



Valeur pronostique et évaluation des altérations d'ERBB2 dans le cancer du côlon de stade III : place de la biologie moléculaire

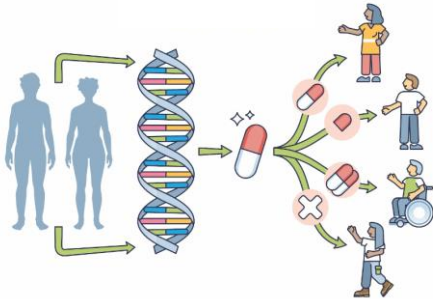
A. Soulabaille(1), C. Gallois(1), H. Blons(1), A. Cayre(2), M. Sroussi(1), A. de Reyniès(1), D. Le Corre(1), C. Borg(3), J.B. Bachet(1), F. Di Fiore(4), R. Guimbaud(5), J. Bennouna(6), T. André(1), J. Taïeb(1), F. Penault-Llorca(2), P. Laurent-Puig(1), C. Pilati(1), (1) Paris, (2) Clermont-Ferrand, (3) Besançon, (4) Rouen, (5) Toulouse, (6) Suresnes

Déclaration de liens d'intérêt

- Aucun lien d'intérêt à déclarer

ERBB2/HER2, vers une médecine personnalisée

- Difficultés à prédire le bénéfice d'un traitement adjuvant dans le cancer colique stade III
- Intérêt de l'identification de biomarqueurs à valeur pronostique et théranostique



Amplification :

- 15-30% sein, 10-30% estomac → mauvais pronostic, thérapie ciblée
- 2% CCR tous stades (1), 5% CCRm (thérapie ciblée hors AMM)

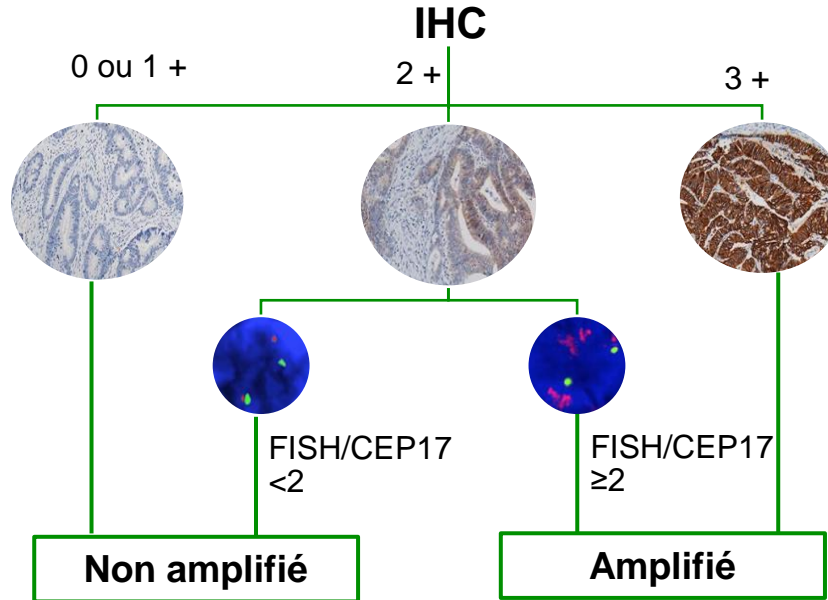
Mutations :

- 4% CCR tous stades (2)

Valeur pronostique des altérations ERBB2 dans CCR ?

Méthode de référence: IHC/FISH

Critères standardisés HERACLES



Limites de la méthode IHC/FISH :

- Test dédié (ne permet de détecter qu'une altération)
- Consommateur de tissu et de temps médical



Objectifs

1

- Analyser la concordance entre les différentes méthodes :**
- **Méthode de référence (IHC/FISH), NGS et RNAseq**

2

Identifier le statut ERBB2-amplifié par des marqueurs de substitution à l'IHC/FISH

3

- Déterminer la valeur pronostique des altérations ERBB2 dans le CC de stade III**
- **Amplification**
 - **Mutation**
 - **Expression ARN**

