



# Impact pronostique de l'ADN tumoral circulant en postopératoire des cancers colorectaux stade II - Etude ancillaire de PRODIGE13 -

*Adrien Grancher<sup>1</sup>, Ludivine Beaussire<sup>1</sup>, Sylvain Manfredi<sup>2</sup>, Karine Le Malicot<sup>2</sup>, Marie Duthelage<sup>1</sup>, Vincent Verdier<sup>1</sup>, Claire Mulot<sup>3</sup>, Sophie Coutant<sup>1</sup>, Frédéric Bibeau<sup>4</sup>, David Sefrioui<sup>1</sup>, Pierre Michel<sup>1</sup>, Nasrin Sarafan-Vasseur<sup>1</sup>, Côme Lepage<sup>2</sup>, Frédéric Di Fiore<sup>1</sup>*

# Rationnel : identifier les stades II à haut risque

## Facteurs associés à un risque élevé de récurrence

Stade T4

<12 ganglions analysés

## Facteurs associés à un risque modéré de récurrence

Critères VELIPI

Chirurgie en urgence

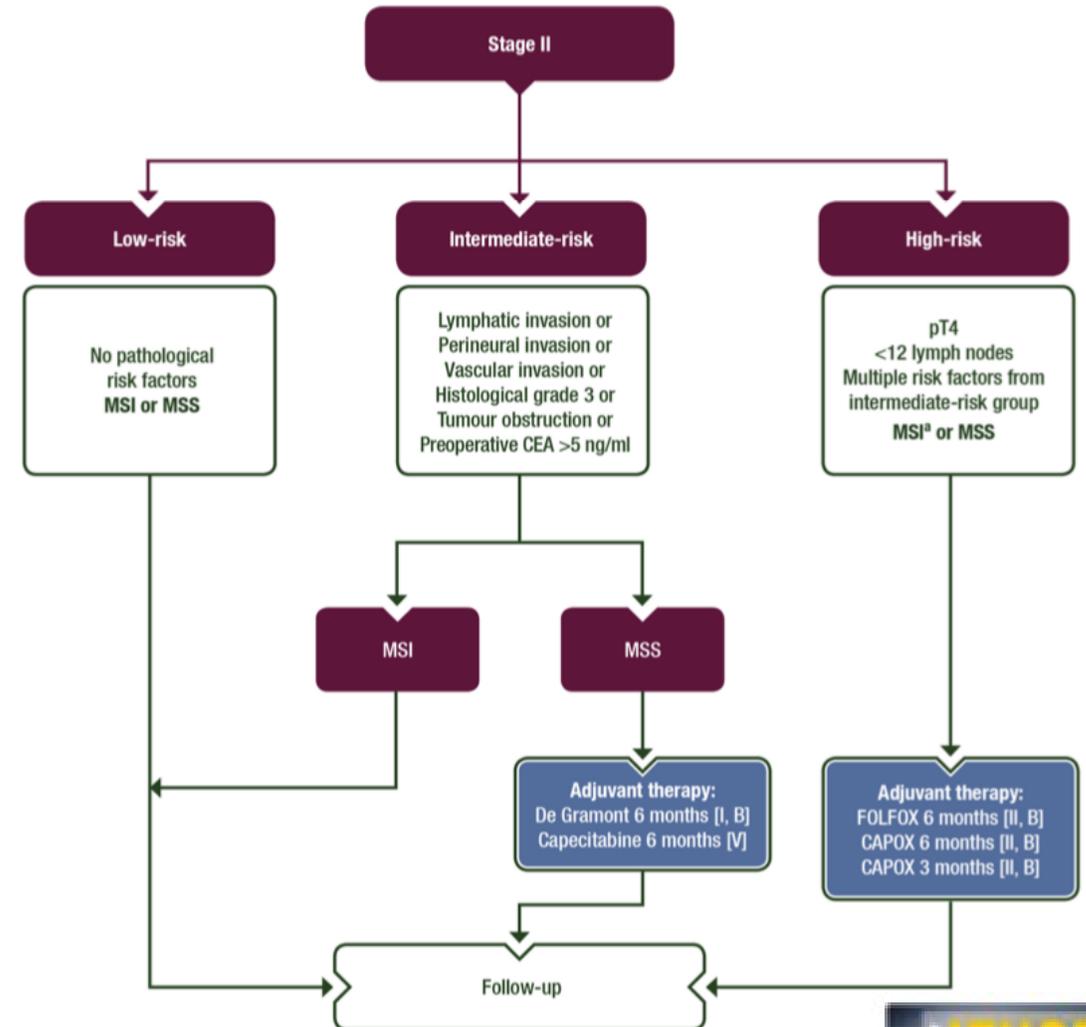
Faible différenciation histologique

ACE pré-opératoire > 5 ng/mL

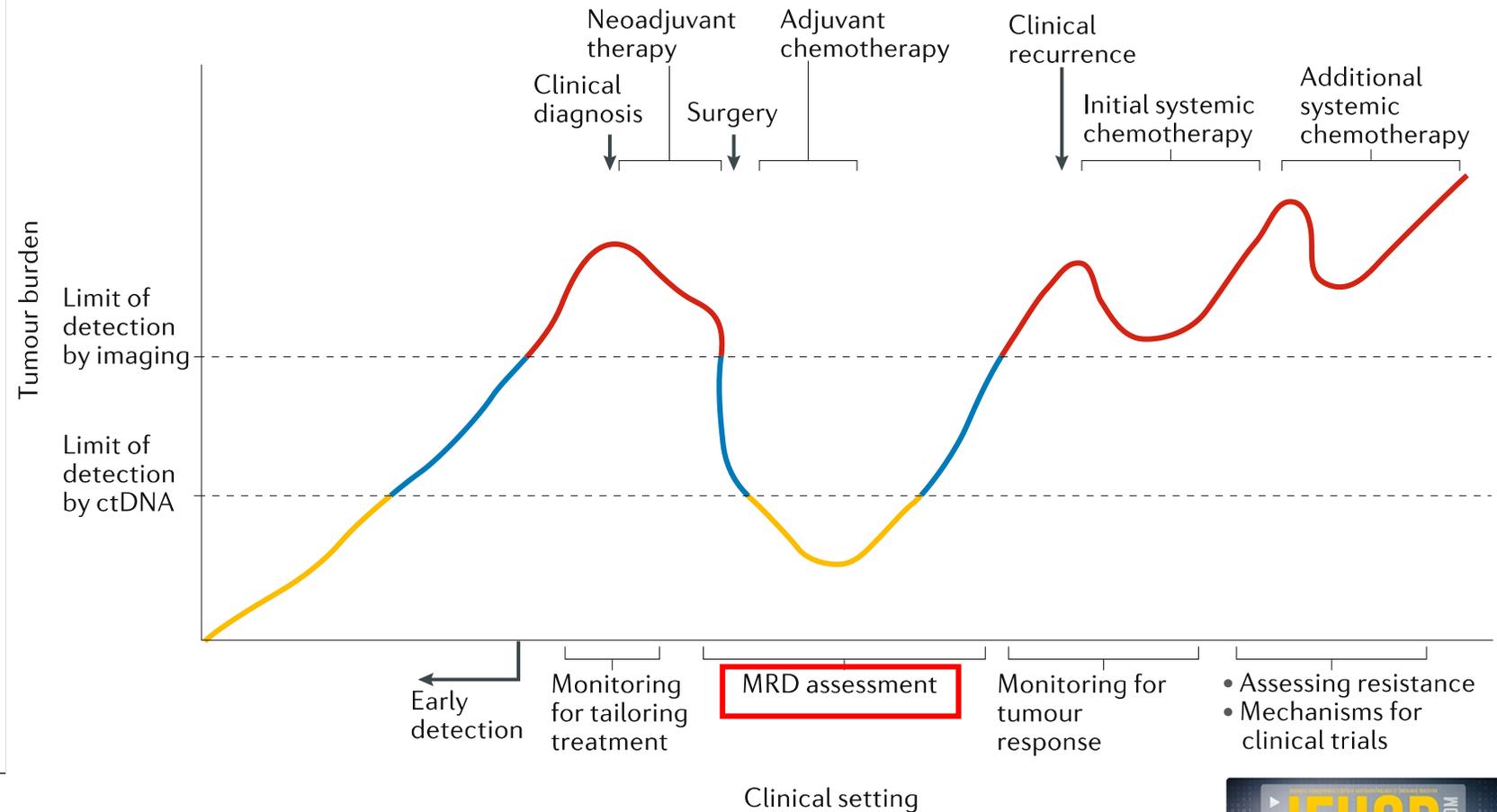
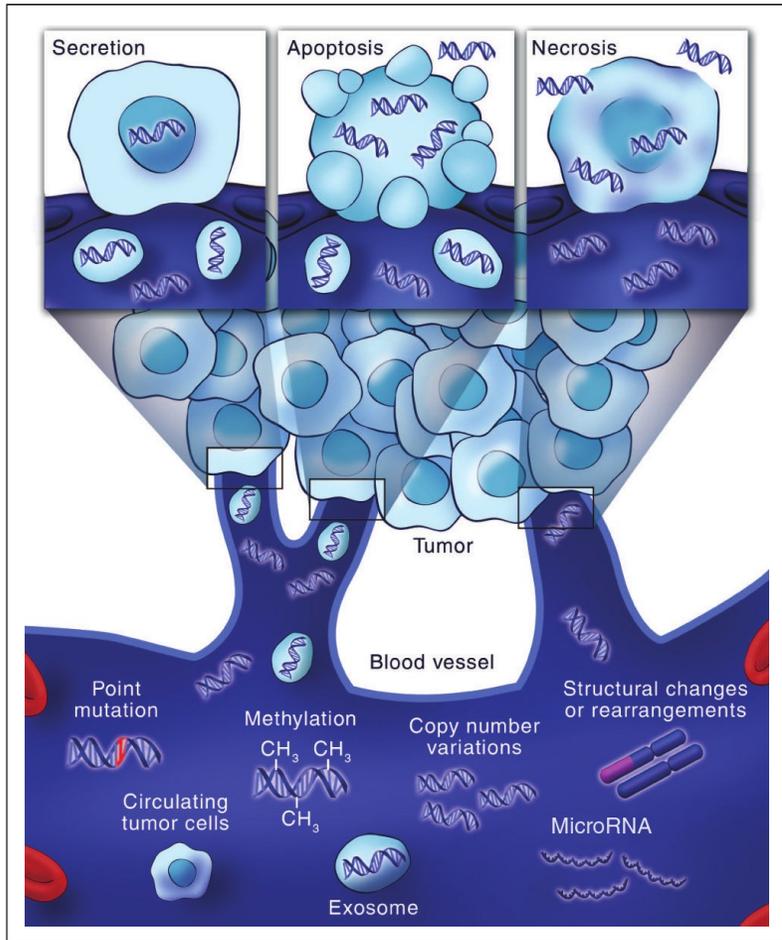
## Facteurs protecteurs

