



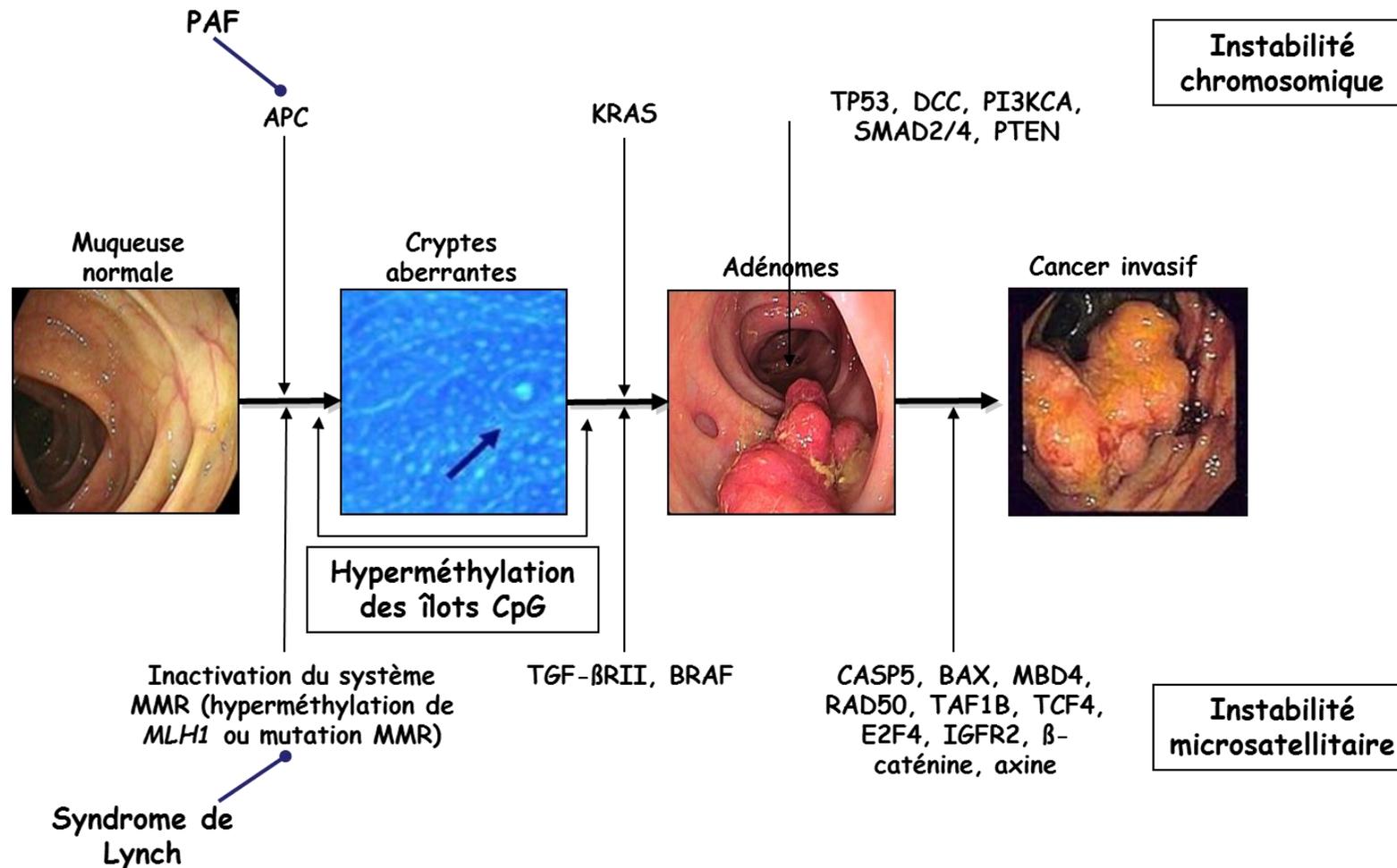
Premiers résultats de la cohorte prospective française de cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites (COLOMIN2)

D. Tougeron¹, V. Hautefeuille², A. Zaanan³, K. Le Malicot⁴, V. Moulin⁵, R. Cohen⁶, T. Lecomte⁷, A. Aleba⁸,
J. Viaud⁹, Y-H. Lam¹⁰, P-L. Etienne¹¹, L. Mosser¹², M. Ramdani¹³, S. Le Sourd¹⁴, C. Ligeza Poisson¹⁵, G. Goujon¹⁶,
C. Lepage¹⁷, O. Bouché¹⁸

¹ Poitiers, ² Amiens, ³ Paris (HEGP), ⁴ Dijon, ⁵ Montpellier, ⁶ Paris (Saint-Antoine), ⁷ Tours, ⁸ Niort, ⁹ Saint Malo,
¹⁰ Cholet, ¹¹ Plerin, ¹² Rodez, ¹³ Beziers, ¹⁴ Rennes, ¹⁵ Saint Nazaire, ¹⁶ Paris (Bichat), ¹⁷ Dijon, ¹⁸ Reims

Introduction

- 2 voies principales de carcinogénèse colorectale.



