

### Actualités sur les essais de phase III récents dans les glioblastomes

Rapporté par **François Ducray** (Lyon) d'après les communications :

**A prospective, randomized, open label, phase III clinical trial of NovoTTF-100A versus best standard of care chemotherapy in patients with recurrent glioblastoma**

R. Stupp et al.

**Symposium : Perspectives on the treatment of elderly patients with GBM**

**The Nordic Trial**, A Malmstrom et al.

**The NOA-8 Trial**, W Wick et al.

EANO 2010, Maastricht (Pays-Bas), 16-19 septembre 2010

Le congrès de l'EANO à Maastricht a été l'occasion de faire le point sur trois essais cliniques de phase III dont les résultats avaient été présentés récemment à l'ASCO, à Chicago, et de présenter également les deux principaux essais cliniques à venir de l'EORTC.

#### L'essai Novocure et les essais Nordic et NOA-8

Les résultats de l'essai Novocure ont été présentés par Roger Stupp. Il s'agit d'une étude de phase III randomisée dans les glioblastomes en récurrence, qui visait à étudier l'intérêt du traitement par NovoTTF-100A, un dispositif qui délivre un faible champ électrique à partir d'électrodes placées sur le cuir chevelu des patients (20/24 heures 7 jours sur 7).

L'objectif de ce traitement est de perturber le fuseau mitotique grâce au champ électrique et ainsi d'empêcher la prolifération cellulaire. Deux cent trente sept patients ont été inclus et randomisés entre Novocure ou une chimiothérapie conventionnelle (sans bévacizumab dans la très grande majorité des cas). La tolérance et l'observance du traitement par Novocure étaient bonnes.

En intention de traiter, le taux de réponse tendait à être meilleur dans le bras Novocure (12% vs 6%,  $p=0,07$ ), néanmoins ceci n'était pas associé à une différence significative en termes de survie sans progression ni en termes de survie globale. Ainsi, dans les glioblastomes en progression, le traitement par NovoCure ne semble toujours pas plus efficace (mais pas moins non plus) qu'une chimiothérapie conventionnelle sans bévacizumab.

Annika Malmstrom et Wolfgang Wick ont présenté à nouveau les premiers résultats des études Nordic et NOA-8, deux études qui se sont intéressées au traitement de première ligne des glioblastomes des sujets âgés (> 60 - 65 ans) et qui arrivent à des conclusions apparemment différentes...

L'objectif de l'étude Nordic était de comparer l'efficacité de la radiothérapie (RT) standard (60 Gy en 30 fractions) à celle d'une RT hypofractionnée (34 Gy en 10 fractions) et à celle de la chimiothérapie par témozolomide (schéma standard) chez des patients âgés de plus de 60 ans avec un glioblastome.

Trois cent trente quatre patients ont été inclus, l'âge médian était de 70 ans, 75% des patients avaient un PS 0-1, il y avait 72% d'exérèse et 28% de biopsies. Dans la tranche d'âge 60-70 ans, il n'y avait pas de différence significative entre les 3 bras (RT classique, RT hypofractionnée, témozolomide seul) par contre au-delà de 70 ans, la chimiothérapie par témozolomide semblait plus efficace que la RT hypofractionnée qui elle-même semblait plus efficace que la RT conventionnelle (60 Gy en 30 fractions).

Ces résultats diffèrent de ceux de l'étude princeps de Roa (*J Clin Oncol* 2004) qui avait montré que la RT hypofractionnée (40 Gy en 15 fractions) était équivalente à la RT conventionnelle après 65 ans. Néanmoins, les résultats de l'étude Nordic sont encore préliminaires et il faut être prudent dans l'interprétation des analyses en sous-groupe.

A l'heure actuelle, le message principal de cette étude est que chez les sujets âgés le témozolomide est au moins aussi efficace que la RT et qu'en terme de RT, le schéma conventionnel ne semble pas le plus adapté.

Dans l'étude NOA-8, l'objectif était de démontrer la non infériorité de la chimiothérapie par témozolomide (100 mg/m<sup>2</sup> une semaine sur deux) par rapport à la radiothérapie chez des patients âgés de plus de 65 ans avec un astrocytome anaplasique ou un glioblastome. Trois cent soixante treize patients ont été inclus, il s'agissait de glioblastomes dans 90% des cas, l'IK médian était de 80 et l'âge médian de 71 ans.

