pour l'ensemble de la cohorte ( $p=0,009$ ) (87). Dans l'étude d'Ogino *et al.* ( $n=649$  CCR tous stades confondus), la mutation BRAF était associée à une augmentation de la mortalité par cancer ( $HR=1,97$  {1,13-3,42}) (88). Une étude récente ( $n=108$  CCR stade II) montrait que la mutation BRAF était un facteur pronostique péjoratif pour la SG ( $HR=0,45$  {IC 95% : 0,25-0,8}) (89).

### **3. Nouveaux facteurs pronostiques ou prédictifs biologiques**

Le rôle pronostique d'autres marqueurs moléculaires a été évalué chez les patients avec cancer colique de stades II et III. Ainsi, l'hyper-expression de la Thymidylate Synthase (TS) impliquée dans la résistance de la tumeur au 5-FU semble corrélée à un meilleur pronostic (méta-analyse ne précisant pas la proportion de stade II) ; ce paramètre n'est pas utilisé en pratique courante (90). L'absence de délétion de certains chromosomes (LOH 18q) est un autre facteur pronostique validé dans les stades I et II (91). Dans l'étude de Belt *et al.* ( $n=190$  CCR de stade II n'ayant pas reçu de chimiothérapie), l'expression élevée de p53 par la tumeur augmentait le risque de récurrence ( $p=0,03$ ) (92).

Le système immunitaire a probablement un rôle essentiel dans l'invasion tumorale, la survie sans progression et la survie globale des patients atteints de CCR (45,93). Dans l'étude de Pagès *et al.* ( $n=959$  dont 45% de stade II), le statut dit «micro-invasif» des tumeurs (engainements péri-nerveux, embolies lymphatiques et vasculaires) et les

lymphocytes infiltrant les tumeurs seraient des éléments pronostiques forts après ajustement sur le stade TNM (45). La caractérisation des lymphocytes T mémoires (type, densité et leur localisation) aurait une valeur pronostique supérieure et indépendante de celle de la classification TNM/AJCC (93). Ces résultats pourraient permettre d'identifier des patients à haut risque de rechute quel que soit le stade histologique.

Des signatures génétiques tumorales pronostiques seront probablement utilisables à l'avenir (94). Une hiérarchisation et une validation de leur utilité pour la décision thérapeutique de l'ensemble de ces facteurs pronostiques par des essais thérapeutiques seront nécessaires (17).

## **D. Recommandations**

Au vu de ces résultats, l'indication d'une chimiothérapie adjuvante pour les patients présentant un cancer de stade II est à discuter au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfice-risque de cette chimiothérapie adjuvante en connaissant le statut MSI ou MSS de la tumeur (17). Un gain potentiel est à pondérer en fonction de l'exposition aux toxicités de la chimiothérapie et du coût social.

Aujourd'hui, peu d'études ont inclus exclusivement des stades II, avec un nombre suffisant, afin de pouvoir évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante et d'accroître la surveillance chez les patients ayant des facteurs de mauvais pronostiques.

Dans ce travail de thèse, nous nous sommes attachés à identifier des facteurs pronostics de récurrence cliniques, histologiques et moléculaires des CCR de stade II, qui pourraient aider à poser l'indication d'une chimiothérapie adjuvante.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES

---

## I. Sélection des patients

Nous avons réalisé une étude descriptive bi-centrique rétrospective à partir d'une cohorte de patients présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) en oncologie digestive et suivis dans le service d'oncologie digestive du CHU de Nantes et de l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO ; Centre René Gauducheau). La sélection initiale des patients a été faite en croisant les conclusions de ces RCP, les bases de données cliniques du CHU de Nantes (Clinicom), de l'ICO (Hall) et les données histologiques des services d'anatomopathologie du CHU de Nantes et de l'institut histopathologique (IHP).

Les critères d'inclusion étaient :

- âge de plus de 18 ans
- adénocarcinome (colique ou rectal) de stade II prouvé histologiquement (T3 ou T4, N0, M0)
- résection complète R0 avec curage ganglionnaire
- diagnostic entre le 1 août 2001 et le 21 décembre 2009
- suivi minimum d'au moins trois ans
- matériel histologique disponible recensé sur la base de données du service d'anatomo-cytopathologie du CHU de Nantes et de l'IHP de Nantes

## II. Facteurs analysés

### A. Données cliniques

Les données cliniques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, à l'aide d'un formulaire de recueil pré-établi après synthèse de la littérature. Les données manquantes ont été complétées après renseignements auprès de leur médecin généraliste ou spécialiste.

Les caractéristiques suivantes de la population ont été relevées :

- l'âge
- le sexe
- les antécédents de cancer
- la date de diagnostic
- le site primitif de la tumeur

- la réalisation d'une radiothérapie et/ou chimiothérapie pré-opératoire ou d'une chimiothérapie adjuvante et sa nature
- le mode de découverte : fortuite, test Hemoccult positif, coloscopie de dépistage, anémie (seuil <11,5g/dl), rectorragies, douleurs abdominales, occlusion, diarrhées ou constipation, altération de l'état général, syndrome rectal (épreinte ou ténésme ou faux besoins), sepsis, syndrome paranéoplasique
- dates de récurrence (loco-régionale ou métastatique) et/ou de décès et sa cause

## **B. Analyse histologique**

Les fragments de muqueuse colique ou rectale étaient fixés dans du paraformaldéhyde 4%. Après avoir été lavés avec du tampon phosphate salin (PBS), les tissus ont été déshydratés puis inclus en paraffine. Des sections successives de 5 µm ont été réalisées puis analysées par microscopie après coloration par hématoxyline-éosine. L'analyse histologique a été réalisée en aveugle par les anatomopathologistes.

Les données histologiques suivantes ont été collectées dans les dossiers, à partir des comptes rendus d'anatomopathologie réalisés au diagnostic :

- la localisation primitive de la tumeur : côlons droit, transverse, gauche ou rectum
- le stade TNM (T3 ou T4 et N0, M0)
- le degré de différenciation : bien, moyen, peu ou indifférencié
- la présence d'une perforation ou occlusion
- la présence d'un engainement péri-nerveux
- la présence d'une infiltration tumorale lymphatique
- la présence d'une infiltration tumorale veineuse
- le nombre de ganglions prélevés et analysés

## **C. Analyses moléculaires**

La caractérisation des phénotypes RER et des mutations du gène BRAF ont été réalisées à partir des blocs tumoraux conservés dans les archives respectives du CHU de Nantes et de l'IHP. Pour chaque bloc tumoral, 5 coupes de 10 µm (au maximum) ont été réalisées ; les zones tumorales ont été localisées par cerclage sur la base d'une coupe colorée à l'HES. Les zones tumorales ont été grattées à l'aide d'un scalpel stérile et les acides nucléiques des échantillons ainsi obtenus ont été extraits à l'aide d'un kit d'extraction Nucléospin FFPE DNA (Macherey Nagel).

## **1. Détermination du phénotype replication error (RER)**

L'instabilité des microsatellites NR21, NR24, BAT 25, BAT26 et MONO 27 a été caractérisée à l'aide du kit proméga (MSI analysis system version 1.2 Madison USA). L'amplification a été effectuée grâce à la Gold Taq polymérase (Applied Biosystem) et l'analyse de fragments par un séquenceur (genetic analyzer 3130 Applied Biosystem). Comme le préconisait le fabricant, un échantillon était considéré comme instable (MSI) si au moins trois des cinq microsatellites l'étaient.

## **2. Détermination des mutations pour le gène BRAF**

Les amorces de PCR pour les analyses du gène BRAF ont été obtenues grâce au freeware primer 3 (<http://www.bioinformatics.nl/cgi-bin/primer3plus/primer3plus.cgi>). Les mutations V600E et V600K de l'exon 15 du gène BRAF ont été recherchées par pyroséquençage. Après extraction sur le tissu tumoral, les ADN ont été amplifiés pendant 35 cycles par la GoTaq polymérase (promega Madison USA) avec un couple d'amorces dont une était biotinylée. Les ADN amplifiés biotinylés simple brin ont été isolés sur des billes de sépharoses streptavidines (GE healthcare Suède) puis hybridés avec une amorce oligonucléotidique de séquence déterminée grâce au logiciel PSQ assay design 1.0 (Biotage Suède). La dernière étape permettait le génotypage par mini-séquençage luminométrique en temps réel : les nucléotides étaient distribués séquentiellement afin de générer un pyrogramme de la séquence analysée sur un pyromark Q96ID (Qiagen).

## **D. Analyses statistiques**

Les caractéristiques de la population ont été décrites globalement et par groupe (rechute oui/non). Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et de pourcentages et les variables quantitatives en termes de médiane, de quantiles et pour les sous-groupes en terme d'effectif et de pourcentage.