- instabilité des microsatellites = déficience du système de réparation des mésappariements (dMMR/MSI)

Introduction

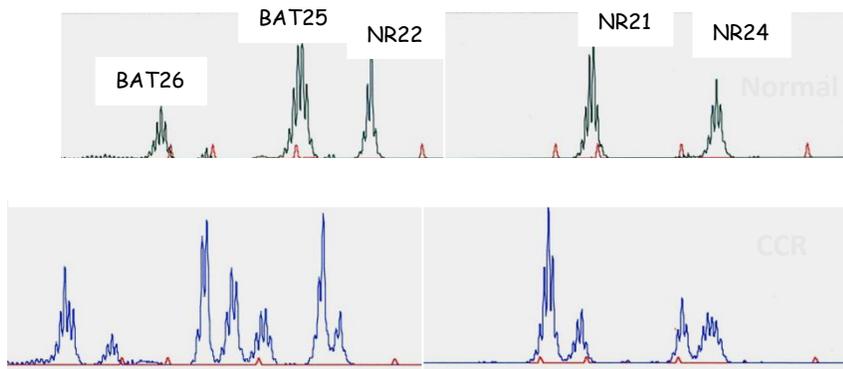
- **Impact en situation non métastatique:**
 - bon pronostic
 - résistance au 5FU adjuvant dans les CCR de stade II
 - sensibilité à l'immunothérapie en situation néo-adjuvante
- **Impact en situation métastatique:**
 - mauvais pronostic
 - chimio-résistance
 - sensibilité à l'immunothérapie
- **Identification des syndromes de Lynch**

Introduction

- Détermination du statut dMMR/MSI

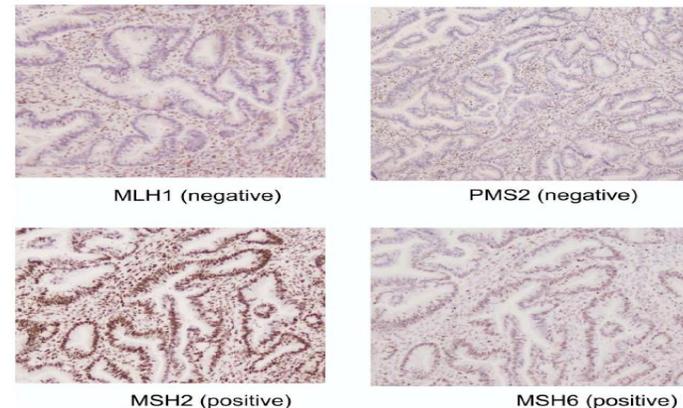
- Instabilité génétique des microsatellites (séquences répétées de l'ADN) par inactivation du système de réparation de l'ADN.
- Analyse faite sur l'**ADN tumoral**.

Au laboratoire de génétique moléculaire



- Perte d'expression des protéines du système MMR liée à son inactivation.
- Marquage par des anticorps (MLH1/PMS2, MSH2/MSH6) sur la **pièce opératoire** tumorale.
- Oriente vers le gène muté.

Dans le service d'anatomopathologie



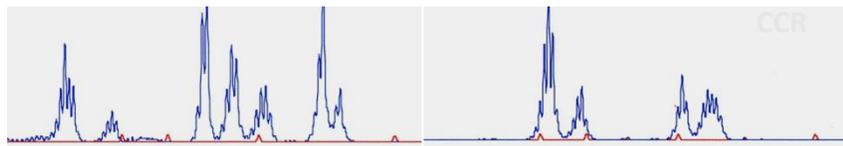
Introduction

- Détermination du statut dMMR/MSI

- Instabilité génétique des microsatellites (séquences répétées de l'ADN) par inactivation du système de réparation de l'ADN.

- Analyse faite sur l'ADN tumoral

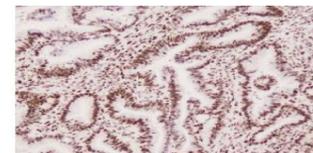
**Statut
MSS / MSI**



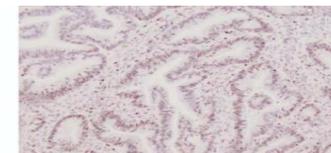
- Perte d'expression des protéines du système MMR liée à son inactivation.

- Marquage par des anticorps (MLH1/PMS2, MSH2/MSH6) sur la **pièce opératoire** tumorale.

- **Statut
pMMR / dMMR**



MSH2 (positive)



MSH6 (positive)

Introduction

- Détermination du statut dMMR/MSI

- Inc
- (séc
- du s
- Ar

95-99% de concordance

En pratique : faire celui qui va le plus vite pour le screening !

Faire les 2 avant des traiter par immunothérapie

- me
- S2,
- .

