

Implications cliniques des biomarqueurs dans le cancer colorectal métastatique



Belgian Oncology News NL - 01 mars. 2021

Page 20

* Belgian Oncology News NL: Belgian Oncology News NL

Lors de la réunion BGDO `` Mises à jour sur les tumeurs du GI inférieur ", le Pr Dr Alain Hendlisz, de l'Institut Jules Bordet de l'ULB, a discuté plus en détail de la manière dont les biomarqueurs peuvent être utilisés pour améliorer le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique (mCRC) personnalisés.

Un paysage moléculaire caractérise les différents types de mCRC en fonction de leur génome, transcriptome, protéome, épigénome et métagénome. Des sous-groupes de patients peuvent être définis sur la base de toutes ces caractéristiques. Différents biomarqueurs à valeur pronostique ou prédictive sont déjà connus. C'est un domaine de recherche qui évolue beaucoup et de nouveaux biomarqueurs sont constamment identifiés.

Le premier biomarqueur identifié pour le mCRC était la mutation RAS. Il s'agit d'un biomarqueur prédictif négatif. Cela signifie que les patients porteurs d'une mutation RAS sont peu susceptibles de bénéficier d'un traitement anti-EGFR (1,2). Plus récemment, la mutation RAS s'est également avérée avoir une valeur pronostique dans le stade III mCRC (3). Il n'y a pas non plus une seule mutation RAS, un panel complet est connu (voir figure).

Dans le mCRC, la mutation KRAS se produit principalement aux codons 12 et 13. On a longtemps pensé qu'une thérapie ciblée contre la mutation RAS serait impossible, mais en raison des connaissances plus approfondies sur les différentes mutations, il est maintenant espoir qu'il y aura des inhibiteurs sera développé pour, par exemple, G12D, G12V et G12C KRAS (4,5,6).

Prof. Hendlisz a également souligné que toutes les tumeurs mCRC n'ont pas de mutation dans le RAS; environ 60% sont de race sauvage (WT). Cependant, selon la littérature, seule la moitié de ces patients sans mutation RAS peuvent être traités par anti-EGFR. Des recherches prometteuses sont actuellement en cours sur des signatures génétiques supplémentaires au sein du RAS qui pourraient prédire une meilleure réponse à l'anti-EGFR (7).

Autres biomarqueurs

Un autre biomarqueur prédictif positif pour l'immunothérapie dans le mCRC est le MSI-H. Plusieurs études ont maintenant montré que les inhibiteurs de point de contrôle sont efficaces dans les tumeurs MSI-H (8,9). Mais ici aussi, nous voyons qu'il existe un sous-groupe de patients qui présentent une progression rapide après un traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle. Des recherches sont actuellement en cours sur le rôle de l'hétérogénéité transcriptionnelle au sein du MSI-H mCRC. Il existe des preuves que les mutations JAK1 et les sous-types moléculaires de consensus (CMS), autres que CMS1, peuvent jouer un rôle négatif dans la réponse à l'anti-PD-L1 (10).

Prof. Hendlisz a également discuté de la mutation BRAF V600E, qui survient chez 8% des patients atteints de CCRm. Dans le mCRC, cette mutation est un marqueur pronostique, représentant un résultat médiocre et une traitabilité difficile. Les inhibiteurs de BRAF, utilisés dans d'autres cancers avec une mutation BRAF V600E, n'ont également montré qu'une activité limitée. Cependant, des données récentes indiquent que cela peut également être inhibé avec un inhibiteur de BRAF, s'il est combiné avec un inhibiteur de MEK et d'EGFR (11,12). On sait maintenant également que BRAF V600E n'est pas la seule mutation BRAF dans le mCRC (13). Des recherches sont actuellement en cours pour déterminer dans quelle mesure ces autres mutations sont associées à un meilleur pronostic et à une réponse éventuelle au traitement anti-EGFR.

Enfin, le professeur Hendlisz a approfondi les biomarqueurs prédictifs dynamiques, qui évoluent au cours de la durée du traitement. En particulier, il y a fait référence à la charge tumorale, mesurée par l'ADN tumoral circulant (ADNc) ou le volume tumoral métabolique (mesuré par FDG-PET / CT scan), qui peut être utilisé comme facteur pronostique (14,15). La surveillance de l'ADNc semble également être une avenue prometteuse pour surveiller la réponse au traitement (16). Prof. Hendlisz a conclu que pour parvenir à une approche plus personnalisée du mCRC, il est nécessaire de mieux comprendre la biologie de la tumeur et de son environnement, ainsi que de parvenir à une meilleure définition de ce que signifie exactement «réponse à la thérapie».

Les références:

1. Amado RG et coll. J Clin Oncol 2008; 26 (10): 1626-34
2. Karapetis et coll., N Engl J Med 2008; 359: 1757-1765
3. Taieb J et al J Natl Cancer Inst 2017; 109 5): djw272
4. Sun Q et coll., Angew Chem Int Ed 2012; 51 (25): 6140-3
5. Canon J et al. Nature 2019; 575 (7781): 217-223
6. Fontana E et al. Annals Oncology 2019; 30 (supplément 5): v198-v252.
7. Overman MJ et coll. J Clin Oncol 2018; 36 (8): 773 à 779
8. André T et coll. N Engl J Med 2020; 383: 2207-218
9. Sveen A et al. Genome Med 2017; 9 (1): 46
10. Corcoran RB et al. Cancer Discov 2018; 8 (4): 428 à 443
11. Kopetz S et coll. N Eng J Med 2019; 381: 1632 à 1643
12. Fontana E et al. Clin Cancer Res 2019; 25: 6896-8
13. Tabernero J et coll. Lancet Oncol 2015; 16 (5): 499 à 508
14. Woff et al., Jnumed 2019; 118: 222919
15. Kehagias P et coll. J Clin Oncol 2018; 36 (suppl 15): 3532

Corina Schmidt

[Sommaire ↑](#)

Copyright © 2018 Belga. Tous les d