



JUIN 2017

Numéro1

La Newsletter de la Société Française du Cancer



Edito

Le comité de rédaction du Conseil Scientifique

Notre Conseil scientifique, dans la candeur de sa jeunesse, a voulu porter un regard neuf sur ce qui pourrait intéresser les membres d'une belle et ancienne société telle que la Société Française du Cancer.

Exercice pas facile s'il en est, particulièrement dans le contexte actuel de «sur-information» globale, de «sur-spécialisation», de «sur-médiatisation». La quantité d'informations que nous avons chacun à absorber dans nos domaines respectifs d'expertise est certainement exponentielle et ce qui se passe à côté dans des champs connexes, devient difficile à suivre ou à juger. Il nous est donc apparu qu'une Newsletter assez généraliste pourrait trouver sa place, faite par des experts de divers domaines, afin de faire un tour d'actualité des articles marquants de la communauté scientifique et médicale qui s'intéresse au cancer, susceptible d'intéresser les membres de la société. Très complémentaire des articles de fond que l'on peut trouver dans le Bulletin du Cancer, elle restera assez généraliste oui, mais sans faire de globalisation. Dans la profusion d'articles scientifiques qui paraissent chaque jour en ligne, dans les nombreuses disciplines que notre communauté rassemble, il nous a semblé qu'un «digest» régulier sur des domaines précis par des experts indépendants, permettrait un tour d'horizon rapide et commenté de l'actualité scientifique récente.

Vous retrouverez ainsi tous les 2 mois, des commentaires, des points de vue, des opinions sur des articles ou des sujets qui nous ont semblé majeurs, intrigants, polémiques, intéressants Notre comité de rédaction s'est essayé à cet exercice difficile en essayant de préserver un peu de l'ADN de la SFC, c'est-à-dire en restant transversal, de la biologie à la clinique et vice-versa, en tentant de dégager ce qui va nourrir les uns et les autres, dans des domaines aussi variés que la chirurgie oncologique, l'épidémiologie, les essais thérapeutiques, la radiothérapie, la biologie des cellules souches cancéreuses....

Notre bureau a travaillé en étroite collaboration avec l'ensemble du conseil scientifique et la direction de la SFC afin de vous proposer cette première newsletter avant l'été.

La prochaine sera à la rentrée.

Nous espérons qu'elle trouvera un accueil favorable et vous souhaitons par avance un bel été, scientifiquement riche.



Place de la « mauvaise chance » dans l'étiologie des cancers

Jacques Robert, université de Bordeaux, INSERM U1218

Un nouvel article du groupe de Vogelstein dans Science [1] vient apporter quelques précisions et des compléments à celui qui, il y a deux ans, dans la même revue, avait suscité une polémique – essentiellement parce qu'il avait été mal compris [2]. Rappelons la question : cet article montrait qu'un grand nombre de mutations oncogéniques survenaient de façon aléatoire dans les tissus, sans relation apparente avec l'exposition à des agents cancérigènes identifiés, en raison d'erreurs inévitables au cours du processus de réplication de l'ADN. Cette conclusion résultait de la mise en évidence d'une corrélation significative entre le nombre de divisions des cellules souches d'un tissu au cours de la vie et le risque de survenue d'un cancer dans ce tissu. Dès lors, le rôle de la prévention des cancers était réduit à peu de choses, en ont conclu à tort de nombreux lecteurs, souvent scandalisés par ce reniement des données de l'épidémiologie... Certes, l'article avait pris quelques libertés avec les bonnes pratiques statistiques, facilement repérables. Mais il n'excluait en aucune façon le rôle des facteurs bien connus de l'oncogenèse : tabac et autres cancérigènes chimiques, radiations solaires et ionisantes, etc. Je renvoie les lecteurs à la brève que j'avais publiée dans le Bulletin du Cancer à ce moment-là [3].

