

7^e ÉDITION

JOURNÉES DU GFCO 2021

Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie

Avec la participation
scientifique du



Biomarqueurs en oncologie digestive: Hors CCR

Dr Simon Pernot

Institut Bergonié, Unicancer, Bordeaux



Liens d'intérêt

Sanofi,

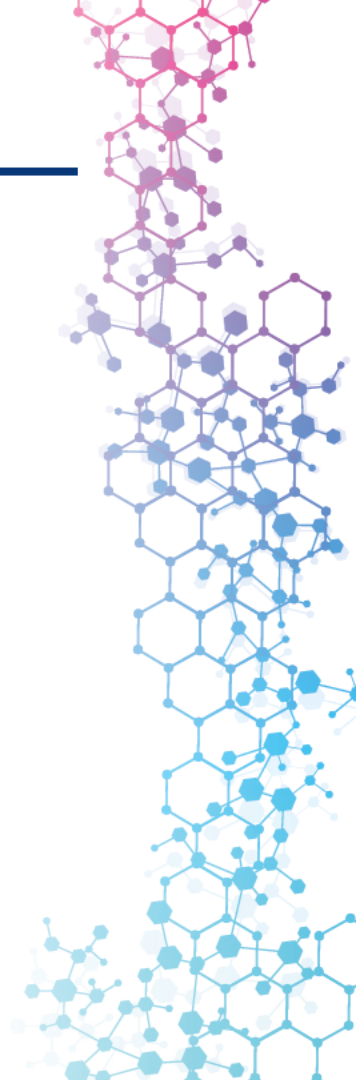
Servier

Amgen

Merck

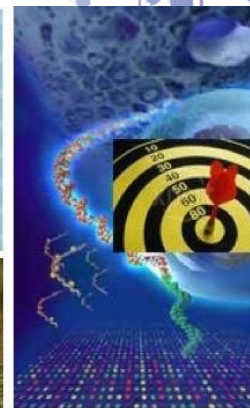
Pierre Fabre

Astrazeneca



Introduction

- Évolution depuis les années 1990 : chimiothérapie cytotoxique → thérapies “ciblées”
- Bénéfice démontré dans de nombreux types de cancers, mais limité par les problèmes de résistances et d'hétérogénéité inter-patient
- Nécessité d'identifier des biomarqueurs pour sélectionner les patients pour ces traitements
→ concept de **médecine personnalisée**



Classification ESCAT

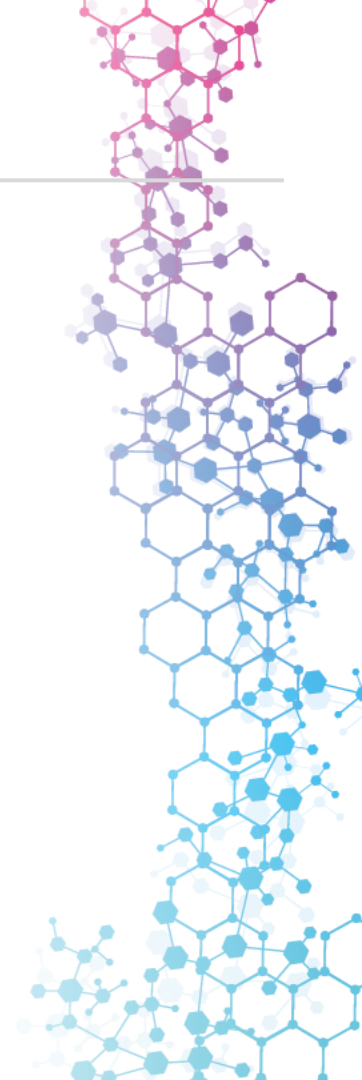
ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets

Classes de I à V

	Classe ESCAT	Valeur clinique	Implication clinique
Prêt pour l'utilisation en routine	I : Couple altération moléculaire et traitement ciblé associé à un bénéfice dans des essais cliniques	Letraitement ciblé administré aux patients présentant l'altération moléculaire a montré une amélioration des résultats cliniques dans les essais cliniques prospectifs (randomisés ou non, études basket/multi-tumeurs, avec données de survie)	L'accès au traitement doit être considéré comme la référence thérapeutique
Expérimental	II : Couple altération moléculaire et traitement ciblé associé à une activité anti-tumorale, mais l'amplitude du bénéfice est inconnue	Letraitement ciblé administré à des patients définis sur le plan moléculaire est susceptible d'améliorer les résultats cliniques dans un type de tumeur (étude rétrospective, ou prospective sans données de survie), mais des données supplémentaires sont nécessaires	Traitement à évaluer prospectivement (registre ou essai clinique)

Plan

- Cancer oesogastrique
- Cancer du pancréas
- Cancers des voies biliaires
- Anomalies pan-tumeurs



Cancer oesogastrique - *HER2*

**Tumeurs
NON RÉSÉCABLES
(non validé en péri-opératoire)**

Surexpression : 18% (12%-23%)

Abrahao-Machado et al,
World JGastro 2016

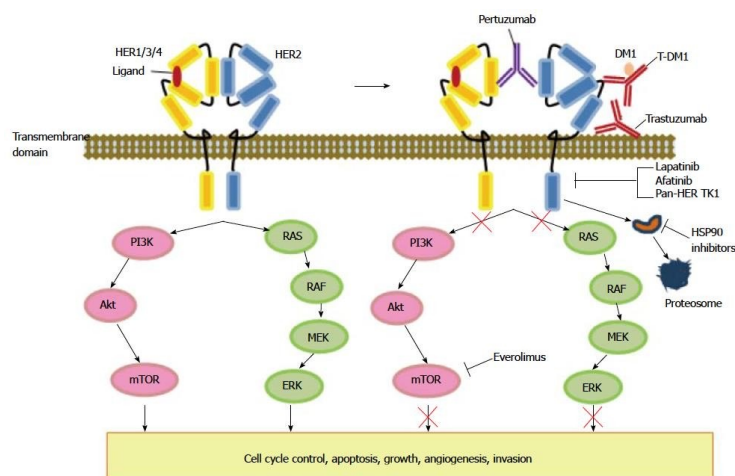
Intestinal (33%) > Diffus (8%)

JOG(32%) > Estomac (21%)

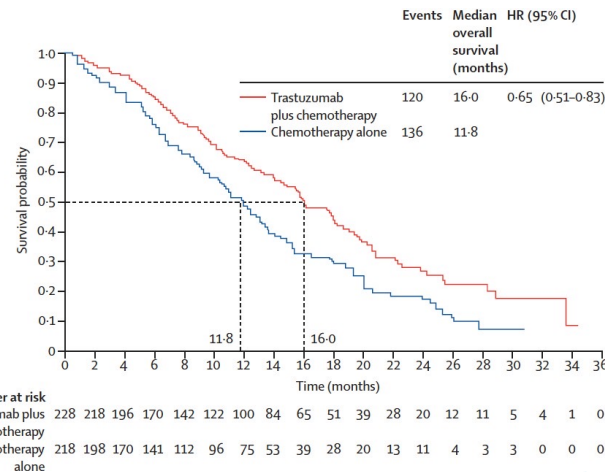
Valeur pronostique ?

Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Yung-Jue Bang,* Eric Van Cutsem,* Andrea Feyerislova, Hyun C Chung, Lin Shen, Akira Sawaki, Florian Lordick, Atsushi Ohtsu, Yasushi Omuro, Taroh Satoh, Giuseppe Aprile, Evgeny Kulikov, Julie Hill, Michaela Lehle, Josef Rüschoff, Yoon-Koo Kang, for the ToGA Trial Investigators†

