

JFHOD

Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie
& d'Oncologie Digestive



2015

De l'immunohistochimie aux thérapies ciblées : apport du "chimiogramme" dans la prescription des thérapies ciblées

Jérôme Cros

Dpt de Pathologie, Hopital Beaujon – Clichy, France

DHU UNITY



CONFLITS D'INTERET

AUCUN

De l'immunohistochimie aux thérapies ciblées : apport du "chimiogramme" dans la prescription des thérapies ciblées

- Le chimiogramme et ses applications en pratique clinique en cancérologie digestive ?
- Quelles sont ces limites?
- Quels sont les marqueurs du futur ?

- **Médecine personnalisée**

- Traiter chaque patient de façon individualisée en fonction des spécificités génétiques et biologiques de sa tumeur.

- **Teranostic**

- Développement d'une thérapie conjointement à un test diagnostique d'efficacité

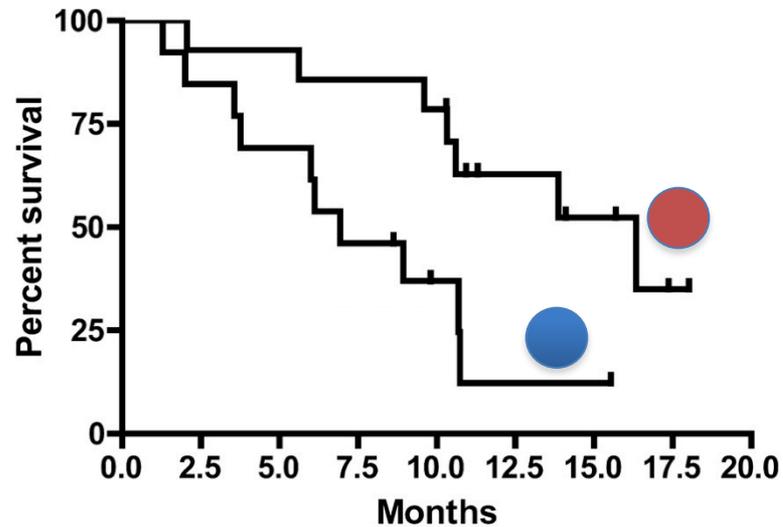
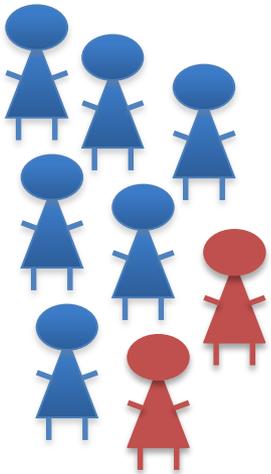
- **Test companion**

- Mise en évidence d'une anomalie moléculaire

Le chimiogramme d'une tumeur?

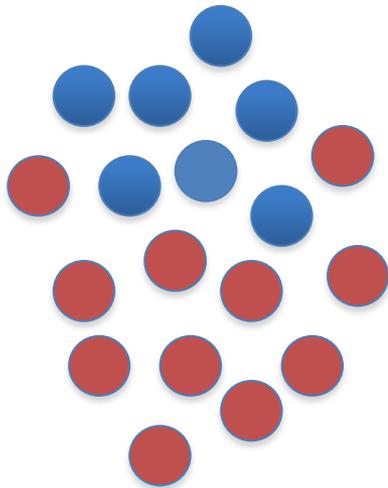
- **Caractéristiques moléculaires d'une tumeur**
 - Expression ou absence d'expression d'un marqueur
 - Présence ou absence d'une mutation, d'un réarrangement génique ou chromosomique
- **Qui modifient sa sensibilité aux chimiothérapies / thérapies ciblées**
- **Chimiogramme = antibiogramme**

Pourquoi un chimiogramme ?

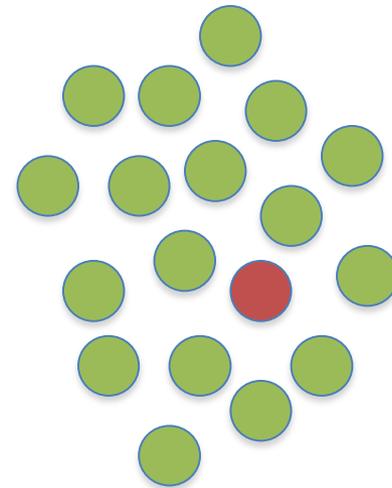


Pourquoi un chimiogramme ?

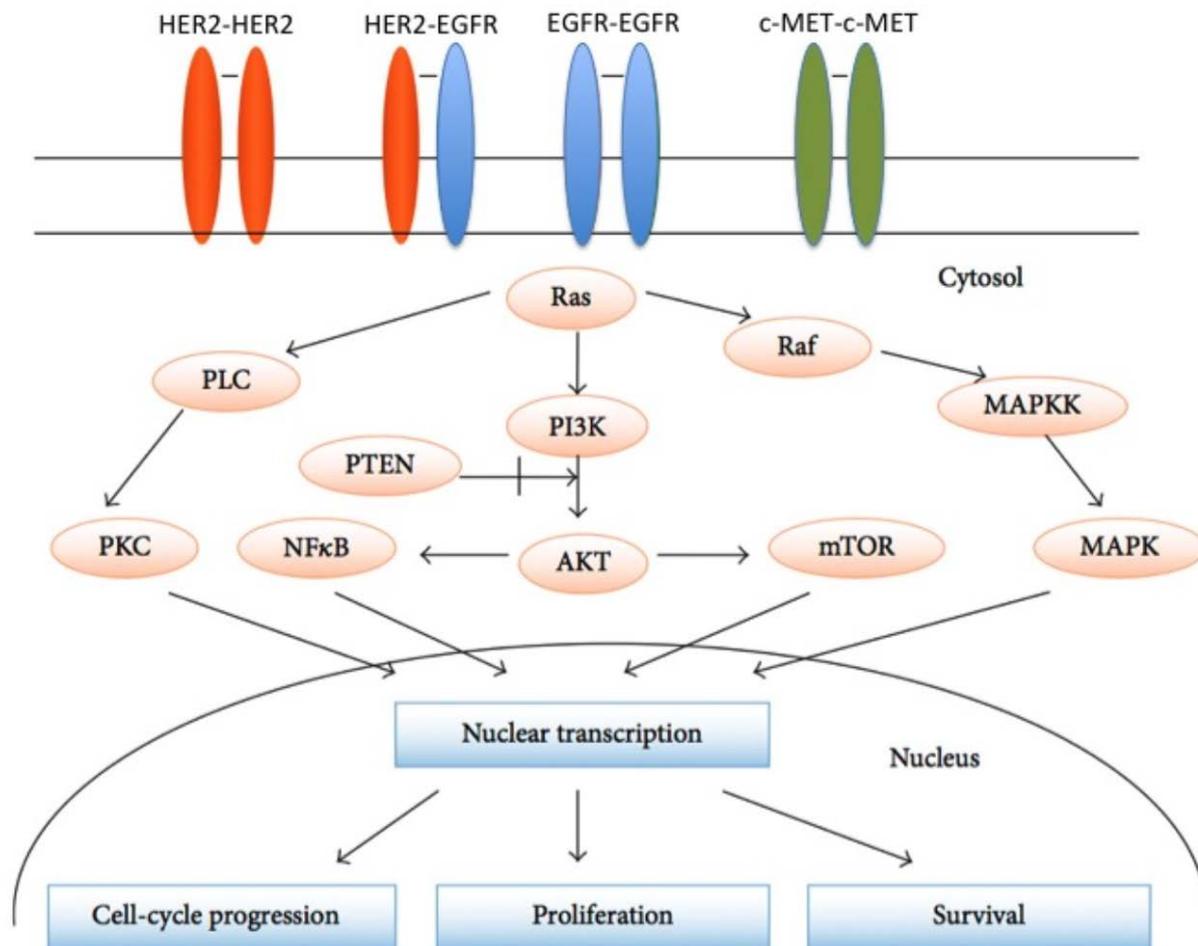
Tumeur 1 avec mutation X (40%)
Sensible au traitement A