Patients et méthodes

PETACC8
2043 CC stade III

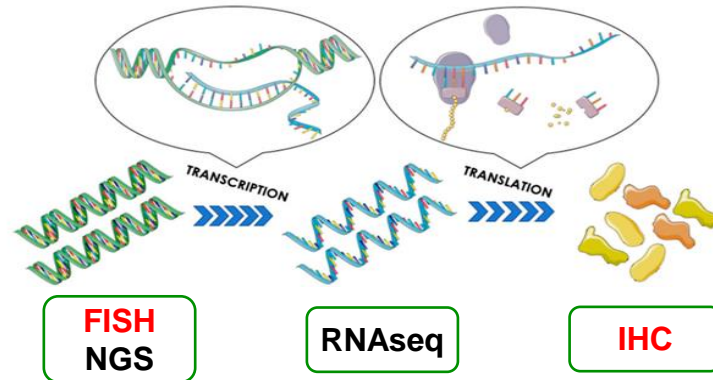
- IHC/FISH : 1813 tumeurs
- NGS : 1719 tumeurs
- RNAseq : 1733 tumeurs



IDEA France
1612 CC stade III

- NGS : 1129 tumeurs
- RNAseq : 1263 tumeurs

Données cliniques, histologiques et moléculaires



Concordance méthode de référence & NGS/RNAseq

	PETACC8	IDEA France	Population poolée
Caractéristiques	N = 2 043 ¹	N = 1 612 ¹	N = 3 655 ¹
<i>ERBB2</i> IHC/FISH			
Positif	34 (1.9)	-	34 (1.9)
Négatif	1 779 (98.1)	-	1 779 (98.1)
NA	230	1 612	1 842
<i>ERBB2</i> NGS Score			
NGS Score Élevé	33 (1.9)	18 (1.6)	51 (1.8)
NGS Score Bas	1 686 (98.1)	1 111 (98.4)	2 797 (98.2)
NA	324	483	807
<i>ERBB2</i> RNA Expression			
RNA Exp Élevée	95 (5.5)	55 (4.4)	150 (5.0)
RNA Exp Faible	1 638 (94.5)	1 208 (95.6)	2 846 (95.0)
NA	310	349	659
<i>ERBB2</i> mutation activatrice			
M	15 (0.9)	17 (1.5)	32 (1.1)
NM	1 681 (99.1)	1 114 (98.5)	2 795 (98.9)
NA	347	481	828

Concordance avec la méthode de référence :

NGS :

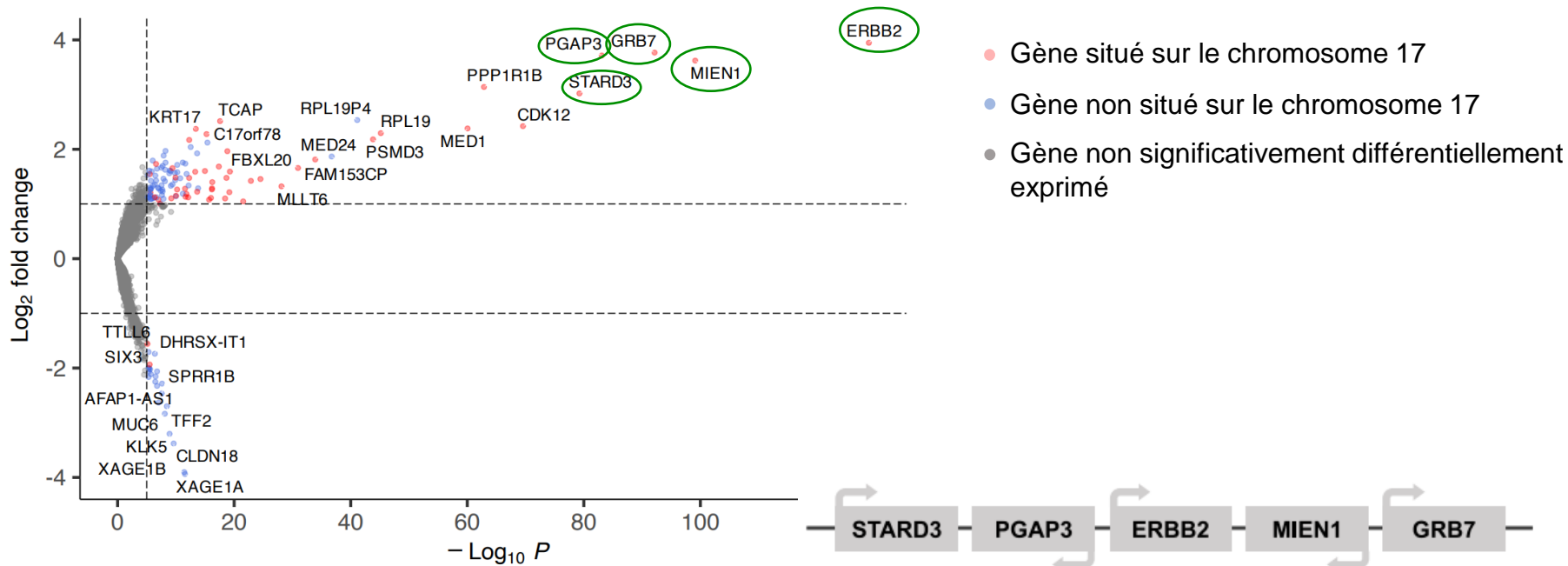
Coefficient kappa de concordance à 0.78 [0.66-0.90]

