

LE SYNDROME DE LYNCH ET L'INSTABILITÉ DES MICROSATELLITES

Revue de littérature

F. DESSELLE (1), G. VERSET (2), M. POLUS (2), E. LOUIS (3), D. VAN DAELE (2)

RÉSUMÉ : Le cancer colorectal (CCR) est caractérisé par une instabilité des microsatellites (MSI) dans environ 15 à 24 % des cas. Cette caractéristique reflète un phénotype mutateur au niveau de la tumeur dû à un défaut du système de réparation des mésappariements de l'ADN qui survient dans le cadre du syndrome de Lynch et de certains cancers sporadiques. Les CCR avec MSI ont un meilleur pronostic que les CCR avec stabilité des microsatellites (MSS). Cela s'explique, d'une part, par une réponse immunitaire anti-tumorale plus importante et, d'autre part, par l'apoptose des cellules tumorales dans lesquelles s'accumulent les mutations. Dans certaines études rétrospectives, l'instabilité des microsatellites a été associée à une absence de bénéfice, voire à un effet délétère, des traitements adjuvants à base de 5-FU seul dans les CCR de stade II. Par contre, les résultats actuellement obtenus dans les CCR de stade III avec les chimiothérapies adjuvantes de type FOLFOX restent favorables.

MOTS-CLÉS : Cancer colorectal - Syndrome de Lynch - Instabilité des microsatellites - Pronostic - 5-FU

LYNCH SYNDROME AND MICROSATELLITE INSTABILITY : A REVIEW.

SUMMARY : Microsatellite instability (MSI) phenotype occurs in approximately 15 to 24% of colorectal cancer (CRC) patients and may be sporadic or hereditary. It reflects a mutator phenotype in the tumor due to a lack of mismatch repair system. MSI is indeed one of the characteristics of CRCs occurring in Lynch syndrome and some sporadic cases. CRCs with MSI have a better prognosis than CRCs with microsatellite stability (MSS). This is explained partly by a more important anti-tumor immune response and by apoptosis of tumor cells in which mutations accumulate. However, in some retrospective studies, microsatellite instability in stage II CRCs was associated with no benefit to or even a deleterious effect of 5-FU alone based adjuvant therapy. Nevertheless, results obtained in stage III CRCs with FOLFOX type adjuvant chemotherapy remain favorable in retrospective studies.

KEYWORDS : Colorectal cancer - Lynch syndrome - Microsatellite instability - Prognosis - 5-FU

INTRODUCTION

Le cancer colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer chez l'homme et le 2^{ème} chez la femme (1). La majorité des CCR se développent de manière sporadique en dehors de tout déterminisme génétique connu.

Dans environ 15-24% des CCR, on retrouve un déficit d'expression des protéines MMR (Mismatch Repair) (2) (3) (4) qui sont impliquées dans la réparation des erreurs de réplication de l'ADN. La caractéristique moléculaire phénotypique résultant de ce déficit est l'instabilité des microsatellites (MSI) (2) (5) qui correspond à des variations de longueur de certains allèles au sein des cellules tumorales. Deux mécanismes distincts sont à l'origine de cette déficience en protéines MMR. D'une part, dans les cas sporadiques de CCR avec MSI, c'est une méthylation du promoteur des deux allèles de *MLH1*, un des principaux gènes MMR, qui est en cause (2). D'autre part, les CCR héréditaires avec MSI sont dus à des mutations germinales inactivatrices des gènes MMR déterminant un syndrome de prédisposition au cancer colorec-

tal ainsi qu'à d'autres types de cancers, le syndrome de Lynch (HNPCC = Hereditary Non Polyposis Colorectal Carcinoma); ils représentent environ 3% de tous les CCR (2) (6). Ces patients ont un risque de 50 à 80 % de développer un CCR durant leur vie; celui-ci apparaît généralement de manière plus précoce que dans la population générale (parfois entre 20 et 30 ans, en moyenne à 45 ans) (2) (6). Ce syndrome est également associé à un risque de 40 à 60% de développer un cancer de l'endomètre (6), et à une fréquence accrue de toute une série d'autres cancers, à savoir de l'estomac (11-19%), des ovaires (9-12%), des voies urinaires (4-5%) et biliaires (2-7%), du pancréas (3-4%), de l'intestin grêle (1-4%) et du système nerveux central (1-3%) (7). Le risque cumulé de survenue de ces différents cancers chez les patients atteints d'un syndrome de Lynch est cependant difficile à évaluer au vu du nombre réduit de sujets généralement étudiés.