L'association entre ces différentes variables et la rechute a été recherchée à partir de tests de Khi2 (ou de Fisher) pour les variables qualitatives. La différence était considérée significative lorsque la p-value était inférieure à 0,05.

La SG et la SSR ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les groupes ont été comparés à partir du test du Log-rank. La différence était considérée significative lorsque la p-value était inférieure à 0,05.

La durée de survie a été estimée à partir de la date de diagnostic jusqu'à la date de décès (ou date de rechute pour la survie sans rechute) ou jusqu'à la date de dernière nouvelle pour les patients censurés.

Enfin, une analyse multivariée, basée sur le modèle de régression de Cox a été réalisée sur les mêmes paramètres que ceux analysés pour les courbes de survie. Cette analyse a permis de calculer les hazards ratio avec leurs intervalles de confiance, et ainsi de quantifier le lien entre les variables analysées et la récurrence.

# RÉSULTATS

## I. Description de la population

Ce travail de thèse a permis l'analyse d'une cohorte de 100 patients suivis pour un cancer colorectal de stade II, ayant eu une résection chirurgicale R0 avec curage ganglionnaire entre le 1<sup>er</sup> août 2001 et le 21 décembre 2009.

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 7. Trente-neuf femmes et 61 hommes ont été inclus dans cette étude. L'âge médian au diagnostic était de 70,5 ans {60, 79}.

En ce qui concerne le mode de découverte, 9 étaient asymptomatiques (découverte fortuite, coloscopie de dépistage, Hemoccult positif), et 91 symptomatiques (anémie {11 avec une hémoglobine  $\leq 10$ g/dl, 5 entre 10 et 11,3g/dl et 9 de valeur non précisée}, douleurs abdominales, occlusion, rectorragies, syndrome rectal, troubles du transit, altération de l'état général, sepsis, syndrome paranéoplasique).

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques de la population

Caractéristiques cliniques	Effectif (pourcentage)
<b>Sexe</b>	
Hommes	61 (61)
Femmes	39 (39)
<b>Age (années)</b>	
Médian	70,5 {23-96}
Q1-Q3*	60-79
$\leq 70$ ans	50 (50)
$>70$ ans	50 (50)
<b>Antécédent de cancer(s)</b>	
Oui	21 (21)
Non	78 (78)
Inconnu	1 (1)
<b>Mode de découverte</b>	
Asymptomatique	9 (9)
Symptomatique	91 (91)
Occlusion	25 (25)
Anémie	25 (25)
Syndrome rectal	5 (5)
Rectorragies	23 (23)

\* Q1-Q3 : 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> quartiles



Tableau 8 : Traitement complémentaire à la chirurgie

Type de traitement complémentaire	Nombre (pourcentage)
<b>Cancers du rectum</b>	19 (19)
<b>Radiothérapie pré-opératoire</b>	
Oui	16 (16)
Non	4 (4)
<b>Chimiothérapie pré-opératoire</b>	
Oui	14 (14)
Non	6 (6)
<b>Cancers colorectaux</b>	
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>	
Oui	30 (30)
Non	70 (70)

Tableau 9 : Caractéristiques histologiques

Caractéristiques histologiques	Nombre (pourcentage)
<b>Localisation tumorale</b>	
Côlon droit	23 (23)
Côlon transverse	6 (6)
Côlon gauche	52 (52)
Rectum	19 (19)
<b>Profondeur d'envahissement pariétal</b>	
T3	91 (91)
T4	9 (9)
<b>Nombre de ganglions analysés</b>	
<12	13 (13)
≥12	87 (87)
<b>Perforation</b>	
Oui	10 (10)
Non	90 (90)
<b>Occlusion</b>	
Oui	25 (25)
Non	75 (75)
<b>Degré de différenciation</b>	
Bien	14 (14)
Moyen	79 (79)
Peu	4 (4)
Indifférencié	3 (3)
<b>Engainement périnerveux</b>	
Oui	20 (20)
Non	70 (70)
Inconnu	10 (10)
<b>Envahissement lymphatique</b>	
Oui	23 (23)
Non	70 (70)
Inconnu	7 (7)
<b>Envahissement veineux</b>	
Oui	6 (6)
Non	87 (87)
Inconnu	7 (7)

Vingt et un patients avaient déjà un antécédent de cancer dont 2 dans le groupe récidive (cancer de la prostate localisé et adénocarcinome du cardia). Une chimiothérapie adjuvante a été réalisée chez 30 des 100 patients de notre cohorte (18 avec du xeloda, 10 avec du folfox, 2 avec du xelox et 1 non précisée). Sur les 19 patients pris en charge pour un adénocarcinome rectal, 16 ont reçu un traitement pré-opératoire ; 14 une radiochimiothérapie et 2 une radiothérapie seule.

Vingt patients sont décédés dont 15 de cause non imputable directement au cancer colorectal {causes : cardiologique (3); pulmonaire (6 dont 2 embolies pulmonaires), sepsis (2), évolution d'un carcinome hépato-cellulaire (2), choc hypovolémique (1) et inconnue (1)}. Parmi les patients ayant récidivé, 39% sont décédés. Parmi les patients décédés, 35% avaient récidivés.

Dix-huit patients ont récidivé ; 3 en loco-régional et 17 de façon métastatique, dont 2 après une récidive loco-régionale. La médiane de survie sans récidive était de 22,8 mois après la chirurgie initiale. Quatre patients ont récidivé sous la forme d'une carcinose péritonéale ; 2 étaient des tumeurs rectales de stade T3, et les 2 autres étaient des tumeurs coliques dont 1 de stade T3 et l'autre de stade T4. Les détails relatifs à la récidive sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10 : Descriptif des caractéristiques de la récidive

Caractéristiques analysées	Localisation rectale (n=5) (%)	Localisation colique (n=13) (%)	Total (n=18)
<b>Type de récidive</b>			
Loco-régionale	2 (40)	1 (8)	3
Métastatique	5 (100)	12 (92)	17
Inconnue	0	1 (8)	1
<b>Site métastatique</b>			
Hépatique	3 (60)	9 (69)	12
Péritonéal	2 (40)	2 (15)	4
Pulmonaire	2 (40)	2 (15)	4
Osseux	1 (20)	1 (8)	2
Inconnu	1 (20)	2 (15)	3
<b>Traitement complémentaire</b>			
Pour les cancers rectaux			
Radiothérapie pré-opératoire	3	-	3
Chimiothérapie pré-opératoire	3	-	3
Pour les CCR			
Chimiothérapie adjuvante	3	2	5

Dans le sous-groupe des 30 patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante. L'âge médian au diagnostic était de 61 ans {23-84}. Les caractéristiques de ce sous groupe « chimiothérapie adjuvante sont résumées dans le tableau 11.

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques et histologiques du sous groupe de patients ayant reçu une chimiothérapie adjuvante

<b>Caractéristiques</b>	<b>Effectif n=30 (%)</b>
<b>Age médian au diagnostic (années)</b>	61 {23-84}
<b>Localisation tumorale</b>	
Côlon droit	4
Côlon transverse	2
Côlon gauche	13
Rectum	11
<b>Perforation</b>	6
<b>Occlusion</b>	11
<b>Stade</b>	
T3	24
T4	6
<b>Degré de différenciation</b>	
Bien ou moyen	28
Peu ou indifférencié	2
<b>Nombre de ganglions analysés</b>	
≥12	28
<12	2
<b>Engainement périnerveux</b>	
Oui	10
Non	17
Inconnu	3
<b>Emboles lymphatiques</b>	
Oui	12
Non	16
Inconnu	2
<b>Emboles vasculaires</b>	
Oui	4
Non	23
Inconnu	3
<b>Statut des microsatellites</b>	
MSS	27
MSI	0
Inconnu	3
<b>Mutation BRAF</b>	
Oui	1
Non	26
Inconnu	3

## II. Facteurs de récurrence

### A. Cliniques

Tableau 12 : Caractéristiques de la population par groupe avec et sans récurrence

Caractéristiques cliniques	Groupe sans récurrence n=82	Groupe avec récurrence n=18	p-value
<b>Sexe</b>			0,12
Hommes	47	14	
Femmes	35	4	
<b>Age (années)</b>			0,44
Médian	71	65,5	
Q1-Q3	58-79,2	61-77,5	
≤ 70 ans	39	11	
>70 ans	43	7	
<b>Antécédent de cancer(s)</b>			0,35
Oui	19	2	
Non	62	16	
Inconnu	1	0	
<b>Mode de découverte</b>			
Asymptomatique	8	1	1,00
Symptomatique	74	17	0,68
Occlusion	19	6	0,38
Anémie	24	1	0,04
Syndrome rectal	3	2	0,22
Rectorragies	18	5	0,55
<b>Radiothérapie pré-opératoire</b>			0,25
Oui	13	3	
Non	2	2	
<b>Chimiothérapie pré-opératoire</b>			0,61
Oui	11	3	
Non	4	2	
<b>Chimiothérapie adjuvante</b>			1,00
Oui	25	5	
Non	57	13	

