

JUIN 2022

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

/ Indications des tests
moléculaires en vue
de la prescription
de traitements de précision

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL / Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 17/01/2022.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2022-19 en date du 28/02/2022, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.

COORDINATION INCa

- **Aurélie KROL**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation
- **Sophie LE RICOUSSE**, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Ce document doit être cité comme suit : © Patients atteints d'un adénocarcinome colorectal / Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, juin 2022.

Du fait de la détention, par des tiers, de droits de propriété intellectuelle, toute reproduction intégrale ou partielle, traduction, adaptation des contenus provenant de ce document (à l'exception des cas prévus par l'article L122-5 du code de la propriété intellectuelle) doit faire l'objet d'une demande préalable et écrite auprès de la direction de la communication de l'INCa.

Ce document est téléchargeable sur **e-cancer.fr**

SOMMAIRE

ABRÉVIATIONS.....	4
INTRODUCTION	5
• LES THÉRAPIES CIBLÉES GUIDÉES PAR LES BIOMARQUEURS DANS L'ADÉNOCARCINOME COLORECTAL.....	5
• LES TESTS MOLÉCULAIRES POUR LA MISE EN ÉVIDENCE DE BIOMARQUEURS.....	6
ARBRE DÉCISIONNEL : Recherche des biomarqueurs nécessaires pour le traitement des patients atteints d'adénocarcinomes colorectaux	8
RECHERCHE DES BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES POUR LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'ADÉNOCARCINOMES COLORECTAUX	9
• ADENOCARCINOMES COLORECTAUX DE STADES II ET III	9
• ADENOCARCINOMES COLORECTAUX AU STADE METASTATIQUE	11
ÉLABORATION	17
• MÉTHODOLOGIE	17
• PARTICIPANTS	19
BIBLIOGRAPHIE	22
ANNEXES	27
• ANNEXE 1. Biomarqueurs recommandés pour la prise en charge du cancer colorectal dans les recommandations internationales.....	27
• ANNEXE 2. Tableau récapitulatif des médicaments disposant d'une AMM dans le traitement du cancer colorectal et dont la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur (mise à jour : 29/06/2021)	28
• ANNEXE 3. Essais cliniques de phases précoces.....	29
• ANNEXE 4. Équations de recherche bibliographique	30
• ANNEXE 5. Liste des titulaires d'AMM et des fabricants de dispositifs médicaux (DM) en relation avec cette expertise.....	39

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ADNtc : ADN tumoral circulant

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ARN : Acide RiboNucléique

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BRAF : B-Raf Proto-Oncogene

CAP : College of American Pathologists

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4

dMMR : Système de réparation des mésappariements déficient (Deficient MMR) (test réalisé par IHC des protéines MMR et/ou détection de l'instabilité microsatellitaire par biologie moléculaire)

dMMR-IHC : système MMR déficient caractérisé par IHC des protéines du système MMR

EGFR : récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor)

EMA : European Medicines Agency

ESCAT : ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets

ESMO : European Society for Medical Oncology

FISH : Hybridation in situ fluorescente (Fluorescent In Situ Hybridization)

HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2)

IHC : immunohistochimie

INCa : Institut national du cancer

KRAS : KRAS Proto-Oncogene

MLH1 : MutL homolog 1

MMR : Système de réparation des mésappariements (MisMatch Repair)

MSI : instabilité microsatellitaire

MSI-H : instabilité microsatellitaire élevée

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NGS : Séquençage de nouvelle génération (Next Generation Sequencing)

NTRK : Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase

NRAS : NRAS Proto-Oncogene

ECOG/OMS : Échelle de Zubrod ECOG/OMS

PD-1 : Programmed cell death 1

PD-(L)1 : Programmed cell death-ligand 1

pMMR : Système de réparation des mésappariements stable (Proficient MMR)

POLE/POLD1 : DNA Polymerase Epsilon/Delta 1, Catalytic Subunit

RAS : superfamille de petites GTPase oncogénique de la famille des protéines G monomérique

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RNAseq : séquençage de nouvelle génération de l'ARN

RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

TNCD : Thésaurus national de cancérologie digestive

INTRODUCTION

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses a permis de mieux comprendre les mécanismes ayant contribué au développement de la maladie et de développer des thérapies ciblant ces anomalies. La caractérisation moléculaire de la tumeur est devenue ainsi un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique. Cette médecine de précision permet de restreindre la prescription d'un certain nombre de traitements aux seuls patients susceptibles d'en tirer un bénéfice et ainsi de réduire le nombre de traitements inutiles, potentiellement toxiques et coûteux.

Les thérapies ciblées guidées par les biomarqueurs dans l'adénocarcinome colorectal

Il existe à ce jour, plusieurs thérapies ciblées susceptibles d'être utilisées dans les cas d'adénocarcinomes colorectaux.

- Le panitumumab et le cetuximab [anticorps dirigés contre l'EGFR (Epidermal growth factor receptor)], disposent depuis 2007 et 2008, respectivement, d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les patients porteurs de tumeurs métastatiques, mais limitée à un statut tumoral *KRAS* non muté. En 2013, les indications ont été restreintes aux patients avec une tumeur RAS sauvages (*KRAS* et *NRAS* non muté).
- La bithérapie cetuximab et encorafenib (inhibiteur de *BRAF*) dispose également d'une AMM depuis 2020 pour les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation *BRAF* V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.
- Le larotrectinib (inhibiteur des récepteurs de la tropomyosine kinase TrkA, TrkB et TrkC), premier traitement pan tumeur autorisé, est disponible depuis 2019 pour les patients présentant une tumeur avec fusion *NTRK* (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), mais n'a pas de remboursement en France pour les cancers colorectaux métastatiques.
- Sur la base de résultats d'études de phase II et III (Overman et al. 2017; 2018; Le et al. 2020; André et al. 2020), les inhibiteurs de PD-1 ou CTLA-4 (pembrolizumab, nivolumab + ipilimumab) disposent d'une AMM pour les patients présentant un cancer colorectal métastatique avec instabilité microsatellitaire. Le pembrolizumab est remboursé en France uniquement en première ligne pour les patients métastatiques avec une tumeur non résécable d'emblée et la décision des autorités de santé françaises pour la bithérapie nivolumab/ipilimumab est en cours d'instruction¹.

Un tableau récapitulatif des thérapies ciblées autorisées dans le traitement de l'adénocarcinome colorectal est disponible en annexe 1.

¹ L'accès précoce post AMM a été refusé le 4/10/21, un avis positif a été émis pour le remboursement uniquement pour les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure le 9/11/21).

Les tests moléculaires pour la mise en évidence de biomarqueurs

Le déploiement du séquençage de nouvelle génération (NGS) a permis l'analyse des altérations moléculaires constituant des cibles thérapeutiques potentielles. Dans les cas d'analyse des tumeurs solides, une liste minimale de 16 gènes à analyser a été publiée par l'INCa² pour une utilisation en routine.

Des techniques complémentaires sont également déployées en pratique clinique, comme l'immunohistochimie (IHC) pour l'étude de l'expression de protéines, la FISH (hybridation in situ fluorescente) ou le séquençage NGS de l'ARN (RNAseq) pour la recherche de gènes de fusion en particulier.

Par ailleurs, alors que la recherche de ces anomalies moléculaires reste classiquement effectuée sur le tissu tumoral fixé au formol et inclus en paraffine, il est désormais possible, dans certains cas, d'analyser ces anomalies à partir de biopsies liquides. Ce terme se réfère à l'isolement et à l'analyse d'ADN tumoral circulant (ADNtc) dans les fluides corporels, le plus souvent le sang. Elle permet donc un accès peu invasif, en temps réel, à la biologie tumorale et peut être répétée facilement à différents temps du parcours de soins. L'analyse de l'ADNtc fait encore l'objet de nombreuses études visant à son implémentation dans la prise en charge du cancer colorectal.

Ainsi, la stratégie de réalisation des tests moléculaires devient de plus en plus complexe avec :

- la nécessité de rechercher des biomarqueurs de nature différente pour un même patient et de recourir à plusieurs techniques parallèlement ;
- la possibilité de recourir à des techniques multiplexées, permettant la réalisation de plusieurs tests simultanément ;
- la possibilité grandissante d'accéder à des traitements expérimentaux basés sur la présence d'une cible.

C'est pourquoi le choix de la stratégie des tests à effectuer doit prendre en compte les enjeux suivants :

- rechercher l'ensemble des biomarqueurs permettant l'accès aux traitements dont le patient pourrait bénéficier, y compris dans le cadre d'essais cliniques, afin de ne pas induire de perte de chance ;
- avoir une quantité de tissu tumoral suffisante pour pouvoir effectuer l'ensemble des tests nécessaires au choix du traitement pour le patient ;
- veiller à ce que l'ensemble des tests moléculaires nécessaires soit effectué dans des délais raisonnables et au bon moment dans le parcours de soins du patient ;
- veiller à la qualité des tests moléculaires effectués en tenant compte de la performance des techniques utilisées.

²Listes_genes_minimales_analyse_usage_visee_diagnostique_NGS_fevrier_2016.pdf téléchargeable sur la page <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>

Rappel sur la recherche du syndrome de Lynch

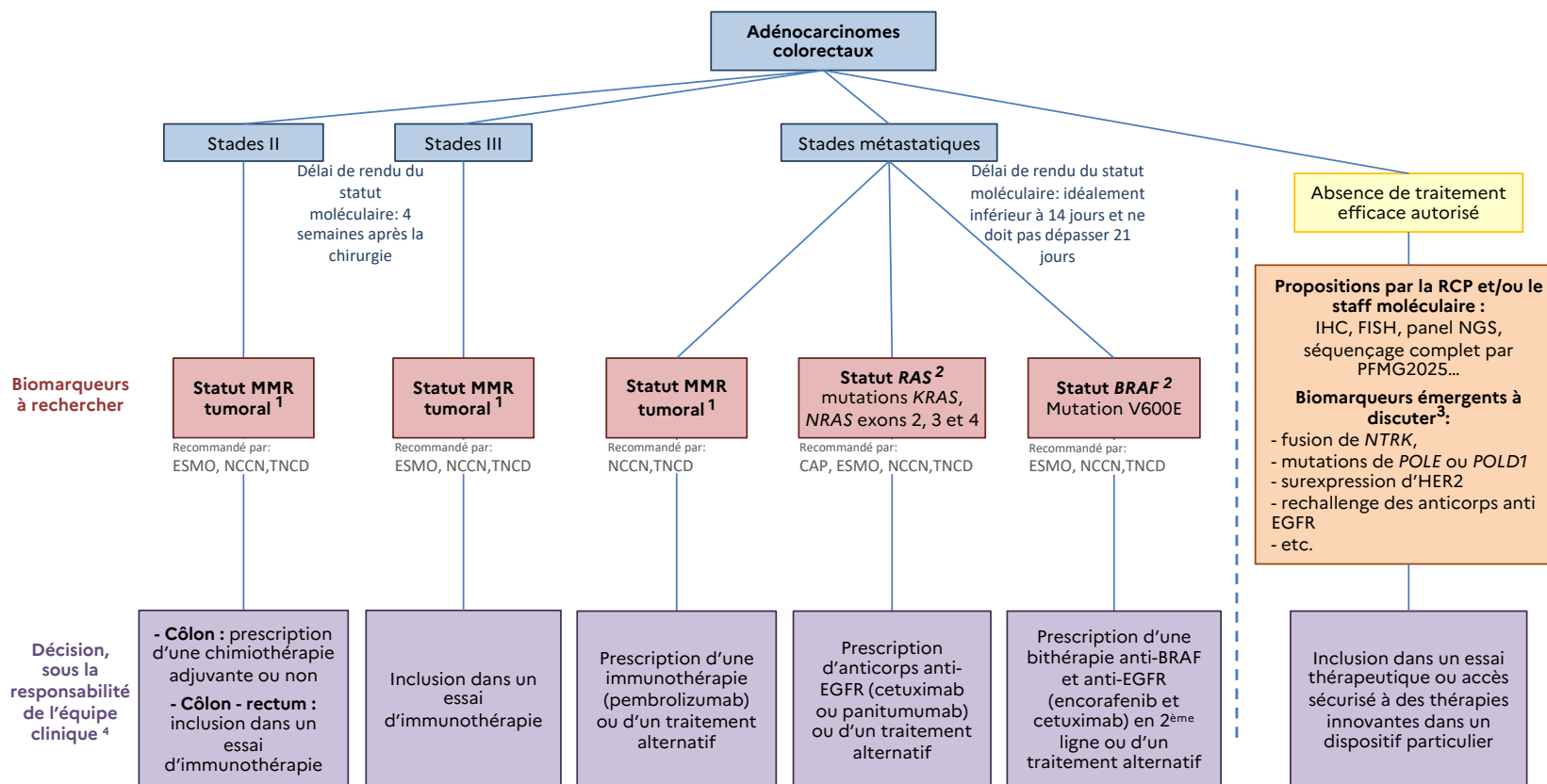
(non traité dans ce document)

Il est recommandé, dans le cadre de la recherche du syndrome de Lynch, d'évaluer systématiquement le statut MMR tumoral pour tous les patients avec un cancer colorectal invasif de tout stade, quels que soient leur âge et leur contexte familial, afin d'orienter les patients avec une suspicion de syndrome de Lynch vers une consultation d'oncogénétique [Évaluation du statut MMR tumoral (INCa 2021)].

Ce document rapporte les conclusions du groupe d'experts sur la stratégie des tests à mettre en place chez les patients atteints d'un adénocarcinome colorectal pour adapter le traitement à chaque stade de la maladie (considérant les données disponibles au jour de la rédaction du document).

Il s'adresse à tout prescripteur de tests moléculaires pour guider une décision de traitement pour des patients atteints d'un adénocarcinome colorectal et aux praticiens qui réalisent ces tests (anatomopathologistes, biologistes moléculaires...).

RECHERCHE DES BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES POUR LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'ADÉNOCARCINOMES COLORECTAUX



1 - L'évaluation du statut MMR tumoral peut être réalisée par IHC ou biologie moléculaire. Cependant, lorsqu'un traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle immunitaire est envisagé, dans un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch, ou si l'interprétation des analyses est difficile, les deux techniques doivent être réalisées. Si le résultat obtenu avec une technique (IHC ou biologie moléculaire) atteste d'une déficience MMR, il devra être confirmé par l'autre technique. (Recommandations pour l'évaluation du statut MMR tumoral, INCa 2021).

2 - En cas d'absence de matériel tumoral ou de délai prévisionnel de rendu de résultats >21 jours, si le patient nécessite une mise sous traitement rapide, la recherche de ce biomarqueur peut être réalisée à partir d'ADNtc. Ce test devra être réalisé dans un centre expert. Si la présence d'ADNtc n'est pas confirmée dans l'échantillon ou s'il n'y a pas de métastases hépatiques, un résultat négatif pour l'identification des mutations recherchées doit être considéré comme non contributif et un nouvel examen à partir d'un échantillon de tissu tumoral doit alors être réalisé.

