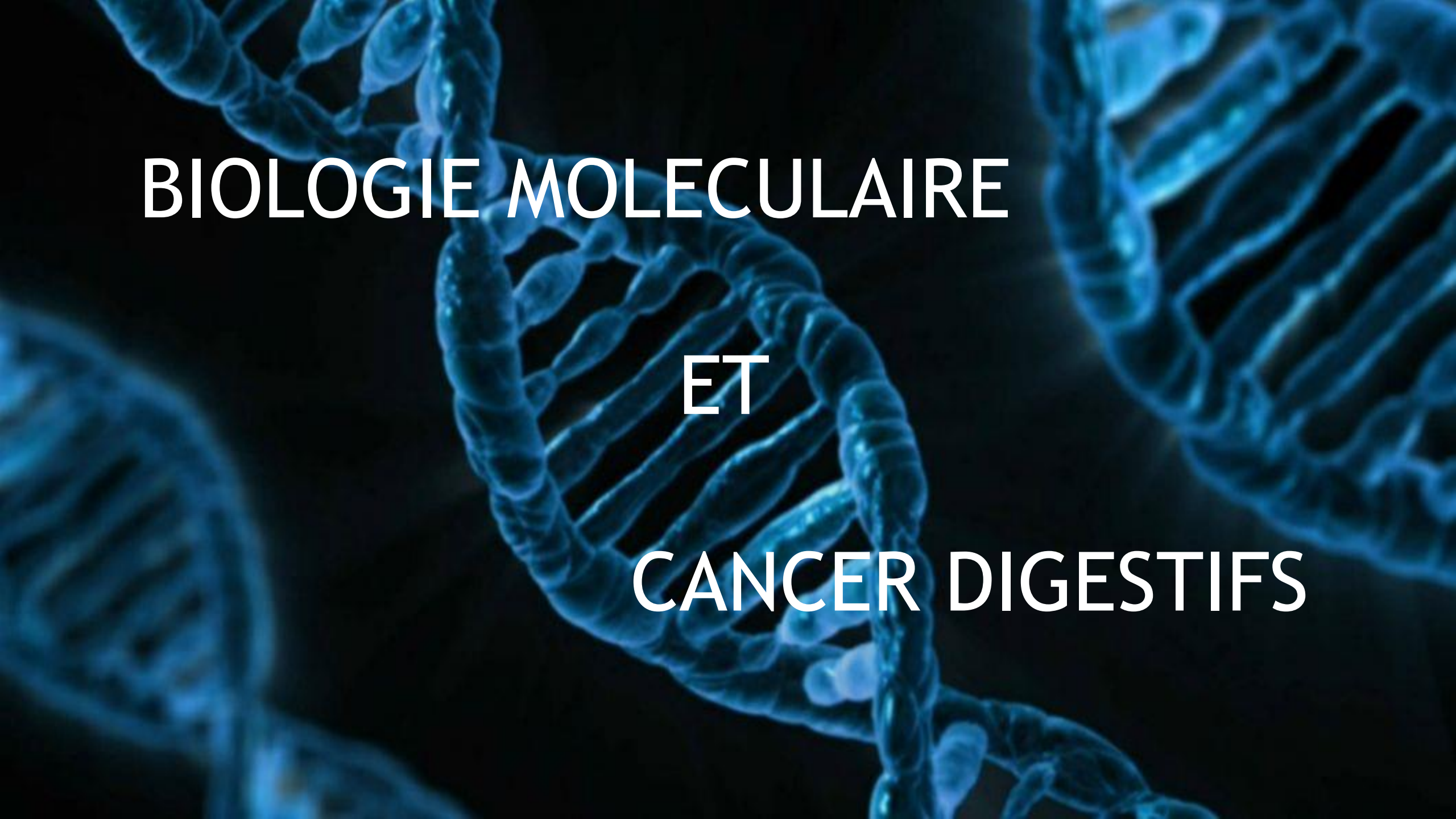


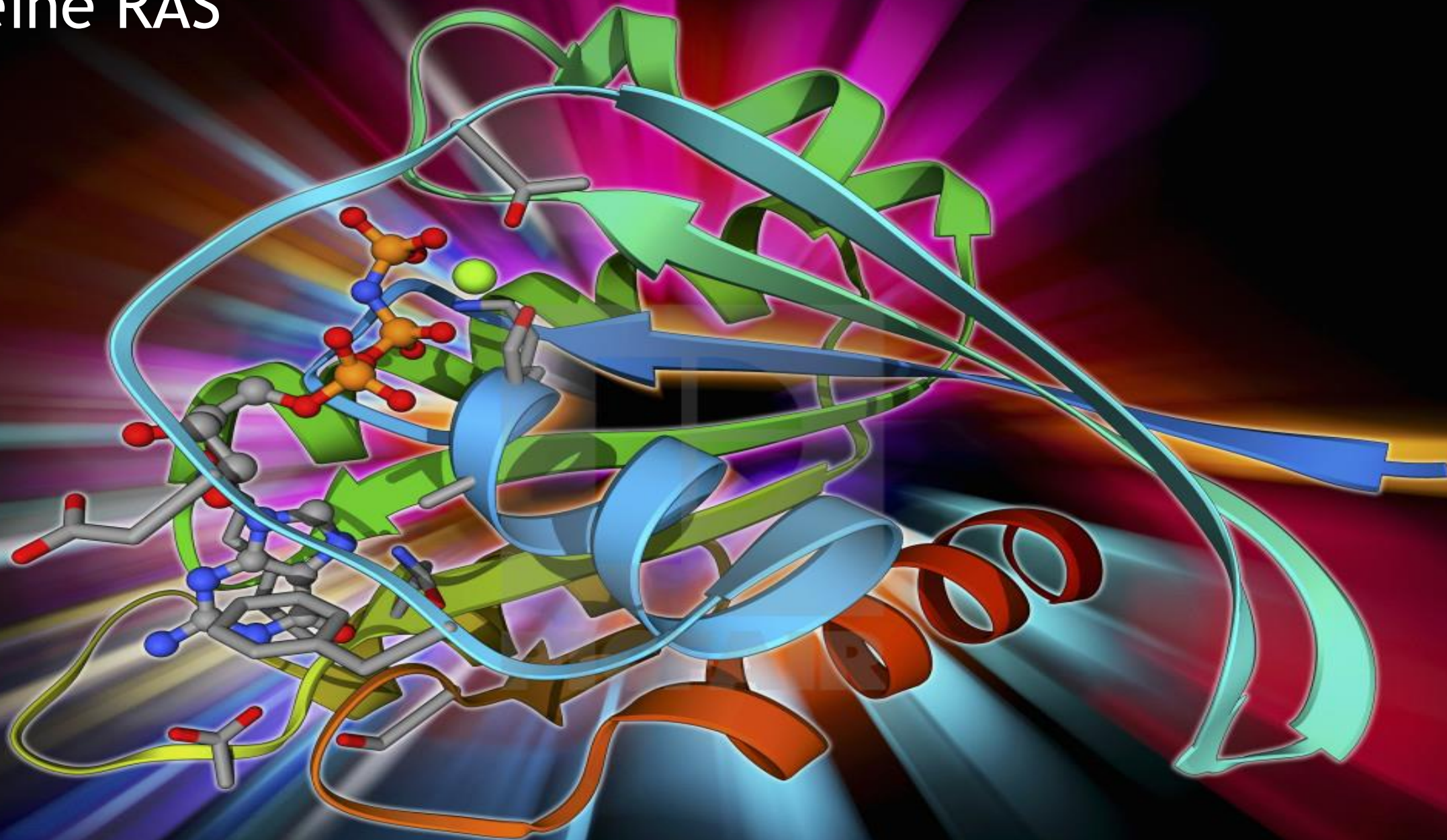


BIOLOGIE MOLECULAIRE

ET

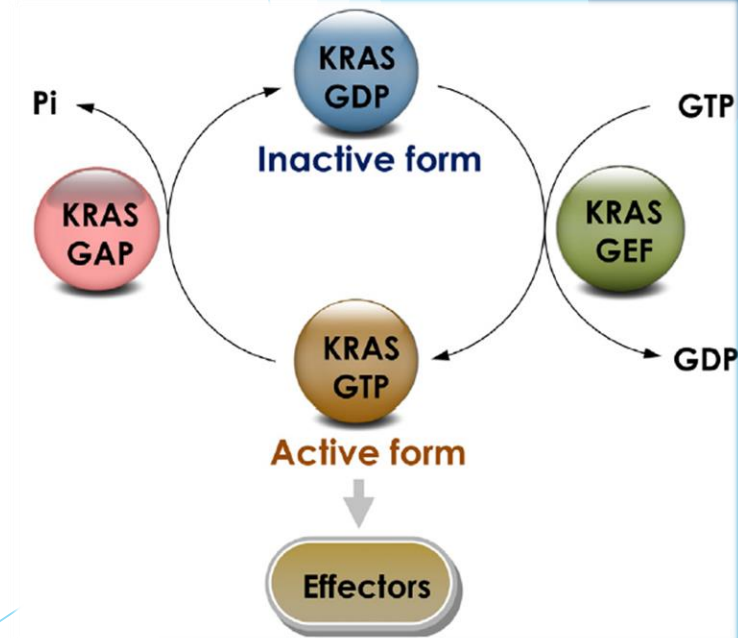
CANCER DIGESTIFS

Protéine RAS

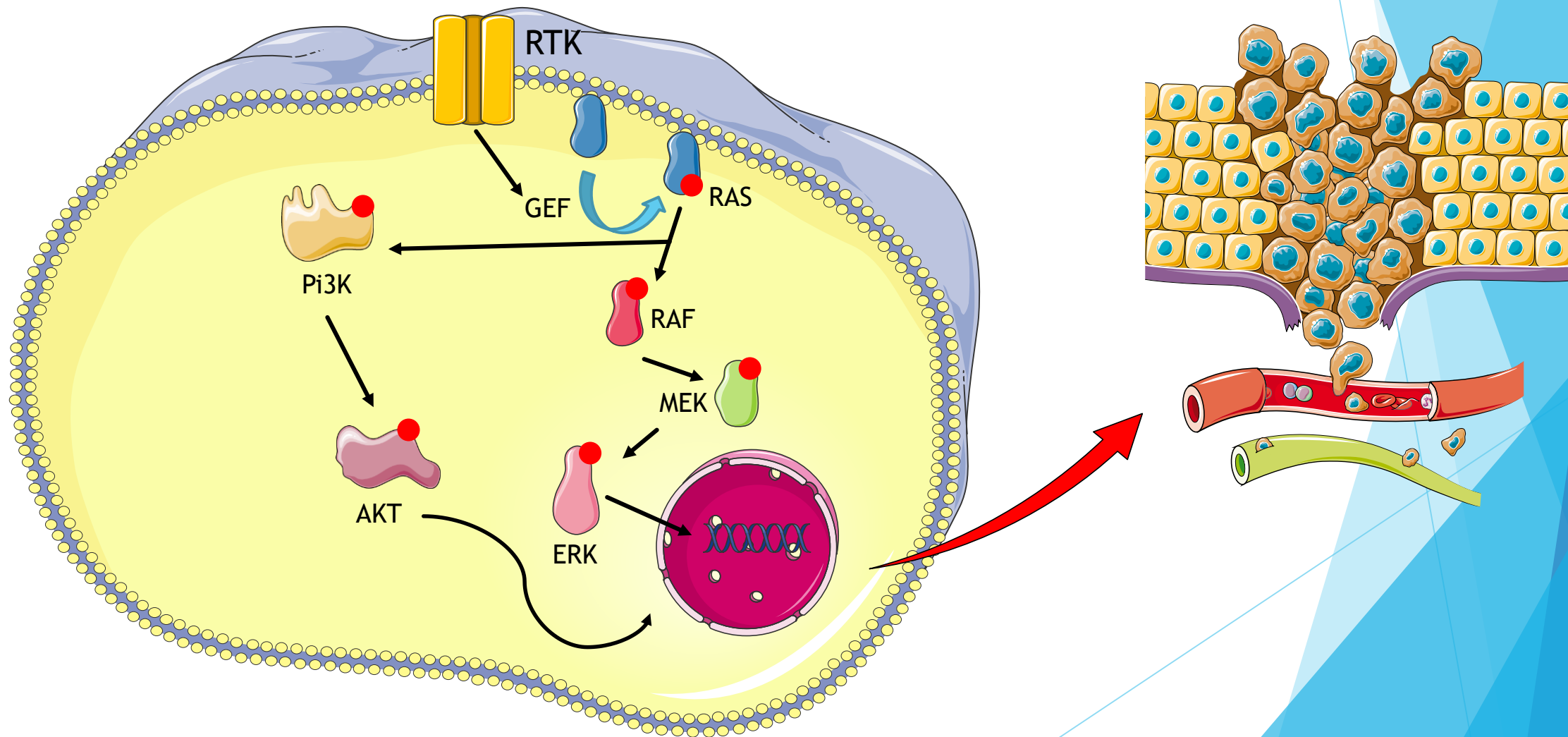


Généralités

- ▶ Dernières décennies: nombreux oncogènes identifiés
- ▶ Constitutionnellement actifs nombreux cancer (mutations)
- ▶ KRAS: + prévalent (chrms 12)
- ▶ Kirsten RAt Sarcoma 2 viral oncogene homolog
- ▶ Code pour GTPase transductor protein
- ▶ Appartient à la superfamille RAS (HRAS, NRAS, KRAS)



