

ÉTAT DES LIEUX DES TESTS RAS CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE EN 2014

J.-C. Sabourin ⁽¹⁾, J.-L. Merlin ⁽²⁾, A. Lièvre ⁽³⁾, M. Ducreux ⁽⁴⁾, P. Artru ⁽⁵⁾, A. Seronde ⁽⁶⁾, C. Gicquel ⁽⁶⁾, P. Laurent-Puig ⁽⁷⁾

⁽¹⁾ CHU Charles-Nicolle, Rouen, ⁽²⁾ Institut de Cancérologie de Lorraine, Nancy, ⁽³⁾ CHU Pontchaillou, Rennes, ⁽⁴⁾ Institut Gustave Roussy, Villejuif,

⁽⁵⁾ Hôpital Jean Mermoz, Lyon, ⁽⁶⁾ Merck, Lyon, ⁽⁷⁾ Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris.

Carrefour Pathologie 2015 – 3-6 novembre 2015

Introduction

Il a été démontré que la présence d'une mutation somatique au niveau des exons 2, 3 et 4 des gènes KRAS et NRAS était un facteur de résistance aux anticorps anti-EGFR.

Fin 2013, leurs AMM ont été mises à jour : désormais la recherche de ces mutations (test RAS) est devenue nécessaire avant leur prescription.

Afin d'évaluer l'impact de cette modification et les conditions de réalisation des tests en situation réelle, il a été décidé de mettre en place une étude épidémiologique française intitulée Flash-RAS. Cette étude fait suite à l'étude Flash-KRAS qui avait été menée en 2011 sur le génotypage KRAS exon 2 exclusivement.

Objectifs de l'étude

Objectif principal :

Évaluer le taux de prescription et de réalisation des tests de recherche de mutation des gènes RAS (KRAS et NRAS exons 2, 3 et 4) chez des patients avec un diagnostic récent de CCRm.

Objectifs secondaires :

- Décrire l'évolution des taux de prescription de la recherche des mutations KRAS (exons 2, 3 et 4) entre 2011 et 2014 ;
- Décrire les raisons de prescription et de non-prescription de ces tests en fonction des caractéristiques des médecins et des patients ;
- Analyser l'impact de la disponibilité du test KRAS (exons 2, 3 et 4) et NRAS (exons 2, 3 et 4) au niveau des laboratoires d'anatomopathologie, l'impact de leurs résultats, du résultat BRAF, sur le choix thérapeutique du médecin ou sa modification ;
- Décrire et analyser les caractéristiques cliniques des patients et les traitements prévus et reçus en première ligne métastatique ;
- Décrire la technique utilisée pour l'analyse, le type de mutation recherché (si disponible) et la modalité de report des résultats aux cliniciens (compte-rendu de résultat) ;
- Décrire et analyser le délai d'obtention du résultat des tests KRAS et NRAS le circuit (qui fait la demande, quand) et l'attitude thérapeutique adoptée pendant cette période.

Patients et méthode

Étude épidémiologique observationnelle, nationale, rétrospective, réalisée entre le 15 juin et le 30 septembre 2014.

Critères d'inclusion : patients avec CCRm diagnostiqué après le 1er mars 2014 et ayant commencé une 1ère ligne de traitement entre le 1er mars 2014 et le 30 juin 2014.