3 - La recherche de ces biomarqueurs émergents ne peut être recommandée de façon indispensable. Elle est à discuter en fonction de la situation du patient et des essais cliniques ouverts. La liste proposée n'est pas exhaustive et est susceptible d'évoluer en fonction des essais cliniques ouverts.

4 - Selon les indications des AMM des différentes molécules et les essais cliniques ouverts.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

RECHERCHE DES BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES POUR LE TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS D'ADÉNOCARCINOMES COLORECTAUX

Adénocarcinomes colorectaux de stades II et III

▶ ADÉNOCARCINOME DU CÔLON

Actuellement, il n'existe pas de traitement ciblé associé à un biomarqueur et disposant d'une AMM pour le cancer du côlon non métastatique.

Néanmoins, l'évaluation du statut MMR est recommandée pour les patients avec un cancer du côlon de stade II pour aider à la décision de la prescription d'une chimiothérapie adjuvante [recommandations du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) et du Thésaurus national de cancérologie digestive (TNCD)]. En effet, les stades II avec déficit MMR (dMMR) sans facteur histopathologique péjoratif majeur sont de bon pronostic spontané, ce qui doit être pris en compte dans l'évaluation au cas par cas du rapport bénéfice-risque de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante (Deng et al. 2020). De plus, des essais sont en cours pour proposer une immunothérapie aux patients avec un adénocarcinome du côlon localisé dMMR³.

L'évaluation du statut MMR tumoral peut être réalisée par IHC ou biologie moléculaire. Cependant, lorsqu'un traitement par inhibiteurs de points de contrôle est envisagé, dans un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch ou si l'interprétation des analyses est difficile, les deux techniques doivent être réalisées. Si le résultat obtenu avec une technique (IHC ou biologie moléculaire) atteste d'une déficience MMR, il devra être confirmé par l'autre technique. (INCa 2021).

Le résultat du test doit être rendu dans un délai de 4 semaines maximum après la chirurgie.

REMARQUES. D'autres biomarqueurs permettant de mieux prédire le risque de récurrence sont en développement comme la recherche de l'ADNtc en postopératoire ("maladie résiduelle") ou la quantification de l'infiltrat lymphocytaire T tumoral. La valeur pronostique de cette quantification a été démontrée dans des études multicentriques prospectives (Pagès et al. 2018; Reichling et al. 2020) et validée avec un haut niveau de preuve (Emile et al. 2017), notamment pour discuter de l'indication d'une chimiothérapie adjuvante des cancers de stade II classés à haut risque de récurrence (Malka et al. 2020).

³ Par ex : Imhotep, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04795661

CONCLUSION

Pour tous les patients avec un adénocarcinome du côlon de stade II, une recherche du statut MMR tumoral est indispensable pour évaluer le risque de récurrence et aider à la décision de la prescription d'une chimiothérapie adjuvante. Pour les stades localisés, elle peut également permettre d'évaluer la possibilité d'inclusion dans des essais d'immunothérapie.

Le résultat du test doit être rendu 4 semaines au plus tard après la chirurgie.

L'évaluation du statut MMR tumoral peut être réalisée par IHC ou biologie moléculaire. Cependant, lorsqu'un traitement par inhibiteurs de points de contrôle est envisagé, dans un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch ou si l'interprétation des analyses est difficile, les deux techniques doivent être réalisées. Si le résultat obtenu avec une technique (IHC ou biologie moléculaire) atteste d'une déficience MMR, il devra être confirmé par l'autre technique.

► ADÉNOCARCINOME DU RECTUM

À ce jour, il n'existe pas de traitement ciblé associé à un biomarqueur et disposant d'une AMM pour le cancer du rectum non métastatique. Par contre, des essais sont en cours pour proposer une immunothérapie aux patients avec un adénocarcinome du rectum localisé dMMR³. De plus, l'évaluation du statut MMR tumoral est indispensable pour orienter les patients dMMR vers une consultation d'oncogénétique pour identifier un éventuel syndrome de Lynch (INCa 2021).

En cas d'évolution métastatique secondaire, il peut y avoir besoin de réaliser des tests moléculaires pour adapter la prise en charge aux caractéristiques moléculaires du cancer, mais une nouvelle biopsie n'est pas toujours possible. Il faut donc s'assurer d'avoir suffisamment de matériel tumoral avant le traitement initial pour être en capacité de réaliser ces tests sur les prélèvements initiaux en cas de métastases.

CONCLUSION

Pour les patients avec un adénocarcinome du rectum localisé, une recherche du statut MMR tumoral peut permettre d'évaluer la possibilité d'inclusion dans des essais d'immunothérapie.

Le résultat du test doit être rendu 4 semaines au plus tard après la chirurgie.

L'évaluation du statut MMR tumoral peut être réalisée par IHC ou biologie moléculaire. Cependant, pour prescrire une immunothérapie, dans un contexte familial évocateur d'un syndrome de Lynch ou si l'interprétation des analyses est difficile, les deux techniques doivent être réalisées. Si le résultat obtenu avec une technique (IHC ou biologie moléculaire) atteste d'une déficience MMR, il devra être confirmé par l'autre technique.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Adénocarcinomes colorectaux au stade métastatique

RECHERCHE DE BIOMARQUEURS SUR LES PRÉLÈVEMENTS TUMORAUX

Au stade métastatique, la recherche des biomarqueurs listés ci-dessous est indispensable pour prescrire des traitements de précision et si possible dès le diagnostic de la maladie métastatique :

- **Statut RAS** : la détermination du statut mutationnel RAS (*KRAS* et *NRAS* exons 2, 3 et 4) est nécessaire pour la prescription d'un anticorps anti-EGFR [cetuximab ou panitumumab – AMM, recommandé par le TNCD, l'ESMO, le NCCN et le College of American Pathologists (CAP)].
- **Statut BRAF** : la recherche d'une mutation V600E de *BRAF* est nécessaire (elle est recommandée par le TNCD, l'ESMO, le NCCN et le CAP) :
 - en effet, à partir de la deuxième ligne de traitement, la présence de cette mutation permet la prescription d'une bithérapie anti-BRAF et anti-EGFR : encorafenib et cetuximab (AMM) ;
 - de plus, bien que les données de la littérature soient contradictoires sur la valeur prédictive de « non-efficacité » des anti-EGFRs en première ligne de traitement en cas de mutation de *BRAF*, V600E (Rowland et al. 2015; Pietrantonio et al. 2015) ou non V600E (Yaeger et al. 2019; Johnson et al. 2019), il est par contre clairement établi que la présence de la mutation V600E confère un mauvais pronostic (Yuan et al. 2013; Modest et al. 2016; Cremolini et al. 2020). Les autres mutations de *BRAF* n'ont pas de caractère pronostique défavorable (Jones et al. 2017).
- **Statut MMR tumoral** : à ce jour, l'évaluation du statut MMR tumoral est nécessaire en vue de la prescription d'une immunothérapie (pembrolizumab – AMM, recommandé par le NCCN et le TNCD)⁴.

REMARQUE. D'autres biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie sont en cours d'évaluation, tels que la charge mutationnelle, l'infiltration tumorale lymphocytaire, les mutations de *POLE/POLD1* ou le niveau d'expression de PD-(L)1 (Ciardiello et al. 2019; Romain Cohen et al. 2020).

Les analyses peuvent être réalisées sur un échantillon tissulaire issu de la tumeur primitive (de préférence sur un prélèvement avant traitement du fait du risque d'avoir une moindre qualité/quantité de matériel tumoral après traitement) ou d'une métastase (recommandations du NCCN et TNCD). En effet, il a été montré que les marqueurs moléculaires standards sont similaires dans les deux types de prélèvements (Etienne-Grimaldi et al. 2008). Dans certains cas particuliers, décrits plus loin dans le texte, les tests moléculaires peuvent être effectués sur de l'ADNtc.

⁴ Le pembrolizumab est remboursé en France uniquement en première ligne pour les patients avec une tumeur non résecable d'emblée. L'association nivolumab-ipilimumab a obtenu une AMM européenne. Son autorisation en France est en cours d'instruction : l'accès précoce post AMM a été refusée le 4/10/21, et un avis positif a été émis pour son remboursement pour les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure le 9/11/21.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

La double confirmation du statut MSI en biologie moléculaire et dMMR par IHC est indispensable pour démarrer un traitement par immunothérapie (R. Cohen et al. 2019; Luchini et al. 2019 ; INCa 2021). En cas de discordance entre les deux analyses ou d'analyse d'interprétation difficile, l'envoi du prélèvement à un centre expert est recommandé (INCa 2021).

CONCLUSION

Au stade métastatique, il est indispensable de déterminer le statut mutationnel des gènes *KRAS/NRAS*, *BRAF* (V600E) et le statut MMR tumoral.

Lorsqu'un traitement par inhibiteurs de points de contrôle est envisagé, la double confirmation du statut MSI en biologie moléculaire et dMMR par IHC est indispensable.

En situation localement avancée inopérable ou métastatique, le délai de rendu du statut moléculaire doit être idéalement inférieur à 14 jours et ne doit pas dépasser 21 jours calendaires. À cette fin, un circuit local optimal doit être mis en place entre tous les intervenants impliqués dans sa détermination (l'oncologue, le chirurgien, l'anatomopathologiste et le biologiste moléculaire).

► RECHERCHE DE BIOMARQUEURS EN L'ABSENCE D'ÉCHANTILLONS TISSULAIRES TUMORAUX

Dans les cas particuliers d'absence de matériel tumoral disponible ou si le délai escompté du rendu du statut moléculaire est supérieur à 21 jours et uniquement pour un patient nécessitant une mise sous traitement rapide, une recherche de mutation *RAS* et *BRAF* par analyse de l'ADNtc peut être réalisée. En effet, des études ont démontré une concordance satisfaisante entre la détection de mutations de *RAS* et *BRAF* à partir de l'ADN tumoral tissulaire et de l'ADNtc, en particulier chez les patients présentant des métastases hépatiques (Thierry et al. 2014; Grasselli et al. 2017; Vidal et al. 2017; Bachet et al. 2018; Bando et al. 2019).

Cette recherche doit être effectuée dans un laboratoire ayant validé une méthode d'analyse de l'ADNtc (il faut noter que les conditions préanalytiques sont très importantes pour la qualité du test). Plusieurs techniques (PCR digitale, NGS, etc.) permettent actuellement d'obtenir une sensibilité et une spécificité suffisantes. Néanmoins aucun consensus n'est disponible et il n'est actuellement pas possible de recommander une technique particulière.

Il est particulièrement important de noter que certaines techniques permettent de vérifier que l'ADN analysé est bien de l'ADN circulant d'origine tumorale et que d'autres ne le permettent pas. Par ailleurs, des études montrent qu'en présence de métastases hépatiques synchrones, de l'ADNtc est présent dans la très grande majorité des échantillons de plasma (Bachet et al. 2018). En conséquence, si la présence d'ADNtc n'est pas confirmée dans l'échantillon ou s'il n'y a pas de métastases hépatiques, un résultat négatif pour l'identification des mutations recherchées doit être considéré comme non contributif et une nouvelle analyse doit alors être réalisée à partir d'un échantillon du tissu tumoral.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

CONCLUSION

S'il n'y a pas de matériel tissulaire tumoral disponible et/ou si le délai de rendu des résultats moléculaires escomptés est supérieur à 21 jours et uniquement si le patient nécessite une mise sous traitement rapide, une recherche des mutations RAS et BRAF par l'analyse de l'ADNtc peut être réalisée dans un centre expert qui a développé et validé une des techniques d'analyse. Si la présence d'ADNtc n'est pas confirmée dans l'échantillon ou s'il n'y a pas de métastases hépatiques, un résultat négatif pour l'identification des mutations recherchées doit être considéré comme non contributif et un nouvel examen à partir d'un échantillon de tissu tumoral doit alors être réalisé.

RECHERCHE DE BIOMARQUEURS EN L'ABSENCE DE TRAITEMENT AUTORISÉ EFFICACE

En cas de résistance ou d'intolérance aux traitements standards autorisés, la réunion de concertation pluridisciplinaire et/ou le staff moléculaire, suivant l'organisation locale, intègrent à l'élaboration de la proposition thérapeutique la recherche d'éventuelles autres altérations moléculaires actionnables qui permettraient en premier lieu l'inclusion dans un essai clinique ouvert⁵ ou un accès sécurisé à des thérapies innovantes dans un dispositif particulier⁶.

Une analyse multigénique ou pangénomique par NGS peut permettre d'optimiser les probabilités d'identifier une altération moléculaire actionnable.

REMARQUES. En 2022, l'accès au séquençage du génome complet par le Plan France Médecine Génomique 2025⁷ (plateformes SeqOIA⁸ et AURAGEN⁹) est disponible pour les patients avec un cancer colorectal métastatique ayant reçu au moins deux lignes de traitements, mais nécessite :

- des échantillons tumoraux congelés,
- une espérance de vie du patient d'au moins 4 mois et
- un score Royal Marsden inférieur à 2 [ce score est un outil pronostic objectif d'aide à la sélection des patients pour des études cliniques de phase I (Arkenau et al. 2009)].

Cet accès est ouvert dans le cadre de la préindication « cancers avancés en échec thérapeutique »¹⁰.

Les biomarqueurs suivants sont des biomarqueurs émergents à analyser en priorité en fonction de la situation du patient et des essais cliniques ouverts aux inclusions susceptibles d'être proposés au patient, mais les données disponibles ne permettent pas de recommander leur recherche de façon indispensable. De plus, cette liste n'est pas exhaustive et est susceptible d'évoluer avec les essais ouverts et les données de la littérature.

