



Biomarqueurs moléculaires des adénocarcinomes utiles en pratique clinique: le point en 2018.

Janick Selves, Toulouse



Carrefour Pathologie- Symposium Tumeurs Oeso-gastriques.
Novembre 2018 , Paris

Rappel: traitement adénocarcinome gastrique métastatique

Standard

- 1^{er} Ligne:

- **si tumeur HER2 +:**

- bi-chimiothérapie (5FU-platine) + anti-HER2 (trastuzumab)

- Si tumeur HER2-:

- bi-chimiothérapie seule (5FU-platine /5FU-Irinitécan/Epirubicine/platine, ..)

Biomarqueur:
HER2

- 2^{ème} Ligne

- De principe une drogue non utilisée en 1^{er} ligne
- placitaxel –ramucirumab

Pas de
biomarqueur

- Place de l'immunothérapie ?

- > 2^{ème} ligne, avant ?
- **Quels biomarqueurs ?**

HER2

HER2 et adénocarcinome gastrique /oesophage

- AMM, 2010
 - 20 % HER2 + (France: 15 %)
 - JOG (32 %) > estomac (21 %)
 - Bas grade (15 à 45 %) > haut grade (6 à 28 %)

Lei et al. World Journal of Surgical Oncology (2017) 15:68

• Recommandations internationales et nationales du test HER2



- College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology and American Society of Clinical Oncology (2016)

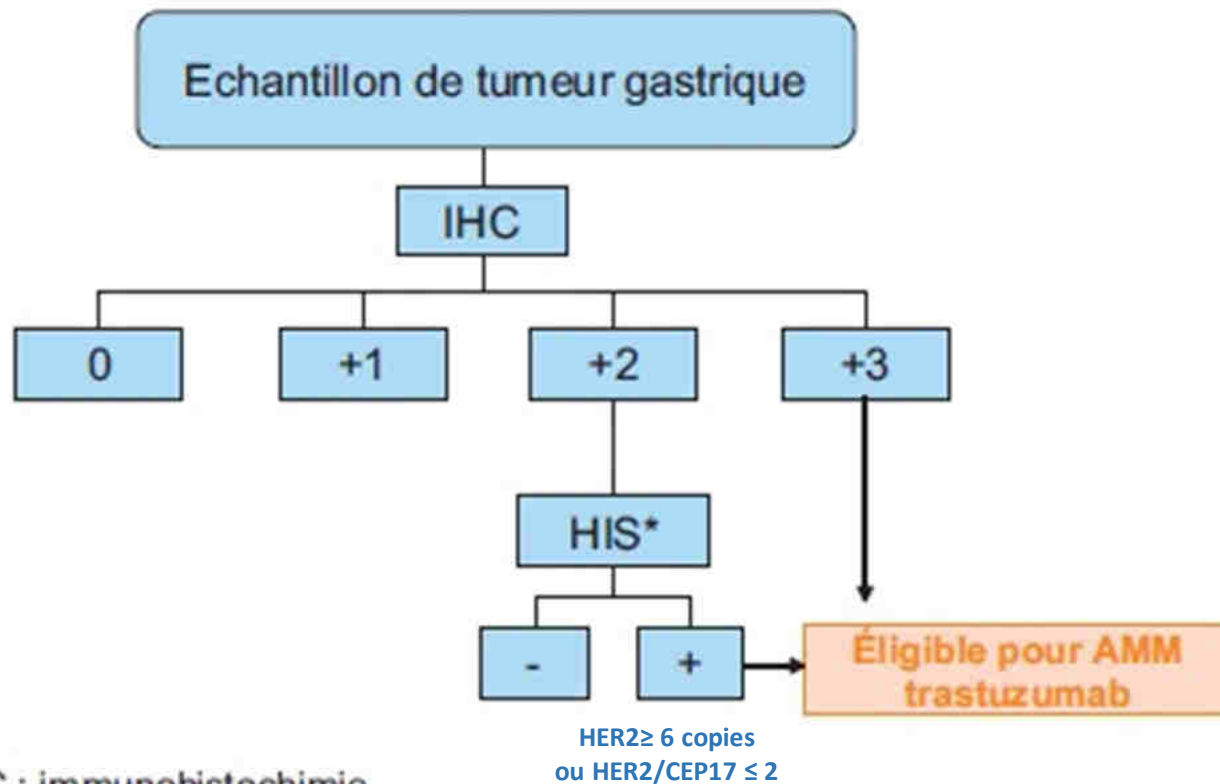
- 11 recommandations



- Thésaurus National de Cancérologie Digestive (2018)

