

Classifications moléculaires du cancer colorectal en 2016

Molecular classifications of colorectal cancer in 2016

Frédéric Bibeau^{1, 3, 5}, Pierre Martineau²⁻⁵, Maguy del Rio²⁻⁵

Les classifications moléculaires des cancers colorectaux (CCR) ont été significativement modifiées depuis 20 ans. Les CCR étaient initialement répartis en 3 groupes moléculaires: CIN+ (*Chromosomal Instability*, instabilité chromosomique), MSI+ (*MicroSatellite Instability*, instabilité microsatellitaire) et CIMP+ (*CpG Island Methylator Phenotype*, phénotype méthylateur). Ces dernières années, plusieurs études d'expression génique, menées en parallèle, ont permis d'individualiser de nouveaux groupes de pronostic variable, soulignant l'hétérogénéité des CCR. Ces résultats ont donné naissance à une classification de consensus (*Consensus Molecular Subtypes [CMS]*) comportant 5 groupes:

- CMS1 (13 %): CCR MSI+;
- CMS2 (35 %): CCR CIN+ avec mutation de *TP53* et activation de la voie Wnt;
- CMS3 (11 %): CCR avec un taux élevé de mutations de *KRAS*;
- CMS4 (20 %): CCR de type mésenchymateux, avec activation des voies TGFβ (*Transforming Growth Factor β*) et VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*);
- une classe hétérogène (21 %), qui regroupe les autres CCR.

Le groupe CMS1 présente la meilleure survie sans récurrence (SSR); le groupe CMS4, la moins bonne. Une signature immune des CCR a été également individualisée et superposée à certaines classifications, objectivant une signature cytotoxique protectrice, dans les sous-groupes de CCR de phénotype MSI+, et immunosuppressive, dans les sous-groupes à cellules souches. Ces signatures récentes n'ont pas encore d'application clinique, mais leur utilisation est en cours de validation sur des séries indépendantes à partir de matériel fixé et inclus en paraffine. Des signatures prédictives de l'efficacité des chimiothérapies et des thérapies ciblées sont également en cours d'analyse. Le but de cet article est d'effectuer une synthèse des signatures passées et présentes, en soulignant leurs possibles applications.

Molecular classifications of colorectal cancer (CRC) have been largely modified during these 2 decades. CRC were initially divided in 3 molecular groups: CIN+ (Chromosomal Instability), MSI+ (Microsatellite Instability) and CIMP+ (CpG Island Methylator Phenotype). These last years, several studies based on gene expression led jointly to the identification of new groups with different prognosis, thus highlighting the heterogeneity of CRC. A consensus classification (Consensus Molecular Subtype [CMS]) was thus established, encompassing 5 groups:

- CMS1 (13%), showing MSI+ characteristics;
- CMS2 (35%), CIN+, TP53-mutated associated with an activation of the Wnt pathway;
- CMS3 (11%), with a high KRAS mutation rate;
- CMS4 (20%), so-called mesenchymal type, with the activation of TGFβ (*Transforming Growth Factor β*) and VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) pathways;
- a heterogeneous group of unclassified CRC (20%).

CMS1 presents the best relapse-free survival; CMS4, the worst. An immune CRC signature has also been individualized and integrated to certain classifications, highlighting a cytotoxic and protective signature in MSI+ CRC subgroups and an immunosuppressive one in stem-cell CCR subgroups. These recent signatures do not have a clinical application yet, but their validation on independent series, based on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue is ongoing. Predictive signatures of efficacy of chemotherapies and targeted therapies are being studied in parallel. The aim of this article is to summarize the past and recent signatures, and to evidence their possible clinical applications.

summary

Mots-clés: Cancer colorectal – Classification moléculaire – Pronostic.

Keywords: Colorectal cancer – Molecular classification – Prognosis.

RÉSUMÉ

1. Service de pathologie, unité de biopathologie, institut régional du cancer de Montpellier.
2. Institut de recherche en cancérologie de Montpellier.
3. U1194, Inserm, Montpellier.
4. Université de Montpellier.
5. Institut régional du cancer de Montpellier.

