

2017  
**ASCO**  
ANNUAL MEETING

Making a Difference in Cancer Care *WITH YOU*



# Actualités en Biopathologie

Pr Janick Selves

# Le cancer colo-rectal

Place de la latéralité

Place des sous-groupes moléculaires

Place de l'ADNtc

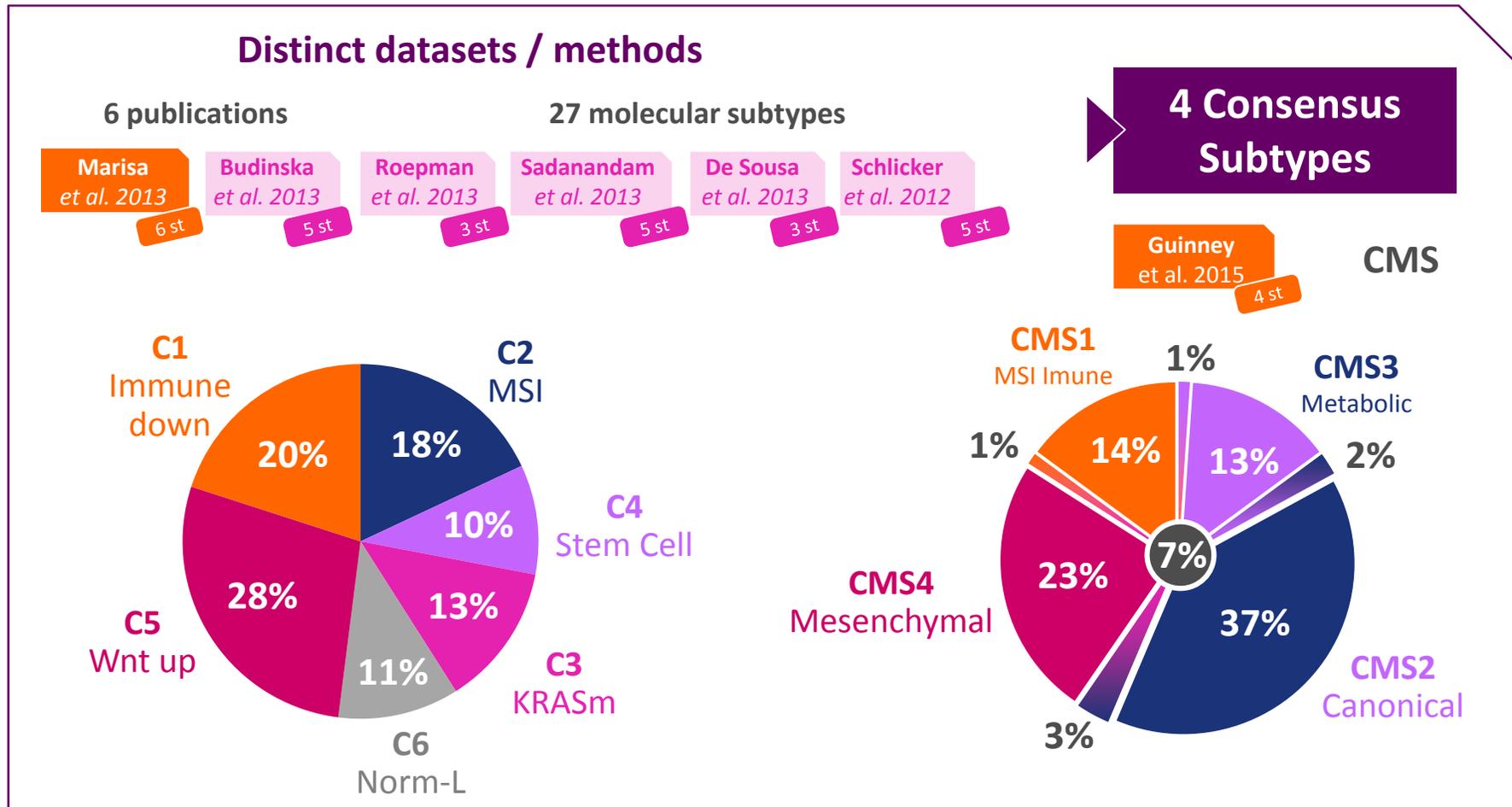
# Rappels : la latéralisation (droite /gauche)

- Topographie de la tumeur primitive et cancers métastatiques :
  - Facteur pronostique: cancer côlon droit métastatique plus mauvais pronostic que les cancer gauche
  - Facteur prédictif de réponse aux anti-EGFR: meilleure réponse aux anti-EGFR pour les cancers gauches métastatiques



# Rappel: Les sous types moléculaires consensuels

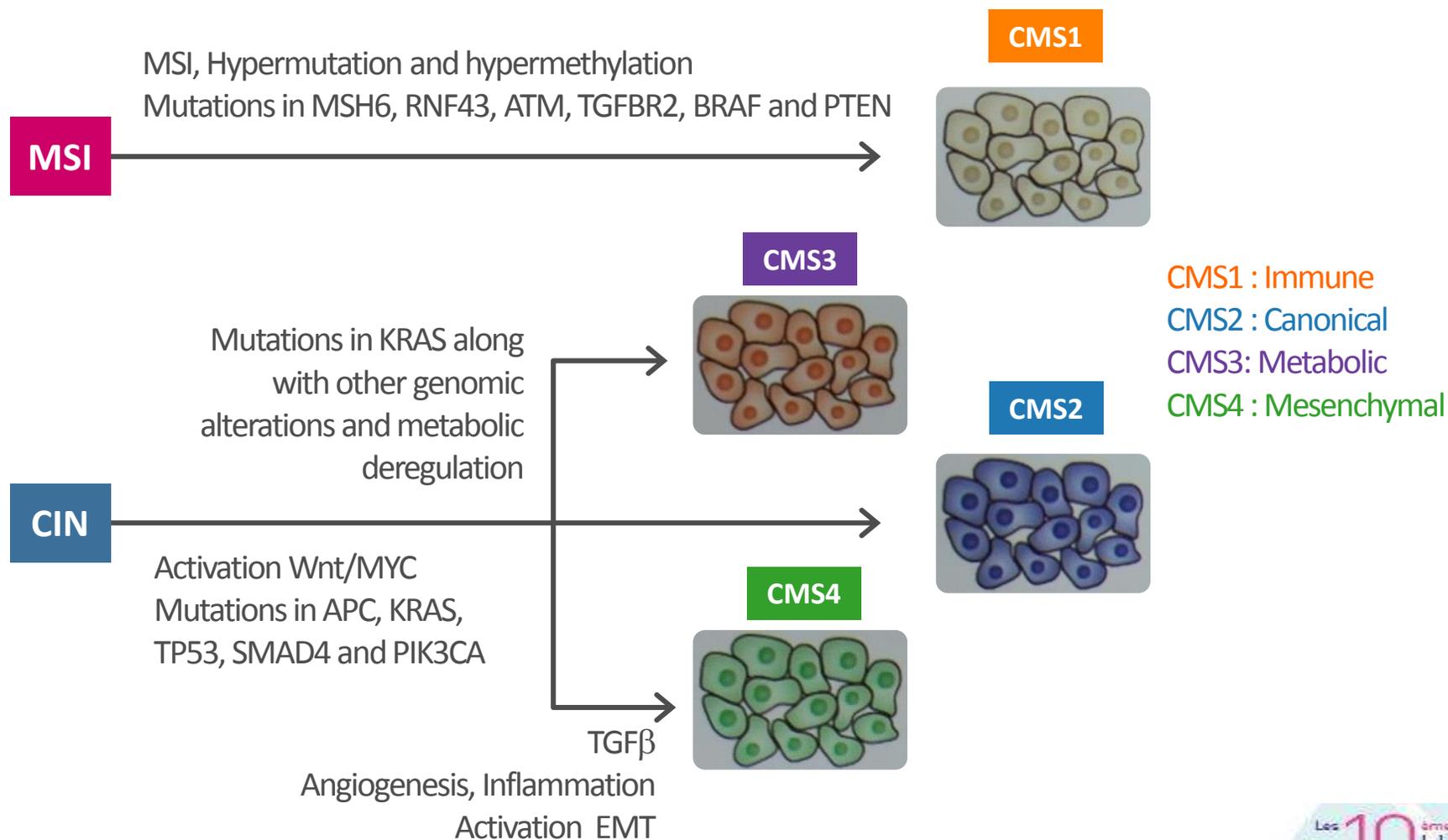
- La classification moléculaire consensuelle, petit rappel...







# Sous-groupes CMS





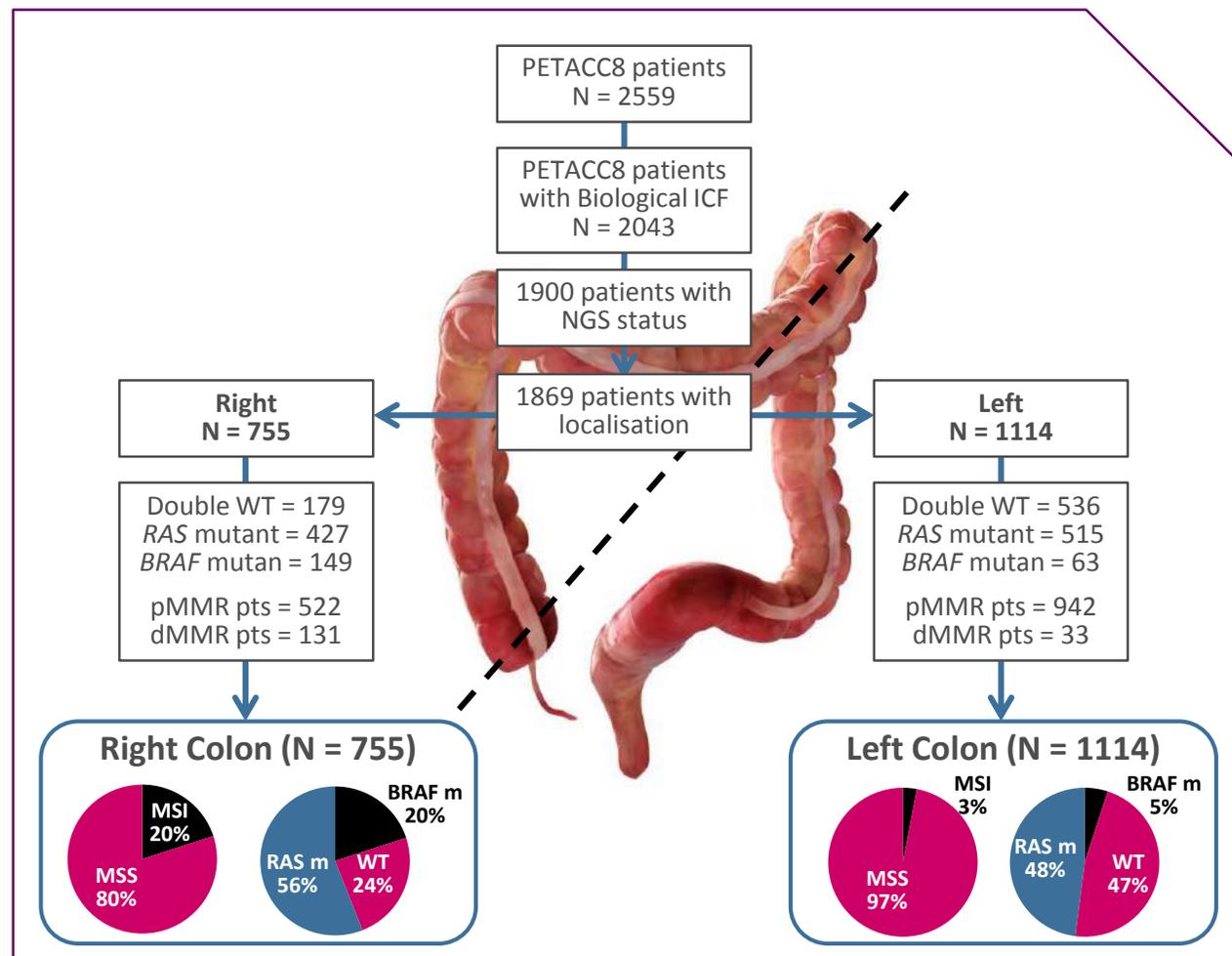
# CANCER COLORECTAL NON METASTATIQUE

---



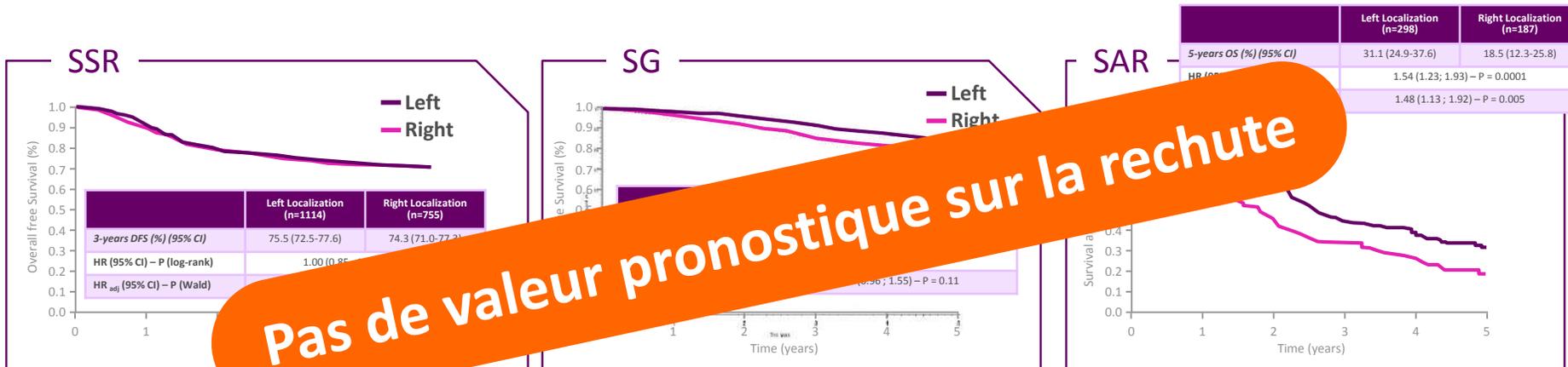
# Localisation de la tumeur primitive (PTL) Qu'en est il pour les CC non métastatiques ?