⁵ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques>

⁶ <https://ansm.sante.fr/documents/referance/atu-de-cohorte-en-cours>

<https://ansm.sante.fr/vos-demarches/professionnel-de-sante/demande-dautorisation-dacces-compassionnel>

⁷ <https://pfmtg2025.aviesan.fr/>

⁸ <https://laboratoire-seqoia.fr/>

⁹ <https://www.auragen.fr/>

¹⁰ <https://pfmtg2025.aviesan.fr/professionnels/pre-indications-et-mise-en-place/cancers-avances-en-echec-therapeutique/>

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

- **Gène de fusion *NTRK*** [AMM conditionnelle pangénomique pour le larotrectinib, mais pas de remboursement dans les cancers colorectaux, recommandation de recherche ESCAT¹¹ (Mosele et al. 2020)] : Moins de 1 % des cancers colorectaux présentent un gène de fusion *NTRK* (Pietrantonio et al. 2017; Lasota et al. 2020). Une étude rétrospective monocentrique (2314 patients dont 21 avec des fusions de *NTRK*) a montré que le pourcentage de patients avec des fusions des gènes *NTRK* était plus faible chez les patients pMMR (0.4 %) que dMMR (5 %). Chez les patients dMMR (quelle qu'en soit l'origine, sporadique ou syndrome de Lynch) et de statut *RAS* et *BRAF* non muté, l'incidence était augmentée à 15 %, contre 42 % lorsque le phénotype dMMR était dû à la méthylation du promoteur de *MLH1* (Cocco et al. 2019). Il est difficile de conclure sur la seule base de cette étude, mais la recherche de fusions est probablement plus intéressante pour les patients dMMR et *RAS/BRAF* non mutés. Le NCCN recommande de limiter la recherche des fusions de *NTRK* aux patients avec une tumeur *RAS* et *BRAF* non mutés et dMMR. Des réponses prolongées ont été observées avec le larotrectinib, inhibiteur sélectif des protéines de fusion TRK, dans une cohorte de patients atteints de cancer colorectal métastatique prétraités (Drilon et al. 2018).
- **Mutation de *POLE* ou *POLD1*** : les cancers colorectaux avec mutation du domaine exonucléase de la polymérase E (*POLE*) (environ 1 à 3 % des cas), et plus rarement de la polymérase D1 (*POLD1*), s'accompagnent d'une charge mutationnelle très élevée (cancers ultra-mutés) due à un déficit de la capacité de relecture de cette polymérase. Ces tumeurs pourraient être extrêmement sensibles à l'immunothérapie par blocage de l'axe PD-1/PD-L1 (Domingo et al. 2016; Rousseau et al. 2020).
- **Surexpression ou amplification d'HER2 pour les tumeurs *RAS* non mutées** [Recommandation ESCAT IIB¹² (Mosele et al. 2020)] : 3 à 5 % des cancers colorectaux ont une surexpression de HER2 (Richman et al. 2016). Plusieurs essais de phase II ont montré un intérêt thérapeutique d'une stratégie d'inhibition d'HER2 chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique lourdement prétraités (Valtorta et al. 2015; Sartore-Bianchi et al. 2016; Meric-Bernstam et al. 2019; Siena et al. 2020; Sartore-Bianchi et al. 2020). Cette recherche peut être effectuée par immunohistochimie et/ou FISH en 1^{re} intention, par NGS dans le cadre d'analyse multigénique ou par toute autre technique validée permettant de voir les anomalies chromosomiques quantitatives (par exemple par hybridation génomique comparative).

¹¹ ESCAT (ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets) est la classification de l'ESMO pour guider la prescription de recherche de biomarqueurs moléculaires (Mateo et al. 2018) : la classe IC correspond à : le couple thérapie et altération moléculaire est associé avec un meilleur pronostic dans des essais cliniques de type basket ou avec plusieurs types de tumeurs, avec un bénéfice similaire pour les différents types de tumeurs.

¹² ESCAT (ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets) est la classification de l'ESMO pour guider la prescription de recherche de biomarqueurs moléculaires (Mateo et al. 2018) : La classe IIB correspond à : le couple thérapie et altération moléculaire est associé avec une activité anti tumorale, mais la magnitude du bénéfice n'est pas connue et des essais cliniques prospectifs montrent une réponse dans un type de tumeur précis, mais il n'y a pas encore de données de survie.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

- **Rechallenge des anticorps anti-EGFR :** Des études rétrospectives et prospectives non randomisées avec des petits effectifs ont rapporté un intérêt clinique du rechallenge des anticorps anti-EGFR sur la base du statut *RAS/BRAF* évalué à partir de l'ADNtc (Cremolini et al. 2019; Ciardiello et al. 2021; Masuishi et al. 2020; Sartore-Bianchi et al. 2021) chez des patients avec un cancer colorectal métastatique *RAS/BRAF* non muté au diagnostic.

CONCLUSION

En cas de résistance ou d'intolérance aux traitements standards, les différentes options thérapeutiques restantes et/ou des tests complémentaires à effectuer pour envisager l'inclusion du patient dans un essai clinique doivent être discutées lors du passage en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et/ou en staff moléculaire, suivant l'organisation locale.

Au besoin, un nouveau passage en RCP et/ou staff moléculaire peut être effectué pour analyser le résultat des tests prescrits.

RÉCAPITULATIF DES BIOMARQUEURS À TESTER POUR LA PRISE EN CHARGE D'UN CANCER COLORECTAL

INDICATION		BIOMARQUEURS A TESTER	BUT DU TEST
Adénocarcinome non métastatique	Stade II-III	statut MMR tumoral	Décision de prescription d'une chimiothérapie adjuvante ou inclusion dans un essai thérapeutique
Adénocarcinome colorectal métastatique		RAS (mutations <i>KRAS</i> et <i>NRAS</i> exons 2, 3 et 4)	Décision de prescription de cetuximab ou panitumumab
		statut MMR tumoral	Décision de prescription d'immunothérapie
		<i>BRAF</i> (mutation V600E)	Altération de mauvais pronostic Indication de la bithérapie encorafenib et cetuximab
Adénocarcinome colorectal métastatique, en l'absence de traitement efficace autorisé		Sur proposition de la RCP et/ou du staff moléculaire : NGS (large panel ou panel fusion...), IHC, FISH, Séquençage dans le cadre du PFMG2025 (si matériel congelé disponible)...	Recherche d'une cible actionnable pour inclusion dans un essai thérapeutique

REMARQUE. Les tests en vue d'identifier les patients atteints d'un syndrome de Lynch ne sont pas décrits dans ce document, se référer aux recommandations correspondantes (INCa 2021).

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ÉLABORATION

MÉTHODOLOGIE

DONNÉES CONSIDÉRÉES POUR LA DÉFINITION DES INDICATIONS

Ces travaux sont un avis d'experts basé sur les recommandations nationales et internationales existantes, l'octroi des AMM, ATU et RTU, ainsi que sur les essais cliniques ouverts en France. Ils se sont appuyés sur :

- les recommandations de pratique clinique produites au niveau national par l'INCa ou par une société savante française ;
 - Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch, collection Outils pour la pratique, INCa, juin 2016 (INCa 2016)
 - Recommandations pour la recherche du statut MMR tumoral, INCa, 2021
 - thésaurus TNCD (Lecomte et al. 2019) (Gérard et al. 2017) www.tncc.org:
 - Metastatic colorectal cancer (mCRC) : French intergroup clinical practice guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SFR). Dig Liver Dis. 2019 Oct;51(10):1357-1363. doi : 10.1016/j.dld.2019.05.035. mise à jour : 22/02/2021
 - « Cancer du côlon non métastatique » Thésaurus national de Cancérologie digestive, mars 2021,
 - « Cancer du rectum ». Thésaurus national de Cancérologie digestive, mai 2021
- les recommandations de pratique clinique publiées par les grands émetteurs internationaux : ESMO, NCCN ;
 - ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Van Cutsem E et al. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422 (Van Cutsem et al. 2016)
 - ESMO: recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Luchini et al, Ann Oncol 2019 Aug 1;30(8):1232-1243 (Luchini et al. 2019)
 - Localised colon cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Argiles et al. Ann Oncol. 2020 Oct;31(10):1291-1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022. (Argilés et al. 2020)
 - ESMO PMWG: Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1491-1505 (Mosele et al. 2020)
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)Rectal Cancer version 6.2020 et NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer Version 4.2020 (Benson et Venook 2020; Venook et Benson 2020)

- les recommandations du College of American Pathologists (CAP) concernant les tests moléculaires devant être effectués pour les patients atteints de cancer colorectal :
 - Sepulveda AR et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017 May 1;35(13):1453-1486 (Sepulveda et al. 2017)

Une analyse des recommandations internationales et nationales est présente en Annexe 1.

- l'octroi de nouvelles AMM, ATU ou RTU (cf. Annexe 2) ;
- l'analyse des essais cliniques ouverts en France évaluant des traitements de précision contre de nouvelles cibles thérapeutiques, et notamment les essais précoces ouverts dans les centres labellisés de phase précoce (CLIP²) pour lesquels le statut d'un biomarqueur constitue un critère d'inclusion (disponible au travers de l'enquête trimestrielle menée par l'INCa13) (cf. Annexe 3) ;
- l'analyse critique des données scientifiques publiées postérieurement aux recommandations de pratique clinique disponibles (cf. Annexe 4),
- ainsi que sur l'avis argumenté du groupe d'experts.

DÉROULEMENT DU TRAVAIL

Le groupe de rédacteurs s'est réuni deux fois (le 20 septembre 2019 et le 5 juin 2020) pour établir la liste des biomarqueurs indispensables ou émergents dans le cadre du traitement du cancer colorectal et définir la stratégie de réalisation des tests moléculaires permettant une prise en charge optimale des patients.

Le document produit a été soumis à une relecture nationale (cf. paragraphe suivant).

Une troisième réunion le 20 mai 2021 a permis la prise en considération des retours de la relecture nationale et l'actualisation des données.

RELECTURE NATIONALE

Le document élaboré par le groupe d'experts a été soumis à une relecture nationale. La relecture a eu lieu du 10 au 29 mars 2021.

Les professionnels du groupe de relecteurs ont effectué une cotation de chaque conclusion (questionnaire en ligne SPHINX, préparé par l'INCa). Les questions suivantes étaient posées :

- Êtes-vous concernés par la recommandation ? Réponse : OUI/NON
- Êtes-vous d'accord avec la recommandation ? Réponse sur une échelle de 1 à 9 (1 étant « pas du tout d'accord » et 9 « tout à fait d'accord »)
- Trouvez-vous la recommandation applicable ? Réponse : OUI/NON
- Le questionnaire se terminait par une question sur l'utilité du document et sur sa clarté Réponse sur une échelle de 1 à 9 (1 étant « pas du tout d'accord » et 9 « tout à fait d'accord »)

Les relecteurs ont tous répondu à toutes les questions.

¹³ <https://www.e-cancer.fr/Media/Files/BTI/Liste-essais-cliniques-CLIP2-screening-moleculaire>

RÉSUMÉ DES RÉPONSES DES RELECTEURS

	concerné par la recommandation (% oui)	accord avec la recommandation (moyenne des notes (% des notes >6))	applicabilité de la recommandation (% oui)
Stades II et III			
recherche du statut MMR	95,4	8,7 (98,5)	100
Stade métastatique			
recherche de RAS, BRAF et MMR	98,4	8,5 (93,9)	100
délai de rendu des résultats moléculaires	96,9	8,6 (97)	98,4
recherche de mutations par l'ADNtc	95,4	8,3 (92,3)	89,4
En l'absence de traitement efficace autorisé			
décision des tests à réaliser par la RCP	96,9	8,7 (97)	95,4
Qualité du document			
document utile		8,7 (97)	
document clair		8,2 (89,4)	

Les rédacteurs ont par la suite discuté des avis du groupe de relecteurs lors d'une réunion en mai 2021 et proposé une nouvelle version du document.

PARTICIPANTS

GROUPE D'EXPERTS

Les membres du groupe sont des professionnels concernés dans leur pratique par la problématique et souhaitant contribuer à cette expertise. Les responsables des plateformes de génétique moléculaire des cancers, la Société nationale française de gastroentérologie, la Fédération francophone de cancérologie digestive, le groupe coopérateur PRODIGE et la Société française d'oncologie médicale ont été sollicités pour proposer des experts.

Le groupe des experts est composé d'anatomopathologistes, de biologistes moléculaires et d'oncologues spécialistes des cancers digestifs.

► **Biologistes moléculaires et pathologistes**

Dr Karine DURAND, CHU de Limoges
Dr Valérie DURANTON TANNEUR, CHU de Nice
Pr Jean François EMILE, AP-HP Ambroise Paré, Boulogne
Pr Antoinette LEMOINE, AP-HP Paul-Brousse, Villejuif
Pr Alain MOREL, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers
Pr Janick SELVES, CHU de Toulouse

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

► Cliniciens

Pr Jean-Baptiste BACHET, AP-HP Pitié Salpêtrière, Paris
Dr Christelle DE LA FOUCHARDIERE, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr Vincent HAUTEFEUILLE, CHU d'Amiens
Dr Thibault MAZARD, Institut du Cancer de Montpellier
Pr Aziz ZAANAN, AP-HP HEGP, Paris

Chaque expert a participé intuitu personae.

L'Institut a analysé la déclaration publique d'intérêts (DPI) de chaque expert préalablement à sa participation et tout au long des travaux d'expertises au regard des points traités dans le cadre de l'expertise (cf. annexe 5). Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec les 8 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC¹⁴. L'Institut n'a pas identifié de risque de conflit d'intérêts. Chaque DPI est publiée sur le site unique DPI-SANTE¹⁵.

GROUPE DE RELECTEURS

Les membres du groupe sont des professionnels concernés dans leur pratique par la problématique et souhaitant contribuer à cette expertise. Les responsables des plateformes de génétique moléculaire des cancers, la Société française de pathologie, le Groupement francophone de cytogénomique oncologique, la Société nationale française de gastroentérologie, la Fédération francophone de cancérologie digestive, le groupe coopérateur PRODIGE, la Société française d'oncologie médicale et le groupe coopérateur GERCOR ont été sollicités pour proposer des membres.

Le groupe de relecteurs est composé d'anatomopathologistes, de biologistes moléculaires, d'oncologues spécialistes des cancers digestifs, d'hépatogastroentérologues, d'oncogénéticiens.

