

Sommaire

- Immunohistochimie comme aide à l'oncogénétique (et à l'évaluation pronostique?)
 - MSI / MMR / HNPCC : un exemple réussi
 - MYH : un exemple raté...
- Les lésions festonnées (choix de l'orateur...)
- Quelques mots sur la saga de l'EGFR et de KRAS

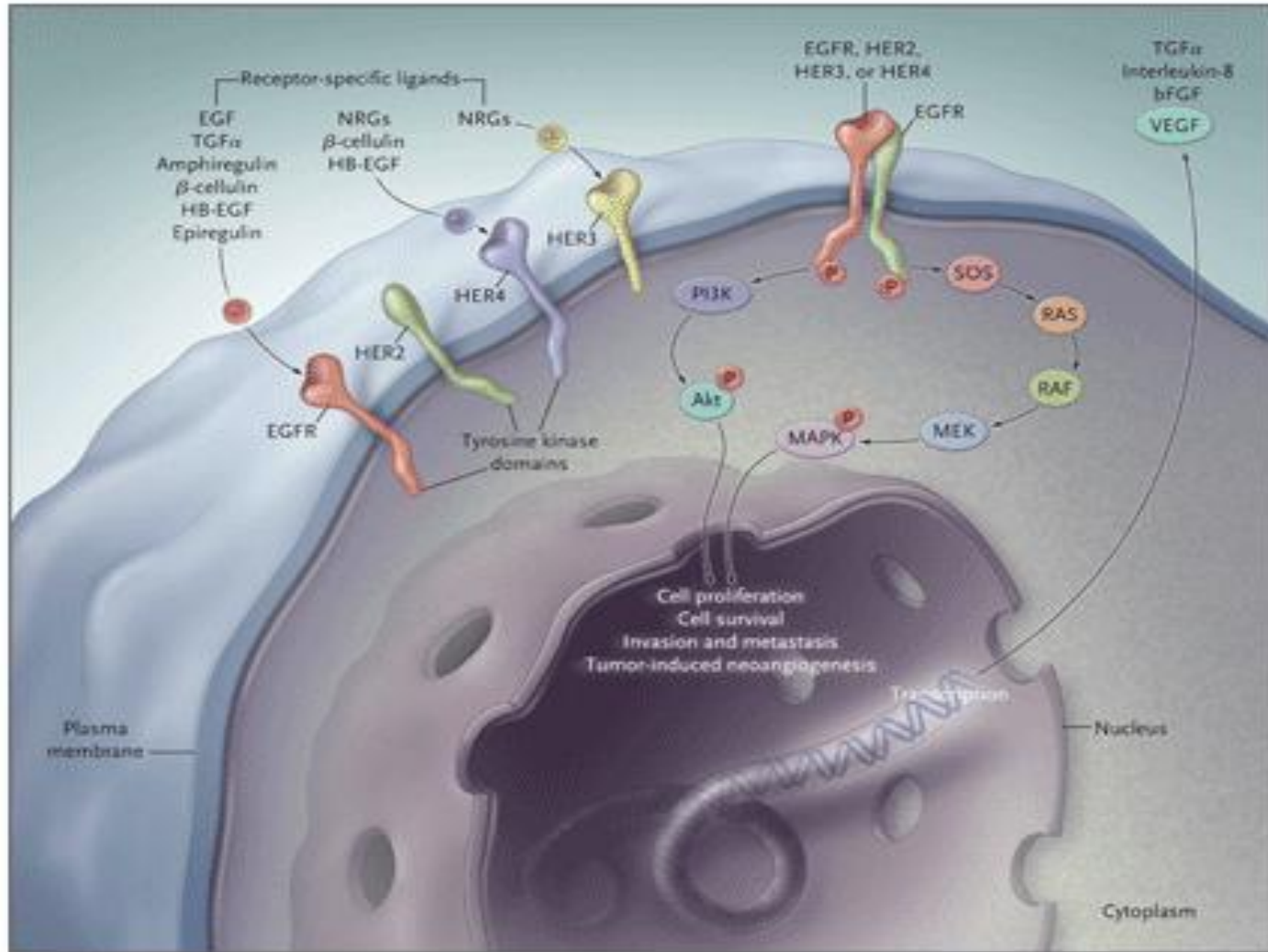
Thérapies ciblées du CCR

- Pour l'instant réservées aux formes évoluées, métastatiques (mais cela pourrait changer)
- Anti-angiogéniques : toutes les tumeurs sont vascularisées, il n'y pas de marqueur prédictif d'efficacité disponible
- Anti-EGFR:
 - Traitement coûteux, effets secondaires fréquents (peau, TD...)
 - Efficaces chez certains patients (environ 20% dans le CCR métastatique)
 - Besoin de critères prédictifs d'efficacité : échec de l'immunohistochimie, incertitude de l'HIS, succès de la BM « en tube »

Table 1 Summary of United States Food and Drug Administration (FDA)-approved agents for treatment of patients with colorectal carcinoma and the associated single-agent tumor and patient markers

<i>Agent</i>	<i>Type of agent</i>	<i>Target</i>	<i>Proposed single-agent tumor markers</i>	<i>Proposed patient markers</i>
5-fluorouracil	Intravenous fluoropyrimidine	Thymidylate synthase (TS/TYMS)	Expression of TS, dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), thymidine phosphorylase (TP)	TS polymorphism, DPD activity and polymorphism, methylene tetrahydrofolate reductase polymorphism
Capecitabine Oxaliplatin	Oral fluoropyrimidine Platinum derivative	TS Nucleotides in DNA for crosslinking	? same as 5-FU Expression of X-ray cross complementing factor 1 (XRCC1) and excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1)	? same as 5-FU XRCC1 and ERCC1 polymorphism
Irinotecan	Camptothecin derivative	Topoisomerase I (Topo-1)	? expression of Topo-1, ? high levels of microsatellite instability (MSI-H)	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A1) polymorphism
Bevacizumab	Humanized monoclonal antibody	Vascular endothelial growth factor (VEGF)	None identified	None identified
Cetuximab	Chimeric IgG1	Epidermal growth factor receptor (EGFR)	Expression of EGFR (FISH), KRAS mutation	None identified
Panitumumab	Humanized IgG2	Epidermal growth factor receptor (EGFR)	Expression of EGFR (FISH), KRAS mutation	None identified

EGFR (HER1)