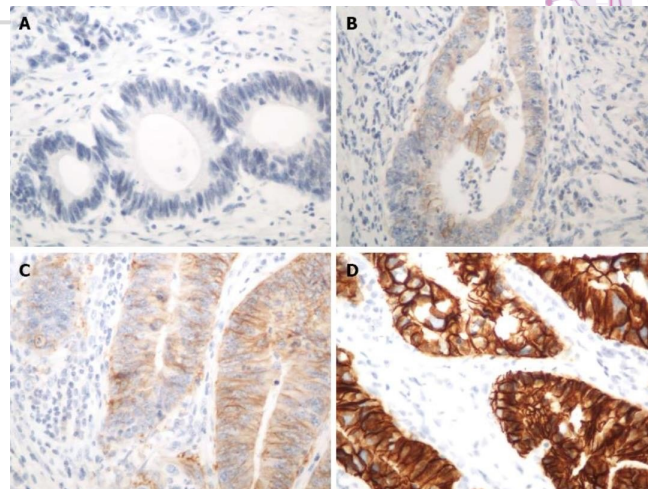
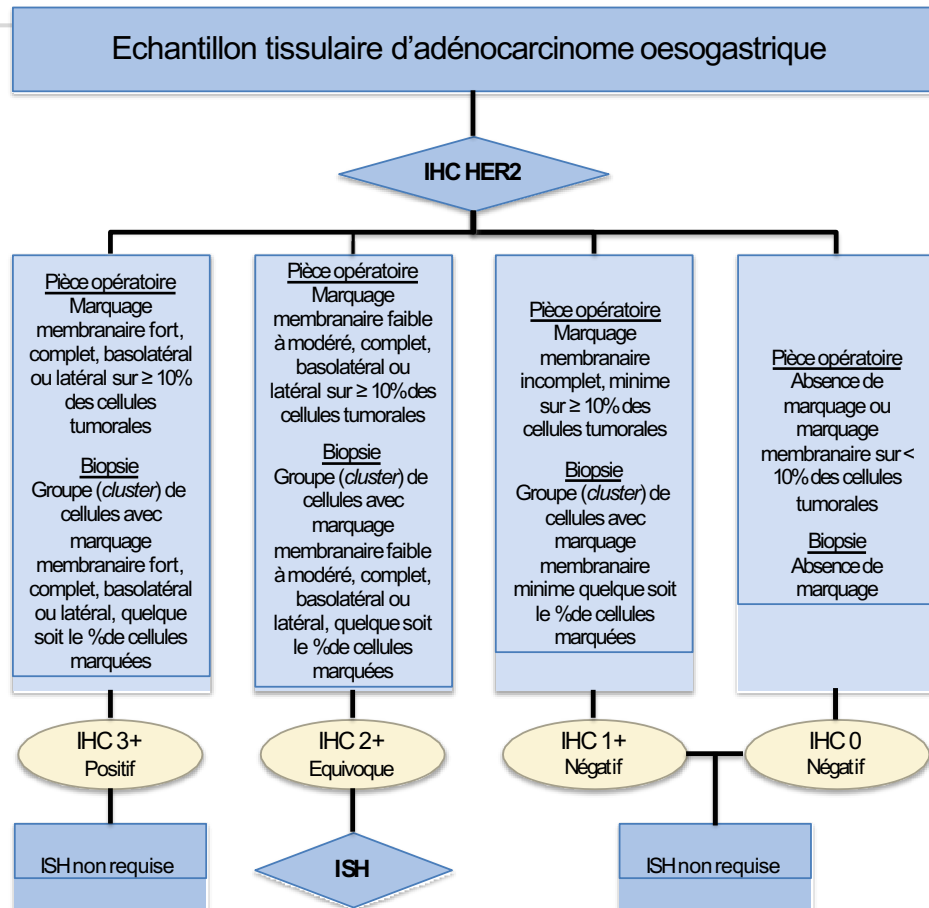


B



Bang et al, *Lancet* 2010

Cancer oesogastrique - *HER2*



Standardisation méthode

Rüschhoff et al, *Virchows Arch* 2010

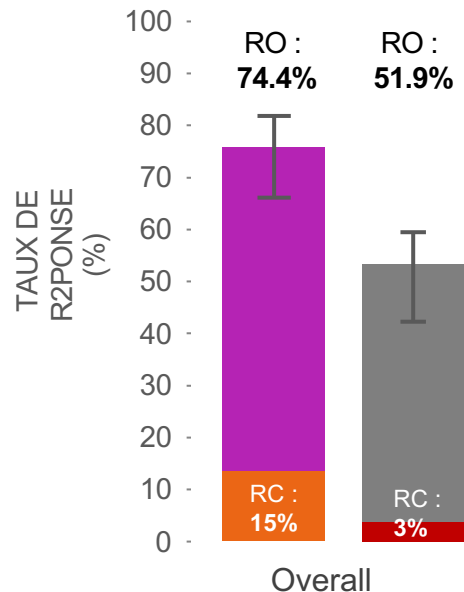
Bartley et al, *J Clin Oncol* 2017

Membranaire souvent incomplet,
hétérogène $\neq$ cancer du sein

Abrahao-Machado et al,
World J Gastro 2016

Trastuzumab + CT +/- Pembrolizumab

■ KEYNOTE 811 : Résultats : Taux de réponse



■ Pembrolizumab ■ Placebo

Durée médiane de réponse:
10.6 mois (Pembro) vs 9.5 mois (Placebo)

Toxicité

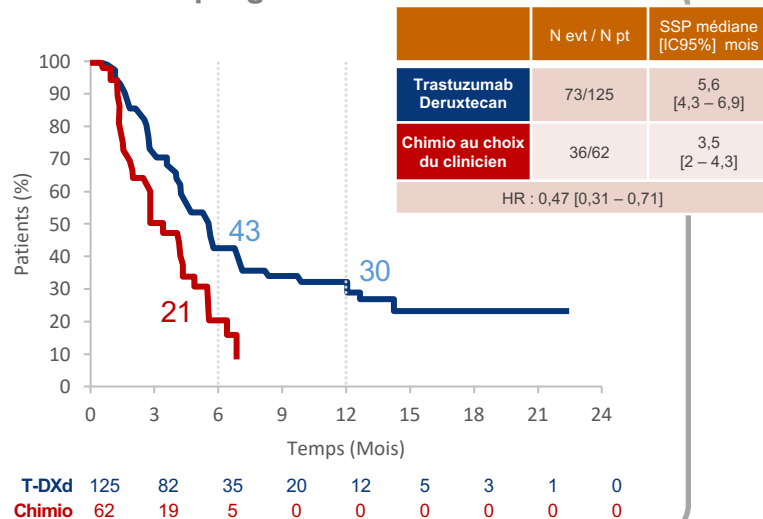
G3/4	Pembrolizumab N=217	Placebo N=216
Diarrhée	7%	8%
Nausées	5%	6%
Anémie	9%	9%
Colite	3%	2%
Pneumopathie	1%	0%
Réaction à la perfusion	3%	1%

La FDA a approuvé la combinaison sur la base de cette analyse intermédiaire

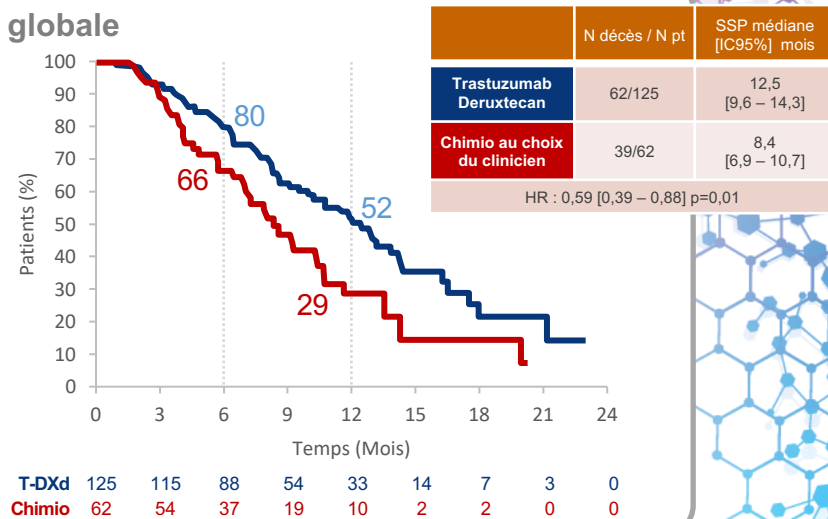
Trastuzumab-Deruxtecan dans le cancer gastrique métastatique prétraité

Etude DESTINY-Gastric01

Survie sans progression



Survie globale



Amélioration de la survie

Profil de toxicité similaire aux données avec T-DXd dans les autres pathologies :

Toxicité gd 3-4 : 56.4% bras PC (0 décès toxique)

Toxicité gd 3-4 : 85.6% bras T-DXd (essentiellement digestive et hématologique) incluant 12 patients avec pneumopathie interstitielle (10%) et 1 décès toxique