Dr AMINTAS Samuel, Biologie moléculaire, CHU de Bordeaux
Pr ANDRE Thierry, Oncologie médicale, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris
Dr BEN ABDELGHANI Meher, Oncologie médicale digestive, Institut de Cancérologie de Strasbourg
Pr BIBEAU Frédéric, Anatomopathologie, CHU de Caen
Dr BONHOMME Benjamin, Anatomopathologie, Institut Bergonié, Bordeaux
Dr BOTSEN Damien, Oncologie médicale, Institut Godinot, Reims
Dr BRAYOTEL Fanny, Oncogénétique, Institut Godinot, Reims
Dr BROUDIN Chloé, Anatomopathologie, Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris
Pr BROUILLET Jean-Paul, Biologie moléculaire, CHU Caremeau, Nîmes
Dr BUISSON Adrien, Biologie moléculaire, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr CATTAN Stéphane, Oncologie médicale digestive, CHU de Lille
Dr CERVERA Pascale, Pathologie moléculaire, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris
Dr CHARISSOUX Aurélie Anatomopathologie CHU Dupuytren, Limoges
Pr CHENARD Marie-Pierre, Anatomopathologie, Hôpital de Haute-pierre, CHU de Strasbourg
Dr CHEVALIER Louise-Marie, Biologie moléculaire, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers
Pr CLAVEL Christine, Biologie moléculaire, CHU de Reims
Dr COHEN Romain, Oncologie médicale, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris
Dr COULET Florence, Oncogénétique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris
Dr DALSTEIN Véronique, Biologie moléculaire, CHU de Reims
Dr DE FRAIPONT Florence, Biologie moléculaire, CHU de Grenoble-Alpes

¹⁴ <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

¹⁵ <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Pr DENIS Marc, Biologie moléculaire (somatique), CHU de Nantes
Dr DESAUW Christophe, Oncologie médicale, CHU de Lille
Pr DI FIORE Frédéric, Hépatogastroentérologie, CHU de Rouen
Dr DORBEAU Marine, Anatomopathologie, Centre François Baclesse, Saint-Étienne
Dr DREMAUX Julie, Biologie moléculaire, CHU Amiens
Dr EVESQUE Ludovic, Gastroentérologie, Centre Antoine Lacassagne, Nice
Dr FARCHI Olivier, Biologie moléculaire, CHU de Lille
Pr GALIBERT Marie-Dominique Biologie moléculaire CHU de Rennes
Dr GUEDJ Nathalie, Anatomopathologie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy
Dr GUERIN Eric, Biologie moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Dr GUYOT Anne, Anatomopathologie, CHU Dupuytren, Limoges
Dr HARLE Alexandre, Oncologie médicale, Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy
Pr KARAYAN TAPON Lucie, Biologie moléculaire, CHU de Poitiers
Dr KHELLAF Lakhdar, Anatomopathologie, Institut du Cancer de Montpellier
Dr LAVERRIERE Marie-Hélène, Anatomopathologie, CHU Grenoble-Alpes
Dr LAVOINE Eric, Anatomopathologie, Centre de Pathologie de l'Ouest IHP Group, Angers
Pr LE MARECHAL Cédric, Biologie moléculaire, CHRU Brest
Pr LECOMTE Thierry, Oncologie médicale digestive, CHU de Tours
Pr LOUVET Christophe, Oncologie médicale, Institut Mutualiste Montsouris, Paris
Dr LUPO Audrey, Anatomopathologie, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris
Dr MALKA David, Oncologie médicale digestive, Gustave Roussy, Villejuif
Dr MELAABI Samia, Biologie moléculaire (somatique), Institut Curie, Paris
Dr NEUZILLET Cindy, Hépatogastroentérologie, Institut Curie, Saint-Cloud
Pr PASMANT Eric, Biologie moléculaire (somatique et constitutionnelle), Hôpital Cochin, AP-HP, Paris
Pr PHELIP Jean Marc, Oncologie médicale digestive, CHU de Saint-Étienne
Dr POPOVICI Cornel, Oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Dr PUJALS Anaïs, Biologie moléculaire, CHU Henri Mondor, AP-HP, Créteil
Dr RENARD Caroline, Anatomopathologie, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr RENAUD Florence, Anatomopathologie, CHU de Lille
Dr REYRE Joëlle Anatomopathologie Laboratoire Medipath - Les Feuillants, Toulouse
Dr ROULEAU Etienne, Biologie moléculaire (somatique et constitutionnelle), Gustave Roussy, Villejuif
Pr SABOURIN Jean-Christophe, Pathologie moléculaire, CHU de Rouen
Dr SAGUET-RYSANEK Virginie, Anatomopathologie, Centre François Baclesse, Caen
Dr SAMALIN Emmanuelle, Oncologie médicale digestive, Institut du Cancer de Montpellier
Pr SCHISCHMANOFF Olivier, Biologie moléculaire, Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny
Dr SEFRIQUI David, Hépatogastroentérologie, CHU Charles Nicolle, Rouen
Dr SELMANI Zohair, Biologie moléculaire, CHU de Besançon
Pr SOBOL Hagay, Oncogénétique, Institut Paoli-Calmettes, Marseille
Pr SOUBRIER Florent, Oncogénétique, Centre Luxembourg, Paris
Pr SVRCEK Magali, Anatomopathologie, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris
Pr TAIEB Julien, Oncologie médicale digestive, Hôpital européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris
Dr TALLET Anne, Biologie moléculaire (somatique), CHRU de TOURS
Dr THUILLIER Frédéric, Oncologie médicale, CHU de Limoges
Dr VERMAUT Catherine, Biologie moléculaire (somatique et constitutionnelle), CHU de Lille
Pr WALTER Thomas, Gastroentérologie, Hospices Civils de Lyon
Dr WATSON Sarah, Oncologie médicale, Institut Curie, Paris

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

BIBLIOGRAPHIE

- André, Thierry, Armand de Gramont, Dewi Vernerey, Benoist Chibaudel, Franck Bonnetain, Annemiläi Tijeras-Raballand, Aurelie Scriva, et al. 2015. « Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 33 (35): 4176-87. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.4238>.
- André, Thierry, Kai-Keen Shiu, Tae Won Kim, Benny Vittrup Jensen, Lars Henrik Jensen, Cornelis Punt, Denis Smith, et al. 2020. « Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer ». *The New England Journal of Medicine* 383 (23): 2207-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>.
- Argilés, G., J. Taberner, R. Labianca, D. Hochhauser, R. Salazar, T. Iveson, P. Laurent-Puig, et al. 2020. « Localised Colon Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 31 (10): 1291-1305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>.
- Arkenau, Hendrik-Tobias, Jorge Barriuso, David Olmos, Joo Ern Ang, Johann de Bono, Ian Judson, et Stan Kaye. 2009. « Prospective Validation of a Prognostic Score to Improve Patient Selection for Oncology Phase I Trials ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (16): 2692-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5081>.
- Bachet, J. B., O. Bouché, J. Taieb, O. Dubreuil, M. L. Garcia, A. Meurisse, C. Normand, et al. 2018. « RAS Mutation Analysis in Circulating Tumor DNA from Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The AGEO RASANC Prospective Multicenter Study ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 29 (5): 1211-19. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy061>.
- Bando, Hideaki, Yoshinori Kagawa, Takeshi Kato, Kiwamu Akagi, Tadamichi Denda, Tomohiro Nishina, Yoshito Komatsu, et al. 2019. « A Multicentre, Prospective Study of Plasma Circulating Tumour DNA Test for Detecting RAS Mutation in Patients with Metastatic Colorectal Cancer ». *British Journal of Cancer* 120 (10): 982-86. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0457-y>.
- Benson, Al D, et Alan P Venook. 2020. « NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer version 6.2020 ». NCCN. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
- Ciardiello, Davide, Giulia Martini, Vincenzo Famiglietti, Stefania Napolitano, Vincenzo De Falco, Teresa Troiani, Tiziana Pia Latiano, et al. 2021. « Biomarker-Guided Anti-Egfr Rechallenge Therapy in Metastatic Colorectal Cancer ». *Cancers* 13 (8) : 1941. <https://doi.org/10.3390/cancers13081941>.
- Ciardiello, Davide, Pietro Paolo Vitiello, Claudia Cardone, Giulia Martini, Teresa Troiani, Erika Martinelli, et Fortunato Ciardiello. 2019. « Immunotherapy of Colorectal Cancer: Challenges for Therapeutic Efficacy ». *Cancer Treatment Reviews* 76 (juin): 22-32. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2019.04.003>.
- Cocco, Emiliano, Jamal Benhamida, Sumit Middha, Ahmet Zehir, Kerry Mullaney, Jinru Shia, Rona Yaeger, et al. 2019. « Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions ». *Cancer Research* 79 (6): 1047-53. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3126>.
- Cohen, R., E. Hain, O. Buhard, A. Guilloux, A. Bardier, R. Kaci, P. Bertheau, et al. 2019. « Association of Primary Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Colorectal Cancer With Misdiagnosis of Microsatellite Instability or Mismatch Repair Deficiency Status ». *JAMA Oncol* 1;5(4):551-555.
- Cohen, Romain, Benoît Rousseau, Joana Vidal, Raphaël Colle, Luis A. Diaz, et Thierry André. 2020. « Immune Checkpoint Inhibition in Colorectal Cancer : Microsatellite Instability and Beyond ». *Targeted Oncology* 15 (1): 11-24. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00690-0>.
- Cohen, Julien Taieb, Jack Fiskum, Greg Yothers, Richard Goldberg, Takayuki Yoshino, Steven Alberts, et al. 2021. « Microsatellite Instability in Patients With Stage III Colon Cancer Receiving Fluoropyrimidine With or Without Oxaliplatin: An ACCENT Pooled Analysis of 12 Adjuvant Trials ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (6): 642-51. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01600>.
- Cremolini, Chiara, Carlotta Antoniotti, Alexander Stein, Johanna Bendell, Thomas Gruenberger, Daniele Rossini, Gianluca Masi, et al. 2020. « Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, août, JCO2001225. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01225>.
- Cremolini, Chiara, Daniele Rossini, Emanuela Dell'Aquila, Sara Lonardi, Elena Conca, Marzia Del Re, Adele Busico, et al. 2019. « Rechallenge for

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-Line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial ». *JAMA Oncology* 5 (3): 343. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080>.

Deng, Zhujun, Yun Qin, Jing Wang, Gang Wang, Xiaoqiang Lang, Juan Jiang, Kang Xie, et al. 2020. « Prognostic and Predictive Role of DNA Mismatch Repair Status in Stage II-III Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Clinical Genetics* 97 (1): 25-38. <https://doi.org/10.1111/cge.13628>.

Domingo, Enric, Luke Freeman-Mills, Emily Rayner, Mark Glaire, Sarah Briggs, Louis Vermeulen, Evelyn Fessler, et al. 2016. « Somatic POLE Proofreading Domain Mutation, Immune Response, and Prognosis in Colorectal Cancer: A Retrospective, Pooled Biomarker Study ». *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology* 1 (3): 207-16. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30014-0](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30014-0).

Dylon, Alexander, Theodore W. Laetsch, Shivaani Kummar, Steven G. DuBois, Ulrik N. Lassen, George D. Demetri, Michael Nathenson, et al. 2018. « Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children ». *The New England Journal of Medicine* 378 (8): 731-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.

Emile, Jean-François, Catherine Julié, Karine Le Malicot, Come Lepage, Josep Tabernero, Enrico Mini, Gunnar Folprecht, et al. 2017. « Prospective Validation of a Lymphocyte Infiltration Prognostic Test in Stage III Colon Cancer Patients Treated with Adjuvant FOLFOX ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 82 (septembre): 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.025>.

Etienne-Grimaldi, Marie-Christine, Jean-Louis Formento, Mireille Francoual, Eric François, Patricia Formento, Nicole Renée, Pierre Laurent-Puig, et al. 2008. « K-Ras Mutations and Treatment Outcome in Colorectal Cancer Patients Receiving Exclusive Fluoropyrimidine Therapy ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 14 (15): 4830-35. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4906>.

Gérard, Jean-Pierre, Thierry André, Frédéric Bibeau, Thierry Conroy, Jean-Louis Legoux, Guillaume Portier, Jean-François Bosset, et al. 2017. « Rectal Cancer : French Intergroup Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatments and Follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO) ». *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 49 (4): 359-67. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.152>.

Grasselli, J., E. Elez, G. Caratù, J. Matito, C. Santos, T. Macarulla, J. Vidal, et al. 2017. « Concordance of Blood- and Tumor-Based Detection of RAS

Mutations to Guide Anti-EGFR Therapy in Metastatic Colorectal Cancer ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (6): 1294-1301. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx112>.

Imhotep. 2021. « Immunotherapy in MSI/dMMR Tumors in Perioperative Setting. » Clinical trial registration NCT04795661. Centre Leon Berard: clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04795661>.

INCa. 2016. Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch. INCa.

INCa., 2021. « Recommandations pour l'évaluation du statut MMR tumoral ».

Johnson, Benny, Jonathan M. Loree, Alexandre A. Jacome, Shehara Mendis, Muddassir Syed, Van K. Morris li, Christine M. Parseghian, et al. 2019. « Atypical, Non-V600 BRAF Mutations as a Potential Mechanism of Resistance to EGFR Inhibition in Metastatic Colorectal Cancer ». *JCO Precision Oncology* 3: PO.19.00102. <https://doi.org/10.1200/PO.19.00102>.

Jones, J.C., L.A. Renfro, H.O. Al-Shamsi, A.B. Schrock, A. Rankin, B.Y. Zhang, P.M. Kasi, et al. 2017. « Non-V600) BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer ». *J Clin Oncol* 10;35(23):2624-2630 (août).

Lasota, Jerzy, Małgorzata Chłopek, Jennifer Lamoureux, Jason Christiansen, Artur Kowalik, Bartosz Wasąg, Anna Felisiak-Gofąbek, et al. 2020. « Colonic Adenocarcinomas Harboring NTRK Fusion Genes: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 16 Cases and Review of the Literature ». *The American Journal of Surgical Pathology* 44 (2): 162-73. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001377>.

Le, Dung T., Tae Won Kim, Eric Van Cutsem, Ravit Geva, Dirk Jäger, Hiroki Hara, Matthew Burge, et al. 2020. « Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164 ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 38 (1): 11-19. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>.

Lecomte, T., T. André, F. Bibeau, R. Cohen, J.P. Lagasse, P. Laurent-Puig, et J. Martin-Babau. 2019. « Cancer du côlon non métastatique - Thésaurus national de Cancérologie digestive » ». <https://www.snfge.org/tncd>.

Luchini, C., F. Bibeau, M. J. L. Ligtenberg, N. Singh, A. Nottegar, T. Bosse, R. Miller, et al. 2019. « ESMO Recommendations on Microsatellite Instability Testing for Immunotherapy in Cancer, and Its Relationship with PD-1/PD-L1 Expression and

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Tumour Mutational Burden: A Systematic Review-Based Approach ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 30 (8): 1232-43.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.

Malka, David, Astrid Lièvre, Thierry André, Julien Taïeb, Michel Ducreux, et Frédéric Bibeau. 2020. « Immune Scores in Colorectal Cancer : Where Are We? » *European Journal of Cancer (Oxford, England : 1990)* 140 (novembre): 105-18.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.024>.

Masuishi, Toshiki, Akihito Tsuji, Masahito Kotaka, Masato Nakamura, Mitsugu Kochi, Akinori Takagane, Ken Shimada, et al. 2020. « Phase 2 Study of Irinotecan plus Cetuximab Rechallenge as Third-Line Treatment in KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: JACCRO CC-08 ». *British Journal of Cancer* 123 (10) : 1490-95.
<https://doi.org/10.1038/s41416-020-01042-w>.

Mateo, J., D. Chakravarty, R. Dienstmann, S. Jezdic, A. Gonzalez-Perez, N. Lopez-Bigas, C.K.Y. Ng, et al. 2018. « A Framework to Rank Genomic Alterations as Targets for Cancer Precision Medicine: The ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) ». *Annals of Oncology* 29 (9): 1895-1902.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy263>.

Meric-Bernstam, Funda, Herbert Hurwitz, Kanwal Pratap Singh Raghav, Robert R. McWilliams, Marwan Fakih, Ari VanderWalde, Charles Swanton, et al. 2019. « Pertuzumab plus Trastuzumab for HER2-Amplified Metastatic Colorectal Cancer (MyPathway) : An Updated Report from a Multicentre, Open-Label, Phase 2a, Multiple Basket Study ». *The Lancet. Oncology* 20 (4): 518-30.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30904-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30904-5).

Modest, D. P., I. Ricard, V. Heinemann, S. Hegewisch-Becker, W. Schmiegel, R. Porschen, S. Stintzing, et al. 2016. « Outcome According to KRAS-, NRAS- and BRAF-Mutation as Well as KRAS Mutation Variants: Pooled Analysis of Five Randomized Trials in Metastatic Colorectal Cancer by the AIO Colorectal Cancer Study Group ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (9): 1746-53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw261>.

Mosele, F., J. Remon, J. Mateo, C. B. Westphalen, F. Barlesi, M. P. Lolkema, N. Normanno, et al. 2020. « Recommendations for the Use of Next-Generation Sequencing (NGS) for Patients with Metastatic Cancers: A Report from the ESMO Precision Medicine Working Group ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 31 (11): 1491-1505.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.014>.

