

DOSSIERS

Cancer du côlon héréditaire – A quoi sert l’instabilité des microsatellites ?

Christian Monnerat, Service cantonal d'oncologie, Hôpital communal, 2300 La Chaux-de-Fonds

Hanifa Bouzourene, Institut de pathologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne

Le syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colon Cancer), maladie également connue sous la dénomination de syndrome de Lynch concerne particulièrement les cancers familiaux du côlon (sans polypose) ainsi que ceux de l'utérus. En 2003, 105 nouveaux cas de cancers colorectaux ont été diagnostiqués dans le canton de Neuchâtel. On estime que 3 % à 5 % de ces cancers sont dus au syndrome HNPCC [OMIM: (#114500)]. De très importants progrès ont été réalisés ces dix dernières années dans la connaissance du syndrome HNPCC, tant sur le plan clinique que moléculaire. Néanmoins, les politiques de santé nécessaires à la mise en œuvre de ces connaissances peinent à se mettre en place. Le syndrome HNPCC reste donc une pathologie largement sous-diagnostiquée et de nombreux décès pourraient être évités. Aux USA par exemple, on estime qu'un screening systématique de l'instabilité des microsatellites chez les 140'000 nouveaux cas annuels de cancer du côlon permettrait d'identifier 21'000 nouveaux cas (patients atteints et apparentés) porteurs d'une mutation causale du syndrome HNPCC¹.

Cette revue va s'attacher à rappeler quelques éléments sur le syndrome HNPCC et l'instabilité des microsatellites, afin que chaque clinicien prenant en charge un patient avec un cancer du côlon soit à même de dépister les cas potentiellement

héréditaires et les référer dans les centres d'oncogénétiques.

Syndrome HNPCC – Critères d'Amsterdam 2

En 1990, lors d'une conférence à Amsterdam, un groupe de collaboration internationale (ICG-HNPCC) a défini un ensemble de critères cliniques définissant le syndrome de Lynch ou HNPCC². Il est cependant apparu que ces critères étaient trop stricts, notamment parce qu'ils ne prenaient pas en compte les tumeurs extra-coliques appartenant au spectre HNPCC, comme les cancers de l'endomètre, de l'uretère, des bassinets rénaux et de l'intestin grêle. C'est pourquoi une nouvelle définition du syndrome HNPCC doit être maintenant utilisée, il s'agit des critères d'Amsterdam 2 (voir tableau 1)³. Ces critères sont destinés à unifier la recherche clinique en oncogénétique, mais ils ne doivent pas interdire d'autres études avec des critères familiaux plus larges. De plus, ces critères seuls ne doivent pas exclure des familles d'une possible enquête génétique, voire d'un test génétique, particulièrement si les soupçons cliniques d'un syndrome HNPCC sont évocateurs, notamment pour des familles de petite taille ou celles dont une partie des apparentés a été perdue de vue³.

Les bases moléculaires de l'instabilité des microsatellites

Le syndrome HNPCC se caractérise par une réparation déficiente de l'ADN (déficient DNA mismatch repair) ou MMR. Jusqu'à ce jour, cinq, voire six gènes MMR ont été identifiés, mais seulement trois d'entre eux ont une fréquence cliniquement significative. Il s'agit des gènes MLH1, MSH2 et MSH6⁴. Le tableau 2 donne une estimation de la

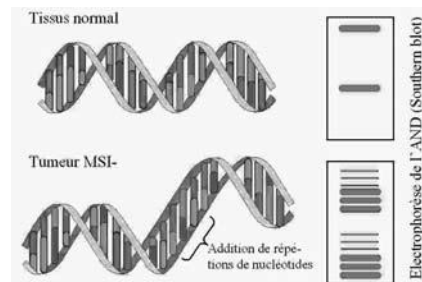
répartition des gènes MMR rapportés dans la base de données de l'International Collaborative Group on HNPCC jusqu'en l'an 2000 (voir tableau 2)⁴. L'ensemble de ces gènes code pour un complexe de protéines dont la fonction est de réparer les erreurs de réplication de la polymérase de l'ADN. En effet de nombreuses erreurs surviennent lors des réplifications de l'ADN au moment de la mitose, particulièrement dans les régions répétitives de l'ADN, comme des séries de mononucléotides (AAAAA...) ou encore des répétitions de di-nucléotides (CA)_n ou trinucleotides (CAG)_n. Ces régions répétitives sont en grande partie identifiées. On connaît leurs bornes (séquence du début et de fin) et des amorces spécifiques permettent de les identifier et de les amplifier. Cette cartographie a été en partie réalisée par le Génethon (1996 Génethon Microsatellite Maps)⁵. Ces séquences répétitives sont particulièrement fragiles et peuvent être rallongées ou raccourcies lors de la réplication de l'ADN, ce qui explique que ce sont des zones variables, et que chaque individu (sain) peut comporter un nombre différent de séquences répétitives au sein de son ADN, en principe deux, une pour chaque allèle. Ces microsatellites servent ainsi de marqueurs pour chaque individu, d'où leur surnom d'empreintes digitales de l'ADN (DNA finger-printing) et leur utilisation très large en médecine légale.