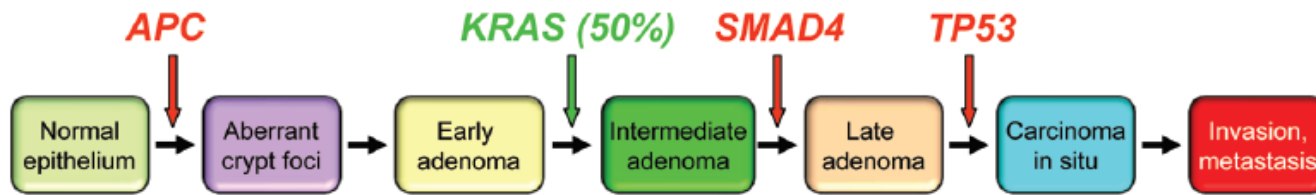
Voie des MAPK/mTOR



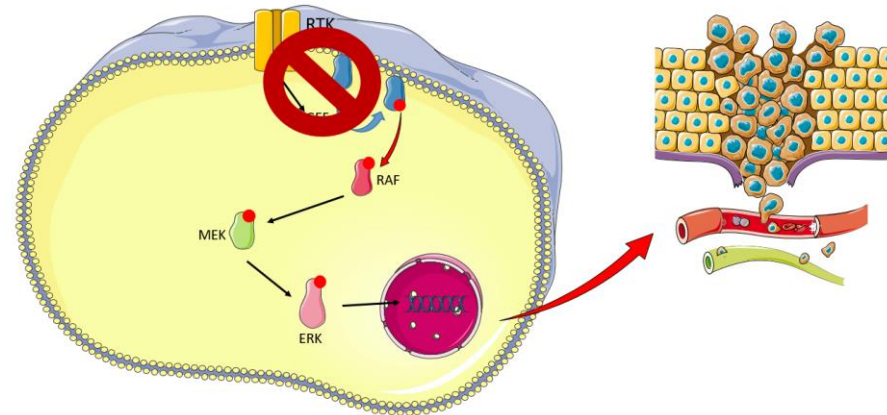
Mutation KRAS et tumorigénèse

- Intervient précocement dans carcinogénèse

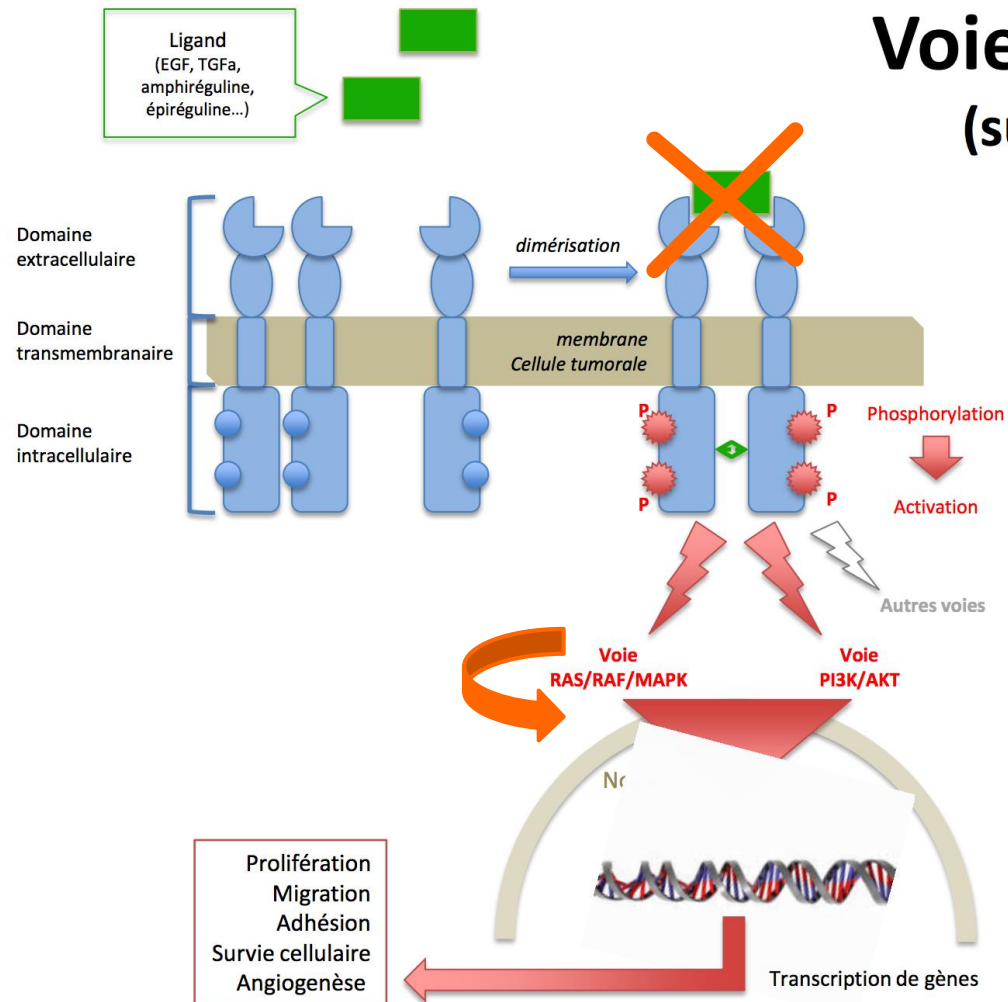
Colorectal cancer



- Famille RAS : + muté
- KRAS: 86% : codons 12, 13, 61



MUTATION RAS



Voie de l'EGF-R (suractivée / CCR)

50% des CCR

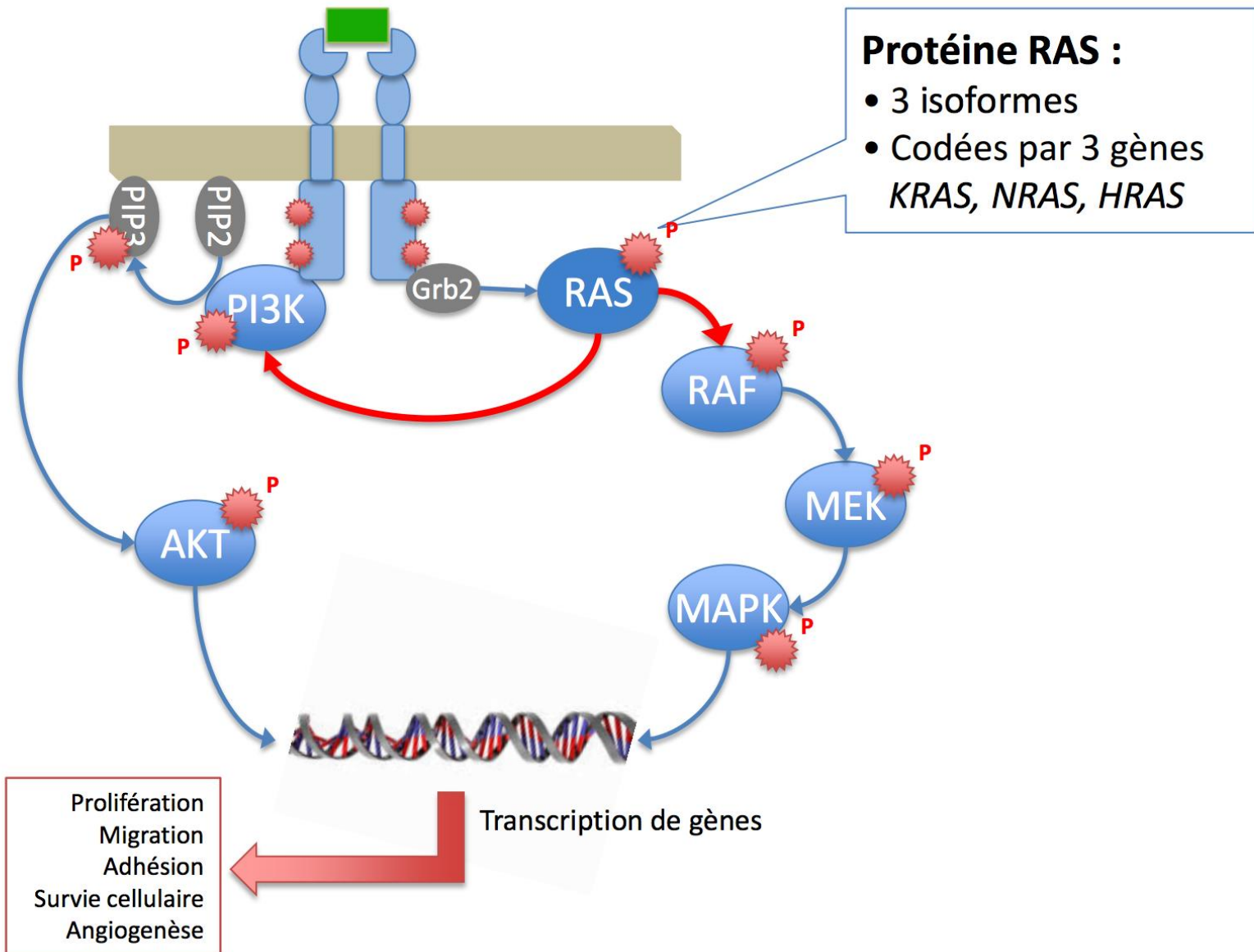
Exon 2-3-4 KRAS, exon 2-3-4 NRAS

Mutation RAS : 50% CCR
Activatrice indépendant de l'EGF-R
=> résistances anti EGF-R

Epidémiologie :
50% CCR
K RAS : 40-50%
N RAS : 5-8%

Impact clinique :
limitation des anti EGF R
aux patients RAS sauvage

Mais...
30-40% de nons
répondeurs => BRAF



L'ère de la thérapie ciblée



INTRODUCTION - Généralités

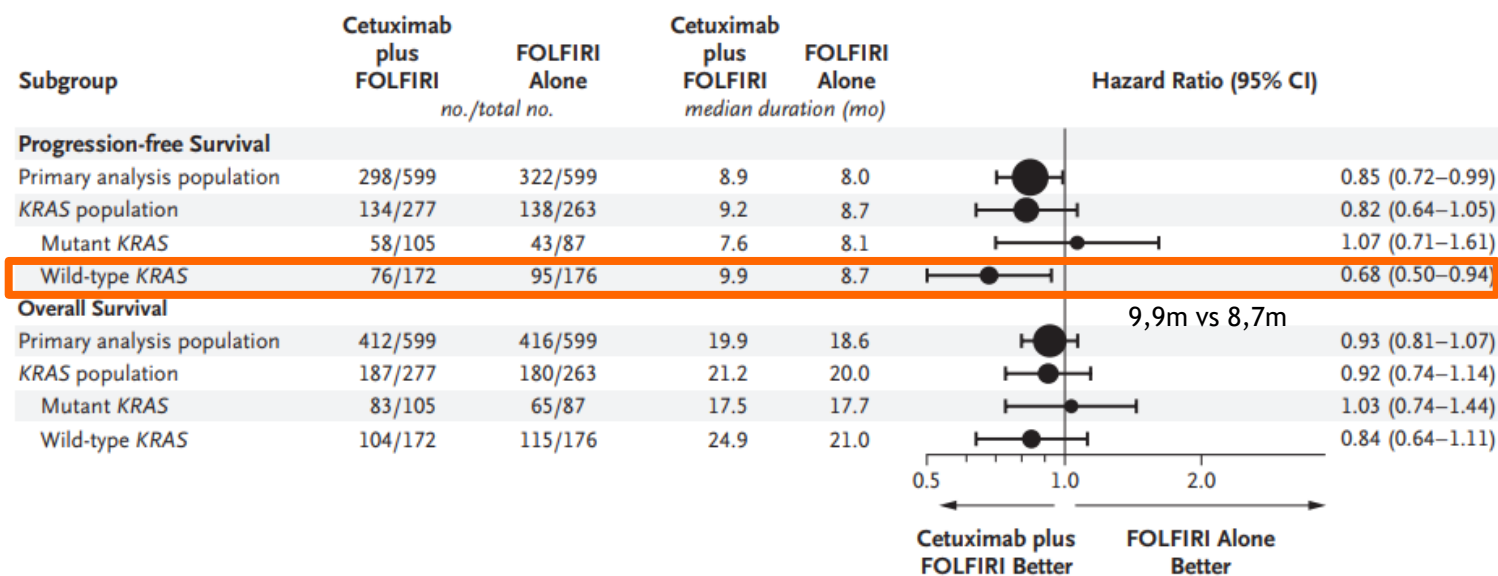
- ▶ Année 1990 : 5FU seule drogue indiquée pour CCR avec médiane OS 12-15 mois
- ▶ Depuis, combinaisons (FOLFOX-FOLFIRI) avec meilleure OS (18-20mois) sans différence entre les 2
- ▶ Avènement biologie moléculaire => développement des thérapies ciblées



O'Dwyer et al. J Clin Oncol. 1990
Douillard et al. Lancet. 2000
de Gramont et al. J Clin Oncol. 2000
Tournigand et al. J Clin Oncol. 2004
Grothey et al. J Clin Oncol. 2004

AntiEGFR - Cetuximab

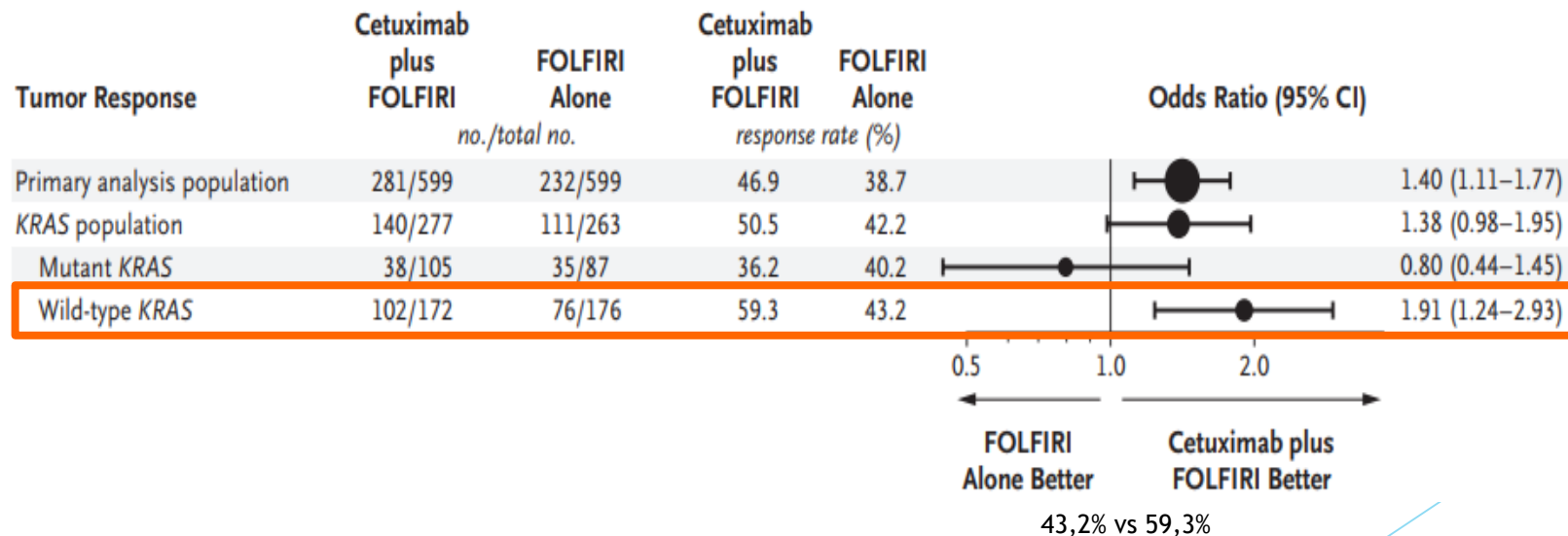
- ▶ Anticorps monoclonaux chimérisés
- ▶ Pas de relation avec expression tumorale de EGFR
- ▶ Essai CRYSTAL 2009: ajout cetuximab au FOLFIRI chez CRCm *KRAS* codons 12 and 13 wt



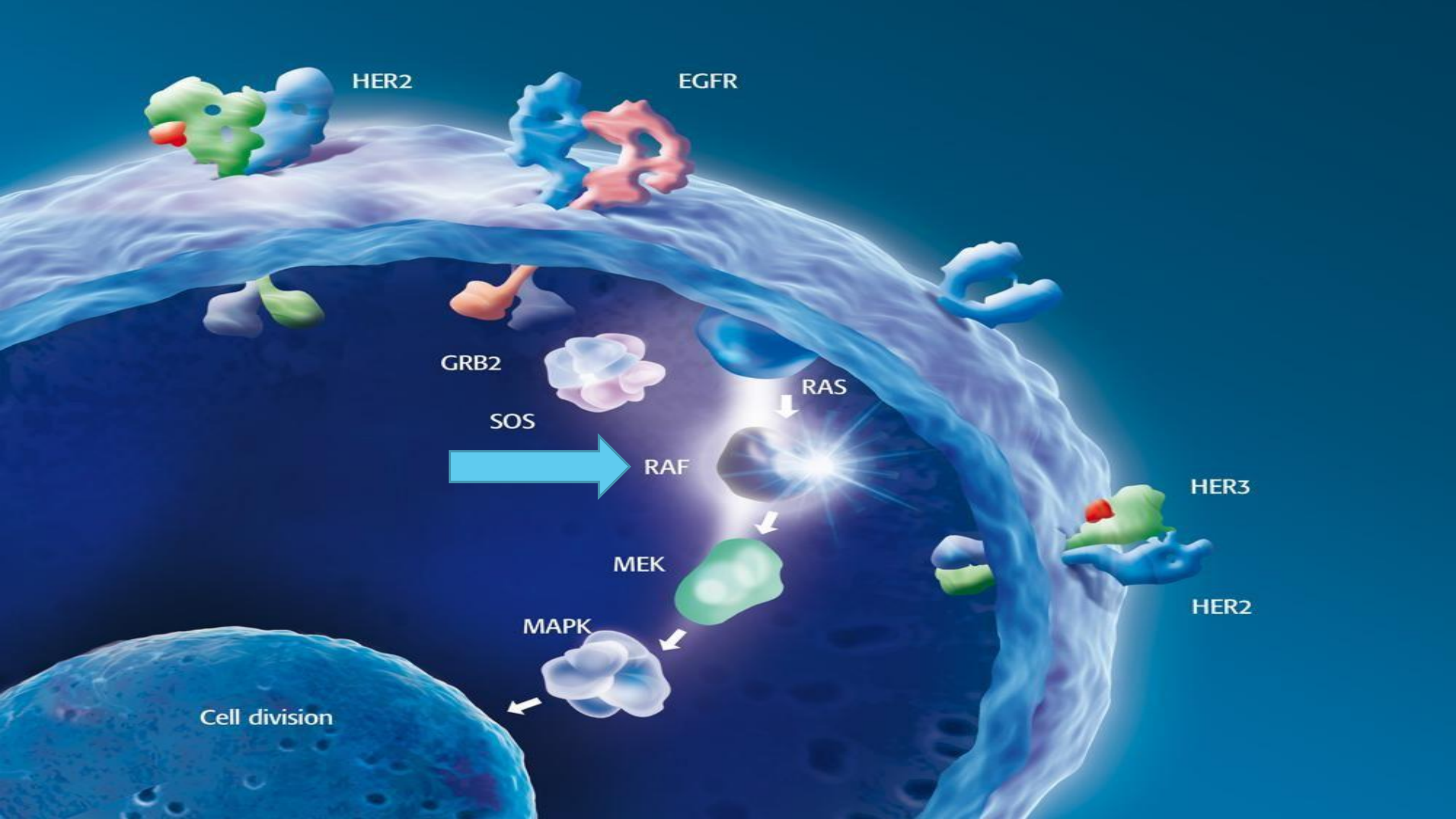
Cunningham et al. *N Engl J Med.* 2004
 Chung et al. *J Clin Oncol.* 2005
 Van Cutsem et al. *N Engl J Med* 2009
 Van Cutsem et al. *J Clin Oncol* 2011