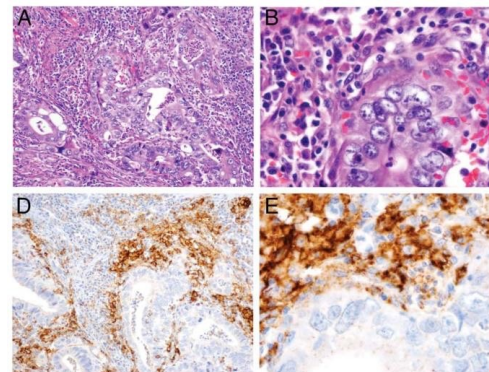
Cancer oesogastrique - Marqueurs émergents

- Expression de **PD-L1** : $\approx 40\%$ des cancers oesogastriques
 - Expression par les **cellules myéloïdes du stroma** > cellules tumorales ($\neq$ mélanome ou poumon)
- **Score CPS** = [nombre de cellules exprimant le PD-L1 (cellules tumorales et stromales)] / [nombre total de cellules tumorales] x 100

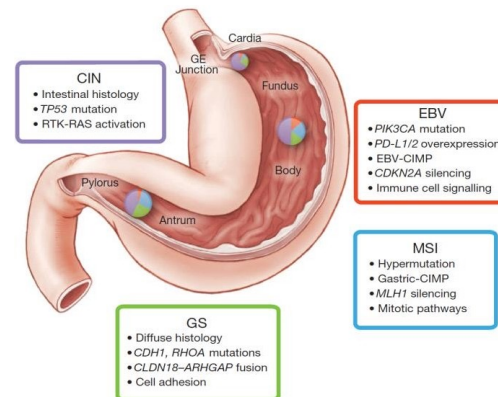
Cancer Genome Atla Research Network
Nature 2014

	PD-L1 cellules tumorales	PD-L1 stroma
EBV	50%	94%
MSI-H	33%	45%

→ Meilleurs taux de réponse aux anti-PD-1

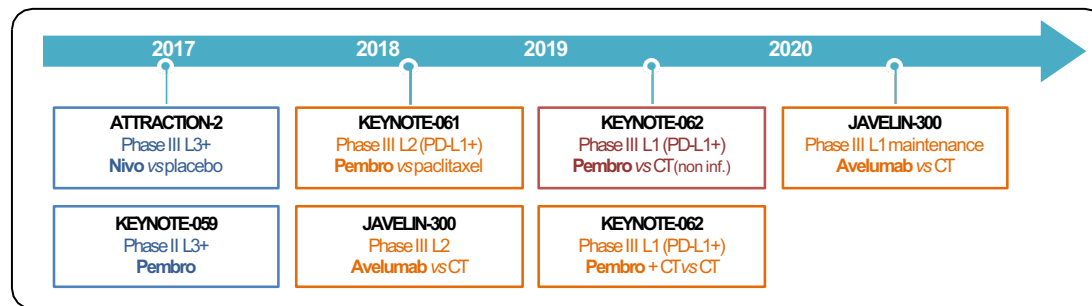


Thompson et al, *Gut* 2016



Cancer oesogastrique - Marqueurs émergents

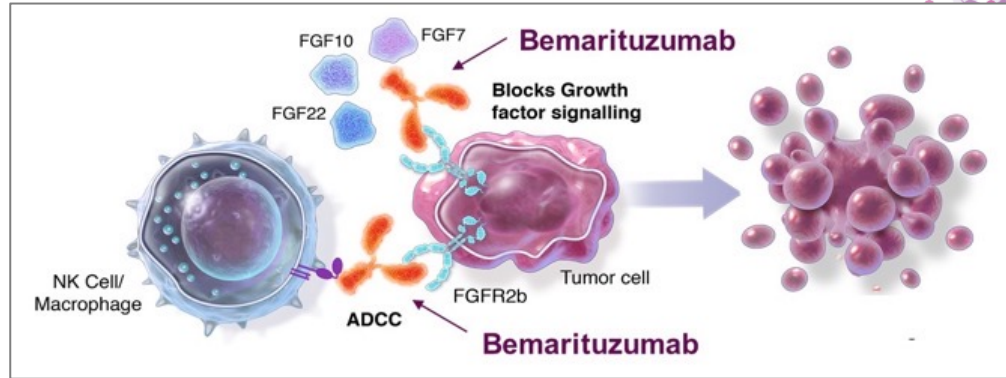
Immunothérapie – ESMO 2020



- **CheckMate 649 (LBA6-PR)** : ADK gastrique et JOGL1M+ - Nivo + CT vs CT (Monde)
 - Positive sur la SSP et la SG – d'autant plus de CPS élevé (cut off ≥ 5)
 - **Nouveau standard en L1** (mais à quand l'accès en France ?) pour CPS ≥ 5
- **ATTRACTION-4 (LBA7-PR)** : ADK gastrique et JOGL1M+ - Nivo + CT vs CT (Asie)
 - Positive sur la SSP mais pas sur la SG (mais objectif stat. sur l'un ou l'autre des endpoints)
 - Hypothèse : absence d'effet sur SGIé au traitement par immunothérapie dans les lignes ultérieures ?
- **KEYNOTE-590 (LBA8-PR)** : ADK et Cœsophage et JOGL1M+ - Pembro + CT vs CT (Monde)
 - Positive sur la SSP et la SG – d'autant plus de CPS élevé (cut off ≥ 10)
 - **Nouveau standard en L1** (mais à quand l'accès en France ?)

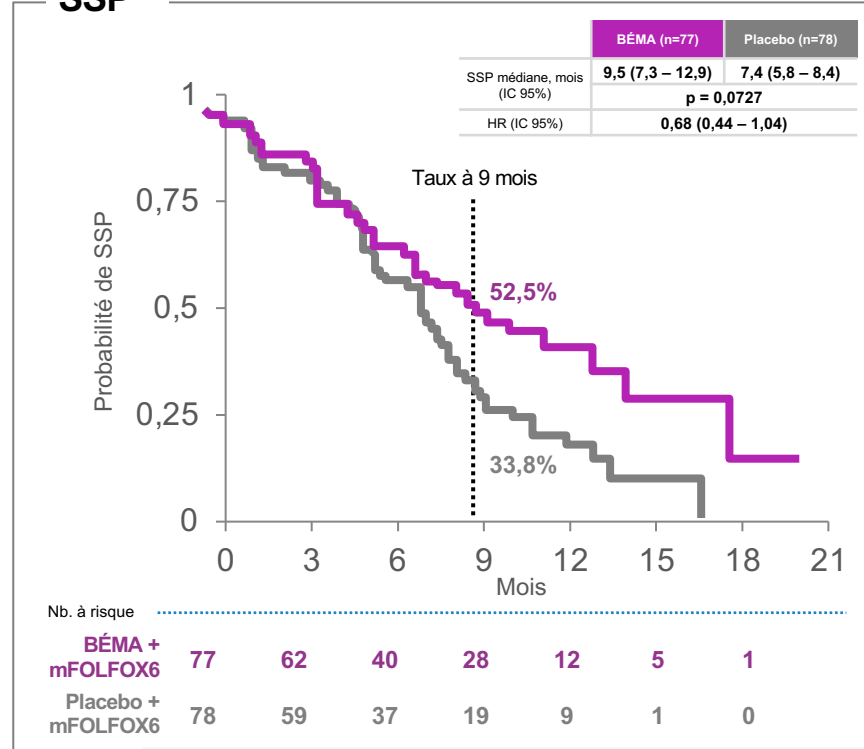
Fibroblast Growth Factor Receptor 2b (FGFR2b) et Bémarituzumab

- **FGFR2b est un membre de la famille des FGFR**
- **FGFR2 est surexprimé dans les cancers gastriques dans 3 à 61% des cas (plus de surexpression dans les stades avancés)**
- **L'inhibition des FGFR par des thymidines kinases a montré un bénéfice en cas de mutation, fusion ou translocation de FGFR**
- **Le Bémarituzumab est un anticorps IgG1 qui bloque le récepteur FGFR2b et agit par l'intermédiaire d'un mécanisme de type ADCC**