Statut MSI

Grade de recommandations : [I,B]



# Contexte : intérêt de l'ADNtc dans le CCR



Diaz LA et al, JCO 2014; 32; 579-586 ; Dasari A et al, Nat Rev 2020; 17:757-770

# Contexte : l'ADNtc comme marqueur de récurrence

- 4 principales études évaluant l'ADNtc en post-opératoire des CCR stade II

Étude	Revue	Design	Effectif	Risque de récurrence [IC 95%]
Tie (2016)	Sci Transl Med	Prospectif	230 stades II	HR ajusté = 14 [6,8-28]
Reinert (2019)	JAMA Oncol	Prospectif	125 stades I-III	HR ajusté = 7,1 [2,2-22]
Chen (2021)	J Hematol Oncol	Prospectif	240 stades II-III	HR = 11 [5,3-22,7]
Benhaim (2021)	EJC	Prospectif	184 stades II-III	HR ajusté = 3,22 [1,32-7,89] (survie jusqu'à récurrence)

# Objectifs

---

- **Principal :**

- Evaluer l'impact pronostique de la détection de l'ADNtc post-opératoire dans les CCR stade II à partir de l'étude PRODIGE 13

- **Secondaire :**

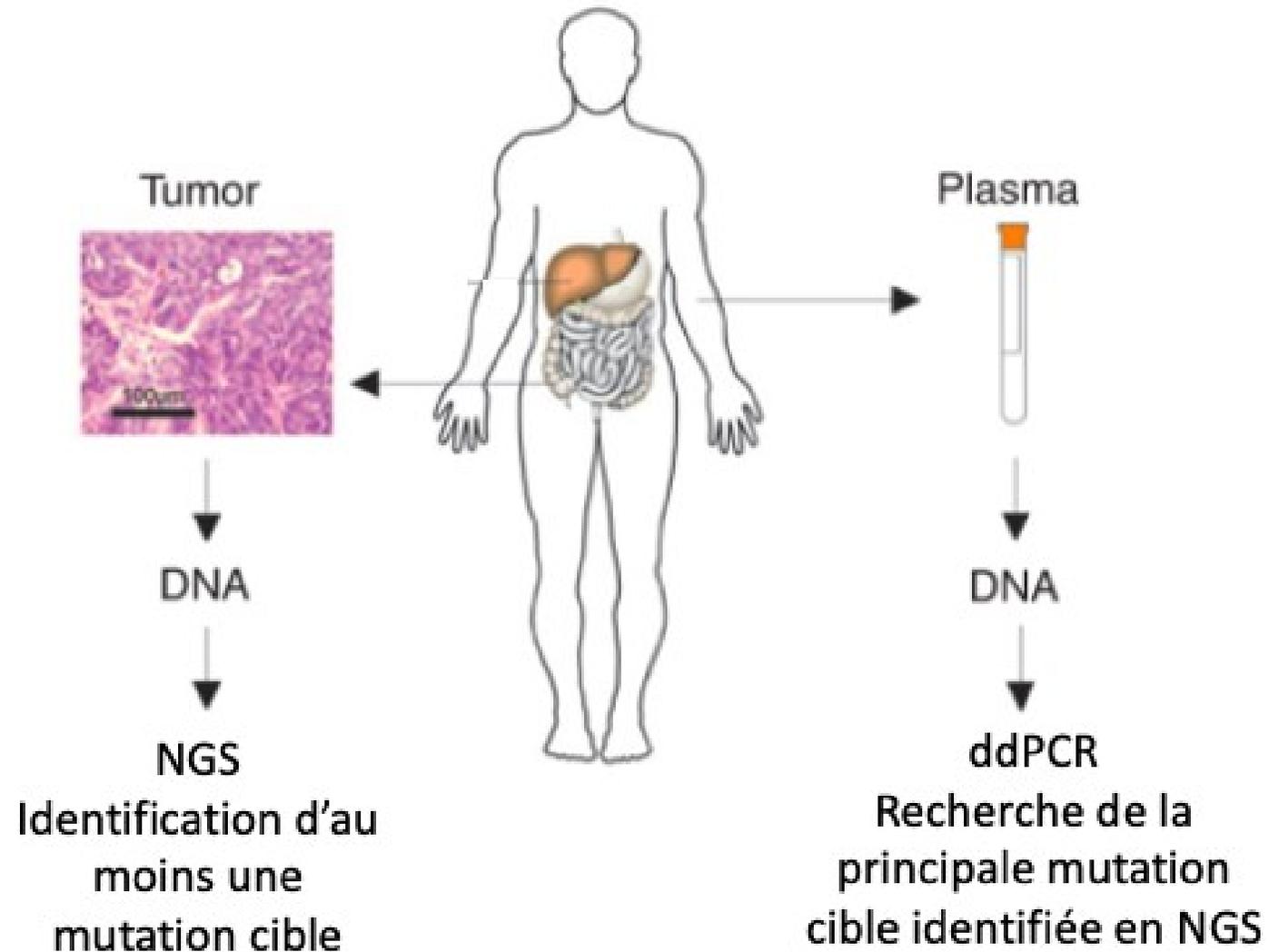
- Comparer le taux de détection d'ADNtc en fonction du timing du prélèvement par rapport au traitement adjuvant.