La classification moléculaire des cancers colorectaux (CCR) a débuté il y a plus de 20 ans. La segmentation progressive de cette pathologie a permis d'isoler des voies ou des événements moléculaires qui ont un retentissement avant tout pronostique. En 2016, aucune signature moléculaire proprement dite n'est utilisée pour prédire l'évolution d'un cancer colorectal ou sa réponse à un traitement systémique ou ciblé (1). Cependant, certaines données laissent entrevoir une possible application pronostique et des déclinaisons prédictives. Le but de cet article est de rappeler le cheminement des différentes classifications proposées et de souligner leurs applications potentielles en pratique clinique.

Premières classifications

Le démembrement des CCR sur le plan moléculaire a commencé il y a environ 20 ans, permettant d'isoler schématiquement les CCR présentant une instabilité chromosomique (cancer de type CIN [*Chromosomal Instability*]) et les CCR avec instabilité microsatellitaire (MSI+ [*MicroSatellite Instability*]).

CCR avec instabilité chromosomique

Les cancers de type CIN (ou CIN+) sont présents dans 80 % des CCR. Ils sont définis par des pertes récurrentes sur certains bras chromosomiques, conduisant à des pertes d'hétérozygotie, dont certaines sont associées à des mutations des gènes suppresseurs de tumeurs tels que *TP53* et *APC*. Ils présentent par ailleurs une localisation plus volontiers distale (tableau I).

CCR avec instabilité microsatellitaire

Les cancers de type MSI (ou MSI+) sont présents dans 15 % des CCR. Ils se caractérisent par une instabilité des régions microsatellitaires liée à un défaut de réparation des mésappariements de l'ADN (*DNA Mismatch Repair* [MMR]). Ce mécanisme est consécutif à 2 phénomènes :

1. L'hyperméthylation de la région promotrice du gène *hMLH1* dans les CCR sporadiques.
2. Des mutations inactivatrices constitutionnelles ou germinales des gènes *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6* et *PMS2* dans le cadre du syndrome de Lynch. Ils présentent un profil mutationnel différent de celui des CCR CIN+, avec des mutations plus fréquentes des gènes *BRAF*, *RTGFβII*, *BAX* et *TCF4*. Par ailleurs, ils s'accompagnent d'une localisation proximale plus fréquente (tableau I).

Tableau I. Caractéristiques de la carcinogenèse CIN et MSI.

CIN+	MSI+
Aneuploïdie	Diploïdie
Pertes alléliques 18q,17p,5q 8p, 22q	Absence de perte allélique
Mutation fréquente de <i>TP53</i> et <i>APC</i>	Mutation rare de <i>TP53</i> et <i>APC</i>
Système de réparation des mésappariements fonctionnels	Système de réparation des mésappariements déficients Altération des gènes <i>hMSH2</i> , <i>hMLH1</i> , <i>hMSH6</i> , <i>hMSH3</i>
Mutation fréquente de <i>KRAS</i> et <i>PIK3CA</i>	Mutation fréquente de <i>BRAF</i> et <i>PIK3CA</i>
Côlon distal	Côlon proximal
Instabilité chromosomique	Instabilité microsatellitaire

CIN: *Chromosomal Instability*; MSI: *MicroSatellite Instability*.

Phénotype méthylateur

Dix ans après les premiers travaux ayant permis d'isoler les CCR CIN+ et MSI+, le phénotype dit méthylateur (CIMP+ [*CpG Island Methylator Phenotype*]) a fait son apparition. Ce type de CCR se caractérise par une méthylation de cytosines de la région promotrice des gènes, entraînant leur inactivation transcriptionnelle, telle que le gène suppresseur de tumeur *CDKN2A* (2).

Il faut souligner que ces 3 groupes ne sont pas mutuellement exclusifs. Ainsi, une partie des CCR CIMP+ correspond à des CCR MSI+ présentant une hyperméthylation du promoteur *hMLH1*.