Ce nouvel article présente la poursuite des travaux de l'équipe. Plusieurs biais potentiels ont été éliminés : les données initiales étaient issues de la seule population américaine, les cancers du sein et de la prostate n'avaient pas été pris en compte faute de données sûres, etc. Mais surtout il répond de façon claire aux incompréhensions qu'avait soulevées l'article original en montrant bien que la survenue de nombreux cancers ne dépendait pas de la « malchance » et que l'on ne pouvait jeter par dessus bord 60 ans de recherches épidémiologiques... Les auteurs évaluent les valeurs relatives des facteurs environnementaux (E), héréditaires (H) et ceux simplement liés aux erreurs aléatoires de la réplication de l'ADN (R). Ils démontrent, à l'aide d'une analyse mathématique assez complexe, indépendante de toute hypothèse biologique, que l'augmentation relative x du taux de mutations lié à un facteur quelconque se traduit par une proportion égale à $1-1/x$ de cancers liés à ce facteur. Par exemple, si la fumée du tabac multiplie par 10 le taux de mutations dans les cellules souches pulmonaires, alors 90 % des cancers du poumon sont liés au tabac ; si elle augmente de 50 % le taux de mutations dans les cellules souches pancréatiques, alors 33 % des cancers du pancréas peuvent être attribués au tabac.

On retrouve ainsi les valeurs d'imputabilité établies par les épidémiologistes. La part des facteurs E, H et R dans la survenue des cancers doit être pondérée : certains cancers ont un E très élevé (cancers du poumon), d'autres un R prépondérant (sarcomes,



Paysage génétique des tumeurs du sein, une histoire d'(im)maturité de la cellule d'origine (suite)

Emmanuelle Charafe-Jauffret, Centre de Recherche en cancérologie de Marseille et Alain Puisieux, Centre de Recherche en cancérologie de Lyon

ZEB1, qui permet une « réponse anti-oxydante » au stress oncogénique préservant la cellule souche mammaire des cassures de l'ADN et de l'instabilité génétique qui en découle, by-passant la sénescence/apoptose P53 induite, et facilitant la transformation par cette permissivité en donnant naissance à des tumeurs assez stables génétiquement. A l'opposé, les cellules plus matures de l'épithélium mammaire n'expriment pas ZEB1 et vont présenter une instabilité génétique importante suite à l'activation d'un oncogène. Cette instabilité conduira à la naissance d'une tumeur présentant un génome très altéré.

C'est donc une avancée majeure dans la compréhension de l'hétérogénéité du cancer du sein. Cette hétérogénéité qui est présentée comme une des causes majeures de la résistance thérapeutique et de la progression tumorale.

Plus en détail, le processus de tumorigenèse repose sur l'acquisition progressive d'anomalies génétiques et épigénétiques conférant un avantage sélectif de prolifération et de survie cellulaire. L'accumulation d'anomalies génétiques est rendue possible par la perte du maintien de l'intégrité du génome des cellules au cours du développement tumoral. A l'exception des tumeurs se développant sur la base d'un déficit de réparation de l'ADN, les mécanismes conduisant à la perte de stabilité du génome au cours de la transformation maligne et les éléments déterminant l'extension de l'instabilité dans une tumeur donnée restent à identifier. De nombreuses observations indiquent que la survenue de l'instabilité génétique est un événement précoce au cours de la tumorigenèse et une conséquence directe des activations oncogéniques. En effet, la prolifération cellulaire induite par une activation mitogénique anormale provoque des lésions de l'ADN, incluant des cassures double-brin. La formation de ces cassures conduit à l'activation des voies dépendantes des kinases ATM et ATR et de la protéine onco-suppressive p53, à l'origine d'une sénescence prématurée ou d'une apoptose, deux puissantes barrières onco-suppressives. Cependant, la formation continue de dommages de l'ADN génère une forte pression de sélection sur l'inactivation de p53 et promeut l'acquisition d'une instabilité génétique, ouvrant la voie à la progression tumorale. Selon ce modèle, la survenue d'une activation mitogénique aberrante est donc à l'origine de deux caractéristiques fréquentes des cellules malignes : les mutations inactivatrices de p53 et l'instabilité génétique. Les auteurs de la publication parue dans Nature Medicine ont cependant observé que certains cancers du sein triple négatifs (tumeurs agressives caractérisées par l'absence d'expression du récepteur aux œstrogènes, du récepteur à la progestérone et de l'oncoprotéine

glioblastomes)... et toutes les valeurs intermédiaires peuvent se rencontrer. Ce travail réconcilie ainsi les données d'étiologie des cancers (facteurs E, H et R) et les données épidémiologiques classiques. Les auteurs en sont pleinement conscients lorsqu'ils écrivent : « These results explicitly and quantitatively address the difference between cancer etiology and cancer preventability », ou encore : « Our studies complement, rather than oppose, those of classic epidemiology ». On est donc bien loin de l'émotion suscitée par la publication de ces mêmes auteurs en 2015 !