Overman, Michael J., Sara Lonardi, Ka Yeung Mark Wong, Heinz-Josef Lenz, Fabio Gelsomino, Massimo Aglietta, et Michael A. Morse. 2018. « Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus

Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer » ». *Journal of Clinical Oncology* 36 (8): 773–79.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>.

Overman, Michael J., Ray McDermott, Joseph L. Leach, Sara Lonardi, Heinz-Josef Lenz, Michael A. Morse, et Jayesh Desai. 2017. « Nivolumab in Patients with Metastatic DNA Mismatch Repair-Deficient or Microsatellite Instability–High Colorectal Cancer (CheckMate 142): An Open-Label, Multicentre, Phase 2 Study » ». *The Lancet Oncology* 18 (9): 1182–91.
[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9).

Pagès, Franck, Bernhard Mlecnik, Florence Marliot, Gabriela Bindea, Fang-Shu Ou, Carlo Bifulco, Alessandro Lugli, et al. 2018. « International Validation of the Consensus Immunoscore for the Classification of Colon Cancer: A Prognostic and Accuracy Study ». *Lancet (London, England)* 391 (10135): 2128-39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30789-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30789-X).

Pietrantonio, Filippo, Federica Di Nicolantonio, Alexa B. Schrock, Jeeyun Lee, Sabine Tejpar, Andrea Sartore-Bianchi, Jaclyn F. Hechtman, et al. 2017. « ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer ». *Journal of the National Cancer Institute* 109 (12).
<https://doi.org/10.1093/jnci/djx089>.

Pietrantonio, Filippo, Fausto Petrelli, Andrea Coinu, Maria Di Bartolomeo, Karen Borgonovo, Claudia Maggi, Mary Cabiddu, et al. 2015. « Predictive Role of BRAF Mutations in Patients with Advanced Colorectal Cancer Receiving Cetuximab and Panitumumab: A Meta-Analysis ». *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 51 (5): 587-94.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.054>.

Reichling, Cynthia, Julien Taïeb, Valentin Derangere, Quentin Klopfenstein, Karine Le Malicot, Jean-Marc Gornet, Hakim Becheur, et al. 2020. « Artificial Intelligence-Guided Tissue Analysis Combined with Immune Infiltrate Assessment Predicts Stage III Colon Cancer Outcomes in PETACC08 Study ». *Gut* 69 (4): 681-90. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319292>.

Richman, Susan D., Katie Southward, Philip Chambers, Debra Cross, Jennifer Barrett, Gemma Hemmings, Morag Taylor, et al. 2016. « HER2 Overexpression and Amplification as a Potential Therapeutic Target in Colorectal Cancer: Analysis of 3256 Patients Enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO Colorectal Cancer Trials ». *The Journal of Pathology* 238 (4): 562-70.
<https://doi.org/10.1002/path.4679>.

Rousseau, B, I. Bièche, E Pasmant, V Simmet, N Hamzaoui, J Masliah-Planchon, D Pouessel, et al. 2020. « High activity of Nivolumab in patients with pathogenic exonucleasic domain POLE mutated

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

mismatch repair proficient advanced tumors : First results of the program AcSé Nivolumab POLE cohort ». ESMO, 20 septembre 2020. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-virtual-congress-2020/high-activity-of-nivolumab-in-patients-with-pathogenic-exonucleasic-domain-pole-edpole-mutated-mismatch-repair-proficient-mmmp-advanced-tumours>.

Rowland, A., M. M. Dias, M. D. Wiese, G. Kichenadasse, R. A. McKinnon, C. S. Karapetis, et M. J. Sorich. 2015. « Meta-Analysis of BRAF Mutation as a Predictive Biomarker of Benefit from Anti-EGFR Monoclonal Antibody Therapy for RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer ». *British Journal of Cancer* 112 (12) : 1888-94. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.173>.

Sartore-Bianchi, Andrea, Sara Lonardi, Cosimo Martino, Elisabetta Fenocchio, Federica Tosi, Silvia Ghezzi, Francesco Leone, et al. 2020. « Pertuzumab and Trastuzumab Emtansine in Patients with HER2-Amplified Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II HERACLES-B Trial ». *ESMO Open* 5 (5): e000911. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000911>.

Sartore-Bianchi, Andrea, Filippo Pietrantonio, Sara Lonardi, Benedetta Mussolin, Francesco Rua, Elisabetta Fenocchio, Alessio Amatu, et al. 2021. « Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. » *Journal of Clinical Oncology* 39 (15_suppl): 3506-3506. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3506

Sartore-Bianchi, Andrea, Livio Trusolino, Cosimo Martino, Katia Bencardino, Sara Lonardi, Francesca Bergamo, Vittorina Zagonel, et al. 2016. « Dual-Targeted Therapy with Trastuzumab and Lapatinib in Treatment-Refractory, KRAS Codon 12/13 Wild-Type, HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer (HERACLES): À Proof-of-Concept, Multicentre, Open-Label, Phase 2 Trial ». *The Lancet. Oncology* 17 (6): 738-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9).

Sepulveda, Antonia R., Stanley R. Hamilton, Carmen J. Allegra, Wayne Grody, Allison M. Cushman-Vokoun, William K. Funkhouser, Scott E. Kopetz, et al. 2017. « Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology ». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 141 (5): 625-57. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0554-CP>.

Shah, Manish A., Lindsay A. Renfro, Carmen J. Allegra, Thierry André, Aimery de Gramont, Hans-Joachim Schmoll, Daniel G. Haller, Steven R. Alberts, Greg Yothers, et Daniel J. Sargent. 2016.

« Impact of Patient Factors on Recurrence Risk and Time Dependency of Oxaliplatin Benefit in Patients With Colon Cancer: Analysis From Modern-Era Adjuvant Studies in the Adjuvant Colon Cancer End Points (ACCENT) Database ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (8): 843-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.0558>.

Shaib, Walid L., Katerina M. Zakka, Renjian Jiang, Ming Yan, Olatunji B. Alese, Mehmet Akce, Christina Wu, Madhusmita Behera, et Bassel F. El-Rayes. 2020. « Survival Outcome of Adjuvant Chemotherapy in Deficient Mismatch Repair Stage III Colon Cancer ». *Cancer* 126 (18) : 4136-47. <https://doi.org/10.1002/cncr.33049>.

Siena, Salvatore, Maria Di Bartolomeo, Kanwal Pratap Singh Raghav, Toshiki Masuishi, Fotios Loupakis, Hisato Kawakami, Kensei Yamaguchi, et al. 2020. « A phase II, multicenter, open-label study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): DESTINY-CRC01. » *Journal of Clinical Oncology* 38 (15_suppl): 4000-4000. https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4000.

Thierry, Alain R., Florent Moulie, Safia El Messaoudi, Caroline Mollevi, Evelyne Lopez-Crapez, Fanny Rolet, Brigitte Gillet, et al. 2014. « Clinical Validation of the Detection of KRAS and BRAF Mutations from Circulating Tumor DNA ». *Nature Medicine* 20 (4) : 430-35. <https://doi.org/10.1038/nm.3511>.

Tougeron, David, Guillaume Mouillet, Isabelle Trouilloud, Thierry Lecomte, Romain Coriat, Thomas Aparicio, Gaetan Des Guetz, et al. 2016. « Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer With Microsatellite Instability: A Large Multicenter AGEO Study ». *Journal of the National Cancer Institute* 108 (7). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv438>.

Valtorta, Emanuele, Cosimo Martino, Andrea Sartore-Bianchi, Frédérique Penault-Llorca, Giuseppe Viale, Mauro Risio, Massimo Rugge, et al. 2015. « Assessment of a HER2 Scoring System for Colorectal Cancer: Results from a Validation Study ». *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 28 (11): 1481-91. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2015.98>.

Van Cutsem, E., A. Cervantes, R. Adam, A. Sobrero, J. H. Van Krieken, D. Aderka, E. Aranda Aguilar, et al. 2016. « ESMO Consensus Guidelines for the Management of Patients with Metastatic Colorectal Cancer ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 27 (8): 1386-1422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>.

Venook, Alan P, et Al D Benson. 2020. « NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Colon Cancer Version 4.2020 ». NCCN.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Vidal, J., L. Muinelo, A. Dalmases, F. Jones, D. Edelstein, M. Iglesias, M. Orrillo, et al. 2017. « Plasma CtDNA RAS Mutation Analysis for the Diagnosis and Treatment Monitoring of Metastatic Colorectal Cancer Patients ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (6): 1325-32. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx125>.

Yaeger, Rona, Daisuke Kotani, Sebastián Mondaca, Aparna R. Parikh, Hideaki Bando, Emily E. Van Seventer, Hiroya Taniguchi, et al. 2019. « Response to Anti-EGFR Therapy in Patients with

BRAF Non-V600-Mutant Metastatic Colorectal Cancer ». *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 25 (23): 7089-97. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2004>.

Yuan, Zi-Xu, Xiao-Yan Wang, Qi-Yuan Qin, De-Feng Chen, Qing-Hua Zhong, Lei Wang, et Jian-Ping Wang. 2013. « The Prognostic Role of BRAF Mutation in Metastatic Colorectal Cancer Receiving Anti-EGFR Monoclonal Antibodies: A Meta-Analysis ». *PloS One* 8 (6): e65995. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065995>.

ANNEXES

ANNEXE 1. Biomarqueurs recommandés pour la prise en charge du cancer colorectal dans les recommandations internationales

INDICATION	BIOMARQUEURS INDISPENSABLES	RECOMMANDATIONS
Cancer du côlon - stade II-III	Statut MMR tumoral	NCCN 2021 (stade II) TNCD 2021 (stade II et III)
Cancer colorectal - stade métastatique	Mutation <i>KRAS</i> , exons 2, 3 et 4	TNCD 2021
		NCCN 2021
		CAP 2017
		ESMO PMWG 2020
	Mutation <i>NRAS</i> , exons 2, 3 et 4	TNCD 2021
		NCCN 2021
		CAP 2017
		ESMO PMWG 2020
	Mutation <i>BRAF</i> V600	TNCD 2021
		NCCN 2021
		CAP 2017
		ESMO PMWG 2020
	Statut MMR tumoral	NCCN 2021
		TNCD 2021
ESMO PMWG 2020		
Amplification d'HER2	NCCN 2021	
Réarrangement <i>NTRK1</i>	ESMO PMWG 2020	

INDICATION	BIOMARQUEURS ÉMERGENTS	RECOMMANDATIONS
Cancer colorectal - stade métastatique	Statut MMR tumoral	CAP 2017
	Réarrangements <i>NTRK</i>	NCCN 2021 (pour patients WT <i>KRAS</i> , <i>NRAS</i> , <i>BRAF</i> et dMMR)
	Amplification d'HER2	ESMO PMWG 2020

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ANNEXE 2. Tableau récapitulatif des médicaments disposant d'une AMM dans le traitement du cancer colorectal et dont la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur (mise à jour : 29/06/2021)^{16 17}

BIOMARQUEURS	MÉDICAMENT (DCI)	LIBELLÉ D'INDICATION
Absence de mutation de RAS	Cetuximab	Traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène <i>RAS</i> de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)* <ul style="list-style-type: none"> • en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan, • en association au FOLFOX, en 1^{re} ligne, • en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.
	Panitumumab	Traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un statut <i>RAS</i> non muté (type sauvage) : <ul style="list-style-type: none"> • en première ligne en association avec un protocole FOLFOX ou FOLFIRI. • en seconde ligne en association avec un protocole FOLFIRI pour les patients qui ont reçu en première ligne un protocole de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine (excluant l'irinotecan). • en monothérapie après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotecan.
mutation BRAF V600E	bithérapie Encorafenib/ Cetuximab**	L'encorafenib est indiqué en association au cetuximab, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une mutation <i>BRAF</i> V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur
Statut dMMR	Pembrolizumab***	En monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR).
	Bithérapie Nivolumab/ipilimumab****	Le nivolumab est indiqué en association à l'ipilimumab, dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique avec une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN ou une instabilité microsatellitaire élevée après une association antérieure de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine
Réarrangement NTRK	Larotrectinib**	Le larotrectinib est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints d'une tumeur solide présentant une fusion du gène <i>NTRK</i> (Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase), - ayant une maladie au stade localement avancé ou métastatique, ou pour laquelle une résection chirurgicale risquerait d'entraîner une morbidité sévère, et - lorsqu'il n'existe aucune option thérapeutique satisfaisante

* En 2022, la recherche de l'expression du récepteur à l'EGFR n'est plus réalisée et n'est pas recommandée

** Médicament non remboursé dans le traitement du cancer colorectal à date (avis défavorable)

*** Médicament remboursé uniquement pour les patients non résecables d'emblée

**** Mise à jour du 03/02/2021 : l'autorisation et le remboursement de la Bithérapie Nivolumab/ipilimumab sont en cours d'instruction : l'accès précoce post AMM a été refusé le 4/10/21, et un avis positif a été émis pour son remboursement pour les patients n'ayant pas reçu d'immunothérapie antérieure le 9/11/21).

¹⁶ Consultation de la base de données publique du médicament disponible sur : [Accueil - Base de données publique des médicaments \(medicaments.gouv.fr\)](https://www.medicaments.gouv.fr/)

¹⁷ A la date du 29/06/2021, aucun médicament n'était autorisé pour le traitement du cancer colorectal via une ATU ou une RTU.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

ANNEXE 3. Essais cliniques de phases précoces

Nombres d'essais cliniques de phases précoces en cours en France dans le cancer colorectal nécessitant la recherche d'un biomarqueur pour l'inclusion des patients.

PATHOLOGIES	TYPE DE BIOMARQUEUR UTILISE COMME CRITÈRE D'INCLUSION	NOMBRE D'ESSAIS
Colorectal	MSI	5
Colorectal	RAS	10
Colorectal	UGTA1	1
Colorectal	CEACAM5	1
Colorectal	CCND1	1
Colorectal	BRAF	3
Colorectal	PD-L1	1
Colorectal	RAF	1
Colorectal	TP53	1
Colorectal	PIK3CA	1
Colorectal	MET	1

Nombres d'essais cliniques de phases précoces en cours en France multi localisations et tumeurs solides nécessitant la recherche d'un biomarqueur pour l'inclusion des patients.