Les tumeurs MSI-h (MicroSatellite Instability-high) présentent des caractéristiques histologiques et un comportement clinique différents des tumeurs MSI-l (MicroSatellite Instability-low) ou MSS (MicroSatellite Stable). En effet, les tumeurs MSI-h sont associées à un meilleur pronostic en termes de survie globale et ne semblent pas tirer de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluorouracile (5-FU) seul.

(1) Assistante, (2) Chef de clinique, (3) Chef de service, Service de Gastroentérologie et d'Oncologie digestive, CHU de Liège.

L'objet de cet article de revue est de faire le point sur le déterminisme génétique des CCR MSI-h, leurs caractéristiques cliniques, les différentes hypothèses permettant d'expliquer leur meilleur pronostic et sur les répercussions éventuelles du phénotype MSI dans la prise en charge de ces patients, notamment en ce qui concerne le traitement adjuvant.

MÉTHODES

La base de données Medline a été parcourue via le moteur de recherche Pubmed jusqu'en juillet 2011 en utilisant les mots clés suivants : «hereditary non polyposis colorectal cancer» et «microsatellite instability». Les limites suivantes ont été utilisées : «review», «english», «french» et «humans». La recherche a ensuite été complétée manuellement sur base des références traitant de la survie, de l'infiltration lymphocytaire des tumeurs, ainsi que de la réponse au 5-FU en fonction du statut MSI. Les articles nous semblant les plus pertinents ont été sélectionnés.

GÉNÉTIQUE DU SYNDROME DE LYNCH ET DES CCR MSI-H SPORADIQUES

Le syndrome de Lynch est une maladie génétique à transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète qui se développe suite à une mutation au niveau d'un gène MMR (Mismatch Repair), le plus souvent au niveau des gènes *MLH1* ou *MSH2*, plus rarement les gènes *MSH6* ou *PMS2* (5, 6).

Les gènes *MLH1* et *MSH2* sont des gènes majeurs. En effet, si *MLH1* est muté, il existe une perte de fonction concomitante de *PMS2*, et si *MSH2* est muté, une perte de fonction de *MSH6* apparaît (4). Lorsqu'il existe une mutation au niveau d'un gène MMR, les erreurs de réplication de l'ADN ne sont plus corrigées. Au niveau des séquences appelées microsatellites, qui consistent en une répétition d'un motif oligo-nucléotidique, les erreurs de réplication sont particulièrement fréquentes. Il peut alors survenir un décalage du cadre de lecture de l'ADN par insertion ou délétion de paires de bases au niveau de ces séquences microsatellites. Il en résulte une altération de la longueur des allèles contenant une séquence microsatellite que l'on appelle instabilité des microsatellites (MSI). Ces altérations peuvent avoir plusieurs conséquences, notamment l'inactivation ou l'activation d'un gène par la liaison d'un facteur de transcription à son promoteur ou la

modification de son niveau d'expression (5, 6). Les gènes altérés par l'instabilité des microsatellites sont, entre autres, des gènes codant pour des protéines de réparation de l'ADN, de signalisation pour les cellules, d'apoptose, des facteurs de croissance, des facteurs de transcription et des caspases. Certains gènes MMR contiennent également des séquences microsatellites (*MSH6*, *MSH3*, *PMS2*, *MLH3*) (5).

Les CCR sporadiques présentant une MSI sont généralement le résultat de l'inactivation par hyperméthylation du promoteur du gène *MLH1* (5).