Références

1. Tomasetti C, Li L, Vogelstein B. Stem cell divisions, somatic mutations, cancer etiology, and cancer prevention. *Science* 2017; 355: 1330-4.
2. Tomasetti C, Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science* 2015; 347: 78-81.
3. Robert J. Renouvellement des cellules souches et épidémiologie des cancers – À propos d'un article de Tomasetti et Vogelstein paru dans *Science*. *Bull Cancer* 2015; 102: 201-3.



"Genomique haut débit et impact clinique dans les cancers avancés: résultats de l'essai MOSCATO 01"

Benoît Rousseau, Hôpital Henri Mondor, APHP, Créteil
INSERM U955 Equipe 18 « Virus Immunité Cancer »

High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. C Massard et al. *Cancer Discov*. 2017 Apr 1.

Les avancées techniques récentes ont permis l'analyse génomique à haut débit des cancers. Malgré les espoirs suscités par la description d'anomalies moléculaires ciblables et actionnables, la faisabilité et le bénéfice cliniques de l'analyse génomique à haut débit restent à préciser. L'étude MOSCATO 01 proposée à l'Institut Gustave Roussy est un essai prospectif monocentrique proposant une analyse intégrée associant Next Generation Sequencing (NGS), RNA sequencing et Hybridation génomique comparative (CGH – permettant l'analyse du nombre de copie de gène) à partir de biopsies tumorales fraîches. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le bénéfice clinique de cette approche en établissant le pourcentage de patients présentant une survie sans progression (PFS) avec thérapie ciblée adaptée au profil génomique (PFS2) supérieure à 1,3 fois la PFS de la ligne précédente (PFS1) soit un rapport PFS2/PFS1 >1,3.

Un total de 1 035 patients adultes ont été inclus entre 2011 et 2015, et une biopsie fraîche a été réalisée chez 948 d'entre eux. Le portrait moléculaire a pu être réalisé chez 843 patients et une altération moléculaire

Her2/ErbB2), présentaient un nombre peu important d'altérations génomiques et une fréquence faible de mutations de p53, suggérant que le développement de ces tumeurs se produisait en absence d'instabilité génétique. Ils ont émis l'hypothèse selon laquelle ces caractéristiques seraient la conséquence des propriétés intrinsèques des cellules d'origine de ces tumeurs. Afin de tester cette hypothèse, une hiérarchie des cellules épithéliales mammaires humaines normales a été établie et leur potentiel de différenciation a été évalué. La réponse des différentes sous-populations identifiées a ensuite été étudiée suite à l'induction d'une activation oncogénique par surexpression d'une forme mutée de RAS ou d'une surexpression de CYCLIN E, deux oncoprotéines à forte activité mitogénique. Alors que dans les cellules différenciées, cette activation induisait une formation précoce et massive de cassures de l'ADN, les sous-populations de cellules souches présentaient la capacité de soutenir l'activité mitogénique aberrante en absence de lésions de l'ADN. L'analyse de l'expression génique des sous-populations de cellules normales et de tumeurs du sein a permis de montrer que les cellules souches mammaires et les tumeurs avec une faible instabilité génomique présentaient pour caractéristique commune une expression élevée du facteur de transcription ZEB1. ZEB1 est un régulateur clef de la transition épithélio-mésenchymateuse, un processus de transdifférenciation embryonnaire, et de la plasticité cellulaire. Les auteurs de la publication dans *Nature Medicine* ont ensuite montré que l'expression de ZEB1 dans les cellules épithéliales mammaires était suffisante pour induire des propriétés de cellules souches et pour prévenir la formation de lésions de l'ADN en réponse à une activation oncogénique. Son effet protecteur repose sur l'activation d'un système anti-oxydant conduit par la méthionine sulfoxide réductase MSRB3, cible transcriptionnelle de ZEB1. En prévenant la formation de cassures de l'ADN, l'expression de ZEB1 et de MSRB3 empêche l'activation de la voie dépendante de p53 et donc l'induction d'une apoptose ou d'une sénescence prématurée, facilitant ainsi la transformation maligne sur la base d'une faible instabilité génomique. Au total, ces résultats montrent que l'expression de ZEB1 influence le comportement cellulaire en réponse à une activation oncogénique et que l'état de différenciation cellulaire détermine l'histoire génétique de la tumorigenèse mammaire.