PATHOLOGIES	TYPE DE BIOMARQUEUR UTILISE COMME CRITÈRE D'INCLUSION	NOMBRE D'ESSAIS	PATHOLOGIES	TYPE DE BIOMARQUEUR UTILISE COMME CRITÈRE D'INCLUSION	NOMBRE D'ESSAIS
Tumeurs solides	ACE	1	Multilocalisation	Multiple	11
Tumeurs solides	ALK	5	Tumeurs solides	Neurotensine	1
Tout cancer	BCL-2	1	Tumeurs solides	NOTCH	1
Multilocalisation	BRAF	5	Tumeurs solides	NRG1	1
Tumeurs solides	BRCA	3	Tumeurs solides	NTRK	4
Multilocalisation	CLEVER-1	1	Multilocalisation	P16	1
Tumeurs solides	EBV	1	Multilocalisation	pCAD	1
Tumeurs solides	EGFR	6	Multilocalisation	PDGFR	1
Multilocalisation	ER	2	Tumeurs solides	PD-L1	12
Tumeurs solides	ERK	1	Tumeurs solides	PIK3CA	1
Multilocalisation	FGFR	5	Tumeurs solides	POLE	4
Tumeurs solides	HER2	13	Multilocalisation	PR	1
Tumeurs solides	HER3	1	Multilocalisation	Progastrine	1
Tumeurs solides	HPV	5	Tumeurs solides	Protéine oncofoetale 5T4	1
Tumeurs solides	HRR/HRD	4	Tumeurs solides	RAF	1
Tumeurs solides	ICOS	1	Tumeurs solides	RAS	4
Tumeurs solides	IDH	2	Multilocalisation	RET	3
Tumeurs solides	INI1	1	Tumeurs solides	RH	2

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Tumeurs solides	KLB	1	Tumeurs solides	ROS1	4
Tumeurs solides	MEK	1	Tumeurs solides	SIRP	1
Tumeurs solides	Mesotheline	2	Tumeurs solides	SMARC A4	1
Multilocalisation	MET	1	Tumeurs solides	TIGIT	1
Tumeurs solides	MMR/MSI	14	Multilocalisation	TMB	6
Multilocalisation	MTAP	1	Multilocalisation	Triple Négatif	2

ANNEXE 4. Équations de recherche bibliographique

Suivant les cas, la recherche bibliographique a été effectuée uniquement sur la période après la publication des recommandations internationales (2020-2021) ou sur une période plus large pour les points où il n'y avait pas de recommandation internationale.

Adaptation de la chimiothérapie pour les cancers colorectaux stade II et III MSI

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales.

Recherche 1 : Cancer du côlon de stade II et III dMMR :

(colon cancer) AND (adjuvant chemotherapy) AND ((stage II) OR (stage III)) AND ((MMR) OR (deficient mismatch repair)) Filters: Clinical Trial, Humans, English, French, from 2020 – 2021

3 articles obtenus : pas de résultats de nature à faire évoluer les recommandations internationales.

1. Rationale and design of the POLEM trial: avelumab plus fluoropyrimidine-based chemotherapy as adjuvant treatment for stage III mismatch repair deficient or POLE exonuclease domain mutant colon cancer: a phase III randomised study. Lau D, Kalaitzaki E, Church DN, Pandha H, Tomlinson I, Anells N, Gerlinger M, Scalfani F, Smith G, Begum R, Crux R, Gillbanks A, Wordsworth S, Chau I, Starling N, Cunningham D, Dhillon T. ESMO Open. 2020 Feb;5(1):e000638. doi : 10.1136/esmoopen-2019-000638. PMID: 32079623 Free PMC article. Clinical Trial.

2. Prognostic variables in low and high risk stage III colon cancers treated in two adjuvant chemotherapy trials. Sinicrope FA, Chakrabarti S, Laurent-Puig P, Huebner L, Smyrk TC, Taberero J, Mini E, Goldberg RM, Zaanani A, Folprecht G, Van Laethem JL, Le Malicot K, Shi Q, Alberts SR, Taieb J. Eur J Cancer. 2021 Feb;144:101-112. doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.016. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33341444 Clinical Trial.

3. Analysis of tumor microenvironmental features to refine prognosis by T, N risk group in patients with stage III colon cancer (NCCTG N0147) (Alliance). Lee H, Sha D, Foster NR, Shi Q, Alberts SR, Smyrk TC, Sinicrope FA. Ann Oncol. 2020 Apr;31(4):487-494. doi: 10.1016/j.annonc.2020.01.011. Epub 2020 Jan 25. PMID : 32165096 Free PMC article. Clinical Trial.

Recherche 2 : Cancer du rectum de stade II ou III dMMR :

(rectal cancer) AND (adjuvant chemotherapy) AND ((stage II) OR (stage III)) AND ((MMR) OR (deficient mismatch repair)) Filters: Clinical Trial, Humans, English, French

2 articles obtenus : élimination d'un essai clinique non basé sur le statut MMR des patients
Sélection d'1 article : pas de résultats de nature à faire évoluer les recommandations internationales.

1. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. Hutchins G, Southward K, Handley K, Magill L, Beaumont C, Stahlschmidt J, Richman S, Chambers P, Seymour M, Kerr D, Gray R, Quirke P. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1261-70. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1366. Epub 2011 Mar 7. PMID : 21383284 Clinical Trial.

Au stade métastatique

Recherche complémentaire après la publication des recommandations internationales :

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Recherche 3 : biomarqueurs pour le traitement du cancer métastatique

Search: ((Colonic Adenocarcinomas) OR (colorectal cancer) OR (Metastatic Colorectal Cancer) OR (Colorectal Carcinomas))) AND ((KRAS) OR (NRAS) OR (BRAF) OR (MMR) OR (deficient mismatch repair))) Filters : Clinical Trial, Humans, English, French, from 2020 – 2021

67 articles obtenus : articles non sélectionnés : articles sur les techniques de détection des biomarqueurs, essais cliniques de phase I, essai dont le recrutement n'est pas lié aux biomarqueurs, essais sur des cancers non colorectaux, qui analysent l'effet de la localisation de la tumeur primaire, qui n'ont pas de résultat, ou qui analysent l'effet d'une résection chirurgicale
Sélection de 32 articles : pas de résultats de nature à faire évoluer les recommandations internationales.

1 : André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia- Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators.

Pembrolizumab in Microsatellite- Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544. 2: Hong DS, Fakhri MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, Falchook GS, Price TJ, Sacher A, Denlinger CS, Bang YJ, Dy GK, Krauss JC, Kuboki Y, Kuo JC, Coveler AL, Park K, Kim TW, Barlesi F, Munster PN, Ramalingam SS, Burns TF, Meric-Bernstam F, Hensley H, Ngang J, Ngarmchamnanrith G, Kim J, Houk BE, Canon J, Lipford JR, Friberg G, Lito P, Govindan R, Li BT. KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2020 Sep 24;383(13):1207-1217. doi: 10.1056/NEJMoa1917239. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32955176; PMCID: PMC7571518.

3: Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.

4: Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, Lopez-Yurda M, Grootcholten C, Beets GL, Snaebjornsson P, Maas M, Mertz M, Veninga V, Bounova G, Broeks A, Beets-Tan RG, de Wijkerslooth TR, van Lent AU, Marsman HA, Nuijten E, Kok NF, Kuiper M, Verbeek WH, Kok M, Van Leerdam ME, Schumacher TN, Voest EE, Haanen JB. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med.* 2020 Apr;26(4):566-576. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32251400.

5: Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, Lenz HJ, Magliocco AM, Maru D, Yan Y, Lanman R, Manyam G, Hong DS, Sorokin A, Atreya CE, Diaz LA, Allegra C, Raghav KP, Wang SE, Lieu CH, McDonough SL, Philip PA, Hochster HS. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021 Feb 1;39(4):285-294. doi: 10.1200/JCO.20.01994. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33356422; PMCID: PMC8462593.

6: Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, Fenocchio E, Tosi F, Ghezzi S, Leone F, Bergamo F, Zagonel V, Ciardiello F, Ardizzoni A, Amatu A, Bencardino K, Valtorta E, Grassi E, Torri V, Bonoldi E, Sapino A, Vanzulli A, Regge D, Cappello G, Bardelli A, Trusolino L, Marsoni S, Siena S. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open.* 2020 Sep;5(5):e000911. doi: 10.1136/esmoopen-2020-000911. PMID: 32988996; PMCID: PMC7523198.

7: Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, Sharon E, Streicher H, Li S, McShane LM, Rubinstein L, Patton DR, Williams PM, Coffey B, Hamilton SR, Bahary N, Suga JM, Hatoum H, Abrams JS, Conley BA, Arteaga CL, Harris L, O'Dwyer PJ, Chen AP, Flaherty KT. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D-A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *J Clin Oncol.* 2020 Jan 20;38(3):214-222. doi: 10.1200/JCO.19.00818. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31765263; PMCID: PMC6968795.

8: Sakai D, Taniguchi H, Sugimoto N, Tamura T, Nishina T, Hara H, Esaki T, Denda T, Sakamoto T, Okuda H, Satoh T, Tsushima T, Makiyama A, Tsuda T, Hosokawa A, Kuramochi H, Tokunaga S, Moriwaki T, Yasui H, Ishida H, Tsuji A, Otsu S, Shimokawa H, Baba E, Sato M, Matsumoto S, Ozaki

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Y, Shinozaki K, Tamagawa H, Goto M, Kadowaki S, Fujii H, Koh Y, Yamazaki K, Hironaka S, Kishimoto J, Boku N, Hyodo I, Muro K. Randomised phase II study of panitumumab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin (WJOG 6510G). *Eur J Cancer*. 2020 Aug;135:11-21. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.014. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526634.

9: Masuishi T, Tsuji A, Kotaka M, Nakamura M, Kochi M, Takagane A, Shimada K, Denda T, Segawa Y, Tanioka H, Hara H, Sagawa T, Watanabe T, Takahashi T, Negoro Y, Manaka D, Fujita H, Suto T, Takeuchi M, Ichikawa W, Fujii M. Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08. *Br J Cancer*. 2020 Nov;123(10):1490-1495. doi: 10.1038/s41416-020-01042-w. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32863385; PMCID: PMC7652864.

10: Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Moehler M, Scheithauer W, Held S, Miller-Phillips L, Modest DP, Jung A, Kirchner T, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2021 Feb;124(3):587-594. doi: 10.1038/s41416-020-01140-9. Epub 2020 Nov 6. PMID: 33154570; PMCID: PMC7851157.

11: Stahler A, Stintzing S, von Einem JC, Westphalen CB, Heinrich K, Krämer N, Michl M, Modest DP, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Heintges T, Kahl C, Kullmann F, Scheithauer W, Moehler M, Kaiser F, Kirchner T, Jung A, Heinemann V. Single-nucleotide variants, tumour mutational burden and microsatellite instability in patients with metastatic colorectal cancer: Next-generation sequencing results of the FIRE-3 trial. *Eur J Cancer*. 2020 Sep;137:250-259. doi: 10.1016/j.ejca.2020.07.003. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32810748.

12: Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A, Stanton L, Radford M, Corkhill A, Griffiths GO, Falk S, Valle JW, O'Reilly D, Siriwardena AK, Hornbuckle J, Rees M, Iveson TJ, Hickish T, Garden OJ, Cunningham D, Maughan TS, Primrose JN; New EPOC investigators. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):398-411. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32014119; PMCID: PMC7052737.

13: Kim JH, Kim SY, Baek JY, Cha YJ, Ahn JB, Kim HS, Lee KW, Kim JW, Kim TY, Chang WJ, Park JO, Kim J, Kim JE, Hong YS, Kim YH, Kim TW. A Phase II Study of Avelumab Monotherapy in Patients with Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High or POLE-Mutated Metastatic or Unresectable Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat*. 2020 Oct;52(4):1135-1144. doi: 10.4143/crt.2020.218. Epub 2020 Apr 24. PMID: 32340084; PMCID: PMC7577804.

14: Johnson DB, Zhao F, Noel M, Riely GJ, Mitchell EP, Wright JJ, Chen HX, Gray RJ, Li S, McShane LM, Rubinstein LV, Patton D, Williams PM, Hamilton SR, Conley BA, Arteaga CL, Harris LN, O'Dwyer PJ, Chen AP, Flaherty KT. Trametinib Activity in Patients with Solid Tumors and Lymphomas Harboring BRAF Non-V600 Mutations or Fusions: Results from NCI-MATCH (EAY131). *Clin Cancer Res*. 2020 Apr 15;26(8):1812-1819. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3443. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31924734; PMCID: PMC7165046.

15: Hu H, Wang K, Huang M, Kang L, Wang W, Wang H, Qiu M, Lin R, Zhang H, Lan P, Wu X, Liu G, Wan Y, Liu M, Zhou Z, Huang Y, Li F, Zhang J, Cai Y, Ma T, Zhou J, Wang H, Ling J, Cai Y, Wu Z, Luo S, Ling L, Deng Y. Modified FOLFOXIRI With or Without Cetuximab as Conversion Therapy in Patients with RAS/BRAF Wild-Type Unresectable Liver Metastases Colorectal Cancer : The FOCULM Multicenter Phase II Trial. *Oncologist*. 2021 Jan;26(1):e90-e98. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0563. Epub 2020 Sep 3. PMID: 33400355; PMCID: PMC7794191.

16: Cohen R, Bennouna J, Meurisse A, Tournigand C, De La Fouchardière C, Tougeron D, Borg C, Mazard T, Chibaudel B, Garcia-Larnicol ML, Svrcek M, Vernerey D, Menu Y, André T. RECIST and iRECIST criteria for the evaluation of nivolumab plus ipilimumab in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the GERCOR NIPICOL phase II study. *J Immunother Cancer*. 2020 Nov;8(2):e001499. doi: 10.1136/jitc-2020-001499. PMID: 33148693; PMCID: PMC7640587.

17: Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, Lin Q, Wang X, Wang M, Liang F, Cui Y, Xu J. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Sep 20;38(27):3175-3184. doi: 10.1200/JCO.20.00174. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32749938.

18: Nakamoto Y, Noda M, Mikami R, Tokunaga Y, Okumoto T, Kawamura T, Fujiwara H, Doi S, Tomita N. Phase II study of S-1-based sequential combination chemotherapy including oxaliplatin plus bevacizumab and irinotecan with or without cetuximab for metastatic colorectal cancer: the SOBIC trial. *Int J Clin Oncol*. 2020 Jul;25(7):1285-1290. doi: 10.1007/s10147-020-01657-2. Epub 2020 Mar 21. PMID: 32200481.

19: Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, Smith D, Garcia-Carbonero R, Sevilla I, De La Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Diaz LA Jr, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui M, Le DT. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):665-677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33812497.

20: Kurreck A, Geissler M, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, Ettrich T, Kanzler S, Nörenberg D, Seidensticker M, Held S, Buechner-Stuedel P, Atzpodien J, Heinemann V, Stintzing S, Seufferlein T, Tannapfel A, Reinacher-Schick AC, Modest DP. Dynamics in treatment response and disease progression of metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with focus on BRAF status and primary tumor location: analysis of untreated RAS-wild-type mCRC patients receiving FOLFOXIRI either with or without panitumumab in the VOLFI trial (AIO KRK0109). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Oct;146(10):2681-2691. doi: 10.1007/s00432-020-03257-z. Epub 2020 May 24. PMID: 32449003; PMCID: PMC7467910.

21: Tsai HL, Huang CW, Lin YW, Wang JH, Wu CC, Sung YC, Chen TL, Wang HM, Tang HC, Chen JB, Ke TW, Tsai CS, Huang HY, Wang JY. Determination of the UGT1A1 polymorphism as guidance for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer treated with first-line bevacizumab and FOLFIRI (PURE FIST). *Eur J Cancer*. 2020 Oct;138:19-29. doi: 10.1016/j.ejca.2020.05.031. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32829105.