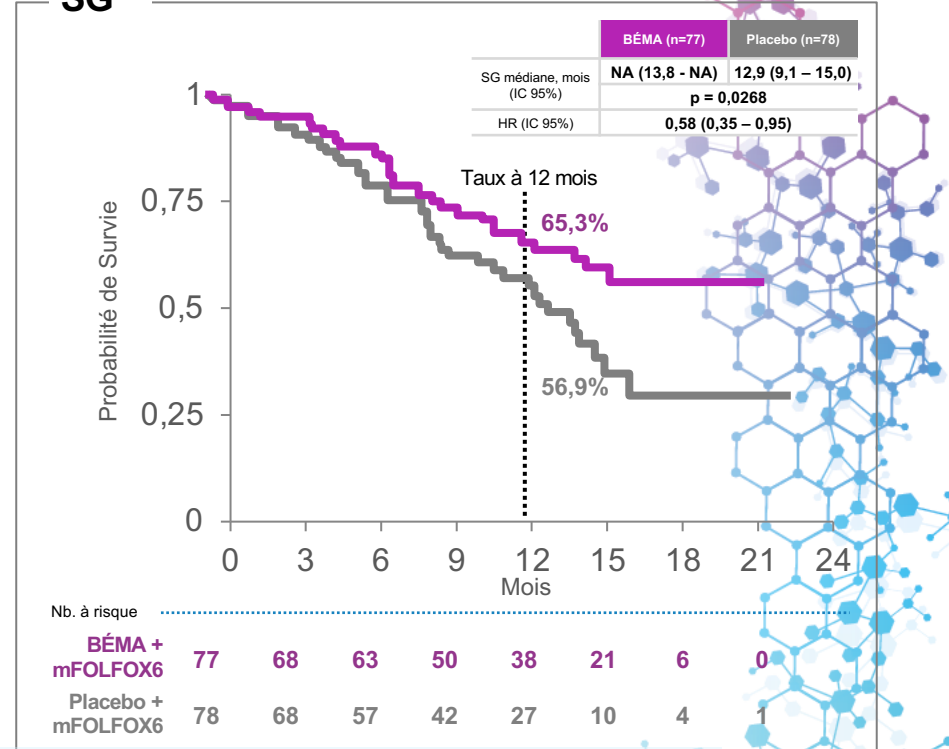


Etude FIGHT : Survie sans progression et survie globale

SSP



SG



➤ 20 toxicités cornéennes ont abouti à un arrêt du Béma/placebo ;
12 récupérations en moyenne en 27 semaines , 8 patients sans récupération

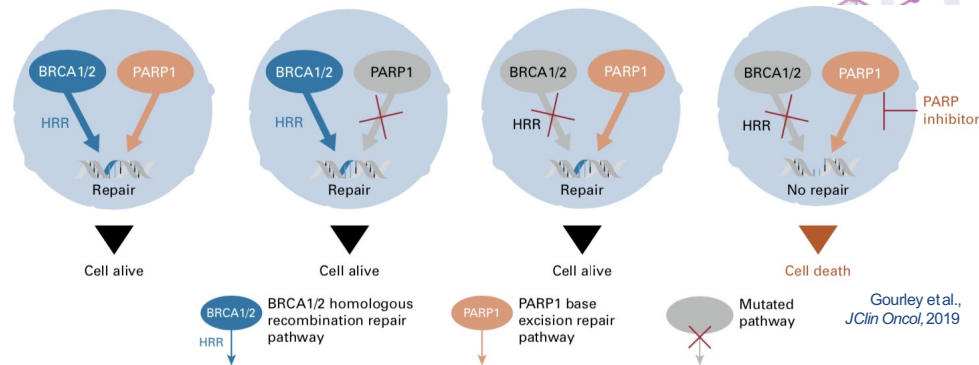
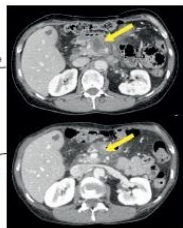
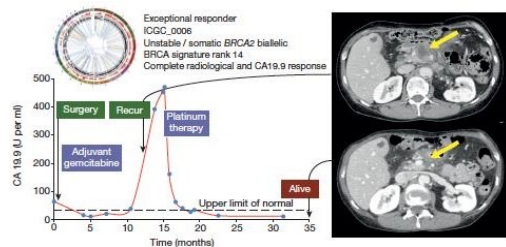
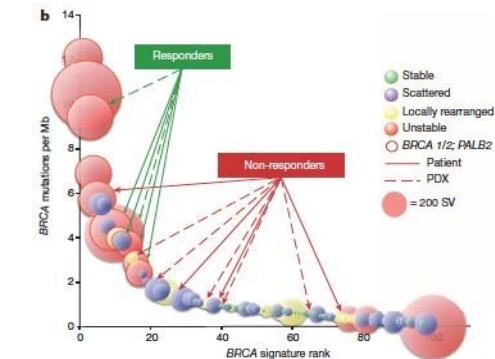
Cancer du pancréas - Mutation germinale *BRCA*

ARTICLE

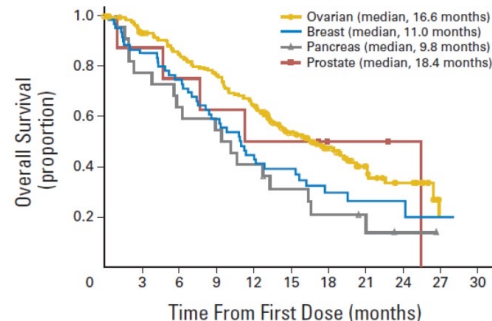
doi:10.1038/nature14169

Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer

Waddell et al, *Nature* 2015



Gourley et al.,
J Clin Oncol, 2019



No. at risk	193	172	154	139	117	78	53	27	14	0	0
Ovarian	62	50	43	33	25	17	10	6	4	2	0
Breast	23	17	14	12	9	6	4	3	1	0	0
Pancreas	8	7	6	5	4	4	2	2	1	0	0
Prostate											

Kaufman et al, *J Clin Oncol* 2014

Cancer du pancréas - Mutation germinale *BRCA*

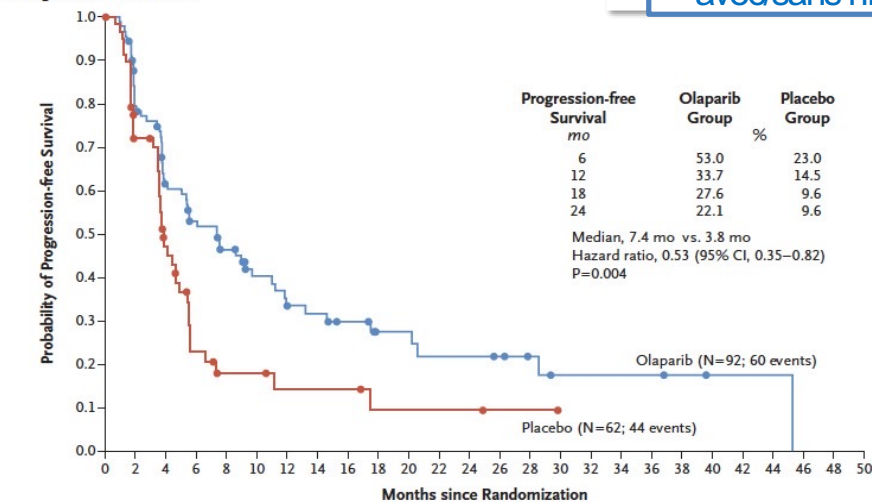
AMM

Etude POLO

AP avec gBRCA
seulement 5%-7% des patients
avec/sans histoire familiale

Phase III
N=3315 screenés pour inclure 154

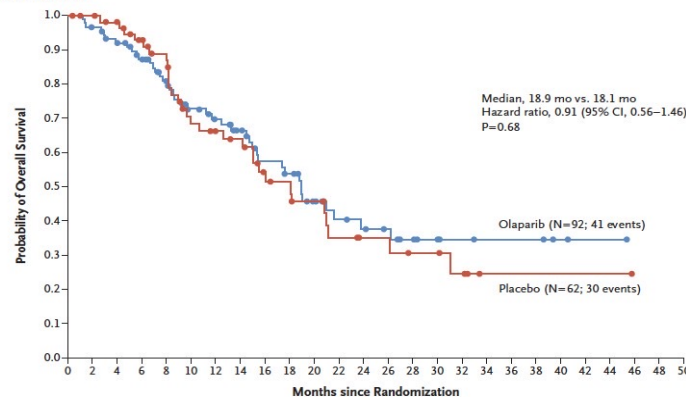
A Progression-free Survival



No. at Risk

Olaparib	92	69	50	41	34	24	18	17	14	10	10	8	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	0
Placebo	62	39	23	10	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0							