Références

1. Morel AP, Ginestier C, Pommier RM, Cabaud O, Ruiz E, Wicinski J, Devouassoux-Shisheboran M, Combaret V, Finetti P, Chassot C, Pinatel C, Fauvet F, Saintigny P, Thomas E, Moyret-Lalle C, Lachuer J, Despras E, Jauffret JL, Bertucci F, Guitton J, Wierinckx A, Wang Q, Radosevic-Robin N, Penault-Llorca F, Cox DG, Hollande F, Ansieau S, Caramel J, Birnbaum D, Vigneron AM, Tissier A, Charafe-Jauffret E, Puisieux A. A stemness-related ZEB1-MSRB3 axis governs cellular plasticity and breast cancer genome stability. *Nat Med*. 2017 May;23(5):568-578. doi: 10.1038/nm.4323. Epub 2017 Apr 10. PMID: 28394329
2. Lim E, Vaillant F, Wu D, Forrest NC, Pal B, Hart AH, Asselin-Labat ML, Gyorki DE, Ward T, Partanen A, Feleppa F, Huschtscha LI, Thorne HJ; kConFab, Fox SB, Yan M, French JD, Brown MA, Smyth GK, Visvader JE, Lindeman GJ. Aberrant luminal progenitors as the

actionable a été identifiée chez 411 patients. 199 patients (48% des patients avec altération) ont été traités avec une thérapie ciblée adaptée à l'altération génomique. Le ratio PFS2/PFS1 a été >1,3 chez 33% des patients traités (63/193). Une réponse radiologique objective a été observée chez 11% des patients (22/194) et la médiane de survie globale a été de 11,9 mois (IC95% 9,5-14,3 mois).

La tolérance a été acceptable puisque 25 patients biopsiés (2.6%) ont présenté un événement indésirable grave lié à la biopsie. 98% des patients présentaient un performance status de 0 ou 1 à l'inclusion. Parmi les patients présentant une anomalie moléculaire actionable 64 (15,6%) ont présenté une détérioration clinique rapide qui n'a pas permis d'avoir un traitement ciblé adapté. Il convient de noter que les traitements ciblés proposés pouvaient être des traitements dits « validés » dans d'autres indications comme les amplifications d'erbb2, ou ils pouvaient être des traitements en cours d'investigation dans le cadre d'essai clinique de phase précoce.

Au total, 7% des patients screenés ont bénéficié de cette approche selon le critère principal. Il est important de souligner la faisabilité clinique de cette approche, et que cette étude a été réalisée à partir de biopsies fraîches. Le bénéfice lié à cette stratégie a pu être limité par l'accès à des médicaments innovants ciblant les anomalies actionnables. Des essais cliniques randomisés semblent nécessaire pour valider ces observations et quantifier l'ampleur du bénéfice clinique.

Perspectives

Ces résultats sont encourageants mais doivent être mis en perspective avec ceux déjà publiés des études SAFIR01 et SHIVA.

SAFIR01 est une étude multicentrique française ayant inclus 423 patients présentant un cancer du sein. Elle proposait à partir d'une biopsie fraîche une CGH à la recherche d'amplifications et un séquençage de PI3KCA et AKT. Parmi les 403 patients ayant eu une biopsie, 299 ont pu avoir une analyse génomique et 195 présentaient une anomalie ciblable. 55 patients ont reçu une thérapie ciblée adaptée dont 28 dans le cadre d'essais précoces. L'objectif principal était de proposer une thérapie ciblée adaptée chez plus de 30% des patients. Néanmoins, seulement 13% des 423 patients ont pu recevoir une thérapie ciblée adaptée, correspondant à 28% de patients avec une anomalie ciblable retrouvée. Parmi les patients traités et évaluables, le taux de réponse observé a été de 9% (n=4) et une stabilisation de plus de 16 semaines a été observé chez 21% des patients (n=9). Même si l'essai n'a pas été positif sur son critère principal, les résultats soulignent la faisabilité des études génomiques et des thérapies personnalisées dans le cancer du sein métastatique. Un des écueils de cette étude a été l'accès aux traitements innovants. En effet, le recrutement de l'étude avait duré seulement une année au lieu des trois initialement prévues et seulement 28% des patients avec une anomalie ciblable ont pu être traité, ce qui suggère un défaut d'offre en essai clinique dans cette étude multicentrique où les patients ont pu recevoir un autre traitement en dehors d'essais cliniques.

candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. Nat Med. 2009 Aug;15(8):907-13. doi: 10.1038/nm.2000. Epub 2009 Aug 2.

