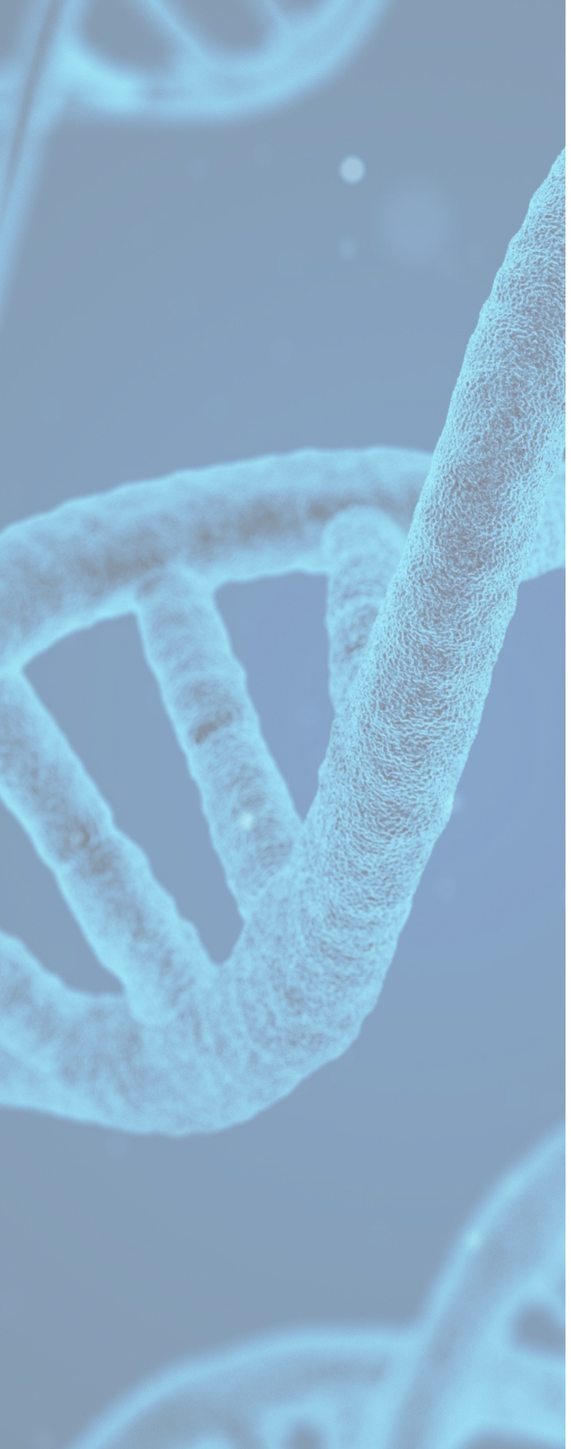


2023
22 au 24 novembre
CARREFOUR PATHOLOGIE

Caractérisation clinico-pathologique et moléculaire des carcinomes pulmonaires non à petites cellules non épidermoïdes *EGFR*-mutés de stade précoce réséqués chirurgicalement : une étude multicentrique de 125 cas

Samantha Goffinet, C. Bontoux, F. Pezzuto, S. Heeke, F. Calabrese, M. Ilié, P. Hofman, V. Hofman

Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale
Hôpital Pasteur 1 – CHU de Nice

RespirERA IHU Côte d'Azur Respiratory Health Environment & Ageing

FHU OncoAge

chu de Nice

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR | FACULTÉ DE MÉDECINE

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CNPC DE STADE PRECOCE

	N0	N1	N2	N3	M1a-b *Tout N*	M1c *Tout N*
T1a	IA-1	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1b	IA-2	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T1c	IA-3	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV-A	IV-B
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IV-A	IV-B

8ème classification TNM du cancer du poumon

Auparavant

Chirurgie

+/-

Traitements complémentaires
(RT-CT, CT adjuvante)

(Pas de recherche de mutation d'EGFR)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CNPC

ORIGINAL ARTICLE

Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC

Masahiro Tsuboi, M.D., Roy S. Herbst, M.D., Ph.D., Thomas John, M.B., B.S., Ph.D., Terufumi Kato, M.D., Margarita Majem, M.D., Ph.D., Christian Grohé, M.D., Jie Wang, M.D., Ph.D., Jonathan W. Goldman, M.D., Shun Lu, M.D., Wu-Chou Su, M.D., Filippo de Marinis, M.D., Frances A. Shepherd, M.D., et al., for the ADAURA Investigators*