Un individu porteur d'une mutation d'un seul allèle d'un gène MMR ne présente pas d'instabilité des microsatellites. Mais, très tôt dans le processus de cancérogénèse, la fonction du gène va être perdue par l'altération du second allèle sain

(c'est la perte d'hétérozygotie ou LOH) et l'apparition d'une cellule avec une réparation déficiente de l'ADN (appelée MMR-). En l'absence de réparation post-répliquative efficace dans la tumeur (phénotype MMR-), les erreurs persistent et se transmettent lors de la réplication suivante entraînant l'émergence et la persistance d'allèles de taille différente. Par conséquent, dans les cellules tumorales MMR- (et déjà au sein d'un adénome), une série de mutations va s'accumuler dans le génome de la cellule tumorale. Une cellule MMR- présente 1000 fois plus de mutations qu'une cellule normale^{6,7}. Certaines de ces anomalies vont concerner des séquences codantes de l'ADN et induire d'autres mutations délétères qui vont poursuivre la cancérisation de la cellule vers des clones de plus en plus malins et biologiquement agressifs et constituer des cancers du spectre HNPCC⁴. Le complexe de réparation de l'ADN des cellules MMR- ne va plus pouvoir contrôler les erreurs de réplication dans les séquences répétitives des microsatellites, et donc, pour un même microsatellite, la fréquence de ces répétitions va varier au sein du tissu tumoral. Après amplification d'un microsatellite, le tissu sain montrera deux allèles distincts, alors que le tissu tumoral montrera plus de deux bandes, c'est l'instabilité des microsatellites ou MSI (microsatellite instability), qui est un marqueur d'une déficience d'un gène MMR (voir figure 1)⁴.

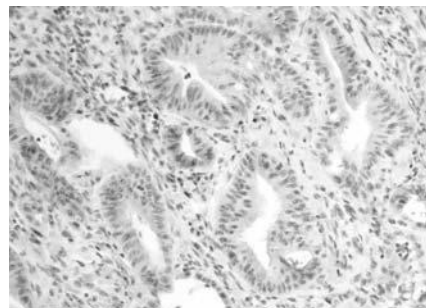
L'analyse des séquences microsatellites est le test le plus utilisé pour la détermination du phénotype MSI. Après microdissection d'un prélèvement frais ou fixé dans le formol et enrobé dans de la paraffine, l'ADN est extrait de la muqueuse normale et du tissu tumoral (pour parer à une éventuelle contamination tissulaire, deux échantillons tissulaires différents l'un normal et l'autre tumoral sont utilisés). Des amorces spécifiques permettent l'amplification par

Figure 1
L'instabilité des microsatellites



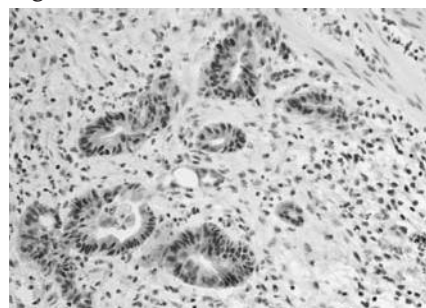
Après amplification d'un microsatellite, le tissu sain montre 2 allèles distincts, alors que le tissu tumoral montre plusieurs séquences issues de plusieurs cellules tumorales avec un nombre de répétitions des séquences ADN très variable, c'est l'instabilité des microsatellites ou MSI, qui est un marqueur d'une déficience d'un gène MMR.