B Overall Survival



No. at Risk

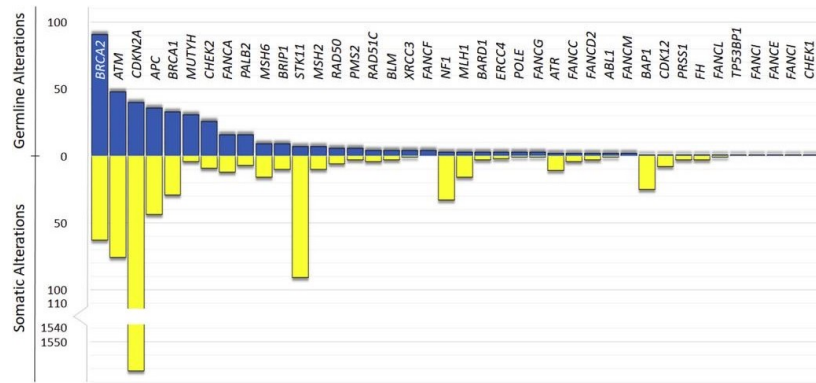
Olaparib	92	87	80	71	61	51	46	39	31	28	20	16	14	12	9	6	5	4	4	2	1	1	0
Placebo	62	60	56	50	44	32	29	27	20	18	14	10	8	6	6	4	1	1	1	1	1	0	0

Tolérance: Arrêt du traitement pour toxicité dans 5%
Pas de sd myélodysplasique observé

Golan et al., N Engl J Med 2019

Cancer du pancréas - Mutation germinale *BRCA*

*BRCA*ness somatique Etude PRODIGE MAZEPPA (PI: P. Hammel)

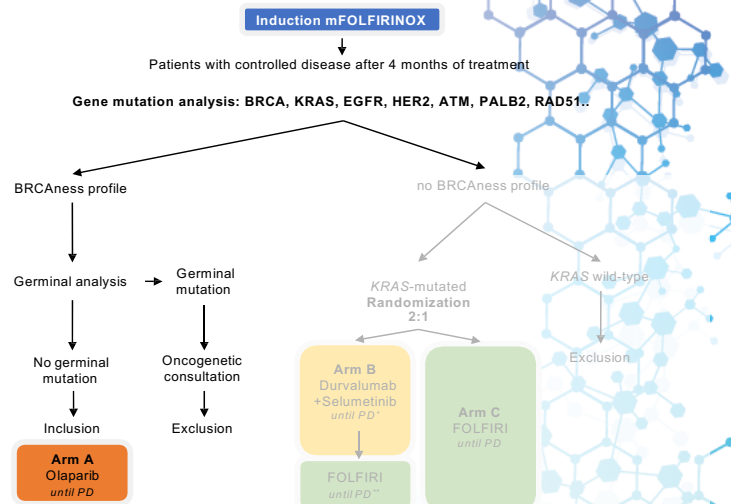


Singhi et al., Gastroenterology 2019

Jusqu'à 15%-17%
des AP

Pre-study
treatment
(inclusion
criterion)

MAZEPPA
Study
treatment



PRODIGE

PARTENARIAT DE RECHERCHE
EN ONCOLOGIE DIGESTIVE

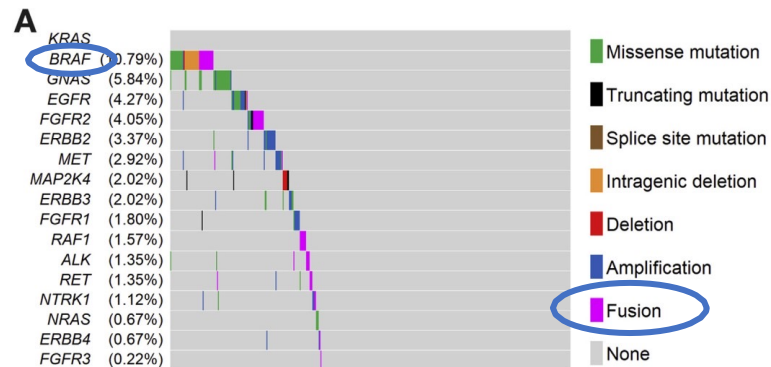
FECD

GERCOR

UNICANCER

Cancer du pancréas - Marqueurs émergents

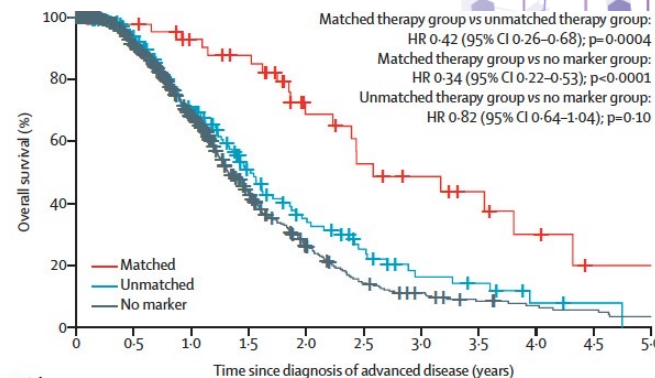
ADK pancréatiques *KRAS* wild-type



Library	Example	Nucleic acid	Input	Genetic alterations detected
Hybrid capture based	FMI ¹	DNA	Moderate (≥50 ng)	SNV, indels, CNA, fusions (limited if long introns)
Hybrid capture based	Illumina ²	RNA	Moderate (≥40 ng)	Fusions
Amplicon based	Thermofisher ³	RNA	Low (≥10 ng)	Fusions (only known)
Anchored Multiplex Sequencing	Archer ⁴	RNA	High (200 ng)	SNV, indels, fusions (partner independent)

Singhi et al., Gastroenterology 2019

Profils NGS



	Number at risk (number censored)									
Matched therapy	46 (0)	42 (3)	36 (4)	32 (2)	18 (8)	13 (1)	10 (2)	7 (2)	4 (1)	1 (2)
Unmatched therapy	143 (0)	116 (19)	78 (11)	44 (15)	27 (4)	16 (4)	8 (3)	6 (1)	2 (2)	1 (1)
No marker	488 (0)	384 (66)	241 (55)	124 (39)	63 (15)	33 (4)	22 (4)	14 (3)	10 (2)	5 (0)

MSI, BRCAness et fusions

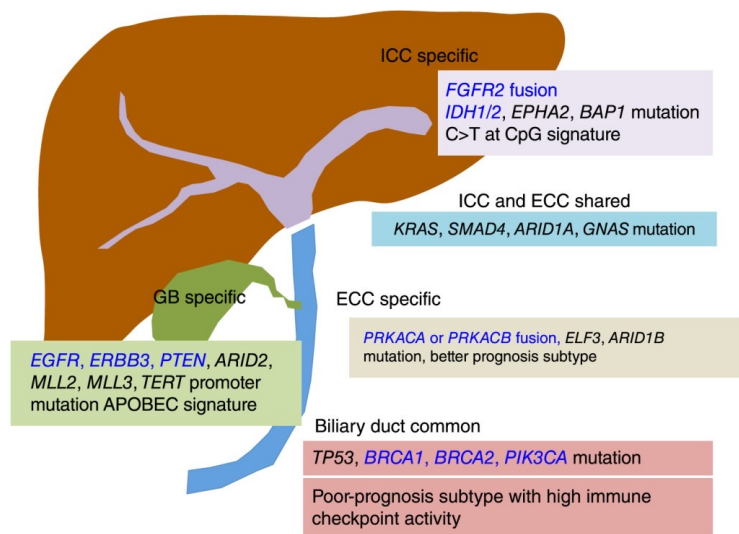
Pishvaian et al., Lancet Oncol 2020

Cancers des voies biliaires

nature
genetics

Genomic spectra of biliary tract cancer

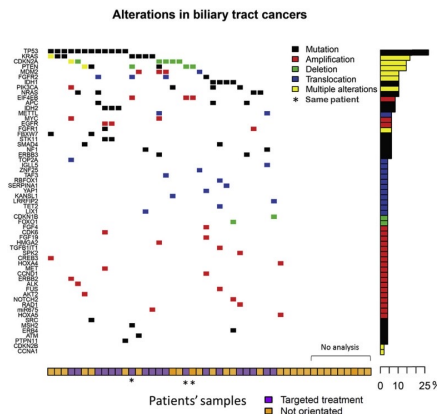
Hiromi Nakamura^{1,9}, Yasuhiro Arai^{1,9}, Yasushi Totoki^{1,9}, Tomoki Shirota^{1,2,9}, Asmaa Elzawahry^{1,9}, Mamoru Kato³, Natsuko Hama¹, Fumie Hosoda¹, Tomoko Urushidate⁴, Shoko Ohashi¹, Nobuyoshi Hiraoka⁵, Hidenori Ojima^{5,6}, Kazuaki Shimada⁷, Takuji Okusaka⁸, Tomoo Kosuge⁷, Shinichi Miyagawa² & Tatsuhiro Shibata^{1,4}