CONCLUSIONS Adjuvant osimertinib provided a significant overall survival benefit among patients with completely resected, EGFR-mutated, stage IB to IIIA NSCLC. (Funded by AstraZeneca; ADAURA ClinicalTrials.gov number, NCT02511106.)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES CNPC

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

ANNALS OF ONCOLOGY driving innovation in oncology

SPECIAL ARTICLE

ESMO expert consensus statements on the management of *EGFR* mutant non-small-cell lung cancer

A. Passaro[1*], N. Leighl[2†], F. Blackhall[3,4†], S. Popat[5,6,7†], K. Kerr[8†], M. J. Ahn[9], M. E. Arcila[10], O. Arrieta[11], D. Planchard[12], F. de Marinis[1], A. M. Dingemans[13], R. Dziadziuszko[14], C. Faivre-Finn[15], J. Feldman[16], E. Felip[17], G. Curigliano[18], R. Herbst[19], P. A. Jänne[20], T. John[21], T. Mitsudomi[22], T. Mok[23], N. Normanno[24], L. Paz-Ares[25], S. Ramalingam[26], L. Sequist[27], J. Vansteenkiste[28], I. I. Wistuba[29], J. Wolf[30], Y. L. Wu[31], S. R. Yang[7], J. C. H. Yang[32], Y. Yatabe[33], G. Pentheroudakis[34] & S. Peters[35]

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

JANVIER 2023

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

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

A ce jour

Chirurgie

↓

Recherche de mutation EGFR

Si mutation EGFR ***commune*** *:*
Osimertinib (ITK 3 e G)

IMPACT DES CO-MUTATIONS ?

cancers MDPI

Article

TP53 Co-Mutation Status Association with Clinical Outcomes in Patients with *EGFR*-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer

Xiuning Le [1,*], Cliff Molife [2,*], Mark S. Leusch [2], Maria Teresa Rizzo [2], Patrick M. Peterson [2], Nicola Caria [2,†], Yongmei Chen [2], Elena Gonzalez Gugel [2] and Carla Visseren-Grul [3]

Journal of Clinical Medicine MDPI

Article

Concomitant *TP53* Mutation Confers Worse Prognosis in *EGFR*-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with TKIs

Matteo Canale [1], Elisabetta Petracci [2], Angelo Delmonte [3], Giuseppe Bronte [3], Elisa Chiadini [1], Vienna Ludovini [4], Alessandra Dubini [5], Maximilian Papi [6], Sara Baglivo [4], Nicoletta De Luigi [7], Alberto Verlicchi [3], Rita Chiari [8], Lorenza Landi [9], Giulio Metro [4], Marco Angelo Burgio [3], Lucio Crinò [3] and Paola Ulivi [1,*]

CANCER THERAPY: CLINICAL | APRIL 30 2017

Impact of *TP53* Mutations on Outcome in *EGFR*-Mutated Patients Treated with First-Line Tyrosine Kinase Inhibitors

Matteo Canale; Elisabetta Petracci; Angelo Delmonte; Elisa Chiadini; Claudio Dazzi; Maximilian Papi; Laura Capelli; Claudia Casanova; Nicoletta De Luigi; Marita Mariotti; Alessandro Gamboni; Rita Chiari; Chiara Bennati; Daniele Calistri; Vienna Ludovini; Lucio Crinò; Dino Amadori; Paola Ulivi

OBJECTIFS

OBJECTIFS PRINCIPAUX

DECRIRE	- Le paysage mutationnel par NGS ciblé
CORRÉLER AVEC	- Les données épidémiologiques, cliniques, histologiques - Le suivi

OBJECTIFS SECONDAIRES

COMPARER	- Les deux techniques de séquençage utilisées

Au sein de CNPC-NE de stade précoce opérés

PATIENTS ET TUMEURS

1200 cases of surgically resected NS-NSCLC in LPCE (Jan 2005 – Apr 2023)
including 456 cases between Jan 2020 and Apr 2023