- Analyse de la population PETACC8 (n=1860)
- Analyse pronostique et prédictive
- En intégrant les données moléculaires
  - MSI
  - BRAF
  - RAS

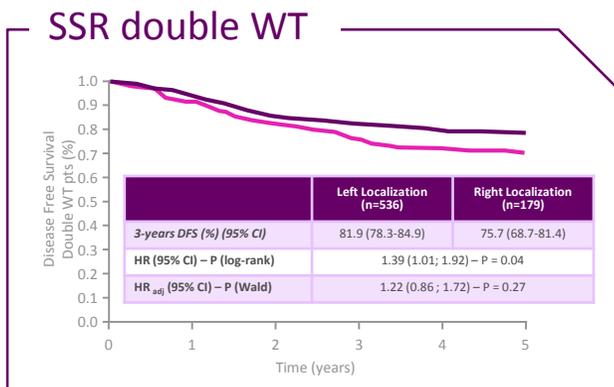
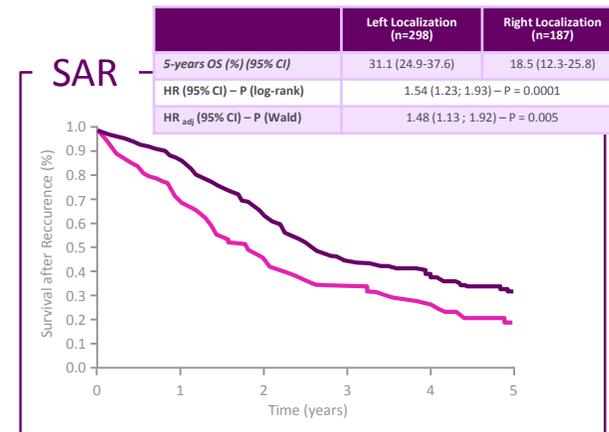
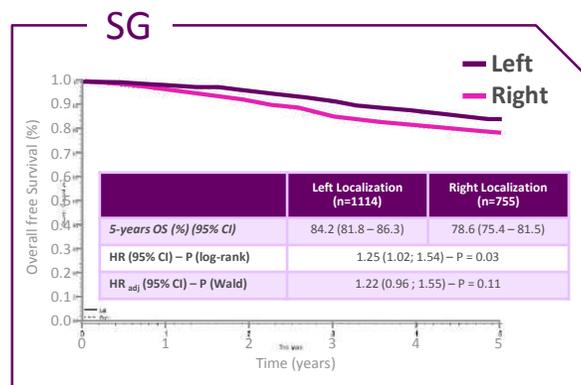
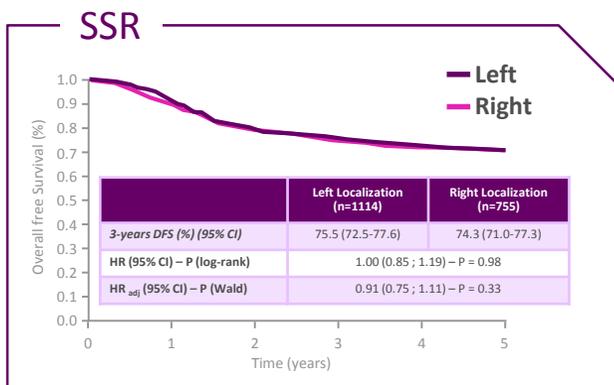




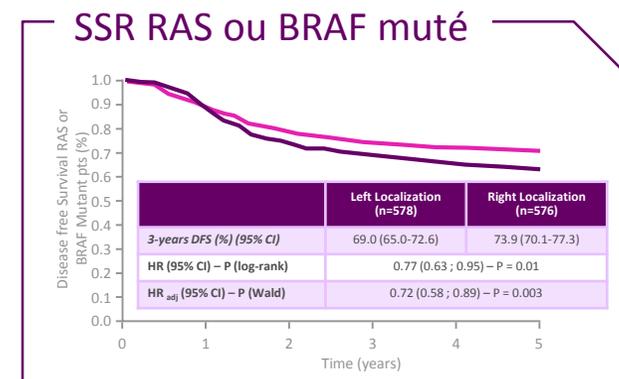
# Localisation de la tumeur primitive Qu'en est il pour les stade III ?



# Localisation de la tumeur primitive Qu'en est il pour les stade III ?



▶ Droite > Gauche  
◀ Gauche > Droite



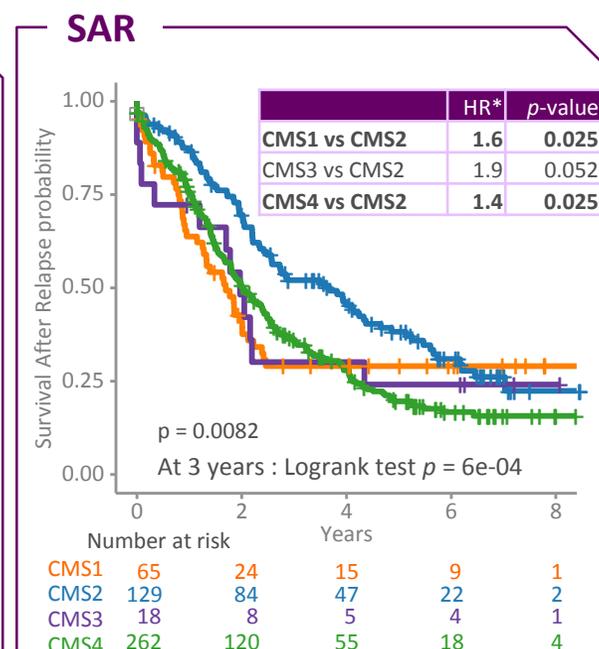
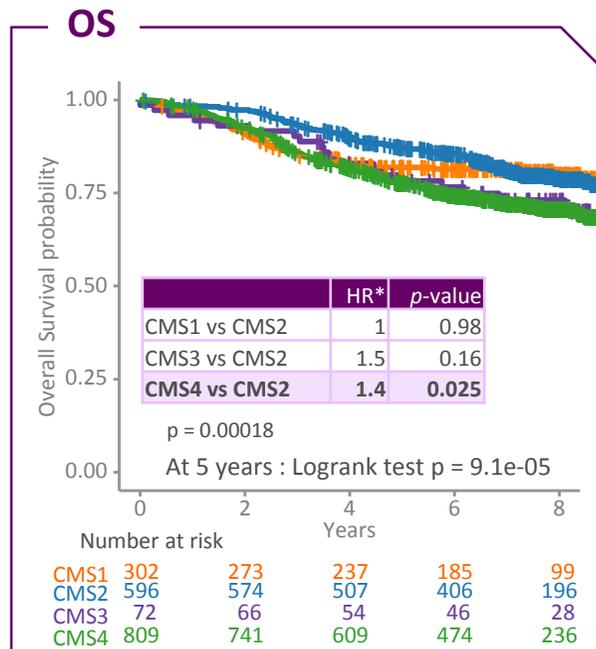
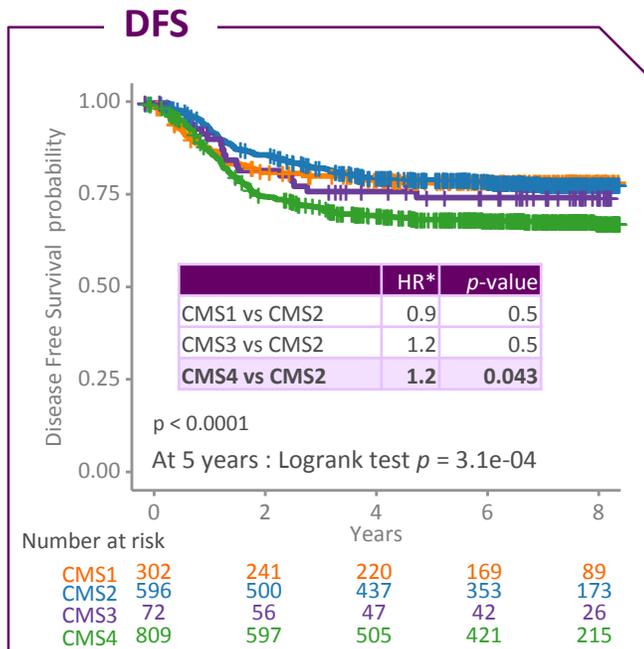
- Une valeur pronostique des tumeurs coliques droites dépendante du statut RAS/BRAF
- Pas d'efficacité du cetux à Gauche contrairement aux stades IV



# Sous types moléculaires consensuels Non métastatique (PETACC 8)

- Valeur pronostique

— CMS1 — CMS2 — CMS3 — CMS4



\* Adjusted on age, gender, T, N , differentiation, bowel perforation or obstruction, tumor location, performance status, treatment arm

