



Nouvelles classifications moléculaires du cancer colorectal, du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac : vers un traitement à la carte ?

Chantal Dreyer¹, Pauline Afchain¹, Isabelle Trouilloud¹, Thierry André^{1,2}

Reçu le 7 janvier 2016
Accepté le 18 mai 2016
Disponible sur internet le :
23 juin 2016

1. Hôpital Saint-Antoine, service d'oncologie médicale, Paris, France
2. Université Pierre-et-Marie-Curie (UPMC), 75013 Paris, France

Correspondance :

Thierry André, hôpital Saint-Antoine, service de cancérologie, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France.
thierry.andre@aphp.fr

Mots clés

Classification moléculaire
Adénocarcinome colorectal
Gastrique et pancréatique

■ Résumé

Cette revue reprend 3 exemples de classification moléculaire publiés pour les 3 principaux cancers digestifs : adénocarcinomes colorectaux, gastriques et pancréatiques. Dans les adénocarcinomes colorectaux, 6 classifications indépendantes ont été regroupées pour retenir 4 sous-groupes moléculaires, Consensus Molecular Subtype (CMS 1 à 4), reliée à des données cliniques, moléculaires et de survie. CMS1 (14 % : MSI avec activation immunitaire) ; CMS2 (37 % : canonique avec différenciation épithéliale et activation voie WNT/MYC) ; CMS3 (13 % : métabolique avec différenciation épithéliale et mutation RAS) ; CMS4 (23 % : mésenchymateux avec activation voie *TGFβ* et angiogenèse avec invasion stroma). Dans l'adénocarcinome gastrique une classification en 4 groupes : sous-type « EBV » (9 %, mutations *PIK3CA*, hyperméthylation et amplification *JAK2*, PD-L1 and PD-L2), sous-type « MSI » (22 %, taux élevé de mutations), sous-type « génomiquement stables » (20 %, histologie type diffus et mutation de la voie de RAS et des gènes codant pour des intégrines et protéines d'adhésion dont *CDH1*) et sous-type « tumeurs avec instabilité chromosomique » (50 %, histologie type intestinal, aneuploïdie et amplification récepteur tyrosine kinase). Dans les adénocarcinomes pancréatiques, classification en 4 sous-groupes : sous-type « stable » (20 %, aneuploïdie), sous-type « localement réarrangé » (30 %, événement focal sur 1 ou 2 chromosomes), sous-type « dispersé » (36 %, < 200 variations structurales), sous-type « instable » (14 %, > 200 variations structurales, défauts de réparation de l'ADN). Bien qu'actuellement éloignées de la prise en charge des patients, ces classifications ouvrent la voie vers un traitement à la carte en fonction de la biologie moléculaire.

Keywords

Molecular classification
Colorectal cancer
Pancreatic cancer
Stomach cancer

Summary**New molecular classification of colorectal cancer, pancreatic cancer and stomach cancer: Towards "à la carte" treatment?**

This review reports 3 of recently published molecular classifications of the 3 main gastro-intestinal cancers: gastric, pancreatic and colorectal adenocarcinoma. In colorectal adenocarcinoma, 6 independent classifications were combined to finally hold 4 molecular sub-groups, Consensus Molecular Subtypes (CMS 1-4), linked to various clinical, molecular and survival data. CMS1 (14% MSI with immune activation); CMS2 (37%: canonical with epithelial differentiation and activation of the WNT/MYC pathway); CMS3 (13% metabolic with epithelial differentiation and RAS mutation); CMS4 (23%: mesenchymal with activation of TGFβ pathway and angiogenesis with stromal invasion). In gastric adenocarcinoma, 4 groups were established: subtype "EBV" (9%, high frequency of PIK3CA mutations, hypermethylation and amplification of JAK2, PD-L1 and PD-L2), subtype "MSI" (22%, high rate of mutation), subtype "genomically stable tumor" (20%, diffuse histology type and mutations of RAS and genes encoding integrins and adhesion proteins including CDH1) and subtype "tumors with chromosomal instability" (50%, intestinal type, aneuploidy and receptor tyrosine kinase amplification). In pancreatic adenocarcinomas, a classification in four sub-groups has been proposed, stable subtype (20%, aneuploidy), locally rearranged subtype (30%, focal event on one or two chromosomes), scattered subtype (36%, < 200 structural variation events), and unstable subtype (14%, > 200 structural variation events, defects in DNA maintenance). Although currently away from the care of patients, these classifications open the way to "à la carte" treatment depending on molecular biology.

Introduction

Pour de nombreuses tumeurs, il est désormais possible d'affiner leur description en fonction non seulement de l'organe dont elles prennent naissance mais aussi en fonction de caractéristiques cliniques, histologiques et de plus en plus souvent moléculaires. Cependant, il y a encore de nombreux progrès à faire pour pouvoir adapter les traitements à ces caractéristiques ou à des biomarqueurs prédictifs. Dans le cancer du sein, l'expression des gènes a permis de définir plusieurs sous-types. Les profils de mutations et certaines fusions dans le cancer du poumon ont permis l'utilisation de thérapies ciblées. Associées à l'histologie, les anomalies structurelles des chromosomes ont un rôle important dans le démantèlement et le diagnostic des différentes hémopathies et des sarcomes mais aussi dans leur traitement. Dans les cancers digestifs, le pronostic est établi essentiellement sur des critères histologiques et sur la classification TNM, et certains marqueurs moléculaires permettent de prédire l'efficacité ou pas d'un traitement.

Les adénocarcinomes colorectaux, pancréatiques et gastriques sont des tumeurs à forte prévalence et associées à un fort risque de récurrence, quand la tumeur primitive a pu être réséquée. Les tumeurs gastriques et pancréatiques ont en commun l'existence d'un nombre limité de thérapeutiques possibles en cas de récurrence et un pronostic réservé. Pour le cancer colorectal, nous disposons de certains facteurs prédictifs de résistance aux traitements (mutations de *RAS* et anticorps anti-EGFR) mais

également d'un facteur prédictif d'efficacité (statut microsatellite instable [MSI] et anti-PD1) [1,2]. Dans le cancer de l'estomac, le seul facteur prédictif d'efficacité validé d'un traitement est la surexpression de *HER-2* (IHC 2+/FISH+ ou IHC3+) pour trastuzumab en association avec une chimiothérapie [3]. Au contraire, bien que la voie *HGF/MET* soit décrite comme *driver* oncogénique dans ces tumeurs, il n'a pas pu être mis en évidence d'efficacité pour les inhibiteurs de *MET* quelle que soit la méthode de sélection des patients traités [4]. Aucune thérapie ciblée n'est actuellement disponible dans l'adénocarcinome du pancréas.

Récemment, plusieurs équipes ont étudié les anomalies moléculaires d'un certain nombre de tumeurs pour essayer de dégager des classifications moléculaires dans le but de pouvoir proposer des prises en charge adaptées aux différents types moléculaires. Cet article a pour but de résumer 3 études récemment publiées sur les adénocarcinomes colorectaux, gastriques et pancréatiques. Ces études, originales par leur caractère collaboratif, ont cependant des méthodologies et des implications très différentes.

La publication de Guinney et al., dans le cancer colorectal, est un consensus, fruit de la collaboration d'un consortium d'experts internationaux sur la biologie moléculaire du cancer colorectal. Ces auteurs, à partir de 6 classifications antérieures et indépendantes et de 3962 échantillons de cancers colorectaux de stades I à IV (pour lesquels ils disposaient de données de survie), ont

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6189913>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6189913>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)