3.Visvader JE. Cells of origin in cancer. Nature. 2011 Jan 20;469(7330):314-22. doi: 10.1038/nature09781. Review.



Les vrais avantages du robot à l'épreuve des essais randomisés

Jean-Marc Classe, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes Saint Herblain

Robot-assisted surgery versus conventional laparoscopic surgery for endometrial cancer : a systematic review and méta-analysis. Xie w, Cao D, Yang J Shen K, Zhao L. J Cancer Res Clin Oncol 2016, 142 ;2173-2183.

La chirurgie des cancers est née bien avant tous les autres traitements en faisant entrer dans le corps, par une large ouverture des parois, la lumière, la vue, les mains du chirurgien, les outils afin d'extraire les tumeurs ou les organes malades. Aujourd'hui la caméra trois D, les outils miniaturisés pénètrent le corps par de petites incisions et permettent des dissections très précises par une amplitude de mouvement supérieure à l'amplitude des poignets. Les progrès de la chirurgie mini invasive sont passés de l'ouverture large des tissus, comme la laparotomie abdominale, à la coelioscopie, jusqu'à l'avènement de la chirurgie robotique. Mais le robot chirurgical, qui représente un coût d'achat et d'entretien important, apporte t il un bénéfice par rapport à la coelioscopie ? C'est une des questions majeures de la chirurgie mini invasive en cancérologie aujourd'hui. L'essai randomisé de Maenpaa et al, sur le thème du cancer de l'endomètre, est le premier essai randomisé comparant l'abord coelioscopique a l'abord robot assisté.

Le traitement chirurgical du cancer de l'endomètre est basé sur le diagnostic anatomopathologique et moléculaire et comporte une hystérectomie totale non conservatrice, des curages ganglionnaires pelviens et aortico caves et éventuellement une omentectomie (Morice Lancet 2016).

Il est recommandé de réaliser cette intervention par chirurgie mini invasive – coelioscopie plus ou moins robot-assistée - plutôt que par chirurgie ouverte – laparotomie. Des essais randomisés ont montré la supériorité de l'abord coelioscopique sur l'abord laparotomique en termes de risques de complications, de durée d'hospitalisation, de qualité de vie. Mais les résultats de cette comparaison entre une ouverture large et une chirurgie mini invasive semblent d'emblée aller de soit : moins de cicatrice, moins de douleur, moins d'hospitalisation.

L'étude SHIVA, quant à elle, est une étude française multicentrique randomisée en ouvert proposant à partir d'une biopsie fraîche à des patients présentant un cancer métastatique une recherche d'anomalie moléculaire dans 3 voies de signalisations (récepteurs hormonaux, PI3K/AKT/mTOR, RAF/MEK). Les patients étaient randomisés entre un traitement au choix de l'investigateur et une thérapie ciblée adaptée (11 molécules proposées parmi des médicaments étant déjà commercialisés). Le critère principal était la survie sans progression en intention de traiter. 741 ont été screenés et 40% (n=293) présentaient une anomalie ciblable par une des molécules disponibles. 26% (n=195) des patients ont été randomisés et ont reçu un traitement. La PFS dans le groupe thérapie ciblée adaptée a été de 2.3 mois et dans le groupe traitement au choix de l'investigateur de 2 mois (HR=0,88 ; p=0,4). Aucune différence n'a été observée entre les deux bras en terme de taux de réponse.

L'étude MOSCATO 01 a plusieurs particularités par rapport à SAFIRO1 et SHIVA qui peuvent expliquer sa positivité. Tout d'abord, elle proposait une analyse génomique plus étendue permettant d'identifier des anomalies moléculaires rares. Ensuite, le panel d'essai thérapeutiques / molécules proposés et apparié aux anomalies était aussi plus important comme le souligne l'accès à des inhibiteurs de FGFR, de NOTCH par exemple. Ainsi 75% des patients traités ont reçu des médicaments de nouvelle génération dans le cadre d'essais précoces ce qui n'a pas été le cas en particulier pour l'essai SHIVA.

