

Prédiction du risque métastatique dans les sarcomes : une nouvelle approche

Frédéric Chibon

Inserm U916, Équipe biologie
des sarcomes, Génétique tumorale,
Institut Bergonié, 33076 Bordeaux, France.
chibon@bergonie.org

> L'évolution métastatique des cancers, et des sarcomes en particulier, reste aujourd'hui le facteur péjoratif majeur dans la prise en charge des patients. En effet, la dissémination des cellules tumorales puis l'envahissement d'organes vitaux, comme les poumons, le foie ou encore les os, entraînent, dans la majorité des cas, le décès du patient. Toutes les tumeurs ne possèdent pas le même potentiel métastatique (capacité à développer des métastases). De grandes disparités existent d'un type tumoral à un autre, mais également d'une tumeur à une autre pour un même type. Ainsi les sarcomes des tissus mous forment un groupe tumoral hétérogène puisqu'il rassemble plus de 50 types et sous-types de tumeurs mésoenchymateuses malignes [1]. Il est donc primordial, au moment du diagnostic, qu'une évaluation fiable de ce potentiel métastatique soit réalisée, celle-ci conditionnera alors la prise en charge thérapeutique.

Méthodes classiques

d'estimation du risque métastatique

Jusqu'à présent, l'estimation du risque métastatique, des sarcomes en particulier, reposait essentiellement sur des critères histologiques (aspect et organisation des cellules au sein de la tumeur) et cliniques. Sur le plan clinique, les facteurs aggravant le pronostic sont essentiellement l'effraction de l'organe porteur de la prolifération tumorale et l'envahissement des tissus adjacents (muscles) ou distants (ganglions lymphatiques). Ensuite, le pronostic tumoral est précisé lors de l'étude histologique

des tumeurs, qui définit le grade histopronostique de la FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer [2]). Ainsi, la présence de nombreuses mitoses (prolifération des cellules), l'absence d'un profil de différenciation tissulaire et la présence de nécrose sont des facteurs universellement associés à un risque aggravé d'évolution métastatique de la tumeur. Depuis le début des années 2000, grâce à l'évolution des technologies d'étude du génome et de son expression (transcriptome) à grande échelle (puces à ADN), des signatures moléculaires ont successivement été identifiées dans différents types tumoraux à commencer par le cancer du sein [3, 4]. Ces signatures sont en fait des groupes de gènes dont l'expression est associée à l'évolution métastatique. Dans la majorité des études, ces gènes sont identifiés en comparant les profils d'expression (niveaux d'expression de l'ensemble des gènes de la tumeur) des tumeurs ayant développé des métastases (tumeurs agressives) aux profils des tumeurs n'en ayant pas développé. Bien qu'efficace, cette approche présente l'inconvénient de produire des résultats dont la reproductibilité peut être remise en question et dont la signification biologique reste limitée [10].

Une nouvelle signature moléculaire de l'évolution métastatique dans les sarcomes ayant des réarrangements chromosomiques complexes

Dans l'étude que nous venons de publier [5], nous avons pu identifier une signature pronostique par une approche origi-

nale partant de mécanismes biologiques propres aux tumeurs. Ainsi cette signature, bien qu'identifiée dans les sarcomes, semble applicable à l'ensemble des cancers.

En effet, depuis plus de dix ans, nous nous intéressons à un groupe de sarcomes particuliers, correspondant à environ 40 % des tumeurs de ce type, dont la caractéristique est de posséder une génétique complexe basée sur de nombreux réarrangements chromosomiques et pour lesquels aucune anomalie génétique récurrente et spécifique n'a, à ce jour, été identifiée. Ces tumeurs se caractérisent en outre par une agressivité importante puisque le taux de rechute métastatique à 5 ans peut dépasser 50 %. Après avoir tout d'abord observé une association entre le niveau de complexité du génome tumoral (c'est-à-dire le nombre et la nature des anomalies chromosomiques) et l'agressivité tumorale, nous avons cherché à identifier les gènes associés d'une part à l'établissement de cette complexité chromosomique et d'autre part au grade histopronostique. Nous avons ainsi identifié une signature composée de 67 gènes dont l'association à la complexité génomique des tumeurs et à leur évolution métastatique est statistiquement significative (HR = 3,1 ; 95 % IC = [1,8 à 5,3] ; $p < 10^{-3}$; Figure 1). Cette signature a été appelée CINSARC pour *complexity index in sarcomas*. Nous avons pu montrer par analyse multivariée que cette signature d'expression est plus prédictive du devenir des patients que ne l'est le grade FNCLCC. En effet, parmi