1105 cases excluded
- No *EGFR* mutation
- No molecular data
- No consent

95 cases of early-stage resected NS-NSCLC with *EGFR* mutation and written informed consent
including 69 cases between Jan 2020 and Apr 2023

30 cases of early-stage resected *EGFR*-mutant NS-NSCLC from Padova
(Jan 2020 – Dec 2021)

125 cases with clinical, pathological, molecular and follow-up data are included

ANALYSES MOLÉCULAIRES & IMMUNOHISTOCHIMIQUES

125 CNPC-NE *EGFR*-MUTÉS

Analyses moléculaires

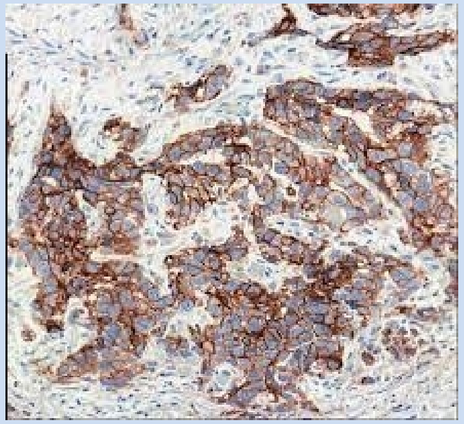
Séquençage ciblé Idylla
par amplification PCR en temps réel
Ou Séquençage ciblé Sanger
(détecte **certaines** mutations d'***EGFR***)

+

Séquençage Nouvelle Génération (NGS)
Oncomine Precision Assay genes panel ThermoFisher Scientific
(détecte les mutations d'***EGFR*** + **co mutations**)

Analyses immunohistochimiques

Ac anti-PDL1



Chi test et Fisher test

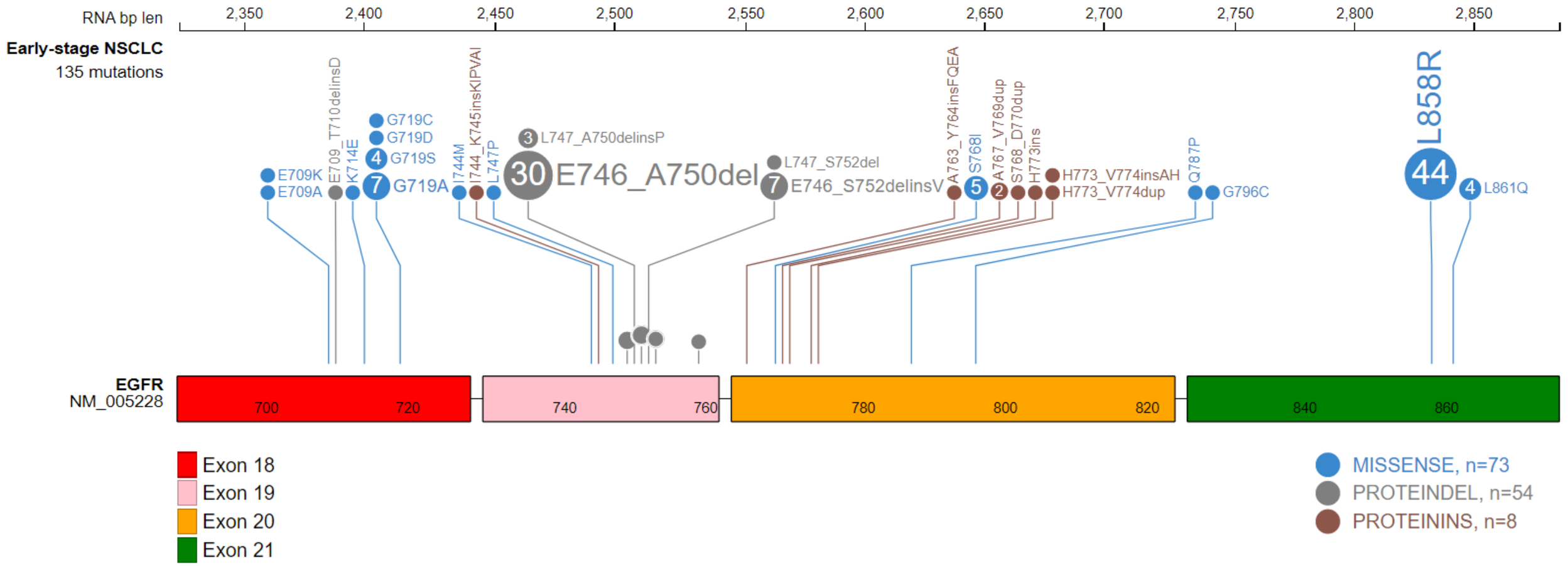
CARACTERISTIQUES CLINIQUES ET HISTOLOGIQUES