p-value = Wald test p-value

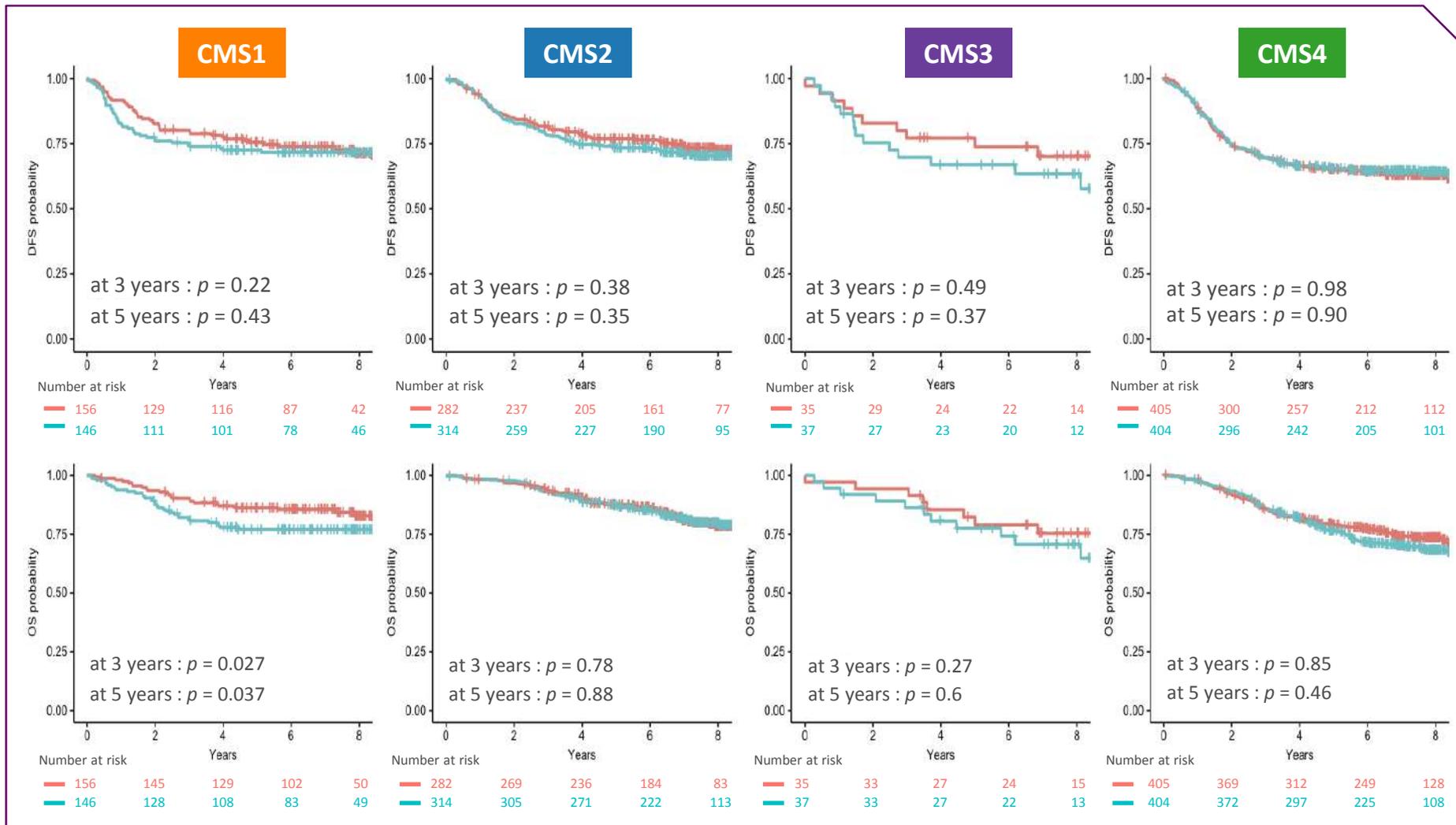


# Sous types moléculaires consensuels Non métastatique (PETACC8)

## ● Valeurs prédictives

— Folfox

— Folfox + Cetuximab



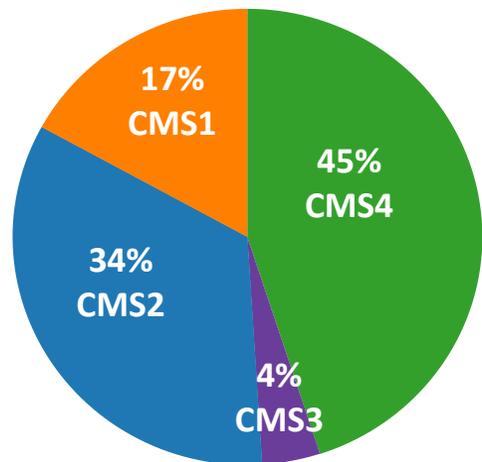
$p$  : Logrank test  $p$ -value

P. Laurent-Puig, et al., ASCO® 2017, abs 3509

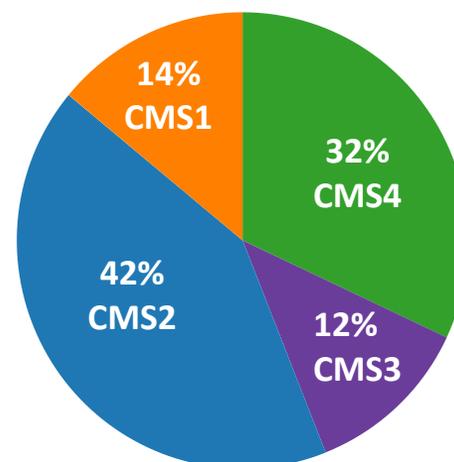


# Sous types moléculaires consensuels Non métastatique

Observés



Attendus (Stade III)



Average from  
TCGA and  
Marisa et al.

- Plus de CMS4 qu'attendu
- Le mauvais pronostic des CMS 4 est confirmé dans cette vaste série prospective
- Il pourrait exister un effet délétère en situation adjuvante du cetuximab chez les patients CMS1



## Localisation de la tumeur primitive

### Qu'en est il pour les CC non métastatiques ?

- Analyse de la population NSABP C07 (5FU vs FLOX stades II et III)
- 1603 pts analysés en fonction du CMS

- Expression différentes des CMS pour les tumeurs G/D
- Sauf pour CMS4 (mésenchymateux)

CMS	Droit (%)	Gauche (%)
1	32.6	15.3
2	16.6	44.1
3	11	5.1
4	28	26

- Pas d'effet pronostique de la localisation sur la DFS
- Pas d'effet prédictif de la localisation sur l'adjonction d'oxaliplatine



## CCR non métastatique

- 1/ La localisation de la tumeur primitive n'a pas d'effet direct sur la survie sans récurrence ( et la survie globale)
- 2/ Les marqueurs moléculaires (RAS /BRAF et CMS) ont un impact sur la survie sans récurrence et la survie globale
  - Mutation RAS /BRAF: mauvais pronostic
  - CMS4: mauvais pronostic, CMS1: bon pronostic



# CANCER COLORECTAL METASTATIQUE

---



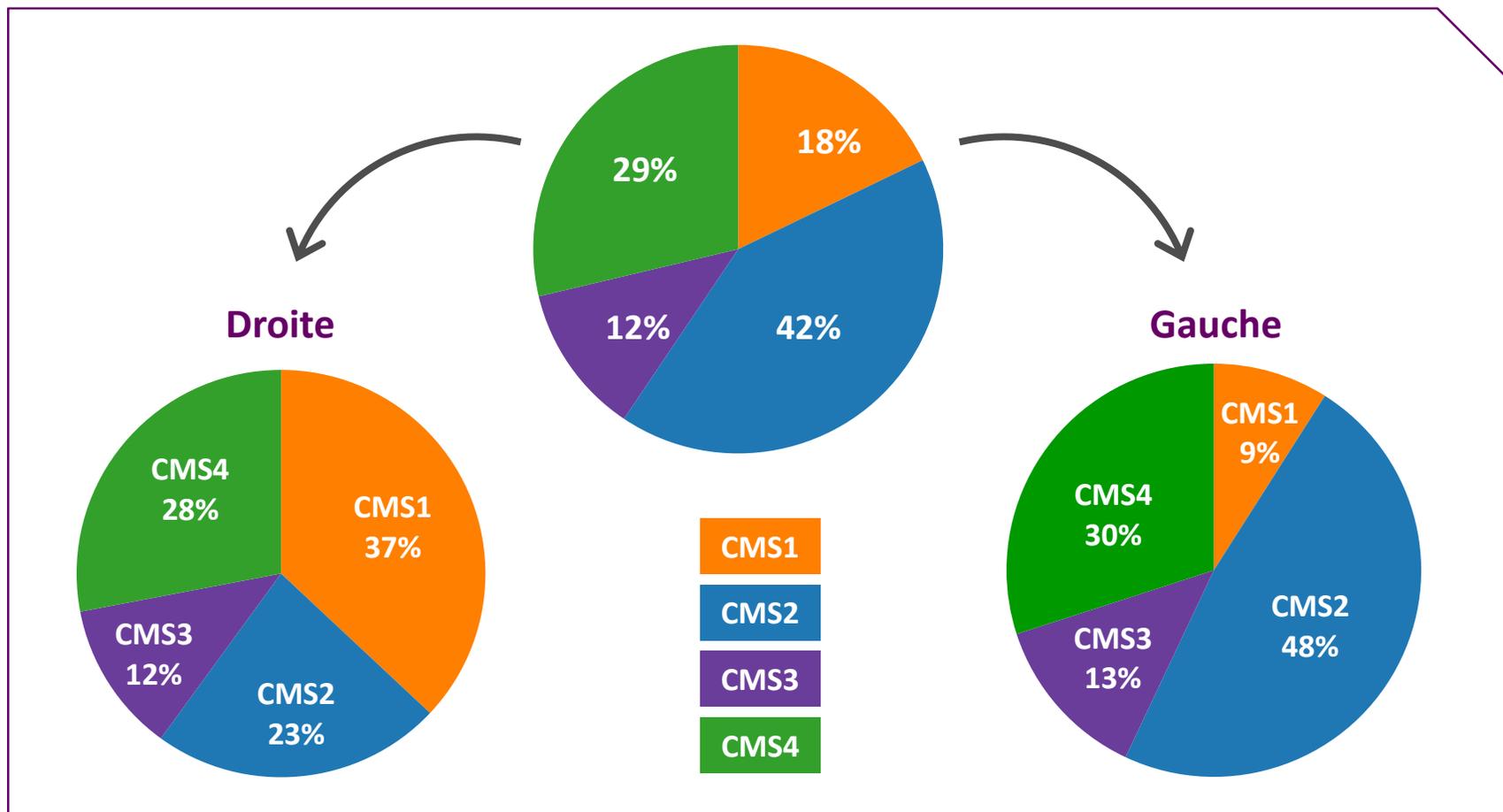
# Facteurs pronostiques moléculaires Dans la CALGB 80405





# Sous types moléculaires consensuels CALGB80405

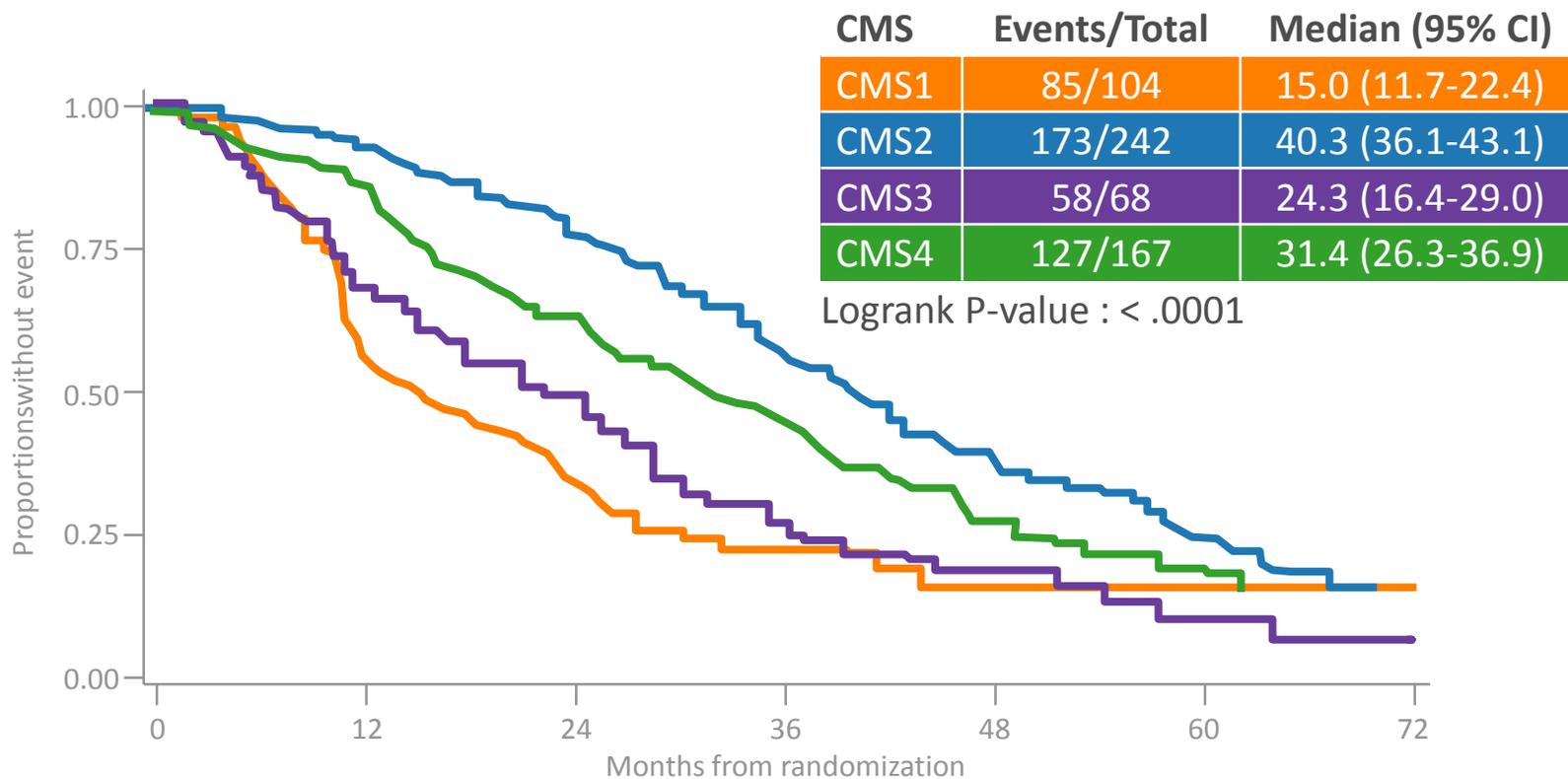
- 581 patients de l'étude américaine analysés pour la classification CMS