*Bartley AN, et al Arch Pathol Lab Med 2016
Bartley AN et al, J Clin Oncol 2017;25:446-464
www.snfgc.org/content/2-cancer-de-lestomac*

ALGORITHME RECOMMANDE (AMM, 2010) POUR L'ÉVALUATION DE L'EXPRESSION HER2 DANS LES CANCERS GASTRIQUES



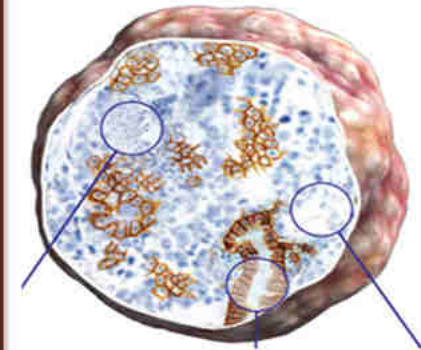
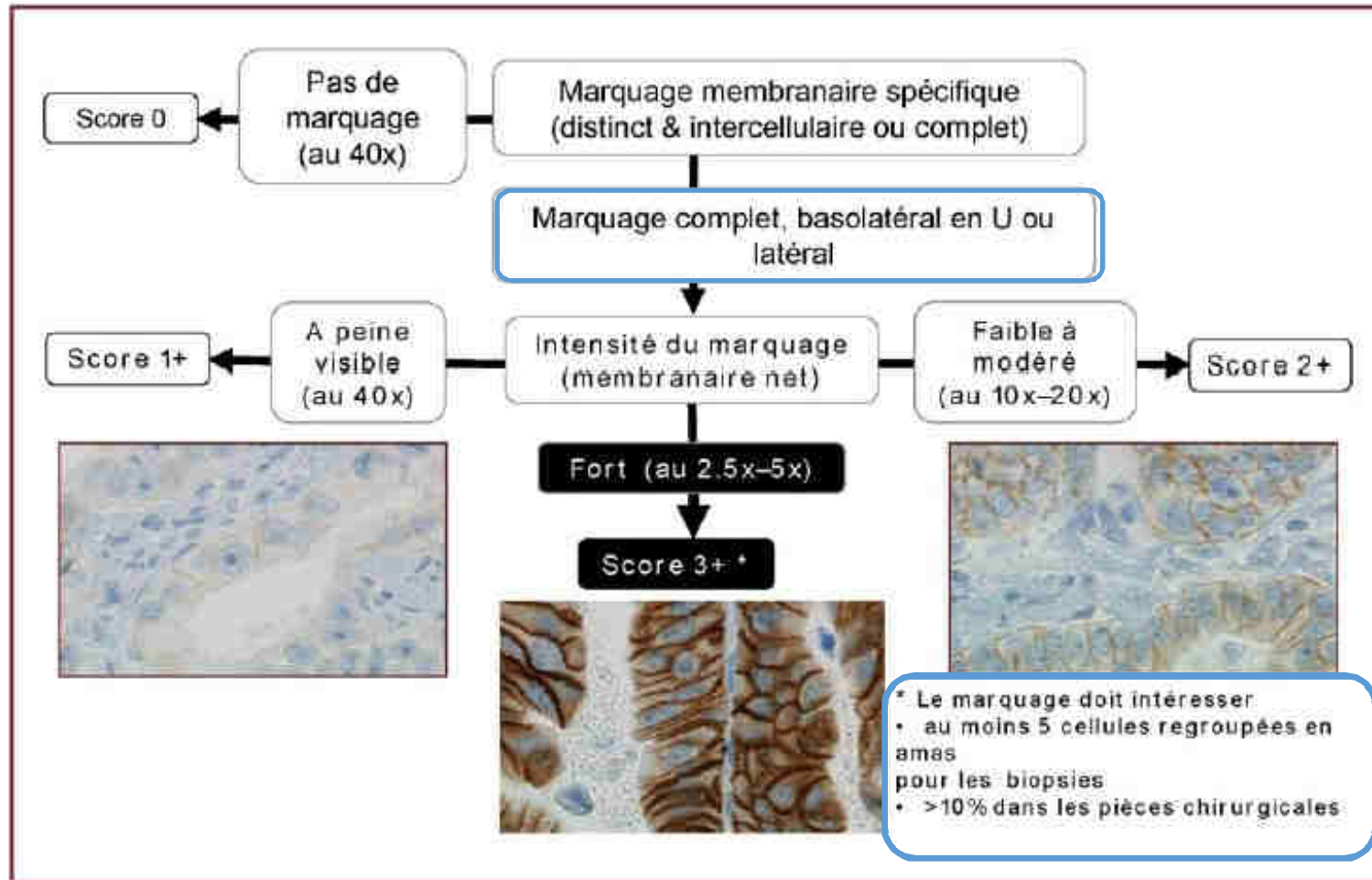
IHC : immunohistochimie