22: Wei L, Chen J, Wen J, Wu D, Ma X, Chen Z, Huang J. Efficacy of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Capecitabine-Cetuximab Combination Therapy and Its Effects on K-Ras Mutations in Advanced Colorectal Cancer. *Med Sci Monit*. 2020 Feb 16;26:e919031. doi: 10.12659/MSM.919031. PMID: 32062671; PMCID: PMC7043334.

23: Modest DP, Heinemann V, Folprecht G, Denecke T, Pratschke J, Lang H, Bemelmans M, Becker T, Rentsch M, Seehofer D, Bruns CJ, Gebauer B, Held S, Stahler A, Heinrich K, von Einem JC, Stintzing S, Neumann UP, Ricard I. Factors That Influence Conversion to Resectability and Survival After Resection of Metastases in RAS WT Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Analysis of FIRE-3- AIOKRK0306. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jul;27(7):2389-2401. doi: 10.1245/s10434-020-08219-w. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32172334; PMCID: PMC7311511.

24: Takahashi S, Sakamoto Y, Denda T, Takashima A, Komatsu Y, Nakamura M, Ohori H, Yamaguchi T, Kobayashi Y, Baba H, Kotake M, Amagai K, Kondo H, Shimada K, Sato A, Yuki S, Okita A, Ouchi K, Komine K, Watanabe M, Morita S, Ishioka C. Advanced colorectal cancer subtypes (aCRCS) help select oxaliplatin-based or irinotecan-based therapy for colorectal cancer. *Cancer Sci*. 2021 Apr;112(4):1567-1578. doi: 10.1111/cas.14841. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33548159; PMCID: PMC8019218.

25: Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, Desai J, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Elez E, Gollerkeri A, Maharry K, Christy-Bittel J, Kopetz S. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 1;39(4):273-284. doi: 10.1200/JCO.20.02088. PMID: 33503393; PMCID: PMC8078423.

26: Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, Yamaguchi K, Nishina T, Fakih M, Elez E, Rodriguez J, Ciardiello F, Komatsu Y, Esaki T, Chung K, Wainberg Z, Sartore-Bianchi A, Saxena K, Yamamoto E, Bako E, Okuda Y, Shahidi J, Grothey A, Yoshino T; DESTINY-CRC01 investigators. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):779-789. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3. Epub 2021 May 4. PMID: 33961795.

27: Unseld M, Belic J, Pierer K, Zhou Q, Moser T, Bauer R, Piringner G, Gerger A, Siebenhüner A, Speicher M, Heitzer E, Prager GW. A higher ctDNA fraction decreases survival in regorafenib-treated metastatic colorectal cancer patients. Results from the regorafenib's liquid biopsy translational biomarker phase II pilot study. *Int J Cancer.* 2021 Mar 15;148(6):1452-1461. doi: 10.1002/ijc.33303. Epub 2020 Oct 16. PMID : 32949150; PMCID: PMC7894541.

28: Kemeny NE, Chou JF, Capanu M, Chatila WK, Shi H, Sanchez-Vega F, Kingham TP, Connell LC, Jarnagin WR, D'Angelica MI. A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Hepatic Arterial Infusion and Systemic Therapy With or Without Panitumumab After Hepatic Resection of KRAS Wild-type Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2021 Aug 1;274(2):248-254. doi: 10.1097/SLA.0000000000004923. PMID: 33938493.

29: Patel MR, Falchook GS, Hamada K, Makris L, Bendell JC. A phase 2 trial of trifluridine/tipiracil plus nivolumab in patients with heavily pretreated microsatellite-stable metastatic colorectal cancer. *Cancer Med.* 2021 Feb;10(4):1183-1190. doi: 10.1002/cam4.3630. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544407; PMCID: PMC7926002.

30: Mise Y, Hasegawa K, Saiura A, Oba M, Yamamoto J, Nomura Y, Takayama T, Hashiguchi Y, Shibasaki M, Sakamoto H, Yamagata S, Aoyanagi N, Kaneko H, Koyama H, Miyagawa S, Shinozaki E, Yoshida S, Nozawa H, Kokudo N. A Multicenter Phase 2 Trial to Evaluate the Efficacy of mFOLFOX6 + Cetuximab as Induction Chemotherapy to Achieve R0 Surgical Resection for Advanced Colorectal Liver Metastases (NEXTO Trial). *Ann Surg Oncol.* 2020 Oct;27(11):4188-4195. doi: 10.1245/s10434-020-08627-y. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32514802.

31: Nishizawa Y, Haraguchi N, Kim H, Ide Y, Nakata K, Okamura S, Kudo T, Satoh T, Uemura M, Matsuda C, Mizushima T, Murata K, Doki Y, Eguchi H. Randomized phase II study of SOX+B-mab versus SOX+C-mab in patients with previously untreated recurrent advanced colorectal cancer with wild-type KRAS (MCSGO-1107 study). *BMC Cancer.* 2021 Aug 23;21(1):947. doi: 10.1186/s12885-021-08690-y. PMID: 34425776; PMCID: PMC8381542.

32: Okuno M, Hatano E, Toda R, Nishino H, Nakamura K, Ishii T, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Yazawa T, Zaima M, Kanazawa A, Terajima H, Kaihara S, Adachi Y, Inoue N, Furumoto K, Manaka D, Tokuka A, Furuyama H, Doi K, Hirose T, Horimatsu T, Hasegawa S, Matsumoto S, Sakai Y, Uemoto S. Conversion to complete resection with mFOLFOX6 with bevacizumab or cetuximab based on K-RAS status for unresectable colorectal liver metastasis (BECK study): Long-term results of survival. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020 Aug;27(8):496-509. doi : 10.1002/jhbp.747. Epub 2020 Jun 9. PMID : 32362018.

Recherche 4 : Réalisation de Biopsies liquides (non basé sur des recommandations internationales) :

(Metastatic Colorectal Cancer) AND (circulating tumor DNA) AND ((RAS) OR (BRAF)) AND ((Mutations) OR (mutation)) Filters: Clinical Trial, Journal Article, Humans, English, French, from 2017 - 2021

81 articles obtenus : articles non sélectionnés : ceux qui testent le rechallenge par anti-EGFR, ceux sur la résistance aux anti-EGFR, ceux qui ne sont pas basés sur des biopsies liquides, les reviews, ceux qui ne testent pas de mutations de RAS ou BRAF, les essais cliniques sans résultat, ceux sur le pronostic des patients

25 articles sélectionnés et ajout d'un article princeps de 2014.

1 : Bidard FC, Kiavue N, Ychou M, Cabel L, Stern MH, Madic J, Saliou A, Rampanou A, Decraene C, Bouché O, Rivoire M, Ghiringhelli F, Francois E, Guimbaud R, Mineur L, Khemissa-Akouz F, Mazard T, Moussata D, Proudhon C, Pierga JY, Stanbury T, Thézenas S, Mariani P. Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA Detection in Potentially Resectable Metastatic Colorectal Cancer: A Prospective Ancillary Study to the Unicancer Prodige-14 Trial. *Cells.* 2019 May 28;8(6):516. doi: 10.3390/cells8060516. PMID: 31142037; PMCID: PMC6627974.

2: Vidal J, Muínelo L, Dalmasas A, Jones F, Edelstein D, Iglesias M, Orrillo M, Abalo A, Rodríguez C, Brozos E, Vidal Y, Candamio S, Vázquez F, Ruiz J, Guix M, Visa L, Sikri V, Albanell J, Bellosillo B, López R, Montagut C. Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1325-1332. doi: 10.1093/annonc/mdx125. PMID: 28419195; PMCID: PMC5834035.

3: Holm M, Andersson E, Osterlund E, Ovissi A, Soveri LM, Anttonen AK, Kytölä S, Aittomäki K, Osterlund P, Ristimäki A. Detection of KRAS mutations in liquid biopsies from metastatic colorectal cancer patients using droplet digital PCR, Idylla, and next generation sequencing. *PLoS One*. 2020 Nov 25;15(11):e0239819. doi : 10.1371/journal.pone.0239819. PMID: 33237900; PMCID: PMC7688175.

4: Yu H, Han L, Yuan J, Sun Y. Circulating tumor cell free DNA from plasma and urine in the clinical management of colorectal cancer. *Cancer Biomark*. 2020;27(1):29-37. doi: 10.3233/CBM-182344. PMID: 31658042.

5: Bachet JB, Bouché O, Taieb J, Dubreuil O, Garcia ML, Meurisse A, Normand C, Gornet JM, Artru P, Louafi S, Bonnetain F, Thiot-Bidault A, Baumgaertner I, Coriat R, Tougeron D, Lecomte T, Mary F, Aparicio T, Marthey L, Taly V, Blons H, Vernerey D, Laurent-Puig P. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2018 May 1;29(5):1211-1219. doi: 10.1093/annonc/mdy061. PMID: 29438522.

6: Osumi H, Shinozaki E, Takeda Y, Wakatsuki T, Ichimura T, Saiura A, Yamaguchi K, Takahashi S, Noda T, Zembutsu H. Clinical relevance of circulating tumor DNA assessed through deep sequencing in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Med*. 2019 Jan;8(1):408-417. doi: 10.1002/cam4.1913. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575318; PMCID: PMC6346227.

7: Gupta R, Othman T, Chen C, Sandhu J, Ouyang C, Fakhri M. Guardant360 Circulating Tumor DNA Assay Is Concordant with FoundationOne Next-Generation Sequencing in Detecting Actionable Driver Mutations in Anti-EGFR Naive Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2020 Mar;25(3):235-243. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0441. Epub 2019 Nov 19. PMID: 32162812; PMCID: PMC7066697.

8: Yao J, Zang W, Ge Y, Weygant N, Yu P, Li L, Rao G, Jiang Z, Yan R, He L, Yu Y, Jin M, Cheng G, An G. RAS/BRAF Circulating Tumor DNA Mutations as a Predictor of Response to First-Line Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Mar 7;2018:4248971. doi: 10.1155/2018/4248971. PMID: 29707525; PMCID: PMC5863340.

9: Kang JK, Heo S, Kim HP, Song SH, Yun H, Han SW, Kang GH, Bang D, Kim TY. Liquid biopsy-based tumor profiling for metastatic colorectal cancer patients with ultra-deep targeted sequencing. *PLoS One*. 2020 May 7;15(5):e0232754. doi : 10.1371/journal.pone.0232754. PMID: 32379795; PMCID: PMC7205246.

10: Schmiegel W, Scott RJ, Dooley S, Lewis W, Meldrum CJ, Pockney P, Draganic B, Smith S, Hewitt C, Philimore H, Lucas A, Shi E, Namdarian K, Chan T, Acosta D, Ping-Chang S, Tannapfel A, Reinacher-Schick A, Uhl W, Teschendorf C, Wolters H, Stern J, Viebahn R, Friess H, Janssen KP, Nitsche U, Slotta-Huspenina J, Pohl M, Vangala D, Baraniskin A, Dockhorn-Dworniczak B, Hegewisch-Becker S, Ronga P, Edelstein DL, Jones FS, Hahn S, Fox SB. Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *Mol Oncol*. 2017 Feb;11(2):208-219. doi: 10.1002/1878-0261.12023. Epub 2017 Jan 20. PMID: 28106345; PMCID: PMC5527457.

11: Grasselli J, Elez E, Caratù G, Matito J, Santos C, Macarulla T, Vidal J, Garcia M, Viéitez JM, Paéz D, Falcó E, Lopez Lopez C, Aranda E, Jones F, Sikri V, Nuciforo P, Fasani R, Tabernero J, Montagut C, Azuara D, Dienstmann R, Salazar R, Vivancos A. Concordance of blood- and tumor-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1294-1301. doi: 10.1093/annonc/mdx112. PMID: 28368441; PMCID: PMC5834108.

12: Bando H, Kagawa Y, Kato T, Akagi K, Denda T, Nishina T, Komatsu Y, Oki E, Kudo T, Kumamoto H, Yamanaka T, Yoshino T. A multicentre, prospective study of plasma circulating tumour DNA test for detecting RAS mutation in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2019 May;120(10):982-986. doi: 10.1038/s41416-019-0457-y. Epub 2019 Apr 24. Erratum in: *Br J Cancer*. 2020 Apr;122(8):1271. PMID: 31015557; PMCID: PMC6734650.

13: Wang B, Wu S, Huang F, Shen M, Jiang H, Yu Y, Yu Q, Yang Y, Zhao Y, Zhou Y, Pan B, Liu T, Guo W. Analytical and clinical validation of a novel amplicon-based NGS assay for the evaluation

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

of circulating tumor DNA in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Sep 25;57(10):1501-1510. doi: 10.1515/cclm-2019-0142. PMID: 31339850.

14: Sefrioui D, Mauger F, Leclere L, Beaussire L, Di Fiore F, Deleuze JF, Sarafan-Vasseur N, Tost J. Comparison of the quantification of KRAS mutations by digital PCR and E-ice-COLD-PCR in circulating-cell-free DNA from metastatic colorectal cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2017 Feb;465:1-4. doi: 10.1016/j.cca.2016.12.004. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27940131.

15: Germetaki T, Nicholls C, Adams RA, Braun M, Rogan J, Moghadam S, Lenfert E, Lukas A, Edelstein DL, Jones FS, Saunders MP. Blood-based RAS mutation testing : concordance with tissue-based RAS testing and mutational changes on progression. *Future Oncol*. 2020 Oct;16(28):2177-2189. doi: 10.2217/fon-2020-0523. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32716216.

16: Franczak C, Witz A, Geoffroy K, Demange J, Rouyer M, Husson M, Massard V, Gavaille C, Lambert A, Gilson P, Gambier N, Scala-Bertola J, Merlin JL, Harlé A. Evaluation of KRAS, NRAS and BRAF mutations detection in plasma using an automated system for patients with metastatic colorectal cancer. *PLoS One*. 2020 Jan 15;15(1):e0227294. doi : 10.1371/journal.pone.0227294. PMID: 31940389; PMCID: PMC6961936.

17: Mardinian K, Okamura R, Kato S, Kurzrock R. Temporal and spatial effects and survival outcomes associated with concordance between tissue and blood KRAS alterations in the pan-cancer setting. *Int J Cancer*. 2020 Jan 15;146(2):566-576. doi: 10.1002/ijc.32510. Epub 2019 Jul 1. PMID: 31199507; PMCID: PMC6874714.

18: Vessies DCL, Greuter MJE, van Rooijen KL, Linders TC, Lanfermeijer M, Ramkisoensing KL, Meijer GA, Koopman M, Coupé VMH, Vink GR, Fijneman RJA, van den Broek D. Performance of four platforms for KRAS mutation detection in plasma cell-free DNA: ddPCR, Idylla, COBAS z480 and BEAMing. *Sci Rep*. 2020 May 15;10(1):8122. doi: 10.1038/s41598-020-64822-7. PMID: 32415199; PMCID: PMC7229219.