# Sous types moléculaires consensuels CALGB80405

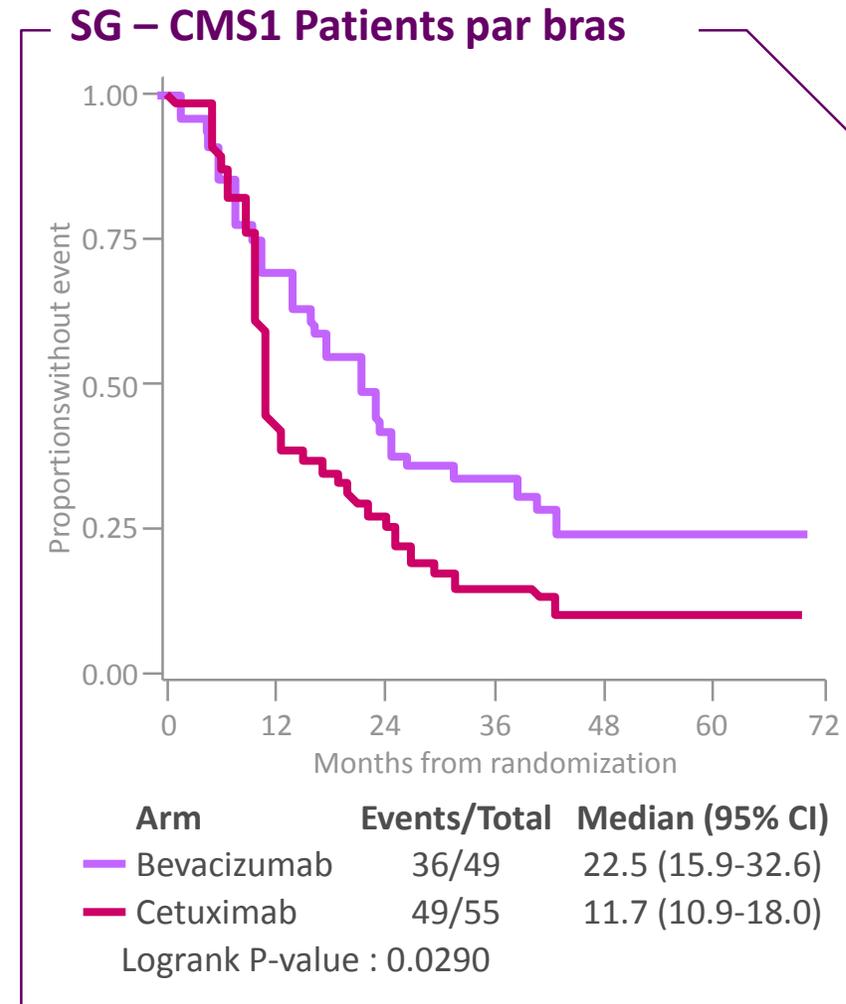
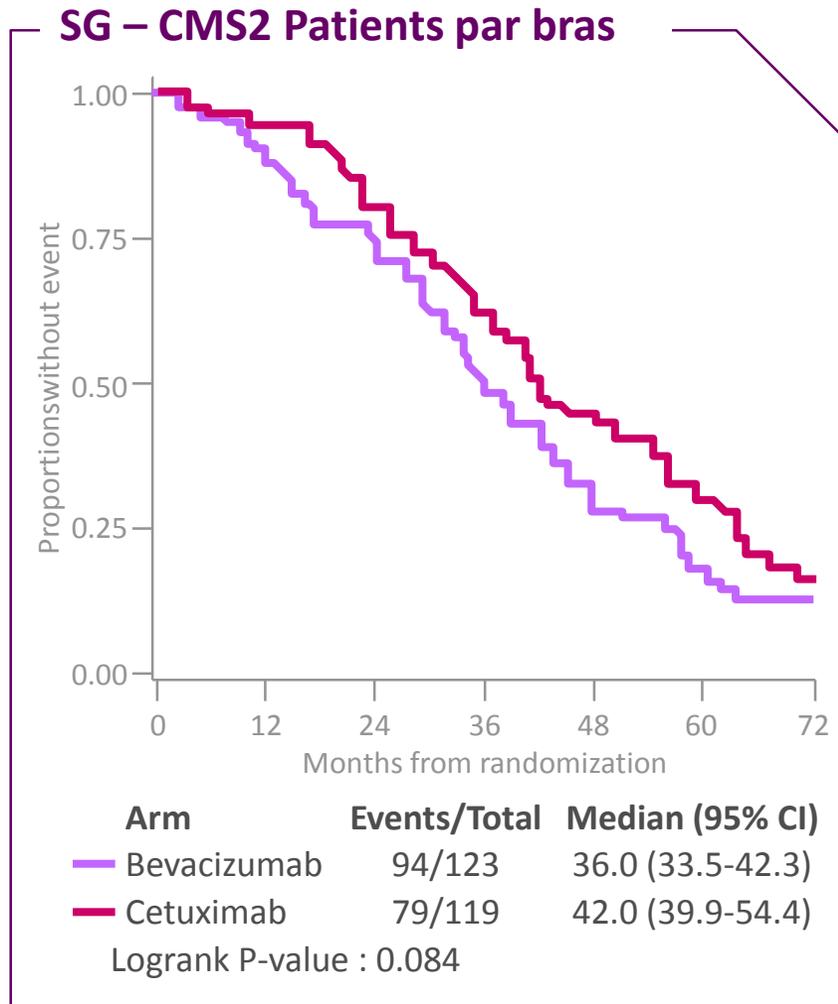
SG – Tous les patients de la classification CMS





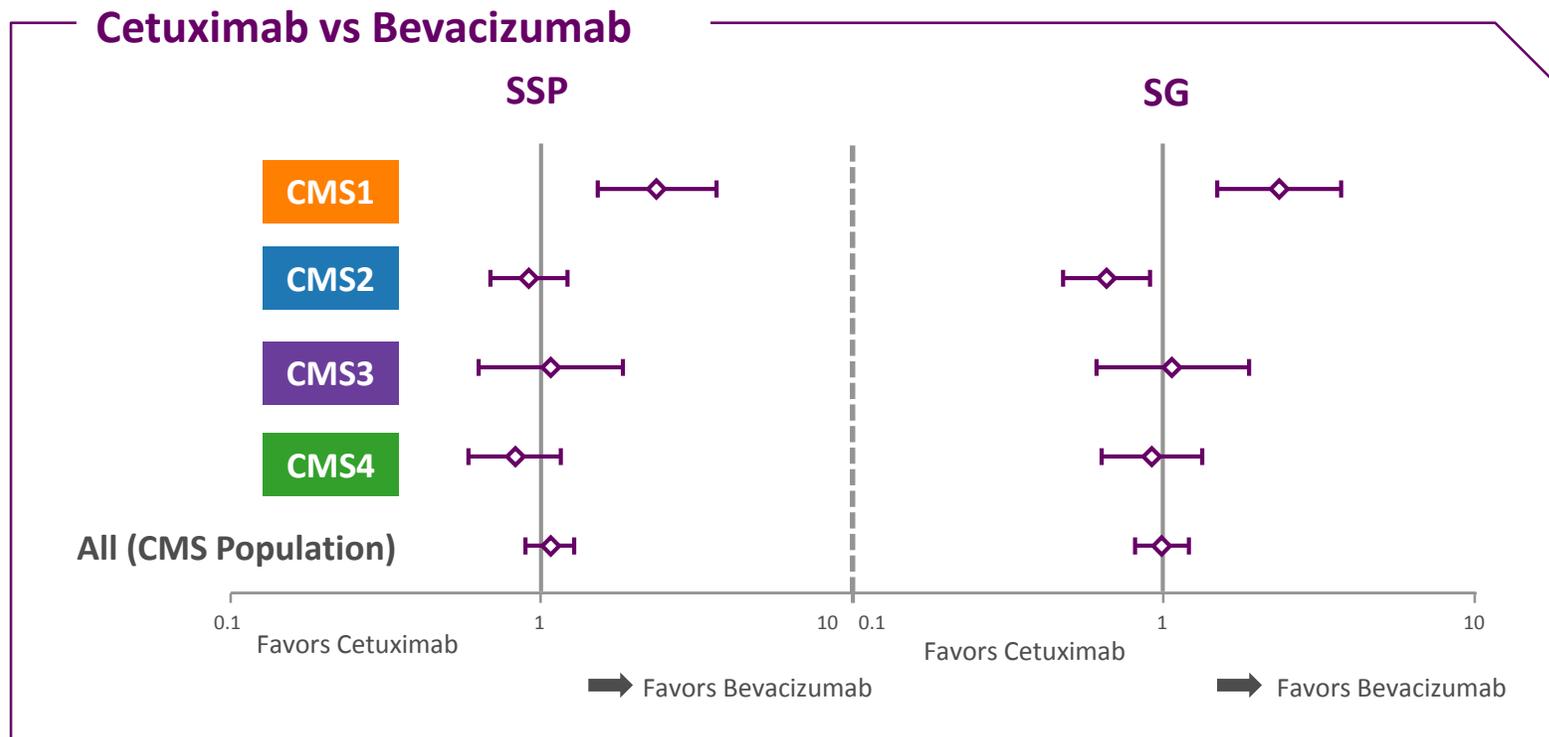
# Sous types moléculaires consensuels

## CALGB80405





# Sous types moléculaires consensus CALGB80405



- CMS pronostique en situation métastatique
- CMS possiblement prédictif mais à confirmer sur d'autres études

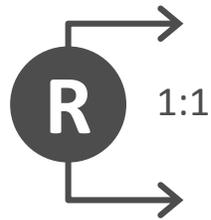


# Sous types moléculaires consensuels

## FIRE.3

### Design FIRE-3

mCRC  
1st-line therapy  
KRAS wild-type  
N=592



#### FOLFIRI + Cetuximab

Cetuximab: 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. 120 min initial dose  
250 mg/m<sup>2</sup> i.v. 60 min q 1w

