

La caractérisation moléculaire définit plusieurs sous-types d'adénocarcinome canalaire du pancréas

Jérôme Raffenne¹, Jérôme Cros^{1,2}

Reçu le 6 septembre 2017
Accepté le 8 novembre 2017
Disponible sur internet le :

1. Faculté de médecine Paris-Diderot Paris 7 – site Bichat, centre de recherche sur l'inflammation, Inserm-U1149, 16, rue Henri-Huchard, 75890 Paris cedex 18, France
2. Hôpital Beaujon, service de pathologie, 92110 Clichy, France

Correspondance :

Jérôme Cros, hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France.
jerome.cros@aphp.fr

Mots clés

Adénocarcinome
pancréatique
Classifications moléculaires
Analyses à haut débit
Génomique
Trascriptomique
Métabolomique

■ Résumé

Les analyses à haut débit appliquées à l'adénocarcinome pancréatique ont permis de décrire plusieurs sous-types moléculaires ayant pour la plupart des implications pronostiques fortes. Il n'y a, à ce jour, pas de classification intégrative multi-omics consensuelle comme dans les cancers du sein ou du côlon. Les classifications génomiques ont identifié un sous-type présentant une déficience dans la réparation de l'ADN (15 % des patients) rendant ces tumeurs très sensibles aux chimiothérapies à base de platine et possiblement aux inhibiteurs de PARP et aux immunothérapies. Les classifications transcriptomiques sont encore très débattues mais ont identifié un sous-type très agressif définissant un groupe de patient rechutant précocement potentiellement mauvais candidats à la chirurgie. Enfin, les approches basées sur la métabolomique ou la protéomique ont identifié des sous-types présentant une sensibilité particulière à certains composés ciblant les voies-clés de chaque sous-groupe. Ces classifications ne concernent que les cellules tumorales mais le micro-environnement est également hétérogène et il existe aussi probablement plusieurs types de stroma. La détermination des sous-types en pratique courante reste un challenge majeur car la majorité des technologies ayant permis de définir ces sous-types sont coûteuses, complexes et non adaptés aux prélèvements de routine qui sont pour la majorité des biopsies fixées en formol et incluses en paraffine au sein desquelles les cellules tumorales sont fortement contaminées par les cellules du micro-environnement et du caillot.

Keywords

Pancreatic ductal
adenocarcinoma
Molecular classification
High throughput analyses

■ Summary

Molecular characterisation defines several subtypes of pancreatic ductal adenocarcinoma

Multi-omics high throughput analyses lead to the description of multiple molecular subtypes of pancreatic adenocarcinoma with major prognostic impact for most of them. There is no

Genomic
Transcriptomic
Metabolomic

consensual multilevel integrative classification yet like in colon or breast cancers. Genomic classifications have identified a tumor subtype (15% of the patients) with deficient homologous DNA repair-system leading to increase sensitivity to platinum-based therapies and possibly to PARP inhibitors and immunotherapies. Transcriptomic classifications are still debated but all have identified an aggressive subtype with a very poor prognosis, presumably unfit for a surgical approach. Finally, approaches based on metabolomic or proteomic profiling have identified subtypes with a particular sensitivity to compounds targeting the hallmarks metabolomics or oncogenic pathways of each subtype. These classifications were mostly based on tumor cell but the micro-environment is also very heterogeneous and several types of stroma will be described soon. Subtype determination in daily practice remains a major challenge as most technologies used to build these classifications are very expensive, requires dedicated bio-informatics analysis pipelines and are not adapted to routine samples that are mostly formal in fixed paraffin embedded biopsies, in which tumor cells are highly contaminated by the cell from the micro-environment and the clot.

Introduction

Le cancer du pancréas avec son incidence (337 872 nouveaux cas par an – GLOBOCAN 2012) presque égale à sa mortalité (330 391 cas par an – GLOBOCAN2012) est un des cancers avec le plus mauvais pronostic [1]. La survie à 5 ans est faible (~ 7 % aux États-Unis en 2010) [2]. L'incidence en France est actuellement de 12 000 nouveaux cas par an. La prédiction pour 2020 est une augmentation de l'incidence à 418 000 nouveaux cas par an faisant du cancer du pancréas la 2^e cause de mortalité par cancer. Ce taux de mortalité élevé peut être expliqué par :

- les difficultés à diagnostiquer les étapes précoces de son développement, le diagnostic étant fait à un stade localement avancé ou métastatique dans 80 % des cas ;

- une chimiorésistance marquée.

Les nouvelles combinaisons de chimiothérapies telle que le FOLFIRINOX ou la Gemcitabine-Nab-paclitaxel ont apporté un gain de survie mais elles ne sont quasi jamais curatives [3-5]. L'adénocarcinome canalaire pancréatique (PDAC) peut avoir plusieurs origines, principalement les microlésions intra-épithéliales (PanIN) et moins fréquemment les néoplasmes mucineux (les lésions intracanales papillaires et mucineuses [TIPMP] et les cystadénomes mucineux) [6]. Le développement et la progression des PanINs vers le cancer, s'accompagnent d'une succession de modifications épigénétiques, de mutations et remaniements géniques/chromosomiques et métaboliques. Récemment, plusieurs équipes ont entrepris par des approches à hauts débits (séquençage de l'exome ou pangéome, *micro-arrays*, *profiling* protéomique ou métabolomique) de définir des sous-types de PDAC dans le but d'améliorer la prise en charge thérapeutique et de définir de nouvelles cibles.

Dans cette revue, les différents sous-types de cancer du pancréas et leur potentielle utilité en pratique clinique seront présentés.

Les sous-types de PDAC définis par leur profil génomique

Les 4 études de séquençage exomique et pangénomique les plus larges et récentes sont relativement concordantes [7-10]. En dehors des 4 gènes cardinaux, les plus mutés, *KRAS*, *TP53*, *CDKN2A* et *DPC4* (> 90 %, 60-70 %, 40-50 % et 30-40 % des cas respectivement [6]), il existe très peu de gènes avec une fréquence mutationnelle importante (24 gènes seulement avec une fréquence supérieure à 3,5 %) (*tableau I*) [11]. Ceci confirme l'importante hétérogénéité des PDAC et il n'a pas été rapporté de sous-types basés uniquement sur un profil mutationnel simple si des altérations de *CDKN2A* (p16), *DPC4* (*SMAD4*) ou *MYC* semblent avoir un impact pronostique [12-14]. Cependant, les mutations individuelles peuvent être regroupées au sein de 10 ou 12 grands processus tumoraux (voie TGF β , NOTCH, Hedgehog, etc.).

Waddell et al. ont proposé une classification des PDAC en 4 groupes selon leur profil génomique global (*tableau II*) [7] :

- le groupe Stable (20 cas/100) avec un nombre d'événements génétiques faible (≤ 50), dont les échantillons présentaient une aneuploidie suggérant un défaut du cycle cellulaire (mitose) ;
- le groupe localement réarrangé (30 cas/100) avec gain/amplification de gènes (1-2 % des cas), généralement *KRAS*, *SOX9*, *GATA6*, *ERBB2*, *MET*, *CDK6*, *PIK3CA* et *PIK3R3* ou des réarrangements complexes à type de cassure-fusion-pont ($n = 9$) et chromothripsie ($n = 15$), associées à la mutation de *TP53* ;
- le groupe réarrangement intermédiaire (36 cas/100) avec un nombre d'événements génomique entre 50 et 200 correspondant à des dégâts chromosomiques récurrents, non aléatoires ;
- le groupe instable (14 cas/100) présentant plus de 200 événements génomiques.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8785615>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8785615>

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