Résultats : Délai d'obtention du statut

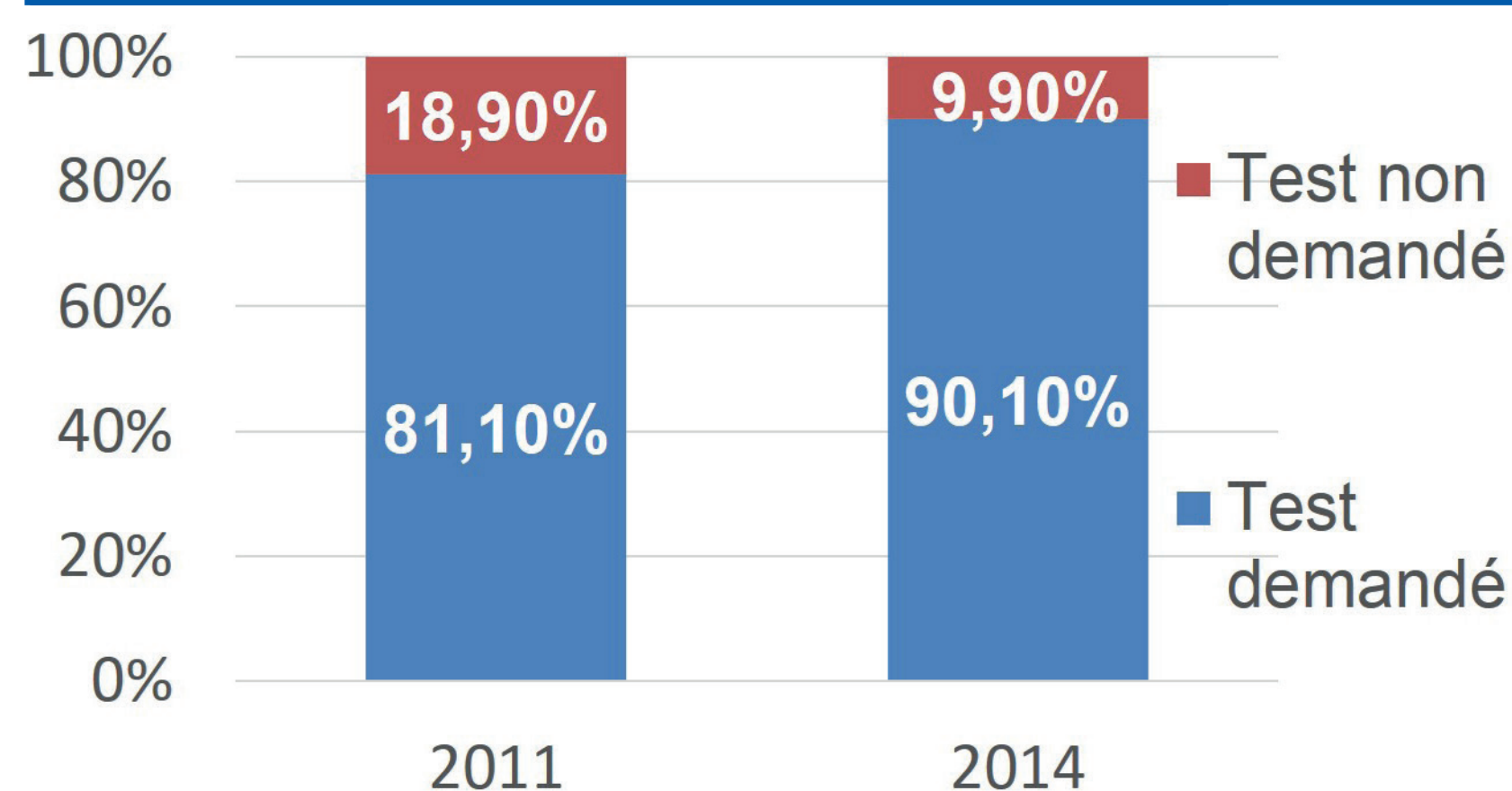
La durée médiane de l'ensemble du processus de recherche de mutation RAS, compris entre la prescription du test et la réception du compte rendu, n'a pas augmenté entre 2011 et 2014, malgré le nombre accru d'exons testés (1 exon versus 6). La diminution de l'écart-type à la moyenne entre 2011 et 2014 est le reflet d'une plus grande homogénéité des délais d'obtention du compte-rendu de génotypage.

Les nouvelles techniques d'analyse du statut RAS en cours d'évaluation permettront probablement de raccourcir davantage le délai d'obtention du génotypage.