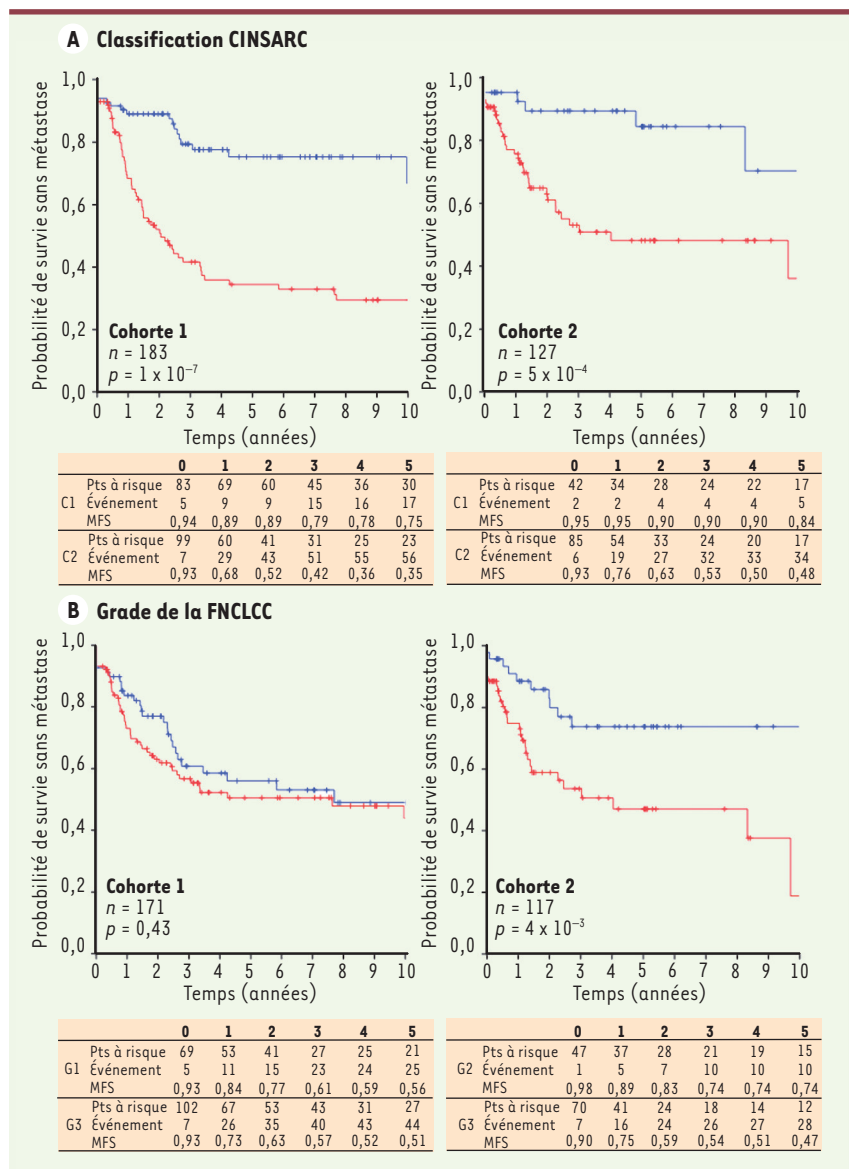


Figure 1. Survie sans métastase selon les classifications CINSARC et grade FNCLCC.