Variable (N=125 unless stated)	All patients, n (%)
CLINICS AND FOLLOW-UP	
Median follow-up, m [IQR]	14 [1-31]
Sex ratio (F/M)	2.3 (87/38)
Age at diagnosis, y	
Median [IQR]	70 [62-75]
≥60	103 (82)
Smoking status (N=114)	
Current smoker	23 (20)
Former smoker	43 (38)
Passive smoking	4 (3)
Non-smoker	44 (39)
Pack-year, median [IQR] (N=31)	25 [10.5-50]
Type of surgery	
Wedge	11 (9)
Segmentectomy	26 (21)
Lobectomy	86 (69)
Pneumonectomy	2 (1)
Stage	
IA	54 (43)
IB	29 (23)
IIA	4 (3)
IIB	23 (19)
IIIA	15 (12)
Neoadjuvent therapy administration	3 (2)
CT (n=1)	1 (100)
Adjuvant therapy administration	29 (23)
Including TKI	9 (31)
Therapy administration in R/R settings (N=22)	19 (86)
Including TKI	12 (63)

Variable (N=125 unless stated)	All patients, n (%)
HISTOLOGY	
WHO 2021 classification	
minimally invasive adenocarcinoma	2 (2)
lepidic adenocarcinoma	13 (10)
acinar adenocarcinoma	68 (55)
papillary adenocarcinoma	36 (29)
micropapillary adenocarcinoma	2 (2)
adenosquamous carcinoma	2 (2)
Presence of high-grade component (n=121)	44 (36)
WHO 2021 grade (n=121)	
G1	18 (15)
G2	81 (67)
G3	22 (18)
R1 resection status	2 (1)
Presence of necrosis (>10%)	4 (3)
TTF1 positivity	125 (100)
PDL1 expression, % (N=123)	
Mean (sd)	11 (23)
Median [IQR]	0 [0-10]
<1	73 (59)
1-49	37 (30)
≥50	13 (11)

Goffinet *et al.* en soumission

CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES



Au total: **135 mutations** d'*EGFR* dénombrées sur **125 tumeurs**

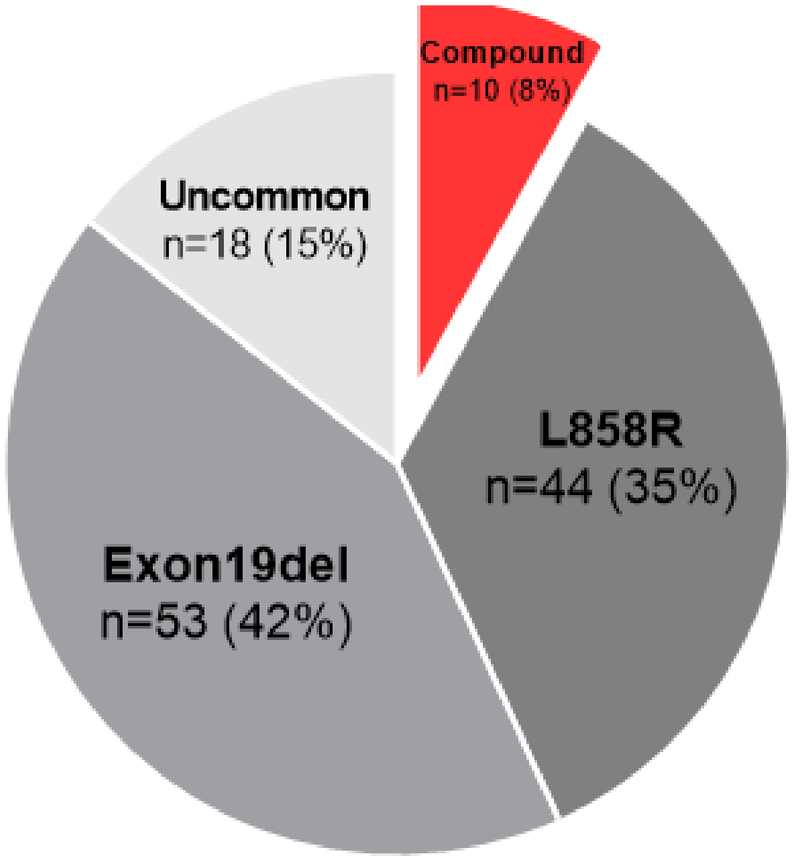
CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES- MUTATIONS *EGFR*