Figure 2



Adénocarcinome bien différencié du côlon montrant une perte de l'expression nucléaire de la protéine du gène *hMLH1*. Cette perte de la fonction du gène de réparation du DNA *hMLH1* est liée à une instabilité microsatellite.

Figure 3



Adénocarcinome bien différencié du côlon montrant une forte expression nucléaire de la protéine du gène *hMSH2* témoignant d'une fonction normale de ce gène.

PCR de certaines séquences microsatellites. La détection d'un allèle de taille différente dans la tumeur comparée à celle du tissu normal témoigne de l'existence d'une instabilité microsatellite. En 1998, une conférence de consensus organisée par le NIH a proposé l'utilisation minimale de cinq marqueurs mononucléotidiques choisis pour leur spécificité et leur sensibilité (BAT25, BAT26, D5S346, D2S123, D17S250) pour caractériser cette instabilité des microsatellites dans les cancers colorectaux⁸. L'utilisation de ce panel de référence a permis de distinguer trois phénotypes tumoraux : les tumeurs MSI-High (MSI-H) montrant une instabilité d'au moins deux de ces marqueurs, les tumeurs MSI-Low (MSI-L) présentant une instabilité au niveau d'un seul marqueur et les tumeurs avec stabilité des microsatellites (MSS). Seul le phénotype MSI-H est cliniquement significatif.

L'immunohistochimie dans la détection des gènes MMR déficients

La recherche du ou des gènes déficients dans la fonction de réparation du DNA est importante pour le dépistage de cancers chez les collatéraux d'un patient porteur d'un syndrome HNPCC. La détermination du phénotype MSI par analyse moléculaire des séquences microsatellites par PCR est une méthode fiable mais ne permet cependant pas de préciser le gène en cause. Seul un séquençage de l'ADN permet de démontrer l'existence de mutations dans les gènes codant pour les enzymes de réparation de l'ADN, de les identifier et de prouver leur caractère monoclonal. Cette méthode est cependant très longue et surtout très coûteuse. De récentes études ont montré que l'immunohistochimie pourrait constituer une méthode complémentaire pour la détermination du phénotype MSI. Les altérations les plus fréquentes des gènes codant pour les enzymes de réparation des bases de l'ADN sont des mutations inactivatrices. Il est donc possible

Tableau 1

Critères d'Amsterdam 2

Au moins 3 apparentés avec un cancer du spectre HNPCC (cancers du côlon, de l'endomètre, de l'uretère, des bassinets rénaux ou de l'intestin grêle.

Au moins un des cas est un apparenté du 1^{er} degré des deux autres.

Au moins deux générations sont affectées.

Au moins un des cas a été diagnostiqué avant 50 ans.

Le diagnostic de polypose adénomateuse familiale (FAP) doit être exclu.

Les diagnostics doivent être confirmés par un examen histologique.

Adapté depuis ³

Tableau 2

Répartition des gènes MRR et de leurs mutations délétères

Gène MMR	Locus	N mutation (%)
MLH1	3p21-23	164 (49 %)
MSH2	2p21	125 (38%)
MSH6	2p21	30 (9 %)
MLH3	14q24.3	7 (2 %)
PMS2	7q22	5 (2 %)
PMS1	2q31-33	1 (0.3 %)
Total		322 (100 %)

Adapté depuis ⁴

Tableau 3

Critères de Bethesda

1. Patient avec un cancer dans une famille remplissant les critères d'Amsterdam 2.
2. Patient avec deux cancers, synchrones ou métachrones, appartenant au spectre HNPCC^a.
3. Patient avec un cancer colorectal et un apparenté du 1^{er} degré avec un cancer colorectal et/ou un cancer du spectre HNPCC et/ou un adénome colorectal ; un de ces cancers diagnostiqué avant l'âge de 45 ans^b et l'adénome colique diagnostiqué avant l'âge de 40 ans.
4. Patient avec un cancer colorectal ou un cancer de l'endomètre diagnostiqué avant l'âge de 45 ans.
5. Patient avec un cancer du côlon droit avec un aspect indifférencié (solide, cribriforme) diagnostiqué avant l'âge de 45 ans.
6. Patient avec un cancer colo-rectal avec des cellules de type « bague à chaton » diagnostiqué avant l'âge de 45 ans.
7. Patient avec un adénome colique diagnostiqué avant l'âge de 40 ans.