19: Galbiati S, Damin F, Burgio V, Brisci A, Soriani N, Belcastro B, Di Resta C, Gianni L, Chiari M, Ronzoni M, Ferrari M. Evaluation of three advanced methodologies, COLD-PCR, microarray and ddPCR, for identifying the mutational status by liquid biopsies in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Chim Acta*. 2019 Feb;489:136-143. doi: 10.1016/j.cca.2018.12.004. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30550935.

20: Thierry AR, El Messaoudi S, Mollevi C, Raoul JL, Guimbaud R, Pezet D, Artru P, Assenat E, Borg C, Mathonnet M, De La Fouchardière C, Bouché O, Gavaille C, Fiess C, Auzemery B, Meddeb R, Lopez-Crapez E, Sanchez C, Pastor B, Ychou M. Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment. *Ann Oncol*. 2017 Sep 1;28(9):2149-2159. doi: 10.1093/annonc/mdx330. PMID: 28911069.

21: Hosoya K, Matsusaka S, Kashiwada T, Suzuki K, Ureshino N, Sato A, Miki Y, Kitera K, Hirai M, Hatake K, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Detection of KRAS Mutations in Plasma DNA Using a fully Automated Rapid Detection System in Colorectal Cancer Patients. *Pathol Oncol Res*. 2017 Oct;23(4):737-744. doi: 10.1007/s12253-016-0175-1. Epub 2017 Jan 5. PMID : 28058585.

22 : Damin F, Galbiati S, Soriani N, Burgio V, Ronzoni M, Ferrari M, Chiari M. Analysis of KRAS, NRAS and BRAF mutational profile by combination of in-tube hybridization and universal tag-microarray in tumor tissue and plasma of colorectal cancer patients. *PLoS One*. 2018 Dec 18;13(12):e0207876. doi : 10.1371/journal.pone.0207876. PMID: 30562355; PMCID: PMC6298683.

23: Huang F, Yang Y, Chen X, Jiang H, Wang H, Shen M, Yu Y, Liu T, Pan B, Wang B, Guo W. Chemotherapy-associated clonal hematopoiesis mutations should be taken seriously in plasma cell-free DNA KRAS/NRAS/BRAF genotyping for metastatic colorectal cancer. *Clin Biochem*. 2021 Jun;92:46-53. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.03.005. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33737000.

24: Shin SJ, Chun SM, Kim TI, Kim YJ, Choi HJ, Jang SJ, Kim J. Feasibility of multiplexed gene mutation detection in plasma samples of colorectal cancer patients by mass spectrometric genotyping. *PLoS One*. 2017 May 1;12(5):e0176340. doi : 10.1371/journal.pone.0176340. PMID: 28459822; PMCID: PMC5411034.

25: Vivancos A, Aranda E, Benavides M, Élez E, Gómez-España MA, Toledano M, Alvarez M, Parrado MRC, García-Barberán V, Díaz-Rubio E. Comparison of the Clinical Sensitivity of the Idylla Platform and the OncoBEAM RAS CRC Assay for KRAS Mutation Detection in Liquid Biopsy Samples. *Sci Rep*. 2019 Jun 20;9(1):8976. doi: 10.1038/s41598-019-45616-y. PMID: 31222012; PMCID: PMC6586620.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, Mollevi C, Lopez-Crapez E, Rolet F, Gillet B, Gongora C, Dechelotte P, Robert B, Del Rio M, Lamy PJ, Bibeau F, Nouaille M, Lorient V, Jarrousse AS, Molina F, Mathonnet M, Pezet D, Ychou M. Nat Med. 2014 Apr;20(4):430-5. doi : 10.1038/nm.3511. Epub 2014 Mar 23. PMID : 24658074

En l'absence de traitement efficace autorisé (non basé sur des recommandations internationales)

Recherche 5 : **NTRK**

((Colonic Adenocarcinomas) OR (Metastatic Colorectal Cancer) OR (Colorectal Carcinomas)) AND ((NTRK) OR (Kinase Fusion)) AND (Biomarkers)) NOT (RET)), 2017-2021 en anglais et français :

44 articles obtenus : articles non sélectionnés : les review, ceux sur les techniques de détection des fusions de NTRK, sur des cancers différents du cancer colorectal, qui ne parlent pas de NTRK, articles de description épidémiologique sur un groupe ethnique.

3 articles ont été sélectionnés et un article ajouté par les experts.

1 : Pietrantonio F, Di Nicolantonio F, Schrock AB, Lee J, Tejpar S, Sartore-Bianchi A, Hechtman JF, Christiansen J, Novara L, Tebbutt N, Fucà G, Antoniotti C, Kim ST, Murphy D, Berenato R, Morano F, Sun J, Min B, Stephens PJ, Chen M, Lazzari L, Miller VA, Shoemaker R, Amatu A, Milione M, Ross JS, Siena S, Bardelli A, Ali SM, Falcone A, de Braud F, Cremolini C. ALK, ROS1, and NTRK Rearrangements in Metastatic Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2017 Dec 1;109(12). doi: 10.1093/jnci/djx089. PMID: 29370427.

2: Lasota J, Chłopek M, Lamoureaux J, Christiansen J, Kowalik A, Wasąg B, Felisiak-Gołąbek A, Agaimy A, Biernat W, Canzonieri V, Centonze G, Chmielik E, Daum O, Dubová M, Dziuba I, Goertz S, Gózdź S, Guttmejer-Nasierowska A, Haglund C, Hałoń A, Hartmann A, Inaguma S, Izycka-Świeszewska E, Kaczorowski M, Kita P, Kołos M, Kopczyński J, Michal M, Milione M, Okoń K, Pęksa R, Pyzlak M, Ristimäki A, Ryś J, Szostak B, Szpor J, Szumiło J, Teresiński L, Waloszczyk P, Wejman J, Wesołowski W, Miettinen M. Colonic Adenocarcinomas Harboring NTRK Fusion Genes: A Clinicopathologic and Molecular Genetic Study of 16 Cases and Review of the Literature. Am J Surg Pathol. 2020 Feb;44(2):162-173. doi: 10.1097/PAS.0000000000001377. PMID: 31567189; PMID: PMC8170835.

3: Cocco E, Benhamida J, Middha S, Zehir A, Mullaney K, Shia J, Yaeger R, Zhang L, Wong D, Villafania L, Nafa K, Scaltriti M, Drilon A, Saltz L, Schram AM, Stadler ZK, Hyman DM, Benayed R, Ladanyi M, Hechtman JF. Colorectal Carcinomas Containing Hypermethylated MLH1 Promoter and Wild-Type BRAF/KRAS Are Enriched for Targetable Kinase Fusions. Cancer Res. 2019 Mar 15;79(6):1047-1053. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3126. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30643016; PMID: PMC6420871.

Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathenson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raez LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi : 10.1056/NEJMoa1714448. PMID : 29466156 Free PMC article. Clinical Trial.

Recherche 6 : **POLE ou POLD1**

((Colonic Adenocarcinomas) OR (colorectal cancer) OR (Metastatic Colorectal Cancer) OR (Colorectal Carcinomas)) AND ((POLE) OR (POLD1)) méta analyse et clinical trials entre 2016-2021 en anglais et français

8 articles obtenus : articles non sélectionnés : ceux sur les formes familiales de cancers colorectaux liés à POLE ou POLD1, les essais cliniques sans résultat, ceux qui évaluent autre chose que POLE ou POLD1

1 article sélectionné et une communication orale de l'ESMO sur les premiers résultats de la cohorte Acsé nivolumab ajouté par les experts

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

1 : Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Glaire M, Briggs S, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP, Boot A, Morreau H, van Wezel T, Liefers GJ, Lothe RA, Danielsen SA, Sveen A, Nesbakken A, Zlobec I, Lugli A, Koelzer VH, Berger MD, Castellví-Bel S, Muñoz J; Epicolon consortium, de Bruyn M, Nijman HW, Novelli M, Lawson K, Oukrif D, Frangou E, Dutton P, Tejpar S, Delorenzi M, Kerr R, Kerr D, Tomlinson I, Church DN. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 Nov;1(3):207-216. doi : 10.1016/S2468-1253(16)30014-0. Epub 2016 Jul 20. PMID: 28404093

Rousseau, B, I. Bièche, E Pasmant, V Simmet, N Hamzaoui, J Masliah-Planchon, D Pouessel, et al. 2020. « High activity of Nivolumab in patients with pathogenic exonucleasic domain POLE mutated mismatch repair proficient advanced tumors : First results of the program AcSé Nivolumab POLE cohort ». ESMO, 20 septembre 2020.

Recherche 7 : HER2

((Colonic Adenocarcinomas) OR (colorectal cancer) OR (Metastatic Colorectal Cancer) OR (Colorectal Carcinomas)) AND (HER2) méta analyse et clinical trials entre 2015-2021 en anglais et français

30 articles obtenus : Articles non sélectionnés : review, essai clinique dont le traitement n'est pas centré sur l'existence d'une amplification de HER2, sur des cancers non colorectaux, étude sur les effets secondaires des antiHER2, les études rétrospectives

5 articles sélectionnés et un ajout d'article d'épidémiologie

1. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, Zagonel V, Leone F, Depetris I, Martinelli E, Troiani T, Ciardiello F, Racca P, Bertotti A, Siravegna G, Torri V, Amatu A, Ghezzi S, Marrapese G, Palmeri L, Valtorta E, Cassingena A, Lauricella C, Vanzulli A, Regge D, Veronese S, Comoglio PM, Bardelli A, Marsoni S, Siena S. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):738-746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9. Epub 2016 Apr 20. PMID: 27108243 *Clinical Trial*.

2. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway) : an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakhri M, VanderWalde A, Swanton C, Kurzrock R, Burris H, Sweeney C, Bose R, Spigel DR, Beattie MS, Blotner S, Stone A, Schulze K, Cuchelkar V, Hainsworth J. *Lancet Oncol*. 2019 Apr;20(4):518-530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857956 *Free PMC article. Clinical Trial*.

3. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. Sartore-Bianchi A, Lonardi S, Martino C, Fenocchio E, Tosi F, Ghezzi S, Leone F, Bergamo F, Zagonel V, Ciardiello F, Ardizzoni A, Amatu A, Bencardino K, Valtorta E, Grassi E, Torri V, Bonoldi E, Sapino A, Vanzulli A, Regge D, Cappello G, Bardelli A, Trusolino L, Marsoni S, Siena S. *ESMO Open*. 2020 Sep;5(5):e000911. doi : 10.1136/esmoopen-2020-000911. PMID: 32988996 *Free PMC article. Clinical Trial*.

4. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study.

Valtorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A, Penault-Llorca F, Viale G, Risio M, Rugge M, Grigioni W, Bencardino K, Lonardi S, Zagonel V, Leone F, Noe J, Ciardiello F, Pinto C, Labianca R, Mosconi S, Graiff C, Aprile G, Frau B, Garufi C, Loupakis F, Racca P, Tonini G, Lauricella C, Veronese S, Truini M, Siena S, Marsoni S, Gambacorta M. *Mod Pathol*. 2015 Nov;28(11):1481-91. doi: 10.1038/modpathol.2015.98. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26449765 *Clinical Trial*.

5. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, Yamaguchi K, Nishina T, Fakhri M, Elez E, Rodriguez J, Ciardiello F, Komatsu Y, Esaki T, Chung K, Wainberg Z, Sartore-Bianchi A, Saxena K, Yamamoto E, Bako E, Okuda Y, Shahidi J, Grothey A, Yoshino T; DESTINY-CRC01 investigators. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):779-789. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3. Epub 2021 May 4. PMID: 33961795 *Clinical Trial*.

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. Richman SD, Southward K, Chambers P, Cross D, Barrett J, Hemmings G, Taylor M, Wood H, Hutchins G, Foster JM, Oumie A, Spink KG, Brown SR, Jones M, Kerr D, Handley K, Gray R, Seymour M, Quirke P. *J Pathol.* 2016 Mar;238(4):562-70. doi: 10.1002/path.4679. Epub 2016 Jan 29. PMID : 26690310

Recherche 8 : Rechallenge EGFR

((Colonic Adenocarcinomas) OR (colorectal cancer) OR (Metastatic Colorectal Cancer) OR (Colorectal Carcinomas)) AND (rechallenge) AND ((RAS) OR (BRAF)) clinical trial : entre 2015-2021 en anglais et français :

2 articles obtenus, ajout d'un abstract ASCO 2021 et d'une revue

1 : Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, Busico A, Pietrantonio F, Danesi R, Aprile G, Tamburini E, Barone C, Masi G, Pantano F, Pucci F, Corsi DC, Pella N, Bergamo F, Rofi E, Barbara C, Falcone A, Santini D. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Mar 1;5(3):343-350. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.5080. PMID: 30476968; PMCID: PMC6439839.

2: Masuishi T, Tsuji A, Kotaka M, Nakamura M, Kochi M, Takagane A, Shimada K, Denda T, Segawa Y, Tanioka H, Hara H, Sagawa T, Watanabe T, Takahashi T, Negoro Y, Manaka D, Fujita H, Suto T, Takeuchi M, Ichikawa W, Fujii M. Phase 2 study of irinotecan plus cetuximab rechallenge as third-line treatment in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: JACCRO CC-08. *Br J Cancer.* 2020 Nov;123(10):1490-1495. doi: 10.1038/s41416-020-01042-w. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32863385; PMCID: PMC7652864.

Sartore-Bianchi, Andrea, Filippo Pietrantonio, Sara Lonardi, Benedetta Mussolin, Francesco Rua, Elisabetta Fenocchio, Alessio Amatu, et al. 2021. « Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. » *Journal of Clinical Oncology* 39 (15_suppl): 3506-3506. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3506.

Biomarker-Guided Anti-Egfr Rechallenge Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. Ciardiello D, et al.

ANNEXE 5. Liste des titulaires d'AMM et des fabricants de dispositifs médicaux (DM) en relation avec cette expertise

Titulaires d'AMM

Merck (Cetuximab)
AmgenAmgen (Panitumumab)
Pierre FabreFabre (Encorafenib)
Astrazeneca (Pembrolizumab)
BMS (Nivolumab, Ipilimumab)
Bayer (Larotrectinib)

Principaux fabricants de DM

Statut MMR tumoral : Dako-Agilent, roche-Ventana, zytomed, diagomics, BD, Leica/Novocastra/Ménarini , diagnostic biosystems, Epitomics, Biocare, calbiochem, promega, thermofisher, biocartis...
Mutations, surexpressions, NGS : biocartis, thermofisher, illumina, qiagen, biorad, sigma aldrich, id solutions, 3B BlackBio Biotech, entrogen, amoydiagnostics, cliniscience, roche diagnostics, bioron, generi biotech; amplitech, launch diagnostics, blue dna companion, stilla technologies, pentabase, precigenome...

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

PATIENTS ATTEINTS D'UN ADÉNOCARCINOME COLORECTAL

/ Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision



52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tel. +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777

Conception : INCa
ISBN : 978-2-37219-894-3
ISBN net : 978-2-37219-895-0

DEPÔT LÉGAL JUIN 2022

Pour plus d'informations
e-cancer.fr

Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France

Tél. : +33 (1) 41 10 50 00
diffusion@institutcancer.fr