Nakamura et al., Nat Genet 2015

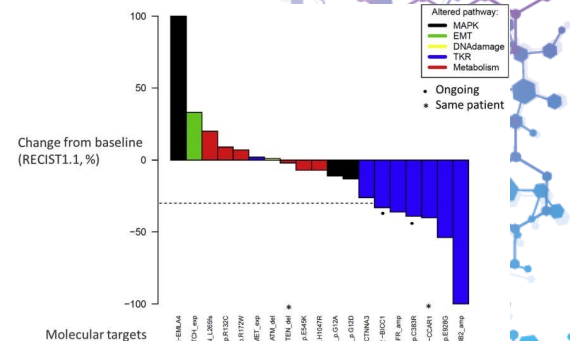
MOSCATO-01

Traitement ciblé personnalisé



Altérations ciblables les plus fréquentes :

- Mutations *IDH1/2* (18%)
- Translocations ou mutations *FGFR1/2* (16%)
- Mutations activatrices *EGFR*, *ERBB2* ou *ERBB3* (16%)
- Délétions ou mutations *PTEN* (14%)
- Amplifications ou translocations *MDM2* (10%)
- Mutations ou amplifications *PI3KCA* (10%)
- Altérations multiples : 87% (médiane : 3)



Résultats :

- Ratio PFS2/PFS1 > 1.3 : 9/18 (50%)
- 1 CR, 5 PR, 10 SD, 1 PD
- ORR : 33%, DCR : 88%
- Très bons répondeurs : cibles *FGFR2*, *ERBB2*, *ERBB3*
- mOS = 17 mois vs 5 mois dans le groupe ttt non-orienté (n=25)

Verlingue et al., Eur J Cancer 2017

Cancers des voies biliaires - Mutation *IDH1*

ATU
nominative

Phase III ClarIDHy

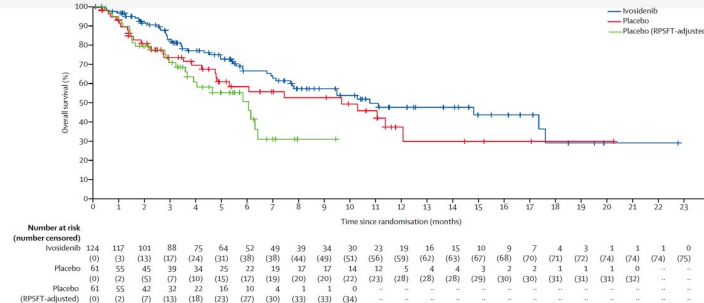
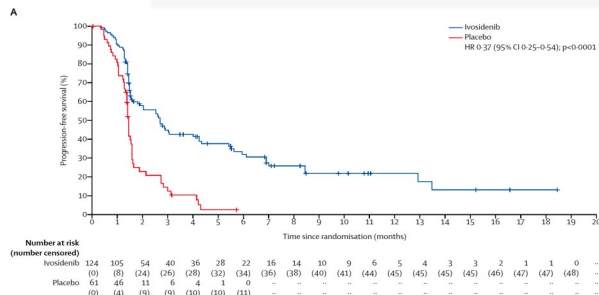
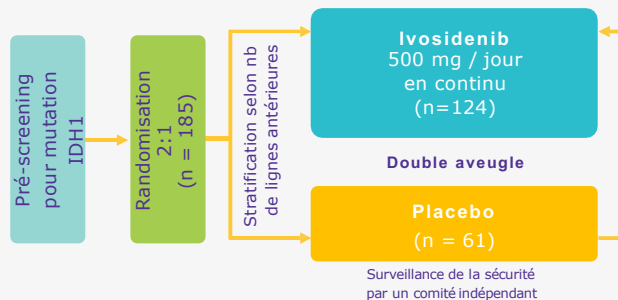
Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans
- Cholangiocarcinome confirmé histologiquement
- Mutation *IDH1* confirmée par NGS (centralisé)
- PS ECOG PS 0 ou 1
- 1-2 lignes antérieures (≥ 1 avec gemcitabine ou 5FU)
- Maladie mesurable selon RECIST v1.1
- Fonctions hématologiques, hépatiques et rénales normales

NCT02989857

Objetif principal : SSP en relecture indépendante aveugle

Objetifs secondaires : sécurité et tolérance ; SSP en local ; SG ; réponse objective ; QdV ; pharmacocinétique



Peu d'effets secondaires, profil de toxicité proche du placebo
 Risque d'allongement du QT

Abou-Alfa et al, *Lancet Oncol* 2020

Cancers des voies biliaires - Fusion *FGFR2*

Phase II FIGHT-202

Patients

- CCA localement avancé ou métastatiques
- Statut FGF/FGFR documenté
- Progression après ≥ 1 ligne
- PS ECOG ≤ 2
- Fonctions hépatiques/rénales normales

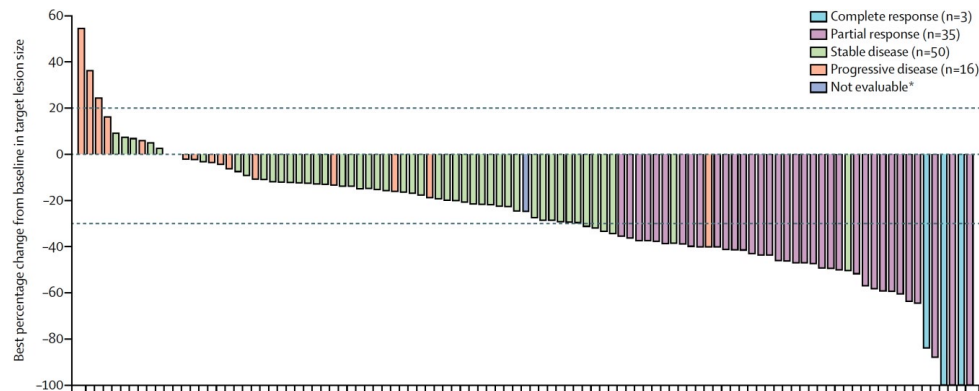
Cohorte A (N = 100)
Fusions/rearrangements FGFR2

Cohorte B (N = 20)
Autres altérations FGF/FGFR

Cohorte C (N = 20)
Pas d'altérations génétiques FGF/FGFR

Pemigatinib
13,5 mg / jour
(2 semaines on, 1
semaine off)

Objetif principal : RO dans la
cohorte A en relecture indépendante



Molécules en cours d'évaluation

- Pemigatinib (Phase III)
- Infigratinib (Phase III)
- Derazantinib (Phase II)
- Futibatinib (Phase II)

Toxicité de classe:

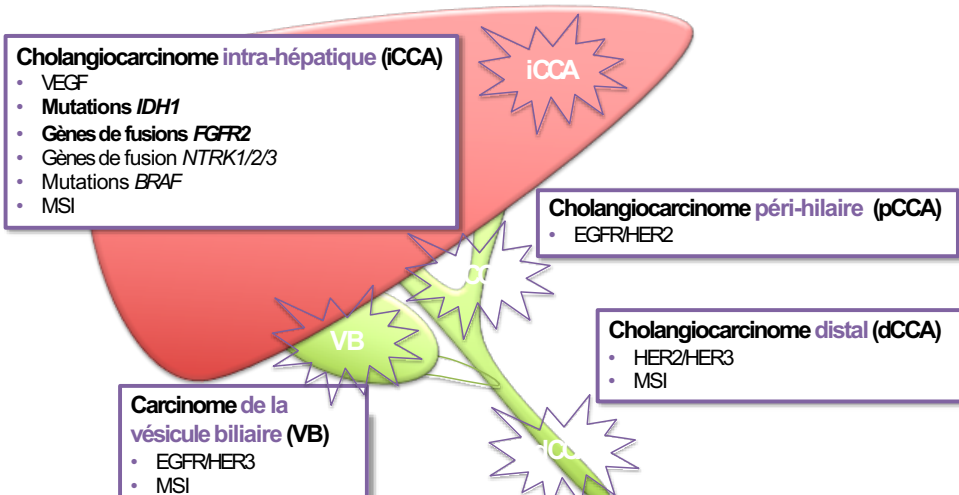
Hyperphosphatémie 55% (G1-2)