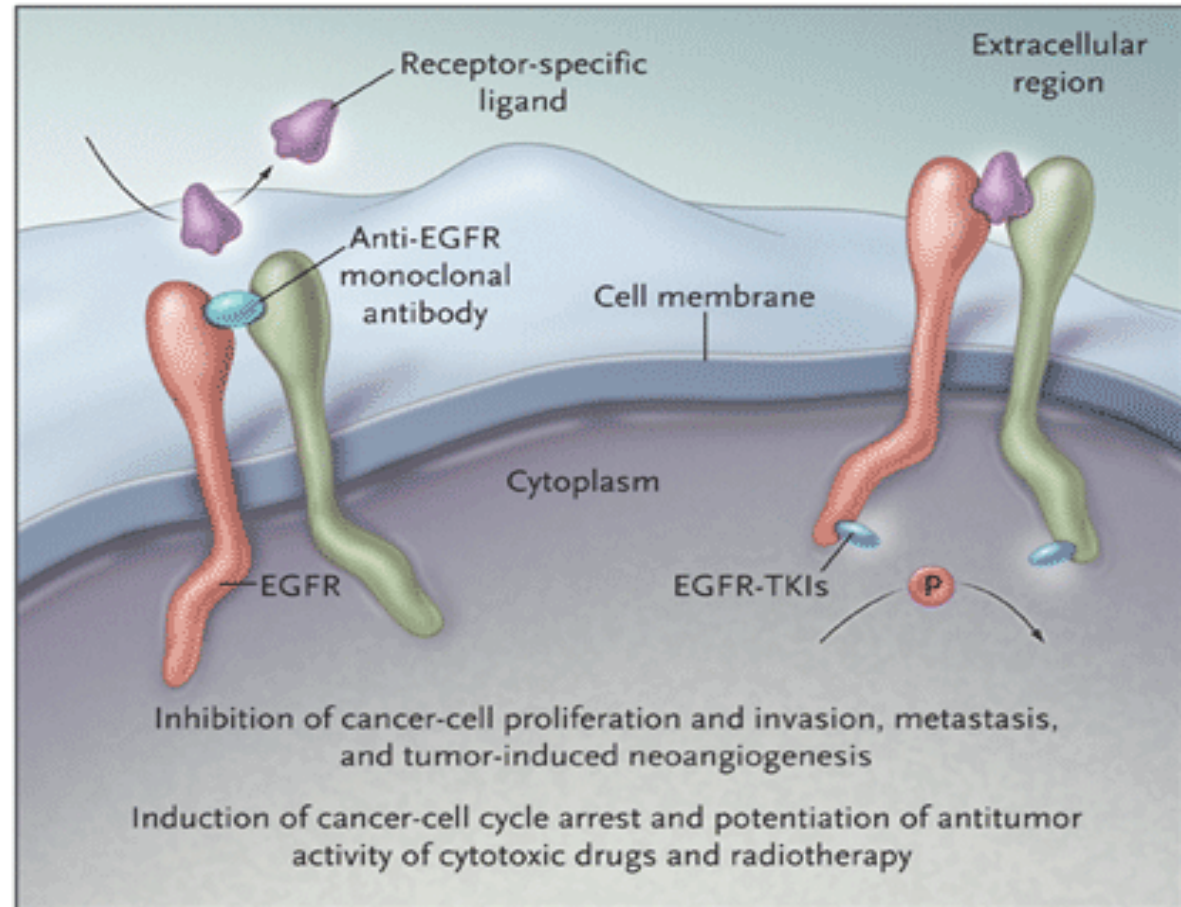


Traitement anti-EGFR

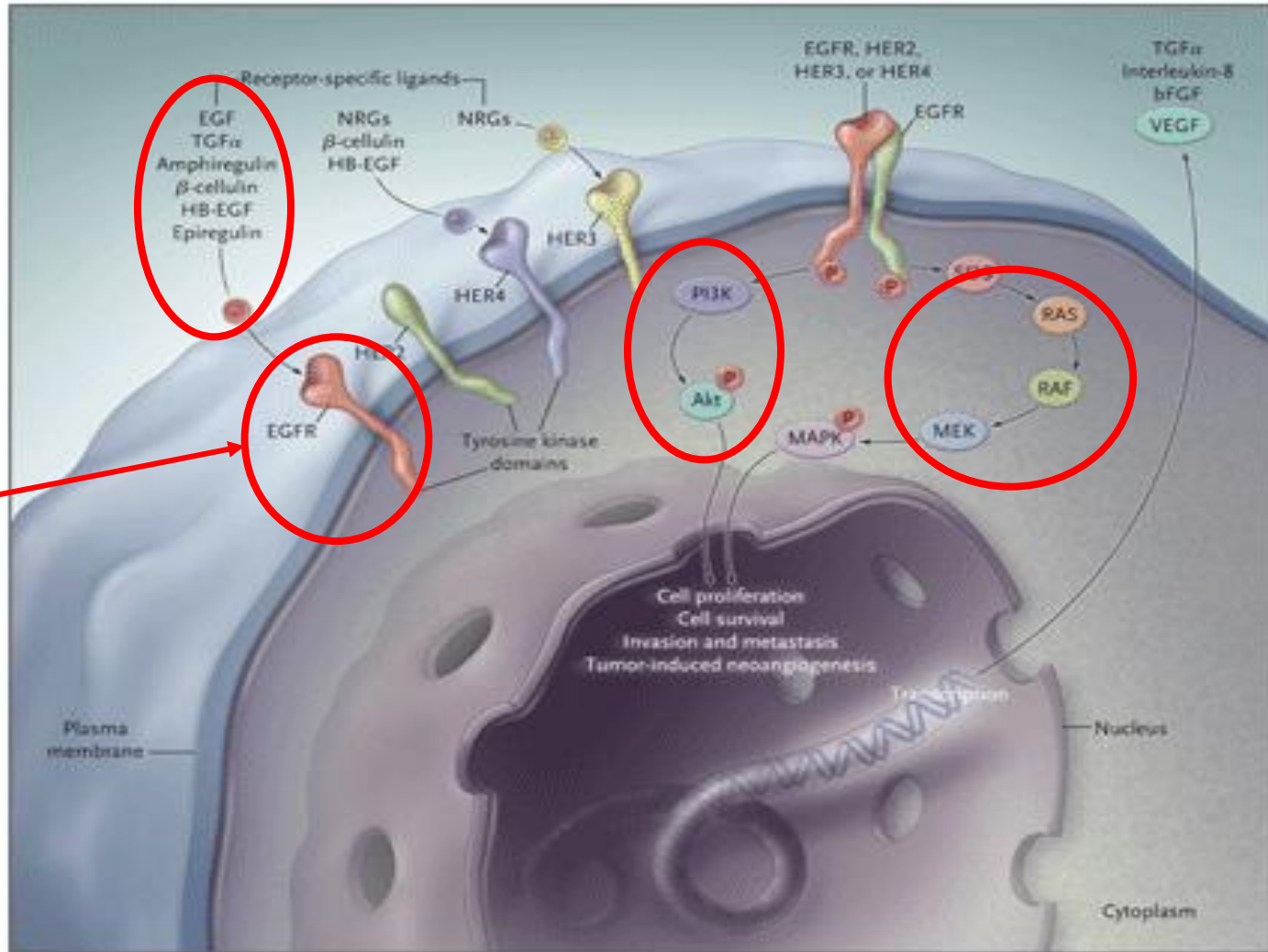
2 classes thérapeutiques

2 AC monoclonaux sont efficaces dans le CCR métastatique

- Cetuximab
- Panitumumab