Actuellement, la recherche haut débit d'anomalies génétiques actionnables, même si elle est réalisable du fait des avancées technologiques, reste de bénéfice incertain et le choix thérapeutique qui découle des anomalies moléculaires retrouvées doit être effectué dans le cadre d'essai clinique et/ou de programmes d'accès aux médicaments. La place de l'immunothérapie nouvelle génération devra aussi être précisée dans l'avenir dans ce contexte de génomique haut débit qui devrait permettre d'analyser rapidement le taux de mutation. Enfin, d'autres stratégies de séquençage à partir de l'ADN tumoral circulant pourraient aussi apporter un bénéfice supplémentaire en décrivant l'hétérogénéité moléculaire globale d'un patient ce que ne permet pas le séquençage d'une métastase unique.



Paysage génétique des tumeurs du sein, une histoire d'(im)maturité de la cellule d'origine

[Emmanuelle Charafe-Jauffret, Centre de Recherche en cancérologie de Marseille](#) et [Alain Puisieux, Centre de Recherche en cancérologie de Lyon](#)

Une équipe du Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon, en étroite collaboration avec une équipe du Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille, montre que l'état de différenciation de la cellule d'origine de la tumeur influence la réponse précoce à une activation oncogénique aberrante et détermine

L'intérêt de cette question est bien de comparer la chirurgie robotique, qui est en fait une coelio-assistance robotisée, à l'abord coelioscopique seul.

Des essais randomisés ont montré la supériorité de l'abord coelioscopique sur l'abord laparotomique en termes de risques de complications, de durée d'hospitalisation, de qualité de vie (ref).

La chirurgie robotique, qui est en fait une coelio-assistance robotisée, est une option à l'abord coelioscopique seul.

L'assistance robotique, via le système Da Vinci, apporte trois spécificités par rapport à la coelioscopie simple : une station de travail permettant au chirurgien d'être assis, de travailler dans l'axe de sa vision, une vision en 3 D du champ opératoire et une ergonomie des instruments permettant de reproduire voir dépasser les axes de mouvement des poignets. Par opposition en coelioscopie simple le chirurgien est debout, les épaules plus ou moins soulevées, avec une vision inversée de ses mouvements par rapport à l'acte à réaliser, une vision en 2 D du champs opératoire et une ergonomie de mouvement de ses outils limitée à la rotation axiale.

Le coût du système Da Vinci, environ 2 à 2,5 millions d'euros à l'achat des dernières générations plus 10% de frais de maintenance annuelle et le coût de l'instrumentation spécifique qui ne dispose que de 10 vies par instrument, amène légitimement à justifier cet investissement notamment en termes de bénéfices pour les patients ou de réductions d'autres coûts pour la structure.

La Méta-analyse de Xie W et al, compare la chirurgie du cancer de l'endomètre par voie coelioscopique à la voie coelioscopique robot-assistée. Au total 19 séries, dont 2 séries prospectives, ont été incluses comportant 3056 patientes. Aucun essai randomisé n'avait été publié au moment de cette méta analyse.

La chirurgie robot-assistée entraîne moins de complications per opératoires au niveau de la vessie mais ne réduit pas le risque de complications urétérales, digestives ni vasculaires par rapport à la coelioscopie simple. La chirurgie robotique est associée à moins de saignement per opératoire sans que cela n'augmente le risque de transfusion par rapport à la coelioscopie simple. Sur le plan performance, le nombre de ganglions prélevés dans les curages est équivalent entre les deux voies d'abord. Il n'y a pas de différence en termes de durée d'intervention entre les deux voies d'abord. La durée d'hospitalisation est plus courte avec la coelioscopie robot-assistée qu'avec la coelioscopie simple. Les tests d'hétérogénéité montrent que les résultats concernant la durée d'intervention, le taux de saignement, le nombre de ganglions prélevés et la durée d'hospitalisation sont peu robustes. Par contre la méta-analyse montre un taux de conversions en laparotomie significativement plus important avec la coelioscopie simple qu'avec la coelioscopie robot-assistée, passant de 7% à 2,6% (valeurs poolées). Les tests d'hétérogénéité ont montré que cette donnée était robuste. Le taux de conversion en laparotomie d'une chirurgie mini invasive est un enjeu important, à la fois cliniquement pour la patiente, mais aussi en termes médico-économique et devrait être intégrée aux études

l'histoire génétique du processus de tumorigenèse. Cette étude a été publiée le 15 avril 2017 dans la revue Nature Medicine.