Toxicité unguéale

Décollement de rétine (G1-2)

Abou-Alfa et al, *Lancet Oncol* 2020

Cancers des voies biliaires - Autres altérations



REVIEW ARTICLE

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

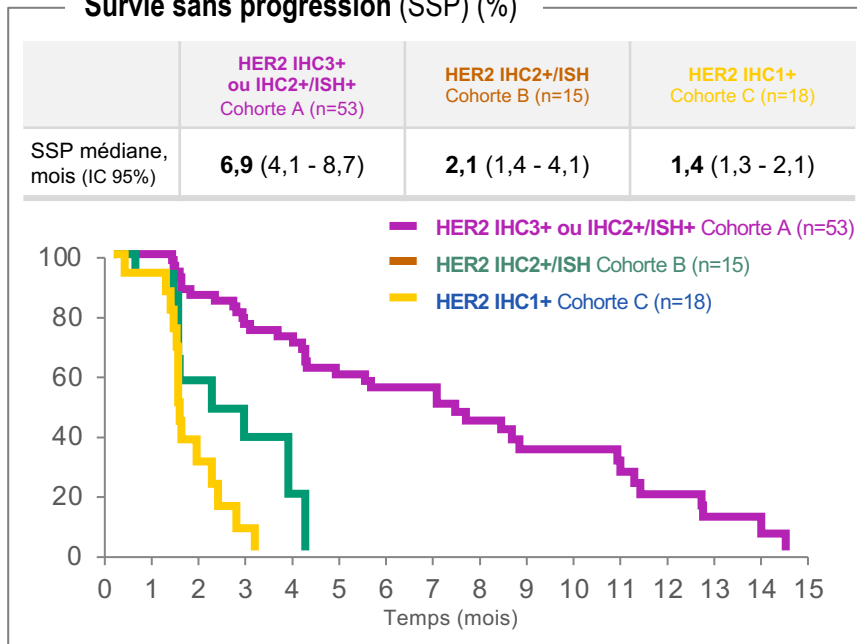
Table 2. Summary recommendations

Tumour types	General recommendations for daily practice
Cholangiocarcinoma	Multigene tumour NGS could be recommended to assess level I alterations. Larger panels can be used only on the basis of specific agreements with payers taking into account the overall cost of the strategy (drug included ^a) and if they report accurate ranking of alterations. RNA-based NGS can be used.

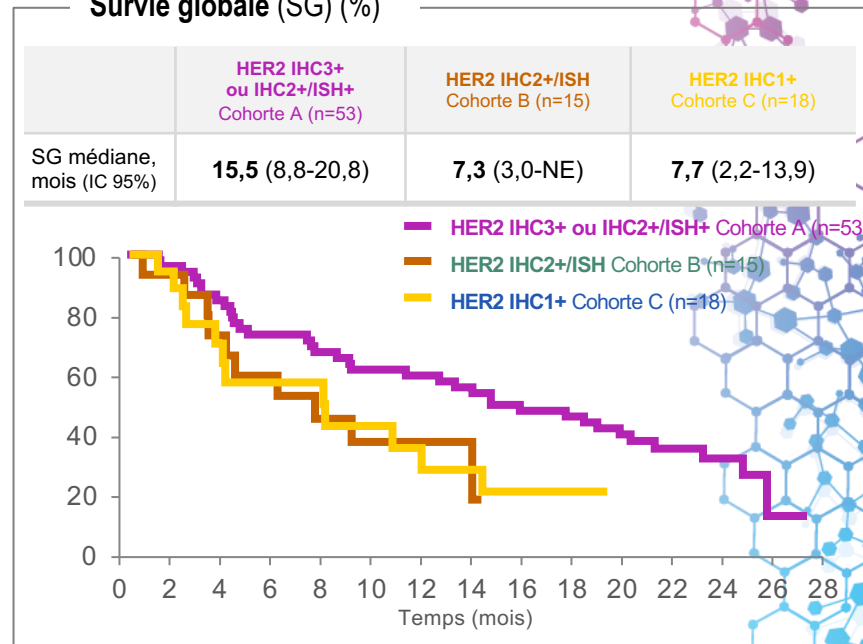
Étude	Cible	Molécule(s)	Phase
ROAR Wainb erg 2019	Mutation BRAF V600E	Dabrafenib + trametinib	II (n=33)
MyPathway Javle 2017	Surexpression/amplificati on ou mutation HER2	Pertuzumab + trastuzumab	II (n=8 ampli./surexpressions et 3 mutations)
SUMMIT Harding 2019	Mutation HER2	Neratinib	II (n=19)

CCRm HER2+ et Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

Survie sans progression (SSP) (%)



Survie globale (SG) (%)



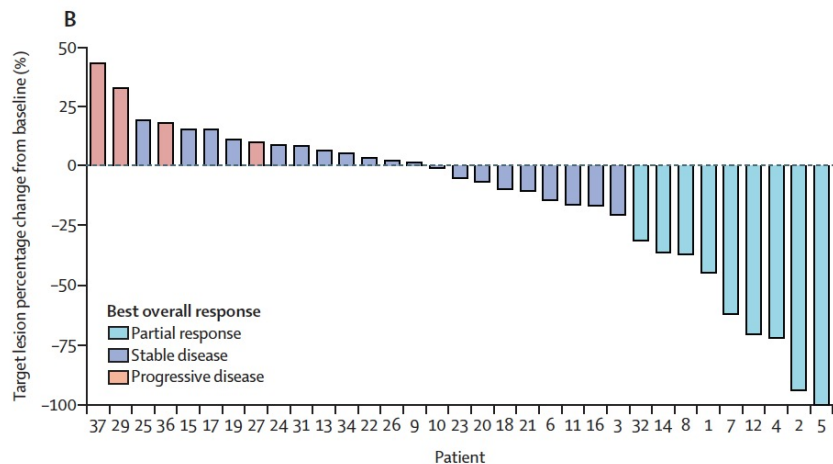
En analyse de sous groupe, dans la cohorte A :

- Pas de différence de réponse chez les patients traités préalablement par anti-HER2 vs non traités
- Taux de réponse faible chez les HER2 2+/ISH+ par rapport aux HER2 3

Toxicités

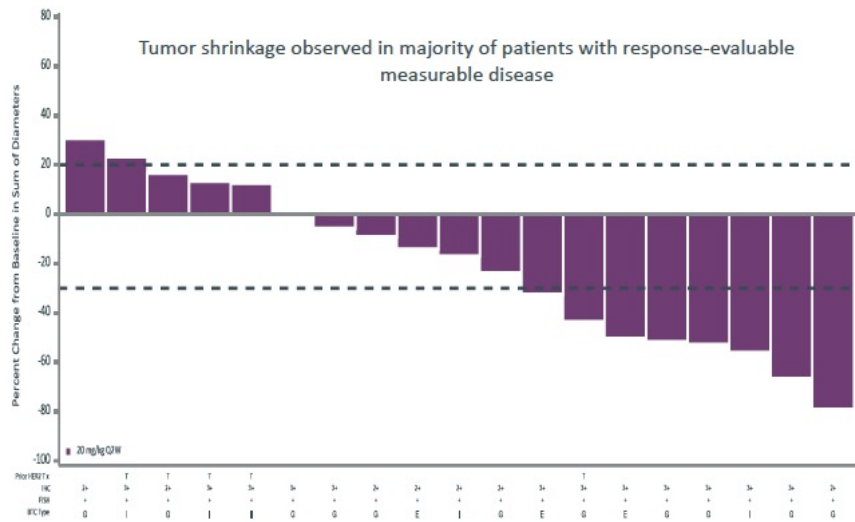
- Toxicités principalement digestives et hématologiques et rarement $\geq$ grade 3
- **8 cas de pneumopathies interstitielles dont 3 ayant conduit au décès des patients**

