

Cancer colorectal : du consensus moléculaire vers le consensus clinique ?

*Colorectal cancer:
from molecular to clinical
consensus?*

Camilla Pilati^{1,2}
Pierre Laurent-Puig^{1,2,3}

¹ Laboratoire de médecine
personnalisée, pharmacogénomique
et optimisation thérapeutique (UMR-
S1147)

Université Paris Descartes, Sorbonne
Paris Cité

45, rue des Saints-Pères
75006 Paris

France

<pierre.laurent-puig@parisdescartes.fr>

² INSERM Paris France

³ Hôpital Européen Georges Pompidou
Pôle de Biologie
Paris
France

Remerciements et autres mentions :

Financement : Les études sont financées grâce au soutien de : ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Université Paris Descartes, Centre national de la recherche scientifique (CNRS), Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Agence nationale de la recherche (ANR), SIRIC CARPEM, Canceropôle, Ligue nationale contre le cancer.

Liens d'intérêts : CP déclare n'avoir aucun lien d'intérêt. PLP : interventions ponctuelles pour Amgen, Boehringer-Ingelheim, MSD, BMS, Roche, Meck-Serono, Astra-Zeneca.

Tirés à part : P. Laurent-Puig

*Cet article est déjà paru en 2018 dans *Hépatogastro et Oncologie Digestive* : Pilati C, Laurent-Puig P. Cancer colorectal : du consensus moléculaire vers le consensus clinique ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 645-649. doi : 10.1684/hpg.2018.1642.

RÉSUMÉ

Les cancers du côlon sont un groupe de maladies très hétérogène. Un consortium international a récemment permis d'établir une classification transcriptomique consensuelle permettant la catégorisation des tumeurs en quatre sous-types robustes (consensus molecular subtypes, CMS), désignés CMS1, CMS2, CMS3 et CMS4, associés à une valeur pronostique. Selon la classification moléculaire, différents traitements peuvent être proposés, tels que l'immunothérapie pour les tumeurs MSI appartenant au groupe CMS1 et les anticorps anti-EGFR pour les tumeurs RAS sauvages du groupe CMS2. Toutefois, l'identification de cibles thérapeutiques potentielles est encore nécessaire pour les tumeurs RAS mutées (CMS3) et du groupe de mauvais pronostic CMS4. La classification CMS est un outil de choix pour la stratification des cancers du côlon et l'identification de sous-types homogènes ayant une valeur pronostique et parfois prédictive d'efficacité des thérapeutiques.

● **Mots clés :** cancer du côlon ; classification transcriptomique ; thérapie ciblée ; CMS.

ABSTRACT

Colon cancers are a very heterogeneous group of diseases. An international consortium has recently established a consensual transcriptomic classification allowing the categorization of tumors into four robust subtypes ("consensus molecular subtypes", CMS), designated CMS1, CMS2, CMS3 and CMS4, associated with a prognostic value. Depending on the molecular classification, different treatments may be proposed, such as immunotherapy for MSI tumors belonging to the CMS1 group and anti-EGFR antibodies for the RAS wild-type tumors from CMS2 group. However, the identification of potential therapeutic targets is still needed for RAS-mutated tumors (CMS3) and the poor predictive group CMS4. The CMS classification is a tool of choice for the stratification of colon cancers and the identification of homogeneous subtypes with prognostic and sometimes predictive value of therapeutic efficacy.

● **Key words:** colon cancer; transcriptomic classification; targeted therapy; CMS.

Le cancer colorectal (CCR) a été l'un des premiers cancers à avoir été caractérisés d'un point de vue moléculaire. En 1990, la « séquence de Vogelstein » a permis de décrire le modèle d'accumulation progressive d'altérations génétiques et épigénétiques à la base du développement tumoral et de la progression du CCR.

Plusieurs gènes mutés ont ainsi été identifiés comme étant à la source de ce phénomène. La présence de mutations inactivatrices et de délétions de gènes suppresseurs de tumeurs (APC, TP53, SMAD4) et l'activation d'oncogènes (tels que KRAS, NRAS, BRAF et PIK3CA) ont été caractérisées et largement décryptées.