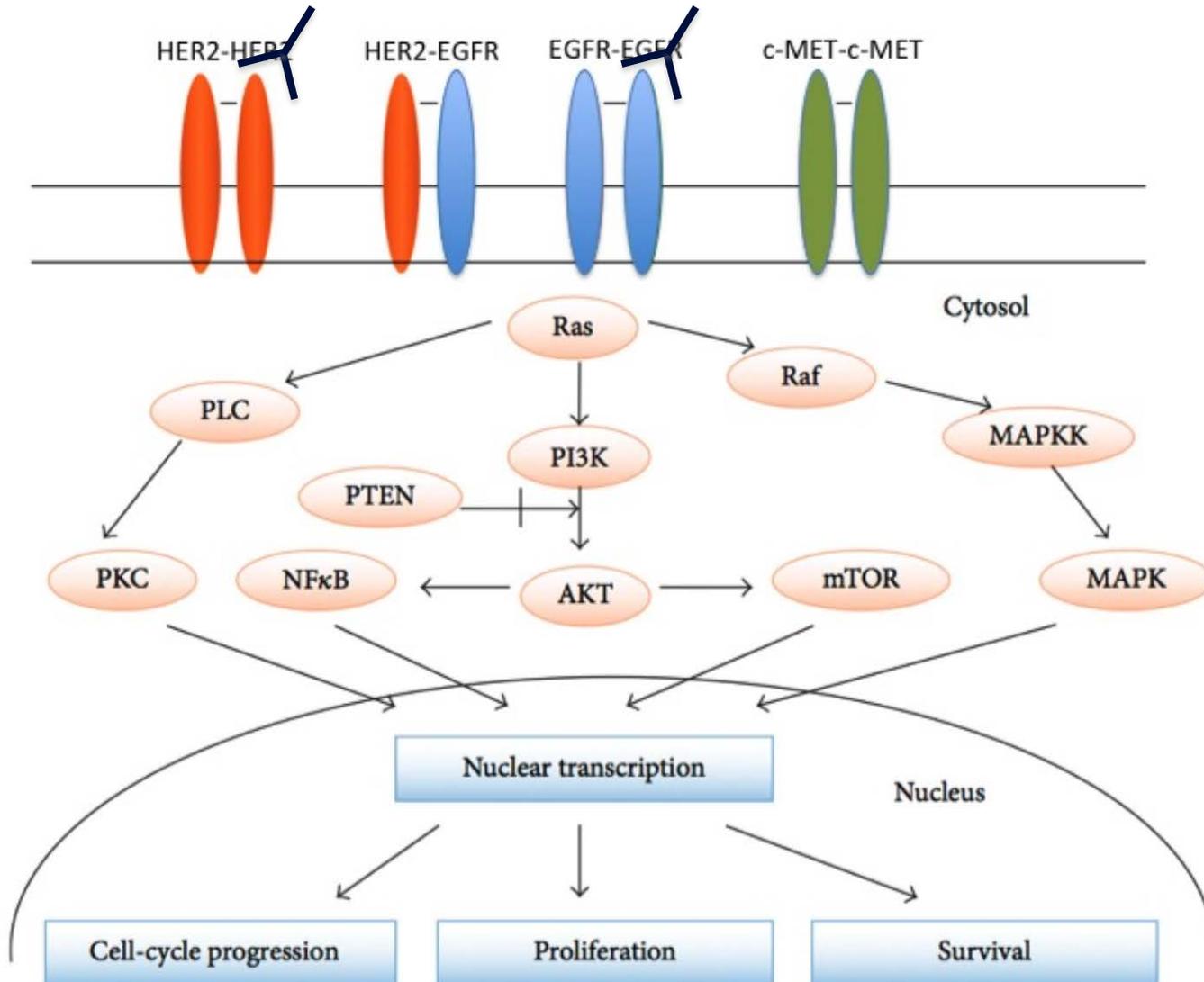


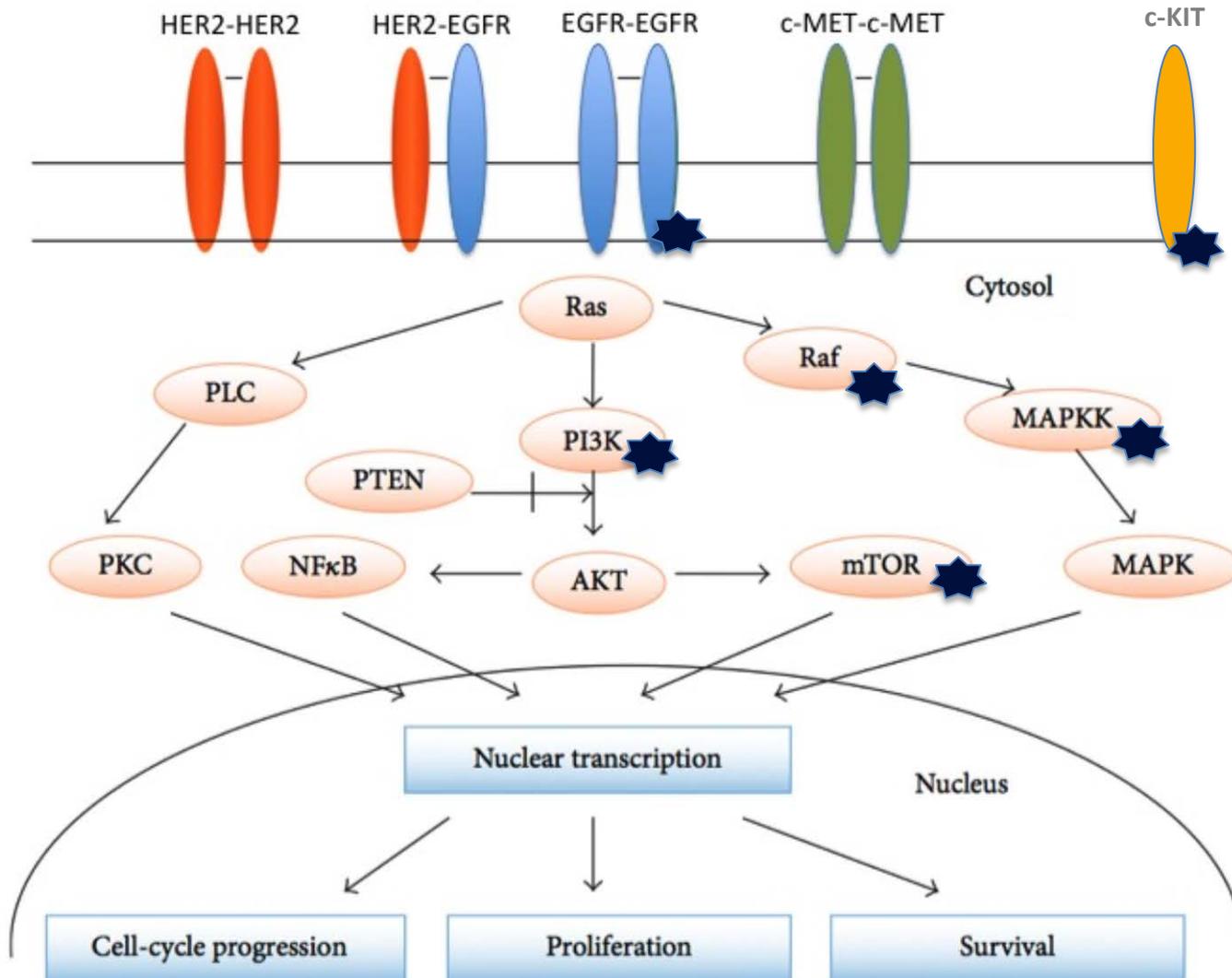
Tumeur 2 avec mutation X (5%)
Sensible au traitement A ?



Le chimiogramme, pour quelle molécule?