RNAseq :

Coefficient kappa de concordance à 0.40 [0.23-0.54]
La seule surexpression d'*ERBB2* n'implique pas obligatoirement une amplification

¹n (%)

Co-surexpression en RNAseq de gènes voisins



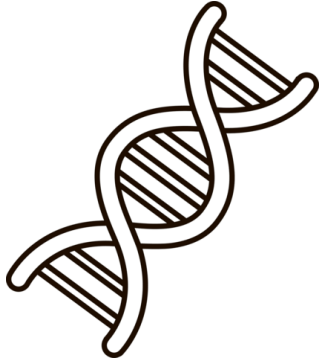
Surexpression de ERBB2 et 4 gènes voisins dans les échantillons ERBB2-amplifiés en IHC/FISH

Identification en RNAseq d'un cluster de tumeurs



Clustering : Coefficient kappa de concordance à 0.74 [0.60-0.88]

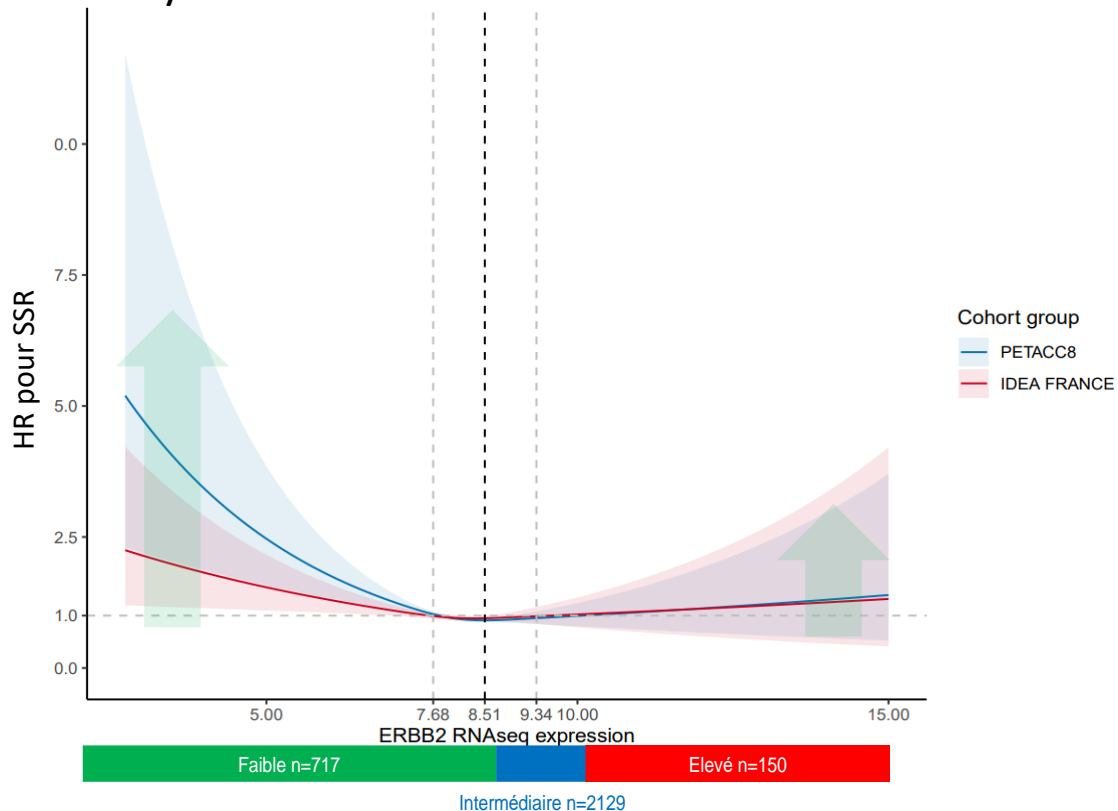
Nouvelle définition moléculaire du statut ERBB2