Pour citer cet article : Pilati C, Laurent-Puig P. Cancer colorectal : du consensus moléculaire vers le consensus clinique ? *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 35-38. doi : 10.1684/ito.2019.0147

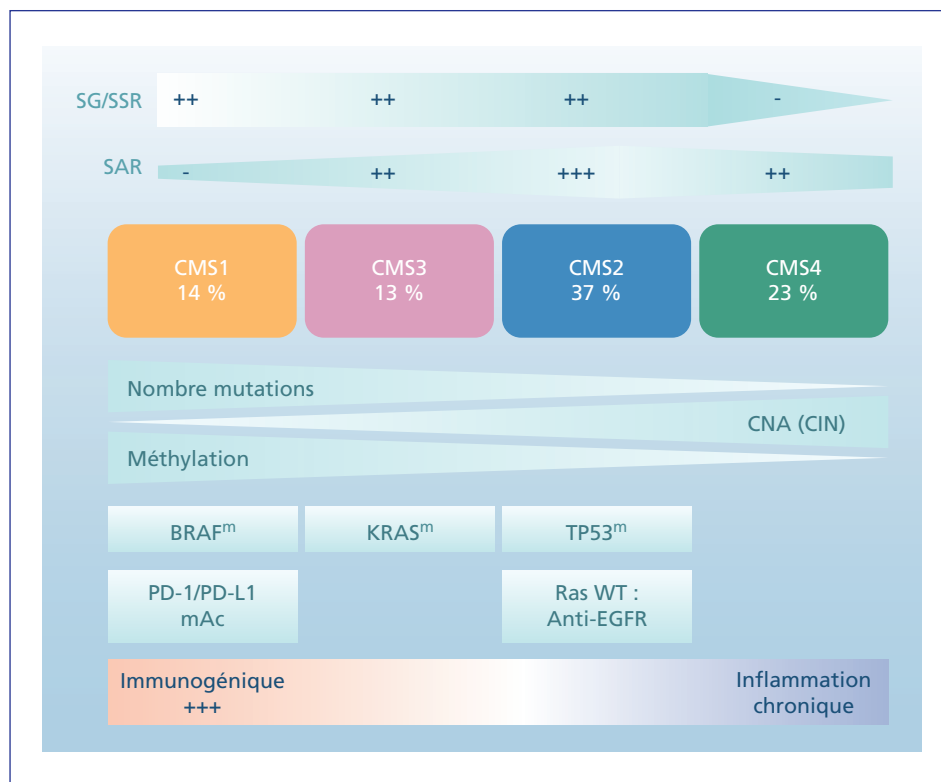


Figure 1. Représentation schématique des groupes CMS (*consensus molecular subtypes*).

Figure 1. Schematic representation of CMS (*consensus molecular subtypes*).

En plus de ces mutations, des phénomènes d'instabilité chromosomique (80-85 % des CCR), d'instabilité microsatellitaire (MSI pour *microsatellite instability*) (~ 15 % des CCR) et d'hyperméthylation des îlots CpG (CIMP pour *CpG island methylator phenotype*) (~ 15 % des CRC) complètent la classification historique des CCR.

Six algorithmes de sous-typage du CCR ont été évalués. Un total de 4 151 patients provenant de 18 cohortes de données de CCR ont été analysés. Cela a abouti à une classification moléculaire consensuelle qui permet la catégorisation de la plupart des tumeurs en un des quatre sous-types robustes (CMS pour *consensus molecular subtypes*), désignés CMS1, CMS2, CMS3 et CMS4 [7] (*figure 1*).

La classification moléculaire consensuelle des cancers colorectaux ou le consensus moléculaire transcriptomique

L'expression génique est strictement liée au phénotype cellulaire et aux caractéristiques tumorales, et a été largement utilisée pour identifier des sous-types biologiquement homogènes d'une maladie. Les classifications basées sur des données d'expression sont largement acceptées et exploitées dans plusieurs types de cancers, mais il a fallu du temps pour voir la survenue d'une étude de classification transcriptomique pour le CCR.

Entre 2012 et 2014, plusieurs études majeures de ce type ont été publiées presque simultanément [1-6]. Afin de résoudre les incohérences entre les différentes classifications du CCR et d'en faciliter la translation clinique, ces groupes ont convenu de partager leurs données respectives et d'établir une classification commune.

« Une classification moléculaire consensuelle permet la catégorisation de la plupart des tumeurs en quatre sous-types robustes »

Ces groupes formellement déterminés par expression sont strictement liés à des caractéristiques biologiques, génomiques et épigénétiques, ainsi qu'aux taux de survie sans récurrence (SSR), de survie globale (SG) et de survie après récurrence (SAR).