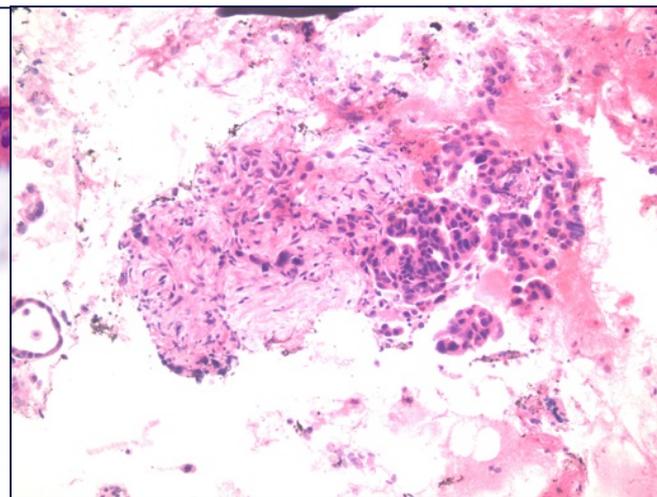
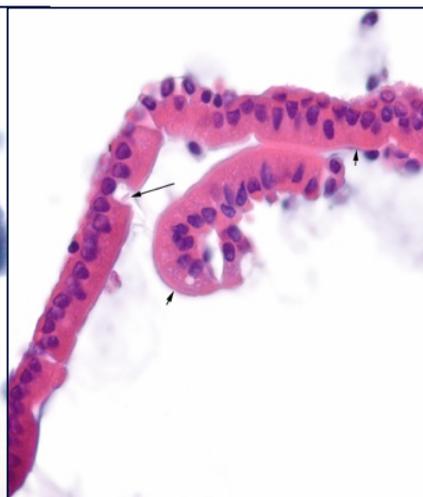
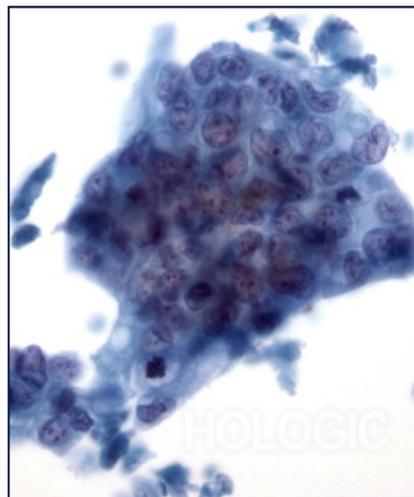


Le chimiogramme, sur quel matériel?