CARACTÉRISTIQUES DES CCRL ET DES CCR SPORADIQUES MSI-H

Dans le syndrome de Lynch, les tumeurs surviennent avant 50 ans et sont fréquemment associées à des mutations de *KRAS* (2). Dans ce syndrome, en général, les adénomes colorectaux évoluent en seulement 2 à 3 ans vers un carcinome, par rapport à 6 à 8 ans dans les cas sporadiques, et sont peu nombreux, moins de 10-15 (5). Il est recommandé de réaliser des colonoscopies totales à partir de 25 ans à intervalle de 1 à 2 ans, voire annuellement à partir de 40 ans (6). Comme les polypes sont souvent plans dans le syndrome de Lynch (5), la sensibilité de la colonoscopie peut être améliorée en utilisant des colorations vitales (Indigo Carmin, bleu de méthylène) ou des endoscopes de dernière génération avec NBI (Narrow Band Imaging) (6). Les cas sporadiques avec MSI surviennent à un âge plus avancé, ne présentent pas de caractère héréditaire et sont, dans la moitié des cas, associés à une mutation *BRAF*, mais jamais à une mutation *KRAS*, au sein des cellules tumorales (2).

Pour rappel, les mutations *KRAS* et *BRAF* sont prédictives de non-réponse aux thérapies ciblées par les agents anti-EGFR proposées chez les patients avec CCR de stade IV métastatiques.

Les tumeurs avec MSI présentent plusieurs caractéristiques communes : elles sont plus volontiers localisées en amont de l'angle splénique, peu différenciées, avec une composante mucineuse, constituées de cellules diploïdes en majorité et caractérisées par la présence de cellules en «bague à châton», et par une importante infiltration lymphocytaire de l'épithélium tumoral, principalement des lymphocytes cytotoxiques, la plupart étant activés (3, 5, 8).

MEILLEUR PRONOSTIC DES CCR DU SYNDROME DE LYNCH ET DES CCR SPORADIQUES MSI-H

Plusieurs études rétrospectives ont montré un meilleur pronostic des CCR dans le cadre d'un syndrome de Lynch et des CCR sporadiques MSI-h par rapport aux CCR sporadiques MSI-l ou MSS.

Le travail le plus récent de Hutchins et al. (9) a évalué l'incidence du statut MSI-h dans la population de l'étude QUASAR (10) et son impact sur le risque de récurrence avec ou sans chimiothérapie adjuvante par 5-FU seul. Les tumeurs MSI-h ont un risque de récurrence de 14% à 10 ans *versus* 31% pour les autres tumeurs ($p < .00001$). Le même avantage est retrouvé dans les groupes surveillance et chimiothérapie, ce qui n'est pas un indicateur, dans cette étude, d'un effet délétère du statut MSI-h vis-à-vis de la chimiothérapie par 5-FU seul. Plusieurs autres travaux ont montré une association entre le statut MSI-h des CCR et une survie globale (3, 11-13) ainsi qu'une survie sans récurrence (12, 13) prolongées, par rapport aux patients avec une tumeur MSS ou MSI-l.

Watson et al. (14) ont comparé 274 patients ayant développé un CCR dans le cadre d'un syndrome de Lynch (CCRL) avec 870 patients présentant un CCR sporadique. Chez les patients issus de familles Lynch, le stade tumoral au moment du diagnostic était significativement moins avancé ($p < 0,001$) et des métastases étaient présentes chez une moindre proportion de patients ($p < 0,001$). La survie globale, comparée en fonction du stade de la maladie, était meilleure pour les patients présentant un syndrome de Lynch (hasard ratio [HR] = 0,67; $p < 0,0012$). Des résultats similaires sont retrouvés par Sankila et al. (15) qui comparent 175 patients CCRL avec 14.000 patients CCR sporadiques diagnostiqués avant 65 ans. La survie globale cumulée à 5 ans est de 65 % pour les patients Lynch et de 44 % pour les cas sporadiques.

L'amélioration de la survie est moins marquée chez les patients présentant un CCR MSI-h sporadique que dans le syndrome de Lynch; ceci peut être lié au fait de la survenue du cancer à un âge plus avancé dans le groupe des patients MSI-h sporadiques (3, 16).

Au total, le statut MSI-h prédit un pronostic plus favorable, en particulier pour les patients jeunes.