- Basée sur l'expression RNAseq d'ERBB2 + 4 gènes voisins +/- score NGS ERBB2
- « groupe moléculaire ERBB2 positif » :
 - **cluster A OU**
 - **cluster B ET ERBB2 RNAseq élevé ET score NGS ERBB2 élevé**
(Amplification focale de ERBB2)
- Prévalence « groupe moléculaire ERBB2 positif » :
 - 1.85% dans PETACC8
 - 1.5% dans IDEA France
- Coefficient kappa de concordance à 0.81 [0.70-0.92]

SSR selon niveau d'expression en RNAseq (1)

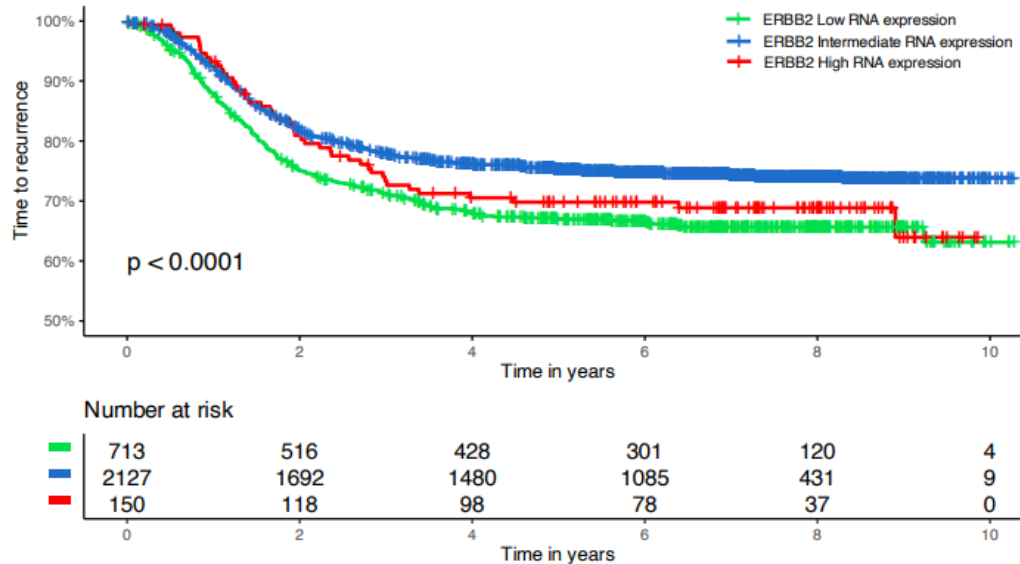
- Analyse univariée



Relation non linéaire entre l'expression d'ERBB2 en RNAseq et la SSR

SSR selon niveau d'expression en RNAseq (2)