# Matériel et méthodes : population de l'étude

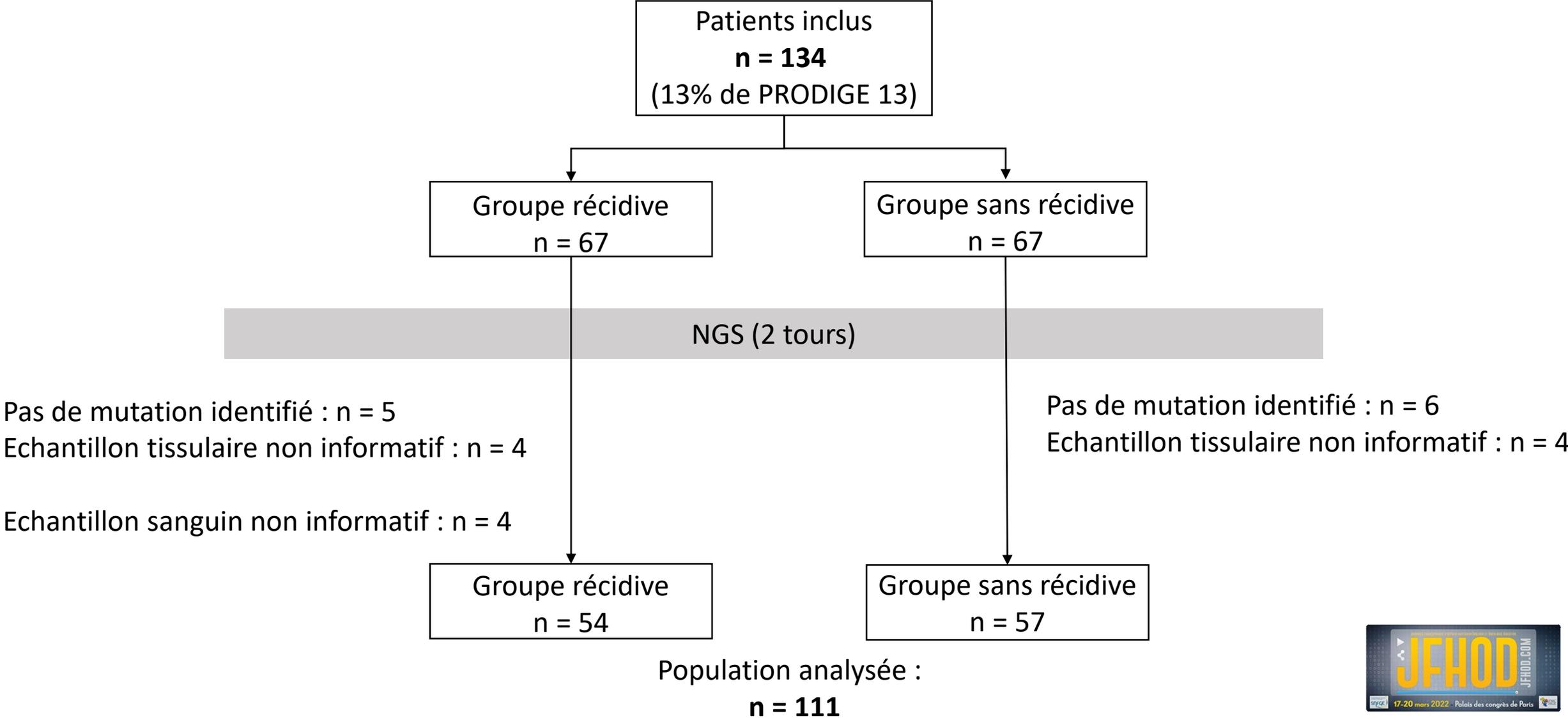
---

- Etude rétrospective **cas-contrôle ancillaire** de PRODIGE 13
  - n = 1925 CCR localisés
- Constitution du groupe cas : CCR stades II avec récurrence (**groupe récurrence**)
  - à la date d'août 2021
  - avec échantillons tissulaire tumoral et sanguin postopératoire disponibles.
- Constitution du groupe contrôle : appariement 1:1 avec CCR stade II sans récurrence (**groupe non récurrence**) à la même date, selon :
  - le sexe
  - la localisation tumorale
  - la réalisation d'un traitement néoadjuvant et/ou d'une chimiothérapie adjuvante

# Matériel et méthodes : détection de l'ADNtc



# Résultats : flow chart



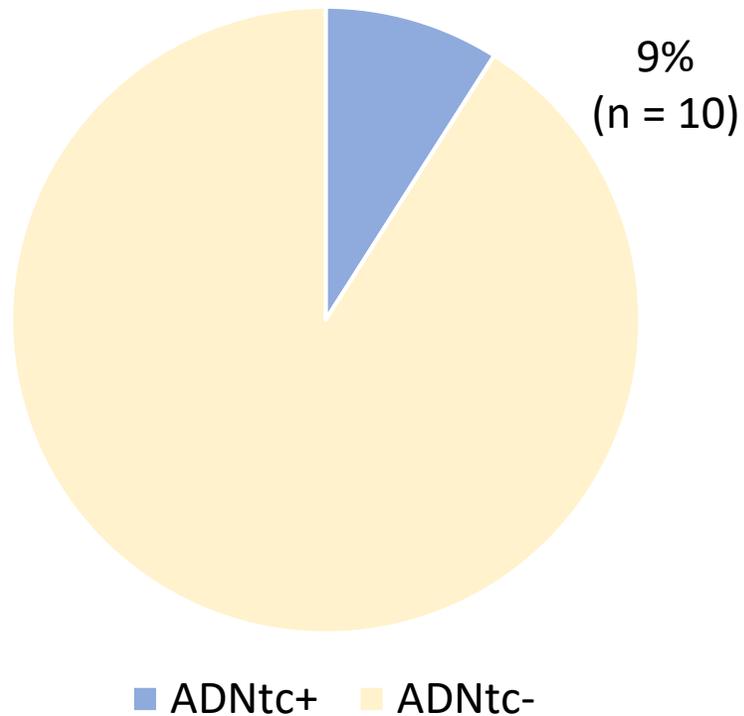
# Résultats : caractéristiques des patients inclus