HYPOTHÈSES PERMETTANT D'EXPLIQUER LE MEILLEUR PRONOSTIC DES CCR MSI-H

Il a été démontré que les tumeurs MSI-h étaient associées, d'une part, à une infiltration lymphocytaire T importante (4, 17), une grande proportion de ces lymphocytes étant activés (17), et, d'autre part, à un pourcentage important de cellules tumorales en apoptose par rapport aux tumeurs MSI-l ou MSS (17). Ceci est probablement en relation avec la réaction immunitaire de l'organisme contre les cellules néoplasiques (17). L'infiltration lymphocytaire observée dans les tumeurs MSI-h est corrélée à une diminution des signes d'invasion locale précoce (17-18), à savoir la présence d'embolies tumorales veineux ou lymphatiques et l'invasion périmébrale. De meilleures survies globale et sans récurrence, ainsi qu'un stade moins avancé au moment du diagnostic, sont également retrouvés dans certains de ces travaux (18).

Actuellement, le bon pronostic des CCRL et des CCR sporadiques avec MSI est attribué à leur statut MSI-h et à la réponse immunitaire qui y est associée. L'hypothèse permettant d'expliquer cette importante réaction immunitaire contre les cellules néoplasiques est que les cellules des CCR MSI-h expriment de manière aberrante certaines protéines ou des protéines mutées qui augmentent leur immunogénicité (5). La tumeur étant dérivée des cellules de l'hôte, il existe habituellement une certaine tolérance immunitaire et les lymphocytes T sont peu activés. En présence d'un déficit en protéine MMR, dont l'instabilité des microsatellites est le reflet, il existe une modification de la structure des protéines synthétisées qui aboutit à la synthèse de «frameshift peptides» (FSPs = les peptides issus du changement de cadre de lecture). Ces peptides sont reconnus comme «étrangers» et induisent une certaine réponse immunitaire. Une réponse immunitaire aux FSPs est présente, même en l'absence de néoplasie, chez les porteurs du syndrome de Lynch (5).

Enfin, l'accumulation de mutations dans les cellules déficitaires en gènes MMR peut conférer à ces cellules des capacités malignes, mais peut aussi finalement entraîner leur apoptose en raison d'altérations trop importantes du génome et du fonctionnement cellulaire (5, 15).

L'INFLUENCE DU STATUT MSI-H SUR L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT ADJUVANT

Il faut noter que les études ne font pas la distinction entre les tumeurs MSI-h associées à un syndrome de Lynch ou d'origine sporadique. Étant donné la prévalence des cancers sporadiques, ces données pourraient être plutôt applicables à ces derniers.

Plusieurs analyses rétrospectives ont été réalisées à partir de données provenant d'études contrôlées randomisées dans lesquelles les patients étaient répartis en groupes contrôles traités par chirurgie seule et en groupes bénéficiant d'un traitement adjuvant à base de 5-FU. Le 5-FU est associé à l'acide folinique ou au lévamisole dans les principaux travaux qui ont démontré l'intérêt de la chimiothérapie adjuvante. Ces travaux ont permis de mettre en évidence une relation entre le statut MSI-h des CCR et l'absence de bénéfice, voire l'effet délétère, du traitement adjuvant par 5-FU seul (2, 8).

Dans les CCR de stade II, c'est-à-dire en l'absence de ganglions envahis, il n'est pas toujours possible de montrer une amélioration significative des survies globales et sans récurrences par un traitement adjuvant par 5-FU (3) (19). Lorsqu'on ne considère que les CCR de stade II MSI-h, l'application d'un traitement adjuvant par 5-FU semble même plutôt délétère puisque Ribic et al (20), ainsi que Sargent et al (19), dans leurs études rétrospectives concernant respectivement 570 et 457 patients, observent une tendance à la diminution des taux de survie globale par rapport au traitement par chirurgie seule; ces résultats ne sont toutefois pas statistiquement significatifs (HR = 1,07 et 1,1 respectivement).