## B. Histologiques

Tableau 13 : Caractéristiques histologiques par groupe avec et sans récurrence

Caractéristiques histologiques	Groupe sans récurrence n=82	Groupe avec récurrence n=18	p-value
<b>Localisation tumorale</b>			0,06
Côlon droit	22	1	
Côlons transverse, gauche et rectum	60	17	
<b>Profondeur d'envahissement pariétal</b>			0,20
T3	76	15	
T4	6	3	
<b>Nombre de ganglions analysés</b>			0,70
<12	10	3	
≥12	72	15	
<b>Perforation</b>			1,00
Oui	8	2	
Non	74	16	
<b>Occlusion</b>			0,38
Oui	19	6	
Non	63	12	
<b>Degré de différenciation</b>			0,61
Bien et moyen	77	16	
Peu et indifférencié	5	2	
<b>Engainement périnerveux</b>			0,75
Oui	16	4	
Non	58	12	
Inconnu	18	2	
<b>Envahissement lymphatique</b>			0,55
Oui	20	3	
Non	56	14	
Inconnu	6	1	
<b>Envahissement veineux</b>			0,59
Oui	6	0	
Non	70	17	
Inconnu	6	1	

## III. Analyse de survie

### A. Survie sans récurrence

La localisation côlon droit versus côlons transverse, gauche et rectum améliorerait de façon non significative la SSR à 3 ans ( $p=0,055$ ), à 5 ans ( $p=0,057$ ). La découverte symptomatique du CCR sous la forme d'une anémie ( $p=0,061$ ) ou d'un syndrome rectal ( $p=0,052$ ) était associée à une tendance non significative à l'amélioration de la SSR à 3 ans et 5 ans {Figure 3}.

Le caractère initialement occlus ou perforé, la localisation rectale, le stade T4, le haut degré de différenciation, le nombre de ganglions analysés >12, la présence d'engainement

périmerveux, d'infiltrations lymphatique ou veineuse n'amélioreraient pas significativement la SSR à 3 ans, ni à 5 ans.

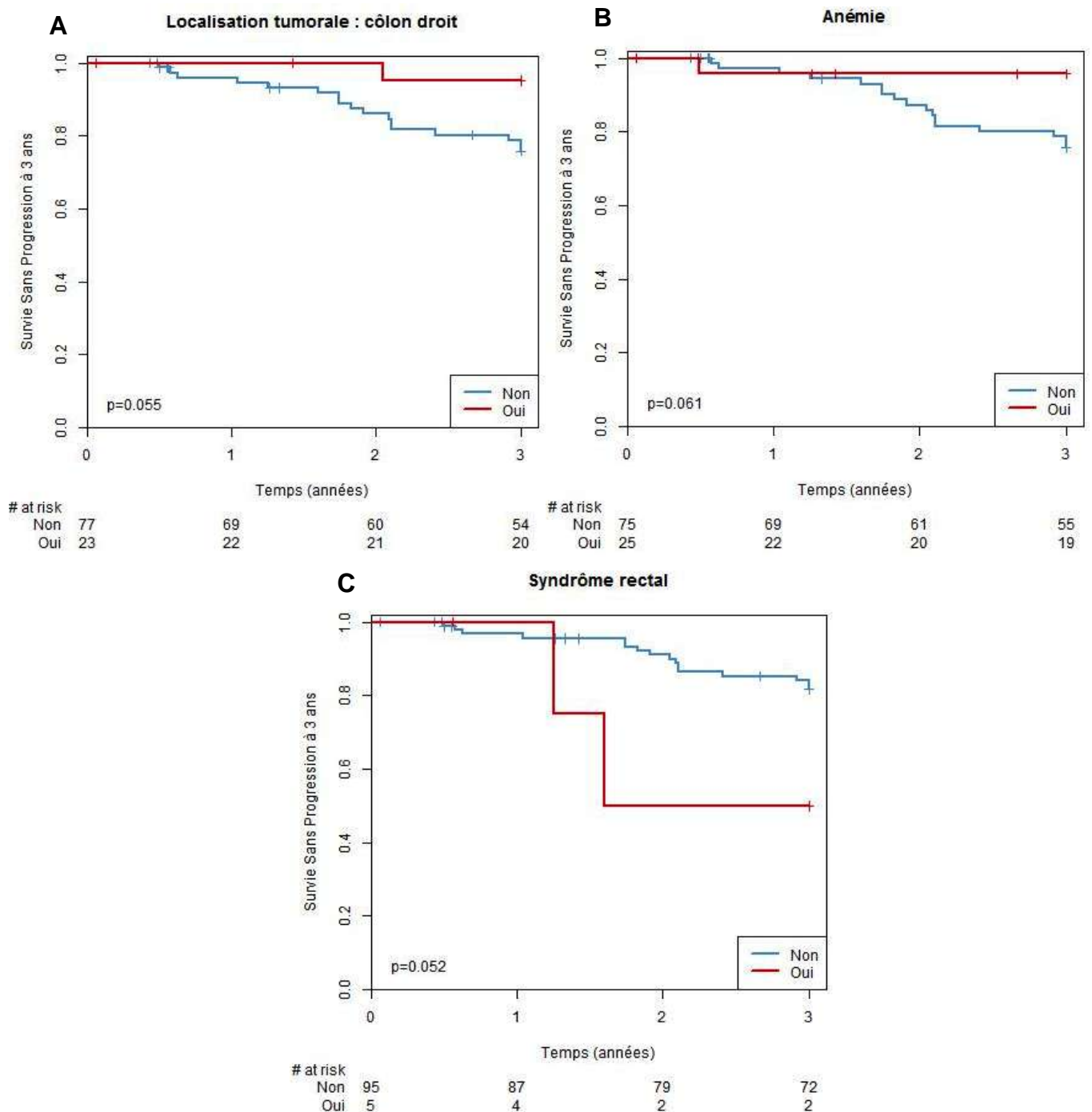


Figure 3: Survie sans récurrence à trois ans en fonction (A) de la localisation tumorale colique droite, (B) de la présence d'une anémie révélatrice, ou (C) d'un syndrome rectal.

## **B. Survie globale**

La localisation côlon droit versus côlons transverse, gauche et rectum améliorait de façon significative la SG à 3 ans ( $p=0,048$ ) ; cette amélioration était une tendance à 5 ans ( $p=0,075$ ) et à la fin de l'étude ( $p=0,073$ ). La présence d'une anémie comme facteur de découverte du CCR était associée à une tendance à l'amélioration de la SG à 3 ans ( $p=0,058$ ), à 5 ans ( $p=0,0665$ ) et à la fin de l'étude ( $p=0,062$ ) {Figure 4}.

Le caractère initialement occlus ou perforé, le mode de découverte par le syndrome rectal la localisation rectale, le stade T4, le haut degré de différenciation, le nombre de ganglions analysés  $\geq 12$ , la présence d'engainement périnerveux, d'infiltrations lymphatique ou veineuse n'améliorait pas significativement la SSR à 3 ans, ni à 5 ans.