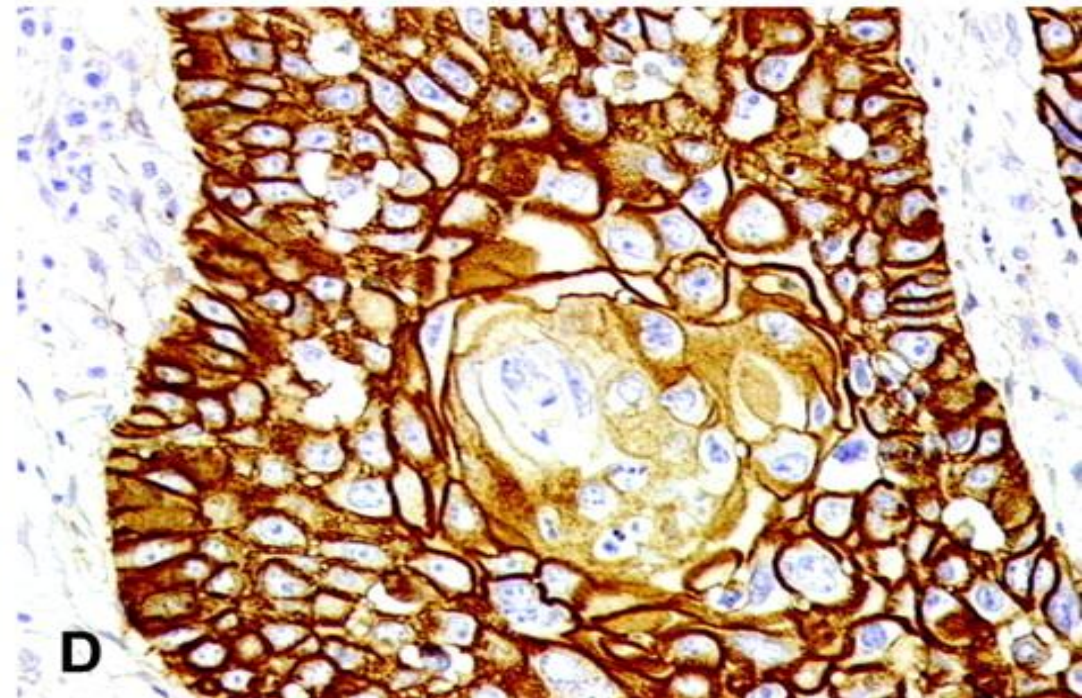
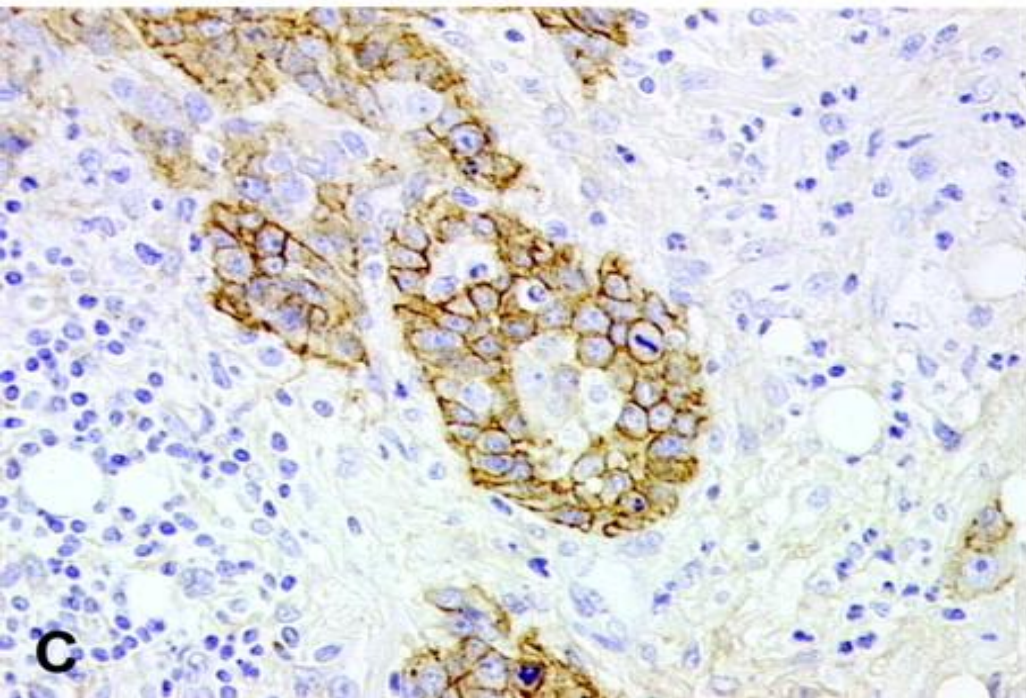
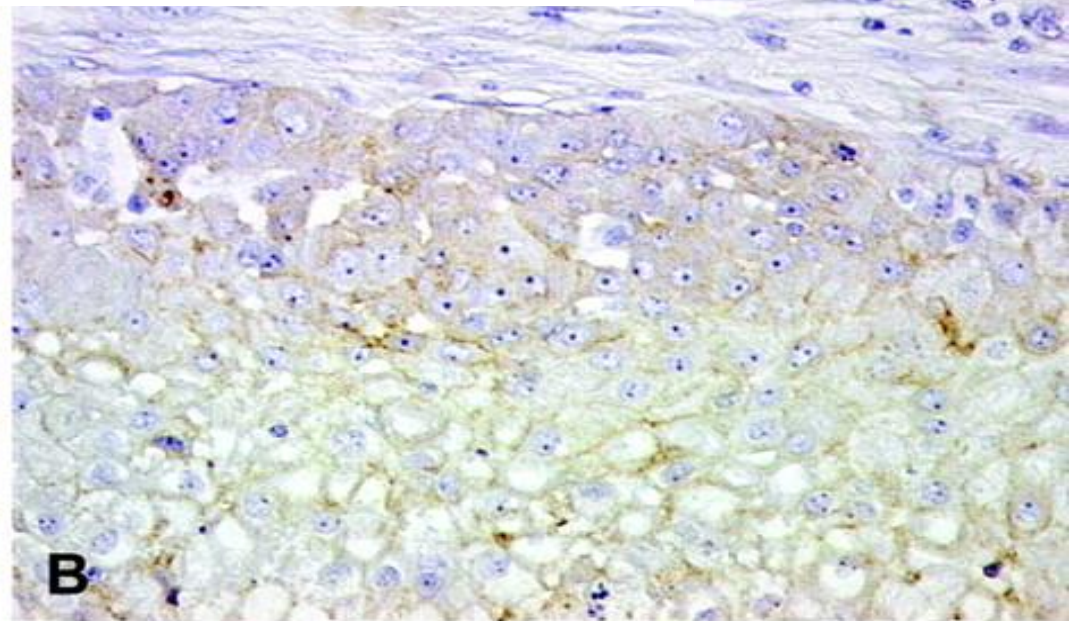
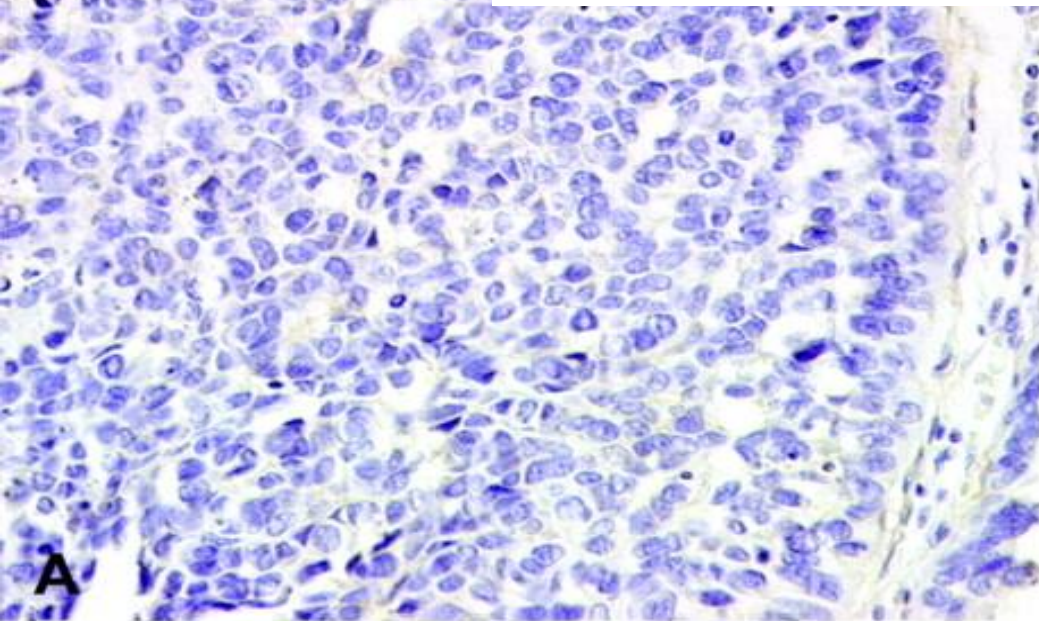
EGFR – cibles théoriques de prédiction de l'efficacité