Cette classification aboutissant à 3 groupes (CIN+, MSI+ et CIMP+) a trouvé en partie une application clinique, le statut MSI s'inscrivant dans le dépistage du syndrome de Lynch ou caractérisant des CCR de très bon pronostic.

Classification de Jeremy Jass

Jeremy Jass, pathologiste anglais spécialisé en pathologie digestive et disparu prématurément en 2009, a été l'un des premiers à proposer une classification associant des données moléculaires (ou génotypiques) à des données morphologiques (ou phénotypiques). Dans un article de synthèse paru en 2007 (3), il identifie différents types de CCR. Il prend en considération les critères MSI+ et CIMP+ en leur affectant une intensité variable (élevée [*high*] ou basse [*low*]), ainsi que la présence de certaines mutations somatiques fréquemment rencontrées dans le CCR, telles que *BRAF* (*BRAF mut*) et *KRAS* (*KRAS mut*). Cette combinaison aboutit à l'émergence de 5 types : le type 1, CIMP-high/MSI-high/*BRAF mut*; le type 2, CIMP-high/MSI-low/*BRAF mut*; le type 3, CIMP-low/MSI-low ou MSS/*KRAS mut*; le type 4, CIMP-neg (négatif)/MSS; le type 5, CIMP-neg/MSI-high, correspondant au syndrome de Lynch. Dans cette classification, J. Jass souligne que les voies moléculaires utilisées sont présentes dès les stades

précoces de CCR et objectivables au sein de lésions précancéreuses. Ainsi, les lésions dites festonnées sont les précurseurs des types 1 et 2, alors que la séquence classique adénome-carcinome est objectivée dans les types 4 et 5. Le type 3 peut s'associer à ces 2 types de lésions précoces. L'auteur souligne que les types 1 et 4 ne se superposent pas, ou très peu. En revanche, les types 2, 3 et 5 peuvent présenter des similitudes avec les types 1 et 4. Même si les classifications ont évolué, depuis cette publication, sur une période de presque 10 ans, on peut mettre en avant la vision prophétique de J. Jass, qui soulignait d'emblée l'impact péjoratif des mutations *BRAF* sans contexte MSI et l'implication de la voie festonnée dans la carcinogenèse colique.

Signature Oncotype DX®

Certaines sociétés industrielles ont développé et breveté des signatures moléculaires permettant de prédire des récidives de CCR localisé, de stades II et III, à partir d'études d'expression génique réalisées sur des plates-formes dédiées. On peut citer Genomic Health (4) et Agendia (5). De façon schématique, ces sociétés analysent un panel allant de 12 à 634 gènes, reposant sur des études de transcriptome ou de RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*), le plus souvent à partir de tissu fixé et inclus en paraffine. Le test de Genomic Health Oncotype DX®, est l'un des plus répandus. Il repose sur l'étude de 12 gènes en relation avec les gènes du stroma (*FAP*, *INHBA*, *BGN*) et du cycle cellulaire (*Ki-67*, *c-MYC*, *MYBL2*). Ce test a d'abord été validé dans l'essai de phase adjuvante QUASAR (4). Au sein des CCR de stade II, le test permet de différencier les patients à faible risque de récurrence (9%) des patients à haut risque de récurrence (22%). Cependant, il n'a pas de valeur prédictive et n'a pas été validé pour une utilisation en pratique clinique.

Classifications moléculaires en 2016

Diverses classifications ont été par la suite proposées, permettant de mieux identifier l'hétérogénéité des CCR, avec l'espoir d'en isoler des éléments pronostiques et prédictifs. Ainsi, plusieurs équipes de différents pays, dont la France dans le cadre du programme "Carte d'identité des tumeurs" (CIT), ont fait émerger des classes moléculaires fondées sur des études d'expression génique. Ces techniques de biologie moléculaire à haut débit ont étudié le profil d'expression en *microarray* de milliers de transcrits. Cette approche dite transcrip-