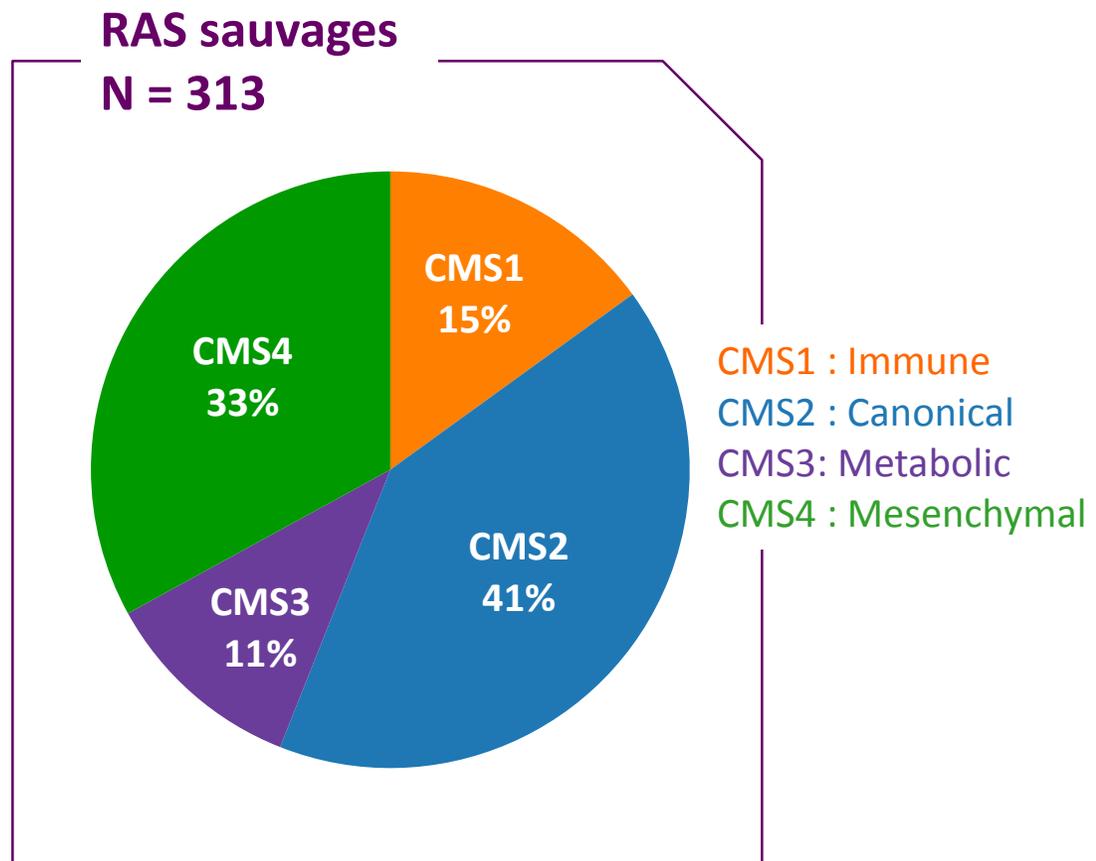
#### FOLFIRI + Bevacizumab

Bevacizumab: 5 mg/kg i.v. 30-90 min q 2w

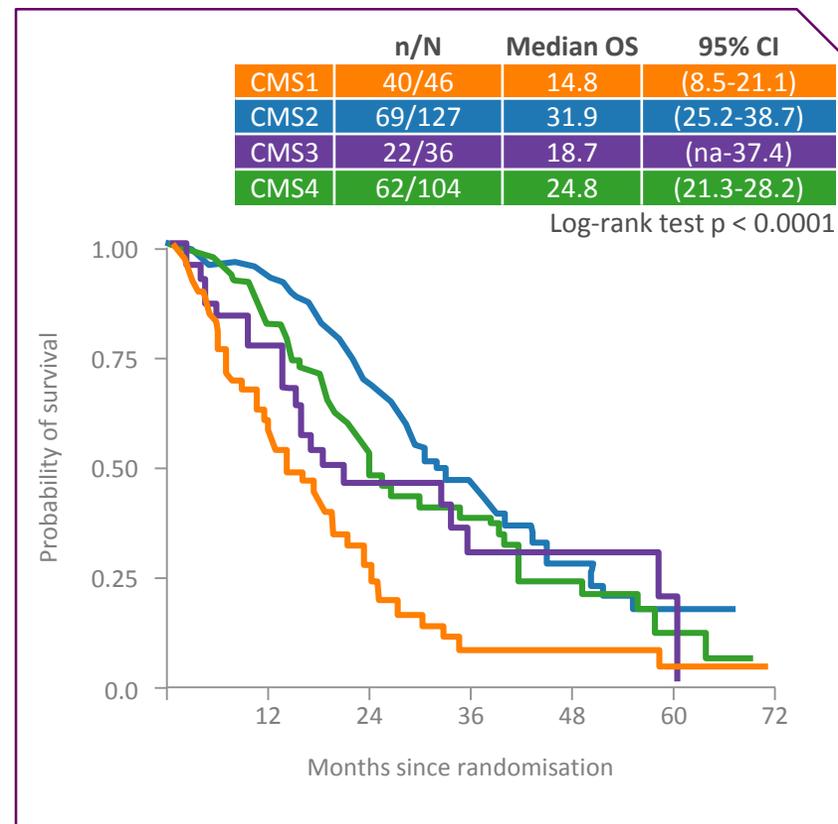
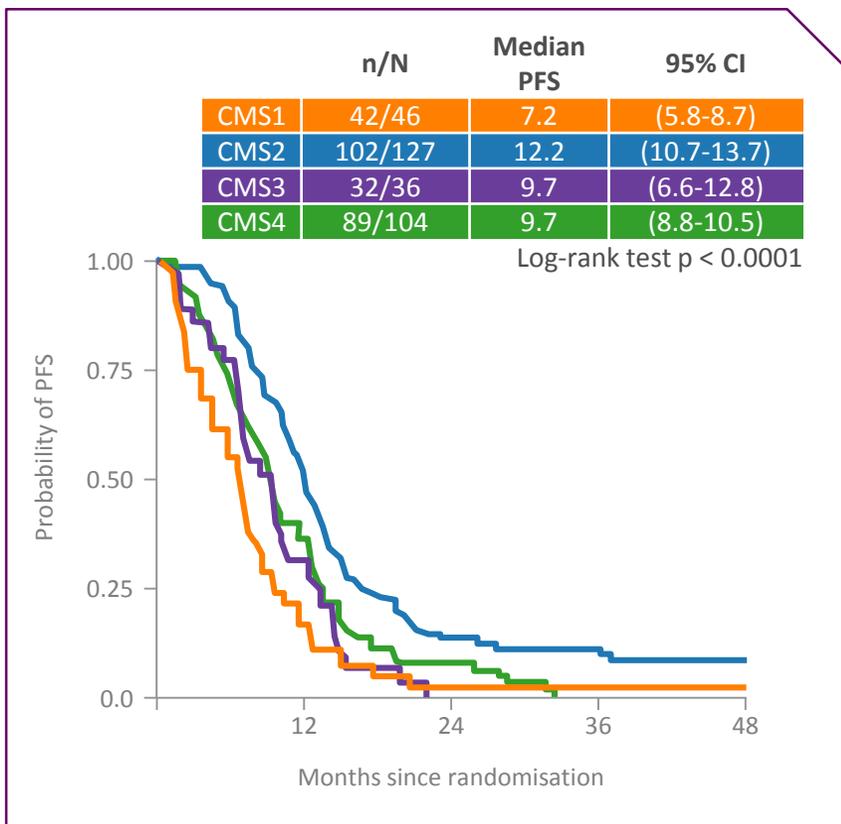
FOLFIRI: 5-FU: 400 mg/m<sup>2</sup> (i.v. bolus);  
folinic acid: 400 mg/m<sup>2</sup>  
Irinotecan: 180mg/m<sup>2</sup>  
5-FU: 2,400 mg/m<sup>2</sup> (i.v. 46h)



# Sous types moléculaires consensuels FIRE.3



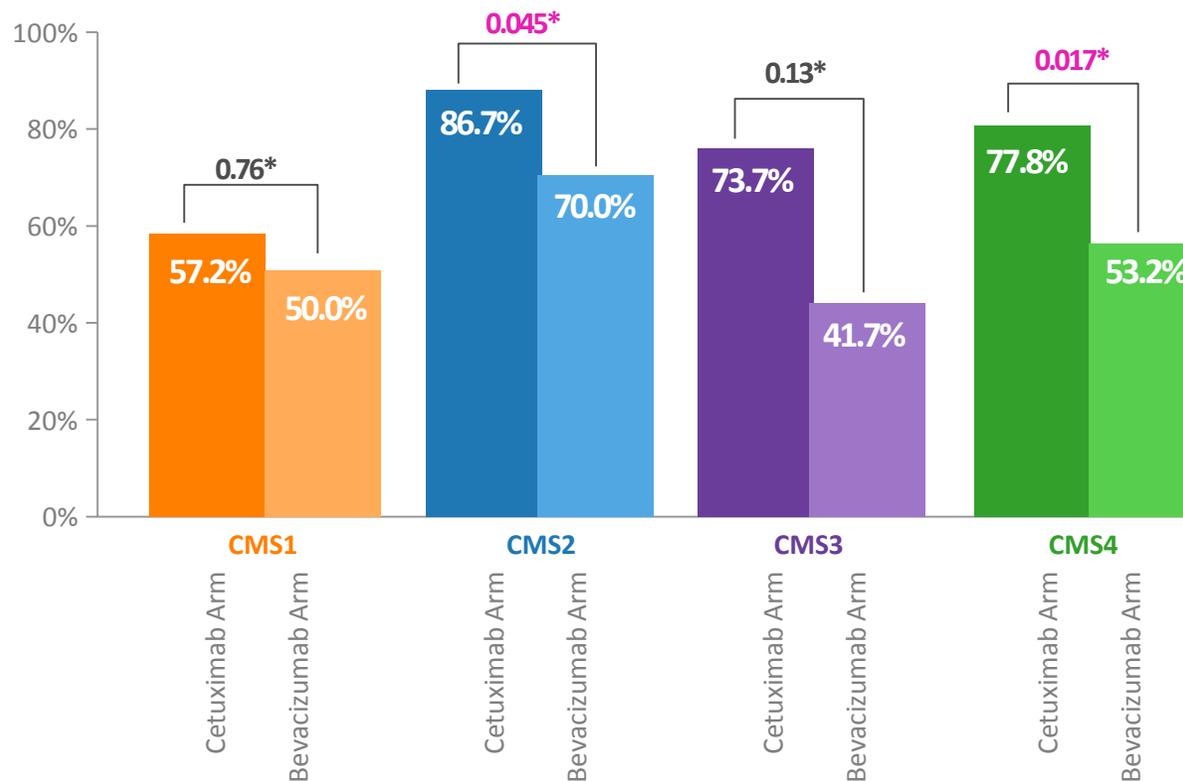
# SSP et SG selon la classification CMS chez les RAS sauvages, dans tous les groupes de traitement





# Sous types moléculaires consensuels FIRE.3

## Réponse tumorale selon CMS chez les RAS sauvages



\* = two-sided Fisher's p

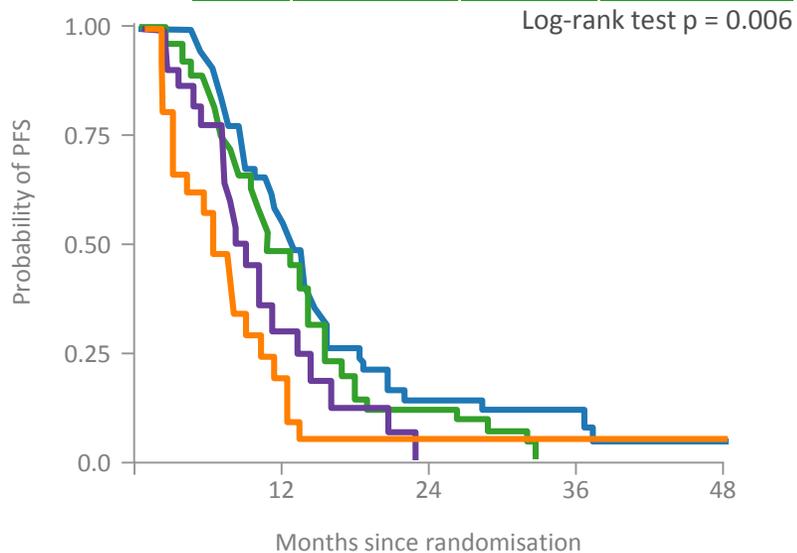


# Sous types moléculaires consensuels FIRE.3

- SSP chez les RAS sauvages

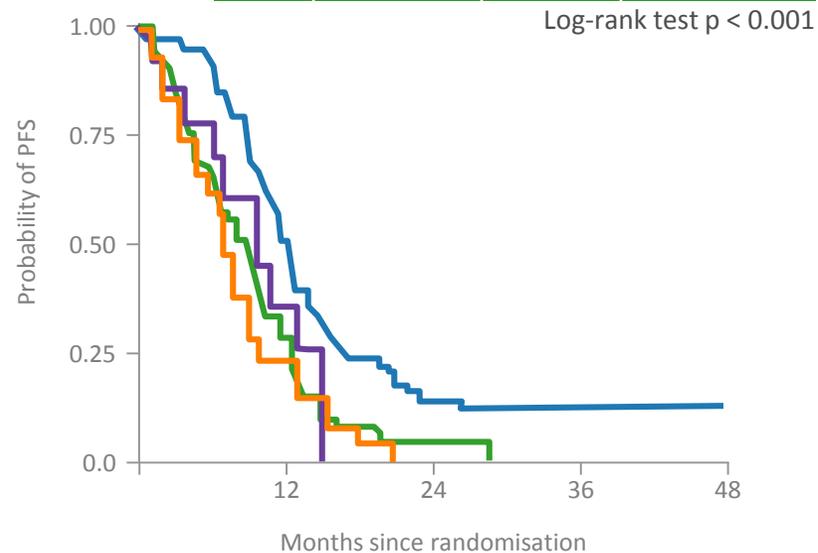
## Bras FOLFIRI Cetuximab

	n/N	Median PFS	95% CI
CMS1	20/23	6.1	(3.0-9.3)
CMS2	43/53	12.3	(9.9-14.7)
CMS3	20/22	7.9	(5.6-10.1)
CMS4	40/51	10.5	(6.9-14.2)



## Bras FOLFIRI Bevacizumab

	n/N	Median PFS	95% CI
CMS1	22/23	7.4	(5.7-9.1)
CMS2	59/74	11.8	(10.5-13.2)
CMS3	12/14	10.0	(5.4-14.5)
CMS4	49/53	9.0	(6.4-11.8)