Cancers des voies biliaires HER2+



Pertuzumab + Trastuzumab

Toxicités de grade 3 liés au traitement
3/39 (8 %): perturbation BH



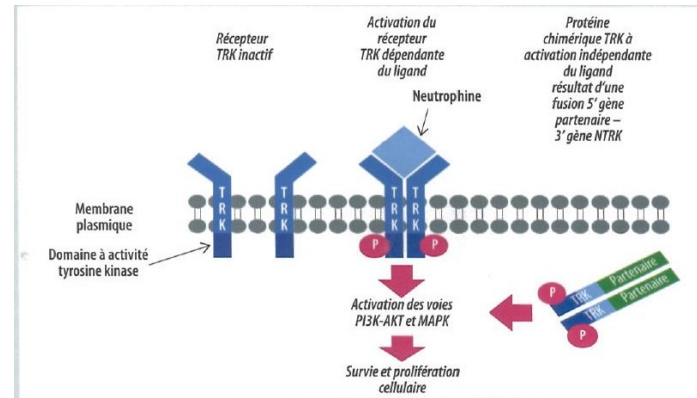
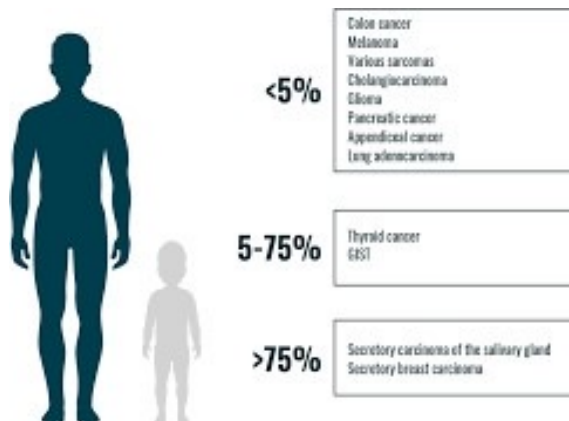
Zanidatamab

Pas de toxicité de grade 3-4
Diarrhée G1-2 dans 43% des cas

Anti-NTRK

- *NTRK*: récepteurs des neurotrophines
 - 3 genes *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*), 3 protéines TRK

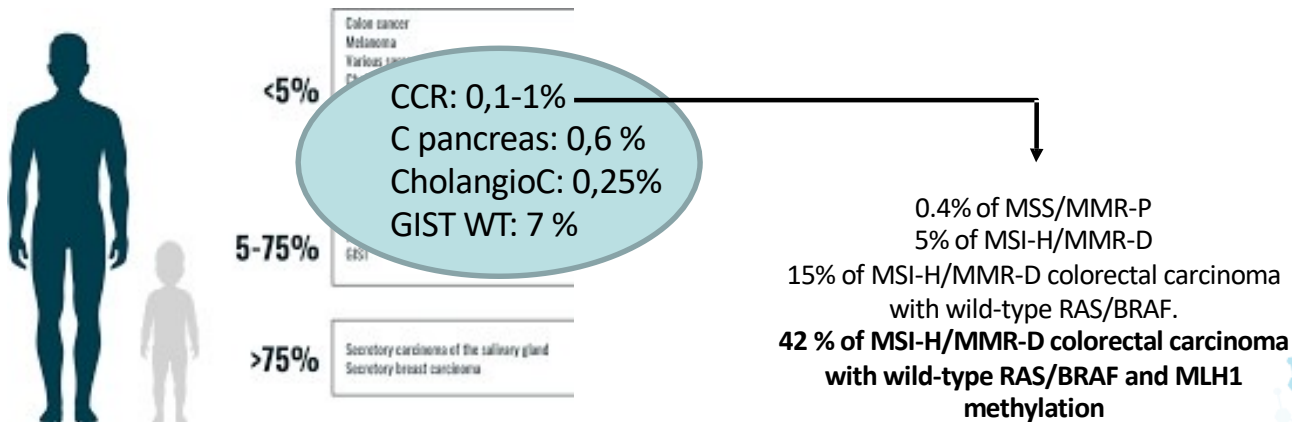
11502 tumeurs: 0,27 % fusion *NTRK*



Anti-NTRK

- *NTRK*: récepteurs des neurotrophines
 - 3 genes *NTRK* (*NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*), 3 protéines TRK

11502 tumeurs: 0,27 % fusion *NTRK*



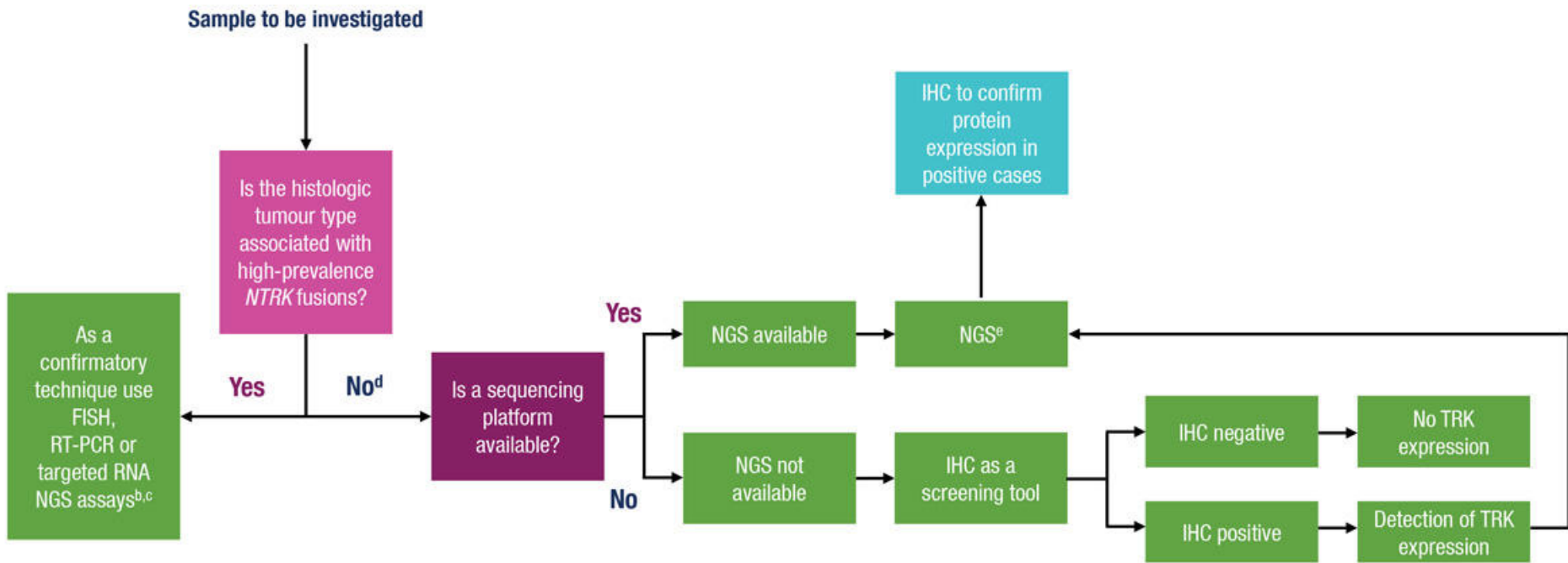
Anti-NTRK

- Thérapies ciblées
 - Larotectinib , AMM “agnostique” avec fusion *NTRK1,2,3*
 - Taux de réponse : 75 %
 - Autres: entrectinib, ...

Détection des fusions

	Principes	Limites
IHC	Cocktail Anti- panTRK (TRKA,B et C)	Sensibilité: 88 % Spécificité: 81 % mais 100% CCR, pancreas, CC
FISH	3 sondes NTRK (1,2,3)	Risque faux-positifs Risque faux-négatifs
NGS	RNA sequencing Panel	Le plus optimal Complexité de mise en oeuvre Coût

Recommandations ESMO pour le testing NTRK



Based on ESMO 2019 guidelines for *NTRK* fusion detection and guidelines for TRK fusion



Synthèse: Les biomarqueurs moléculaires des cancers digestifs



Cancer	Marqueur	Utilisation
Estomac	HER2	anti-HER2
	MSI	Chimiothérapie péri-opératoire, Lynch, Immunothérapie
	PDL1	Immunothérapie
	EBV	Immunothérapie
Colo-rectal	RAS (KRAS, NRAS) BRAF	anti-EGFR
	MSI	Combinaison anti-BRAF/anti-EGFR Chimio post-op haut risque, Lynch, immunothérapie
	HER2	Anti-HER2
	PolE	Immunothérapie
Cancer pancréas	BRCA1/BRCA2 constitutionnel	Olaparib
Cholangiocarcinome	IDH1	Anti-IDH1
	FGFR2	Anti-FGFR2
	HER2	Anti-HER2
Tous cancers	Fusions NTRK	Anti-NTRK
	MSI	Immunothérapie
	POLE	Immunothérapie

Anomalies de **Classe I** ou **Classe II** (ESCAT); d'après Mosele et al, Ann Oncol 2020



MERCI DE VOTRE ATTENTION