tomique peut être supervisée ou non. L'approche non supervisée consiste à classer dans un premier temps les CCR en fonction de leur profil d'expression, permettant d'obtenir des sous-groupes de tumeurs avec des gènes différentiellement exprimés, sans préjuger de leur pronostic ou d'un paramètre anatomo-clinique donné. C'est cette méthode qui a permis de souligner l'hétérogénéité des CCR. L'approche supervisée consiste à étudier des données transcriptomiques en fonction d'un paramètre donné, puis à comparer les profils obtenus entre eux. Cette comparaison a pour but d'identifier les gènes différentiellement exprimés en fonction du paramètre choisi (profil CCR stade I versus stade IV, signature différentielle ensuite appliquée aux stades II et III dans un but pronostique).

Classification CIT

Dans la publication issue du travail du programme CIT (6), 6 classes moléculaires ont été définies (figure) : C1 ou "immune down", caractérisée par une réponse immune faible ; C2 ou MSI+ (encore appelée dMMR [*deficient Mismatch Repair*]) ; C3 ou *KRAS mutated* (*KRAS* muté), caractérisée par un taux élevé de mutation *KRAS* ; C4 ou "Cancer Stem Cells", caractérisée par l'expression de marqueurs de cellules souches et de la transition épithéliomésenchymateuse ; C5 ou "Wnt up", caractérisée par une activation de la voie Wnt ; C6, correspondant à une signature épithéliale dite normale. Dans cette classification moléculaire, les classes C4 et C6 présentent le plus mauvais pronostic.

Autres classifications

D'autres classifications, également fondées sur des études d'expression génique, ont été proposées de façon simultanée à celle identifiée dans le cadre du programme CIT. Très schématiquement, elles mettent en évidence 3 à 5 classes moléculaires de CCR, dont les caractéristiques se superposent en partie à celles décrites dans la classification CIT.

Dans la classification de F. de Sousa E Melo et al. (7), 3 sous-types ont été proposés, dont 2 correspondent aux groupes CIN+ et MSI+, CCS1 et CCS2, respectivement. Le troisième, CCS3, représente un nouveau sous-type de mauvais pronostic, qui a pour origine des lésions dites festonnées.

L'étude d'A. Sadanandam et al. a, quant à elle, défini 6 sous-types moléculaires dont les profils d'expression sont associés à des caractéristiques des cellules des cryptes coliques (8). Ces sous-types sont les suivants : *stem-like*, inflammatoire, caractérisé par la surexpression de chimiokines et de gènes de la voie des interférons, *Transit-Amplifying* (TA), *goblet-like* et entérocyte. Une ana-