Facteurs  
d'appariement

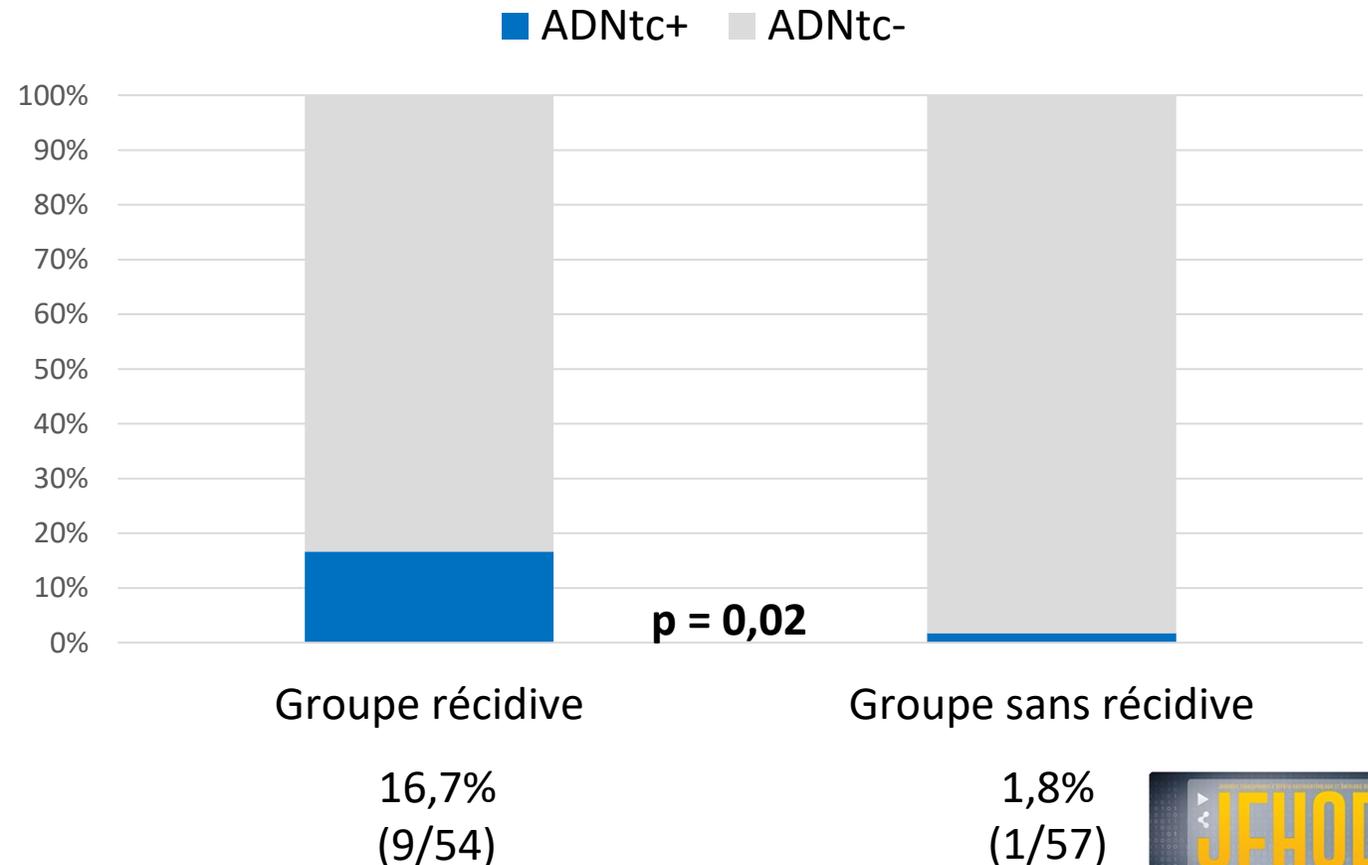
Caractéristiques	Groupe récidive (n=54)	Groupe non-récidive (n=57)	Degré de significativité
Age médian	66,1 ans	65,9 ans	0,35
Sexe masculin	33 (61,1%)	36 (63,2%)	0,82
Localisation droite	20 (37%)	23 (40,4%)	0,91
Localisation gauche	21 (38,9%)	22 (38,6%)	
Localisation rectale	13 (24,1%)	12 (21%)	
RCT néoadjuvante	10 (18,5%)	5 (8,8%)	0,53
CT adjuvante	22 (40,7%)	24 (42,1%)	0,88
<12 ganglions analysés	11 (20,4%)	11 (19,3%)	0,89
Stade T4	15 (27,8%)	7 (12,3%)	<b>0,04</b>
≥ 1 critère VELIPI	20 (37,0%)	17 (29,8%)	0,42
Chirurgie en urgence	17 (31,5%)	10 (17,5%)	0,09
Faible différenciation	5 (9,3%)	7 (12,3%)	0,61