HIS : hybridation *in situ* soit * "fluorescente" FISH ou "silver" SISH

IHC en 1er intention
HIS en 2ème intention uniquement
pour cas 2+ en IHC (R5)

Appliquer le score de
Hofmann/Ruschoff pour
l'interprétation de l'IHC et
l'HIS (R6)

REGLES DE LECTURE



Hétérogénéité

+++

D'après Penault-Llorca F et al, Ann Pathol. 2011 Apr;31(2):78-87

- Indications de recherche statut HER2:

- Tous les patients avec un adénocarcinome gastrique/oesophage de stade avancé, éligible à un traitement systémique (*R1*)



- **Recommandé (mais non obligatoire) chez tous les patients opérés d'un cancer gastrique (TNCD, 2018) (*R2*)**

- Choix du matériel à analyser :
 - Tumeur primitive ou métastatique, biopsie (6 à 8 recommandées) ou résection chirurgicale (R2)
 - **Sélectionner le bloc avec la zone tumorale la mieux différenciée (R7)**
 - **Analyser plusieurs blocs si différents patterns morphologiques (R7)**
- Discordances entre les résultats obtenus dans
 - Les biopsies et les pièces opératoires, généralement **en faveur des biopsies**,
 - La chimio néo-adjuvante diminue le taux de HER2 + (-10%)

→ **Recherche combinée HER2 sur biopsie et pièce opératoire**



- Techniques

- Pas de recommandations pour l'AC utilisé: 4B5 Ventana et HercepTest DAKO (4B5 marquage plus fort)
- Pas de recommandations pour la sonde utilisée: Ventana HER2 DNA probe (BDISH), Ventana HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail (DDISH) Roche, HER2 FISH pharmDx kit (Dako).

- Hybridation in situ

- **FISH et HIS non fluorescentes: résultats identiques**
- **Identifier les zones infiltrantes et les zones les plus intenses en IHC si des analyses HIS doivent être faites (R9)**
- Pas de preuve suffisante pour recommander un test génomique (amplification PCR, NGS...) (R11)

- Analyse de lames virtuelles non validée

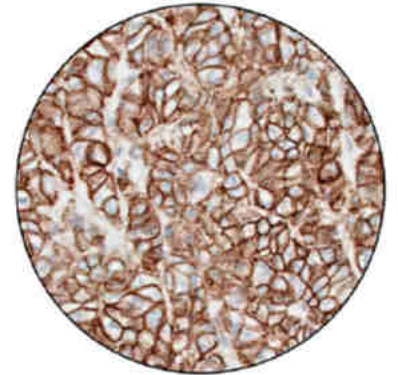
Immunothérapie

Immunothérapie et cancer gastrique

- Quelles molécules thérapeutiques ?
 - CKI: anti-CTL4, **anti-PD1** (nivolumab, pembrolizumab), **anti-PDL1**
 - Essais +++
- Quels résultats ?
 - Taux de réponse varie de 10 à 26 %
 - Variable en fonction de la molécule
 - Variable en fonction de la ligne thérapeutique
 - Variable en fonction de sous-groupes:
 - **PD-L1+**
 - **MSI+**
 - **EBV+**