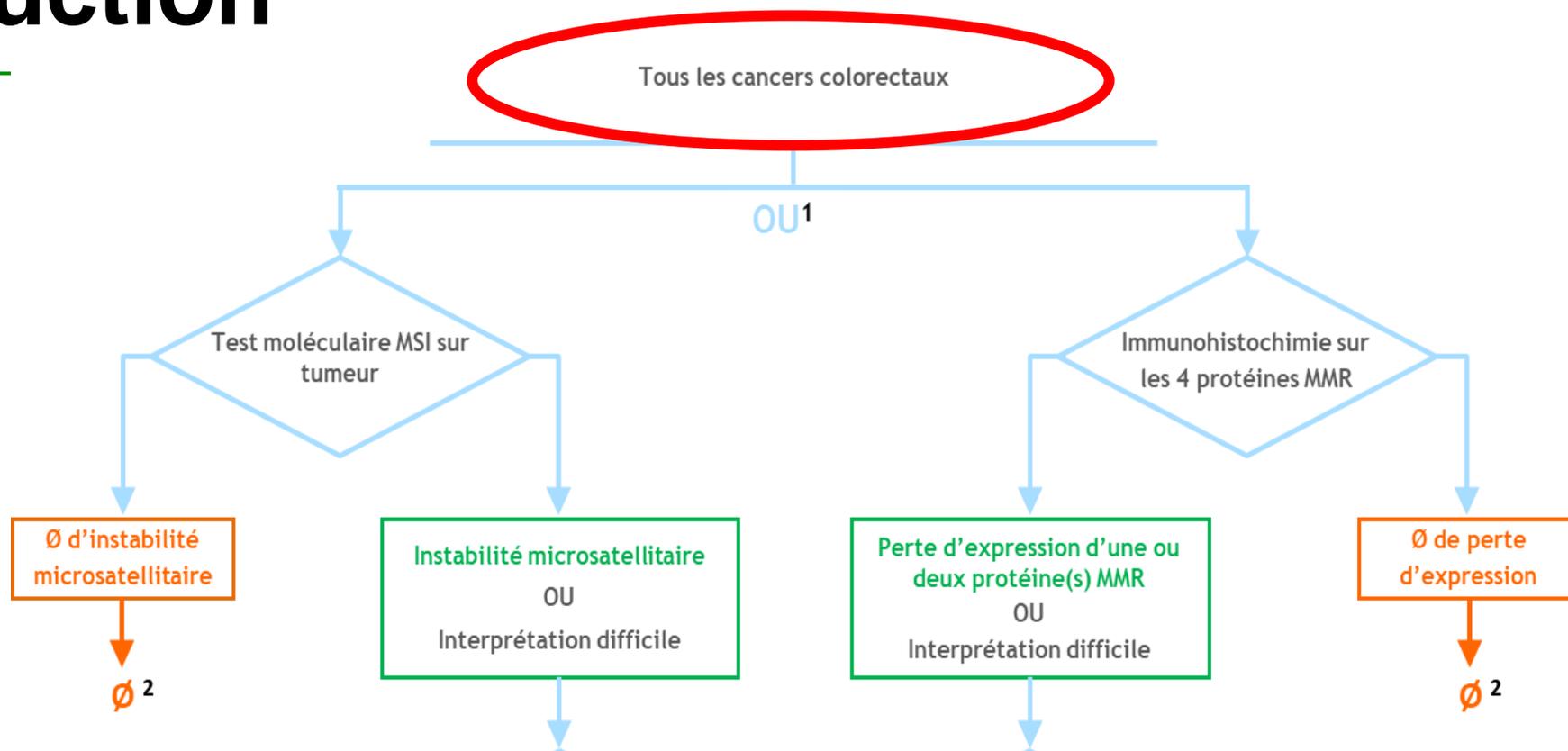


MSH2 (positive)



MSH6 (positive)

Introduction



¹En cas de forte suspicion de syndrome de Lynch ou pour les patients métastatiques potentiellement éligibles à un essai d'immunothérapie, les 2 tests moléculaire et immunohistochimique doivent être réalisés d'emblée. Une stratégie d'analyse combinée des deux techniques d'emblée est également possible.

² Un résultat qui n'est pas en faveur du diagnostic de syndrome de Lynch doit néanmoins être interprété en fonction des données cliniques du patient et de ses antécédents familiaux, particulièrement lorsqu'une prédisposition génétique à une pathologie digestive autre que le syndrome de Lynch est suspectée ou envisagée.

COLOMIN2

- Pas de large cohorte prospective en vie réelle évaluant le pronostic des CCR dMMR/MSI.
- Cohorte nationale, prospective et multicentrique.
- Critères principaux de jugement:
 - Temps jusqu'à la récurrence (TTR) pour les tumeurs non métastatiques
 - Survie sans progression (SSP) pour les tumeurs métastatiques