AntiEGFR - Cetuximab/Panitumumab

- ▶ Anticorps monoclonaux chimérisés de EGFR
- ▶ Pas de relation avec expression tumorale de EGFR
- ▶ Essai CRYSTAL 2009: ajout cetuximab au FOLFIRI chez CRCm *KRAS* codons 12 and 13 wt

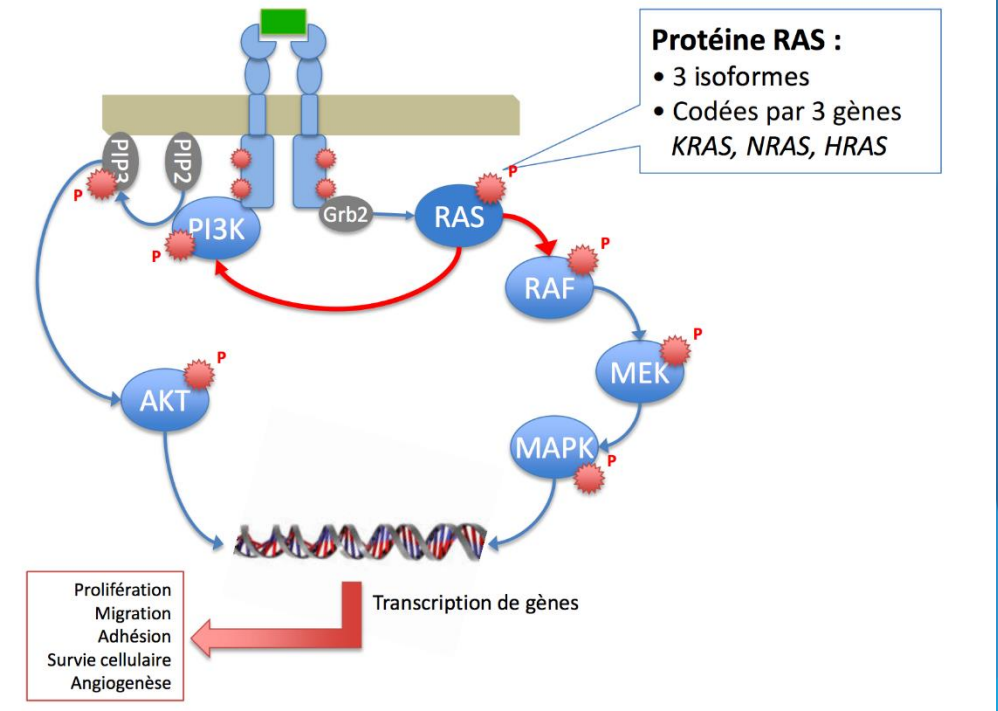


Cunningham et al. *N Engl J Med.* 2004
Chung et al. *J Clin Oncol.* 2005
Van Cutsem et al. *N Engl J Med* 2009
Van Cutsem et al. *J Clin Oncol* 2011

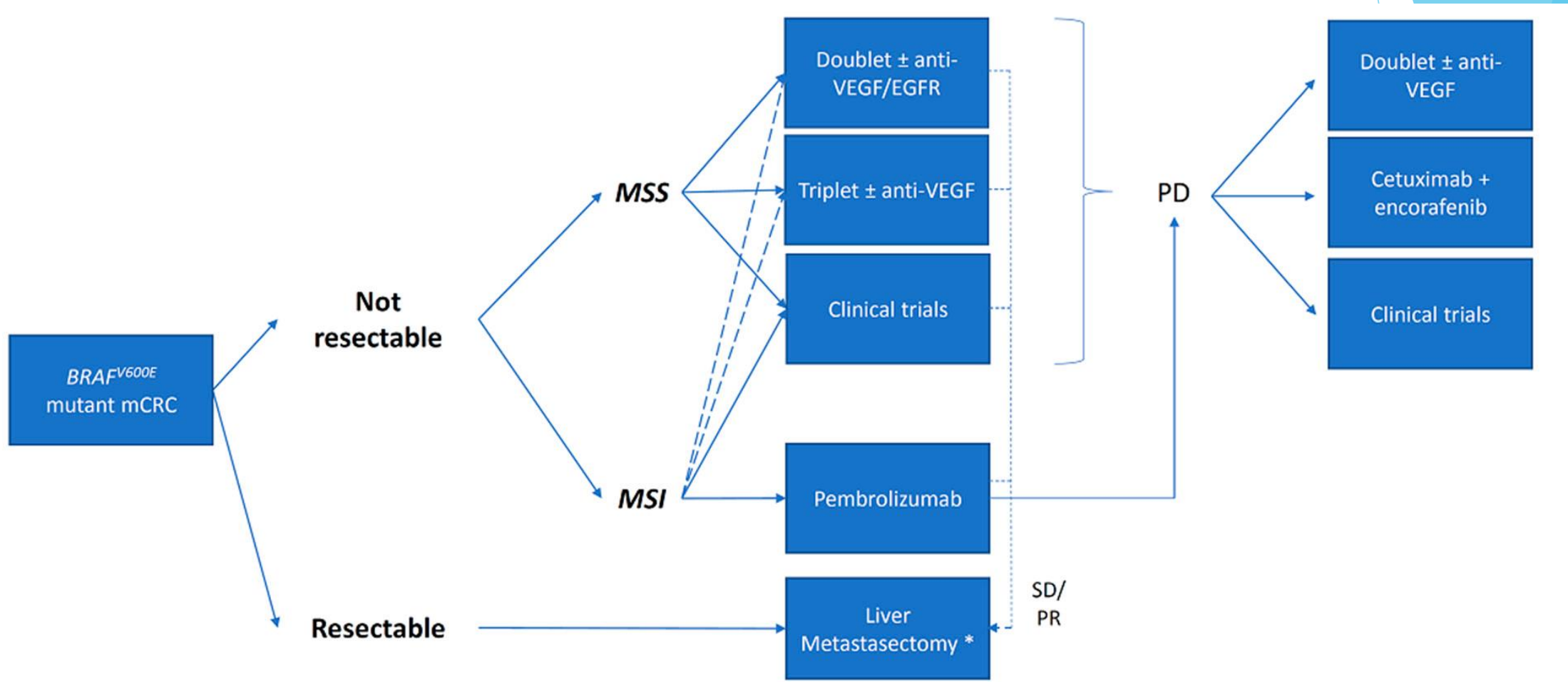


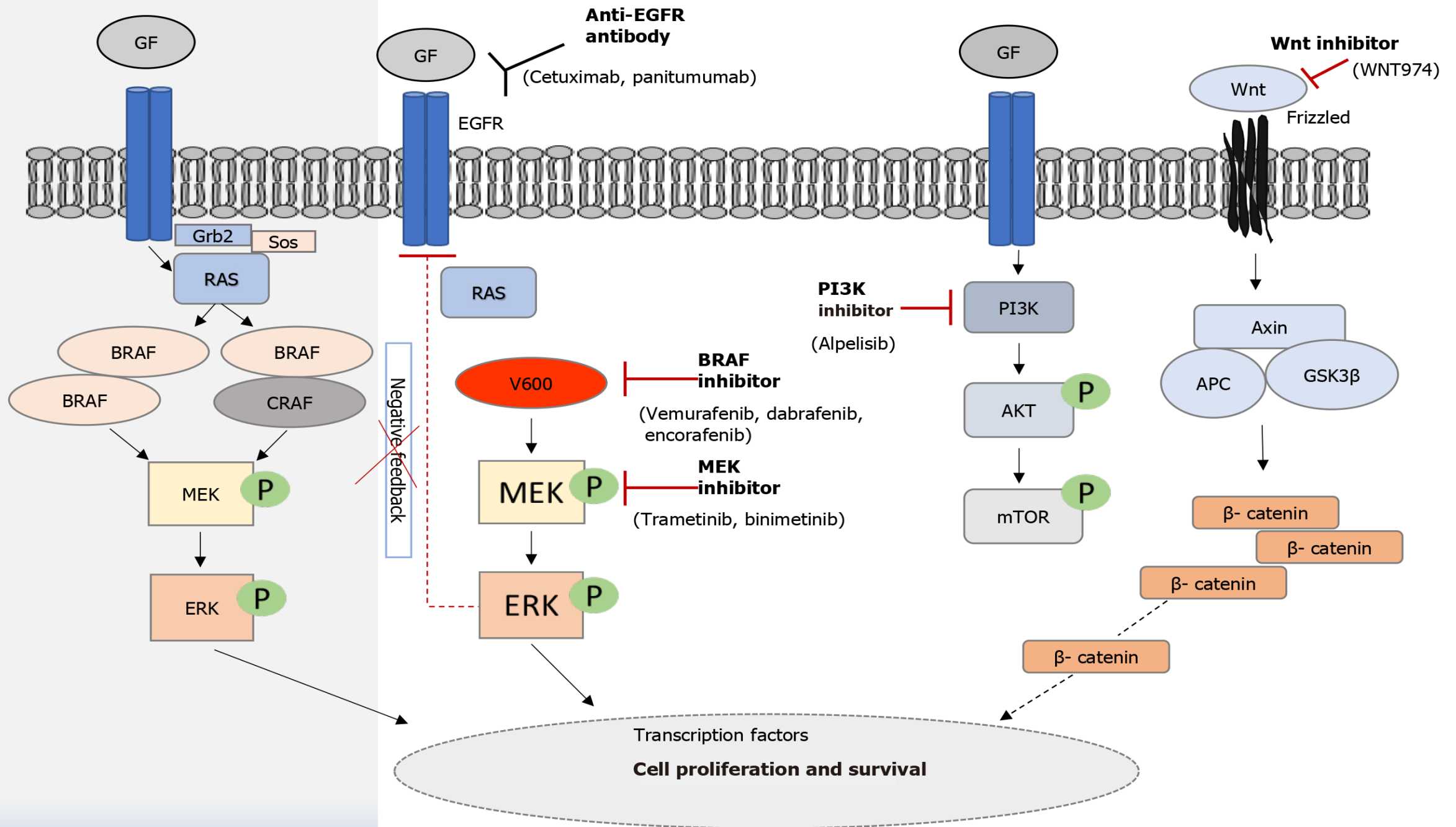
MUTATIONS - BRAF

- ▶ 5-10% des CCR - V600E (CH3-MLH1)
- ▶ Associé phénotype MSI dans 50%
- ▶ En cas de CCRm : très mauvais pronostic
- ▶ Pas de prédictif d'efficacité des anti-EGFR
- ▶ Survie 10 mois bichimiothérapie + thérapie ciblée
- ▶ Survie 20 mois trichimiothérapie + thérapie ciblée => FOLFOXIRI + AVASTIN = ref
- ▶ Pas impact pronostic en situation non métastatique chez les MSI
- ▶ Impact pronostic péjoratif BRAFm est dépendant statut MSI en situation adjuvante



Cible thérapeutique ?