Cytologie

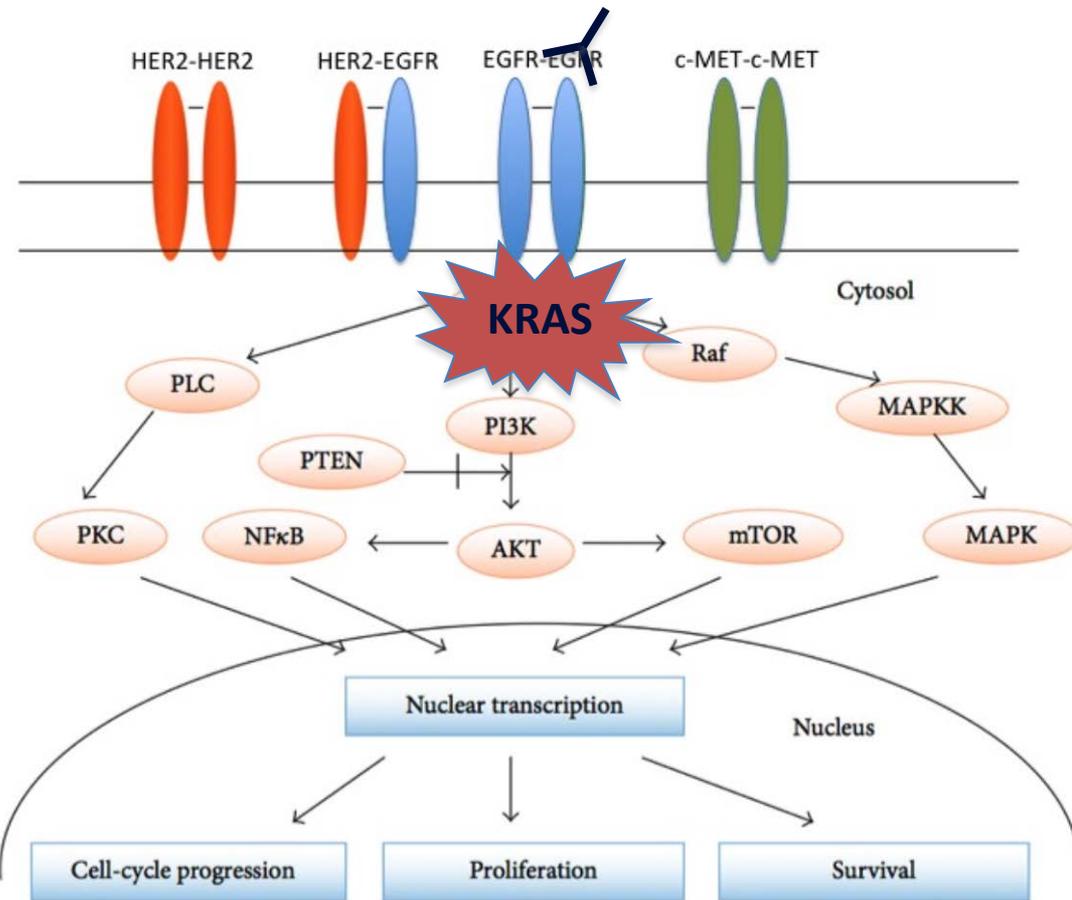
Ponction EE pauvre

Ponction EE/Biopsie riche
 Pièce opératoire

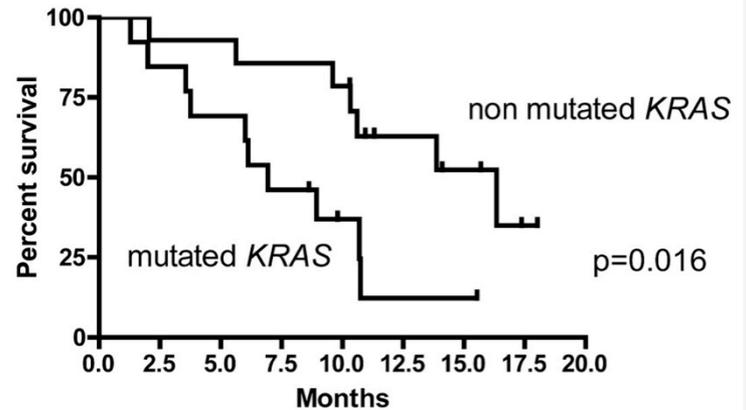


Protéine c tum	OK	OK	OK
Mutation c tum	+/- OK	+/- OK	OK
Exp (mi)ARN	+/- OK (richesse)	+/- OK (richesse)	+/- OK (richesse)
Protéine stroma	NON	NON	+/- OK

Le chimiogramme dans les adénocarcinomes coliques métastatiques

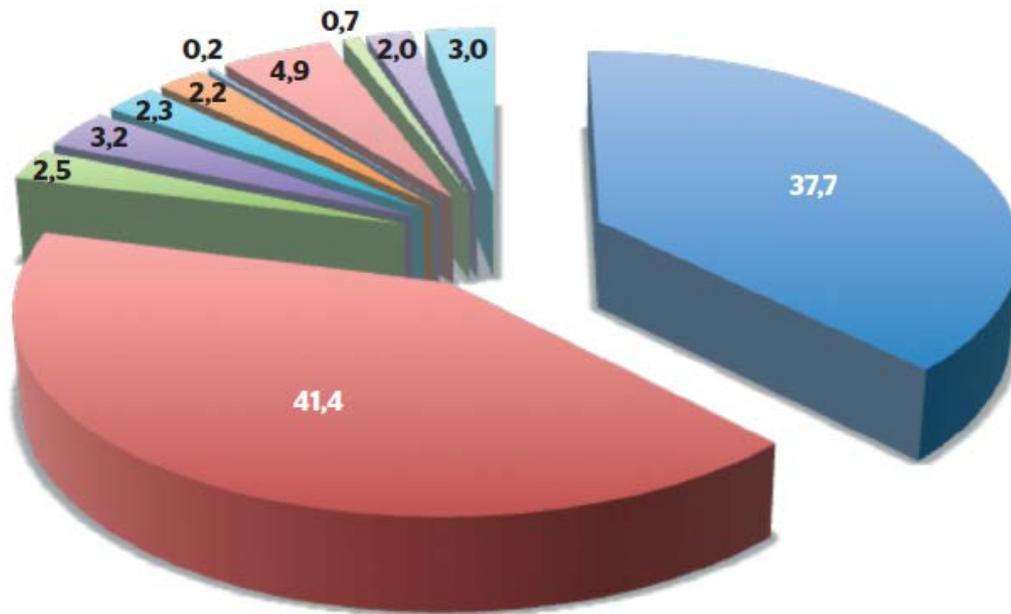


Overall survival according to *KRAS* mutation



Lièvre A et al. *Cancer Res* 2006;66:3992-3995

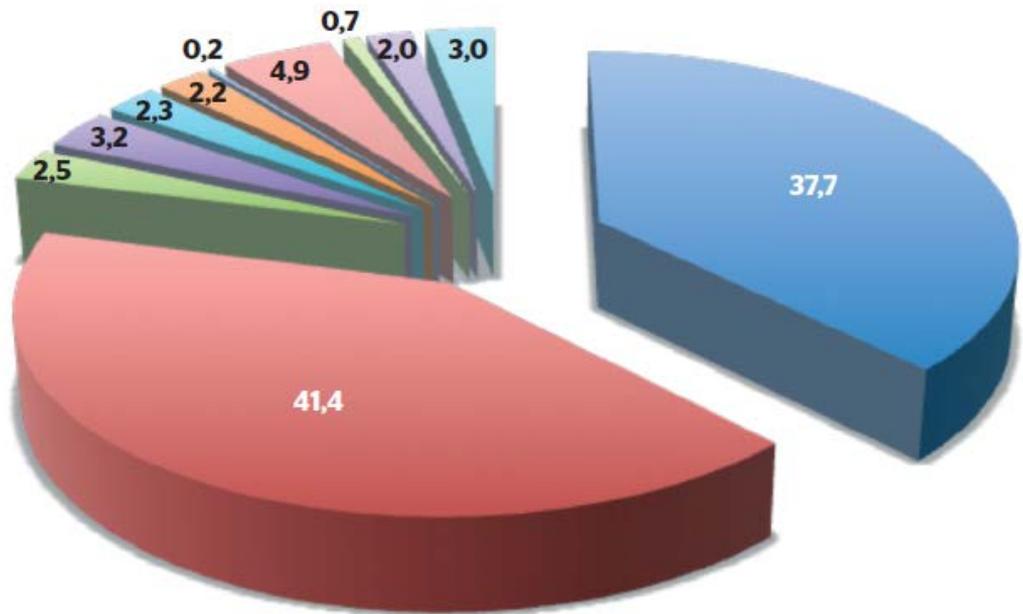
Le chimiogramme dans les adénocarcinomes coliques métastatiques