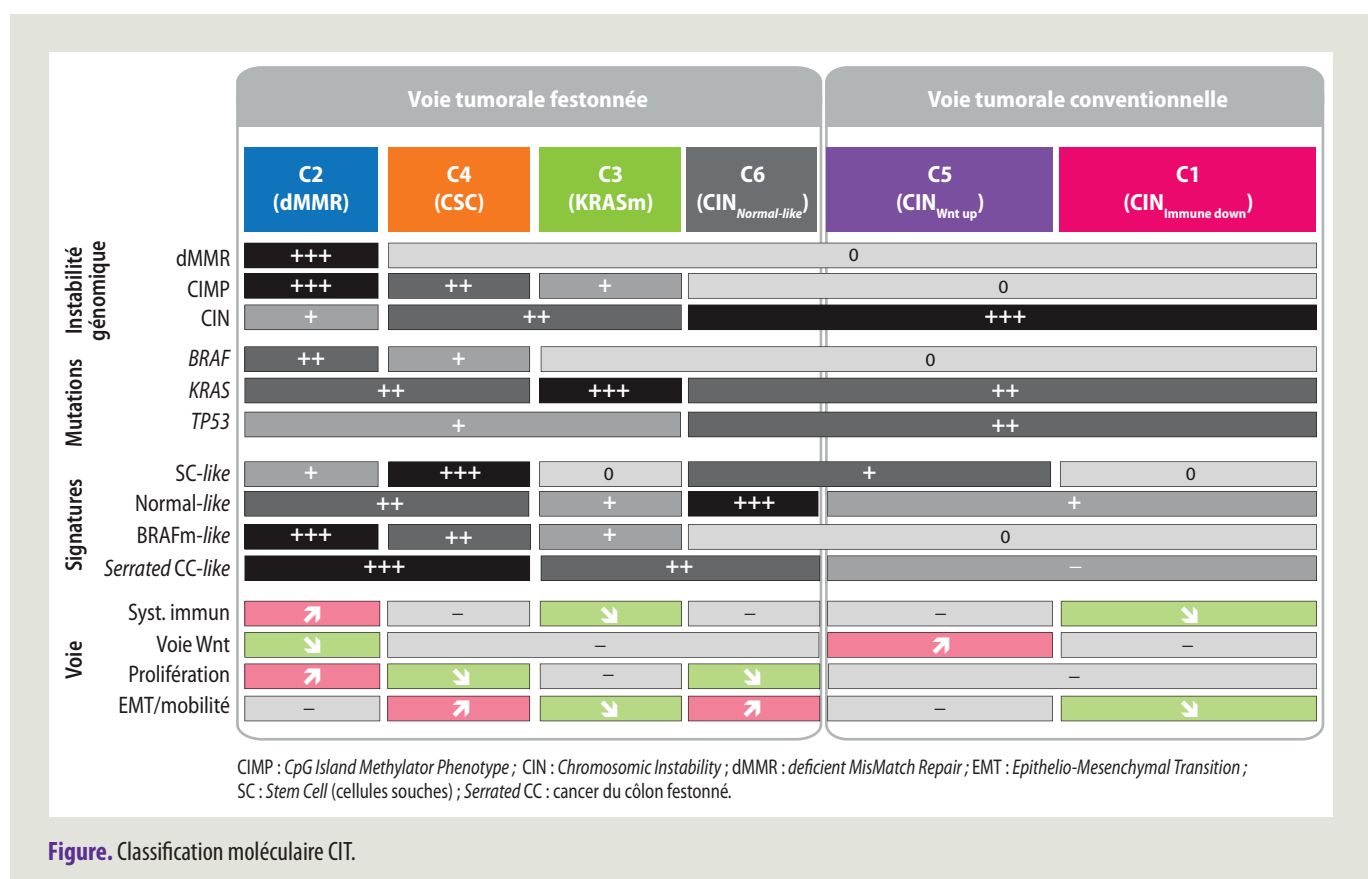


Figure. Classification moléculaire CIT.

lyse de la survie sans récurrence (SSR) chez les patients traités et non traités montre un comportement différent selon les sous-types. C'est notamment le cas des sous-types TA et *goblet-like*, chez lesquels le traitement adjuvant semble avoir un effet délétère, alors que, au contraire, le sous-type *stem-like* répond fortement à la chimiothérapie adjuvante. De façon intéressante, un sous-ensemble du sous-type TA se caractérise par une absence de réponse au cétuximab, mais une réponse potentielle aux inhibiteurs de c-MET en situation métastatique. Enfin, les sous-types inflammatoire et *stem-like*, associés respectivement à une SSR intermédiaire ou faible, s'accompagnent d'une réponse augmentée aux chimiothérapies comportant du FOLFIRI (fluorouracil, oxaliplatine, irinotécan). Cette classification proposée par A. Sadanandam et al. est la première montrant une association entre la réponse au traitement et des sous-types moléculaires. Enfin, 3 autres études ont déterminé 3, 4 et 5 sous-types, qui se distinguent principalement selon les caractéristiques suivantes : phénotype épithélial, mésenchymateux, MSI+, CIN+, signalisation de la voie Wnt, mutations de BRAF et de KRAS (9-11). Dans tous les cas, les sous-types à composante mésenchymateuse ont un pronostic moins bon.