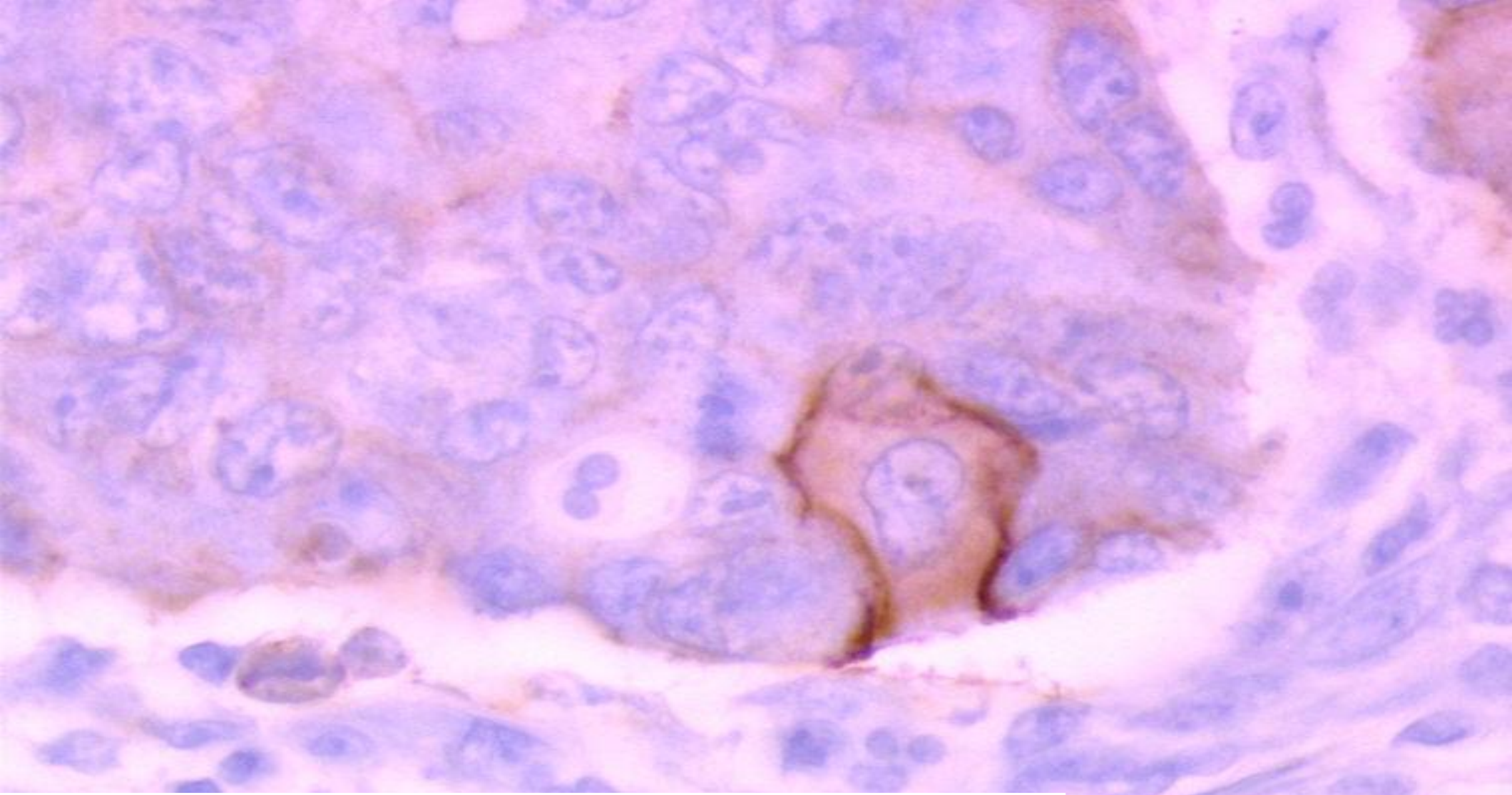


EGFR
- protéine
- mutations
- amplification

Expression de l'EGFR en IHC dans les tumeurs solides

	% de tumeurs exprimant l'EGFR
ORL	13-100
Côlon et rectum	25 – 93
Pancréas	21 – 50
Poumon	13 – 93
Oesophage	88
Rein	50 – 90
Prostate	87
Vessie	20 – 75
Col, utérus	71-100
Ovaire	35 – 70
Sein	14 - 91





Compte tenu du mécanisme d'action des AC, une corrélation avec le taux d'expression semblait logique...

➤ 1^{ère} AMM dans le CCR: IHC+, au moins 1%... (2004)

Cetuximab Shows Activity in Colorectal Cancer Patients With Tumors That Do Not Express the Epidermal Growth Factor Receptor by Immunohistochemistry

Ki Young Chung, Jinru Shia, Nancy E. Kemeny, Manish Shah, Gary K. Schwartz, Archie Tse, Audrey Hamilton, Dorothy Pan, Deborah Schrag, Lawrence Schwartz, David S. Klimstra, Daniel Fridman, David P. Kelsen, and Leonard B. Saltz

Table 3. Patient Data

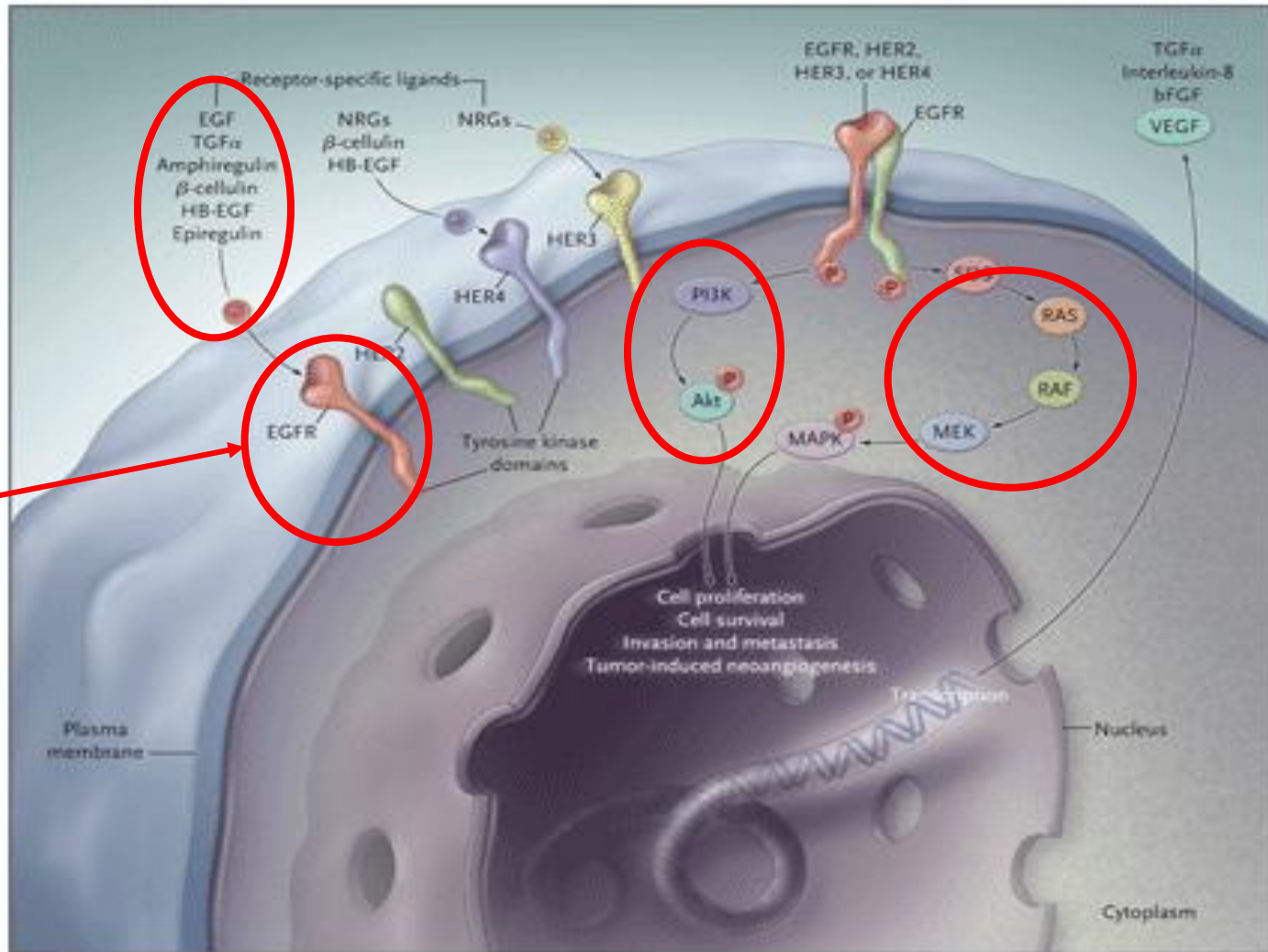
Patient No.	EGFR Status	No. of Cetuximab Treatments	Concurrent Irinotecan	Radiographic Responses	CEA Trend		Skin Rash Grade
					Status	Values (ng/mL)	
1	0/3+	14	Yes	PR, 73% reduction	Decline	3,000 → 60	1
2	0/3+	17	Yes	PR, 73% reduction	Decline	12,914 → 16	0
3	0/3+	16	Yes	PR, 60% reduction	Decline	12 → 3	1
4	0/3+	8	Yes	PR, 54% reduction	Decline	4,803 → 2,403	0
5	0/3+	16	Yes	MR, 39% reduction	Decline	1,432 → 206	2
6	0/3+	14	Yes	MR, 32% reduction	Decline	11 → 7	1
7	0/3+	10	No	SD	Stable	619 → 712	1
8	0/3+	13	Yes	POD	Stable	8 → 7	0
9	0/3+	7	Yes	POD	Stable	29 → 30	1
10	0/3+	15	Yes	POD	Stable	832 → 374 → 613	1
11	0/3+*	12	Yes	POD	NA	—	1
12	0/3+	9	Yes	POD	Decline	18 → 12	1
13	0/3+	8	Yes	POD	NA	—	0
14	0/3+†	2	No	Early POD	NA	—	1
15	0/3+	1	Yes	Early POD	NA	—	0
16	0/3+	1	Yes	Early POD	NA	—	0

Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; CEA, carcinoembryonic antigen; PR, partial response; MR, minor response; SD, stable disease; POD, progression of disease; NA, not available.

*Upon rereview of pathology (1/3+).

†Upon pathology rereview, the specimen tested for EGFR was not adequate for assessment.

EGFR – cibles théoriques de prédiction de l'efficacité



EGFR
- (protéine)
- (mutations)
- amplification

Amplification de EGFR et réponse thérapeutique du CCR

- Des résultats très discordants dans la littérature
- Des techniques variées (FISH, CISH, QPCR...)
- Des pourcentages d'amplification variés
- Un besoin de standardisation +++

Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study

Mauro Moroni,* Silvio Veronese,* Silvia Benvenuti,* Giovanna Marrapese, Andrea Sartore-Bianchi, Federica Di Nicolantonio, Marcello Gambacorta, Salvatore Siena, Alberto Bardelli

Lancet Oncol 2005; 6: 279–86

Published online April 14, 2005

DOI 10.1016/S1470-2045(05)

70102-9

- Répondeurs : 8/9 amplification
- Non répondeurs : 1/20 amplification
 $p < 0,0001$

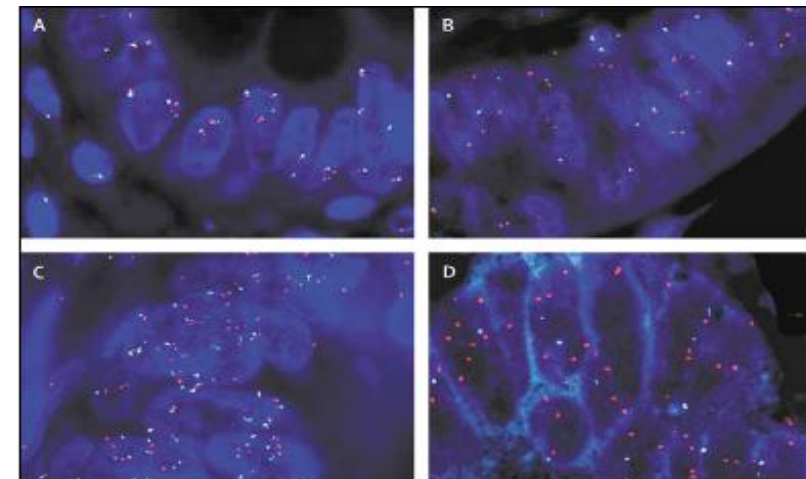


Figure 2: Dual colour FISH assays for probes of EGFR (red) and chromosome seven (CEP7, green) (A) Balanced disomy in healthy colorectal mucosa. (B) Balanced disomy in tumour of patient 27. (C) Balanced polysomy in tumour of patient 3. (D) Amplification in tumour of patient 5.