Concordance \approx 90% entre la tumeur primitive et les métastases

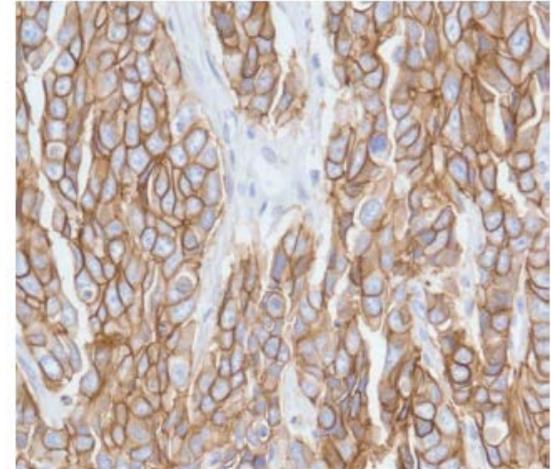
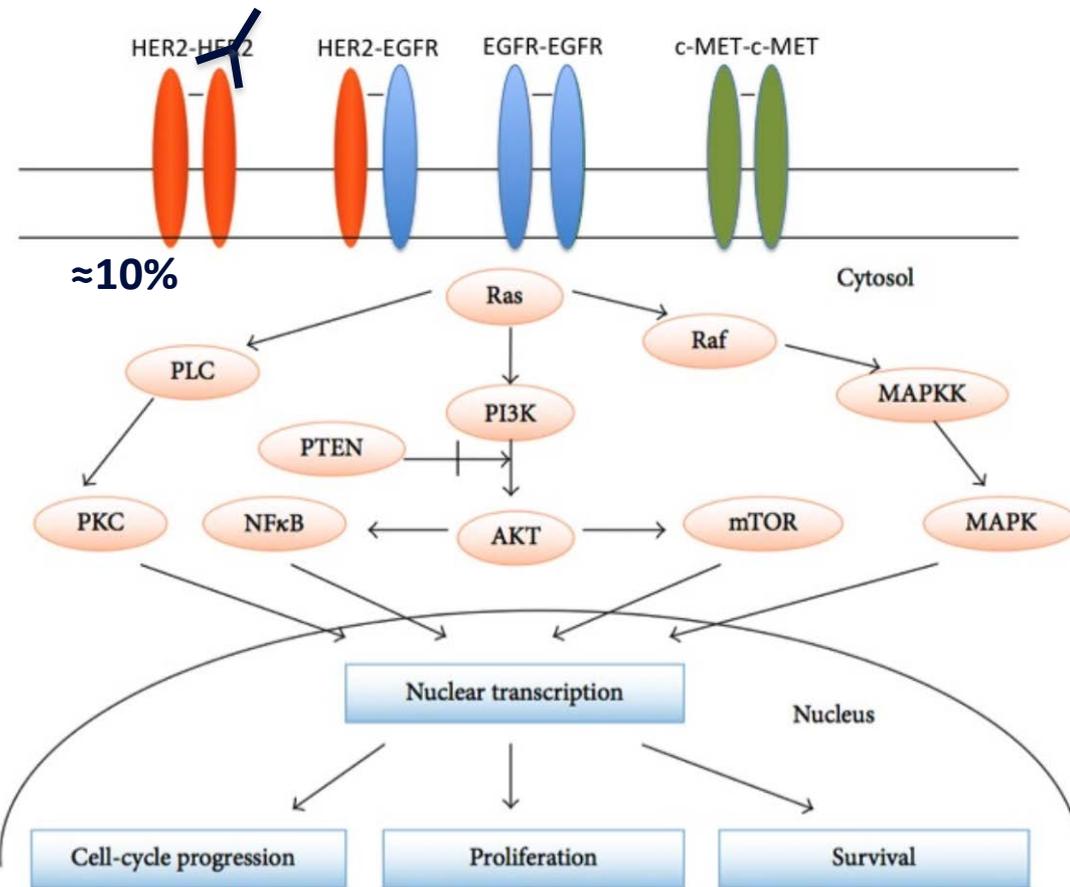


Le chimiogramme dans les adénocarcinomes coliques métastatiques



- | | | |
|--------------|-------------|---------------------|
| KRAS sauvage | NRAS exon 2 | KRAS amplification |
| KRAS exon 2 | NRAS exon 3 | c-MET amplification |
| KRAS exon 3 | NRAS exon 4 | HR2 amplification |
| KRAS exon 4 | BRAF | |

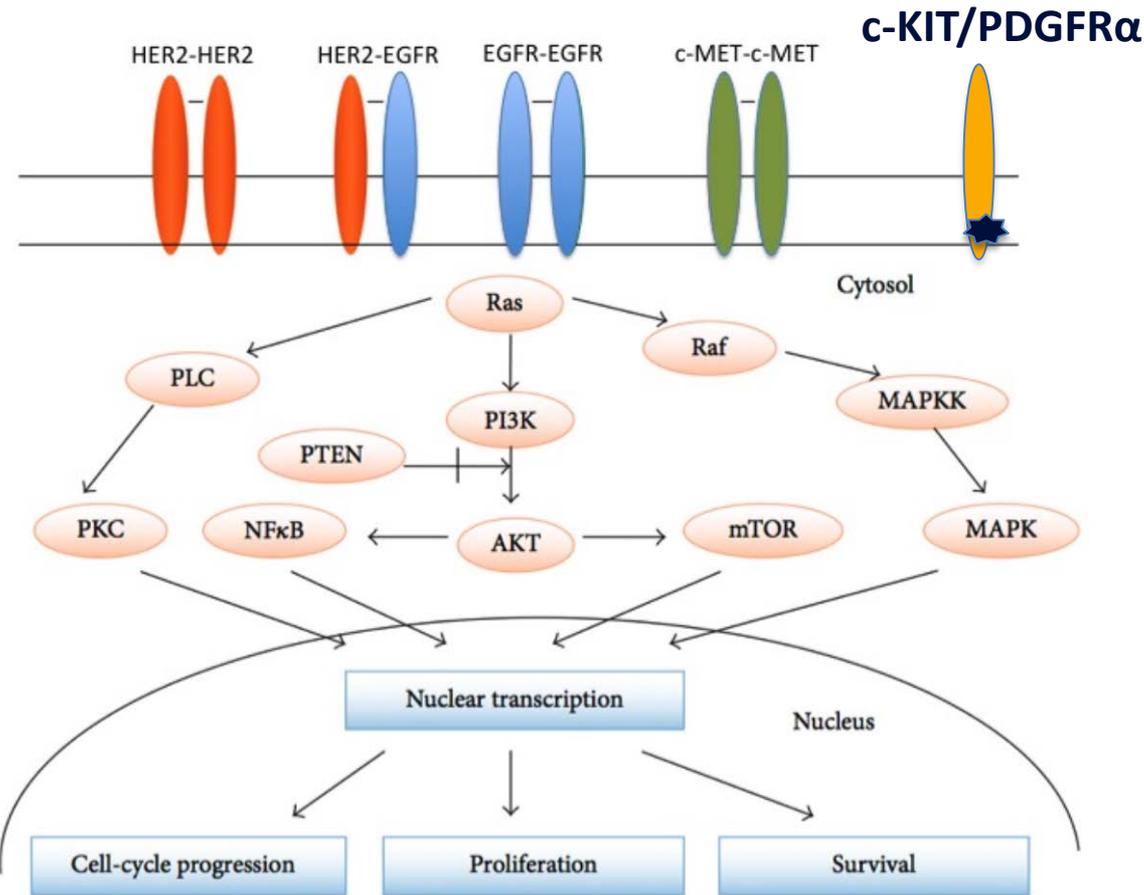
Le chimiogramme dans les adénocarcinomes gastriques