Le groupe CMS1 (14 %, MSI) concerne principalement des femmes âgées atteintes d'un cancer du côlon proximal, peu ou non différencié. Ces tumeurs sont hautement mutées en raison d'une déficience dans la réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR pour *deficient mismatch repair*) et expriment un phénotype d'instabilité microsatellitaire (MSI). De plus, ces tumeurs sont associées à un phénotype hyperméthylateur (CIMP élevé), et à des mutations fréquentes de *BRAF*^{V600E} [7]. Ces tumeurs se

caractérisent par une forte infiltration par des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺, lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ et des lymphocytes *natural killer* [8]. Ce groupe est caractérisé par une meilleure SSR, une SG intermédiaire et, paradoxalement, par une faible SAR [7].

Le groupe CMS2 (37 %, *canonique*) inclut principalement des patients atteints d'un cancer du côlon distal. Les caractéristiques biologiques consistent en un type épithélial avec une instabilité chromosomique dominante reflétée par des taux élevés d'altération du nombre de copies chromosomiques (CNA pour *copy number alterations*) ; des microsatellites stables (statut MSS), des mutations fréquentes de *TP53* et l'activation des voies WNT et MYC. Ces tumeurs de type canonique présentent une faible expression des signatures lymphocytaires et myéloïdes [8] correspondant à un désert immunitaire. Les patients CMS2 présentent un meilleur taux de SAR que les autres sous-types.

Le groupe CMS3 (13 %, *métabolique*) est caractérisé par un type épithélial, un statut MSS (90 %) ou MSI (10 %), un taux faible de CNA et des mutations très fréquentes de *KRAS*. Ils montrent une faible expression des signatures lymphocytaires et myéloïdes [8]. D'un point de vue clinique, ce groupe est caractérisé par une survie intermédiaire [7].

Enfin, le groupe CMS4 (23 %, *mésenchymale*) concerne principalement des patients jeunes avec un CCR de stade avancé. Ces tumeurs présentent des taux élevés de CNA associés à un statut MSS et se caractérisent par une activation des voies TGF- β et VEGF impliquées dans la transition épithélio-mésenchymateuse, un phénotype mésenchymateux et une importante infiltration stromale. Les patients du groupe CMS4 présentent une SG et une SSR moins bonne que les patients des autres groupes [7]. Ce sous-groupe exprime des marqueurs de cellules d'origine lymphoïde et monocyttaire et présente également une signature angiogénique, inflammatoire et immunosuppressive. Ce sous-type mésenchymateux est caractérisé par une forte densité de fibroblastes qui produisent des cytokines qui favorisent l'inflammation associée à la tumeur et favorisent l'angiogenèse, entraînant un pronostic péjoratif [8].

Treize pour cent (13 %) des patients sont restés « non classifiés » en raison de la présence de sous-types mixtes (épithéliaux et mésenchymateux) en proportion variable, ce qui représente un phénotype de transition ou une hétérogénéité intra-tumorale [7].

Impact thérapeutique de la classification moléculaire consensuelle des cancers colorectaux en 2018 ?

L'immunothérapie : la panacée du groupe CMS1

En 2015, une étude de phase II sur 41 patients a promptement ouvert la porte de l'immunothérapie dans les cancers digestifs [9]. Le principe de ce traitement repose

sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux qui permettent de bloquer le récepteur PD-1 (*programmed death-1*) ou son ligand PD-L1, qui contrôlent négativement la réponse immune Th1 cytotoxique. PD-L1 est exprimé à la surface d'environ 30 % des tumeurs solides, et entraîne une inhibition des réponses immunes anti-tumorales dans les cancers. Le blocage de PD-1 ou de PD-L1 stimule la réponse immune pouvant détruire la cellule tumorale.

Ce traitement a démontré son efficacité dans certains cancers présentant un grand nombre de mutations comme les cancers du poumon du fumeur ou les mélanomes. Parmi les cancers du côlon, les tumeurs MSI présentent une accumulation de mutations susceptible de générer des néo-peptides immunogéniques, qui peuvent être reconnus par les lymphocytes infiltrants la tumeur.

Le traitement par anticorps anti PD-1 et PD-L1 s'est ainsi révélé extrêmement efficace dans les CCR MSI. Toutefois, le lien entre une charge mutationnelle élevée et l'activation immunitaire est aussi observé dans les cas de CCR MSS hypermutés associés aux mutations de l'ADN polymérase- ϵ (*POLE*). Ces tumeurs, représentant environ 3 % des CCR, font partie (comme les MSI) du groupe CMS1, renforçant ainsi l'association entre CMS1 et immunothérapie.