^a Cancer colorectal, de l'endomètre, de l'ovaire, de l'estomac, des voies hépatobiliaires, de l'intestin grêle, cancer à cellules transitionnelles des bassinets rénaux ou des uretères.

^b L'association américaine de gastro-entérologie (AGA) fixe la limite d'âge à 50 ans.

Adapté depuis ¹²

par immunohistochimie de démontrer une perte d'expression des protéines codées par les gènes de réparation de l'ADN au sein des cellules tumorales par comparaison avec les cellules normales de voisinage. Trois protéines peuvent actuellement être détectées : hMLH1, hMSH2 et hMSH6. Les anticorps disponibles dans le commerce peuvent être appliqués sur des coupes de tissu fixé dans le formol. La paroi colique normale sert de témoin positif. Les noyaux des cellules épithéliales des cryptes et ceux des cellules des centre germinatifs des follicules lymphoïdes sont positifs. Dans les cancers sans instabilité microsatellite (MSS), le marquage nucléaire est présent sur l'ensemble des cellules tumorales alors que dans les cancers avec MSI il existe une perte d'expression de la protéine du gène MMR et absence de signal immunohistochimique.

La méthode immunohistochimique pour la détection des anomalies des gènes de réparation est simple, rapide et peu coûteuse. De plus, il a été montré que c'est une méthode sensible (92.3 %) et très spécifique (10 %). La valeur prédictive d'un examen immunohistochimique normal pour un phénotype MSS/MSI-L est de 96.7 % et la valeur prédictive d'un examen immunohistochimique anormal est de 100 % pour un phénotype MSI-H⁹. Il faut cependant accepter que de rares cas de tumeurs MSI-H ne soient pas détectés si la méthode immunohistochimique est utilisée comme seul test de dépistage de MSI.

Screening de tous les cancers colorectaux par un test de l'instabilité des microsatellites

La meilleure stratégie d'identification des cas de syndrome de Lynch n'est pas clairement établie. Le rendement d'un screening de tous les cas de cancers colorectaux par un test de l'instabilité des microsatellites a été estimé dans une large étude finlandaise¹⁰. Un total de 509

patients avec un cancer colorectal ont été inclus. L'instabilité des microsatellites a été recherchée en utilisant 7 marqueurs (différents de ceux définis par le NCI) et retrouvé dans 63 tissus tumoraux (soit 12 % des tous les cas). Chez ces 63 patients, un séquençage de MLH1 et MSH2 a permis d'identifier 10 patients porteurs d'une mutation délétère, soit 2 % des 509 cas. Parmi ces 10 cas, 9 avaient un apparenté du premier degré avec un cancer colorectal ou de l'endomètre, 7 étaient âgés de moins de 50 ans et 4 avaient déjà présenté un cancer colorectal ou de l'endomètre (tumeur métachrone). Cette étude a permis d'estimer la fréquence des syndromes de Lynch parmi tous les cas de cancer colorectal, soit 2 %, mais a également montré que la majorité des cancers coliques ne présentent pas d'instabilité des microsatellites.

La fréquence de l'instabilité des microsatellites dépend des critères cliniques utilisés pour sélectionner les patients. Ainsi, on retrouve une instabilité des microsatellites chez 44 à 100 % des patients remplissant les critères d'Amsterdam, chez 26 à 50 % des patients avec des cancers colorectaux multiples, chez 32 % des patients avec un cancer colorectal avant l'âge de 30 ans, chez 31 à 50 % des patients avec un cancer colorectal à localisation droite, et finalement chez les 5 à 20 % des patients avec un cancer colorectal sporadique¹¹.

Utilité des critères de Bethesda

Afin d'améliorer le rendement du test de l'instabilité des microsatellites (MSI), des critères cliniques ont été définis pour sélectionner les cas avec une vraisemblance plus élevée de présenter une instabilité significative (MSI-H). Il s'agit des critères dit de Bethesda, établis par une conférence du NCI¹². Le tableau 3 montre ces sept critères cliniques. Une variante de ces critères a été définie par la société américaine de gastroentérologie (AGA), où l'âge au