Résultats : Caractéristiques des patients

Total	375
Sexe H / F	57.8 % / 42.2 %
Age médian (ans)	67 (31 - 92)
Métastases synchrones	270 (73.6 %)
Tumeur primitive : colon / rectum / colorectal	76.2 % / 23.2 % / 0.5 %
Matériel envoyé : Primitif / Métastase / Primitif + Métastase	83,6% / 15,2% / 1,2%
Délai diagnostic 1ères métastases – traitement de L1 (mois)	Médiane : 1.0 (0.0 ; 3.6)

Résultats : Critère principal

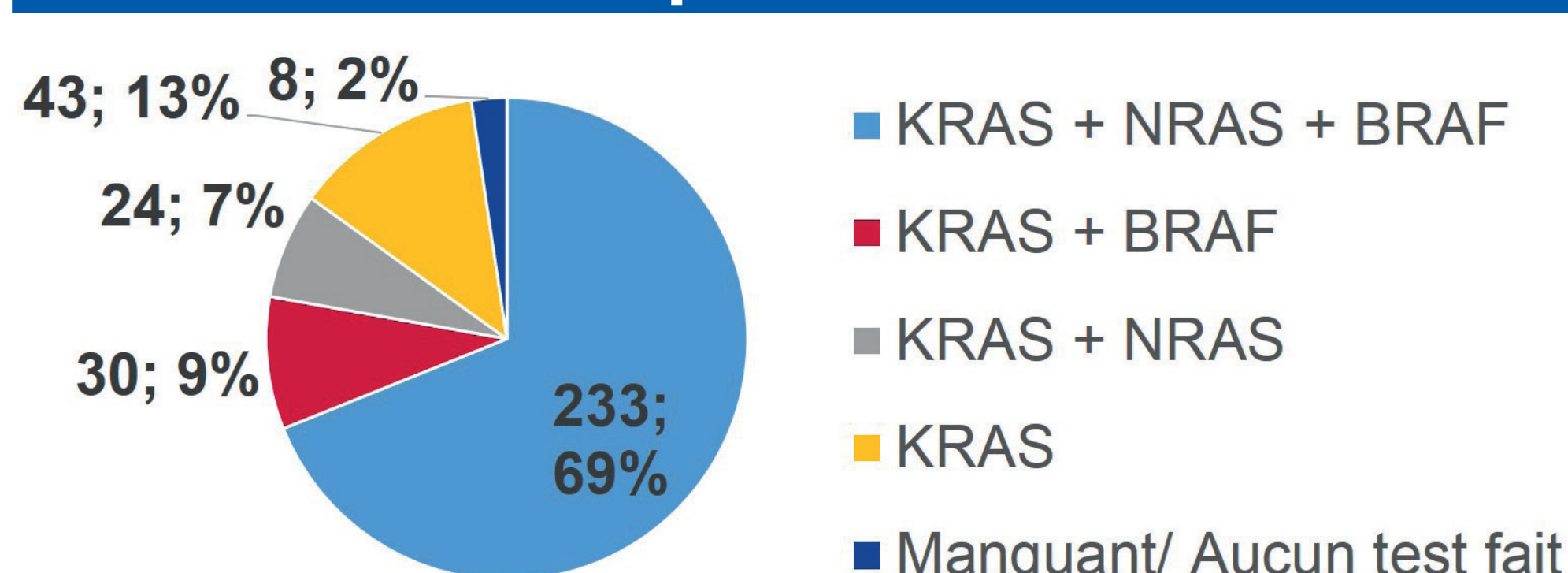


90,1 % (IC [87.1 % ; 93.2 %]) des patients (338 patients) ont bénéficié d'une demande de génotypage d'un ou des biomarqueurs du gène RAS lors de leur prise en charge pour une première ligne thérapeutique.