En ce qui concerne les CCR de stade III, avec envahissement ganglionnaire, le bénéfice d'un traitement adjuvant à base de 5-FU est reconnu et estimé à une diminution d'environ 33% de la mortalité (21). On retrouve généralement une amélioration significative des survies globales et sans récurrence chez les patients avec un statut MSI-l ou MSS (19, 20). Par contre, chez les patients avec un statut MSI-h, on ne retrouve pas de bénéfice en termes de survie (3, 19) et un effet délétère pourrait exister, bien qu'il soit encore moins marqué que dans les stades II (20). Tous les résultats ne vont cependant pas dans le même sens; ainsi, Sinicrope et al (13) ont montré une réduction du taux de récurrence à distance chez les patients présentant un CCR MSI-h traités par 5-FU par rapport à

ceux traités par chirurgie seule dans les CCR de stade III. Il est également important de rappeler que le traitement adjuvant standard actuellement reconnu pour la prise en charge des CCR de stade III est l'association de 5-FU, d'acide folinique et d'oxaliplatine (FOLFOX). L'association de l'oxaliplatine permet, en effet, de diminuer le risque de récurrence à 3 ans de 24% dans les CCR de stade III par comparaison à un traitement par 5-FU et acide folinique (21). Les données actuellement disponibles provenant d'études rétrospectives suggèrent que l'addition d'oxaliplatine pourrait effacer la résistance au traitement par 5-FU seul observée chez les patients MSI-h et rétablirait le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante chez ces patients (8) (19, 22).

On peut conclure, sur base des données actuelles, dont il faut souligner le caractère rétrospectif, que chez les patients présentant un CCR de stade II, il est important de déterminer le statut MSI-h puisque celui-ci est un facteur prédictif d'une absence de bénéfice de la chimiothérapie adjuvante par 5-FU. Ceci constituera un argument supplémentaire pour ne pas la proposer. Par contre, au vu des résultats récents obtenus concernant des patients présentant des CCR de stade III, le statut MSI-h inviterait à considérer une chimiothérapie adjuvante associant d'emblée de l'oxaliplatine au 5-FU.

Pour les patients au stade IV, métastatiques, nous ne disposons pas de données comparatives.

HYPOTHÈSES EXPLIQUANT L'EFFET DÉLÉTÈRE POSSIBLE DU TRAITEMENT PAR 5-FU DANS LES CCR MSI-H

D'abord, l'effet immuno-suppresseur de la chimiothérapie peut altérer la réponse immunitaire anti-tumorale qui existe au niveau des CCR avec MSI (19). Les patients traités par 5-FU perdraient l'avantage que leur conférerait l'importante réaction immunitaire due à leur statut MSI-h.

Ensuite, le système MMR joue un rôle dans la libération du 5-FU lié à l'ADN. Le déficit en protéines MMR diminue donc la proportion de 5-FU intracellulaire non lié à l'ADN. Or, c'est le 5-FU intracellulaire non lié à l'ADN qui permet une augmentation significative de la concentration intracellulaire totale de 5-FU et augmente sa toxicité (23). L'activité anti-tumorale du 5-FU est donc moindre au niveau

des cellules déficientes en protéines MMR et cela a été démontré sur des cellules de CCR en culture (2).

Enfin, en cas de déficit en protéines MMR, les dommages de l'ADN provoqués par le 5-FU peuvent s'accumuler sans être reconnus par le système de réparation défectueux. Contrairement aux cellules avec un système MMR compétent, il n'y a pas, en réponse à la toxicité du 5-FU, d'inhibition de la croissance cellulaire ou de mise en route du programme d'apoptose. Les cellules tumorales endommagées peuvent donc continuer à proliférer plus longtemps, tant que la toxicité est insuffisante pour empêcher tout fonctionnement cellulaire (3).

CONCLUSION

Les CCR avec instabilité des microsatellites peuvent être héréditaires, entrant dans le cadre du syndrome de Lynch, ou sporadiques. Ils représentent environ 15-24% de tous les CCR. Le statut MSI-h a une valeur pronostique puisqu'il est associé à une meilleure survie par rapport aux patients avec un statut MSI-l ou MSS. Cela s'explique, d'une part, par la réponse immunitaire anti-tumorale significativement plus importante au niveau des CCR MSI-h et, d'autre part, par l'apoptose des cellules tumorales dans lesquelles s'accumulent les mutations.

Au cours de ces dernières années, l'instabilité des microsatellites a également été associée à une absence de bénéfice, voire à un effet délétère, des traitements adjuvants à base de 5-FU seul dans des études rétrospectives. Ceci doit être pris en compte dans le choix thérapeutique.