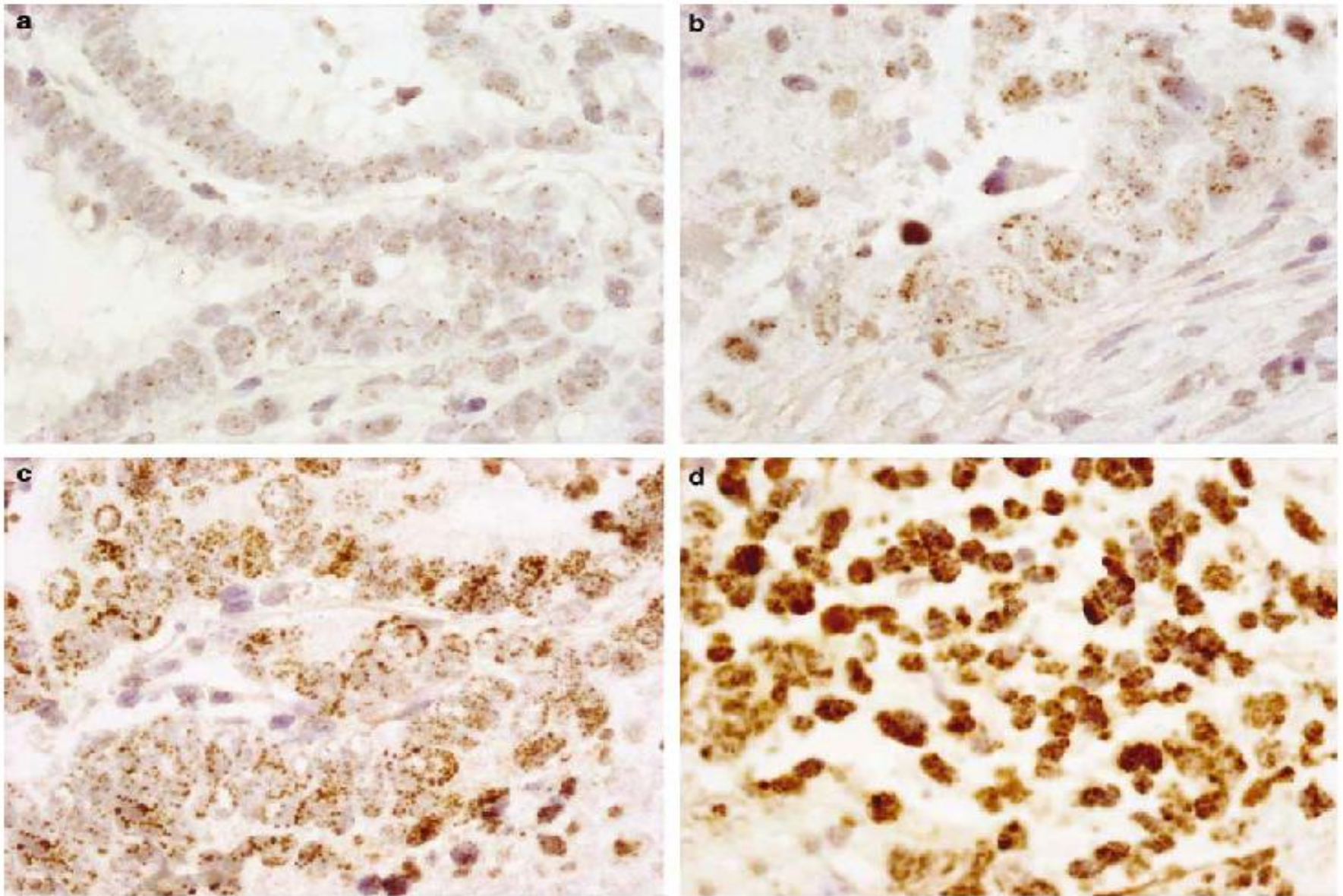
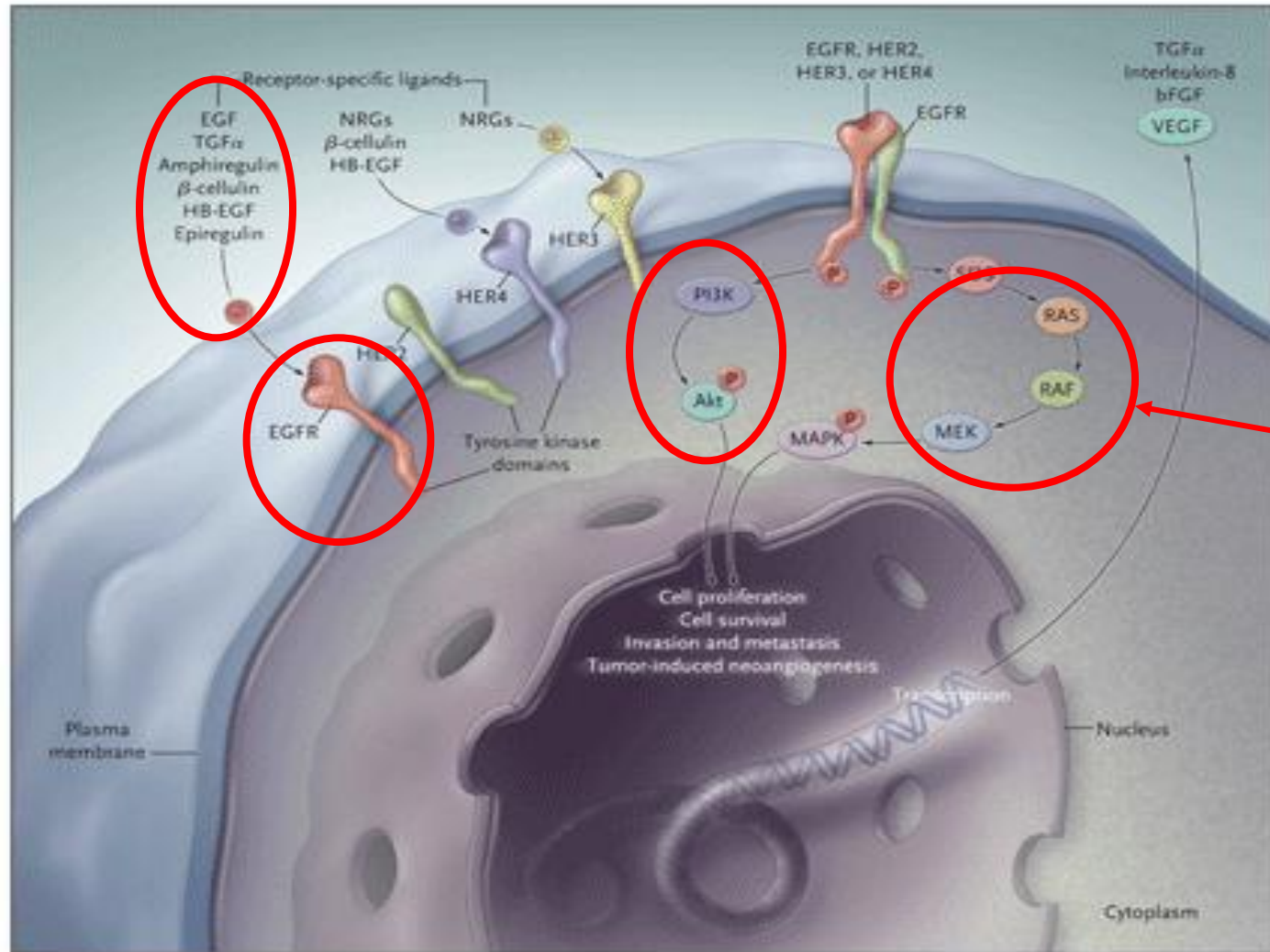


Figure 2 Chromogenic *in situ* hybridization showing no amplification (a), low-level amplification (b) and high-level amplification (c and d) of the *EGFR* gene in four different colorectal carcinomas.

EGFR – cibles théoriques de prédiction de l'efficacité



Activation constitutive
- mut ras
- (mut raf)

Mutation de Ki-ras: un facteur prédictif de non-réponse

VOLUME 26 • NUMBER 3 • JANUARY 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

KRAS Mutations As an Independent Prognostic Factor in Patients With Advanced Colorectal Cancer Treated With Cetuximab

Astrid Lièvre, Jean-Baptiste Bachet, Valérie Boige, Anne Cayre, Delphine Le Corre, Emmanuel Buc, Marc Ychou, Olivier Bosché, Bruno Landi, Christophe Louvet, Thierry André, Frédéric Bibeau, Marie-Danièle Diebold, Philippe Rougier, Michel Ducreux, Gorana Tomasic, Jean-François Emile, Frédérique Penault-Llorca, and Pierre Laurent-Puig

2008 : 2 AMM
Ki-ras non muté

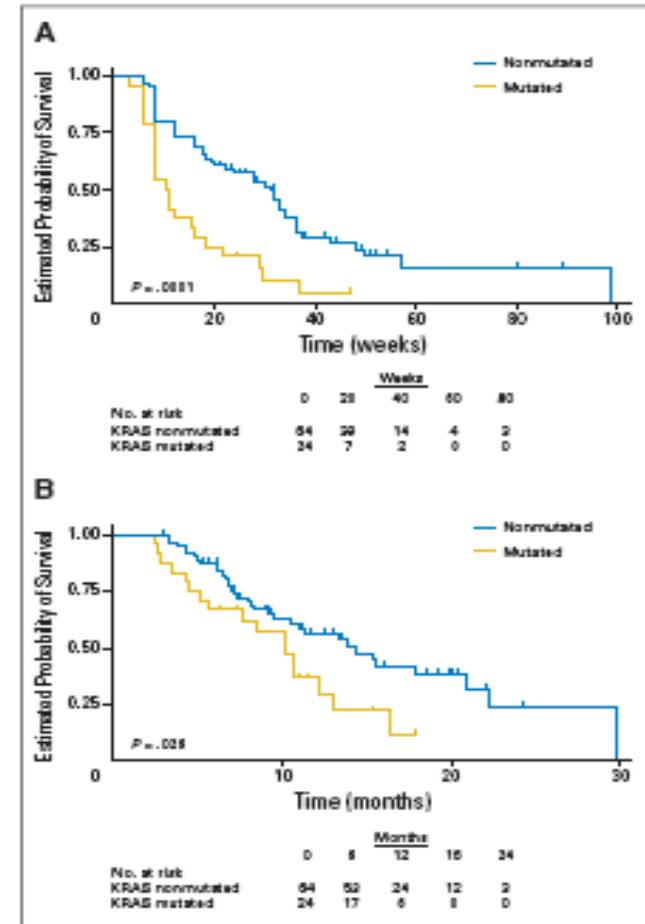


Fig 1. (A) Progression-free survival and (B) overall survival of the 66 patients in the independent series according to the presence or absence of KRAS mutation ($P = .001$ and $P = .028$, respectively).