# Résultats : taux de détection de l'ADNtc

Taux de détection global d'ADNtc en postopératoire

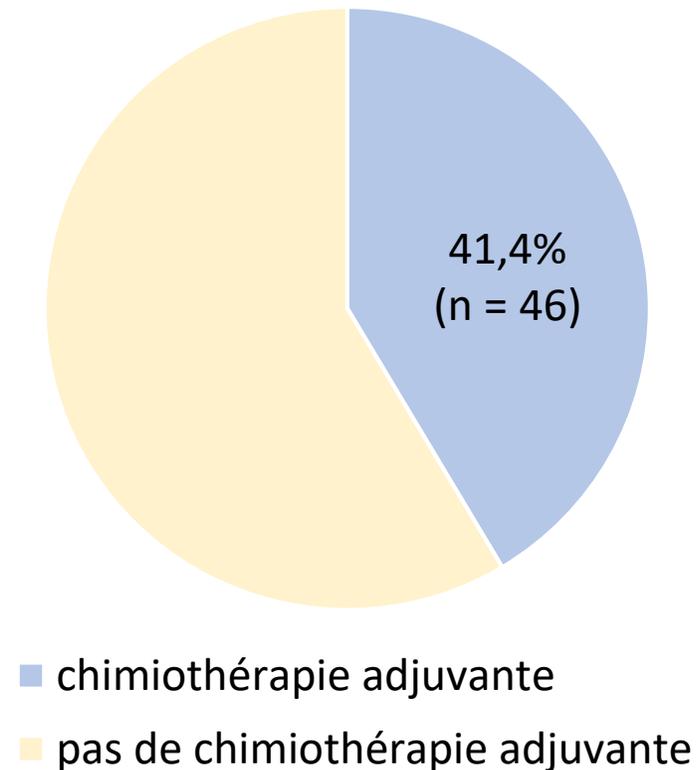


Taux de détection de l'ADNtc postopératoire selon la récurrence

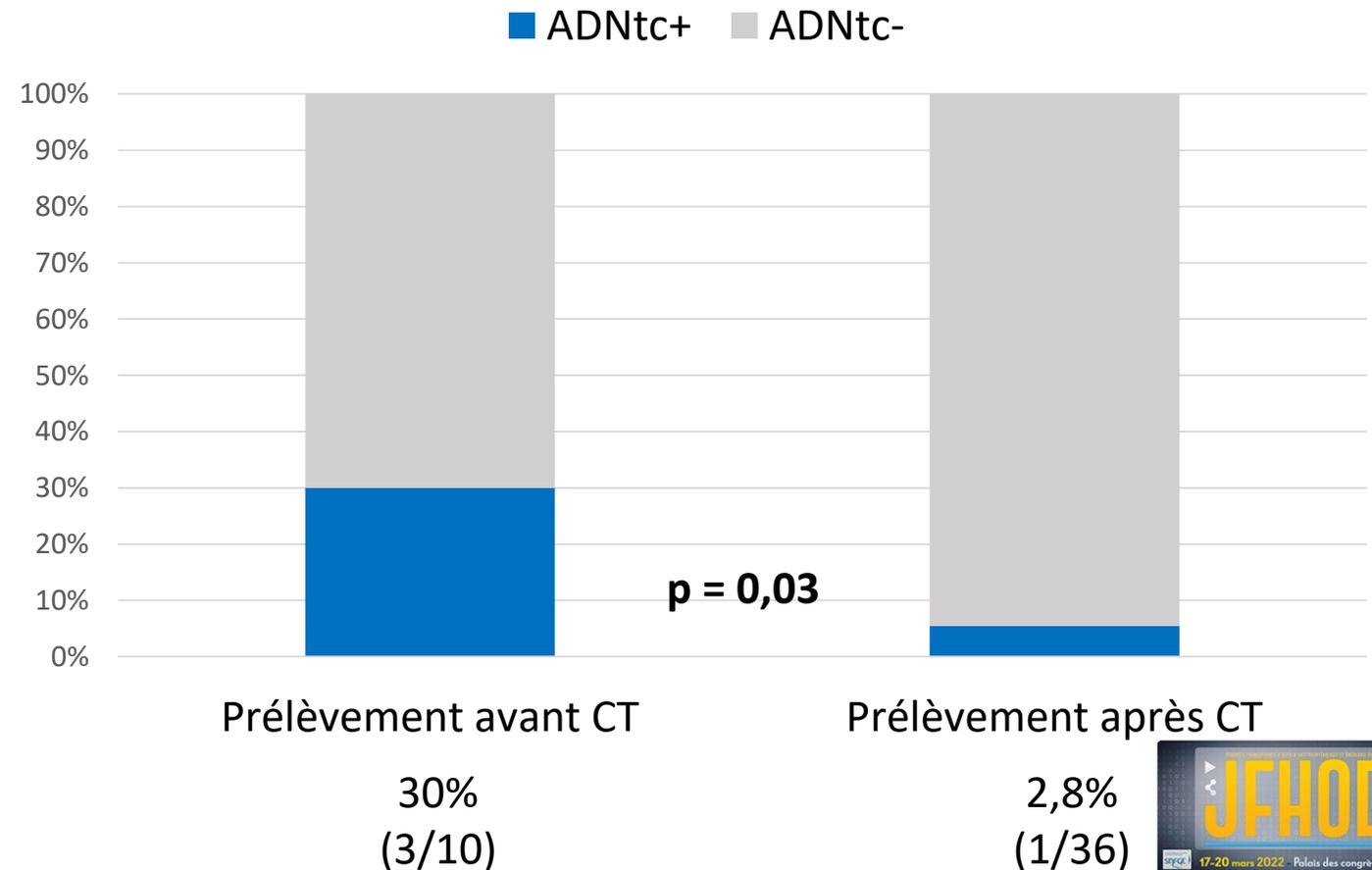