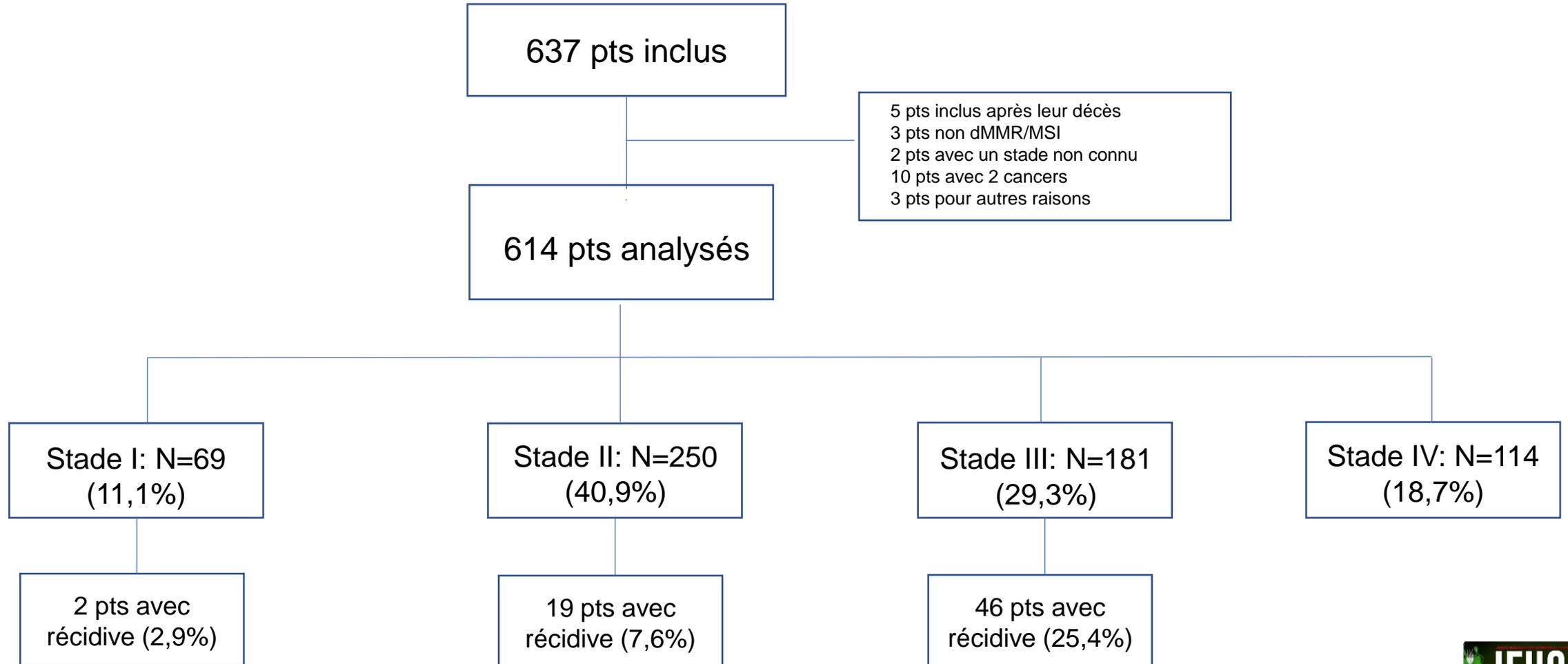
Méthodes

- **Principaux critères d'inclusion:**
 - CCR histologiquement prouvé
 - statut MSI en biologie moléculaire (MSI) et/ou un statut dMMR en immunohistochimie (IHC)

- **Principaux critères de non inclusion:**
 - tumeur *in situ*
 - double localisation tumorale

Résultats

- 637 patients inclus dans 37 centres entre 01/2016 et 12/2021.



Résultats

- La plupart des tumeurs avaient une IHC MMR réalisée avec ou sans test MSI (76,1%) et 23,9% avaient un test MSI seul.
- Parmi les patients métastatiques, 86,4% avaient des métastases synchrones.

	Stade I N=69	Stade II N=250	Stade III N=181	Stade IV N=114	Population globale N= 614
Patients					
Age (moyenne, SD)	69,2 (13,3)	71,9 (13,9)	68,6 (13,9)	67,0 (14,9)	69,7 (14,1)
Sexe: femme	47 (68,1%)	146 (58,1%)	115 (63,5%)	62 (54,4%)	370 (60,3%)
OMS: 0/1	33 (47,8%)	144 (57,6%)	114 (62,9%)	70 (61,4%)	361 (58,8%)
Mutation MMR germinale (syndrome de Lynch)	33 (49,3%)	87 (35,7%)	83 (47,2%)	43 (38,7%)	246 (41,1%)
Consultation d'oncogénétique	17 (25,8%)	66 (27,2%)	61 (34,7%)	34 (30,6%)	178 (29,9%)

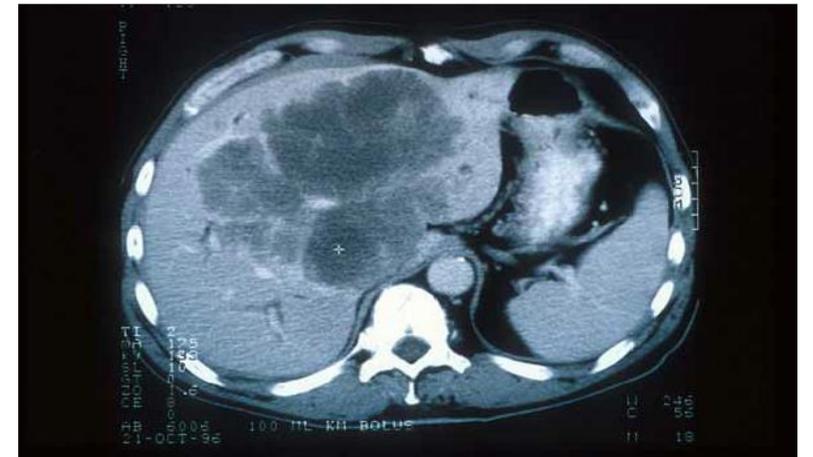
Résultats

		Stade I N=69	Stade II N=250	Stade III N=181	Stade IV N=114	Population globale N= 614
Tumeurs						
Résection de la tumeur primitive (n=607)		68 (98,6%)	239 (96,4%)	172 (97,2%)	76 (68,5%)	555 (91,7%)
Localisation tumorale (n=607)	Colon droit	51 (73,9%)	208 (83,5%)	152 (85,4%)	84 (76,4%)	495 (81,7%)
	Colon gauche	12 (17,4%)	36 (14,5%)	21 (11,8%)	24 (21,8%)	93 (15,3%)
	Rectum	6 (8,7%)	5 (2,0%)	5 (2,8%)	2 (1,8%)	18 (3,0%)
Grade: peu différencié (n=555)		6 (9,8%)	36 (16,8%)	57 (37,3%)	26 (40,0%)	125 (25,4%)
Perte MMR (IHC)	MLH1/PMS2	43 (62,3%)	154 (61,6%)	108 (59,7%)	42 (36,8%)	347 (56,5%)
	MSH2/MSH6	11 (15,9%)	26 (10,4%)	22 (12,2%)	7 (6,1%)	66 (10,7%)
Mutation <i>BRAF</i> (n=341)		16 (44,4%)	63 (48,1%)	51 (46,4%)	26 (40,6%)	156 (45,7%)
Mutation <i>RAS</i> (n=339)		9 (25,0%)	29 (22,3%)	29 (26,6%)	14 (21,9%)	81 (23,9%)