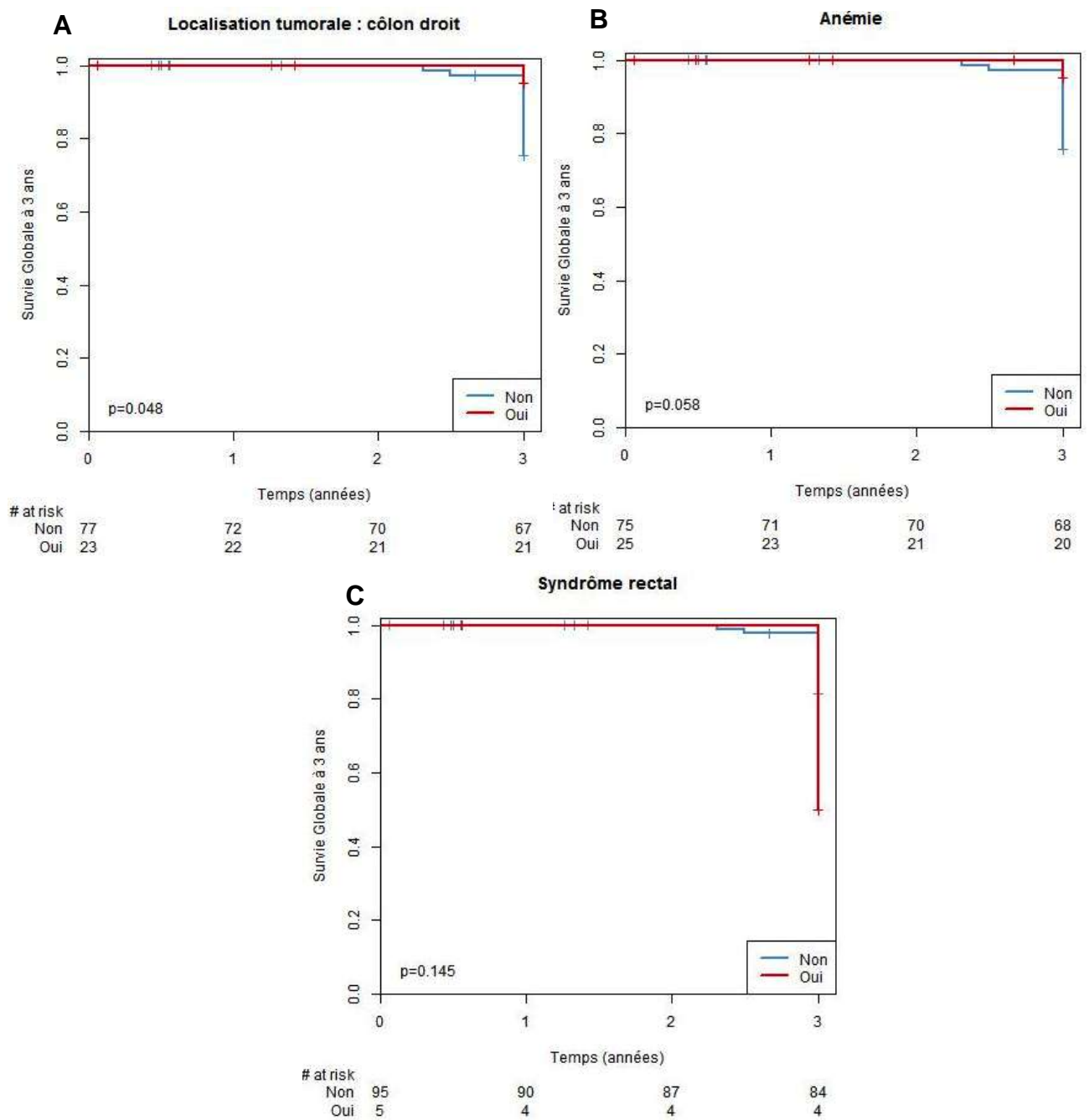


Figure 4 : Survie globale à trois ans en fonction (A) de la localisation tumorale colique droite, (B) de la présence d'une anémie révélatrice, ou (C) d'un syndrome rectal.



## **IV. Mise en évidence d'une instabilité des microsatellites et d'une mutation du gène BRAF**

### **A. Mise en évidence d'une instabilité des microsatellites <sup>(51)</sup>**

Dans notre population d'étude, 11 tumeurs étaient de phénotype MSI, 77 de phénotype MSS et 12 n'ont pu être analysées en raison de matériels perdus ou détériorés. La figure 5 illustre l'identification d'une instabilité des microsatellites. Dans le groupe MSI (n=11), trois ont été diagnostiqués de façon asymptomatique (coloscopie de dépistage), les 8 autres étaient symptomatiques (anémie (5), rectorragies (1), occlusion (1), douleurs abdominales (1)). L'âge médian au diagnostic était de 72 ans {47-94}. La localisation tumorale était exclusivement colique droite et tous étaient de stade T3. Le nombre de ganglions analysés était inférieur à 12 chez 2 patients. Le degré de différenciation était bien/moyen chez 8/11 et peu/indifférencié chez 3/11. Il n'a pas été identifié d'engainement périnerveux et les embolies veineux et lymphatiques ont été décrits une fois chacun (données manquantes pour un patient). Aucun patient n'avait reçu de chimiothérapie adjuvante. Aucun patient n'a récidivé. Deux sont décédés mais de causes pulmonaire et cardiaque.

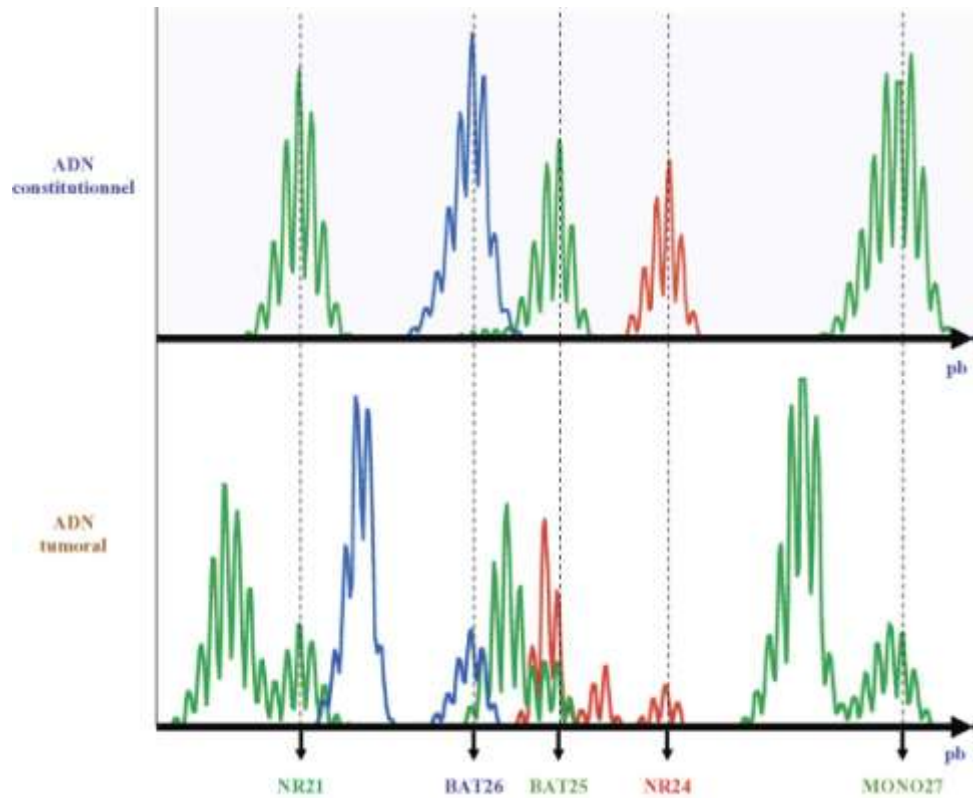


Figure 5 : Mise en évidence d'une instabilité des microsatellites par analyse de segments par le séquenceur. Cinq marqueurs microsatellites sont utilisés (NR21, BAT26, BAT25, NR24 et MONO27).

Pour chaque marqueur, l'ADN normal montre une seule bande (avec des bandes parasites, artéfacts habituels de la PCR de microsatellites). Dans la tumeur, outre les bandes observées dans l'ADN normal, des bandes plus petites apparaissent, conséquences des délétions de plusieurs séquences répétées. Dans cet exemple, chaque marqueur montre une délétion, il y a une instabilité des microsatellites.

## B. Mutation BRAF<sup>V600E</sup>

Dans notre population d'étude, 85 tumeurs présentaient le gène sauvage, 12 n'ont pu être analysées (matériel perdu ou détérioré) et 3 mutations BRAF<sup>V600E</sup> ont été identifiées. Chez les patients mutés, l'âge médian au diagnostic était de 79 ans {61-91}. Le mode de découverte du CCR était l'anémie (2), les rectorragies (1) et le syndrome rectal (1). La localisation tumorale était colique droite (2) et rectale (1). Tous étaient de stade T3 et le nombre de ganglions analysés supérieur à 12. Le patient ayant été pris en charge pour un adénocarcinome rectal a reçu une radio-chimiothérapie pré-opératoire et une chimiothérapie adjuvante par xélolda, puis a récidivé ; la SSR était de 22 mois. . La figure 6 illustre la mise en évidence d'une mutation du gène BRAF<sup>V600E</sup>.