A. Probabilité de survie sans métastase (MFS, *metastasis-free survival*; axe Y) au cours du temps après le diagnostic (axe X) dans deux groupes de sarcomes (C1 et C2) selon la classification CINSARC. Les patients avec une faible expression de la signature CINSARC sont en bleu et ceux avec une forte expression sont en rouge. **B.** Probabilité de survie sans métastase dans les deux groupes de sarcomes selon le grade de la FNCLCC. Les patients avec un sarcome de grade (G) 1 et 2 sont en bleu, ceux avec un sarcome de grade 3 sont en rouge. n : nombre total de cas ; Pts : patients ; la valeur P indique la significativité du test Log Rank comparant les deux courbes ; événement : cumul des événements.

mitose : le cycle cellulaire et les points de contrôle mitotique ; la biogenèse des chromosomes, leur condensation et leur ségrégation ; le fuseau mitotique et les centrosomes ; les complexes kinésines et enfin la cytokinèse.

L'ensemble de ces résultats semble donc indiquer d'une part que ces mécanismes de contrôle de l'intégrité du génome tumoral sont des éléments majeurs dans l'établissement du potentiel métastatique, et ceci probablement pour l'ensemble des cancers, et d'autre part que la mesure de l'expression de ces gènes est un puissant indicateur du pronostic tumoral.

Ces résultats nous permettent d'avancer le modèle suivant : la capacité de la tumeur à développer cette complexité chromosomique permettrait une reprogrammation globale de l'expression de son génome, celle-ci permettant alors l'expression des gènes nécessaires au développement métastatique, c'est-à-dire à l'invasion tumorale, à la migration des cellules et à leur implantation dans un contexte tissulaire différent de celui de leur développement initial. Les gènes constituant cette signature, par leur fonction et leur nature biologique, pourraient alors devenir des cibles thérapeutiques très prometteuses à l'image du gène *AURKA* (*aurora kinase A*) faisant

des tumeurs initialement considérées comme étant du même grade histologique d'après les critères FNCLCC, la signature permet d'identifier celles dont l'évolution métastatique sera différente (c'est-à-dire des tumeurs de grade 3 : n = 100 cas ; HR = 3 ; 95 % IC = [1,6 à 5,6] ; p < 10⁻³). La valeur pronostique de la signature a été validée par la suite par l'étude d'une série indépendante de 127 sarcomes (Figure 1).

Gènes de la signature CINSARC et réarrangements chromosomiques

Afin d'évaluer la pertinence de cette signature dans d'autres types tumoraux,

nous l'avons également testée sur des séries publiées de GIST (tumeurs stromales gastrointestinales), de carcinomes mammaires et de lymphomes [3, 4, 6, 7]. Il est ainsi apparu que la signature CINSARC permettait également de prédire la rechute métastatique d'un large spectre de types tumoraux (Figure 2). L'analyse du rôle de ces 67 gènes a révélé un point intéressant : l'ensemble de ces gènes étaient impliqués dans les mêmes processus biologiques : le contrôle de la mitose et l'intégrité des chromosomes. Ces gènes peuvent être répartis dans cinq groupes majeurs en fonction de leur rôle à une étape de la