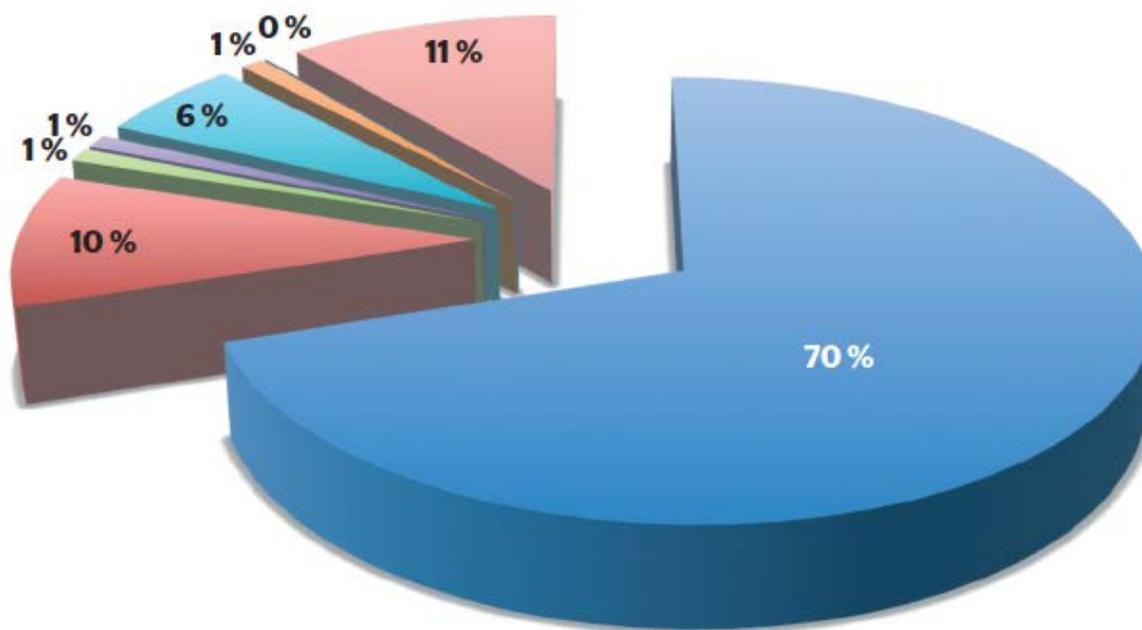
IHC en 1ere intention
 FISH si score 2+

Concordance \approx 90% entre
 la tumeur primitive et les
 métastases

Le chimiogramme dans les GIST



Le chimiogramme dans les GIST



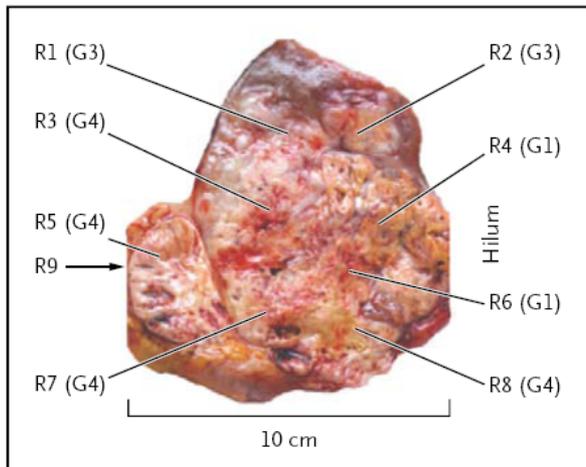
Les limites du chimiogramme:

L'hétérogénéité tumorale, spatiale et temporelle

Les clones tumoraux minoritaires

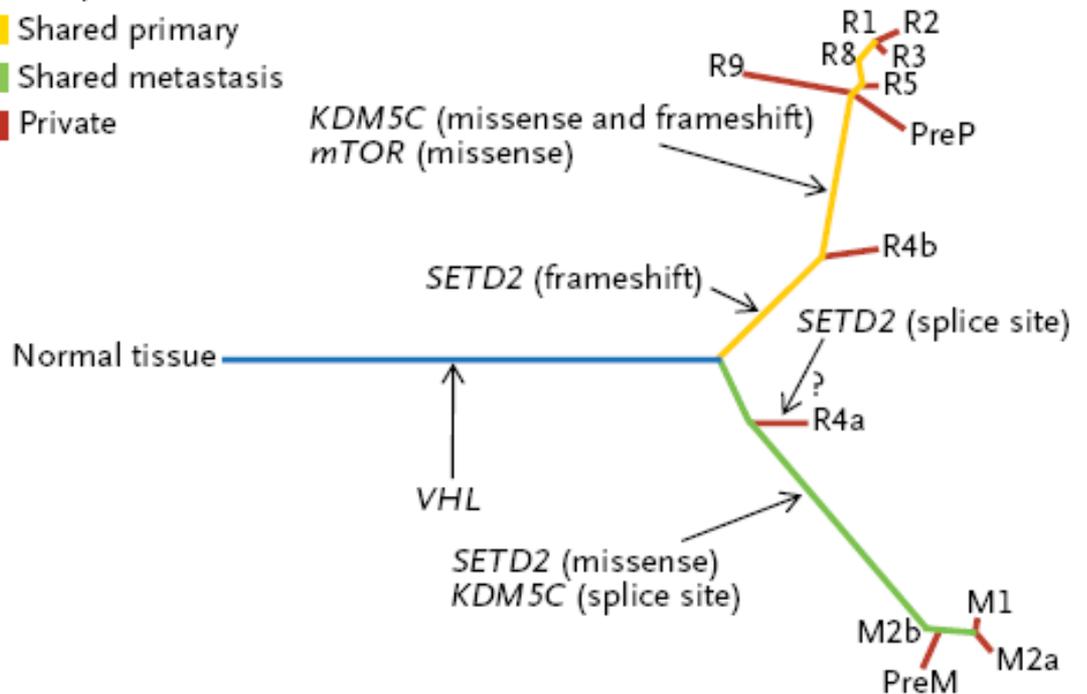
Les limites du chimiogramme: l'hétérogénéité tumorale spatiale