Classification de consensus

Les parentés moléculaires des différentes classifications ont poussé les investigateurs à travailler ensemble et à proposer une classification de consensus, appelée CMS (*Consensus Molecular Subtypes*), afin que des groupes moléculaires similaires soient regroupés sous une même étiquette. Une première approche a ainsi permis d'authentifier 5 groupes (tableau II, p. 108). Les premiers résultats de cette approche consensuelle ont été publiés dans *Nature* en 2015 (12) et font apparaître 4 groupes parfaitement individualisables : CMS1 (13%), CMS2 (35%), CMS3 (11%), CMS4 (20%) et un groupe de CCR dits inclassables ou non classés.

Le groupe CMS1 présente un phénotype MSI+, un profil hypermuté, un taux élevé de mutation de BRAF, un profil transcriptionnel d'activation immunitaire, une prédominance féminine, un âge avancé et une localisation préférentielle au niveau du côlon droit. Il est associé à la meilleure médiane de SSR des 4 groupes, mais présente la médiane de survie après récurrence (SAR) la plus défavorable.

Le groupe CMS2 se caractérise par un profil MSS (microsatellite stable), CIN+, un taux élevé de mutation de TP53, une surexpression ou une amplification de l'EGFR,

Tableau II. Classification moléculaire des cancers colorectaux d'après la classification CMS.

CMS1	13%	MSI, hypermuté, <i>BRAF</i> muté, activation immunitaire, femme, âge élevé, côlon droit	Meilleure SSR, SG intermédiaire, mauvaise SAR
CMS2	35%	MSS, CIN, <i>TP53</i> muté, côlon gauche, <i>EGFR</i> surexprimé/amplifié, activation voie Wnt/MYC	SSR intermédiaire Meilleures SG et SAR
CMS3	11%	Épithélial, MSI/CIN, <i>KRAS</i> muté, <i>MYC</i> amplifié, <i>IGFBP2</i> surexprimé	SSR, SG et SAR intermédiaires
CMS4	20%	Jeune âge, stades III/IV, CIN/MSI, TGFβ/VEGF activés, <i>NOTCH3</i> surexprimé	Mauvaises SSR et SG SAR intermédiaire
Inclassable	21%		SSR, SG et SAR intermédiaires

CMS : *Consensus Molecular Subtype*.

une activation des voies Wnt et MYC et une localisation préférentielle au niveau du côlon gauche. La SSR est intermédiaire, mais les survies globale (SG) et après récurrence sont les plus élevées des 4 groupes. Le groupe CMS2 est aussi dit "canonique", en raison de sa plus grande fréquence et des altérations moléculaires les plus fréquemment rencontrées dans les CCR.

Le groupe CMS3 est qualifié d'épithélial, et présente un profil MSI+ ou CIN+ et des altérations somatiques correspondant à un taux élevé de mutation de *KRAS*, une amplification de *MYC* et une surexpression d'*IGFBP2*. Les SSR, SG et SAR sont intermédiaires.

Le groupe CMS4 présente un profil CIN+ ou MSI+, une activation des voies TGFβ et VEGF et une surexpression de la voie NOTCH3. Les SSR et SG sont les plus faibles des 4 groupes, et la SAR est intermédiaire.

Enfin, une partie des CCR ne présentent pas assez de caractéristiques propres pour s'intégrer à l'une des 4 catégories précédentes et sont considérés comme non classés. Les SSR, SG et SAR sont intermédiaires.

Classifications moléculaires et réponse immune

Les classifications moléculaires proposées ont principalement intégré des altérations somatiques, c'est-à-dire liées à la tumeur, et pouvant présenter un intérêt pronostique. Or, il est maintenant bien établi que la réponse immune qui accompagne chaque tumeur présente également une importance pronostique. Une réponse immune forte et coordonnée, au sein de la tumeur et à sa périphérie, s'accompagne d'une évolution meilleure que celle des CCR ne présentant pas ces caractéristiques (13). De façon intéressante, une équipe a individualisé une signature immune des CCR et l'a ensuite appliquée à la cohorte CIT (14). Les classes C2 et C4, revisitées en fonction de leurs composantes immunitaires, s'accompagnent ainsi d'un environnement différent. La classe C2 présente une forte expression de gènes impliqués dans la réponse immune protectrice de type *T helper 1* (Th1), tels que des métagènes de lymphocytes T et de cellules