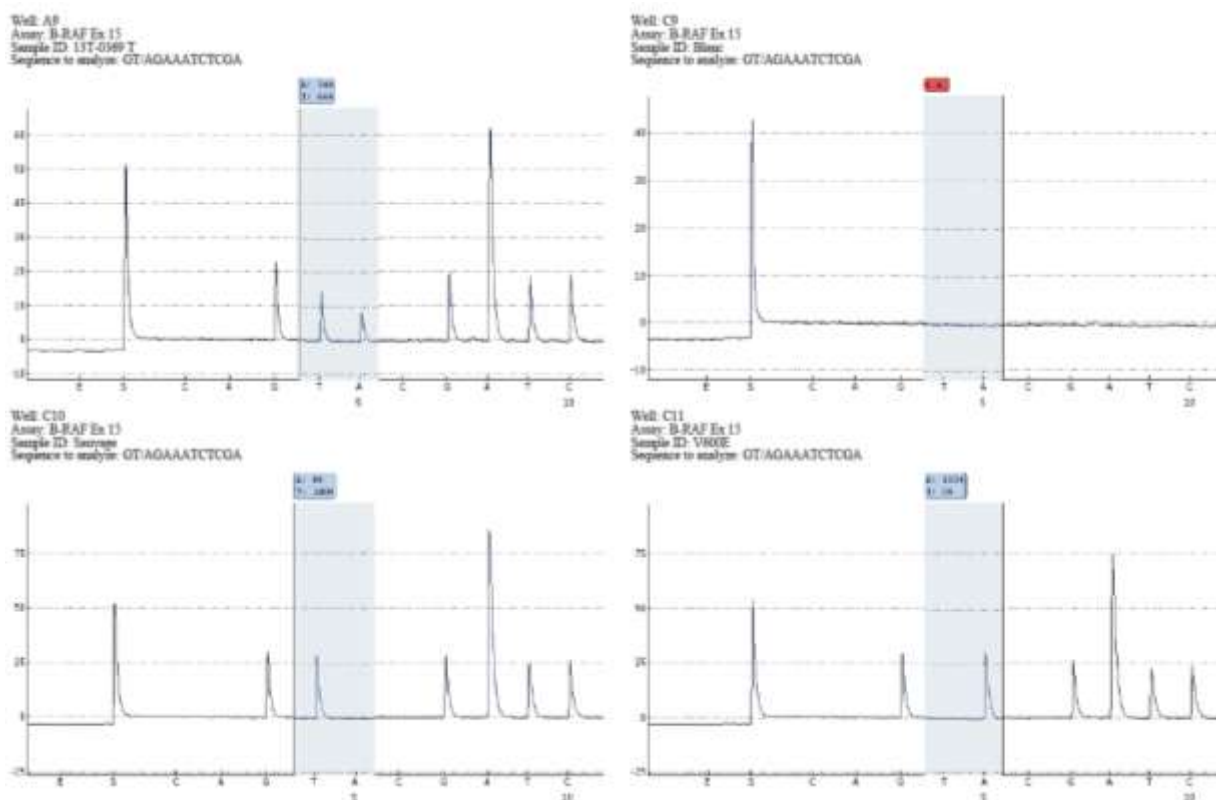


Figure 6 : Exemple de pyrogramme montrant la séquence de nucléotides dans la section spécifique du gène BRAF. Les nucléotides sont ajoutés l'un après l'autre. Si le nucléotide ajouté dans le milieu réactionnel correspond à celui attendu par la polymérase, il est incorporé dans le brin en cours de synthèse et libère un pyrophosphate. Une ATPsulfurylase vient alors transformer ce Pyrophosphate en ATP qui est alors utilisé, couplé à une luciférine, par une Luciférase. Le signal lumineux alors produit est capté par un capteur CCD (Charge-Coupled-Device) et le produit sous forme d'un pic sur le pyrogramme. La hauteur de ce pic est fonction de l'intensité du signal lumineux, elle-même proportionnelle au nombre de nucléotides incorporés en même temps. On peut donc déduire la séquence à partir de la taille des pics obtenus.

## DISCUSSION

---

Le CCR de stade II est fréquent (21,3% des cancers coliques et 29% des cancers rectaux) (20), et même s'il est associé à un risque de récurrence à 5 ans modéré (20-25%), la survie relative à 5 ans est hétérogène au sein de ce groupe (IIA : 87,5%, IIB : 79,6%, IIC : 58,4%). Les multiples études et méta-analyses ayant évalué le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante dans les stades II sont contradictoires ; seules 2 méta-analyses (21,22) et une étude (18) recommandent une chimiothérapie adjuvante pour les stades II. Le but de notre étude était d'identifier des facteurs cliniques, histologiques et moléculaires impliqués dans la récurrence de CCR de stade II. Dans cet objectif, nous avons retenu les analyses de survie à 3 ans même si le critère de jugement principal dans les essais cliniques testant la chimiothérapie adjuvante reste la SG à 5 ans. La méta-analyse des études sur la chimiothérapie adjuvante ACCENT (Adjuvant Colon Cancer End-Points) démontre en effet que la SSR à 3 ans apporte une très bonne prédiction de la SG à 5 ans (95).

Parmi les facteurs de récurrence analysés, seule la localisation colique droite de la tumeur était significativement associée à une meilleure SSR à 3 ans ( $p=0,048$ ). L'analyse multivariée n'a pas été retenue étant donné qu'un seul des résultats était significativement positif. Pour les patients dont le symptôme initial était l'anémie ou le syndrome rectal, il existait une tendance à l'amélioration de la SSR à 3 ans ( $p=0,061$  et  $p=0,055$  respectivement).

Nos résultats sont voisins de ceux retrouvés dans la littérature. Notre population d'étude regroupe en effet, 100 patients suivis pour un CCR de stade II avec une proportion de 87% de stade IIA, sous groupe, ayant un meilleur pronostic. Nous avons observé une proportion de récurrence (18%) proche de celle décrite dans l'étude QUASAR pour les stades II (18-20% de récurrence à 5 ans) (18).

Un des points forts de notre travail repose sur le fait que seuls des CCR de stade II et, avec un recul minimal de 3 ans ont été inclus contrairement aux autres études publiées dans la littérature qui étudient des populations moins homogènes (stade II et III le plus souvent).

Le facteur prédictif de récurrence des CCR de stade II mis en évidence dans notre analyse est un facteur clinique. Dans notre étude, seule la localisation transverse-colique gauche et rectum de la tumeur par rapport au côlon droit était significativement associée à une diminution de la SG à 3 ans ( $p=0,048$ ). Dans l'étude de Jess *et al.*, la localisation colique droite par rapport à la localisation gauche était associée à une augmentation de la

mortalité uniquement les deux premières années suivant le diagnostic (hommes TxN0 : HR=1,17 [IC 95% ; 1,04-1,31] (96). Dans l'étude de Sjo *et al.* (n=627 dont 54% de stade II), la localisation transverse et colique gauche était aussi de mauvais pronostic (OR=1,8 [1,2-2,8] ; p=0,046).

Le 2<sup>ème</sup> facteur clinique identifié et proche de la significativité est la présence d'une anémie révélatrice de la maladie. En effet, l'anémie était associée à une tendance non significative à l'augmentation de la SG à 3 ans (p=0,058). Dans l'étude de Zhen *et al.* (n=644 CCR stade II dont 472 T3N0M0), les résultats sont d'interprétation délicate puisque l'anémie par carence martiale était un facteur de mauvais pronostic chez les T3N0M0 (test du log rank p=0,016 et modèle de régression de Cox p=0,009), mais pas chez les T4N0M0 (97). A l'inverse dans notre étude, l'anémie avec un taux d'hémoglobine <11,3g/dl tendait à être un facteur protecteur de récurrence. Celle-ci est plus souvent associée avec la localisation tumorale droite (98). De plus, dans notre série, le taux d'hémoglobine variait de 4,9 à 11,3g/dl (dont 9/25 valeurs non précisées) avec d'autres causes surajoutées probables (inflammatoires, hémolytiques..).

Le caractère initialement occlusif de la tumeur n'a pas été identifié comme un facteur de mauvais pronostic, comme cela a été décrit dans une méta-analyse (n=1000 dont stade II) regroupant 2 études du NSABP ; la SSR était significativement plus courte (p=0,0007) (99). Mais, ce paramètre est sujet à controverse dans la littérature ; dans l'étude de Katoh (n=641 dont 207 stade II), l'occlusion révélatrice n'était un facteur de mauvais pronostic que pour les stades III (p=0,001) (100).

Concernant les facteurs histologiques, aucun des critères sus-décrits n'apparaissait significatif. Ceci était probablement lié au faible effectif de la série (n=100) mais surtout au faible nombre de récurrences (n=18), compte tenu du meilleur pronostic des stades II.