# Résultats : influence du timing du prélèvement

Réalisation d'une chimiothérapie adjuvante

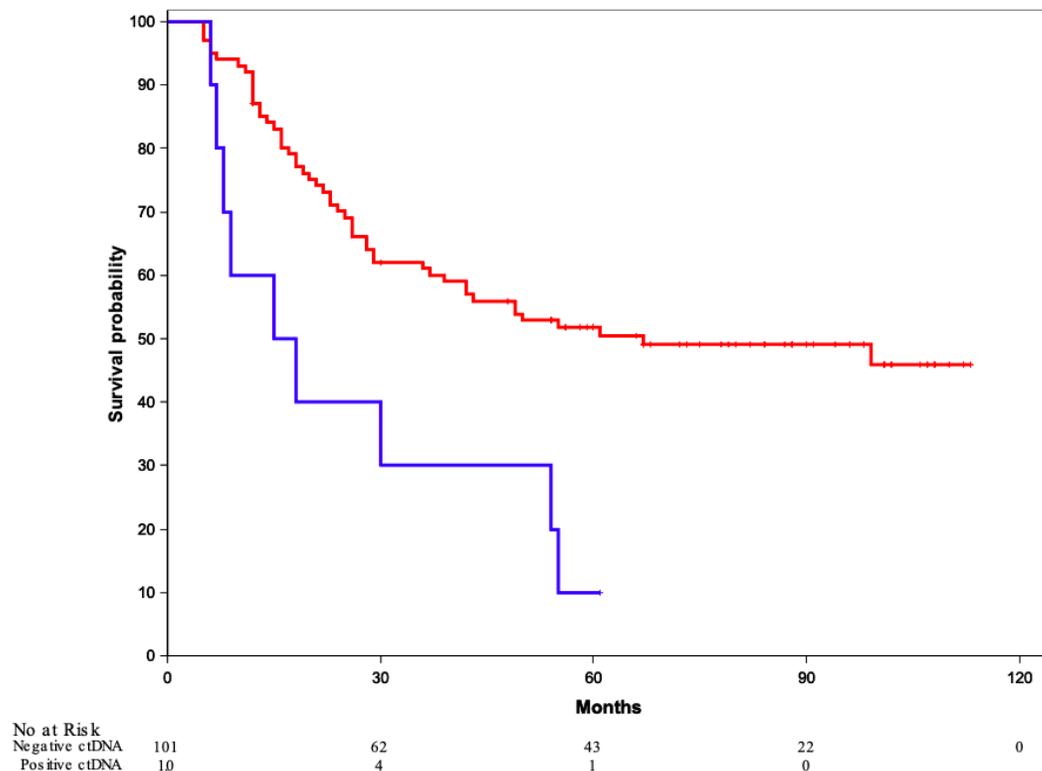


Taux de détection d'ADNtc selon le timing du prélèvement



# Résultats : influence de l'ADNtc sur la survie

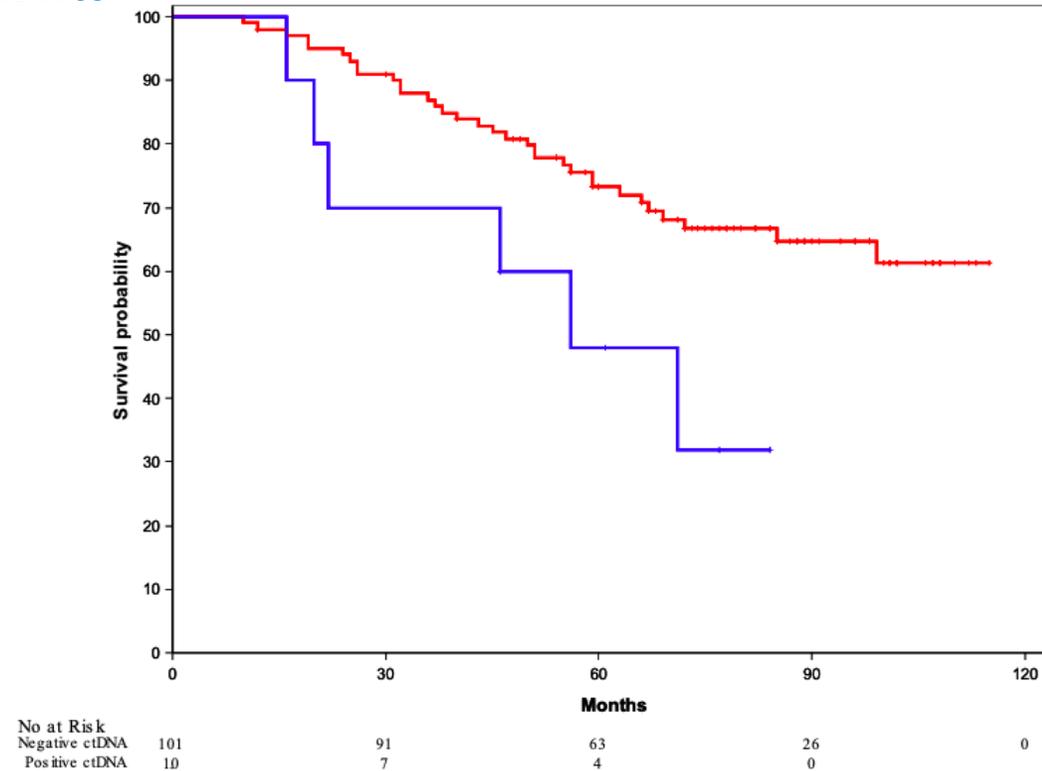
## Survie sans récurrence (SSR)