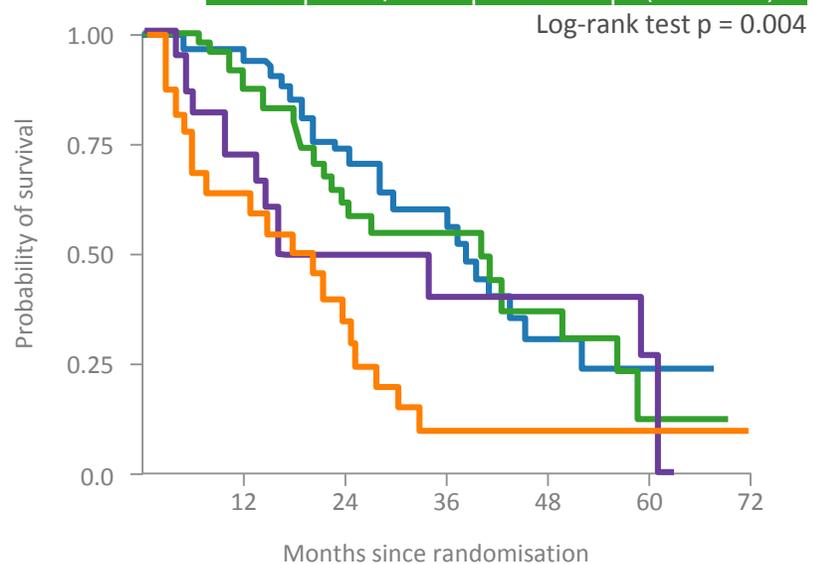


# Sous types moléculaires consensuels FIRE.3

- SG chez les RAS sauvages

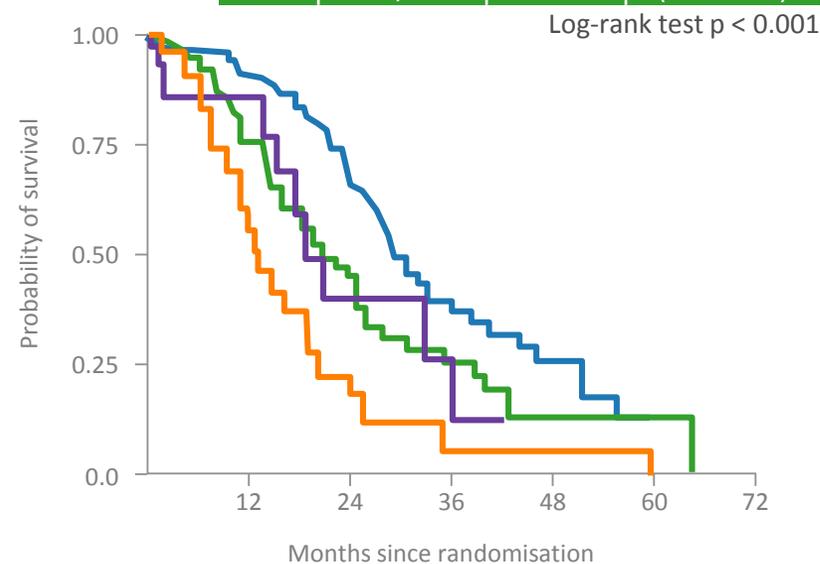
## Bras FOLFIRI Cetuximab

	n/N	Median PFS	95% CI
CMS1	19/23	17.9	(7.1-28.7)
CMS2	24/53	38.3	(33.9-42.8)
CMS3	13/22	16.6	(na-42.3)
CMS4	24/51	40.1	(20.3-59.9)



## Bras FOLFIRI Bevacizumab

	n/N	Median PFS	95% CI
CMS1	21/23	13.1	(8.5-17.6)
CMS2	45/74	29.1	(25.0-33.3)
CMS3	9/14	18.6	(13.0-24.3)
CMS4	38/53	21.1	(14.8-27.3)





# Sous types moléculaires consensuels

## FIRE.3

- Confirmation de la forte valeur pronostique de la classification CMS
- En matière de taux de réponse , avantage à FOLFIRI-cetuximab quelque soit le sous-groupe CMS
- Le gain en survie globale obtenu par FOLFIRI-cetuximab semble provenir surtout du sous-groupe CSM 4 et à un moindre degré du sous-groupe CMS 2

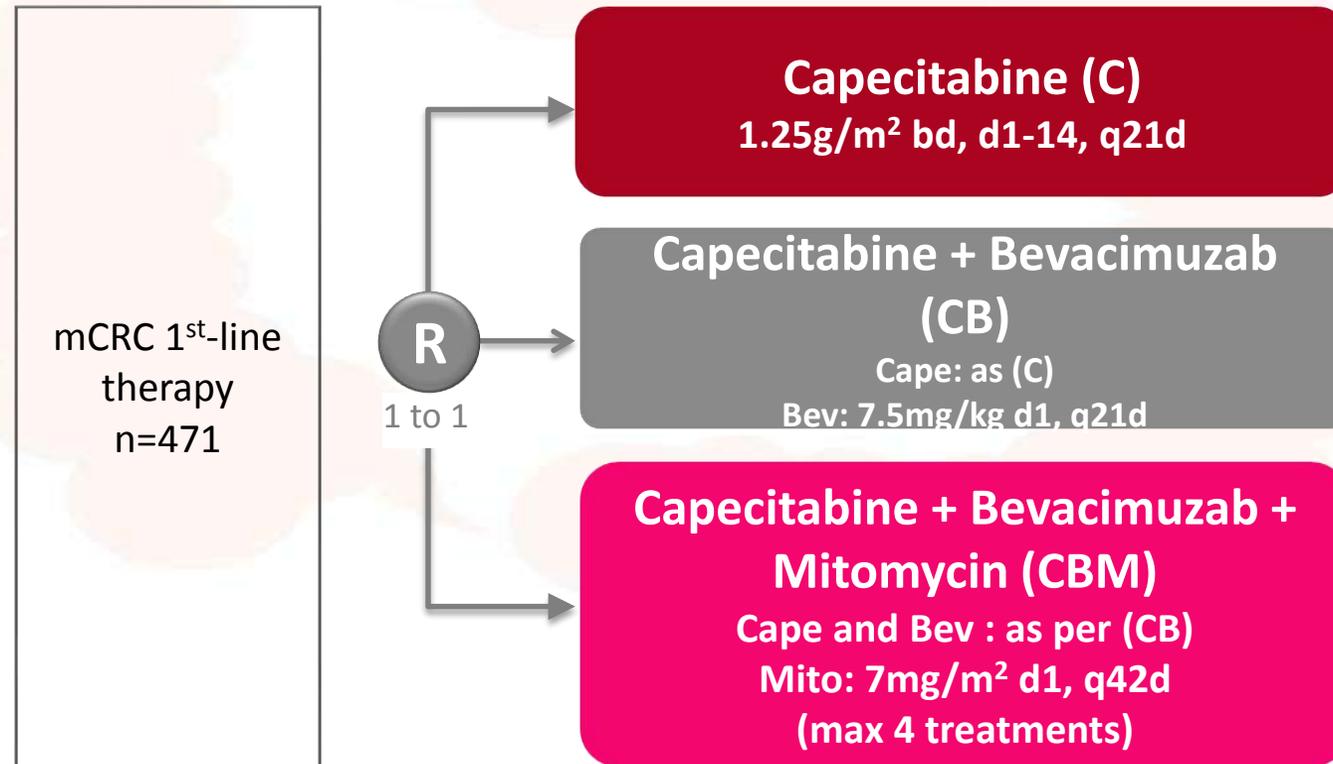
# AGITG MAX ANALYSE RETROSPECTIVE SELON LA CMS

*J Mooi – Abs 479*



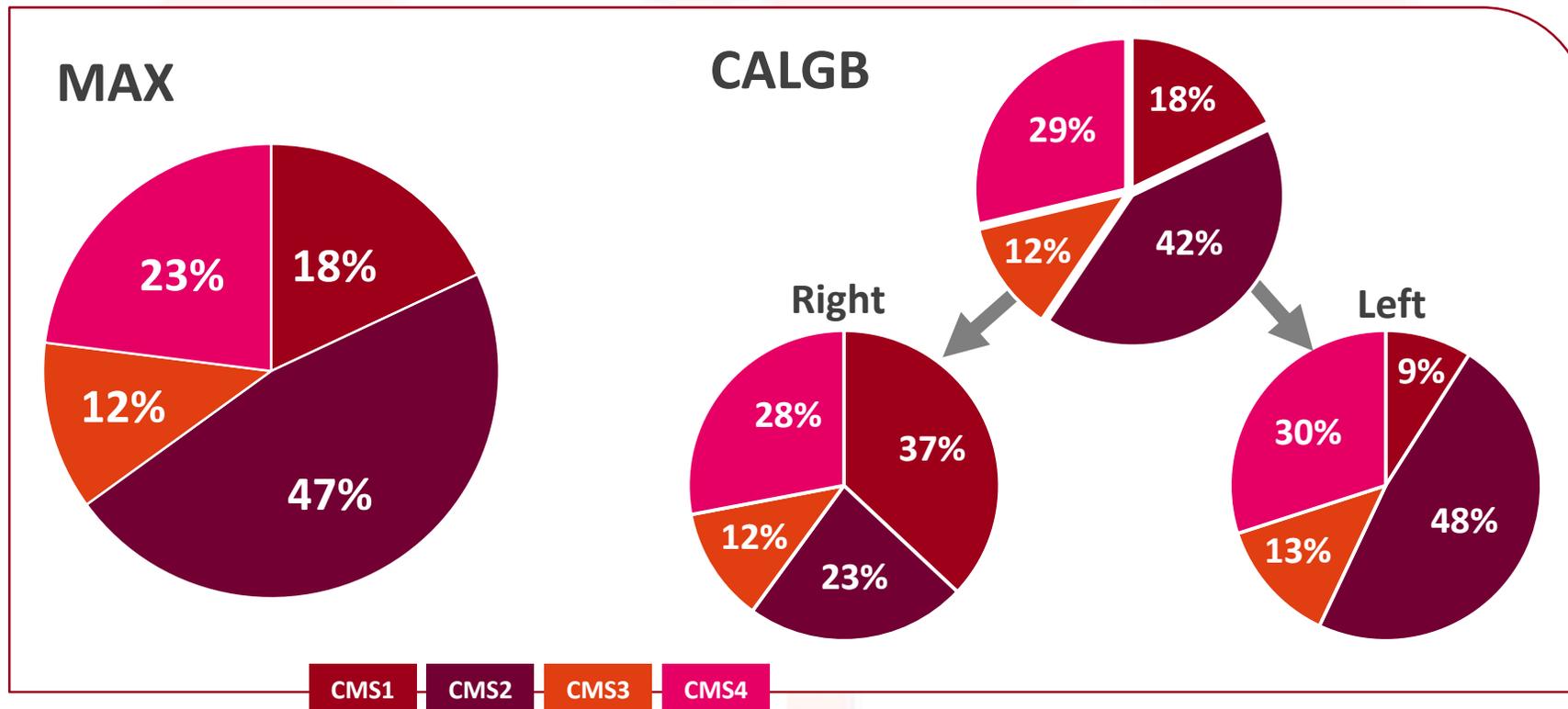
# AGITG MAX : RAPPEL

Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the australasian gastrointestinal trial group randomized, phase III MAX study

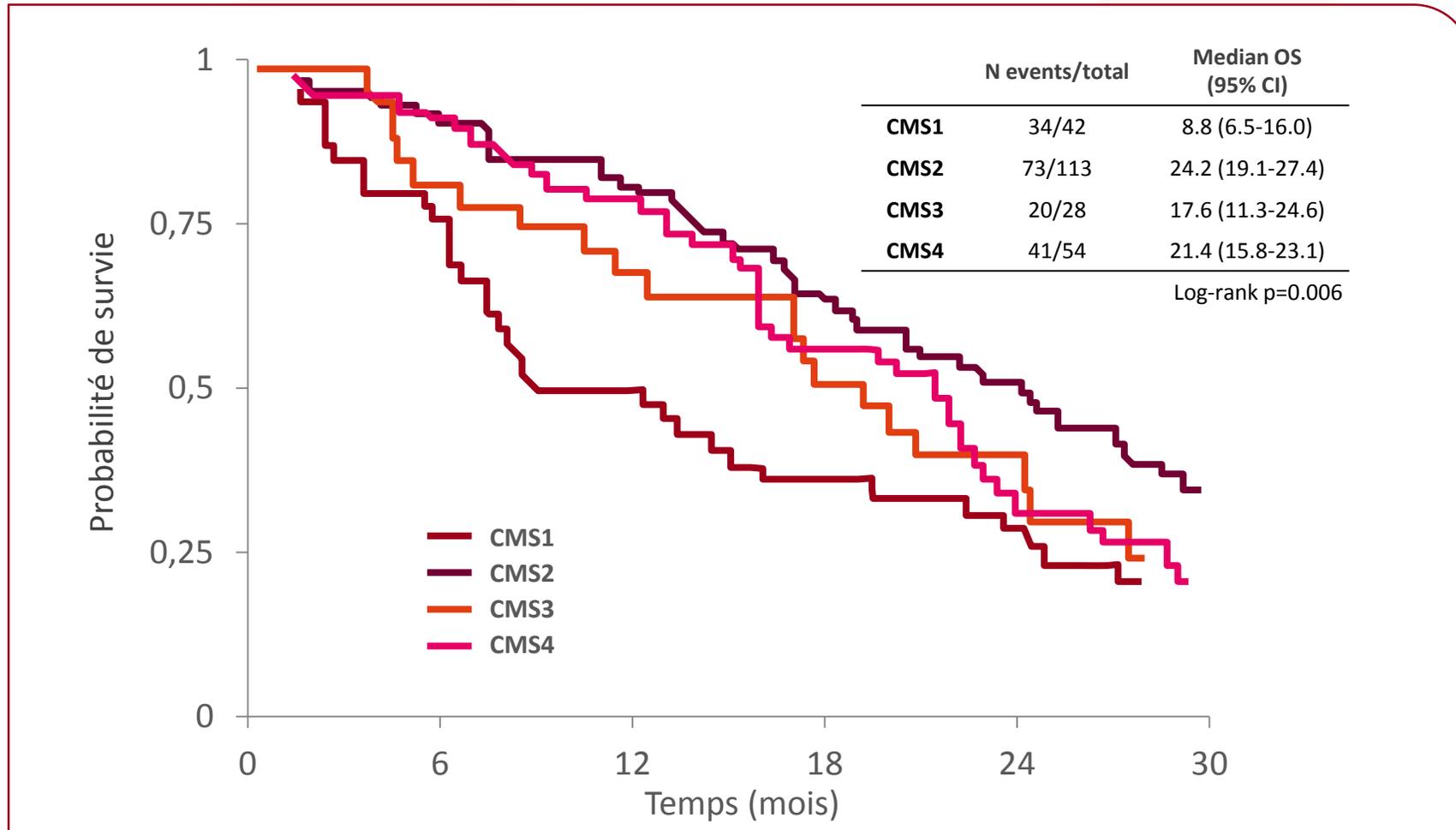


# AGITG MAX : Analyse selon CMS

- 237 blocs disponibles (50%) sur les 471 patients inclus
- Données épidémiologiques classiques:
  - CMS 2 le plus fréquent 47 % et surtout à gauche (58% des G)
  - CMS 1 plus fréquent à droite (35% des D)