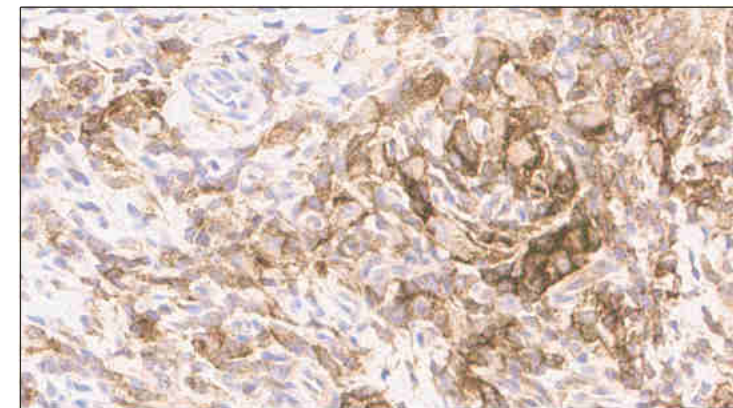
1- PD-L1

- Expression PD-L1 dans cancers gastriques
 - PD-L1 exprimés dans cellules tumorales, cellules immunes
 - Pembroluzimab: score CPS « Combined Positive Score »
 - **AMM USA: pembroluzimab si CPS PD-L1 ≥ 1**



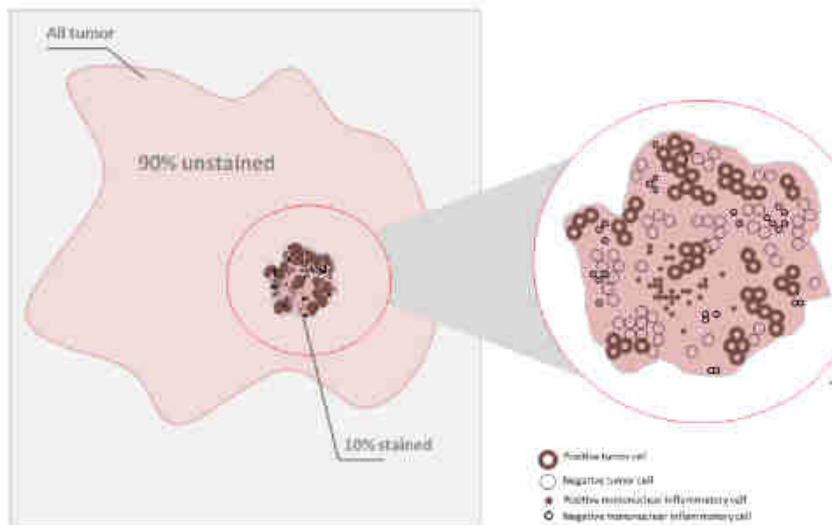
$$\text{CPS} = \frac{\text{Cellules PD-L1}^+ \text{ (cellules tumorales, lymphocytes et macrophages)}}{\text{Cellules tumorales viables}} \times 100$$

En tenant compte de
l'hétérogénéité de
l'expression de PDL1



Renaud F, Dariques P, Atelier SPIC 2, Paris, 2018

EXEMPLE DE CALCUL CPS PETITE ZONE TUMORALE MARQUEE



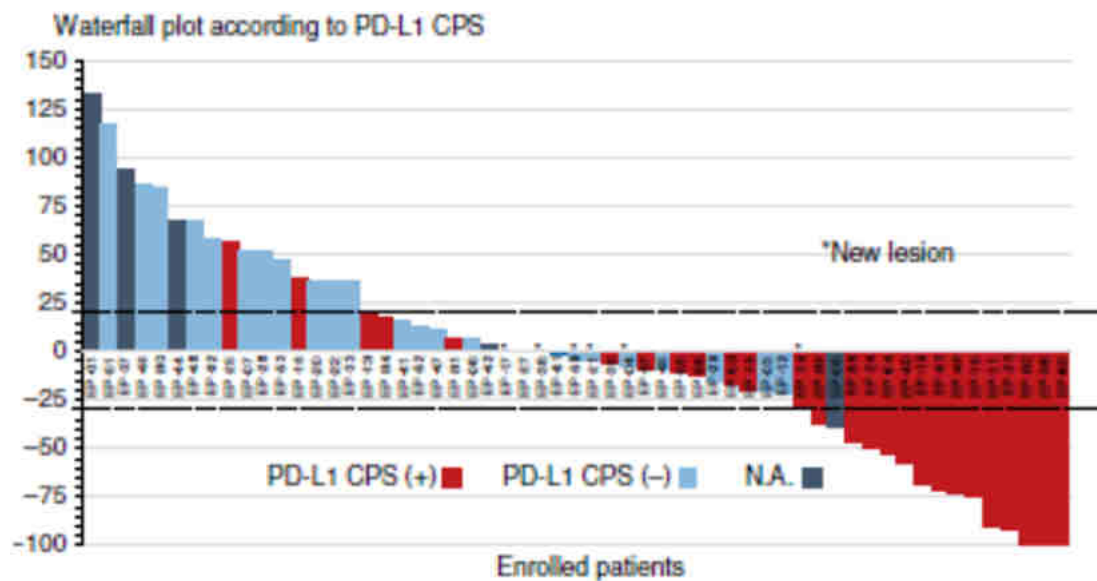
Dans la zone marquée, 50 cellules tumorales sur 100 sont PD-L1⁺, 34 cellules mononucléées sont PD-L1⁺