Contrairement à ce à quoi on aurait pu s'attendre, au vu des résultats de l'étude Nordic, dans l'étude NOA-8 la survie était légèrement supérieure dans le bras radiothérapie (38% vs 31% de survie à un an, survie médiane de 9,6 vs 8 mois). Ceci pourrait être en rapport avec le mode d'administration choisi dans cette étude, le schéma de témozolomide dose-dense étant plus toxique que le schéma d'administration standard.

#### Les essais de l'EORTC à venir

Deux nouveaux essais de l'EORTC devraient voir le jour prochainement. Il s'agit dans les deux cas d'essais qui poseront la question de l'intérêt du bévacizumab à la progression, l'un dans les glioblastomes, l'autre dans les gliomes de grades II et III. Dans les glioblastomes en première progression, il s'agira principalement de comparer l'efficacité et la chronologie de l'administration CCNU-bévacizumab.

Chez les patients qui progresseront sous CCNU seul, le bévécizumab sera ajouté dans un 2ème temps ce qui permettra aussi de déterminer s'il y a un intérêt ou non à utiliser le bévécizumab dès la première progression. Dans les gliomes de grade II transformés et les gliomes de grade III en progression, l'essai Tavec, coordonné par Martine van den Bent et Ahmed Idbaih, comparera l'efficacité du témozolomide à celle de l'association témozolomide / bévécizumab.

Date de publication : 21-09-2010

---

## Actualité dans l'imagerie en neuro-oncologie

Rapporté par **François Ducray** (Lyon) d'après les communications :

**Updated response assessment criteria for high-grade gliomas (HGG): report from the response assessment in neuro-oncology (RANO) working group.**

M. van den Bent et al.

**Perfusion MR in differentiating between tumor progression and pseudo-progression in recurrent glioblastoma multiforme.**

C. Heidemans-Hazelaar et al.

**Assessment of bevacozumab/irinotecan response in malignant glioma by ADC map image analysis**

Nowosielski et al.

**Radiographic patterns of relapse in glioblastoma.**

M. Chamberlain.

EANO 2010, Maastricht (Pays-Bas), 16-19 septembre 2010

Le congrès de l'EANO à Maastricht a été l'occasion de faire le point sur les difficultés de l'évaluation radiologique de la réponse dans les gliomes de haut grade et sur les moyens d'y remédier.

Martin van den Bent a présenté les nouveaux critères de réponse RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*) récemment publiés dans le *Journal of Clinical Oncology* (avril 2010). Ces nouveaux critères de réponse ont pour but d'améliorer les critères de Mac Donald en prenant en compte désormais le problème de la « pseudo-progression » et celui de la « pseudo-réponse ».

En fait, en ce qui concerne le problème de la pseudo-progression, dans la mesure où il n'existe pas encore de technique d'imagerie fiable permettant de différencier les pseudo-progressions des vraies progressions précoces, la solution préconisée par le groupe RANO est d'exclure des essais thérapeutiques à la récurrence les patients en « progression » dans les 3 mois qui suivent la fin de la radiochimiothérapie.

Il s'agit d'une solution pragmatique en attendant mieux (ce d'autant que van den Bent a rappelé que le phénomène de pseudo-progression pouvait survenir au-delà du seuil des 3 mois fixé par le groupe RANO). En ce qui concerne le problème des « pseudo-réponses », il s'agit d'un problème qu'on a vu apparaître avec les traitements anti-angiogéniques. Il s'agit des cas au cours desquels on observe une disparition de la prise de contraste alors même que la tumeur progresse sous la forme d'une extension de l'infiltration T2 ou Flair.

De ce fait, les critères RANO proposent de prendre en compte désormais l'imagerie en Flair en plus de celle en T1 gadolinium. Ainsi, pour parler de réponse partielle ou complète, il faudra dorénavant que l'imagerie en Flair soit au moins stable.

En ce qui concerne, le problème de la pseudo-progression, Heidemans-Hazelaar *et al.* (La Haie, Pays-Bas) ont présenté les résultats d'une étude rétrospective sur 34 patients avec un glioblastome traité par radiochimiothérapie. L'objectif de ce travail était d'étudier l'intérêt de l'IRM de perfusion pour la distinction entre progression précoce et pseudo-progression.