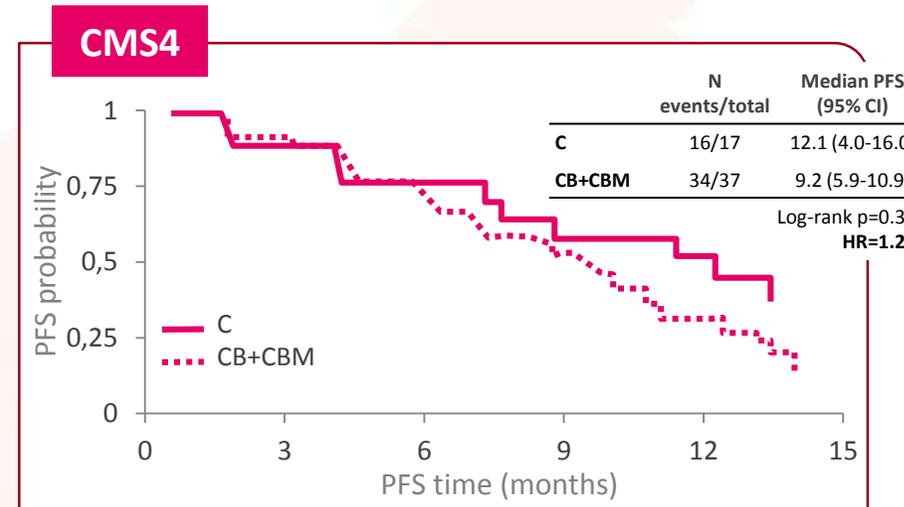
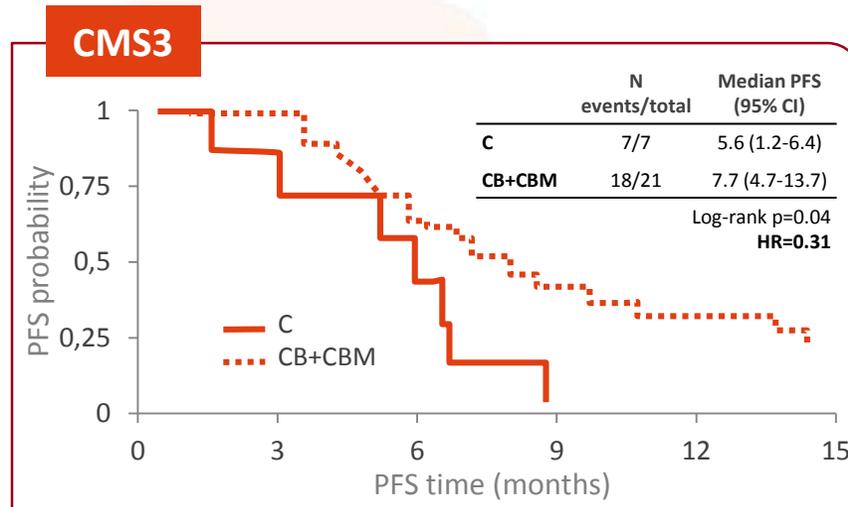
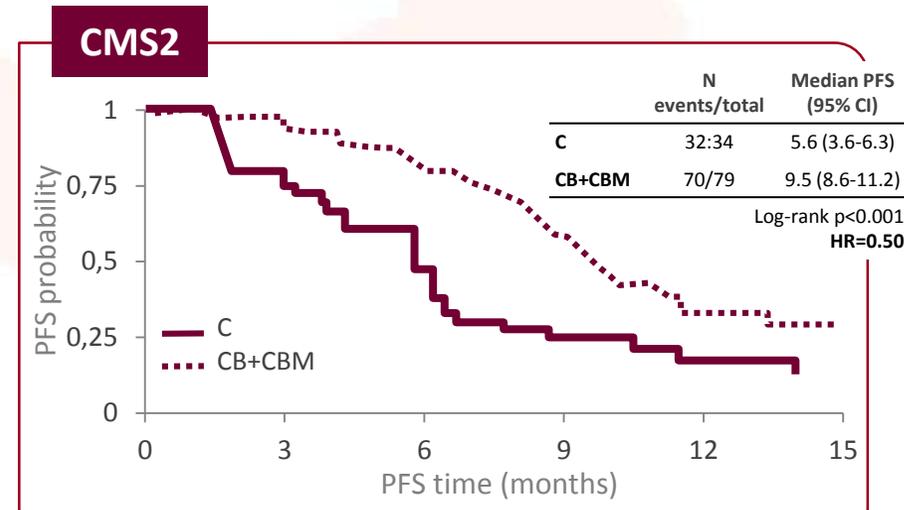
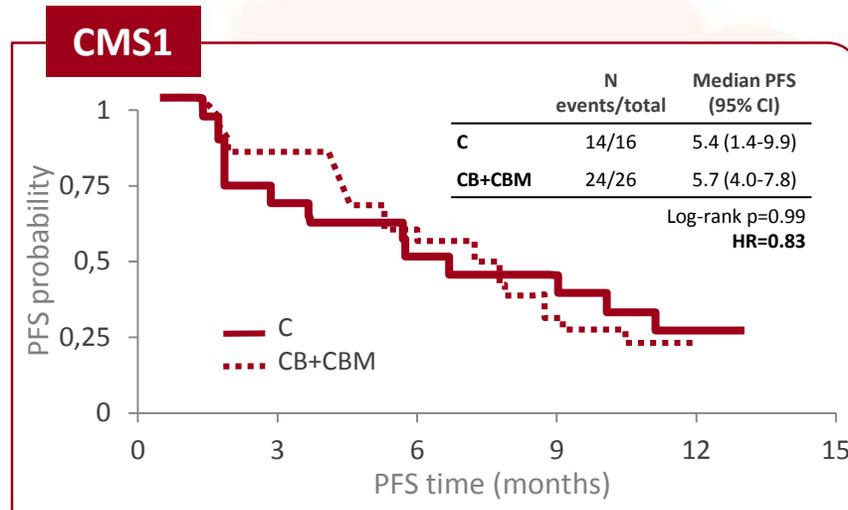


# AGITG MAX : CMS effet pronostique (idem CALGB )



# AGITG MAX : CMS effet prédictif/bevacizumab

Effet prédictif pour CMS 2 (+++) et 3 persistants en analyse multivariée et selon RAS





## Classification moléculaire et CCR

- Impact pronostique en situation adjuvante
- Impact pronostique en situation métastatique ( CALGB, FIRE3 et MAX):
  - CMS1 le plus mauvais pronostic
  - CMS2 le meilleur pronostic
- Impact prédictif de sensibilité au cetuximab (CMS2 /CMS4) en situation métastatique
- Impact prédictif de sensibilité au bevacizumab en situation métastatique: résultat discordants
  - CMS1 dans étude CALGB
  - CMS2 (et CMS3) dans étude MAX
- Attendre les essais de stratégie avant utilisation en pratique courante



# ADN tumoral circulante



## CCRm

# ctDNA pour déterminer RAS : l'étude RASANC

---

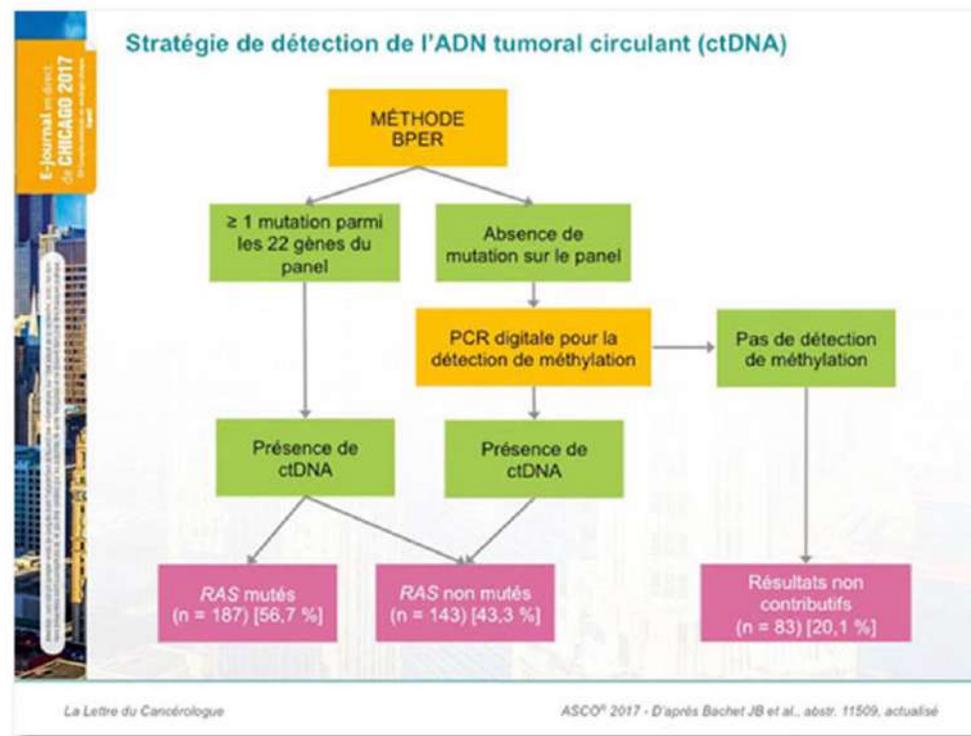
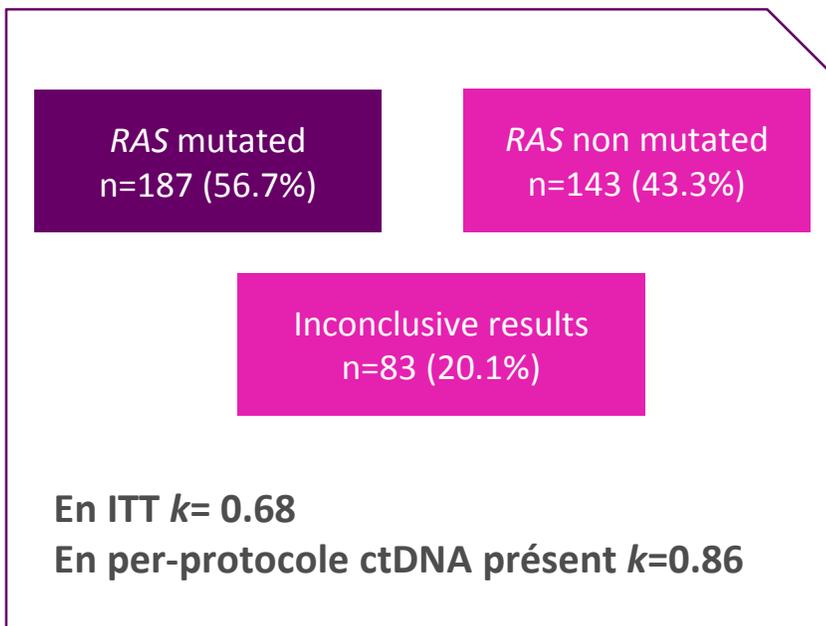
- Etude AGEO nationale prospective
  - 425 patients atteints de CCRm
  - 14 centres Français
  - En 18 mois
- Objectifs
  - Obtenir un coef. de concordance kappa minimal de 0.7. entre les résultats RAS des plateformes INCA (routine) et les résultats apportés par le ctDNA
- Méthodes
  - Patients CCRm non prétraités
  - Sang (tubes streck) extraction ADN puis Analyse ctDNA par méthode BPER