CPS

$$\frac{84 \text{ cellules PD-L1}^+}{100 \text{ cellules tumorales}} \times 100 = 84$$

10% de 84 = 8
Spécimen exprime PD-L1

- Expression PD-L1 dans cancers gastriques
 - Pembroluzimab: score CPS « Combined Positive Score »
 - 50 % CPS +
 - Taux de réponse : 50 % pour cas CPS+ et 0% si CPS-

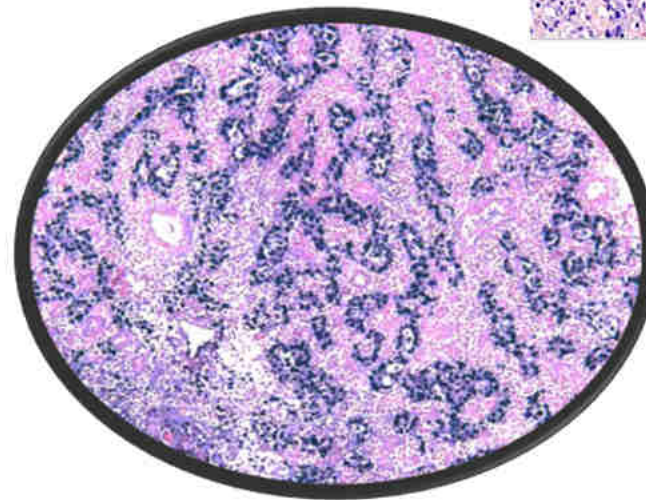
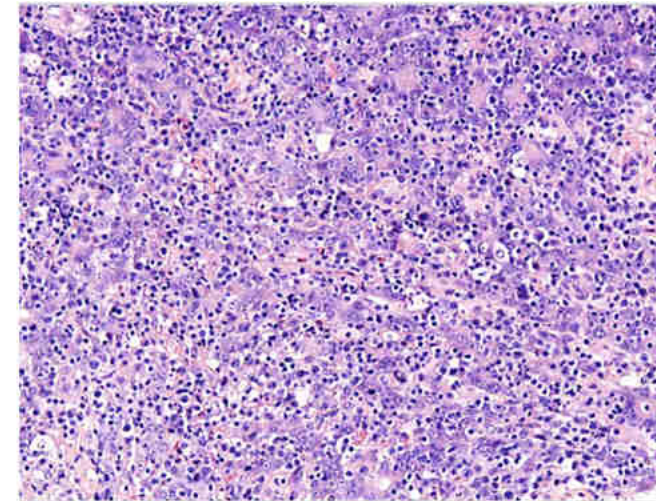


2- MSI

- Cancer MSI+ :
 - Forte charge mutationnelle
 - Néo-peptides antigéniques +++
 - **AMM anti-PD1 aux USA pour tous cancers solides MSI+**
- Réponse aux anti-PD1 pour les cancers gastriques MSI:
 - 86 % de taux de réponse avec pembrolizumab en L2
- France: pas d'AMM pour immunothérapie des cancers gastriques,
 - **mais essai thérapeutique nivolumab (ex : essai « ACSé » soutenu par l'INCa, ouvert sur tout le territoire français, pour cancer MSI+)**