Plus précisément et tout d'abord concernant le nombre de ganglions prélevés et analysés : le TNCD recommande un nombre minimal de 12 (17). En fait, ce seuil minimal retenu de ganglions à analyser est très variable d'une étude à l'autre (101–103). Dans l'étude de Le Voyer, la survie augmentait avec le nombre de ganglions prélevés et analysés et à la fois dans le groupe N0 et N+ (41). Dans notre étude rétrospective, nous avons choisi de comparer deux groupes de tumeurs avec un seuil  $\geq 12$ . Même si ces tumeurs colorectales ont été analysées il y a entre 4 et 12 ans, 87% des analyses ganglionnaires portaient sur au moins 12 ganglions : ce qui est un critère qualité. Cette qualité d'analyse n'est pas toujours retrouvée dans les études car le nombre de ganglions analysés est très hétérogène, jusqu'à un facteur 4 (104). Ce nombre est souvent moins optimal, prouvant l'analyse soignée des anatomopathologistes dans les stades II,

majoritairement IIA dans notre étude. Le fait que les différents ganglions analysés étaient considérés équivalents et interchangeables peut aussi fausser les résultats et expliquer pourquoi ce facteur n'est pas significativement associé à la récurrence. Les caractéristiques qualitatives ont probablement de l'importance ; la taille, la localisation (distance/axe par rapport à la tumeur), les modalités d'analyse par exemple (103).

Un des autres facteurs histologiques qui n'est pas associé dans notre étude à la récurrence est l'infiltration vasculaire et lymphatique qui est considérée comme un facteur pronostique important du CCR et en particulier des stades II (17,36,40,46). Notre effectif est faible et notre étude rétrospective allant de 2001 à 2009 avec des données manquantes (pour les embolies lymphatiques et vasculaires : 7 de résultat inconnu ; pour l'engainement péri-nerveux : 10 de résultat inconnu). De plus, les variations inter-observateurs sont source d'erreur ; dans l'étude d'Harris (n=50 stade II), le kappa inter-observateur de l'analyse de l'infiltration vasculaire avec coloration HES était de 0,28 {IC95% ; 0,22-0,34} (105). L'ajout de colorants immuno-histochimiques n'améliorait pas la concordance des résultats (105).

Aucun facteur moléculaire associé à la récurrence n'a été identifié dans notre étude. Une des hypothèses est l'influence potentielle des traitements complémentaires. Dans notre travail, le phénotype MSI était retrouvé dans 11% des tumeurs (MSS=77, MSI=11, inconnu=12) contre 21,1% dans l'étude de Sinicrope *et al.* (n=778 de stade II) (68). Il faut néanmoins noter que l'analyse du phénotype RER ayant été réalisée de façon rétrospective, le statut des microsatellites n'a pu être déterminé pour 12 patients (perte ou détérioration du matériel). Trente pour cent des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante et 16% une radiothérapie et/ou chimiothérapie pré-opératoire, ce qui a probablement biaisé l'impact de certains facteurs sur la récurrence. En effet, seuls les patients MSS, donc de moins bon pronostic ont reçu une chimiothérapie adjuvante. On peut se demander si cette chimiothérapie n'a pas atténué le caractère pronostique péjoratif spontané. De plus, la nature des traitements était hétérogène ; molécule anti-tumorale, forme galénique, schéma d'administration et nombre de cures.

Si la chimiothérapie adjuvante a intéressé 30% des patients, cela a pu influencer l'histoire naturelle du CCR de stade II. Nous pouvons aussi nous interroger sur la forte proportion de patients de stade II traités car actuellement, il n'est pas recommandé de réaliser une chimiothérapie adjuvante pour les stades II (17). En revanche, son indication peut être posée en cas de risque élevé : tumeurs MMS avec au moins un facteur suivant : T4, analyse de moins de 12 ganglions, présence d'embolies veineux, périnerveux et/ou lymphatiques, tumeur peu différenciée (2), perforation et pour certains occlusion révélatrice (17). Dans notre étude, les patients qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante

étaient plus jeunes (âge médian de 61 versus 70,5 ans). Toutes les tumeurs étaient MSS et répondaient aux caractéristiques précédentes avec les valeurs suivantes notées entre parenthèses ; T4 (6), analyse de moins de 12 ganglions (2), présence d'emboles veineux (4), périnerveux (10) et/ou lymphatiques (12), tumeur peu différenciée (2), perforation (6) et pour certains occlusion révélatrice (11). Ces deux dernières caractéristiques étaient assez fréquentes du fait du recrutement des patients au CHU de Nantes ou à l'ICO.

Les difficultés d'analyse sont liées au faible effectif de notre série, aux données manquantes (VELIPI 10%, BRAF 12%, MSI 12% principalement) et à l'analyse groupée des cancers coliques et rectaux, ces derniers étant probablement sous classés au moment de la chirurgie puisqu'ils ont reçu un traitement pré-opératoire.

Parmi les 30 patients qui ont reçu une chimiothérapie adjuvante, plus de la moitié n'a pas reçu d'oxaliplatine, qui est le standard actuel. L'âge moyen au diagnostic dans le groupe xeloda était de 65 ans vs 57 ans dans le groupe avec oxaliplatine. Le xeloda n'a pas été prescrit majoritairement à des patients de plus de 70 ans à faible risque : cette prescription majoritaire d'une chimiothérapie « allégée » (quoiqu'ayant une AMM dans cette indication) traduit l'hésitation du prescripteur, expliquant son choix de chimiothérapie peu toxique.

Enfin, nous n'avons pas identifié comme facteurs de moins bon pronostic le caractère initialement perforé ni le stade T4 ni le haut degré de différenciation ni la présence d'engainement périnerveux probablement car notre effectif est trop faible et comprend une majorité de stade IIA.

Un travail prospectif, multicentrique, permettant de montrer des différences de survie en fonction de la chimiothérapie adjuvante ou d'identifier des facteurs pronostiques est difficile car il faudrait inclure un grand nombre de patients (>4000) pour montrer des différences sans doute minimes.

L'avenir est probablement de déterminer la signature moléculaire de la tumeur afin de pouvoir préciser son risque de récurrence. Ainsi, en modulant les modalités de la chimiothérapie sur la base du profil des altérations génétiques au niveau tumoral, nous pourrions proposer un traitement adapté à la carte.

## CONCLUSION

---

Ce travail original, réalisé sur un petit effectif de patients ayant tous un CCR de stade II a permis de montrer que la localisation colique droite était associée à une meilleure SSR à 3 ans que les autres localisations colorectales. Par ailleurs, la présence initiale d'un syndrome rectal ou d'une anémie améliorait la SSR à 3 ans de façon non significative. Nous n'avons pas identifié d'autres facteurs prédictifs de récurrence du fait d'une population d'étude insuffisante. Toutefois, notre étude confirme une bonne gestion clinique des patients avec un CCR de stade II, avec respect des recommandations du TNCD, et même si la chimiothérapie adjuvante a été retenue de façon plus fréquente qu'habituellement. De nouvelles études, prospectives, multicentriques, sur de grandes populations permettraient une analyse plus fine des facteurs prédictifs de récurrence de cette population. D'autres questions relatives au traitement adjuvant se posent et font l'objet d'études approfondies ; la possibilité d'un traitement à la carte en fonction de la signature moléculaire de la tumeur, c'est à dire des altérations génétiques au niveau de la tumeur.



# RÉFÉRENCES

---

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* avr 2005;55(2):74- 108.
2. International Agency for Research on Cancer. Atlas of cancer mortality in the European Union and the European economic area, 1993-1997. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* avr 2013;49(6):1374- 1403.
4. INCa. Epidémiologie du cancer colorectal en France métropolitaine - Données essentielles [Internet]. 2010. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/11-cancer-colorectal/41-epidemiologie-cancer-colorectal-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>
5. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 janv 2010;28(2):264- 271.
6. Monnet E, Faivre J, Raymond L, Garau I. Influence of stage at diagnosis on survival differences for rectal cancer in three European populations. *Br J Cancer.* oct 1999;81(3):463- 468.
7. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 6 oct 2004;96(19):1420- 1425.
8. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 8 févr 1990;322(6):352- 358.
9. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med.* 1 mars 1995;122(5):321- 326.
10. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA J Am Med Assoc.* 19 sept 1990;264(11):1444- 1450.
11. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol.* 7 janv 2009;27(19):3109- 3116.
12. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* nov 1999;17(11):3553- 3559.
13. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet.* 15 avr 1995;345(8955):939- 944.
14. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1999;17(5):1356- 1363.
15. André T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Randomized adjuvant study comparing two schemes of 5-fluorouracil and leucovorin in stage B2 and C colon adenocarcinoma: study design and preliminary safety results. *Groupe d'Etude et de Recherche Clinique en Oncologie Radiotherapies. Semin Oncol.* févr 2001;28(1 Suppl 1):35- 40.
16. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin

combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juin 2007;25(16):2198- 2204.