Avec un seuil de rCBV à 2,1, la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive pour le diagnostic de progression vraie étaient de 88%, 83% et 96% mais par contre la valeur prédictive négative n'était que de 63%. Ce travail illustre néanmoins l'intérêt de potentiel de l'IRM de perfusion dans cette situation ce qui va dans le même sens que d'autres études avec cette même séquence (pour revue voir Frédéric Dhermain *et al. Lancet Neurology*, septembre 2010).

Nowosielski *et al.* (Innsbruck, Autriche) ont présenté une étude sur 12 patients concernant l'intérêt potentiel de la séquence de diffusion dans la prédiction de la réponse au bévécizumab. Comme plusieurs travaux antérieurs (pour revue voir Frédéric Dhermain *et al. Lancet Neurology*, septembre 2010) cette étude suggère que la séquence de diffusion serait une séquence assez prometteuse dans cette situation.

Enfin, Marc Chamberlain a présenté le résultat d'une étude sur le mode de progression sous bévécizumab chez 80 patients. Ce travail montre que les progressions restent majoritairement des progressions locales (70%) et que les progressions à distance, multifocales ou bien sous la forme d'une gliomatose ne concernent que 7%, 7% et 14% des patients. Par ailleurs, dans ce travail le mode de progression n'était pas associé à la survie.

Ces résultats suggèrent que dans les glioblastomes le taux de gliomatose sous bévacizumab serait possiblement moins important que celui rapporté dans certaines études (35% dans Iwamoto *et al. Neurology*, octobre 2009).  
Date de publication : 21-09-2010

---

## Une session dédiée aux marqueurs moléculaires

Rapporté par **Ahmed Idbaih** (Paris) d'après les communications :

### **RADIO-CHEMOTHERAPY RESISTANCE OF HUMAN GLIOMA: A ROLE FOR AKT INHIBITION?**

P. Sminia *et al.*

### **EGR-2-MEDIATED ACTIVATION OF BAK EXPRESSION IS INHIBITED BY THE NUCLEAR LOCALIZATION OF UPAR IN GLIOMA CELL LINES**

C. S. Gondi *et al.*

### **ABERRANT HYPERMETHYLATION OF NON-PROMOTER ZYGOTE ARREST 1 (ZAR1) IN HUMAN BRAIN TUMORS**

T. Watanabe *et al.*

### **“ON-CALL” REFERRAL PATTERNS OF PATIENTS WITH BRAIN TUMORS IN TWO NEUROSURGICAL CENTERS: USING DATA TO ORGANIZE SERVICES**

N. Mukerji *et al.*

### **WHO GRADE II GLIOMA DISTRIBUTION ON THE FRENCH TERRITORY: PRELIMINARY DETAILED RESULTS CONCERNING 6 REGIONS (ALSACE, BOURGOGNE, CHAMPAGNE/ARDENNES, FRANCHE, CONTE', LANGUEDOC ROUSSILLON, AND LORRAINE)**

A. Darlix *et al.*

### **INCREASED SURVIVAL IN GLIOBLASTOMA, A POPULATION-BASED STUDY BY THE AUSTRIAN BRAIN TUMOR REGISTRY**

A. Woehrer *et al.*

EANO 2010, Maastricht (Pays-Bas), 16-19 septembre 2010

Les biomarqueurs moléculaires commencent à trouver leur place dans la prise en charge des patients atteints de tumeur cérébrale. En effet, aussi bien la codélétion des bras chromosomiques 1p et 19q que la méthylation du promoteur du gène MGMT sont désormais pris en compte de manière prospective pour la randomisation des patients dans les essais cliniques.

Dans cette première session dédiée aux (bio)marqueurs moléculaires, des informations intéressantes ont été présentées aussi bien au niveau génétique, épigénétique que transcriptomique.

Sijben *et al.* ont mené une étude de grande envergure sur les altérations moléculaires impliquées dans progression tumorale. Les auteurs ont explorés par multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) le statut de plusieurs gènes ou régions génomiques (bras chromosomique 1p, bras chromosomique 19q, CDKN2A, PTEN et EGFR) dans 300 gliomes. Les auteurs ont montré que la présence de ces altérations et leurs co-occurrences étaient associées à une plus grande agressivité tumorale. Les auteurs ont également mis en évidence plusieurs types de codélétion 1p et 19q.