Sur les 125 tumeurs

Mutations complexes: **8%**

Mutations communes: **77%**

Mutations non communes : **15%**
*(Dont l'ins20 : **6%**)*



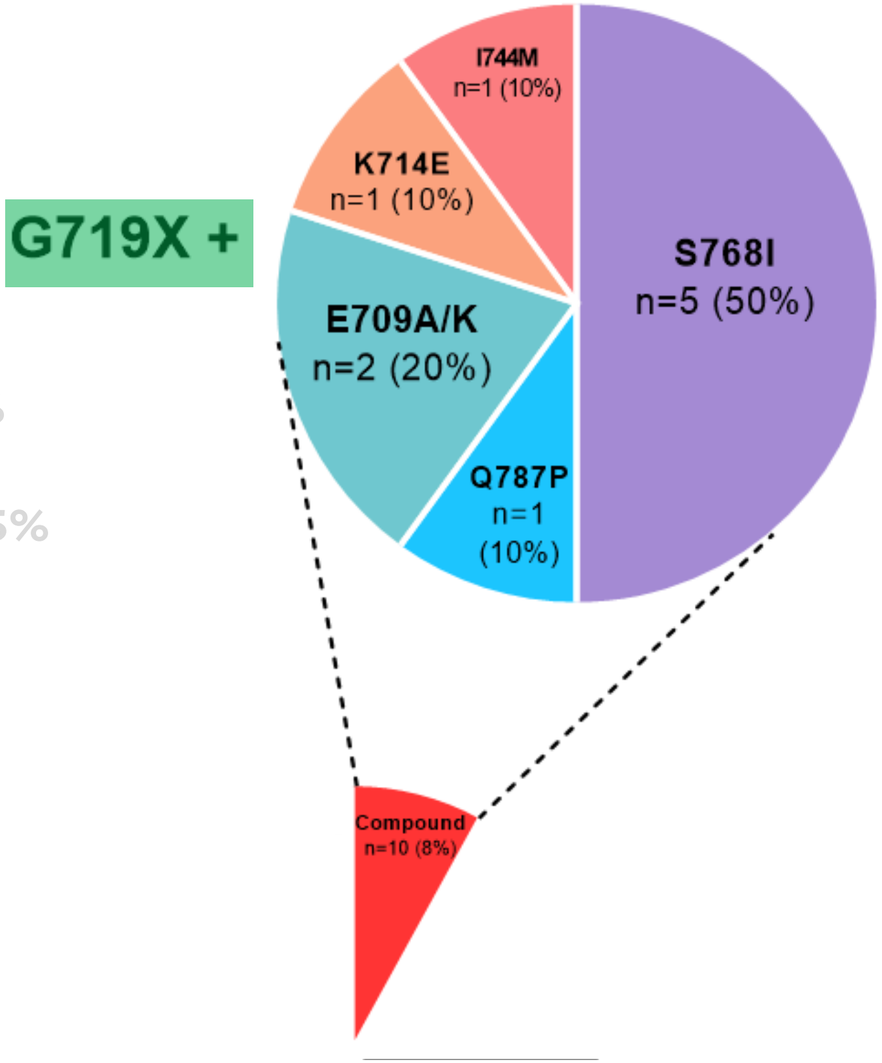
CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES

Sur les 125 tumeurs

Mutations communes: **77%**

Mutations non communes: **15%**

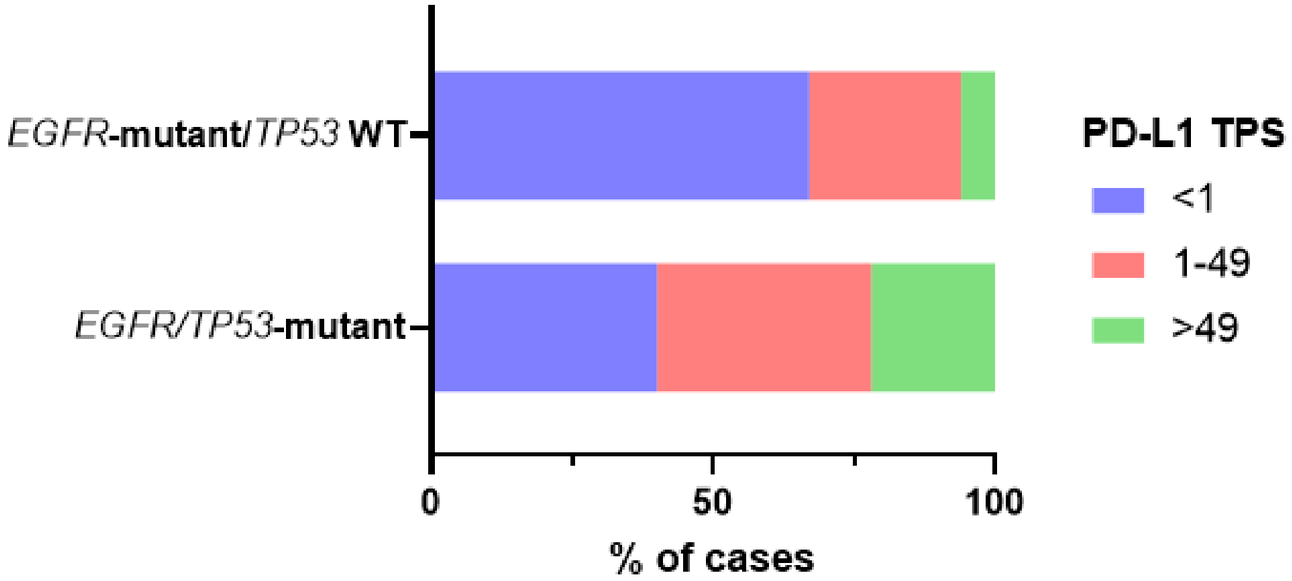
Mutations complexes: **8%**

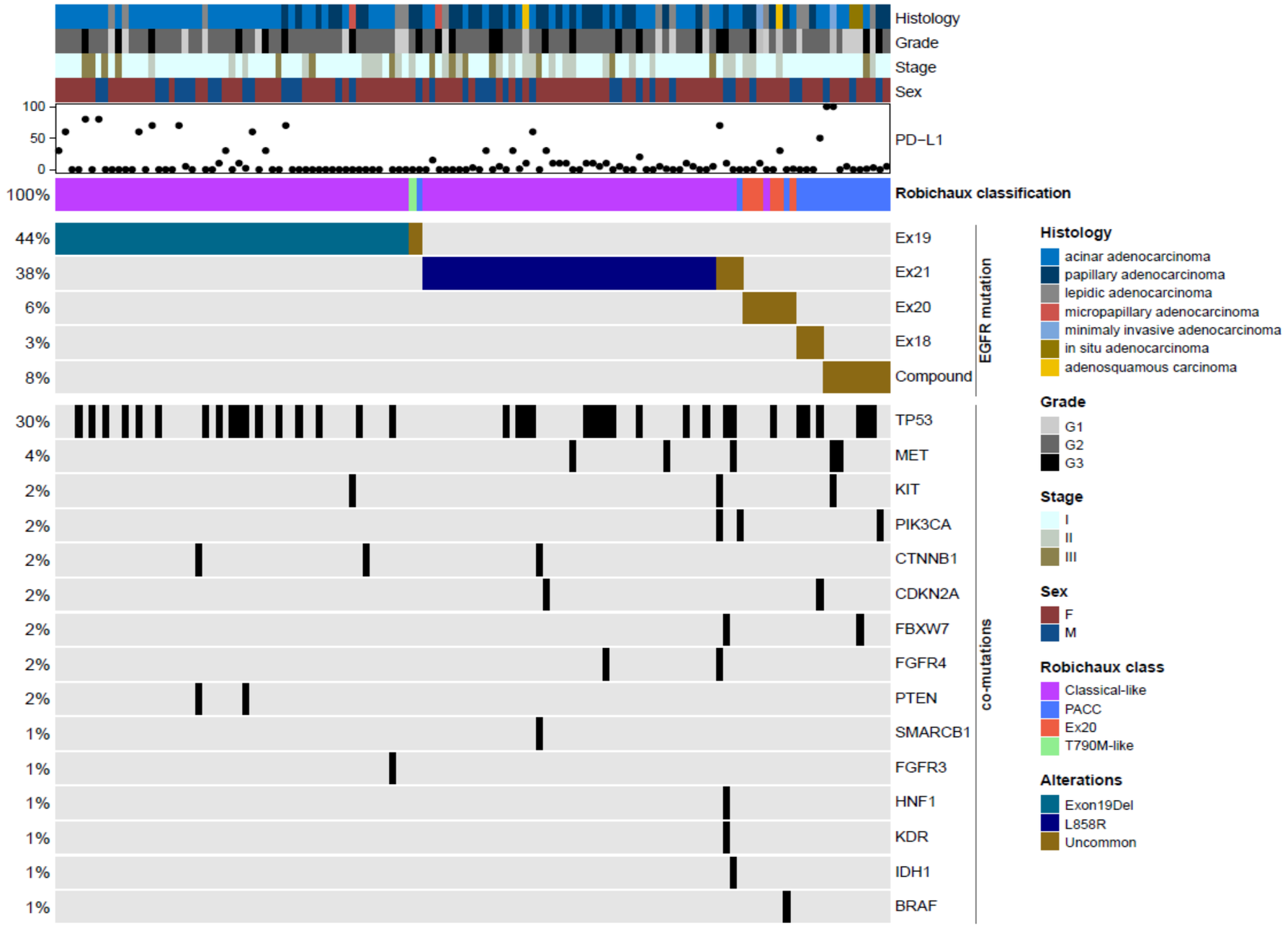


CARACTERISTIQUES MOLECULAIRES- CO MUTATIONS, PD-L1