SOCIÉTÉ
FRANÇAISE
DES MÉDECINS
PATHOLOGISTES
FRANÇAIS

RECHERCHE DE MUTATION KRAS

A PARTIR D'UN PRELEVEMENT ANATOMO-PATHOLOGIQUE

MEDECIN PATHOLOGISTE	PLATEFORME DE BIO-PATHOLOGIE MOLECULAIRE
Structure :	Centre :
Dr :	Dr :
Adresse :	Adresse :
Tél : E-mail :
DOSSIER PATIENT ANATOMOPATHOLOGIQUE n°	
Nom : M/Mme..... Prénom : Age/DDN :	
Adresse :	
Prélèvement : <input type="checkbox"/> Biopsie <input type="checkbox"/> Echantillon prélevé sur pièce opératoire (Exolure fixateur à base d'acide picrique)	
<input type="checkbox"/> Tumeur primitive : <input type="radio"/> Côlon <input type="radio"/> Rectum <input type="checkbox"/> Métastase : <input type="radio"/> Hépatique <input type="radio"/> Pulmonaire <input type="radio"/> Autre :	
Traitement antérieur : <input type="checkbox"/> Aucun <input type="checkbox"/> Radiothérapie <input type="checkbox"/> Chimiothérapie	
Diagnostic ACP :	
Matériel adressé : <input type="checkbox"/> Bloc d'inclusion <input type="checkbox"/> Copeaux (3 à 5 copeaux dans tube "type nalgène")	
<input type="checkbox"/> Lames (nombre :) % Tumoral : (entourer zone tumorale au revers de lame)	

Motif de la demande :

- Requête émanant du patient
- Requête émanant d'un médecin

Résultats et Restitution du matériel :

- La plateforme de bio-pathologie moléculaire s'engage à restituer le bloc qui lui a été envoyé et à transmettre ses résultats au pathologiste qui lui a adressé le prélèvement.
- Afin d'assurer la traçabilité de l'examen, le pathologiste créera un dossier dans son système informatique, validera la qualité de l'échantillon et intégrera le résultat dans un compte-rendu synthétique avant de l'adresser à l'oncologue. Il précisera le nom de la plateforme et le signataire du résultat KRAS.

Indemnité de Transmission /Désarchivage :

La transmission des documents et des prélèvements fait l'objet d'une facturation pour les frais réels engagés par le pathologiste selon les recommandations de l'INCa (recherche informatique du dossier patient, édition du compte-rendu, désarchivage et réarchivage des blocs et lames, sélection du matériel sur bloc ou lames, frais de secrétariat, frais postaux, ...).


Montant des indemnités de transmission : € Rappelé le n° d'examen et le nom du patient
(règlement par chèque ou virement adressé au médecin pathologiste en charge du prélèvement)

Date et Signature

le / /

Avec nos remerciements.

Cachet

➤  Assessment of somatic *k*-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer

Helena Linardou, Issa J Dahabreh, Dimitra Kanaloupiti, Fotios Siannis, Dimitrios Bafaloukos, Paris Kosmidis, Christos A Papadimitriou, Samuel Murray

www.thelancet.com/oncology Vol 9 October 2008

Interpretation

This analysis provides empirical evidence that *k*-RAS mutations are **highly specific negative predictors of response** (de-novo resistance) to single-agent EGFR TKIs in advanced NSCLC; and similarly **to anti-EGFR monoclonal antibodies alone or in combination with chemotherapy in patients with mCRC**. The **low sensitivity** and relatively high –LR of *k*-RAS mutations for determining non-responsiveness clearly shows that **additional mechanisms of resistance to EGFR inhibitors exist**.

PTEN : le retour de l'immunohistochimie??

PTEN loss of expression predicts cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients

M Frattini^{1,2,3}, P Saletti^{2,3}, E Romagnani^{2,4}, V Martin¹, F Molinari¹, M Ghisletta¹, A Camponovo¹, LL Etienne¹, F Cavalli² and L Mazzucchelli¹

¹Institute of Pathology, via in Selva 24, CH-6600 Locarno, Switzerland; ²Oncology Institute of Southern Switzerland, Ospedale San Giovanni, CH-6500 Bellinzona, Switzerland

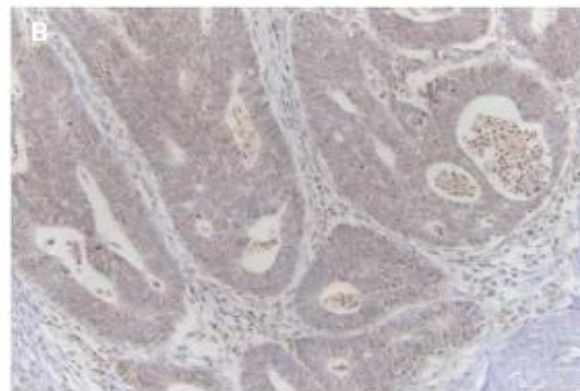
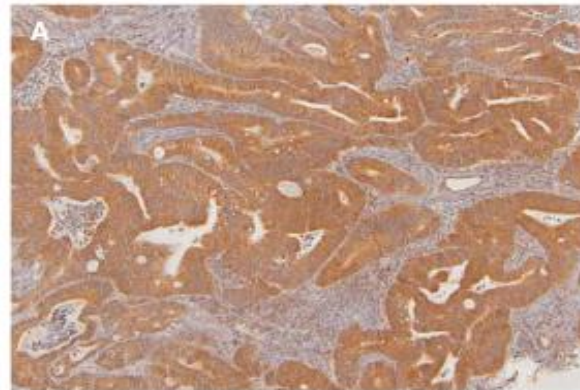
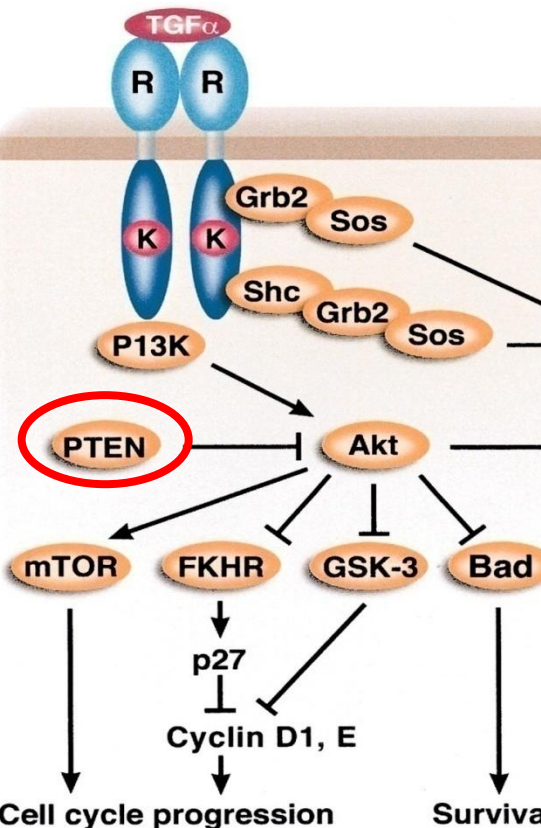