17. TNCD. Thésaurus National de Cancérologie Digestive, Cancer du côlon [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.snfgc.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-3.pdf>

18. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 15 déc 2007;370(9604):2020- 2029.

19. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 15 août 2004;22(16):3408- 3419.

20. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. juin 2010;17(6):1471- 1474.

21. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 mai 2004;22(10):1797- 1806.

22. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1999;17(5):1349- 1355.

23. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2004;22(16):3395- 3407.

24. Sakamoto J, Hamada C, Yoshida S, Kodaira S, Yasutomi M, Kato T, et al. An individual patient data meta-analysis of adjuvant therapy with uracil-tegafur (UFT) in patients with curatively resected rectal cancer. *Br J Cancer*. 23 avr 2007;96(8):1170- 1177.

25. Sakamoto J, Ohashi Y, Hamada C, Buyse M, Burzykowski T, Piedbois P. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-year results from three randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 févr 2004;22(3):484- 492.

26. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 30 juin 2005;352(26):2696- 2704.

27. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2006;24(13):2059- 2064.

28. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2007;25(23):3456- 3461.

29. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2009;27(19):3117- 3125.

30. Petersen VC, Baxter KJ, Love SB, Shepherd NA. Identification of objective pathological prognostic determinants and models of prognosis in Dukes' B colon cancer. *Gut*. juill 2002;51(1):65- 69.

31. Cheynel N, Cortet M, Lepage C, Ortega-Debalon P, Faivre J, Bouvier A-M. Incidence, patterns of failure, and prognosis of perforated colorectal cancers in a well-defined population. *Dis Colon Rectum*. mars 2009;52(3):406- 411.

32. Burton S, Norman AR, Brown G, Abulafi AM, Swift RI. Predictive poor prognostic factors in colonic carcinoma. *Surg Oncol.* août 2006;15(2):71- 78.
33. Ho Y-H, Siu SKK, Buttner P, Stevenson A, Lumley J, Stitz R. The effect of obstruction and perforation on colorectal cancer disease-free survival. *World J Surg.* mai 2010;34(5):1091- 1101.
34. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, O'Rourke MA, Frontiera MS, Jackson DV, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2005;23(34):8671- 8678.
35. Chin C-C, Wang J-Y, Changchien C-R, Huang W-S, Tang R. Carcinoma obstruction of the proximal colon cancer and long-term prognosis--obstruction is a predictor of worse outcome in TNM stage II tumor. *Int J Colorectal Dis.* juill 2010;25(7):817- 822.
36. Morris M, Platell C, de Boer B, McCaul K, Iacopetta B. Population-based study of prognostic factors in stage II colonic cancer. *Br J Surg.* juill 2006;93(7):866- 871.
37. Burdy G, Panis Y, Alves A, Nemeth J, Lavergne-Slove A, Valleur P. Identifying patients with T3-T4 node-negative colon cancer at high risk of recurrence. *Dis Colon Rectum.* nov 2001;44(11):1682- 1688.
38. Chen HS, Sheen-Chen SM. Obstruction and perforation in colorectal adenocarcinoma: an analysis of prognosis and current trends. *Surgery.* avr 2000;127(4):370- 376.
39. Gezen C, Kement M, Altuntas YE, Okkabaz N, Seker M, Vural S, et al. Results after multivisceral resections of locally advanced colorectal cancers: an analysis on clinical and pathological t4 tumors. *World J Surg Oncol.* 2012;10:39.
40. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* mai 2008;51(5):503- 507.
41. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL, Mayer RJ, Macdonald JS, Catalano PJ, et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: a secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 août 2003;21(15):2912- 2919.
42. Baxter NN, Virnig DJ, Rothenberger DA, Morris AM, Jessurun J, Virnig BA. Lymph node evaluation in colorectal cancer patients: a population-based study. *J Natl Cancer Inst.* 2 févr 2005;97(3):219- 225.
43. Hermanek P, Wittekind C. Residual tumor (R) classification and prognosis. *Semin Surg Oncol.* févr 1994;10(1):12- 20.
44. Poeschl EM, Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, Schlemmer A, Rehak P, et al. Perineural invasion: correlation with aggressive phenotype and independent prognostic variable in both colon and rectum cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juill 2010;28(21):e358- 360; author reply e361- 362.
45. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molitor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 22 déc 2005;353(25):2654- 2666.
46. Sato T, Ueno H, Mochizuki H, Shinto E, Hashiguchi Y, Kajiwara Y, et al. Objective criteria for the grading of venous invasion in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* avr 2010;34(4):454- 462.
47. Bokey EL, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Koorey SG, Zelas PJ, et al. Factors affecting survival after excision of the rectum for cancer: a multivariate analysis. *Dis Colon Rectum.* janv 1997;40(1):3- 10.
48. Minsky BD, Mies C, Recht A, Rich TA, Chaffey JT. Resectable adenocarcinoma of the rectosigmoid and rectum. II. The influence of blood vessel invasion. *Cancer.* 1 avr 1988;61(7):1417- 1424.
49. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an

- independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2009;27(31):5131- 5137.
50. De la Chapelle A. Microsatellite instability. *N Engl J Med*. 17 juill 2003;349(3):209- 210.
  51. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. L'instabilité des microsatellites dans les cancers du côlon. *Immuno-Anal Biol Spécialisée*. août 2006;21(4):211- 222.
  52. Raut CP, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res*. 21 déc 2004;568(2):275- 282.
  53. Young J, Simms LA, Biden KG, Wynter C, Whitehall V, Karamatic R, et al. Features of colorectal cancers with high-level microsatellite instability occurring in familial and sporadic settings: parallel pathways of tumorigenesis. *Am J Pathol*. déc 2001;159(6):2107- 2116.
  54. Michael-Robinson JM, Biemer-Hüttmann A, Purdie DM, Walsh MD, Simms LA, Biden KG, et al. Tumour infiltrating lymphocytes and apoptosis are independent features in colorectal cancer stratified according to microsatellite instability status. *Gut*. mars 2001;48(3):360- 366.
  55. Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer*. 2004;3(2):93- 100.
  56. Olschwang S, Bonaïti C, Feingold J, Frébourg T, Grandjouan S, Lasset C, et al. [Identification and management of HNPCC syndrome (hereditary non polyposis colon cancer), hereditary predisposition to colorectal and endometrial adenocarcinomas]. *Bull Cancer (Paris)*. avr 2004;91(4):303- 315.
  57. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med*. 17 juill 2003;349(3):247- 257.
  58. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 janv 2005;23(3):609- 618.
  59. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2010;28(20):3219- 3226.
  60. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 7 mai 1993;260(5109):816- 819.
  61. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ, Foster NR, Kabat BF, Goldberg R, et al. Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 juin 2008;14(11):3408- 3415.
  62. Nitsche U, Rosenberg R, Balmert A, Schuster T, Slotta-Huspenina J, Herrmann P, et al. Integrative marker analysis allows risk assessment for metastasis in stage II colon cancer. *Ann Surg*. nov 2012;256(5):763- 771; discussion 771.
  63. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2011;29(10):1261- 1270.
  64. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*. 13 janv 2000;342(2):69- 77.
  65. Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M, et al. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. sept 2001;10(9):917- 923.
  66. Merok MA, Ahlquist T, Røyrvik EC, Tufteland KF, Hektoen M, Sjø OH, et al. Microsatellite instability has a positive prognostic impact on stage II colorectal cancer after complete resection: results from a large, consecutive Norwegian series. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*.

mai 2013;24(5):1274- 1282.