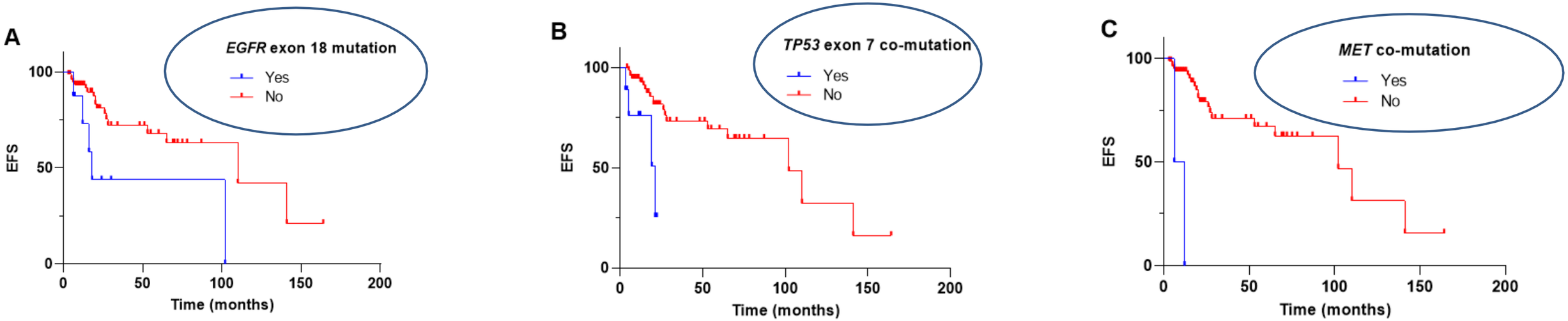
Presence of comutation	51 (41)
Presence of *TP53* comutation	38 (30)
Intron	1 (3)
Ex5	13 (34)
Ex6	5 (13)
Ex7	12 (32)
Ex8	7 (18)

Expression plus élevée de PD-L1 chez les patients EGFR/TP53-mutés
(p=0,0017)