Résultats

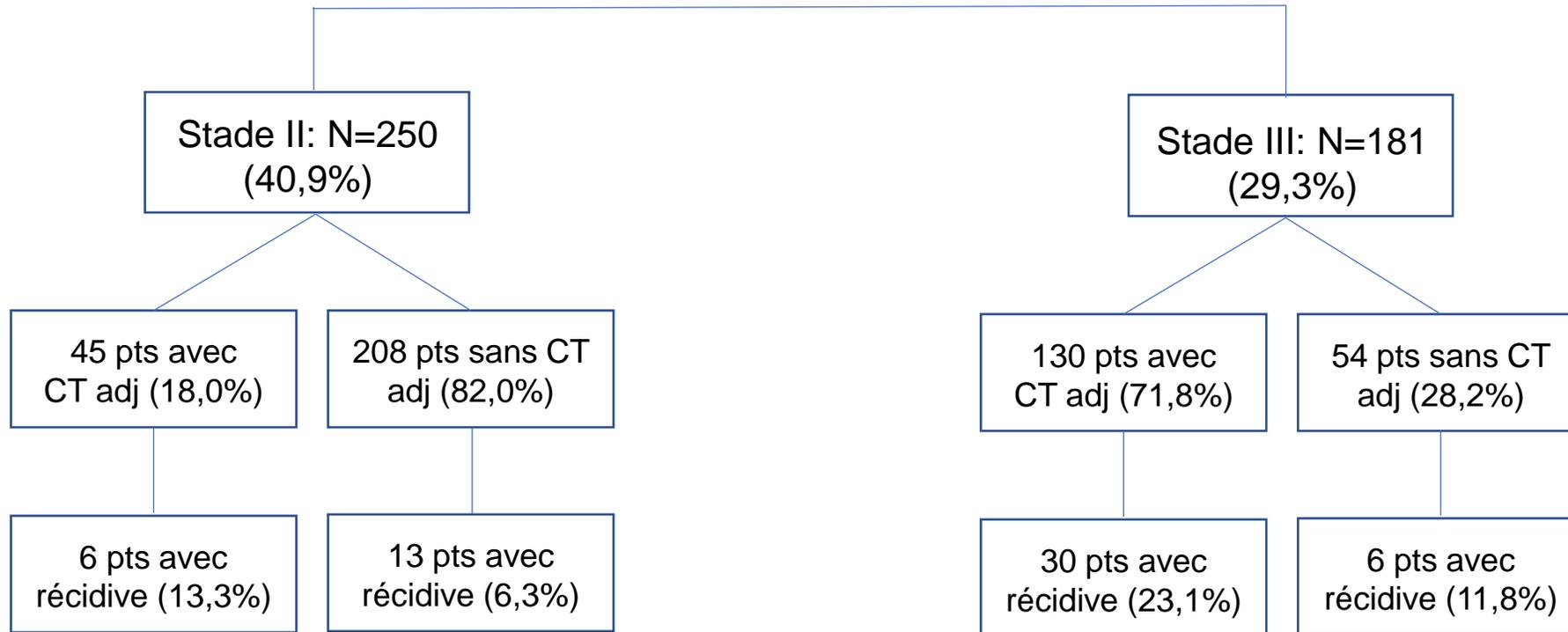
- Parmi les patients métastatiques, 86,4% avaient des métastases synchrones.

		Stade IV N=111
Stade IV		
Nombre de sites métastatiques	1	82 (77,4%)
	2	17 (16,0%)
	3	5 (4,7%)
	4	2 (1,9%)
Métastases hépatiques		51 (45,9%)
Métastases ganglionnaires		22 (19,8%)
Métastases pulmonaires		11 (9,9%)
Carcinose péritonéales		42 (37,8%)