Natural Killer (NK). Certains transcrits sont également surexprimés par rapport aux autres groupes. Il s'agit des transcrits codant pour les chimiokines CXCL9 et 10, recrutant les lymphocytes T ; pour la chimiokine CXCL13, impliquée dans la formation des structures lymphoïdes tertiaires ; et pour l'interleukine 15, activant les lymphocytes cytotoxiques et favorisant la survie des lymphocytes CD8+. Le groupe C4 s'accompagne également d'une forte expression de métagènes T et NK, mais avec l'expression conjointe de métagènes de cellules myéloïdes, endothéliales et fibroblastiques aux potentialités immunosuppressives. Il s'y associe une haute expression de transcrits codant pour les inhibiteurs des points de contrôle (*checkpoints*) de l'immunité PD-1 et PD-L1, pour des facteurs proangiogéniques et pour des chimiokines recrutant les cellules myéloïdes. Enfin, les groupes C1 et C5 se caractérisent par la faible expression de métagènes impliqués dans les réponses immune et inflammatoire, et de gènes du système majeur d'histocompatibilité de classe I, expliquant le faible recrutement de lymphocytes T.

À l'instar de l'hétérogénéité tumorale, il existe bien une hétérogénéité immune des CRC. La forte réponse fonctionnelle Th1 dans le groupe C2 (MSI+) explique son bon pronostic, alors que la présence de cellules myéloïdes associée à une angiogenèse accrue et à un environnement riche en fibroblastes dans le groupe C4 (cellules souches) sous-tend un contexte immunosuppresseur et une évolution péjorative. Malgré ces éléments délétères dans le groupe C4, la présence de cellules PD-1 et PD-L1 permet d'envisager un éventuel ciblage thérapeutique destiné à renforcer l'immunité.

Signatures prédictives

Ces 20 dernières années, la SG des patients en situation métastatique s'est améliorée grâce à l'utilisation conjointe de chimiothérapies associant le fluorouracil, l'oxaliplatine et l'irinotécan. Cette amélioration est également sous-tendue par l'emploi de thérapeutiques

ciblées, telles que les anti-EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) [cétuximab, panitumumab] et les antiangiogéniques (bévécizumab) [15]. Cependant, la multiplicité des molécules disponibles implique logiquement, pour des raisons d'efficacité, de toxicité et de coût, l'utilisation de marqueurs prédictifs de la réponse ou de la résistance. M. del Rio et al. ont étudié le profil transcriptionnel de tumeurs primitives provenant de 21 patients atteints de métastases hépatiques synchrones d'origine colorectale et non opérables d'emblée (16). La réponse radiologique, évaluée suivant les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*), a permis de séparer les patients non répondeurs (progression et stabilité) des patients répondeurs (réponse partielle ou complète) à une première ligne de chimiothérapie de type FOLFIRI. Par une approche supervisée, 14 gènes, dont l'expression était différente dans chacun des 2 groupes de patients précédemment définis, ont été retenus. Un *clustering* hiérarchique a permis d'obtenir une bonne séparation entre les 2 groupes de patients. Cette signature, accompagnée d'une sensibilité de 95 % et d'une spécificité de 100 %, s'est malheureusement heurtée au faible effectif de l'étude et à l'absence de validation indépendante pour une utilisation plus large. Depuis, 3 autres signatures géniques prédictives de la réponse au FOLFOX (fluorouracil + oxaliplatine) [17, 18] et à un traitement à base de fluorouracil ont été publiées (19). Cependant, à ce jour, aucune étude clinique prospective montrant un bénéfice clinique associé à l'utilisation de telles signatures prédictives n'a été réalisée dans le CCR. Une des raisons de l'échec de ces approches est sûrement à rechercher dans l'hétérogénéité démontrée des CCR, qui ne permet pas l'identification de signatures prédictives en analysant globalement l'expression des gènes. En revanche, les différentes classifications moléculaires décrites précédemment, et notamment l'étude de A. Sadanandam et al., ont suggéré un lien entre les