Histology
Grade
Stage
Sex
100
50
0
PD−L1
100%
Robichaux classification
44%
Ex19
38%
Ex21
6%
Ex20
3%
Ex18
8%
Compound
EGFR mutation
30%
TP53
4%
MET
2%
KIT
2%
PIK3CA
2%
CTNNB1
2%
CDKN2A
2%
FBXW7
2%
FGFR4
2%
PTEN
1%
SMARCB1
1%
FGFR3
1%
HNF1
1%
KDR
1%
IDH1
1%
BRAF
co-mutations
Histology
acinar adenocarcinoma
papillary adenocarcinoma
lepidic adenocarcinoma
micropapillary adenocarcinoma
minimaly invasive adenocarcinoma
in situ adenocarcinoma
adenosquamous carcinoma
Grade
G1
G2
G3
Stage
I
II
III
Sex
F
M
Robichaux class
Classical-like
PACC
Ex20
T790M-like
Alterations
Exon19Del
L858R
Uncommon

CORRÉLATION AVEC LA SURVIE



CONCORDANCE ENTRE LES DEUX TECHNIQUES DE SÉQUENÇAGE

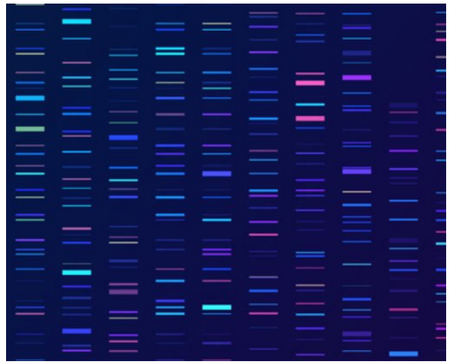
Mutations non détectées par RT-PCR : 15/135 (11%)

4/15 (27%)
Exon 18

5/15 (33%)
Exon 19

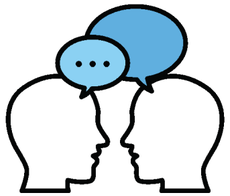
6/15 (40%)
Exon 20

Séquençage ciblé



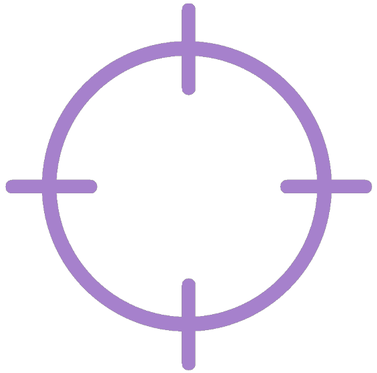
Séquençage Nouvelle Génération (*NGS*)

DISCUSSION

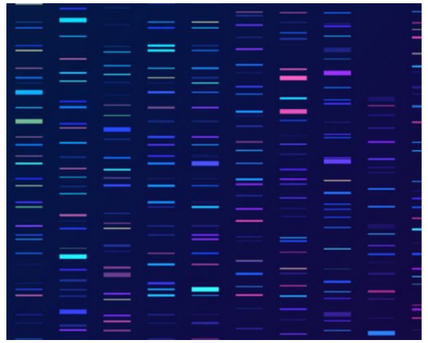


- > 40 % présentaient une co-mutation (TP53 ++)
- Co-mutations de mauvais pronostic (MET et TP53)
- Expression positive de PD-L1 plus fréquente en cas de co-mutation TP53
- La mutation de l'exon 18 d'*EGFR* est associée à un mauvais pronostic
- Stade IA prédominant: nécessite d'étudier le bénéfice des ITK dans ce groupe de patient ?

DISCUSSION



Séquençage ciblé



NGS

Importance de la détection des co-mutations (TP53 ++)

Limites de la technique par séquençage ciblé pour détecter certaines mutations rares dont les ins ex20

Apport de la détection des altérations génomiques par **NGS** de façon **reflexe** pour tous les CNPC-NE de stade précoce opéré

Large éventail mutationnel chez les patients de stade précoce
=
Pronostics différents et **sensibilité** variée aux ITK

Mutations communes : et les autres ?
Stades IB à IIIA : et les IA ?

Merci!

Par **Samantha Goffinet**

Assistante Hospitalo-Universitaire
Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale
CHU de Nice