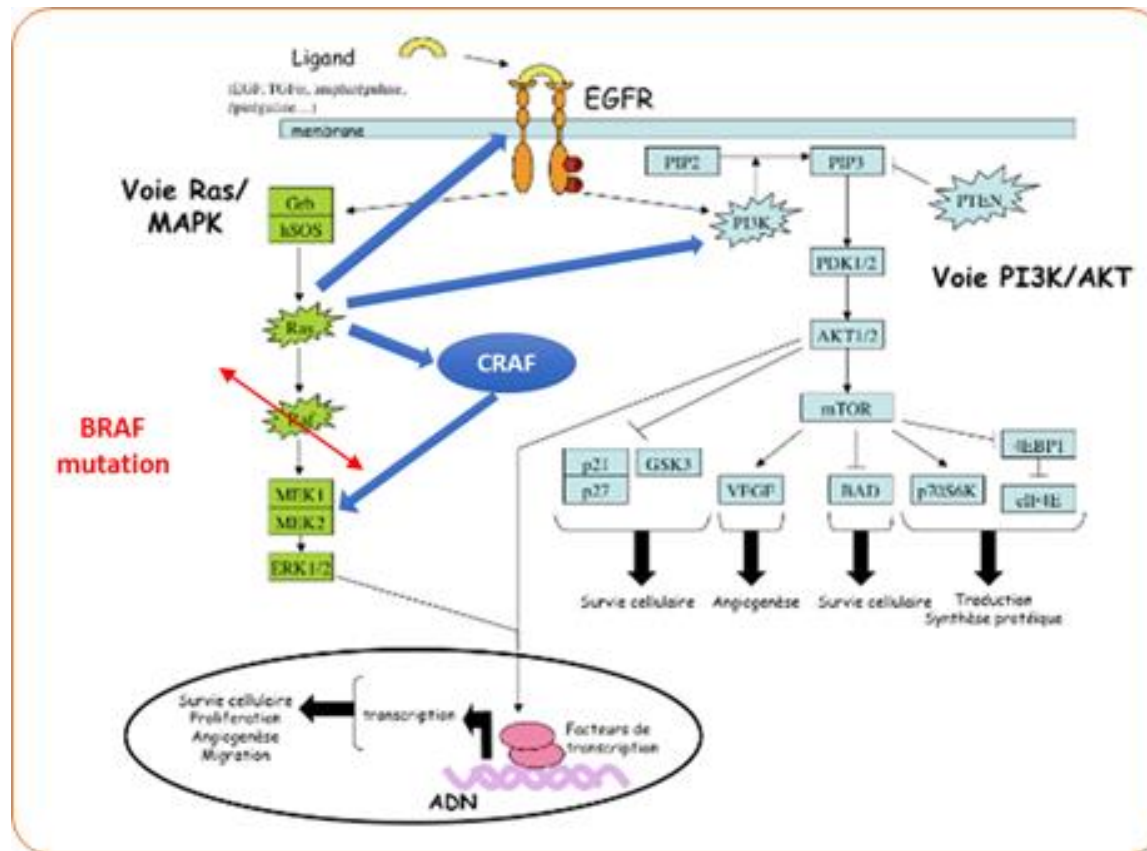




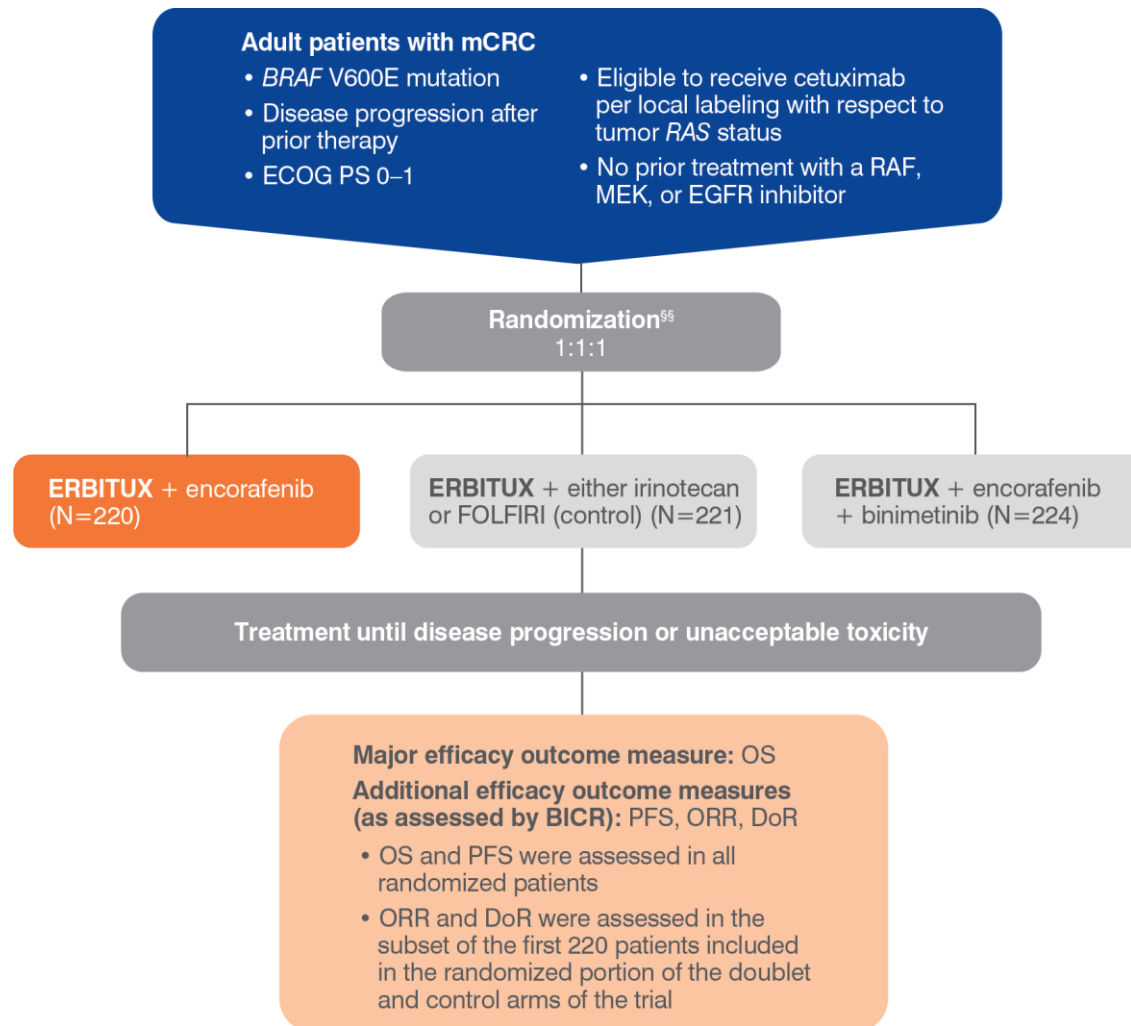
Cible thérapeutique ? BEACON



- Efficacité limitée anti-BRAF seuls : mécanisme de rétrocontrôle EGFR et de compensation par activation de CRAF (activant MEK en aval de BRAF)



Cible thérapeutique ? BEACON



3pl association > chimiothérapie: OS: 9 mois vs 5,4 mois [HR : 0.52, $p < 0,0001$) et TR 26% vs 2% ($p < 0,0001$)

2bl association > chimiothérapie: OS 8,4 mois et TR 20%

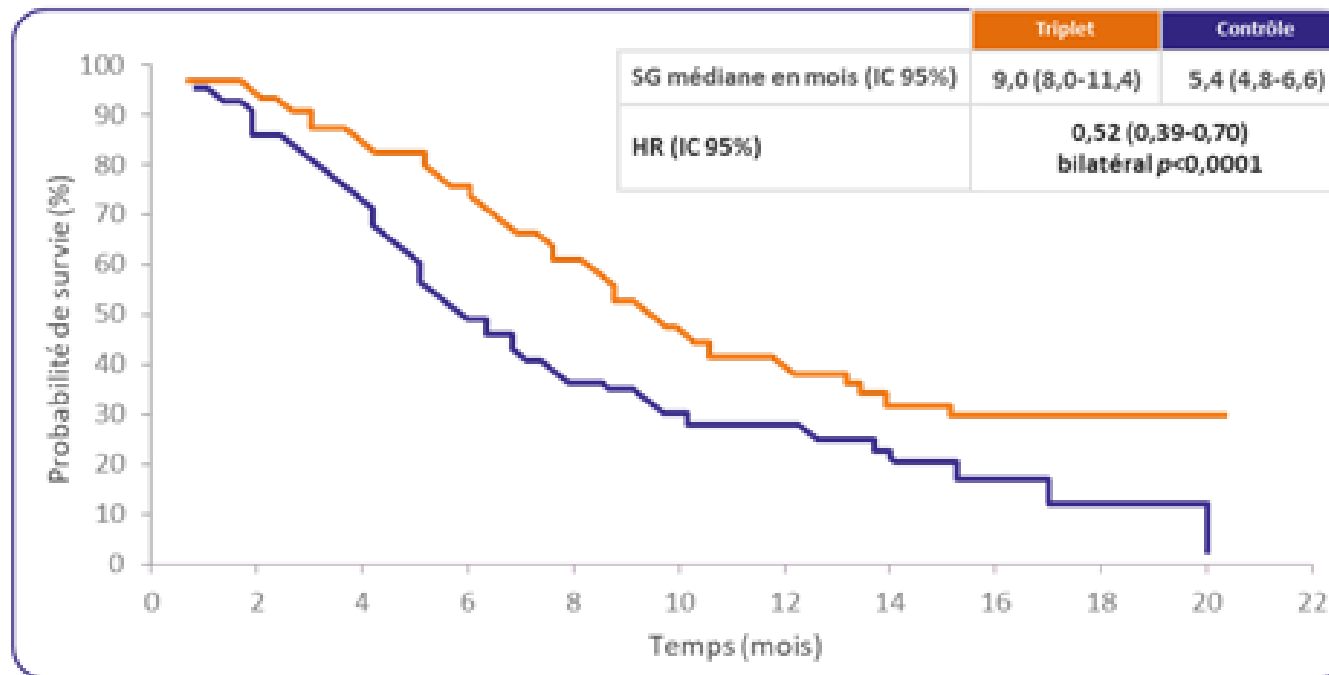
El grade ≥ 3 : 58% des patients 3pl, 50% 2bl et 61% ctrl

3pl et 2bl allongent de plusieurs mois la durée de vie sans dégradation des indices

^{§§}Randomization was stratified by ECOG PS (0 vs 1), prior use of irinotecan (yes vs no), and cetuximab product used (US licensed vs EU approved).

Cible thérapeutique ? BEACON

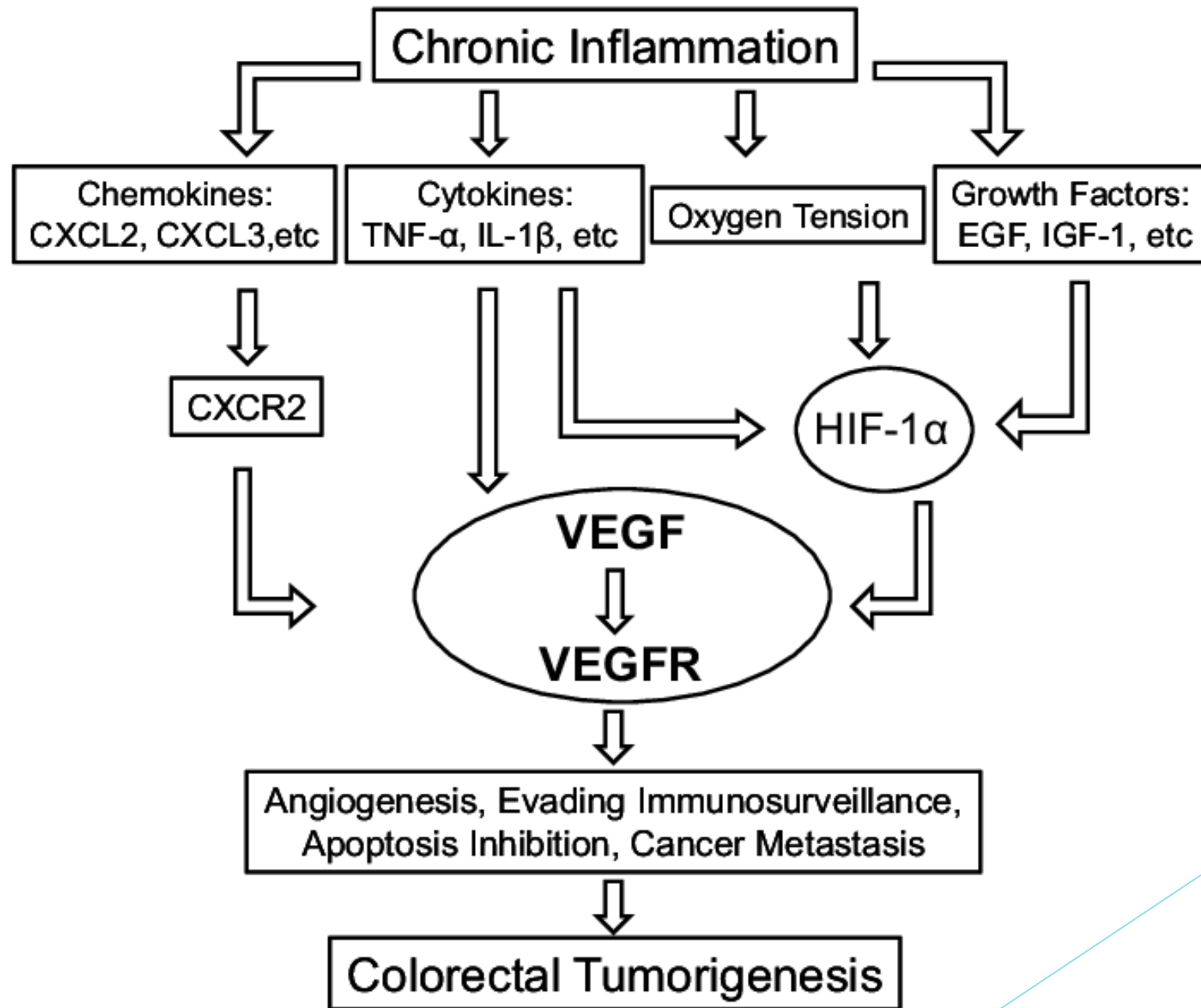
- Critère principal – survie globale : triplet vs contrôle (tous les patients randomisés)

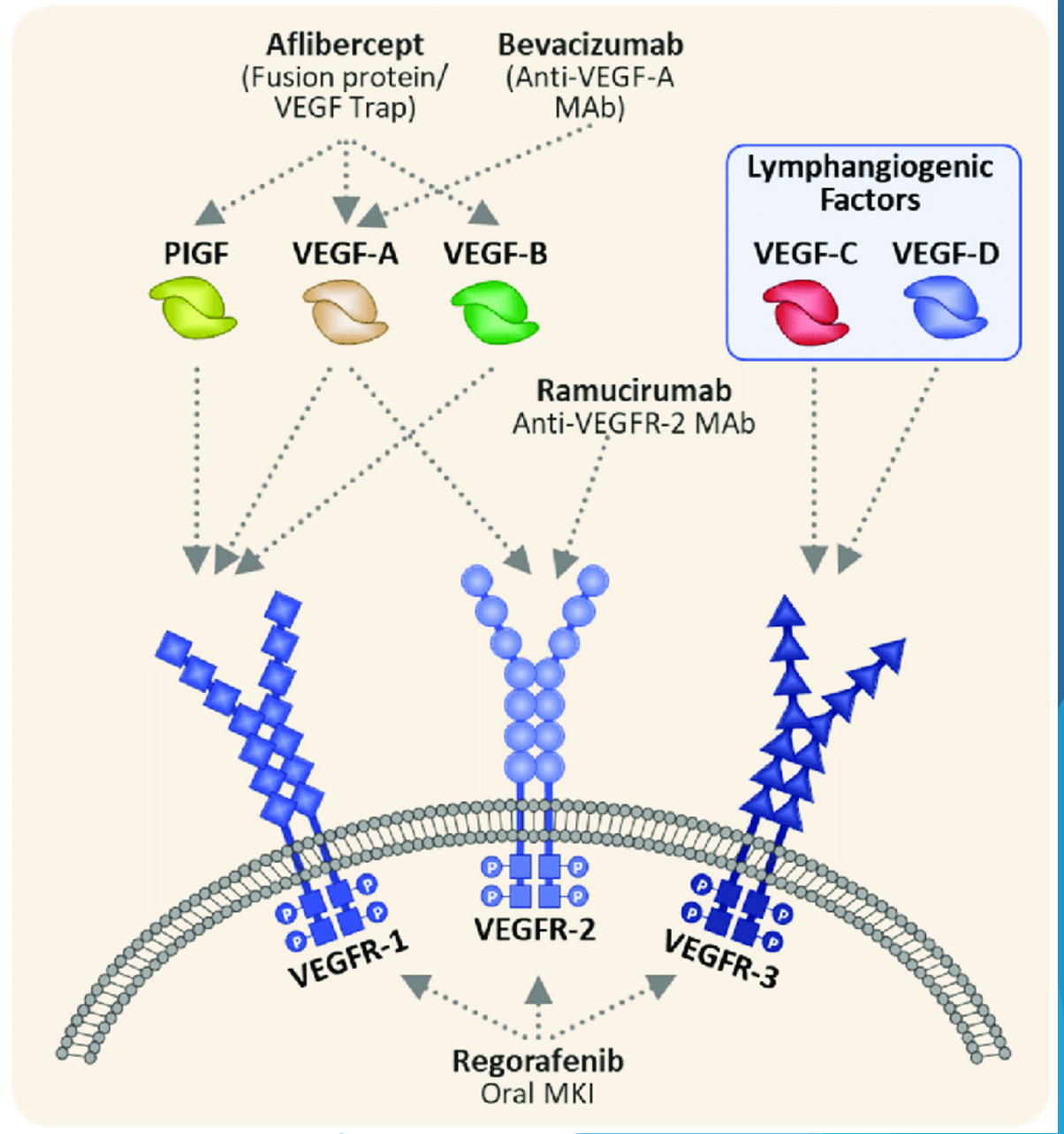
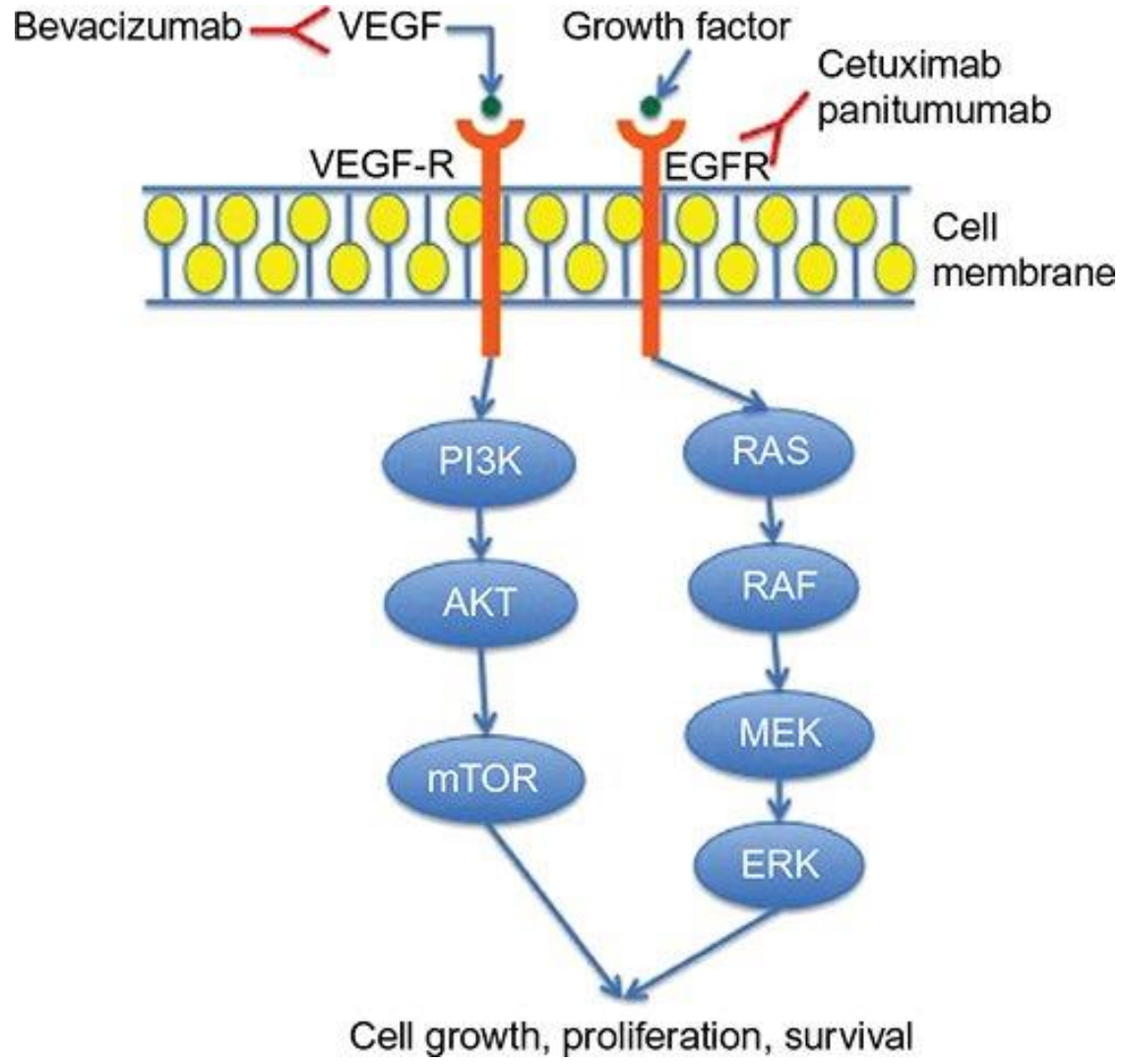