Les anticorps anti-EGFR, toujours d'actualité

La thérapie ciblée par anticorps anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) est couramment utilisée dans la prise en charge des patients ayant un cancer colorectal au stade métastatique (CCRm). De nombreuses études rétrospectives et prospectives ont pu identifier des facteurs prédictifs moléculaires de réponse/non-réponse aux traitements par anticorps anti-EGFR. De ce fait, la présence de mutations dans les exons 2, 3 et 4 des gènes *KRAS* ou *NRAS* est prédictive de l'absence de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR pour le traitement des patients atteints de CCRm. Plusieurs autres altérations dans les voies de signalisation des MAP kinases et AKT/mTOR ont été suggérées comme étant impliquées dans la résistance aux anticorps anti-EGFR, telles que les mutations de *BRAF*, *MEK1*, *ERBB2* et *PIK3CA*.

Les tumeurs quadruples négatives (sauvages pour *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* et *PIK3CA*), représentant 30 % des CCRm, sont les plus susceptibles de répondre à la thérapie par anti-EGFR. De ce fait, les tumeurs du groupe CMS3 (très fréquemment RAS mutées) se trouvent en grande partie exclues de cette thérapie tandis que les tumeurs CMS2 sont les meilleures candidates à ce type de traitement.

« Les tumeurs quadruples négatives (sauvages pour *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* et *PIK3CA*), représentant 30 % des cancers colorectaux métastatiques, sont les plus susceptibles de répondre à la thérapie par anti-EGFR »

Le groupe CMS4, en manque de traitement

Le facteur de transcription « *caudal-type homeobox 2* » (CDX2) est impliqué dans l'oncogenèse du CCR et a été proposé comme biomarqueur pronostique chez les patients ayant des cancers du côlon de stade II ou III [10]. Bien que l'expression de CDX2 soit un facteur pronostique globalement indépendant, la perte d'expression de ce gène a été trouvée exclusivement dans les groupes CMS4 et CMS1 et n'est pas associée à un moins bon pronostic dans le groupe CMS1 [11]. Au contraire, la perte d'expression de CDX2 est fortement pronostique chez les patients CMS4, se composant de cancers du côlon caractérisés par une signature de type cellule souche. La combinaison de la classification consensuelle CMS et de la perte d'expression CDX2 pourrait être un marqueur utile pour identifier des patients CMS4/CDX2-négatifs avec un très mauvais pronostic. Parmi les voies activées dans le groupe CMS4, certaines, telles que les voies du TGF- β , du VEGF et des MAP kinases, pourraient représenter des cibles thérapeutiques potentielles.

Conclusion

La classification CMS est un outil de choix pour la stratification des CCR et l'identification de sous-types homogènes afin d'améliorer la sélection des patients en phase précoce pouvant bénéficier d'un traitement adjuvant, ou d'identifier les patients métastatiques susceptibles de bénéficier d'une thérapie ciblée spécifique.

Aujourd'hui les quatre groupes CMS présentent la meilleure description actuelle de l'hétérogénéité du CCR au niveau de l'expression génique ; toutefois la définition de ces groupes pourrait être améliorée en sous-groupes intra-CMS et aussi par une meilleure

caractérisation des phénotypes mixtes (appartenance d'une tumeur à plusieurs groupes). Ainsi, si la classification des CCR représente une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de la transformation maligne des cellules épithéliales coliques, elle est aussi porteuse d'espoir dans le développement d'une approche de médecine de précision dans ce cancer à l'instar des autres cancers fréquents (sein et poumon).

RÉFÉRENCES

1. 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 : 63-76.
2. De Sousa EMF, 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 : 614-8.
3. Marisa L, de Reynies A, Duval A, et al. Gene expression classification of colon cancer into molecular subtypes : characterization, validation, and prognostic value. *PLoS Med* 2013 ; 10 : e1001453.
4. Roepman P, Schlicker A, Tabernero J, et al. Colorectal cancer intrinsic subtypes predict chemotherapy benefit, deficient mismatch repair and epithelial-to-mesenchymal transition. *Int J Cancer* 2014 ; 134 : 552-62.
5. 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 : 619-25.
6. 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.
7. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015 ; 21 : 1350-6.
8. Becht E, de Reynies A, Giraldo NA, et al. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 4057-66.
9. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2509-20.
10. Dalerba P, Sahoo D, Paik S, et al. CDX2 as a prognostic biomarker in stage II and stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 211-22.
11. Pilati C, Taieb J, Balogoun R, et al. CDX2 prognostic value in stage II/III resected colon cancer is related to CMS classification. *Ann Oncol* 2017 ; 28 : 1032-5.