diagnostic de cancer (colorectal ou endomètre) est plus élevé, soit 50 ans au lieu de 45 ans¹¹. Ces critères sélectionnent environ 15 à 20 % des patients avec un cancer colorectal et permettent ainsi de limiter le nombre de cas nécessitant une recherche de MSI. La sensibilité des cinq marqueurs mononucléotidiques définis par le NCI a été validée dans une étude américaine incluant 48 familles pour lesquelles les résultats de l'analyse des gènes MLH1 et MSH2 étaient connus¹³. Quatorze familles étaient porteuses d'une mutation d'un des deux gènes et 28 familles avaient une instabilité élevée des microsatellites (MSI-H). Tous les patients avec une mutation de MLH1 ou MSH2 avaient une instabilité élevée des microsatellites (MSI-H), soit une sensibilité des 5 marqueurs du NCI de 100 %. Contrairement à la large étude de Lindor portant sur des cas de cancers colorectaux sporadiques, citée précédemment⁹, l'analyse par immunohistochimie des protéines MLH1 et MSH2 n'a pas été utile pour prédire la présence d'une mutation du gène MMR. Dans cinq cas, malgré la présence d'une mutation délétère, l'immunohistochimie ne montrait pas d'anomalie du gène de réparation, ce qui est probablement dû à la présence d'une protéine tronquée permettant quand même le marquage par immunohistochimie. La valeur de l'immunohistochimie n'est donc pas encore complètement établie. En cas de forte suspicion clinique de HNPCC, si les résultats de l'immunohistochimie apparaissent peu fiables, il faut effectuer tout de même un examen par la biologie moléculaire.

La valeur des critères cliniques a été évaluée dans l'étude des 70 familles¹⁴. Dans ce travail, la sensibilité et la spécificité des critères d'Amsterdam 2 était de 78 % et de 61 %, ce qui veut dire que 22 % des familles n'auraient pas été diagnostiquées en appliquant strictement ces critères. Les critères de Bethesda

avaient une excellente sensibilité de 94 % et une spécificité de seulement 25 %, impliquant que trois familles sur quatre ne sont pas porteuses d'une mutation de MSH1 ou MLH2, ce qui représente un coût important. Ce manque de spécificité peut être amélioré en déterminant l'instabilité des microsatellites. Cette façon de procéder, soit la sélection des patients par les critères de Bethesda, suivie par la confirmation biologique d'une instabilité des microsatellites dans la tumeur, représente actuellement la manière la plus économique de dépister les cas de HNPCC15.

En pratique, chez un patient opéré d'un cancer colique avant 50 ans ou un adénome colique avant 40 ans, il y a lieu de vérifier si un des critères de Bethesda s'applique. Si c'est le cas, il est indiqué de demander au service d'anatomo-pathologie d'adresser le tissu tumoral à un laboratoire compétent pour détermination de l'instabilité des microsatellites. Si ce test revient positif, il y a lieu d'adresser le patient à une consultation d'oncogénétique pour discussion du cas en vue d'un éventuel test génétique.

Informations disponibles sur internet :

Numéro d'accès et liens contenus dans cet article :

HNPCC France :

<http://www.hnpcc.france.free.fr/>

HNPCC International :

<http://www.nfdht.nl>

1996 Généthon Microsatellite

Maps :

http://www.genlink.wustl.edu/genethon_frame/

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM),

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>

☉ HNPCC : (#114500 COLORECTAL CANCER, HEREDITARY NONPOLYPOSIS ; HNPCC)

Références

1. de la Chapelle A. 2002 William Allan Award Address. Inherited human diseases: victories, challenges, disappointments. *Am J Hum Genet* 2003; 72(2) : 236-40.

2. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34(5): 424-5.
3. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1453-6.
4. Peltomaki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10(7): 735-40.
5. Dib C, Faure S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A, et al. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature* 1996; 380(6570): 152-4.
6. Parsons R, Li GM, Longley MJ, Fang WH, Papadopoulos N, Jen J, et al. Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell* 1993; 75(6): 1227-36.
7. Bhattacharyya NP, Skandalis A, Ganesh A, Groden J, Meuth M. Mutator phenotypes in human colorectal carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(14): 6319-23.
8. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58(22): 5248-57.
9. Lindor NM, Burgart LJ, Leontovich O, Goldberg RM, Cunningham JM, Sargent DJ, et al.

Immunohistochemistry versus microsatellite instability testing in phenotyping colorectal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20(4): 1043-8.

10. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338(21): 1481-7.
11. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001; 121(1): 198-213.
12. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(23): 1758-62.
13. Wahlberg SS, Schmeits J, Thomas G, Loda M, Garber J, Syngal S, et al. Evaluation of microsatellite instability and immunohistochemistry for the prediction of germ-line MSH2 and MLH1 mutations in hereditary nonpolyposis colon cancer families. *Cancer Res* 2002; 62(12): 3485-92.
14. Syngal S, Fox EA, Eng C, Kolodner RD, Garber JE. Sensitivity and specificity of clinical criteria for hereditary non-polyposis colorectal cancer associated mutations in MSH2 and MLH1. *J Med Genet* 2000; 37(9): 641-5.
15. Ramsey SD, Burke W, Clarke L. An economic viewpoint on alternative strategies for identifying persons with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Genet Med* 2003; 5(5): 353-63.

recommandations éditée par la société américaine d'oncologie clinique (ASCO) soumis à publication en mai 2004 et publié en août 2004. Pourquoi cette précision de date ?

Dans l'intervalle entre ces deux dates, une étude de grande importance est présentée au congrès de l'ASCO (mais pas encore publiée à ce jour) : l'étude anglaise QUASAR qui montre que l'administration d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluorouracile permet d'obtenir une réduction du risque relatif de rechute à 5 ans de 22 % et du risque relatif de décès à 5 ans de 17 %, de façon statistiquement significative. De plus paraît à la même période, l'étude MOSAIC qui compare dans un cadre de traitement adjuvant pour les stades II (40 % des patients) et III (60 %), l'association LV5FU2 (tableau 3) à l'association FOLFOX4; cette étude montre pour les stades II que le FOLFOX4 réduit le risque relatif de rechute de 21 % par rapport au standard.

Pour reprendre les conclusions « spéculatives » du Pr Sobrero, présentées lors du dernier congrès ESMO, fin octobre 2004, si on admet

que le taux de rechute après chirurgie est de 20 % pour les stades II, le bénéfice supplémentaire absolu en survie globale à cinq ans pour le LVFU2 est 4 %, soit un patient traité par cette chimiothérapie sur vingt-cinq est guéri et un patient condamné à la rechute sur cinq est guéri; le même calcul pour le FOLFOX4 montre un bénéfice supplémentaire absolu en survie globale à cinq ans de 3 % (en plus de celui du LVFU2), soit un patient sur quatorze guéri et un patient condamné à la rechute sur trois guéris.

Mais que faire actuellement ? Il n'y pas encore de réponse. En effet, si les facteurs de mauvais pronostic sont connus dans les stades II (T4, faible nombre de ganglions prélevés, perforation colique, invasions veineuses et/ou lymphatiques, instabilité des micro-satellites...),

Chimiothérapie pour les cancers coliques

Généralités

Les cancers colo-rectaux représentent la seconde cause de décès par cancer dans les pays d'Europe de l'Ouest. 40 à 50 % des patients ne bénéficient que d'un traitement chirurgical dans une optique curative vont rechuter et décéder par diffusion métastatique.

Dans les formes non métastatiques, les facteurs pronostiques les plus importants sont le stade T de la tumeur, selon la classification TNM, et déterminée en fonction de l'épaisseur de l'infiltration tumorale dans la paroi colique, et le nombre de ganglions envahis (tableau 1, tableau 2).

Chimiothérapie adjuvante pour stade II

Il s'agit là d'un des sujets discutés du moment. En effet, la probabilité de guérison par chirurgie seule dans les

stades II est d'environ 80 %. Ce qui signifie que 20 % des patients opérés pour un cancer colique de stade II vont rechuter et mourir de ce cancer. Le gain théorique de réduction de risque de rechute à attendre d'un traitement adjuvant ne peut être dans ces conditions que limité.

Les divers essais thérapeutiques randomisés rapportés jusqu'en 2004 ne fournissent que des réponses contrastées à la question de l'apport en gain de survie et de survie sans rechute d'une chimiothérapie adjuvante pour les cancers coliques de stade II. De ce fait, les conférences de consensus ne recommandent pas l'emploi de chimiothérapie adjuvante dans cette situation par manque d'évidences directes, mais l'inclusion de ces patients dans des essais thérapeutiques. Cela est encore le cas dans l'article de