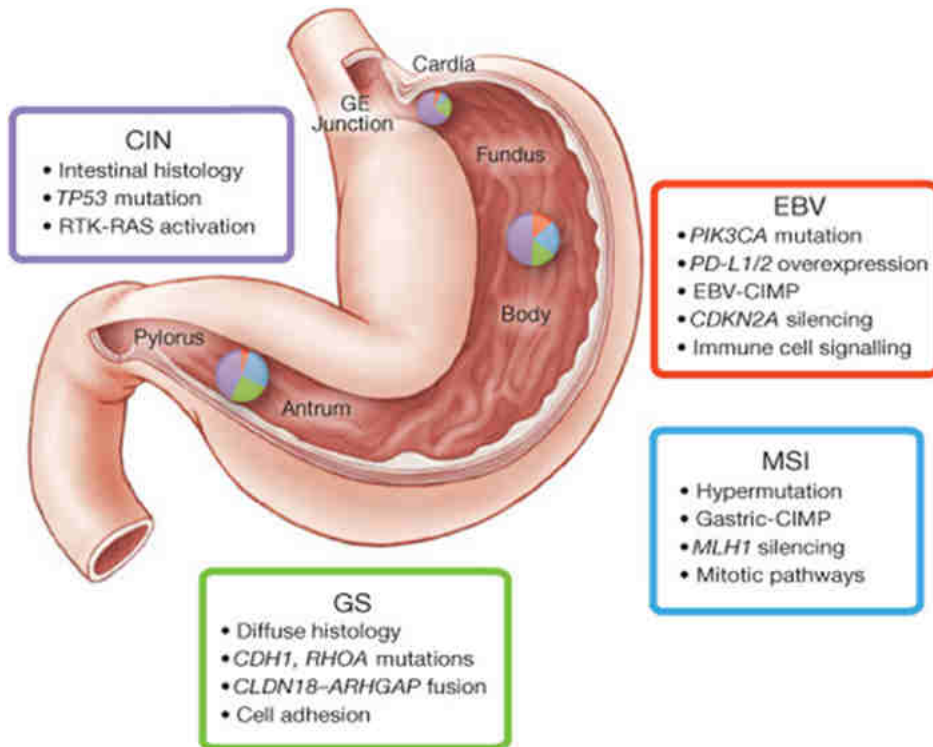
3- Cancer EBV+

- 8 % des cancers gastriques sont associés au virus d'Epstein Barr (EBV+)
 - Stade métastatique ?
 - 0 % des carcinomes œsophage
- Réaction immune souvent marquée
- Identification : sonde EBER en hybridation in situ
 - Signal nucléaire diffus

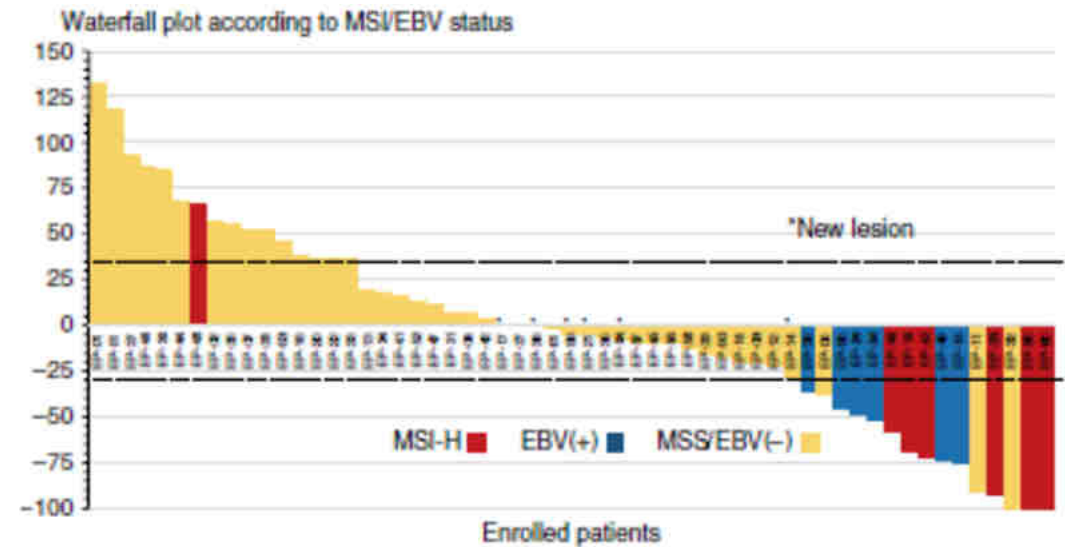


- Sous-groupe moléculaire distinct
 - Signature immune
 - Charge mutationnelle faible
 - Mutuellement exclusif avec MSI

- Facteur prédictif pour immunothérapie
 - Taux de réponse au pembroluzimab: 100 %



Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep 11



Kim ST et al, Nat et Med, 2018;24:1449-58

MSI

Caractéristiques des cancers gastriques MSI

Méta-analyse / Review - MSI

- 48 études ; **18 612 patients**

- **9,2 %** (n = 1718) **MSI**

- **Type intestinal** / Laurén : OR 2,23 [1.94 to 2.57]
- **Distal** : OR 0,38 [0.32 to 0.44]
- **N0** : OR 0,70 [0.57 to 0.86]
- **TNM stage I–II** : OR 1,77 [1.47 to 2.13].