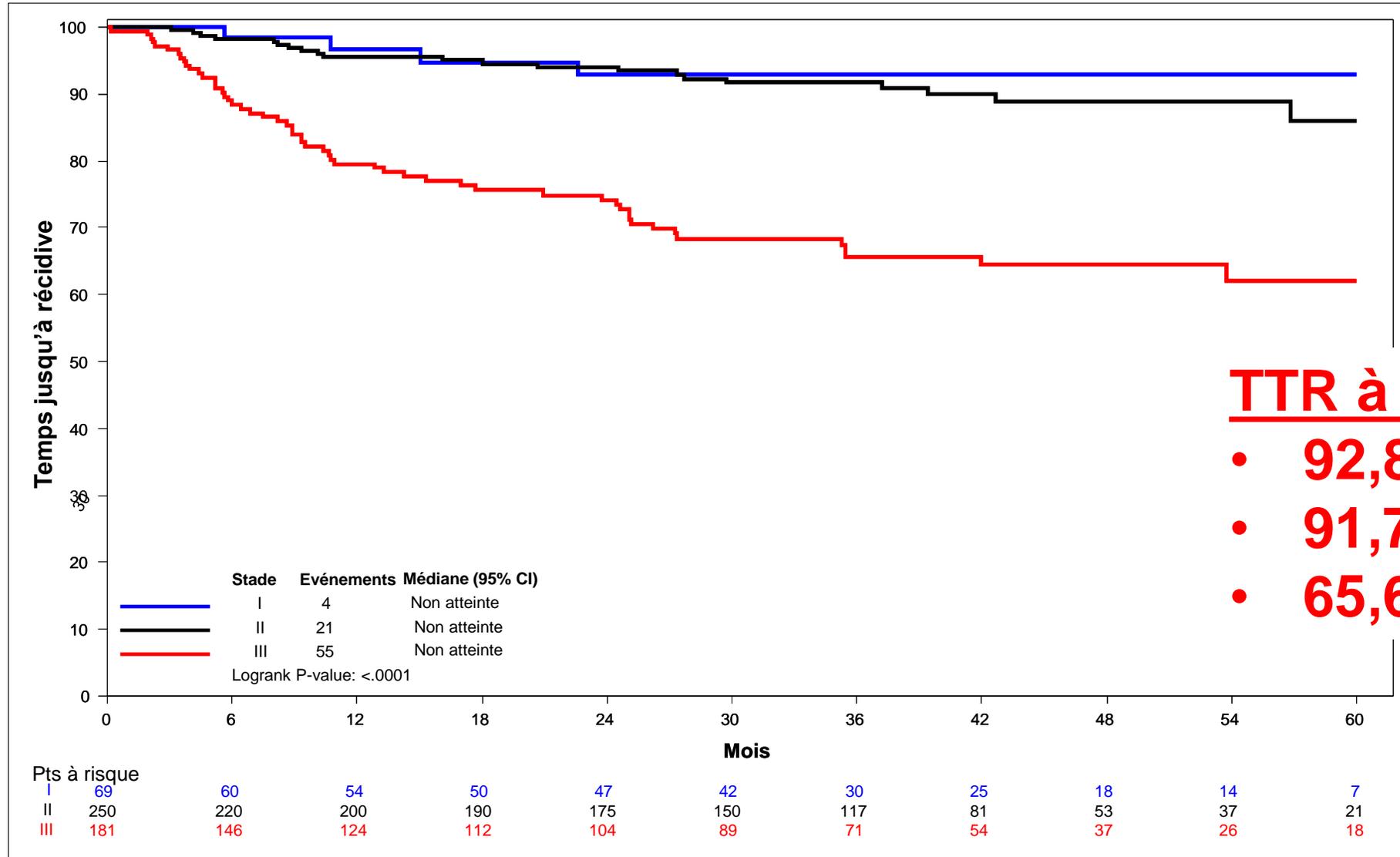


Résultats

- Suivi médian de 40,7 mois.
- 14,5% de récurrence loco-régionale, **69,1%** de récurrence métastatique, 16,4% de décès.
- Survie après récurrence de 47,4 mois.