Etude positive sur son critère principal

VEGF







AntiVEGF (Bevacizumab)

- ▶ Anticorps monoclonal humanisé du VEGF
- ▶ Essai phase III : Ajout Bevacizumab au FOLFIRI en 1e ligne CRCm

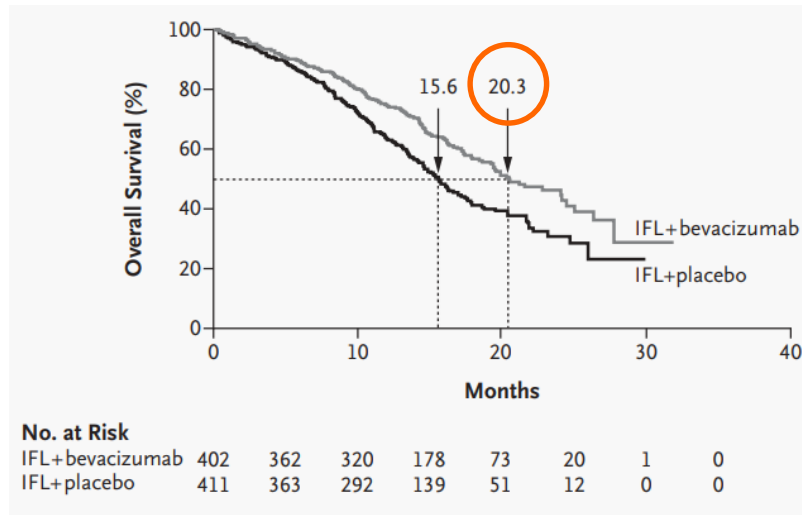
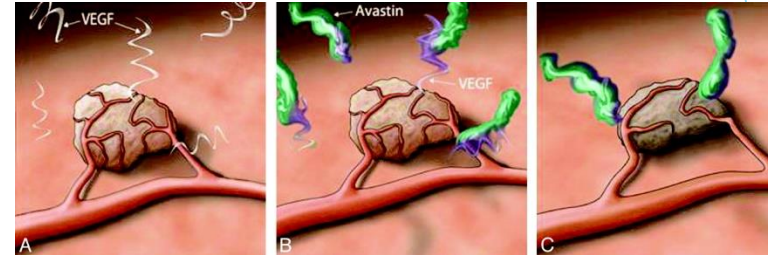


Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of Survival.

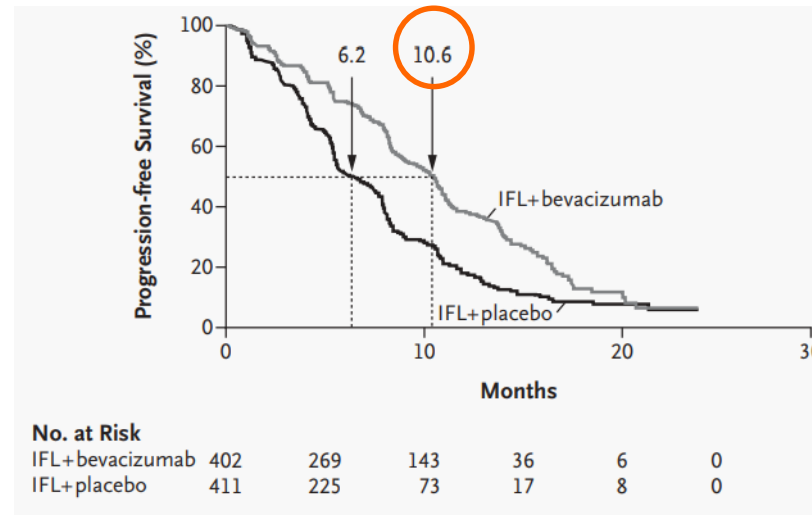
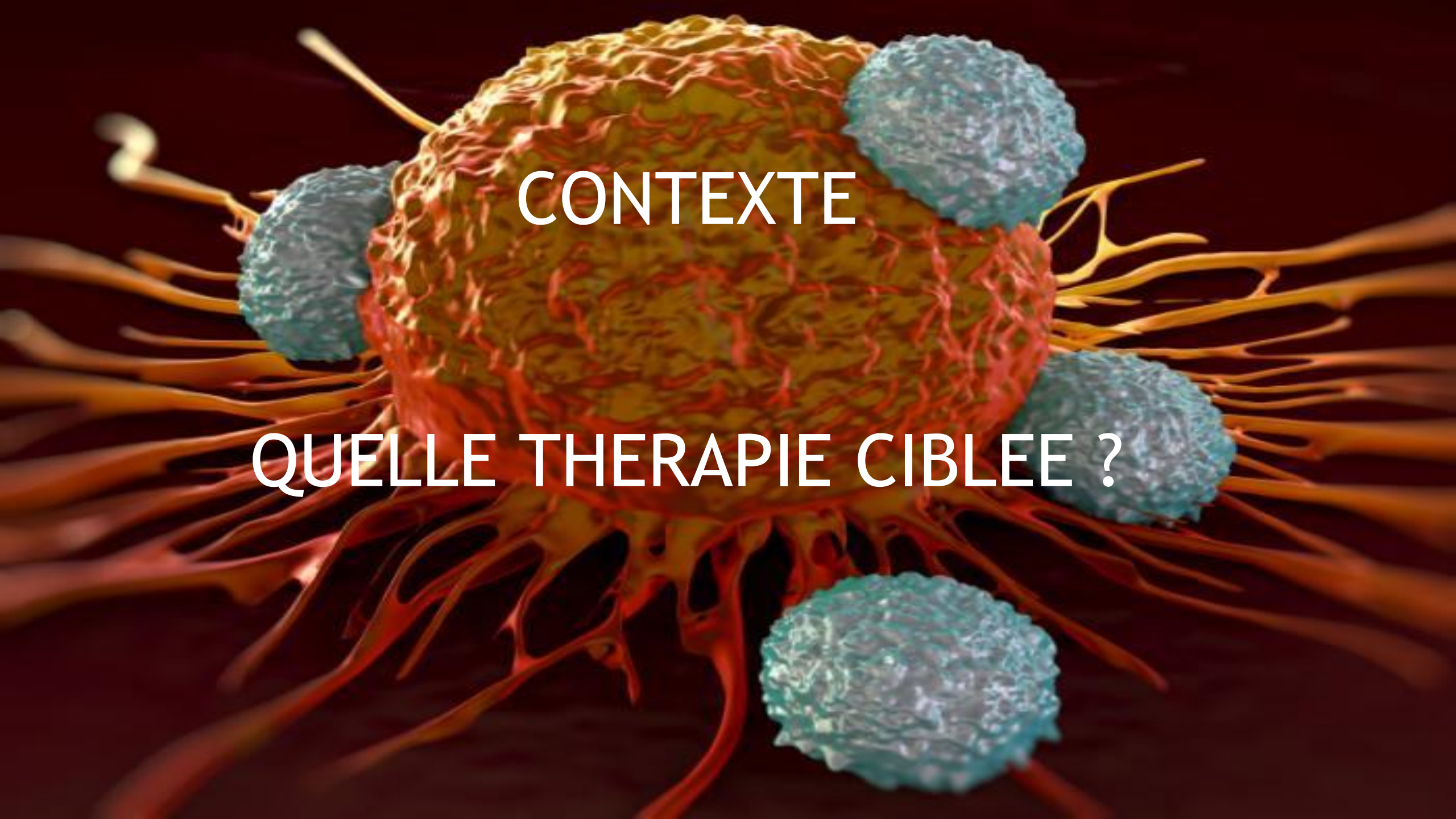


Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Progression-free Survival.

P<0,001



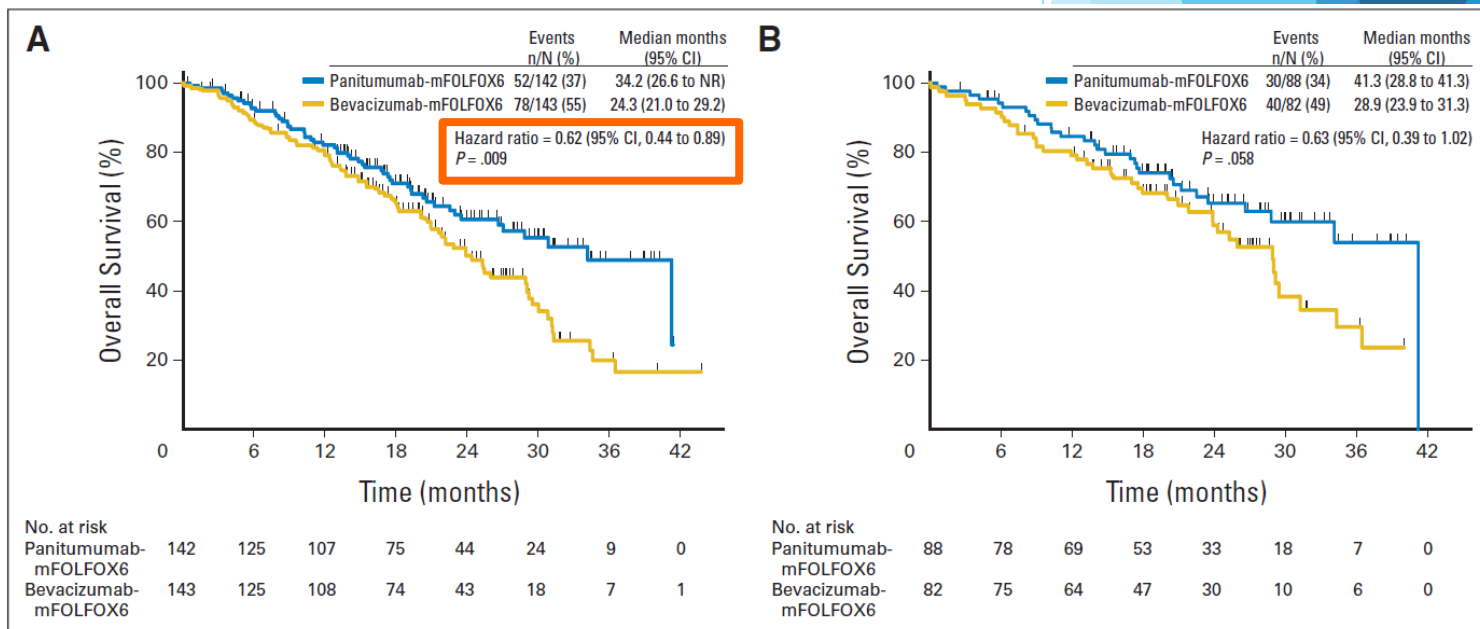
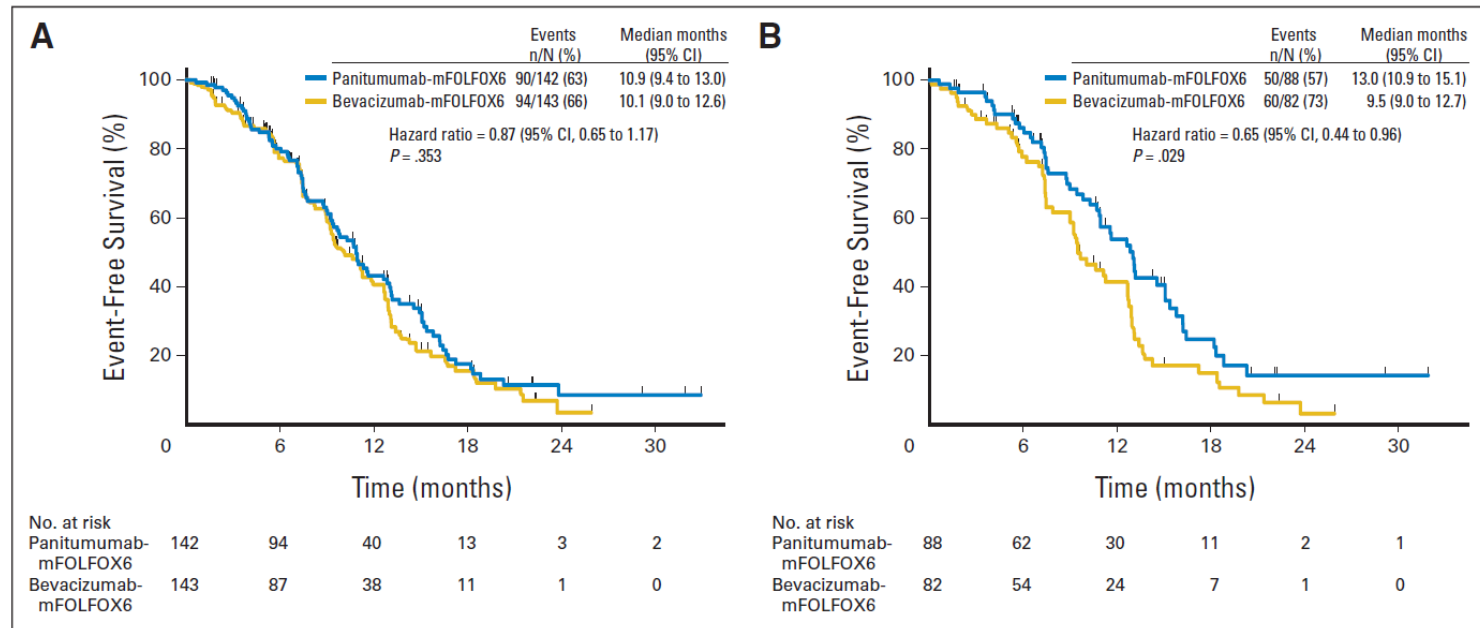
CONTEXTE

QUELLE THERAPIE CIBLEE ?

PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type *KRAS* Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer

Lee S. Schwartzberg, Fernando Rivera, Meinolf Karthaus, Gianpiero Fasola, Jean-Luc Canon, J. Randolph Hecht, Hua Yu, Kelly S. Oliner, and William Y. Go

- ▶ Essai phase III 2009-2011
- ▶ Panitumumab/ Bevacizumab + mFOLFOX6
- ▶ CRCm RAS wt exon 2
- ▶ 2^e analyse: RAS wt
- ▶ Critère jugement principal: PFS
- ▶ Pas différence
- ▶ Différence en terme OS



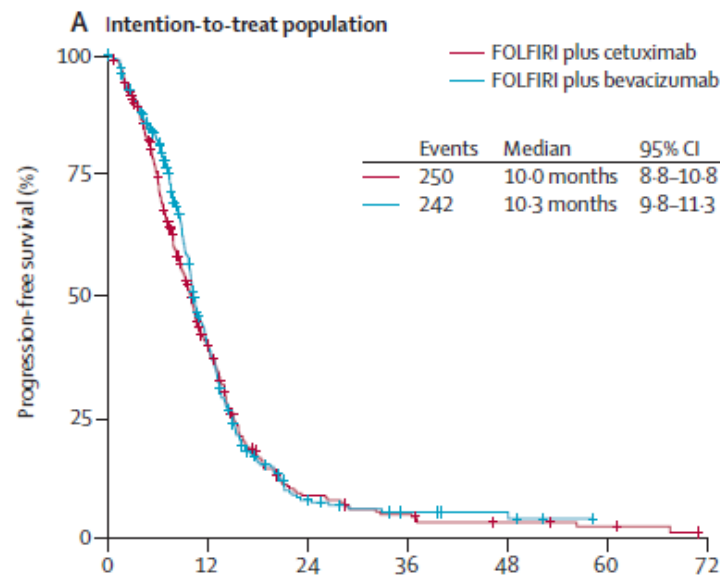
FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial

Volker Heinemann, Ludwig Fischer von Weikersthal, Thomas Decker, Alexander Kiani, Ursula Vehling-Kaiser, Salah-Eddin Al-Batran, Tobias Heintges, Christian Lerchenmüller, Christoph Kahl, Gernot Seipelt, Frank Kullmann, Martina Stauch, Werner Scheithauer, Jörg Hiescher, Michael Scholz, Sebastian Müller, Hartmut Link, Norbert Niederle, Andreas Rost, Heinz-Gert Hoffkes, Markus Moehler, Reinhard U Lindig, Dominik P Modest, Lisa Rossius, Thomas Kirchner, Andreas Jung, Sebastian Stintzing

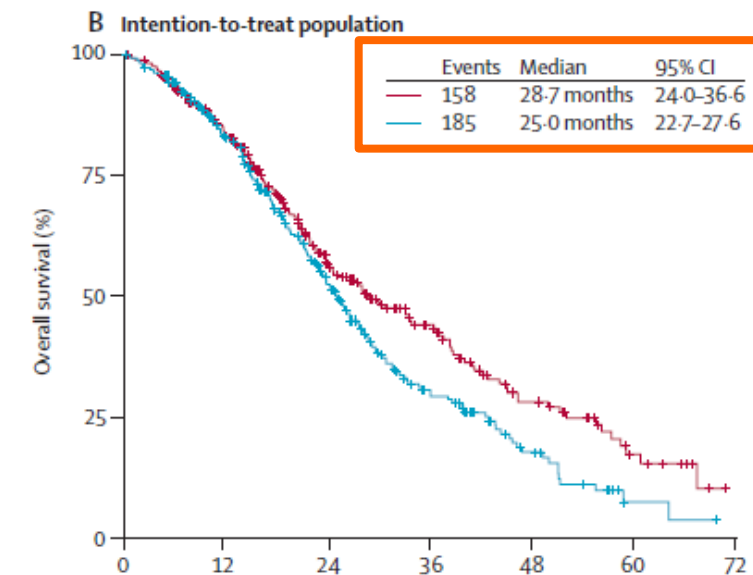
- ▶ Essai phase III randomisé 2007-2012
- ▶ Compare Bevacizumab/Cetuximab
- ▶ Associé FOLFIRI en 1^e ligne CRCm
- ▶ KRAS wt pour exon 2

- ▶ 2^e analyse pour RAS wt

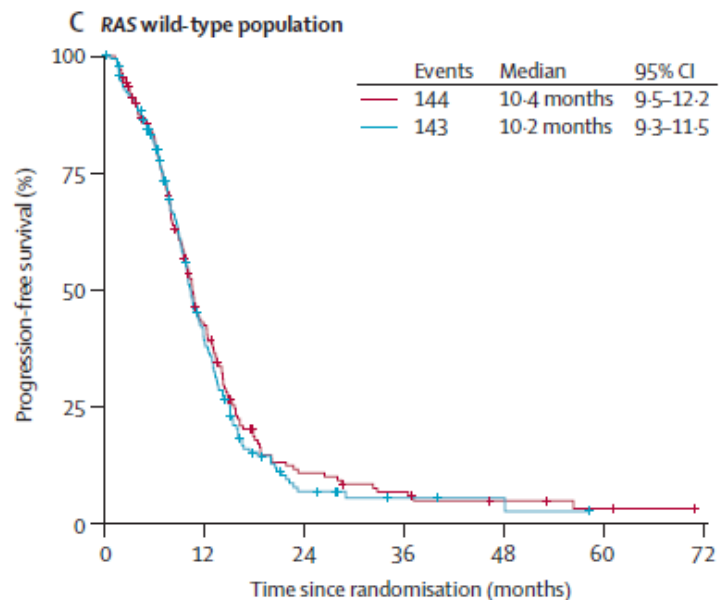
- ▶ Critère jugement principal :
- ▶ Taux reponse
- ▶ Pas difference (62% vs 58%, P = .18)



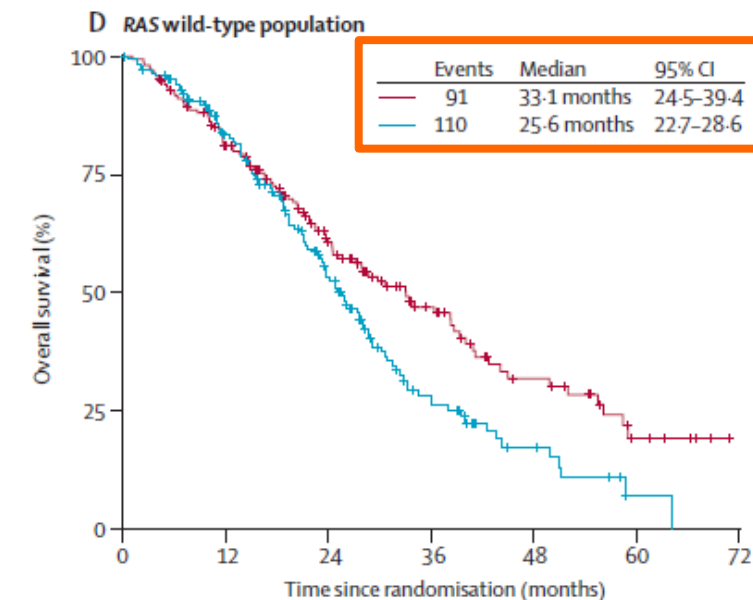
Number at risk							
FOLFIRI plus cetuximab	297	100	19	10	5	3	0
FOLFIRI plus bevacizumab	295	99	15	6	4	0	0



Number at risk							
FOLFIRI plus cetuximab	297	218	111	60	29	9	0
FOLFIRI plus bevacizumab	295	214	111	47	18	2	0



Number at risk							
FOLFIRI plus cetuximab	171	64	14	8	4	2	0
FOLFIRI plus bevacizumab	171	57	8	3	1	0	0



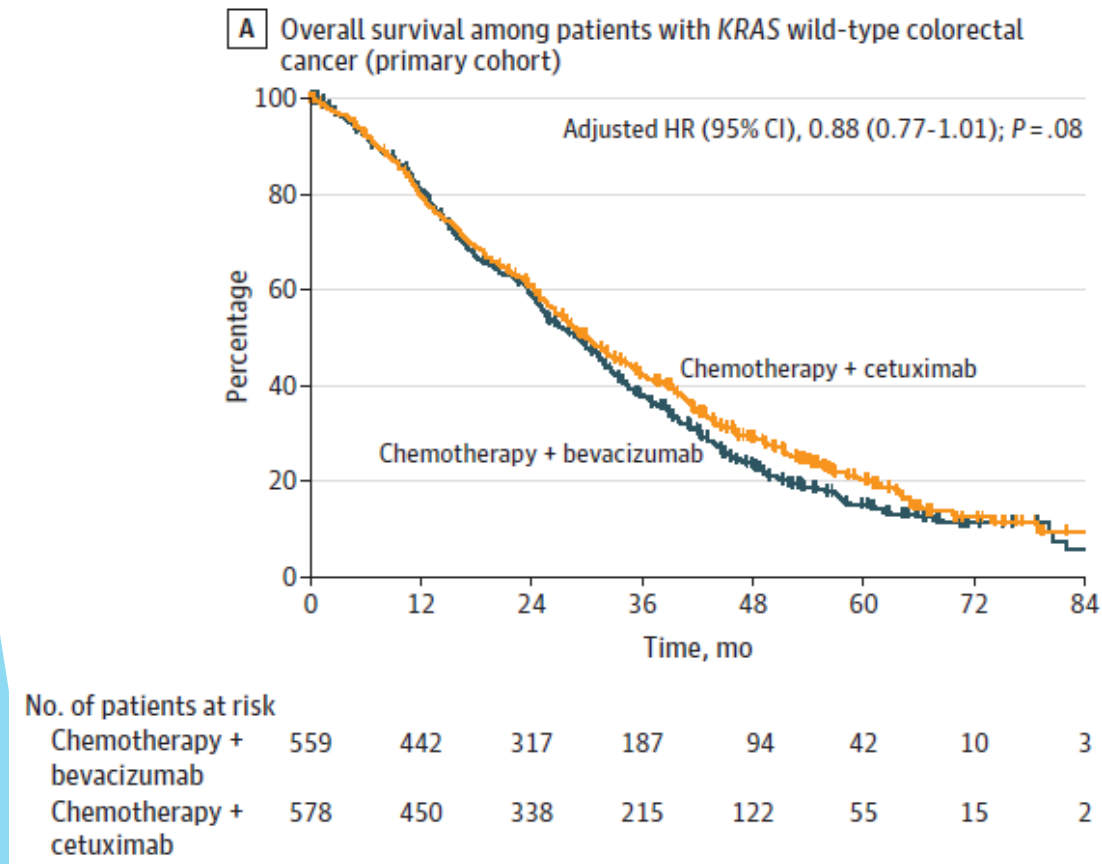
Number at risk							
FOLFIRI plus cetuximab	171	128	71	39	20	6	0
FOLFIRI plus bevacizumab	171	127	68	26	9	1	0

JAMA | Original Investigation

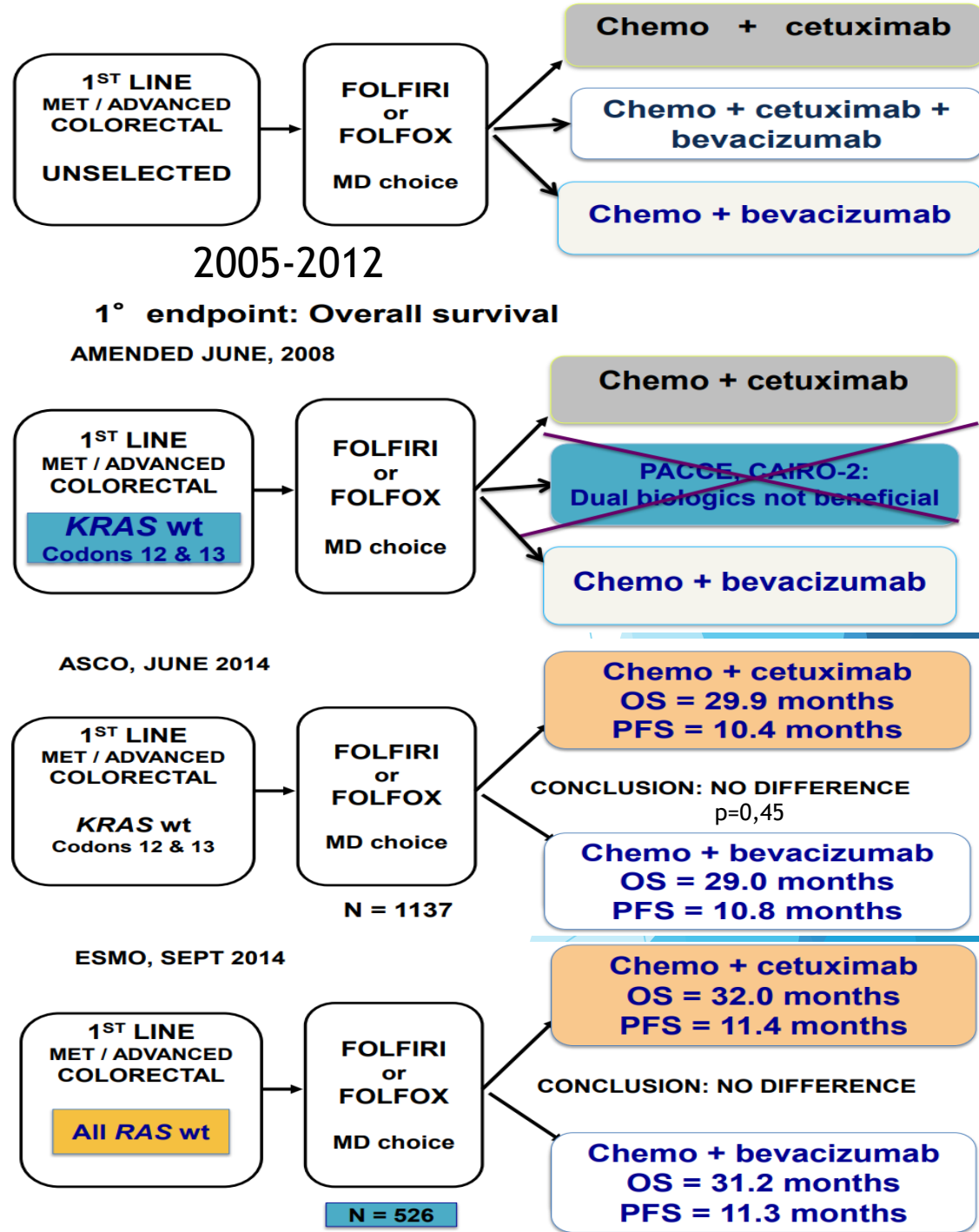
Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With *KRAS* Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer

A Randomized Clinical Trial CALGB 80405

Alan P. Venook, MD; Donna Niedzwiecki, PhD; Heinz-Josef Lenz, MD; Federico Innocenti; Briant Fruth, BS; Jeffrey A. Meyerhardt, MD, MPH; Deborah Schrag, MD, MPH; Claire Greene; Bert H. O'Neil, MD; James Norman Atkins, MD; Scott Berry, BSc, MD, MHSc, FRCPC; Blase N. Polite, MD; Eileen M. O'Reilly, MD; Richard M. Goldberg, MD; Howard S. Hochster, MD; Richard L. Schilsky, MD; Monica M. Bertagnolli, MD; Anthony B. El-Khoueiry, MD; Peter Watson, MD; Al B. Benson III, MD; Daniel L. Mulkerin, MD; Robert J. Mayer, MD; Charles Blanke, MD, FRCPC