# CCRM

## ctDNA pour déterminer RAS : l'étude RASANC

- Mutation RAS en fonction de la méthode





### Concordance pour les patients ayant un ADN tumoral circulant détectable (n = 330 – 79,9 %)

		Statut plasmatique RAS		
		Non	Oui	Total
Statut Tumoral tissulaire RAS	Non	128 (38,8 %)	8 (2,4 %)	136 (41,2 %)
	Oui	15 (4,6 %)	179 (54,2 %)	194 (58,8 %)
	Total	143 (43,3 %)	187 (56,7 %)	330 (100 %)

Coefficient Kappa (IC<sub>95</sub>) 0,86 (0,80-0,91)

Fiabilité, % (IC<sub>95</sub>) 93,0 (89,7-95,5)

Sensibilité, % (IC<sub>95</sub>) 92,3 (87,6-95,6)

Spécificité, % (IC<sub>95</sub>) 94,1 (88,7-97,4)

Valeur prédictive positive (IC<sub>95</sub>) 95,7 (91,9-97,8)

Valeur prédictive négative (IC<sub>95</sub>) 89,5 (84,0-93,3)

- 2,4% avec mutation RAS dans plasma mais pas dans tumeur : hétérogénéité tumorale
- 4,6 % des cas avec mutation RAS dans la tumeur mais pas dans le plasma

# CCRm

## ctDNA pour déterminer RAS : l'étude RASANC

Patients characteristics	n	Kappa Coefficient % (IC 95%)	Accuracy % (IC 95%)
Liver metastases	294	0.84 (0.78-0.90)	92.2 (88.5-95.0)
Liver metastases and primary tumor not resected	166	0.84 (0.75-0.92)	92.2 (87.0-95.8)
Liver metastases and primary tumor resected	128	0.84 (0.75-0.94)	92.2 (89.9-98.5)
Synchronous metastases	310	0.75 (0.67-0.82)	87.4 (83.2-90.9)
Metachronous metastases	103	0.46 (0.31-0.61)	72.8 (63.2-81.1)
Peritoneal carcinomatosis without liver metastases	59	0.26 (0.07-0.46)	62.7 (49.2-75.0)

- Première série prospective conséquente
- ctDNA très performant en cas de métastases hépatiques synchrones
- ctDNA peu performant en cas de carcinose et métastases métachrones
- 20% de patients sans ctDNA



# ADN tumoral circulant et K rectal un nouveau marqueur pronostique ?

---

- Etude prospective multicentrique australienne
- K rectal avec indication ARCC puis chir (T3-4 et/ou N+)
  - Prélèvements pour ctDNA avant/après ARCC et après CHIR
  - 200 patients dont 159 analysés (prélevés avant et après tt)
  - 102 (64%) CT adjuvante
  - Suivi 24 mois, 14.5% de rechute
- Taux de ctDNA + : 77% avant ARCC, 8% après, 12% après CHIR.
- Pas de corrélation entre ctDNA+ pré ARCC et rechute
- **Très bonne corrélation ctDNA+ postop et rechute même si ypRC ou ypN+**



# ADN tumoral circulant et MH opérées un marqueur pronostique fort ?

---

- Expérience monocentrique du MD Anderson
  - Patients opérés MH à visée curative
  - Prélèvements sanguins pré/post-op immédiats
  - Recherche ADN tumoral circulant
- 54 patients opérés avec suivi 34 mois
- ctDNA détecté en préop ds 80% et ds 45% en postop
- Si résection R0/R1 selon ctDNA rechute à 2 ans 0 vs 47% (p=0.002) avec détection rechute plus précoce de 5 mois
  - A valider en série prospective ?
  - Quel impact thérapeutique ?



# ESTOMAC

---

## (NÉO)ADJUVANT

Rosine GUIMBAUD et Astrid LIEVRE



## Estomac adjuvant intérêt pour les MSI ?

---

- Essai CLASSIC (Bang YJ et al. Lancet 2012; 379: 315–21) :
  - Etude de phase III coréenne, **n = 1035**, positive.
  - XELOX post-op vs chir seule après gastrectomie D2
- Estomac MSI :
  - 10 à 20% des cancers gastriques

▶ **Déterminer l'impact pronostique et prédictif de MSI chez les patients inclus dans CLASSIC**

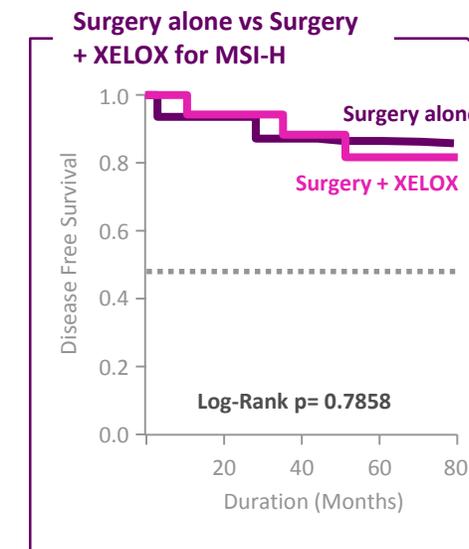
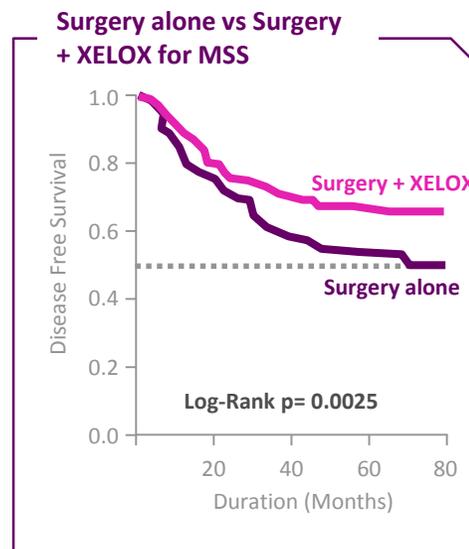
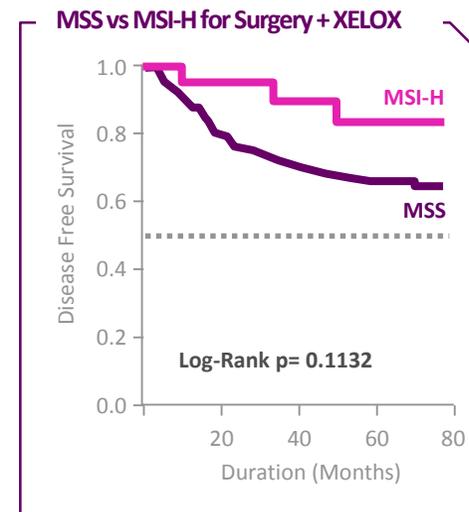
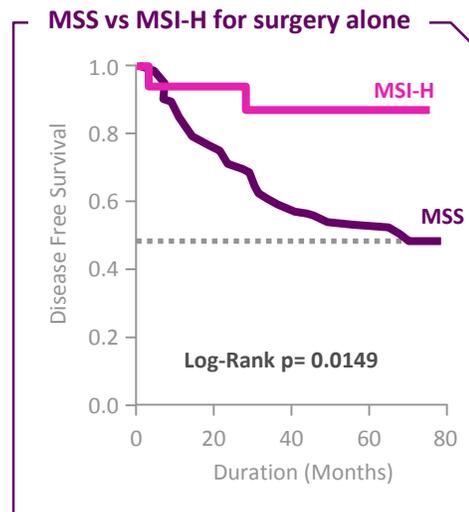
- **Détermination du statut MSI : 592**
- **286 malades du bras contrôle / 306 malades du bras XELOX**
  - **36 (6,1%) MSI-H (autre, type intestinal)**



# Estomac adjuvant Intérêt pour les MSI ?

- **MSI : pronostic favorable**  
HR : 0,634 ;  $p = 0,0008$   
Plus net si chirurgie seule

- **MSI : pas de bénéfice de la chimio adjuvante**  
HR : 1,877 ;  $p = 0,51$





## Estomac adjuvant intérêt pour les MSI ?

---

- Essai CLASSIC (Bang YJ et al. Lancet 2012; 379: 315–21) :
  - Etude de phase III coréenne, **n = 1035**, positive.
  - XELOX post-op vs chir seule après gastrectomie D2
- Estomac MSI :
  - 10 à 20% des cancers gastriques

▶ **Déterminer l'impact pronostique et prédictif de MSI chez les patients inclus dans CLASSIC**

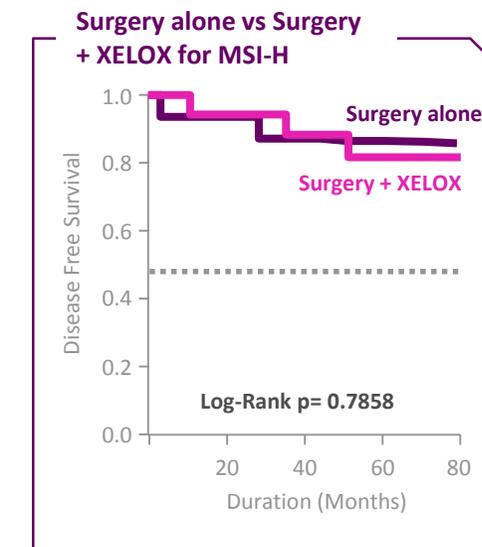
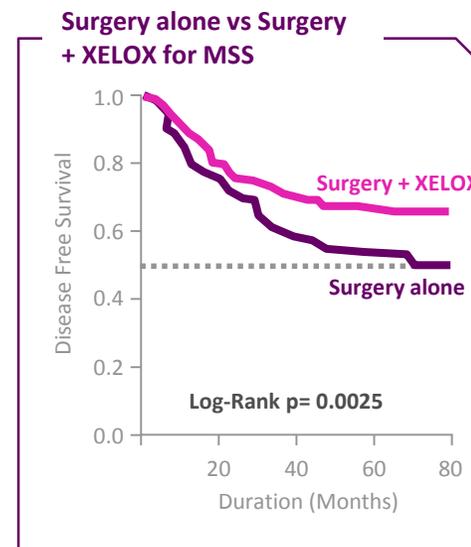
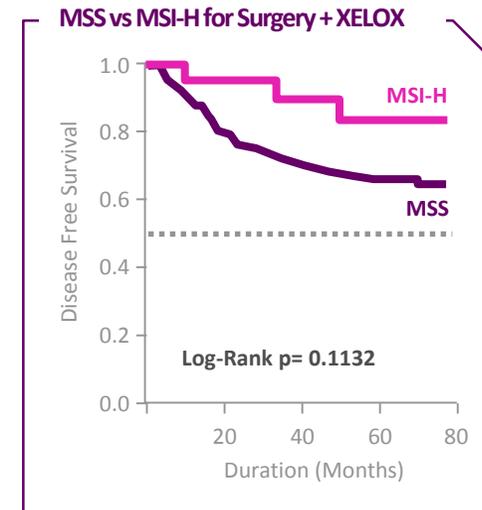
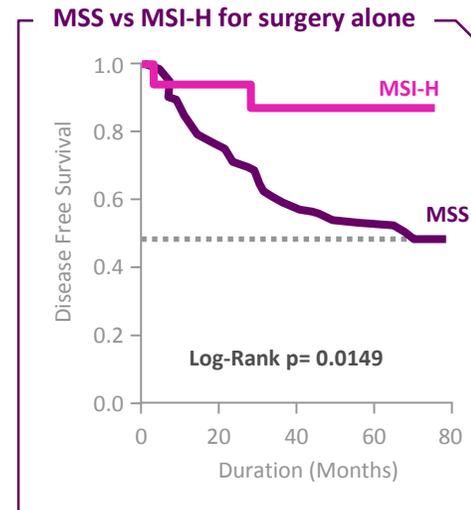
- **Détermination du statut MSI : 592**
- **286 malades du bras contrôle / 306 malades du bras XELOX**
  - **36 (6,1%) MSI-H**



# Estomac adjuvant Intérêt pour les MSI ?

- **MSI : pronostic favorable**  
HR : 0,634 ;  $p = 0,0008$

- **MSI : pas de bénéfice de la chimio adjuvante**  
HR : 1,877 ;  $p = 0,51$





# Les Highlights en Digestif synthétisés et rédigés par des spécialistes

---

## *Coordinateur*

- Dr Gérard Lledo

## *Rédacteurs*

- Pr Rosine Guimbaud
- Pr Astrid Lièvre
- Pr Julien Taïeb
- Dr Pascal Artru