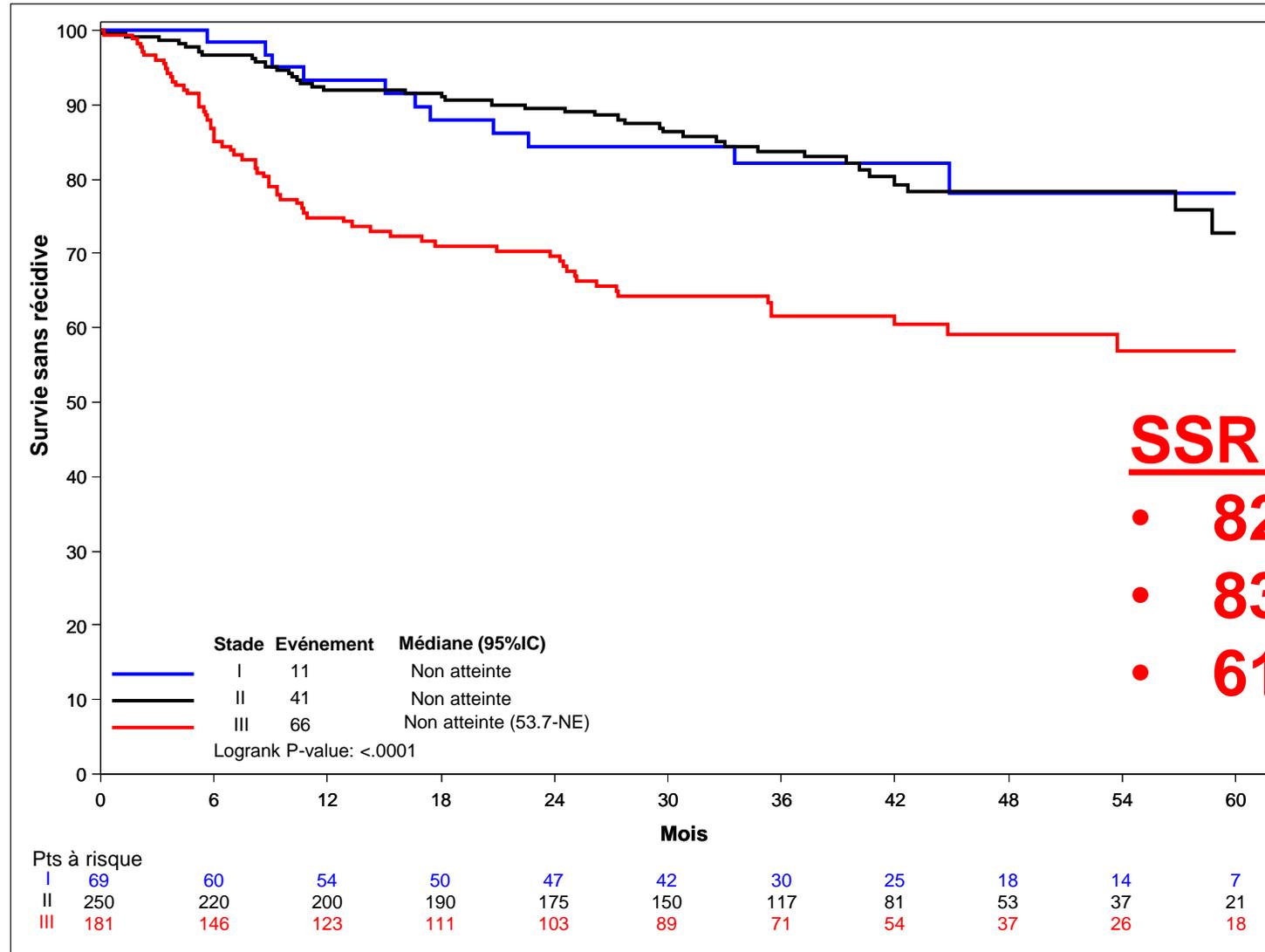
Résultats: TTR



TTR à 3 ans

- 92,8% stade I
- 91,7% stade II
- 65,6% stade III

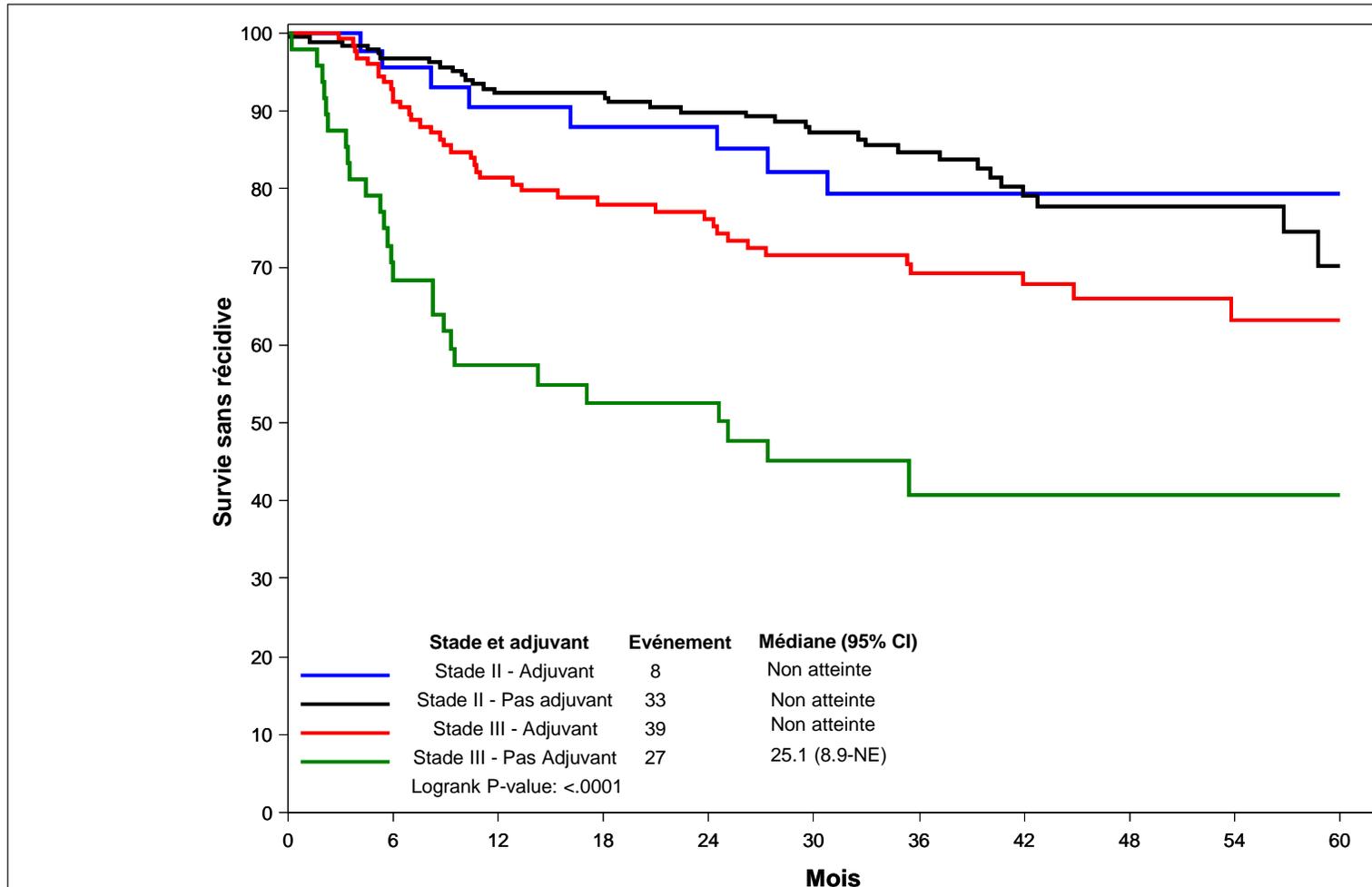
Résultats: SSR



SSR à 3 ans

- 82,1% stade I
- 83,7% stade II
- 61,7% stade III

Résultats: SSR



SSR à 3 ans

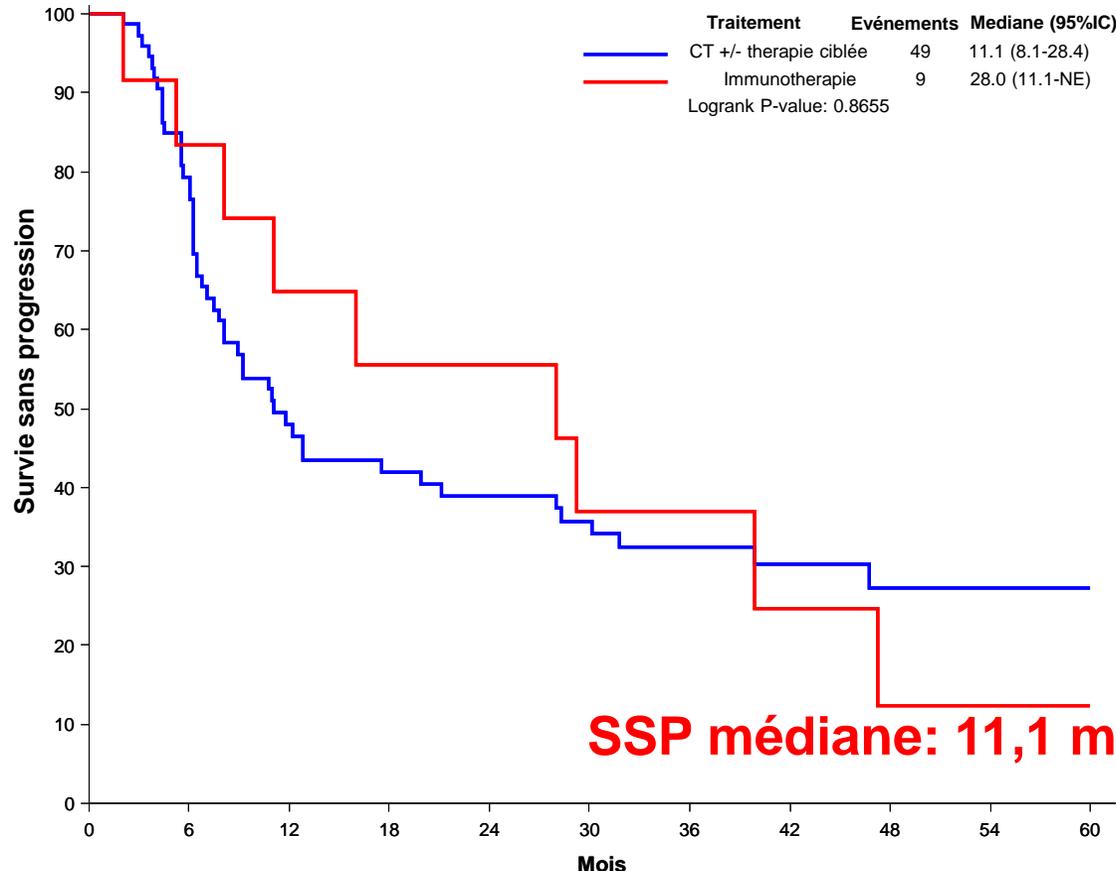
- 79,3% stade II CT adj
- 84,7% stade II sans CT adj
- 69,3% stade III CT adj
- 40,7% stade III sans CT adj

Pts à risque

Stade II - Adjuvant	45	42	36	33	31	28	23	18	14	10	7
Stade II - Pas adjuvant	205	178	164	157	144	122	94	63	39	27	14
Stade III - Adjuvant	130	115	98	89	81	72	62	47	33	23	16
Stade III - Pas Adjuvant	51	31	25	22	22	17	9	7	4	3	2

Résultats: SSP

- 79,8% traités par CT +/- thérapie ciblée versus 12,9% par immunothérapie
- SSP médiane de 11,1 mois (26,2% à 4 ans)



SSP médiane: 28,0 mois pour l'immunothérapie

SSP médiane: 11,1 mois pour la CT +/- thérapie ciblée

Patients à risque	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
CT +/- therapie ciblée	73	57	32	27	25	22	16	13	9	5	2
Immunotherapie	12	10	7	6	6	4	4	2	1	1	1

Discussion

- **Bon pronostic des CCR dMMR/MSI non métastatiques.**
- **Risque de récurrence élevé des stades III sans chimiothérapie adjuvante.**
- **Mauvais pronostic des CCR dMMR/MSI métastatiques traités par chimiothérapie +/- thérapie ciblée.**
- Recherche de facteurs pronostiques cliniques et biologiques selon stade et le traitement en univarié et multivarié.
- Collections de blocs tumoraux pour étude de biomarqueurs.

Remerciements

- Tous les investigateurs.
- Les patients et leurs familles.
- Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)
- L'intergroupe PRODIGE
- La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) et la bourse COMAD.