- Analyse univariée

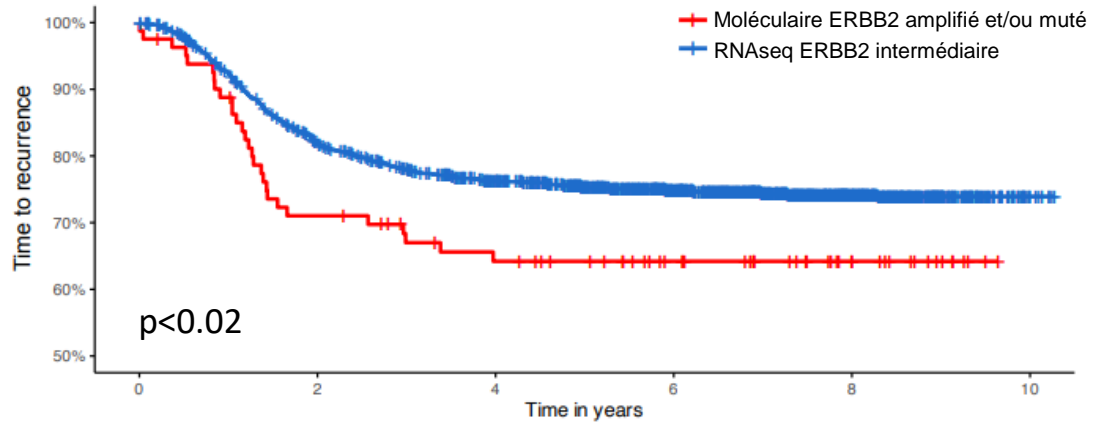


RNAseq ERBB2	Faible	Intermédiaire	Elevé
SSR à 3 ans (%)	71.2	77.9	73.3

SSR significativement différente entre les 3 groupes d'expression

SSR selon statut ERBB2 (amplifié et/ou muté)

- Analyse univariée



	Groupe moléculaire ERBB2 amplifié et/ou muté	RNAseq ERBB2 intermédiaire
SSR à 3 ans (%)	67.0	78.0

SSR significativement diminuée dans le groupe moléculaire ERBB2 positif (=amplifié) et/ou ERBB2 muté

Analyse multivariée de la SSR

Variable	N	Hazard ratio	p Value
ERBB2 groups			
Intermediate ERBB2 RNA expression	1784		Reference
Molecular-ERBB2 positive or ERBB2 Mutated	70		1.31 (0.84, 2.04) 0.228
Non-Amplified, High ERBB2 RNA expression	76		1.13 (0.73, 1.73) 0.584
Low ERBB2 RNA expression	583		1.28 (1.07, 1.52) 0.006
pT			
pT1-3	1993		Reference
pT4	520		1.93 (1.64, 2.28) <0.001
pN			
pN1	1683		Reference
pN2	830		2.62 (2.25, 3.05) <0.001
MMR status			
pMMR	2278		Reference
dMMR	235		0.94 (0.63, 1.40) 0.763
BRAF status			
NM	2225		Reference
M	288		1.35 (1.02, 1.79) 0.036
RAS status			
NM	1295		Reference
M	1218		1.32 (1.12, 1.56) <0.001
CMS group			
CMS1	434		Reference
CMS2	1046		1.13 (0.86, 1.48) 0.374
CMS3	377		1.31 (0.97, 1.77) 0.077
CMS4	656		1.39 (1.06, 1.81) 0.016

SSR significativement diminuée en cas de faible expression ERBB2 en analyse MV

Conclusions et perspective clinique

1

- Méthode IHC/FISH concordante avec score NGS ERBB2
- Méthode IHC/FISH peu concordante avec expression ERBB2 RNAseq seule

2

Définition moléculaire basée sur le NGS et le RNAseq

→ **Alternative à l'IHC/FISH pour le criblage des tumeurs ERBB2 amplifiées**

3

Valeur pronostique péjorative des altérations ERBB2 (amplification ERBB2 et/ou mutation ERBB2) ainsi que de la faible expression de ERBB2 dans le CC de stade III

Perspective

- Criblage précoce du statut ERBB2 dans le CCR

MERCI POUR VOTRE ATTENTION