Wang *et al.* se sont en revanche intéressés à une altération génétique associée à un meilleur pronostic, les mutations des gènes IDH1 et IDH2. Dans une grande série de plusieurs milliers de tumeurs cérébrales, les auteurs ont montré la valeur diagnostique et la valeur pronostique favorable des mutations des gènes IDH1 et IDH2. Wang *et al.*, ont également commencé à explorer le rôle de ces mutations dans la modulation de la réponse aux traitements cytotoxiques.

Sur le plan épigénétique, la valeur prédictive positive de la réponse au témozolomide de la méthylation du promoteur de MGMT est relativement bien documentée dans la littérature. Néanmoins, la meilleure méthode (MS-PCR, methylight, pyrosequencing, MS-HRM ou immunohistochimie) pour évaluer ce biomarqueur de manière fiable est débattue.

Quillien *et al.*, dans une étude multicentrique ont comparé ces cinq techniques pour évaluer le statut méthylé ou non du promoteur de MGMT. Le pyrosequencing apparaît comme la technique la plus robuste. Des études complémentaires sont en cours.

A côté des données génétiques et épigénétiques, les niveaux d'expression de certains gènes fournissent également des informations pronostiques intéressantes. Ainsi Aubry *et al.* proposent une signature transcriptomique extrêmement solide à quatre gènes associée au pronostic des patients présentant un glioblastome. Toujours dans les résultats d'expression, Spielg-Kreinecker *et al.* ont montré que la sous-expression de hTERT était associée à un meilleur pronostic dans les glioblastomes. Enfin, dans les tumeurs oligodendrogiales anaplasiques, Ruano *et al.* proposent NDGR2 (*N-Myc downstream regulated 2*) comme biomarqueur. En effet, la sous-expression de NDGR2 est associée à une plus grande agressivité tumorale.

Cette session renforce des biomarqueurs relativement bien admis (IDH1 et IDH2 ; MGMT) mais propose également de nouveaux biomarqueurs (signature transcriptome à 4 gènes ; NDGR2 ; hTERT). Ces

biomarqueurs nécessitent cependant une validation et une confrontation dans le cadre d'essais cliniques prospectifs.

Date de publication : 21-09-2010

---

## **Biomarqueurs prédictifs de réponse au traitement ou de neurotoxicité**

Rapporté par **Ahmed Idbaih** (Paris) d'après les communications :

**STUDIES OF NATURAL KILLER (NK) CELLS AGAINST GLIOMA INITIATING CELLS IN VITRO**

Z. Chen, H. Shi

**ESTABLISHMENT OF TEMOZOLOMIDE-REFRACTORY GLIOMA CELLS**

Y. Hong et al.

**HIGH-RESOLUTION NMR SPECTROSCOPY OF BRAIN-DERIVED STEM CELLS**

P. Ramm et al.

**SCREENING CHEMOTHERAPY AGENTS USING SURGICALLY OBTAINED BRAIN TUMOR SPECIMENS**

J. F. Megyesi et al.

**STROMAL-DERIVED FACTOR 1A (SDF-1A), A HOMING FACTOR FOR MESENCHYMAL PROGENITOR CELLS, IS ELEVATED IN TUMOR TISSUE AND PLASMA OF GLIOMA PATIENTS**

M. Timmer et al.

**CYTOPLASMIC SUBLOCALIZATION OF THE STEM CELL-ASSOCIATED PROTEIN ASPM IS AN INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTOR IN ASTROCYTIC GLIOMAS**

C. Dictus et al.

EANO 2010, Maastricht (Pays-Bas), 16-19 septembre 2010

Bien que toute aussi intéressante, cette deuxième session également intitulée «marqueurs», est moins homogène quant à son contenu. En effet, deux types de communications ont été présentées lors de cette session de l'EANO 2010 : des études de recherches cliniques et des études de recherches biologiques

La première communication faite par Cavaletti *et al.*, portait sur les méthodes d'évaluation des neuropathies chimio-induites. Cette complication neurologique des traitements cytotoxiques est relativement fréquente. Néanmoins, sa fréquence exacte et sa sévérité ont été peu explorées et sont donc peu connues. Le réseau CIPERINOMS (*chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures study group*) tente d'identifier actuellement, dans le cadre d'une étude prospective internationale, les meilleurs tests (en termes de simplicité, fiabilité et reproductibilité) cliniques et électrophysiologiques pour évaluer et suivre les patients souffrant de neuropathies chimio-induites. Les tests retenus et validés permettront d'apprécier de manière plus robuste les stratégies de prévention et de traitement des neuropathies chimio-induites.