sous-types et les réponses aux chimiothérapies et aux thérapies ciblées (8). Nous avons récemment analysé l'association entre la réponse au traitement et les sous-types moléculaires de 143 échantillons de tumeur primaire provenant de CCR métastatiques. Ces échantillons ont été collectés dans 8 centres hospitaliers français et représentent une collection actuellement unique. Nous avons ainsi pu démontrer que la classification issue du programme CIT présente un impact pronostique. En effet, le sous-type moléculaire C5 de cette classification est associé à une forte réponse et à une SG et une SSR plus longues lorsque ces patients sont traités en première ligne avec une chimiothérapie de type FOLFIRI plutôt que FOLFOX. Cette étude suggère également des associations entre les sous-types et la réponse aux traitements ciblés anti-EGFR et anti-VEGF (*del Rio et al., manuscrit soumis*). Avant toute utilisation clinique, ces résultats doivent être confirmés par une étude correctement conçue; mais ils laissent espérer que, dans un contexte métastatique, les sous-types moléculaires pourraient, à terme, améliorer la prise en charge des patients et le développement de thérapies individualisées.

Conclusion

La dissection moléculaire et génique des CCR a gagné en précision ces dernières années. La proposition d'une classification de consensus présentant des classes de pronostic différent apparaît séduisante et prometteuse. L'intégration progressive de données liées au micro-environnement, notamment immunitaire, également. Il reste cependant de nombreux défis à relever : valider ces signatures de façon prospective; les rendre applicables en pratique clinique, notamment à partir d'échantillons fixés et inclus en paraffine, et définir quelle valeur prédictive elles peuvent apporter. ■

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- Goldberg RM. Genomic profiling in gastrointestinal cancer: are we ready to use these data to make treatment decisions? *Oncologist* 2015;20(12):1448-56.
- Shen L, Toyota M, Kondo Y et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(47):18654-9.
- Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;50(1):113-30.
- Gray RG, Quirke P, Handley K et al. Validation study of a quantitative multigene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for assessment of recurrence risk in patients with stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4611-9.
- Salazar R, Roepman P, Capella G et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:17-24.
- Marisa L, de Reyniès A, Duval A et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes: characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 2013;10(5):e1001453.
- De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med* 2013;19(5):614-8.
- Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homiczko K et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med* 2013;19(5):619-25.
- Roepman P, Schlicker A, Taberero J et al. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Cancer* 2014;134(3):552-62.
- Budinska E, Popovici V, Tejpar S et al. Gene expression patterns unveil a new level of molecular heterogeneity in colorectal cancer. *J Pathol* 2013;231(1):63-76.
- Schlicker A, Beran G, Chresta CM et al. Subtypes of primary colorectal tumors correlate with response to targeted treatment in colorectal cell lines. *BMC Med Genomics* 2012;5:66.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350-6.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960-4.
- Becht E, Giraldo NA, Beuselinck B et al. Prognostic and therapeutic impact of molecular subtypes and immune classifications in renal cell cancer (RCC) and colorectal cancer (CRC). *Oncoimmunology* 2015;4(12):e1049804.
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3677-83.
- Del Rio M, Molina F, Bascoul-Molleivi C et al. Gene expression signature in advanced colorectal cancer patients select drugs and response for the use of leucovorin, fluorouracil, and irinotecan. *J Clin Oncol* 2007;25(7):773-80.
- Tsuji S, Midorikawa Y, Takahashi T et al. Potential responders to FOLFOX therapy for colorectal cancer by Random Forests analysis. *Br J Cancer* 2012;106(1):126-32.
- Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y et al. Gene expression signature and response to the use of leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin in colorectal cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2011;13(6):419-25.
- Estevez-Garcia P, Rivera F, Molina-Pinelo S et al. Gene expression profile predictive of response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget* 2015;6(8):6151-9.