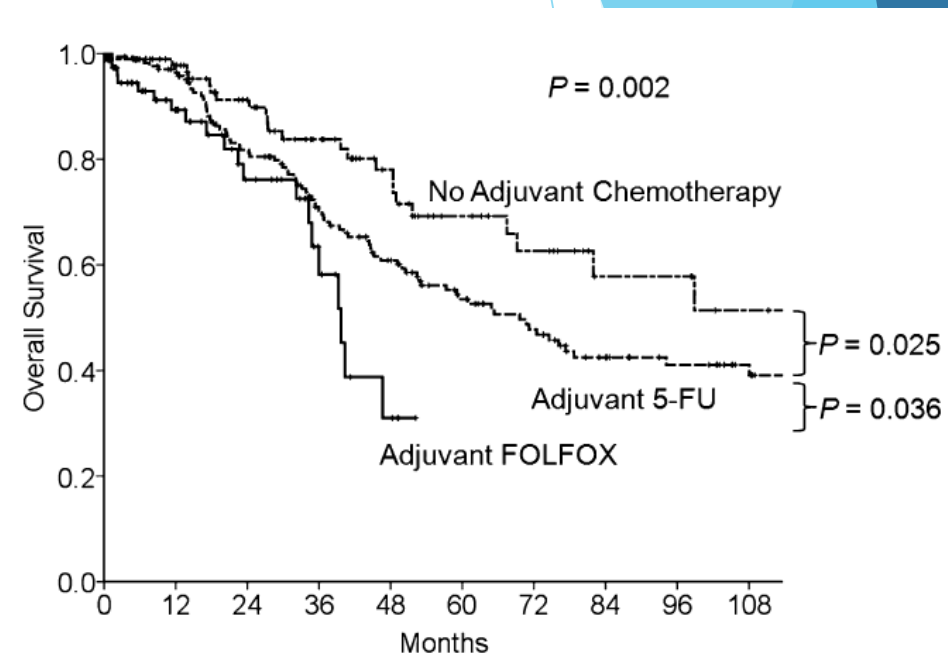
Response rate: 59,6% (Cetux) vs 55,2% (Beva); *p*=0,13



Influence de la chimiothérapie néoadjuvante

Adjuvant Chemotherapy With FOLFOX for Primary Colorectal Cancer Is Associated With Increased Somatic Gene Mutations and Inferior Survival in Patients Undergoing Hepatectomy for Metachronous Liver Metastases *Ann Surg* 2012

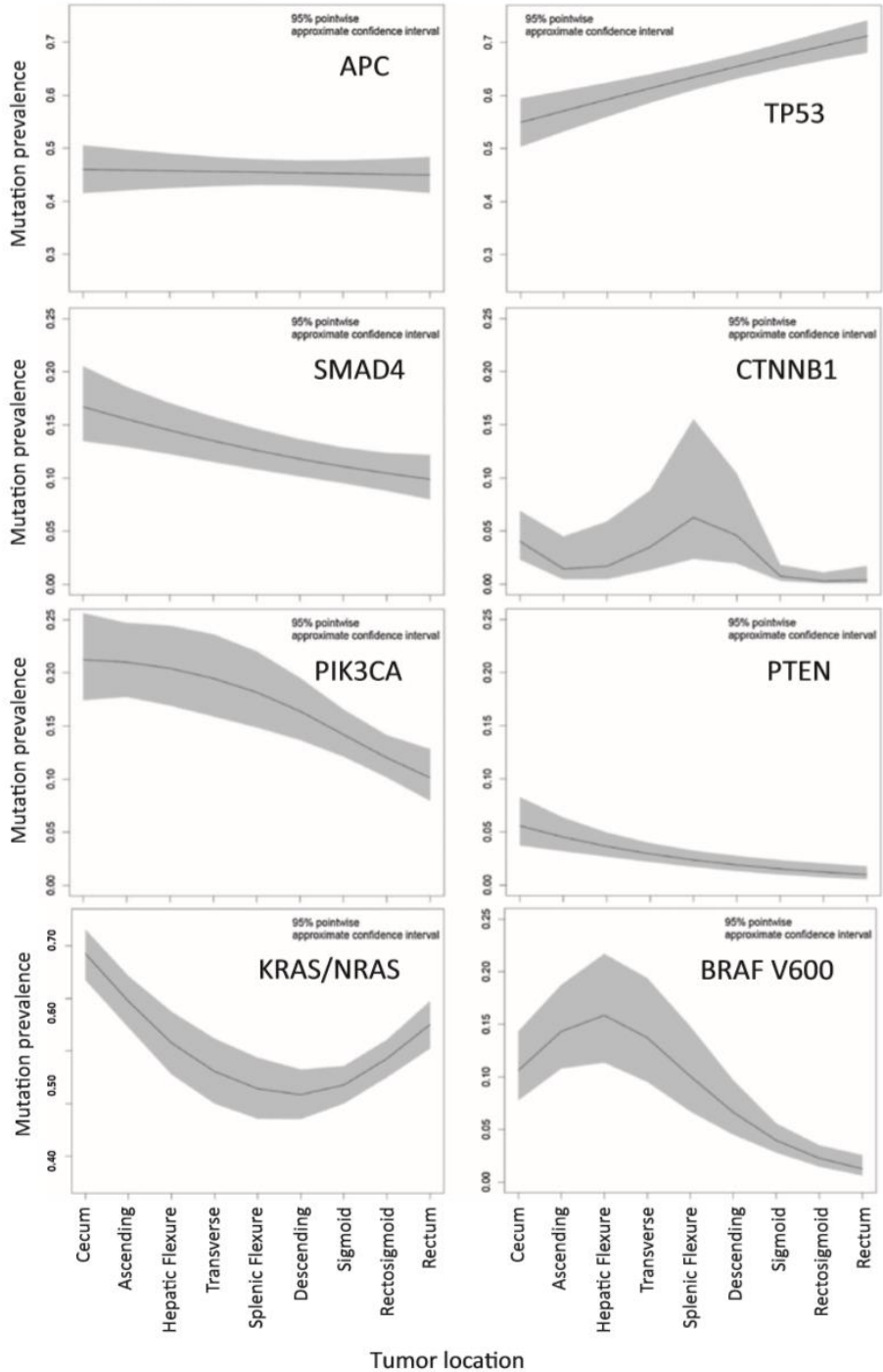
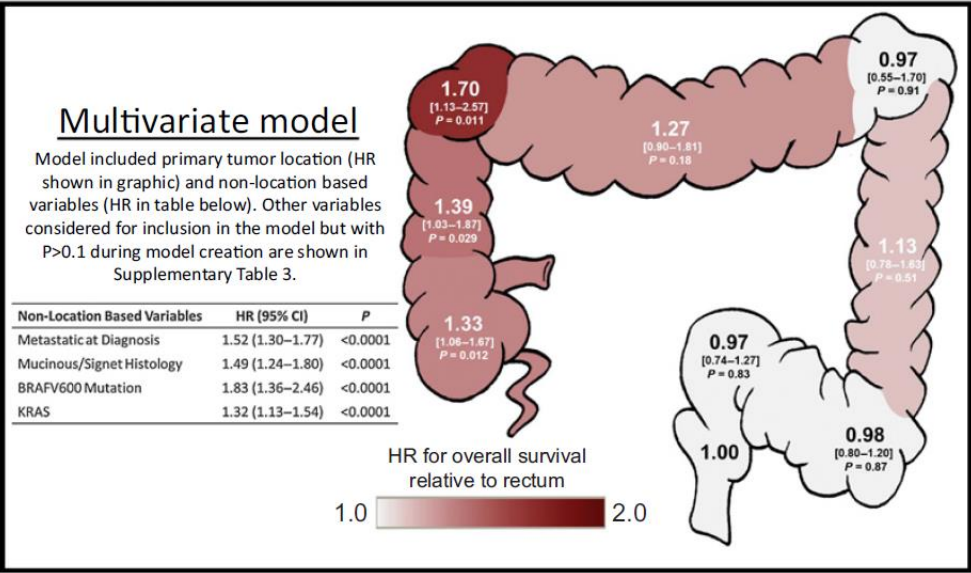
Andreas Andreou, MD,* Scott Kopetz, MD,† Dipen M. Maru, MD,‡ Su S. Chen, MD,§ Giuseppe Zimmitti, MD,* Antoine Brouquet, MD,* Junichi Shindoh, MD,* Steven A. Curley, MD,* Christopher Garrett, MD,† Michael J. Overman, MD,† Thomas A. Aloia, MD,* and Jean-Nicolas Vauthey, MD*

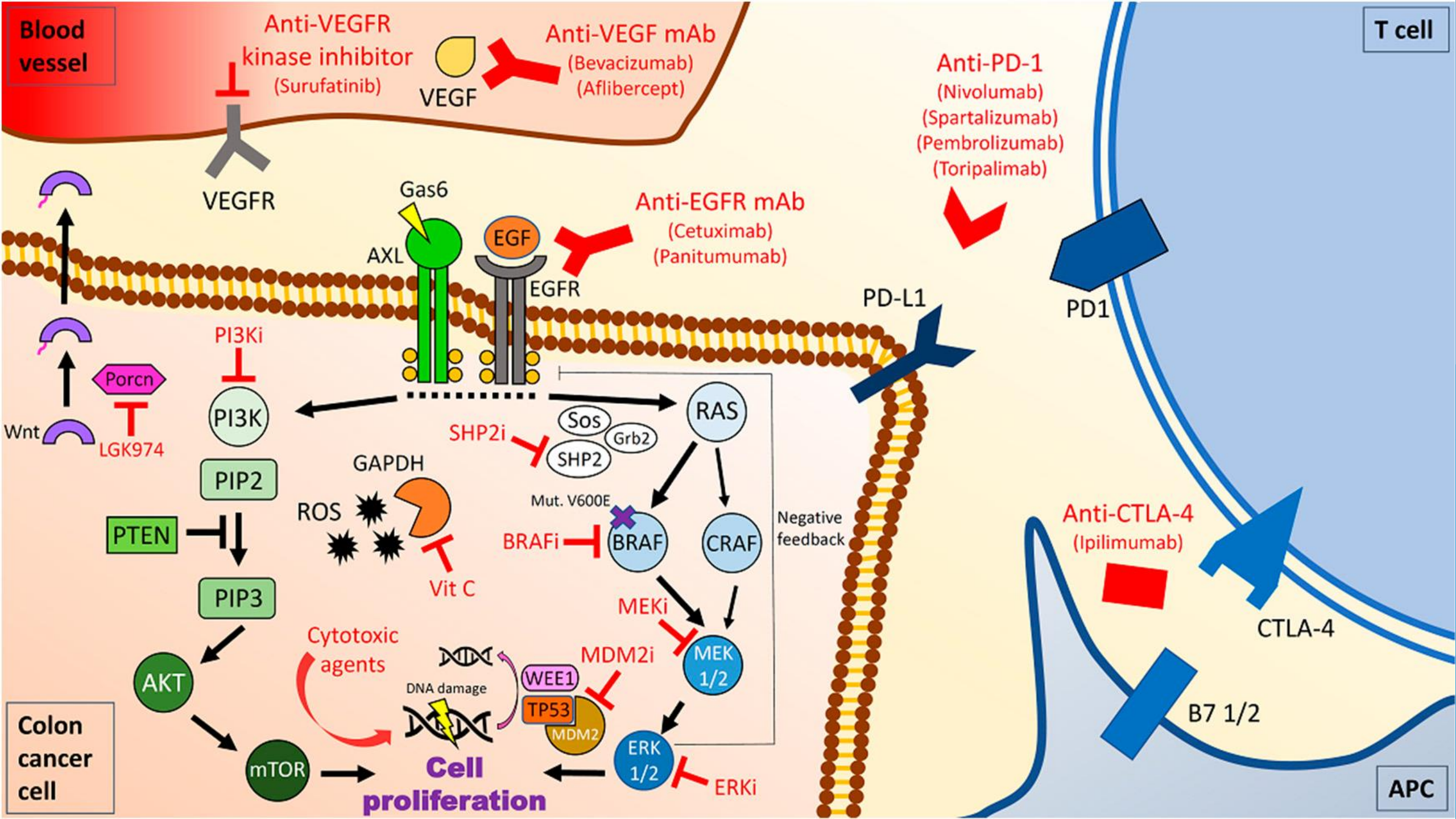


Mutation	No Adjuvant Chemotherapy (N = 41)	5-FU (N = 41)	FOLFOX (N = 47)	P^*	$P^\dagger$
Patients with somatic gene mutations	13 (32%)	12 (29%)	27 (57%)	0.011	0.008
KRAS	8 (20%)	9 (22%)	22 (47%)	0.008	0.015
BRAF	1 (2%)	2 (5%)	0	0.317	0.126
NRAS	1 (2%)	0	3 (6%)	0.217	0.100
CTNNB1	0	1 (2%)	0	0.339	0.282
FBWX7	2 (5%)	1 (2%)	0	0.317	0.282
PIK3CA	4 (10%)	5 (12%)	3 (6%)	0.640	0.344

Hétérogénéité mutationnelle

- ▶ Colon droit non comparable au colon gauche





A glowing blue DNA double helix structure is the central focus of the image. It is rendered with a translucent, wireframe-like texture, showing the intricate details of the sugar-phosphate backbone and the base pairing. The helix is positioned diagonally, creating a sense of depth and movement. The background is a deep, dark blue, with several other, fainter DNA helices visible in the distance, suggesting a vast, complex genetic landscape. The overall lighting is cool and futuristic, with the DNA structure emitting a soft, ethereal glow.

pMMR

Microsatellites



Instabilité microsatellites

► EPIDEMIOLOGIE :

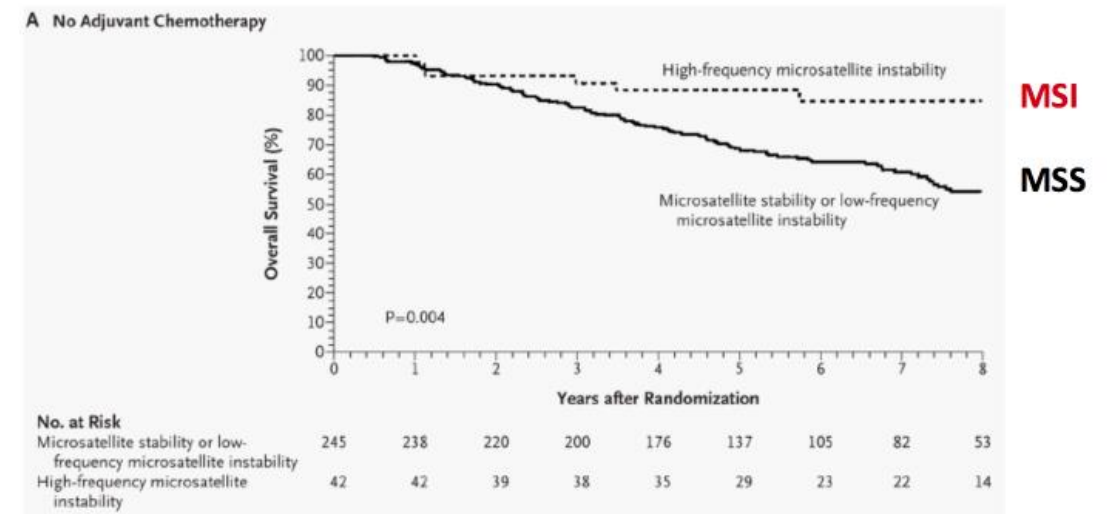
- 15 à 20% des CCR sporadiques
- Constant dans le syndrome de Lynch

► IMPACT CLINIQUE :

- Facteur de bon pronostic (prouvé pour les stades II et III)
- Inefficacité du 5 Fu en monothérapie
- Persistance du bénéfice du FOLFOX

► EN PRATIQUE :

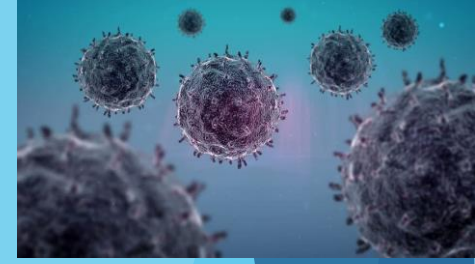
- Intérêt pour le stade II => pas de chimio adjuvante si 0 facteur de mauvais pronostic



CLASSIFICATION MOLECULAIRE



VALEUR PRONOSTIQUE/PREDICTIVE MUTATIONS - MSI



- ▶ MSI High : 15% des CCR
- ▶ Bon pronostic aux CCR non métastatiques (récidive + métastases rares)
- ▶ Résistance au 5FU en adjuvant = pas de chimiothérapie adjuvante pour stade II
- ▶ Caractère hypermuté = forte infiltration immunitaire
- ▶ Donc forte infiltration lymphocytaire par antiPD1 ou PD-L1
- ▶ Immunothérapie ++++