La SSR médiane était de 16,8 vs 54 mois  
( $p=0,002$ )

## Survie globale (SG)

ADNtc-  
ADNtc+



La SG médiane était de 51,3 vs 69,5 mois  
( $p=0,03$ )

# Résultats : impact pronostique de l'ADNtc

---

- Deux modèles d'analyse multivariée incluant les facteurs de risque de récurrence connus
  - Risque de récurrence significativement plus élevé en cas d'ADNtc+ :
    - OR ajusté = 11,13 ; IC 95% [1,33-92,91] ; **p = 0,03**
  - Risque de décès significativement plus élevé en cas d'ADNtc+ :
    - HR ajusté = 3,15 ; IC 95% [1,28-7,74] ; **p = 0,01**

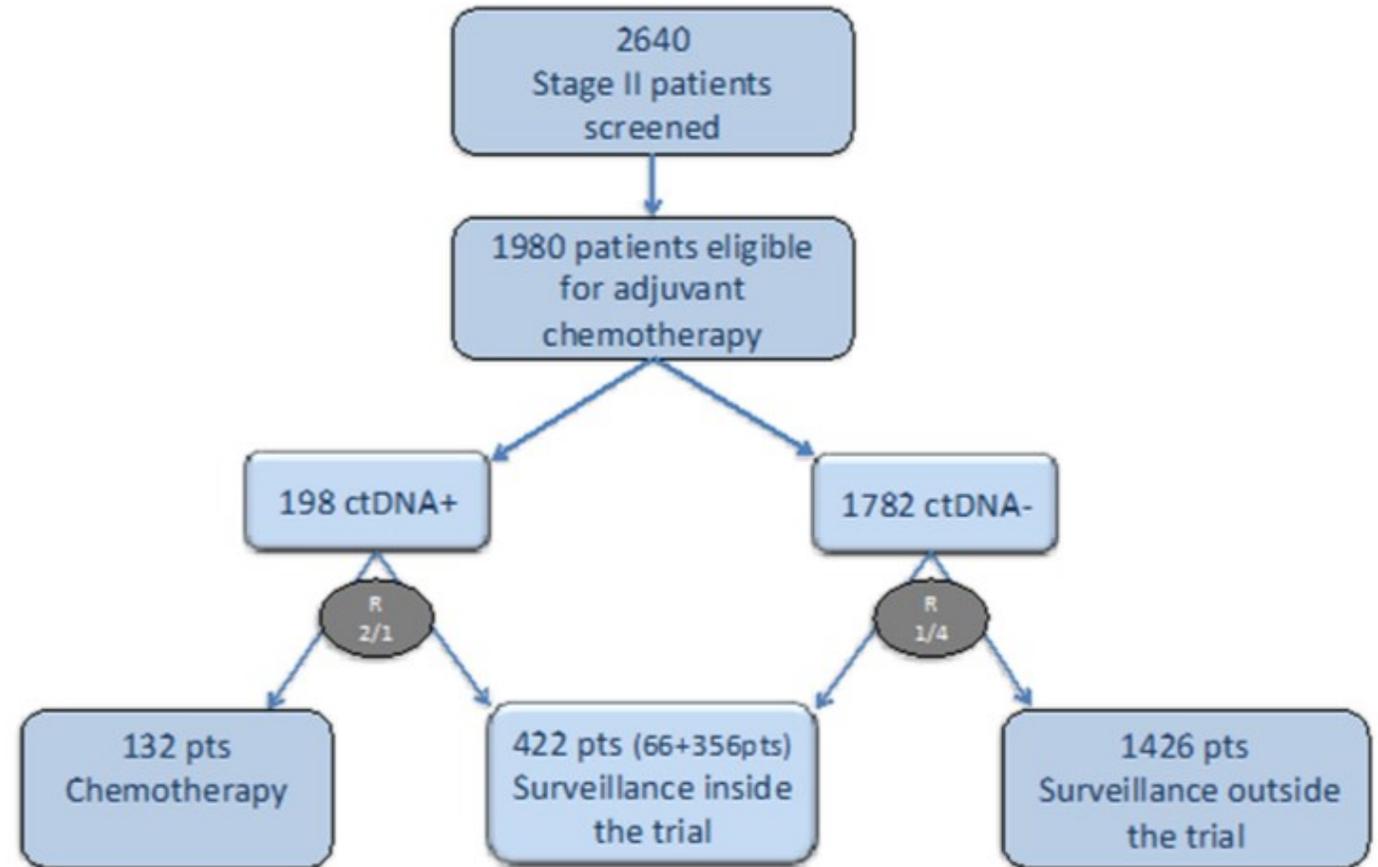
# Discussion

---

- Etude cas-contrôle CCR stade II (récidive vs non récidive) sur PRODIGE 13 évaluant l'impact de l'ADNtc postopératoire
  - Impact sur la SSR et la SG
  - Facteur indépendamment associé aux risques de récidive et de décès
  - Taux plus faible lorsque le prélèvement est réalisé après initiation de la chimiothérapie
- Seconde étude sur l'ADNtc postopératoire dans les CCR stade II
- Conditions pré-analytiques non standardisées

# Perspectives

- Plusieurs essais cliniques sont en cours pour confirmer l'utilité du monitoring de l'ADNtc pour guider la prise en charge thérapeutique adjuvante des CCR localisés
- PRODIGE 70 CIRCULATE



Taieb et al, DLD 2020 ; 7 ; 730-733