Dans la même thématique, Grisold *et al.* ont présenté le score polyneuropathie chimio-induite (CIPS). Dans cette étude autrichienne monocentrique prospective portant sur 21 patients, les auteurs ont montré que les résultats fournis par le CIPS étaient corrélés aux données du score neuropathie totale (TNS). Ce dernier score est relativement lourd et difficile à utiliser en pratique. Les auteurs proposent donc le CIPS comme une alternative au TNS en pratique clinique quotidienne pour une détection précoce des neuropathies chimio-induites.

La dernière communication de recherche clinique ou plutôt bibliographique portait sur les hémopathies chimio-induites en neuro-oncologie. Les auteurs ont retrouvé, dans la littérature, 39 cas d'hémopathies (syndrome myélodysplasique ou leucémie aigue myeloïde) survenus pendant ou après un traitement par un agent de chimiothérapie alkylant. Les hémopathies chimio-induites ont été diagnostiquées avec un délai médian de 17 mois après la fin de la chimiothérapie. La fréquence des hémopathies chimio-induites semble relativement rare. Néanmoins, leur épidémiologie exacte et les mécanismes favorisant la leucémogénèse chimio-induite restent mal connus et nécessitent des études prospectives exhaustives.

Dans cette session, trois études de recherche biologique ont également été rapportées. Zheng *et al.* ont présenté leur résultats très fondamentaux sur le rôle de Glut1 (Glucose transporteur 1)/Scl2 dans la microangiogénèse cérébrale. Dans des modèles animaux (*zebrafish knock down pour Glut1*), les orateurs ont montré que Glut1/Scl2 est une molécule importante pour le développement de la microvascularisation cérébrale. Ils proposent donc cette protéine comme une cible thérapeutique dans les gliomes de haut grade dans lesquels elle est sous exprimée.

Aaberg *et al.* ont quant eux exploré la pertinence de la voie de signalisation proapoptotique de l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1 (TIMP1) dans des gliomasphères. Ils concluent, via essentiellement des approches immunohistochimiques, que le niveau d'expression de TIMP1 était comparable dans les tumeurs primaires et les lignées de gliomasphères. Ces dernières constituent de bons modèles in vitro pour l'exploration de la voie de signalisation TIMP1 comme cible thérapeutique dans les glioblastomes.

Dans la dernière communication, Miyatabe *et al.* ont présenté leurs résultats portant sur 27 cas de radionécrose symptomatiques. Au terme de leur étude, il suggèrent d'utiliser le bevacizumab ou la résection chirurgicale à la phase tardive des radionécroses cérébrales. En effet, il existe une vascularisation riche, une forte gliose astrocytaire et une forte expression de VEGF dans les régions périnécrotiques des radionécroses cérébrales. Ces anomalies entretiennent un œdème vasogénique symptomatique chez les patients.

Ces travaux cliniques et biologiques rappellent les complications des traitements cytotoxiques conventionnels (neuropathie, radionécrose, hémopathie) et suggèrent de nouvelles voies (TIMP1; Glut1) ou indications (bevacizumab dans les radionécroses) thérapeutiques.

Date de publication : 21-09-2010

---

## Actualité dans la biologie moléculaire des gliomes

Rapporté par **François Ducray** (Lyon) d'après les communications :

**Molecular / biological processes governing development of cancer**

K. Aldape

**IDH-1 and its role in glioma**

A. von Deimling

**Integrative genome-wide analysis in GBM**

M. de Tayrac

**A four-gene signature associated with clinical outcome in high grade gliomas**

M Aubry et al.

EANO 2010, Maastricht (Pays-Bas), 16-19 septembre 2010

Le congrès de l'EANO à Maastricht a également été l'occasion de faire le point sur les dernières avancées dans la biologie des gliomes.