P < 0,001

- 21 études pour analyse de **survie globale**

→ HR = **0,69** [0,56 – 0,86], p < 0,001



NB: cancer œsophage: < 1 %

Prévalence cancer métastatique ?

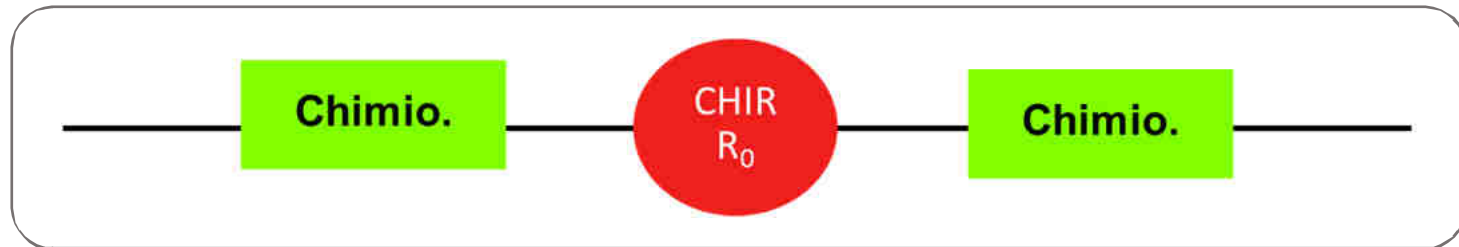
K Polom et al, *BJS* 2018; **105**: 159–167

Rappel: traitement adénocarcinome gastrique localisé

- Standard: chimiothérapie péri-opératoire

FLOT :

- Docetaxel 50 mg/m² J1
- Oxaliplatine 85 mg/m² J1
- Leucovorine 200 mg/m² J1
- 5FU 2600 mg/m² J1 en 24 h



- Sauf :
 - **Cancer MSI+:** discuter la chimiothérapie pré-op

Indications du test MSI

1. Choix du traitement péri-opératoire
2. Facteur prédictif immunothérapie patients métastatiques
3. Syndrome de Lynch
 - Cancer gastrique: spectre « élargi » de Lynch
 - Quand rechercher un syndrome de Lynch:
 - Contexte familial ou personnel tumeur du spectre de Lynch (colo-rectal, endomètre, ovaire, voies biliaires et excréto-urinaires)



MSI: à réaliser largement

Recommandations TNCD, 2018:

« Items complémentaires indispensables à la prise en charge thérapeutique:
Test MSI : (en situation de maladie localisée comme métastatique) »

MSI: quelles techniques ?

- IHC et biologie moléculaire : très bonne concordance dans les cancers gastriques
 - Si IHC en 1^{er} intention: faire les 4 anticorps MLH1, MSH2, MSH6, PMS2
- Si suspicion de syndrome de Lynch: faire les deux techniques*
- Autres indications:
 - Pas de recommandations sur le choix de la technique en 1^{er} intention (IHC ou MSI)
 - Si une technique est positive, confirmer par la technique complémentaire (immunothérapie, essai AcSé**)

* www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Essais-cliniques-et-therapies-ciblees

*Guide de réalisation des tests somatiques pour le dépistage du Lynch INCa , 2016

« Take Home Messages »

HER2

MSI

PD-L1

EBV



« Take Home Messages »

	Type de biomarqueur	Indications	Quand faire le test?
HER2	Thérapeutique	Cancer oeso-gastrique métastatique Anti-HER2 (trastuzumab)	Dès le diagnostic
MSI	Pronostique Diagnostique Thérapeutique	Cancer gastrique opérable Choix du traitement (néo)adjuvant Pré-criblage S Lynch Immunothérapie (essais)	Dès le diagnostic Suspicion S Lynch Stade métastatique
PD-L1	<i>Thérapeutique</i>	<i>Cancer oeso-gastrique Immunothérapie (essais)</i>	<i>Stade métastatique</i>
EBV	<i>Thérapeutique</i>	<i>Cancer (oeso)-gastrique Immunothérapie (essais)</i>	<i>Stade métastatique</i>