A Biopsy Sites



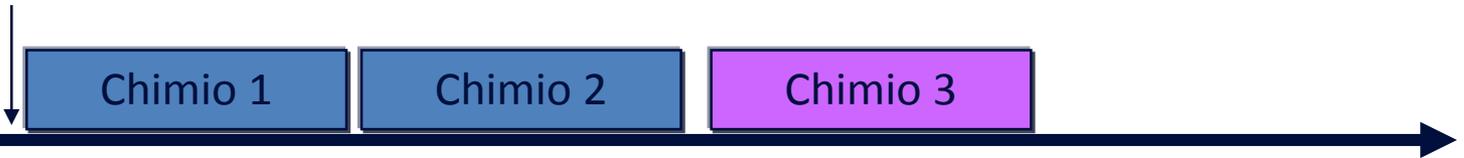
C Phylogenetic Relationships of Tumor Regions

- Ubiquitous
- Shared primary
- Shared metastasis
- Private



Les limites du chimiogramme: l'hétérogénéité tumorale temporelle

Cytoponction EE

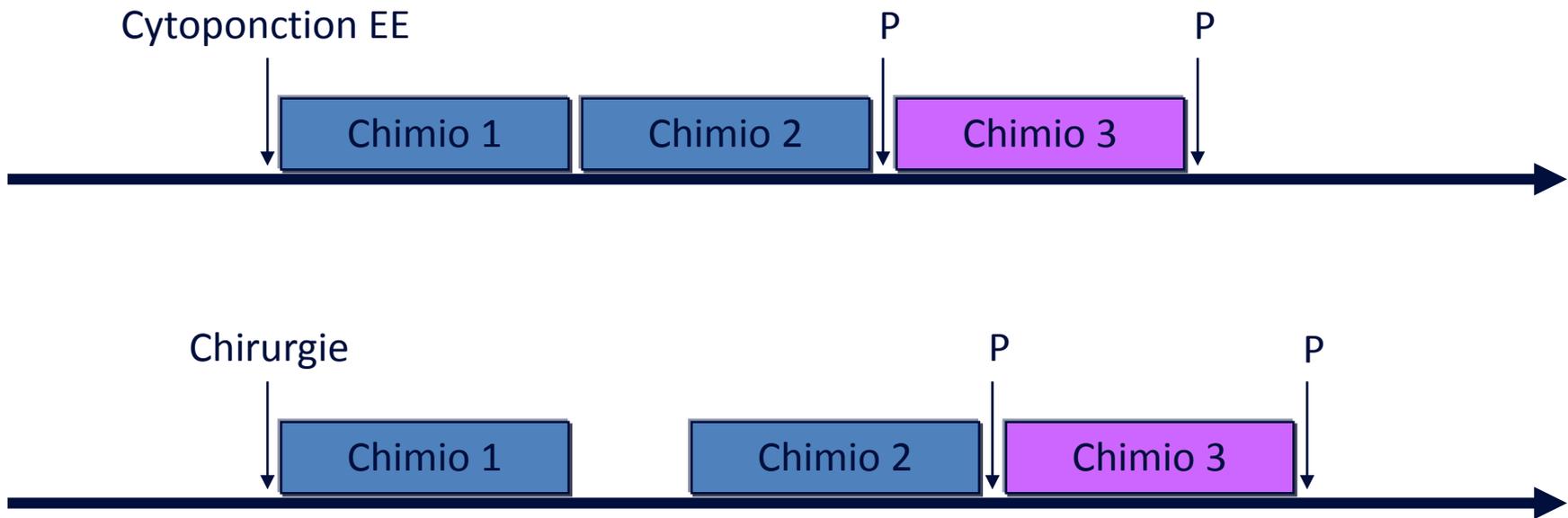


Chirurgie



Sélection clonale induite par les lignes successives de chimiothérapie

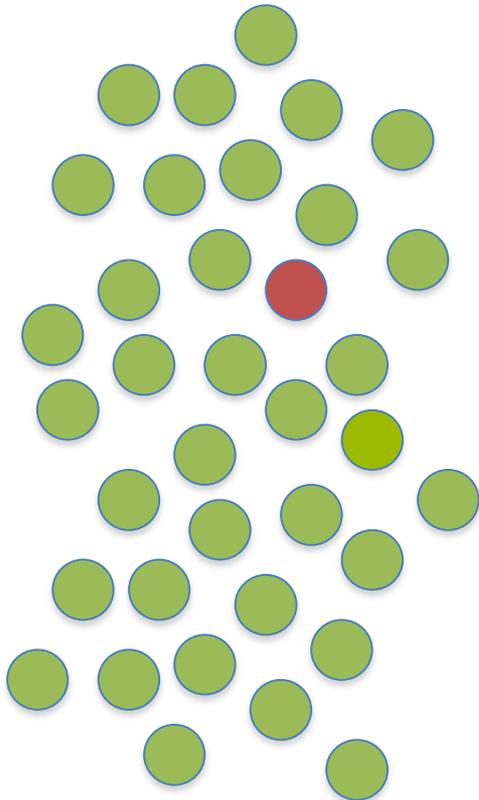
Les limites du chimiogramme: l'hétérogénéité tumorale temporelle