67. Roth AD, Delorenzi M, Tejpar S, Yan P, Klingbiel D, Fiocca R, et al. Integrated analysis of molecular and clinical prognostic factors in stage II/III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 7 nov 2012;104(21):1635- 1646.
68. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, 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.* 8 juin 2011;103(11):863- 875.
69. Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, Paik S, Kirsch IR, Wolmark N, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2007;25(7):767- 772.
70. Valentini AM, Armentano R, Pirrelli M, Caruso ML. Chemotherapeutic agents for colorectal cancer with a defective mismatch repair system: the state of the art. *Cancer Treat Rev.* déc 2006;32(8):607- 618.
71. Zaanani A, Cuilliere-Dartigues P, Guilloux A, Parc Y, Louvet C, de Gramont A, et al. Impact of p53 expression and microsatellite instability on stage III colon cancer disease-free survival in patients treated by 5-fluorouracil and leucovorin with or without oxaliplatin. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* avr 2010;21(4):772- 780.
72. Flejou J-F. Effect of adding oxaliplatin to adjuvant 5-fluorouracil/leucovorin (5FU/LV) in patients with defective mismatch repair (dMMR) colon cancer stage II and III included in the MOSIAC study. [Internet]. *J Clin Oncol* 31 2013 Suppl Abstr 3524. [cité 6 août 2013]. Disponible sur: <http://meetinglibrary.asco.org/content/112291-132>
73. Garnett MJ, Marais R. Guilty as charged: B-RAF is a human oncogene. *Cancer Cell.* oct 2004;6(4):313- 319.
74. Cantwell-Dorris ER, O'Leary JJ, Sheils OM. BRAFV600E: implications for carcinogenesis and molecular therapy. *Mol Cancer Ther.* mars 2011;10(3):385- 394.
75. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig* [Internet]. mars 2010 [cité 27 juill 2013];11(1). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/30747>
76. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell.* 18 oct 1996;87(2):159- 170.
77. Fransén K, Klintenäs M, Osterström A, Dimberg J, Monstein H-J, Söderkvist P. Mutation analysis of the BRAF, ARAF and RAF-1 genes in human colorectal adenocarcinomas. *Carcinogenesis.* avr 2004;25(4):527- 533.
78. Rajagopalan H, Bardelli A, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status. *Nature.* 29 août 2002;418(6901):934.
79. Velho S, Moutinho C, Cirnes L, Albuquerque C, Hamelin R, Schmitt F, et al. BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal serrated polyps and cancer: primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? *BMC Cancer.* 2008;8:255.
80. Millington GWM. Mutations of the BRAF gene in human cancer, by Davies et al. (*Nature* 2002; 417: 949-54). *Clin Exp Dermatol.* mars 2013;38(2):222- 223.
81. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet.* juill 2006;38(7):787- 793.
82. Deng G, Chen A, Hong J, Chae HS, Kim YS. Methylation of CpG in a small region of the hMLH1 promoter invariably correlates with the absence of gene expression. *Cancer Res.* 1 mai 1999;59(9):2029- 2033.
83. Park S-J, Rashid A, Lee J-H, Kim SG, Hamilton SR, Wu T-T. Frequent CpG island methylation in serrated adenomas of the colorectum. *Am J Pathol.* mars 2003;162(3):815- 822.

84. Dong SM, Lee EJ, Jeon ES, Park CK, Kim K-M. Progressive methylation during the serrated neoplasia pathway of the colorectum. *Mod Pathol Off J United States Can Acad Pathol Inc.* févr 2005;18(2):170- 178.
85. Yang S, Farraye FA, Mack C, Posnik O, O'Brien MJ. BRAF and KRAS Mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am J Surg Pathol.* nov 2004;28(11):1452- 1459.
86. Minoo P, Moyer MP, Jass JR. Role of BRAF-V600E in the serrated pathway of colorectal tumourigenesis. *J Pathol.* juin 2007;212(2):124- 133.
87. Nakanishi R, Harada J, Tuul M, Zhao Y, Ando K, Saeki H, et al. Prognostic relevance of KRAS and BRAF mutations in Japanese patients with colorectal cancer. *Int J Clin Oncol Jpn Soc Clin Oncol.* 29 nov 2012;
88. Ogino S, Nosho K, Kirkner GJ, Kawasaki T, Meyerhardt JA, Loda M, et al. CpG island methylator phenotype, microsatellite instability, BRAF mutation and clinical outcome in colon cancer. *Gut.* janv 2009;58(1):90- 96.
89. Fariña-Sarasqueta A, van Lijnschoten G, Moerland E, Creemers G-J, Lemmens VEPP, Rutten HJT, et al. The BRAF V600E mutation is an independent prognostic factor for survival in stage II and stage III colon cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* déc 2010;21(12):2396- 2402.
90. Popat S, Matakidou A, Houlston RS. Thymidylate synthase expression and prognosis in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2004;22(3):529- 536.
91. Zhou W, Goodman SN, Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Pignatelli C, et al. Counting alleles to predict recurrence of early-stage colorectal cancers. *Lancet.* 19 janv 2002;359(9302):219- 225.
92. Belt EJ, Brosens RPM, Delis-van Diemen PM, Bril H, Tijssen M, van Essen DF, et al. Cell cycle proteins predict recurrence in stage II and III colon cancer. *Ann Surg Oncol.* juill 2012;19 Suppl 3:S682- 692.
93. Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science.* 29 sept 2006;313(5795):1960- 1964.
94. Wang Y, Jatko T, Zhang Y, Mutch MG, Talantov D, Jiang J, et al. Gene expression profiles and molecular markers to predict recurrence of Dukes' B colon cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2004;22(9):1564- 1571.
95. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2005;23(34):8664- 8670.
96. Jess P, Hansen IO, Gøtzsche M, Jess T, Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open.* 2013;3(5).
97. Zhen L, Zhe S, Zhenning W, Zhifeng M, Zhidong L, Xiaoxia L, et al. Iron-deficiency anemia: a predictor of diminished disease-free survival of T3N0M0 stage colon cancer. *J Surg Oncol.* 15 mars 2012;105(4):371- 375.
98. Niv E, Elis A, Zissin R, Naftali T, Novis B, Lishner M. Iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms--a prospective study. *Fam Pract.* févr 2005;22(1):58- 61.
99. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg.* déc 1983;198(6):743- 752.
100. Katoh H, Yamashita K, Wang G, Sato T, Nakamura T, Watanabe M. Prognostic significance of preoperative bowel obstruction in stage III colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* sept 2011;18(9):2432- 2441.

101. Caplin S, Cerottini JP, Bosman FT, Constanda MT, Givel JC. For patients with Dukes' B (TNM Stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer*. 15 août 1998;83(4):666- 672.
102. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2001;19(1):157- 163.
103. Cserni G, Vinh-Hung V, Burzykowski T. Is there a minimum number of lymph nodes that should be histologically assessed for a reliable nodal staging of T3N0M0 colorectal carcinomas? *J Surg Oncol*. oct 2002;81(2):63- 69.
104. Crucitti F, Doglietto GB, Bellantone R, Sofo L, Bossola M, Ratto C, et al. Accurate specimen preparation and examination is mandatory to detect lymph nodes and avoid understaging in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. nov 1992;51(3):153- 157; discussion 157- 158.
105. Harris EI, Lewin DN, Wang HL, Lauwers GY, Srivastava A, Shyr Y, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. *Am J Surg Pathol*. déc 2008;32(12):1816- 1821.

Vu, le Président du Jury,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized letter 'F' with a horizontal crossbar and a vertical stem, followed by a small flourish.

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,



## Analyse des facteurs cliniques, histologiques et moléculaires impliqués dans la récurrence des cancers colorectaux de stade II

---

### RESUME

**Introduction** : L'évaluation des facteurs de risque de récurrence chez des patients suivis pour un cancer colorectal de stade II (CCR) est capitale pour identifier les patients qui pourraient être traités par chimiothérapie adjuvante. Bien que certains de ces facteurs soient bien identifiés (perforation, stade T, nombre de ganglions analysés, faible degré de différenciation), de nombreuses études s'intéressent à trouver d'autres facteurs prédictifs, encore plus fiables.

**But** : Etudier des facteurs de récurrence cliniques, histologiques et moléculaires dans une série de patients pris en charge pour un CCR de stade II

**Matériel et Méthodes** : Nous avons recueilli rétrospectivement les données cliniques, histologiques de 100 patients pris en charge dans deux centres d'oncologie digestive à Nantes (CHU de Nantes et Institut de Cancérologie de l'Ouest, René Gauducheau) entre le 1<sup>er</sup> août 2001 et le 21 décembre 2009 (suivi minimal de 3 ans). Les blocs tumoraux ont été désarchivés afin d'analyser, prospectivement le statut des microsatellites et la mutation du gène BRAF.

**Résultats** : Parmi les 100 patients étudiés (âge médian 70,5 ans {23-96} dont 61 hommes), 18 (18%) ont récidivé pendant la période de suivi. Aucun facteur prédictif histologique ou moléculaire de récurrence n'a été identifié, mais la localisation tumorale droite était associée avec une diminution significative de la SSR à 3 ans ( $p=0,048$ ). De plus, la présence d'une anémie ou d'un syndrome rectal révélateur était associée avec une tendance à l'amélioration de la SSR à 3 ans ( $p= 0,061$  et  $p= 0,052$  respectivement). Il n'a pas été identifié d'association entre risque de récurrence et l'âge, le sexe, la présence d'une perforation ou occlusion révélatrice, du degré de différenciation, de la présence de VELIPI.

**Conclusion** : Les patients pris en charge pour un CCR de stade II ont une meilleure SSR à 3 ans lorsque la localisation tumorale est colique droite.

---

### MOTS-CLES

Cancer colorectaux de stade II

Facteurs prédictifs de récurrence

Localisation colique droite

MSI – instabilité des microsatellites

BRAF