Kenneth Aldape a synthétisé l'avancée de ses travaux et celle du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) sur la caractérisation moléculaires des glioblastomes. Il a tout d'abord montré que les études transcriptomiques permettent d'identifier deux grands groupes de gliomes, les gliomes proneuraux et les gliomes mésenchymateux, ce dernier groupe étant constitué d'un groupe de gliome de haut grade au sein duquel plus le profil mésenchymateux est marqué plus le pronostic est mauvais.

Il a montré ensuite comment à partir de l'étude transcriptomique son équipe avait pu identifier une signature pronostique de 9 gènes, indépendante du statut MGMT et des autres facteurs pronostiques habituels et qui peut être étudiée en PCR à partir de tissus inclus en paraffine (Colman *et al. Neuro-oncology*, Janvier 2010). Cette signature est désormais en train d'être testée de manière prospective.

Enfin, Kenneth Aldape a présenté les résultats de l'analyse globale du méthylome des patients inclus dans le projet TCGA qui a permis d'identifier l'existence d'un phénotype hyperméthylé au sein des gliomes que les auteurs ont appelé « *glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP)* » et qui rappelle le phénotype hyperméthylé identifié dans les cancers colo-rectaux (Nousmehr *et al. Cancer Cell*, Mai 2010) et qui de plus, et de manière tout à fait passionnante, est associé aux mutations d>IDH1, au profil proneural et à un meilleur pronostic.

Andreas von Deimling a, quant à lui, fait la synthèse des connaissances sur les mutations d>IDH1 (isocitrate déshydrogénase 1). IDH1 catalyse la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en alpha-cétoglutarate ce qui permet de réduire le NADP+ en NADPH, le NADPH étant essentiel dans la synthèse du glutathion qui protège les cellules du stress oxydatif. Les mutations d>IDH1 ont été découvertes il y a 2 ans par l'équipe de Parsons *et al.* au cours du séquençage systématique de 22.000 gènes dans une vingtaine de glioblastomes (Science, Septembre 2008).

Elles ont été initialement identifiées dans quelques glioblastomes secondaires mais très vite il a été montré qu'il s'agissait de mutations extrêmement fréquentes au sein des gliomes de bas grade et des gliomes anaplasiques (Balss *et al. Acta Neuropathol.*, Décembre 2008) et qu'elles étaient associées à un bien meilleur pronostic (Yan *et al. New England Journal of Medicine*, Février 2009 ; Sanson *et al. J Clin Oncol*, Septembre 2009).

Les mutations d>IDH1 portent toujours sur le même codon (R132) et dans 90% des cas entraînent le changement d'un résidu Arginine en Histidine au niveau du site actif de la protéine ce qui a pour conséquence un gain de fonction, la protéine devenant alors capable de transformer l'alpha-cétoglutarate en 2-hydroxyglutarate (Dang *et al. Nature* Décembre 2009). Le rôle exact des mutations d>IDH1 dans la gliomagenèse reste à déterminer néanmoins le fait qu'il s'agisse d'une mutation activatrice en fait une cible thérapeutique potentiellement très intéressante.

Enfin, dans la mesure où les mutations touchent toujours le même codon, l'équipe de von Deimling a pu mettre au point un anticorps anti-IDH1 mutée qui semble extrêmement prometteur en terme de diagnostique car il permet d'identifier de manière spécifique les cellules gliales tumorales quand elles sont porteuses de la

mutation, ce qui est le cas de la majorité des gliomes de grade II et III (Capper *et al. Acta Neuropathologica*, Novembre 2009).

Enfin, Marie de Tayrac a présenté de manière très didactique mais sans renoncer à la complexité de son propos les résultats de ses travaux d'intégration des données moléculaires haut débit menés au sein du laboratoire de Jean Mosser à Rennes dans le cadre du projet « Gliome Grand Ouest ».

Elle a tout d'abord montré comment à partir de l'étude intégrée génome/transcriptome il était possible d'identifier au sein des glioblastomes les anomalies génomiques clefs à l'origine des modifications transcriptomiques (de Tayrac *et al., Genes Chromosome and Cancer*, Janvier 2009) puis a expliqué, étape par étape, comment leur équipe avait pu réaliser une méta-analyse des études transcriptomiques publiées à ce jour pour aboutir finalement à l'identification d'une signature pronostique à 4 gènes dont l'expression peut être étudiée en immuno-histochimie (de Tayrac *et al. Cancer Research in press*).

Date de publication : 21-09-2010