BIOLOGIE MOLECULAIRE

Instabilité génétique (15%) = MSI	Instabilité chromosomique (85%)
30% de Lynch	
Bon pronostic : (CCRm : 5% MSI)	Mauvais pronostic
Colon droit +++ Femme +++	Colon gauche +++ Homme +++
Hyperméthylation promoteur MLH1 (formes sporadiques) Mutations BAX, bcat, TGFb, BRAF CIMP+	5q-, 2p-, 17p-, 18q- Mutation APC Mutation RAS Mutation p53

CMS1 14%
MSI immune

MSI, CIMP high,
hyperméthylation MLH1,
SCNA low

BRAF mutés

Colon droit

**Forte infiltration
immunitaire**

Bon pronostic en absence
de métastases
**Mauvais pronostic si
évolution métastatique**
(faible survie après rechute)

CMS2 37%
Canonical

Altérations somatiques
(SCNA high)

Colon gauche

MSS

CMS3 13%
Metabolic

Type épithélial

Mutation RAS

MSS/MSI

Pronostic
intermédiaire

CMS4 23%
Mesenchymal

Altérations somatiques
(SCNA high)
TGFb activation
Angiogenese

Colon gauche

Mauvaise OS et PFS

MSI et côté

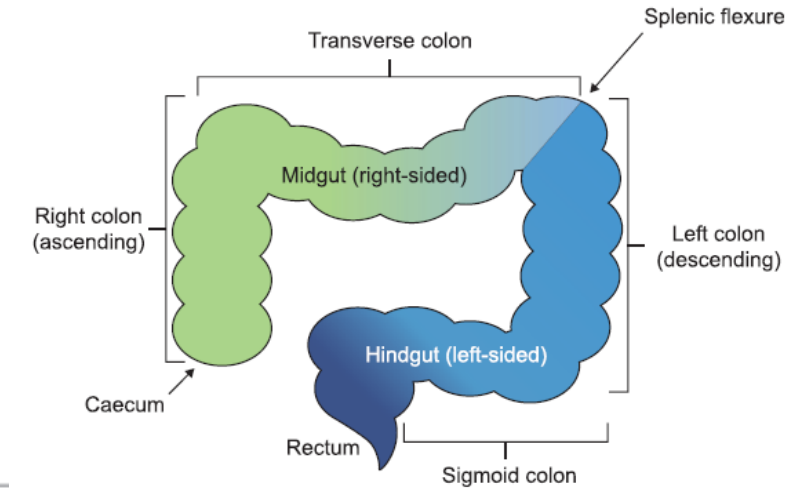
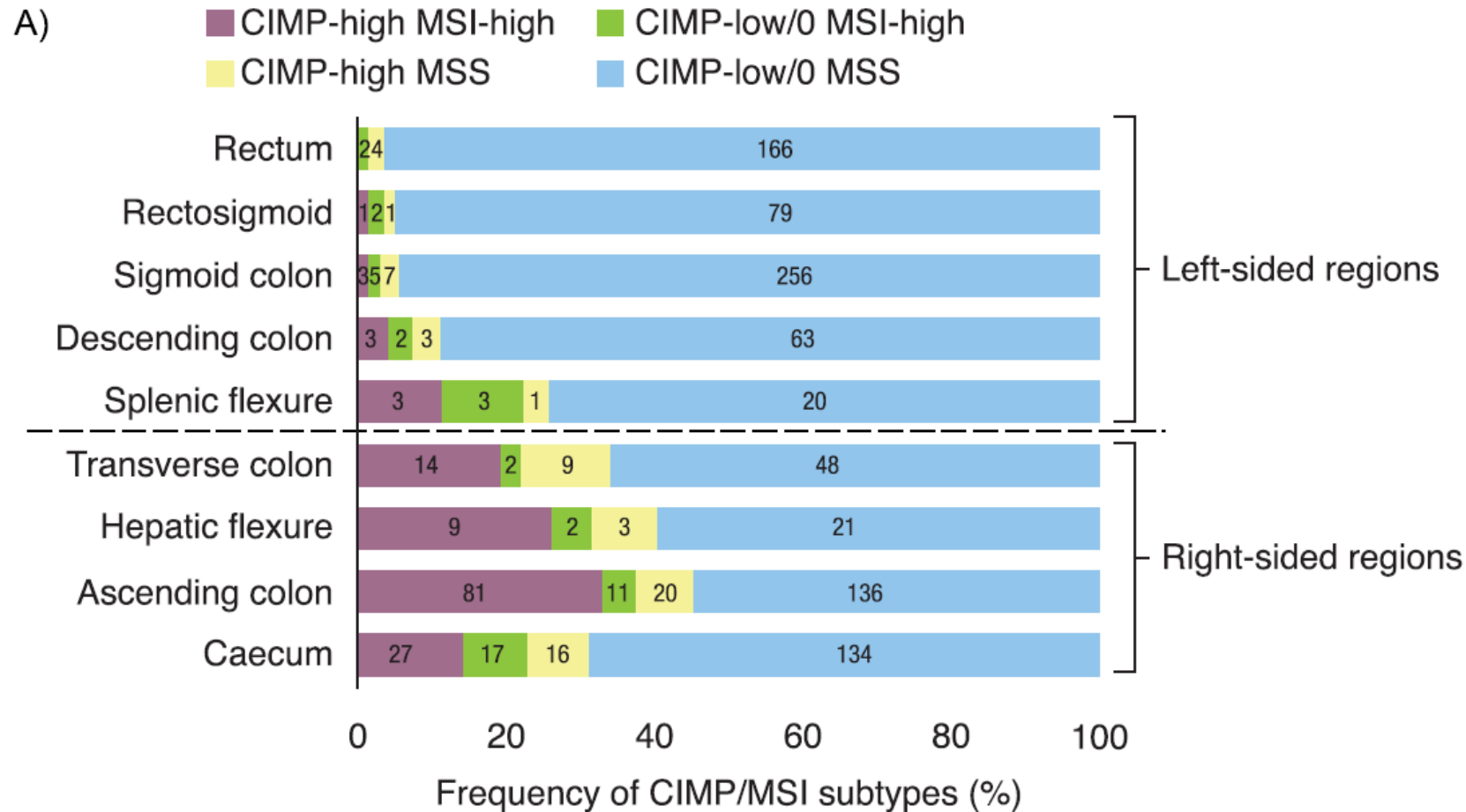
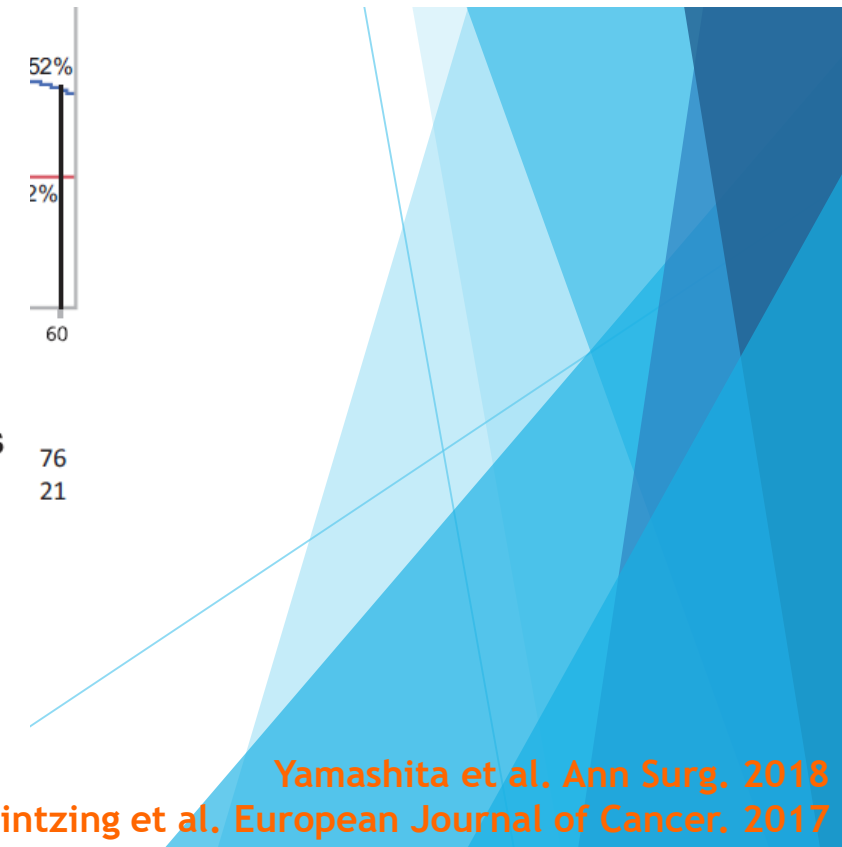


Fig. 1. Schematic diagram of the most commonly used definition of left- and right-sided regions of the colon and rectum.



CLASSIFICATION MOLECULAIRE



20 % n'appartiennent à aucun sous type

IMPACT PRONOSTIC CLASSIFICATION CMS

- ▶ Situation non métastatique : pronostic favorable pour CMS-1 ≠ CMS-4
- ▶ Situation métastatique : mauvais pronostic pour CMS-1

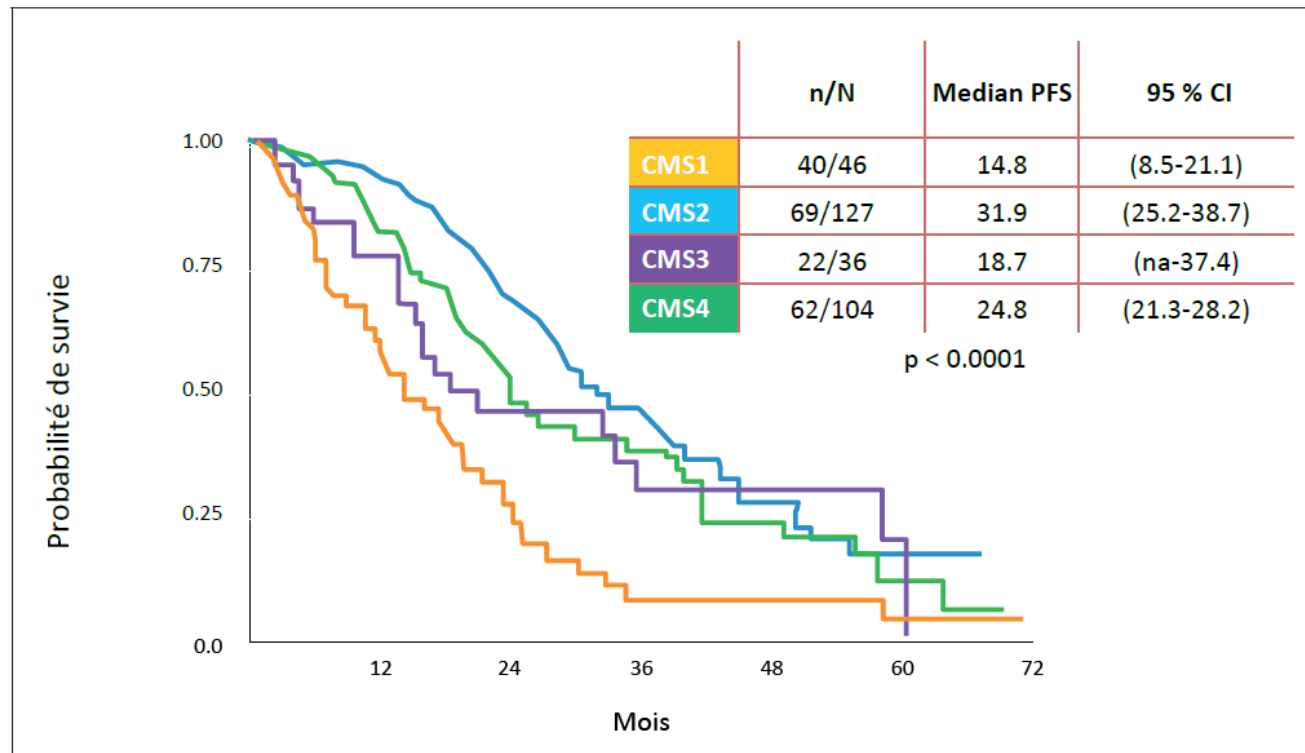
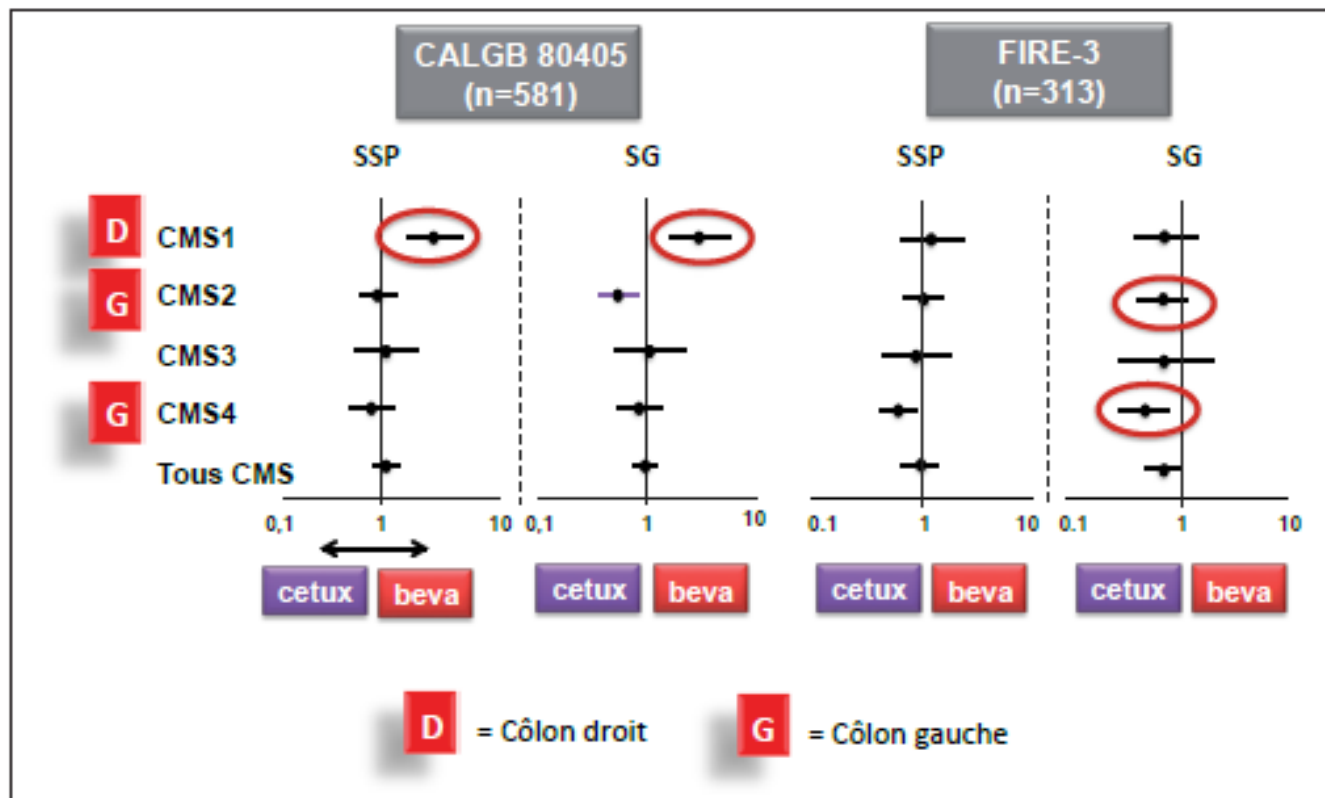


Figure 2. Impact pronostique de la classification CMS en situation métastatique à partir de 313 patients RAS WT de l'essai FIRE-3.

IMPACT PREDICTIF CLASSIFICATION CMS



► Colon droit : biCT + BEVA

► Colon gauche : biCT + CETUX

Figure 3. Impact prédictif de la classification CMS sur l'efficacité du bevacizumab et du cetuximab à partir des données de FIRE-3 et de CALGB.

D'après Stinzing S *et al.* et Venook AP *et al.*