Cette publication est d'une grande importance, car elle montre que les caractéristiques de la cellule d'origine de la tumeur vont non seulement déterminer les caractéristiques moléculaires du cancer qui en est issu, mais surtout et pour la première fois que les propriétés intrinsèques de cette cellule vont conditionner le processus de tumorigenèse et le paysage génétique du cancer qui en découle (1). Déjà en 2009, Jane Visvader and Geoffrey Lindman avaient montré des caractéristiques moléculaires communes entre un sous-type moléculaire de cancer du sein, le cancer basal, et une population cellulaire normale de l'épithélium mammaire, les progéniteurs luminaux (2). Cette population de progéniteur s'expand en cas de mutation germinale de BRCA1, état prédisposant à des cancers du sein basaux. Ce travail mettait en évidence le lien entre l'hétérogénéité des cancers du sein et la diversité cellulaire de la cellule d'origine, celle qui reçoit l'anomalie oncogénique transformante, et a donné naissance à ce concept de cellule d'origine (3). Cette fois, les chercheurs vont plus loin car ils montrent que cette cellule d'origine conserve ses propriétés intrinsèques au cours de la transformation maligne et par là même influence la réponse cellulaire au stress oncogénique. En effet, cet article présente pour la première fois un lien entre l'activation de voies de tumorigenèse spécifiques et l'état différencié ou immature de la cellule d'origine de la tumeur. Les mécanismes qui conduisent à ces voies de tumorigenèse particulières sont décryptés, faisant intervenir un régulateur majeur de la transition épithélio-mésenchymateuse,

médico-économiques portant sur le coût réel de la coelioscopie robot-assistée.

Maenpaa et al, ont publié en novembre 2016 le premier essai prospectif randomisé comparant pour le traitement chirurgical du cancer de l'endomètre, l'abord coelioscopique simple (n=49) à l'apport robot assisté (n=50). Il apparaît que le temps opératoire comme le temps d'occupation de la salle de bloc opératoire étaient moins long avec le robot. Le taux de saignement, le nombre de ganglions prélevés dans les curages et la durée d'hospitalisation étaient équivalents dans les deux groupes. Il n'y a eu aucune conversion en laparotomie dans le groupe robot assisté versus 5 dans le groupe coelioscopie seule.

En conclusion si la chirurgie mini invasive doit être proposée à une patiente traitée pour un cancer de l'endomètre, les preuves de bénéfice de la chirurgie robot assistée dans cette indication commencent à se consolider même si d'autres essais semblent nécessaires pour convaincre, du fait notamment du faible effectif de l'essai de Maenpaa. Il y a toujours en France malgré tout un pourcentage, peu évalué, de patientes opérées par laparotomie pour un cancer de l'endomètre avec les inconvénients, aujourd'hui mieux connus, de morbidité et durée plus longue d'hospitalisation par rapport à la chirurgie mini-invasive. Ce qui serait intéressant serait d'évaluer l'impact de la diffusion de la chirurgie robot assistée sur la réduction du taux de laparotomie. C'est dans cette éventuelle réduction du nombre de laparotomies que se cache peut être le principal bénéfice de la chirurgie robot assistée.

Conseil Scientifique :

Présidente : Emmanuelle Charafe-Jauffret

Membres : Bernard Asselain, Jacques-Olivier Bay, Jean-Marc Classe, Marie-Christine Etienne Grimaldi, Jean-Christophe Faivre, Florence Joly, Patricia Kanouche, Christophe Letourneau, Daniel Olive, Jean-Marc Pascussi, Thierry Petit, Philippe Pourquier, Alain Puisieux, Sophia Rivera, Jacques Robert, Benoît Rousseau, Pierre Saintigny, Pierre Soubeyran, Marie Wislez



Hôpital Saint Louis

1 avenue Claude Vellefaux

75475 PARIS Cedex 10

Tél. : 33 0 6 17 44 70 76

e-mail : info@sfc.asso.fr

site : <http://sfc.asso.fr>

[Cliquez sur ce lien pour vous désabonner](#)