Il est en effet important de déterminer le statut MSI de tous les patients de stade II chez qui une chimiothérapie est envisagée puisqu'ils ne devraient pas être soumis aux effets secondaires d'un traitement qui ne leur apporterait aucun bénéfice.

Pour les patients au stade III, les résultats sont plus mitigés, et le statut MSI-h ne peut pas être utilisé comme facteur prédictif de la réponse au traitement par 5-FU. Par ailleurs, les résultats actuellement obtenus avec les chimiothérapies adjuvantes de type FOLFOX sont encourageants et suggèrent un bénéfice significatif du traitement adjuvant dans les CCR de stade III, y compris pour les tumeurs MSI-h.

BIBLIOGRAPHIE

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al.— Global Cancer Statistics. *Cancer J Clin*, 2011, **61**, 69-90.
2. Boland C R, Goel A.— Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2010, **138**, 2073-2087.
3. Benatti P, Gafà R, Barana D, et al.— Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res*, 2005, **11**, 8332-8340.
4. Drescher KM, Sharma P, Watson P, et al.— Lymphocyte recruitment into the tumor site is altered in patients with MSI-H colon cancer. *Familial Cancer*, 2009, **8**, 231-239.
5. Drescher KM, Sharma P, Lynch HT.— Current Hypotheses on How Microsatellite Instability Leads to Enhanced Survival of Lynch Syndrome Patients. *Clinical Develop Immunol*, 2010, **8**, 231-239.
6. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al.— Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009, **76**, 1-18.
7. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW.— Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology*, 2010, **6**, 2044-2058.
8. Kimmie, N G et Deborah, S.— Microsatellite instability and adjuvant fluorouracil chemotherapy : a mismatch? *J Med Oncol*, 2010, **20**, 3207-3210.
9. Hutchins G, Southward K, Handley K.— Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2011, **10**, 1261-1270.
10. Gray R, Barnwell J, McConkey C.— Adjuvant chemotherapy versus observations in patients with colorectal cancer : a randomised study. *Lancet*. 2007, **370**, 9604, 2020-2029.
11. Popat S, Hubner R, Houlston RS.— Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 609-618.
12. Guastadisegni C, Colafranceschi M, Ottini L, et al.— Microsatellite instability as a marker of prognosis and response to therapy : a meta-analysis of colorectal cancer survival data. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 2788-2798.
13. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al.— DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011, **103**, 864-876.
14. Watson P, Lin KM, Rodriguez-Bigas MA, et al.— Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. *Cancer*, 1998, **83**, 259-266.
15. Sankila R, Aaltonen LA, Järvinen HJ, et al.— Better survival rates in patients with MLH1-associated hereditary colorectal cancer. *Gastroenterology*, **110**, 682-687.
16. Kouri M, Laasonen A, Mecklin JP, et al.— Diploid Predominance in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Carcinoma Evaluated by Flow Cytometry. *Cancer*, 1990, **65**, 1825-1829.
17. Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, et al.— High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol*, 1999, **154**, 1805-1813.

18. Pagès F, Berger A, Camus M, et al.— Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *New Eng J Med*, 2005, **353**, 2654-2666.
19. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al.— Defective Mismatch Repair As a Predictive Marker for Lack of Efficacy of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy in Colon Cancer. *J Clin Oncol*, 2010, **28**, 3219-3226.
20. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al.— Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *New Engl J Med*, 2003, **349**, 247-257.
21. André, T, Boni, C et Mounedji-Boudiaf, L.— Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *New England J Med*, 2004, **350**, 2343-2351.
22. Zaanen A.— <http://www.snfge.asso.fr/01-Bibliotheque/0B-Conferences-Flash/2011/154/swf/index.htm>. *Société Nationale Française de Gastroentérologie*. [En ligne] [Citation : 12 décembre 2011.]
23. Fischer F, Baerenfaller K, Jiricny J.— 5-Fluorouracil is efficiently removed from DNA by the base excision and mismatch repair systems. *Gastroenterology*, 2007, **133**, 1858-1868.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au
Pr E. Louis, Service de Gastroentérologie et d'Onco-
logie digestive, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : Edouard.Louis@chu.ulg.ac.be