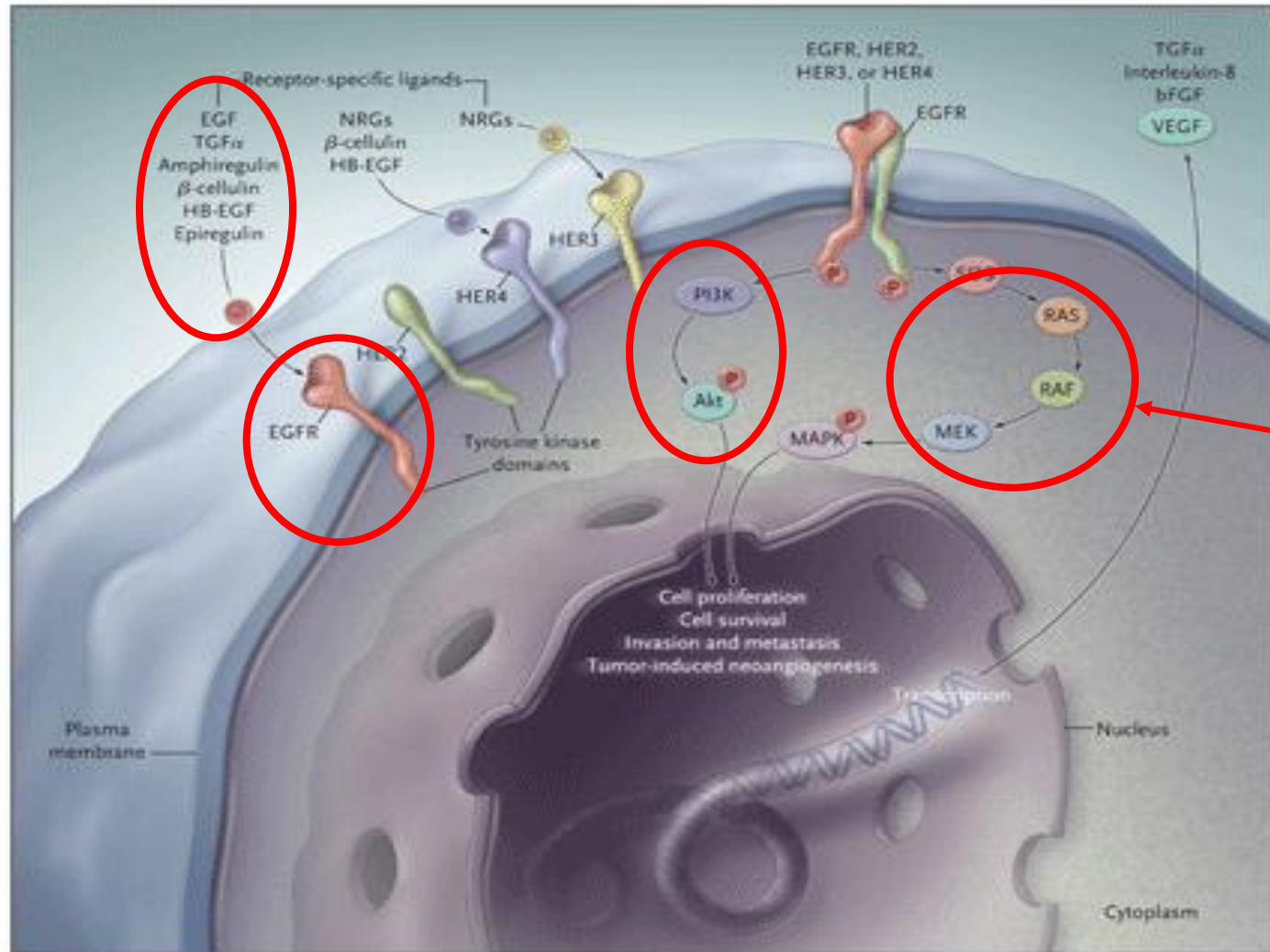
Figure 2 PTEN protein expression by immunohistochemistry in metastatic colorectal cancers. (A) Patient showing normal PTEN expression. (B) Patient with absent PTEN expression.

Table 3 EGFR and K-Ras gene status, PTEN protein expression: correlation with clinical response to cetuximab

	EGFR (FISH)			K-Ras		PTEN	
	E	P	A	WT	Mut	Pos	Neg
Clinical response to PR	0	4	6	9	1	10	0
Cetuximab NR	3	12	2	8	9	6	11
Fisher exact test	P<0.05			P<0.05		P<0.001	

Abbreviations: PR, partial response; NR, nonresponder; E, eusomy; P, chromosome 7 polysomy; A, EGFR gene amplification; WT, wild type; Mut, mutated; Pos, positive; Neg, negative.

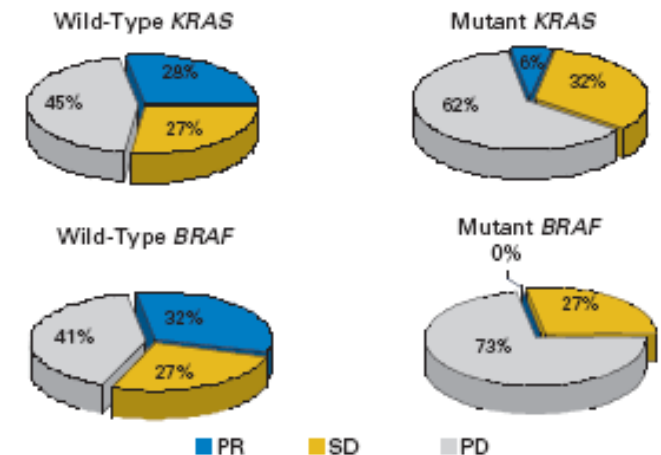
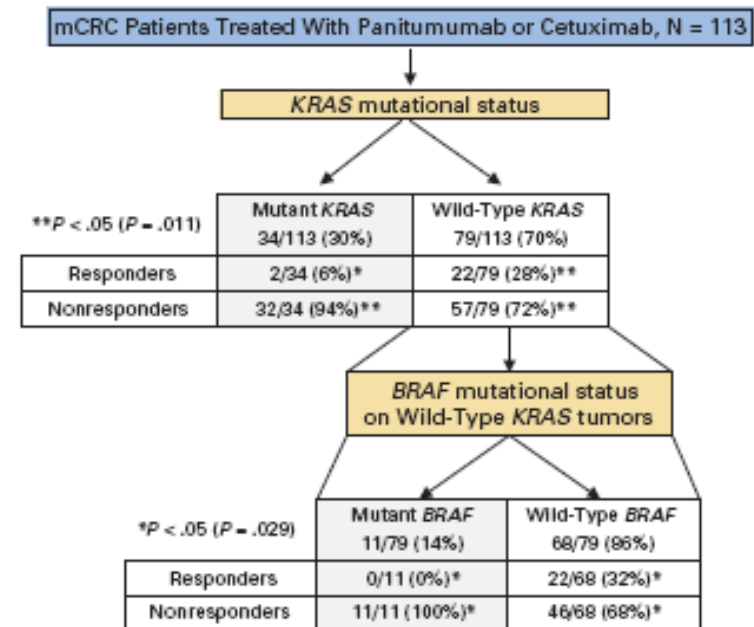
EGFR – cibles théoriques de prédiction de l'efficacité



Activation constitutive
- mut ras
- **mut raf**

Wild-Type *BRAF* Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer

Federica Di Nicolantonio, Miriam Martini, Francesca Molinari, Andrea Sartore-Bianchi, Sabrina Arena, Piercarlo Saleri, Sara Di Doua, Luca Mazzucchelli, Mica Frattini, Salvatore Siena, and Alberto Bardelli



Il est probable que d'autres marqueurs vont apparaître

Qui les utilisera? Le clinicien, le pathologiste, le biologiste (moléculaire) ?

Je vous remercie de votre attention