Sélection clonale induite par les lignes successives de chimiothérapie

Les limites du chimiogramme: les clones tumoraux minoritaires

Détection d'une mutation : sensibilité



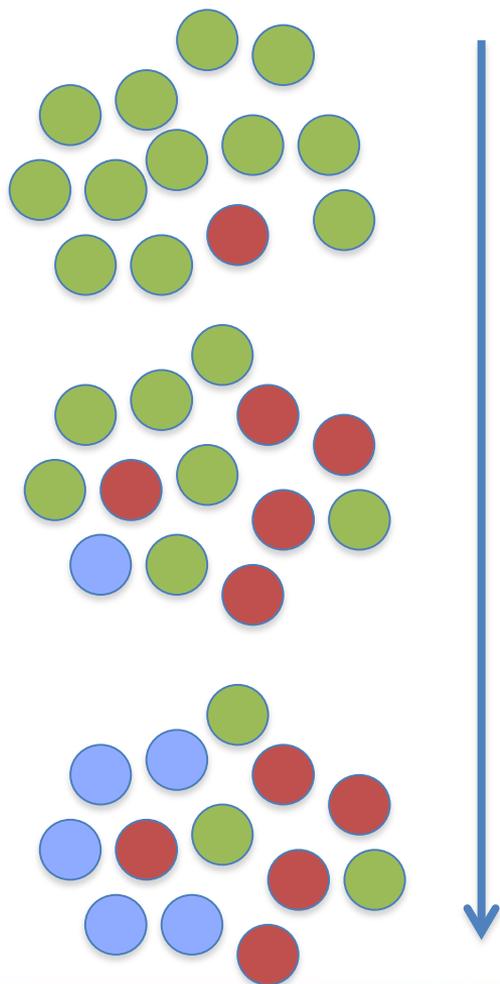
Séquençage Sanger : 30%

Taqman/HRM : 15%

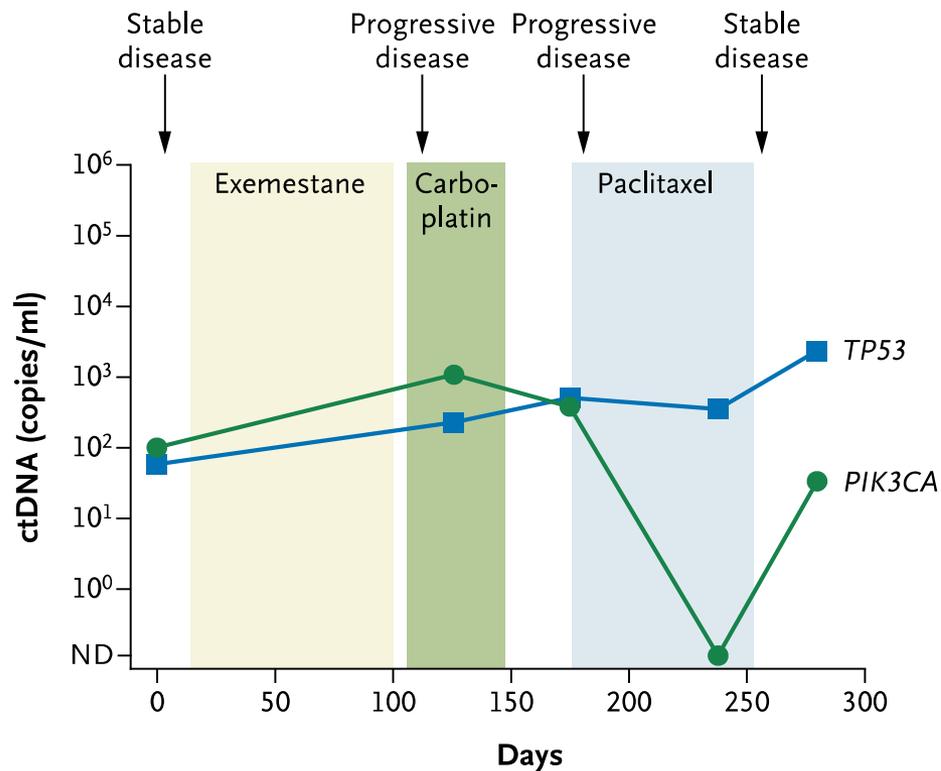
NGS: 1%

PCR digitale: 0,01%

Les limites du chimiogramme: les clones tumoraux minoritaires



D Patient 16



L'hétérogénéité tumorale: comment s'en affranchir?

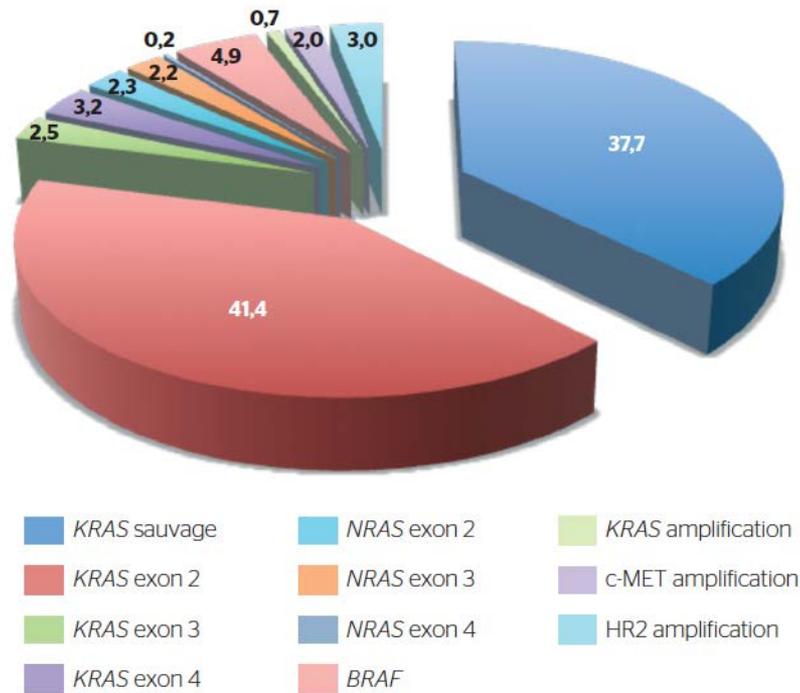
➔ Recherche des anomalies moléculaires sur les cellules tumorales circulantes ou sur l'ADN tumoral circulant

- Non invasif
- « Melting pot » de toutes les localisations tumorales
- Détection précoce de résistance secondaire
- Suivi de la masse tumorale résiduelle
- Suivi des clones majoritaires/minoritaires

- « noyé(és) » au sein des cellules sanguines non tumorales et de l'ADN circulant non tumoral
- Nécessité de techniques très sensibles

Le chimiogramme du futur

- Séquençage de nouvelle génération (10 gènes, 50?)
- Sur de l'ADN tumoral circulant



Marqueurs émergents du chimiogramme

- Spectre large de résistance aux anti-EGFR (KRAS/NRAS/BRAF/PI3K/HER2/cMET...)
- cMET dans les adénocarcinomes gastriques?
- hENT1 et dCK dans les adénocarcinomes pancréatiques traités par gemcitabine
- Phénotype intestinal/pancréaticobiliaire des carcinomes ampullaires
- Evaluation du statut MGMT dans les tumeurs neuroendocrines pancréatiques traitées par temozolomide

Conclusion

- Limites du chimiogramme
 - Choix du type de prélèvement
 - Hétérogénéité tumorale
 - Spatiale
 - Temporelle
- Prélèvements systématiques à prévoir dans le design des essais
- Intérêt de l'ADN tumoral circulant / cellules tumorales circulantes
 - Suivi de la masse tumorale résiduelle
 - Cartographie moléculaire globale
 - Suivi de « l'écosystème » tumoral

Points forts

- **Anti-EGFR - adénocarcinomes coliques métastatiques** → mutations ***KRAS*** et ***NRAS*** sur la tumeur primitive ou la métastase.
- **Anti - adénocarcinomes gastriques** → statut **HER2** par immunohistochimie sur la tumeur primitive ou la métastase.
- **Imatinib - GIST** → Profil mutationnel **c-KIT/PDGFR α** = profil de sensibilité.
- **L'hétérogénéité tumorale spatiale et temporelle** → challenge pour la recherche de mutation conditionnant un traitement.
- **ADN tumoral circulant + Séquençage de nouvelle génération** → statut mutationnel séquentiel de multiples gènes simultanément de façon non invasive.