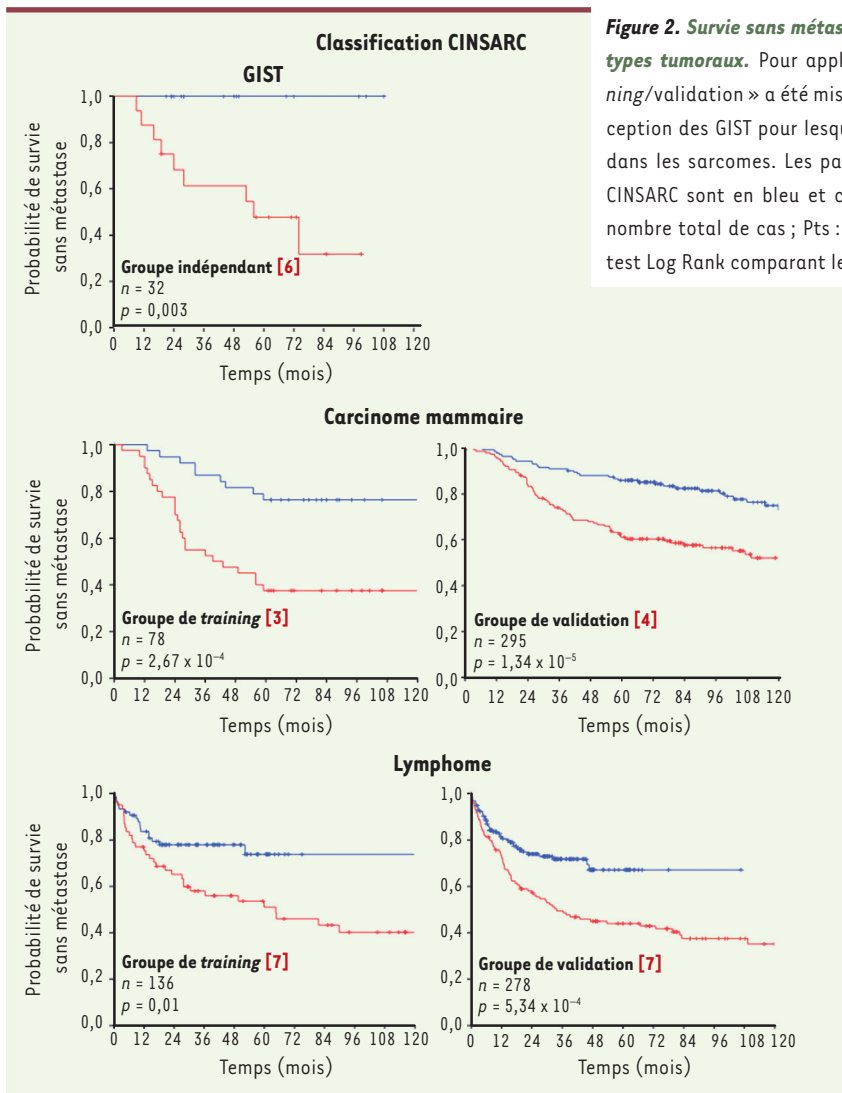


Figure 2. Survie sans métastase selon la classification CINSARC dans 3 autres types tumoraux. Pour appliquer la signature CINSARC, une stratégie « training/validation » a été mise en place dans chacun des cancers étudiés à l'exception des GIST pour lesquels la signature a été appliquée telle que définie dans les sarcomes. Les patients avec une faible expression de la signature CINSARC sont en bleu et ceux avec une forte expression sont en rouge. *n* : nombre total de cas ; Pts : patients ; la valeur *P* indique la significativité du test Log Rank comparant les deux courbes.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F (eds). World Health Organisation classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon : IARC Press, 2002.
2. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, et al. Soft-tissue sarcomas of adults ; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J Cancer* 1984 ; 33 : 37-42.
3. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002 ; 415 : 530-36.
4. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1999-2009.
5. Chibon F, Lagarde P, Salas S, et al. Validated prediction of clinical outcome in sarcomas and multiple types of cancer on the basis of a gene expression signature related to genome complexity. *Nat Med* 2010 ; 16 : 781-7.
6. Yamaguchi U, Nakayama R, Honda K, et al. Distinct gene expression-defined classes of gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4100-8.
7. Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 2313-23.
8. Kovar H. AURKA inhibitors: right in time. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 55 : 3-4.
9. Prudent R, Hasenknopf B, Cochet C. Les polyoxométallates : des inhibiteurs inorganiques de la protéine kinase CK2. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 1012-14.
10. Michiels S, Hill C. Défis statistiques posés par les biopuces : autant d'espoir que de faux positifs ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 317-9.

partie de la signature et pour lequel des inhibiteurs spécifiques sont actuellement en phase de tests précliniques [8]. Enfin, pour valider cette signature en tant que critère décisionnel d'une chimiothérapie adjuvante dans les sarcomes et en particuliers dans les GIST pour lesquels une thérapie ciblée existe déjà (Glivec®) [9], nous sommes actuellement en train

de conduire un projet européen dont le but est d'évaluer la valeur prédictive de cette signature dans 400 nouveaux sarcomes de différents types histologiques, y compris 100 GIST. ♦

Prediction of the metastatic potential of sarcomas on the basis of a gene expression signature related to genome complexity