Résultats : Techniques utilisées

Méthode utilisée	Nb de test	%
Pyroséquençage / Séquençage / Snapshot	342	40,62 %
Non défini sur le compte rendu	161	19,12 %
HRM	102	12,11 %
Pyroséquençage / Séquençage / Snapshot + HRM	82	9,74 %
Discrimination allélique	45	5,34 %
Pyroséquençage / Séquençage / Snapshot + autres techniques	44	5,23 %
Autres techniques	40	4,75 %
Discrimination allélique + HRM	15	1,75 %

Résultats : Prescription associée de test BRAF



La mutation BRAF a été recherchée chez 77,8 % des patients pour qui au moins une demande de test KRAS a été faite.

La combinaison KRAS, NRAS, and BRAF a été testée pour la plupart des demandes (69%, n=233).

Décomposition du processus de recherche de mutation RAS; Durée de chacune des phases en jour.

Phase	N	Moy ± SD	Médiane	Q1; Q3	Min; Max	Manquants
Diagnostic des métastases	286	25,5 ± 37,6	14	4,9; 30,8	0 ; 293,3	0
Prescription du test RAS	294	5,2 ± 12,1	0	0; 5	0 ; 87	44
Réception de la demande par l'anatomopathologiste	237	6,4 ± 13,2	2	0; 7	0 ; 140	101
Expédition du matériel tumoral à la plateforme	189	4,1 ± 10	0	0; 4	0 ; 67	149
Réception du matériel tumoral	216	16 ± 16,3	12	8; 17	0 ; 137	122
Signature du compte-rendu	232	5,6 ± 24,2	0	0; 2	0 ; 364	91

Délai de prescription (Phase 1) | Temps de transmission 1 (fax, email, poste, téléphone) | Délai de désarchivage (Phase 2) | Temps de transmission 2 (fax, email, poste, téléphone) | Durée du génotypage (Phase 3) | Temps de transmission 3 (fax, email, poste, téléphone)

Conclusion

L'étude FLASH-RAS faisait suite à l'étude Flash-KRAS menée en 2011 afin d'évaluer l'évolution des pratiques après les modifications d'AMM des anti-EGFR effectuées fin 2013. En 2014, le génotypage RAS est ancré dans la pratique de prise en charge des patients ayant un diagnostic récent de CCRm. Le taux de demande de génotypage en 2014 (90,1%) est en progression par rapport à 2011 (81,1%).

Pour une large majorité des patients (75,5%), la demande de génotypage est faite au plus tard un mois après le diagnostic des premières métastases. Cependant, pour 24,5% des patients, la date de demande de génotypage, plus d'un mois après le diagnostic, semble peu compatible avec une décision de traitement éclairée en 1ère ligne.

Le délai médian de réalisation des tests est stable entre 2011 (19 jours) et 2014 (20 jours), malgré l'augmentation du nombre de tests (1 exon versus 6). Un écart-type sur la moyenne plus réduit confirme une tendance à l'homogénéisation des délais. Cela démontre la grande réactivité de chaque acteur de la prise en charge du patient CCRm dans le déploiement de ces nouveaux tests.

Les nouvelles techniques d'analyse du statut RAS en cours d'évaluation permettront probablement d'améliorer le délai d'obtention du statut RAS.

Lien d'intérêt et transparence

Cette étude a été financée par Merck. Liens d'intérêt: J.C. Sabourin (Merck and Boehringer-Ingelheim, Roche, Amgen, AstraZeneca) ; M. Ducreux (Bayer, Amgen, Merck, Sanofi, Roche, Novartis, Lilly, Pfizer) ; P. Artru (Roche, Merck, Amgen, Sanofi) ; A. Lièvre (Merck, Amgen, Roche, Sanofi) ; J.L. Merlin (Merck, Amgen, Roche, Sanofi, Bayer) ; P. Laurent-Puig (Amgen, Boehringer, Merck, Integragen)