



Apport des analyses moléculaires dans la personnalisation des traitements en Oncogériatrie

2 avril 2026

NIORT

Claire VILLALVA-GREGOIRE

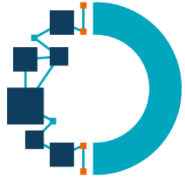
Biologiste

Laboratoire de Cancérologie Biologique
du CHU de Poitiers

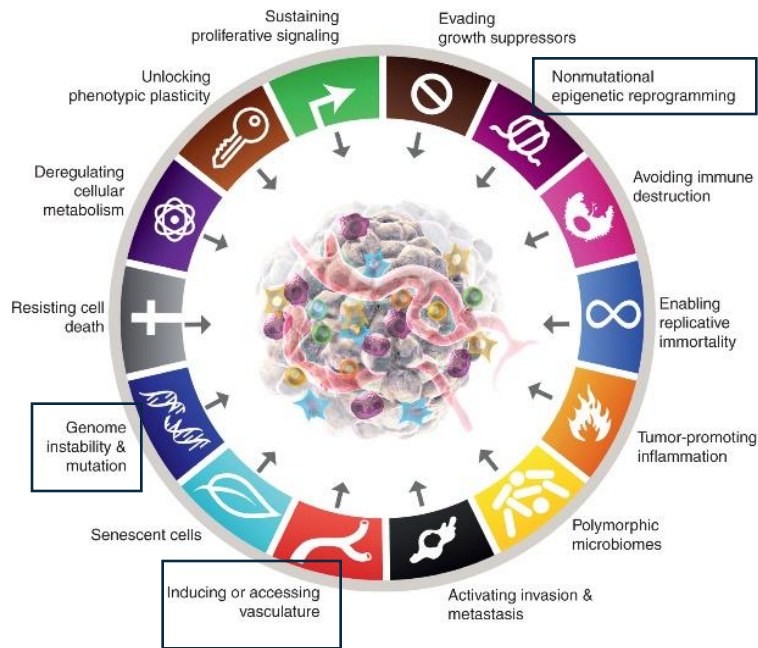


Liens d'intérêts

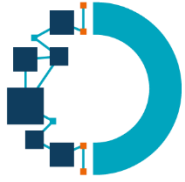
- Astra Zeneca (hospitalité)



Essor de la génomique et de la compréhension de la biologie de la tumeur



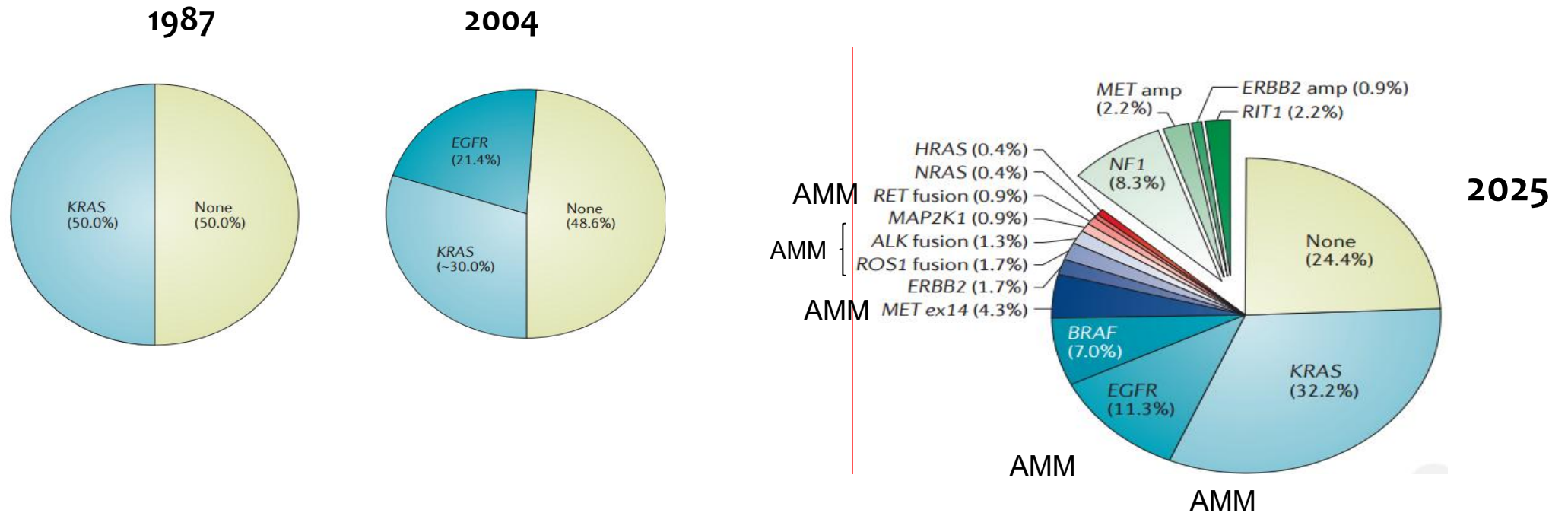
- Comprendre les mécanismes tumoraux
- Faire l'épidémiologie moléculaire des tumeurs
- Aider au **diagnostic**
- Affiner la **classification** des tumeurs
- Prendre en compte la valeur pronostique de certains marqueurs
- Identifier le « tendon d'Achille » des tumeurs (**mutations drivers**)
- **Développement des essais** guidé par la génomique
- Mise en place d'une **médecine de précision** : ciblage des altérations (fusions, mutations, méthylations, amplifications)



Nombre croissant de tests :

- patients traités par an (augmentation de la population âgée)
- lignes de traitements pour un même patient (chronicisation de la maladie)
- thérapies ciblées (52 molécules ont des AMMs conditionnées)
- nouveaux biomarqueurs ou signatures

Profilage moléculaire des tumeurs : exemple de l'adénocarcinome pulmonaire



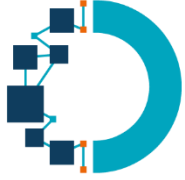
Spécificités des cancers du sujet âgé



Enjeu : adapter les traitements à la fois aux caractéristiques moléculaires du cancer et à la fragilité du patient âgé

- 60% des nouveaux cas de cancers ont plus de 65 ans
- 30% ont plus de 75 ans
- Population très hétérogène et sous représentée dans les essais cliniques
- Particularités biologiques (accumulation de mutations, instabilité génomique)
- Hétérogénéité tumorale et inter-tumorale
- Impact de l'âge sur l'efficacité et la toxicité des traitements

Thérapies ciblées moins toxiques que chimio : intérêt ++ dans la population âgée



Biomarqueurs d'intérêt thérapeutique (AMM)

- Individuellement par pyroséquençage, PCR digitale, analyse de fragments, FISH ...
- Globalement (32 gènes) par NGS « Panel INCa » (mutations) et RNASEQ (fusions)

Biomarqueurs pour essais cliniques

- Grand panel « maison » DR194 ou Foundation One (600 gènes) après discussion en RCP moléculaire
(mardi matin 1 semaine sur 2)

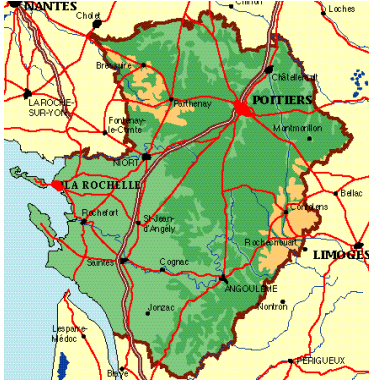
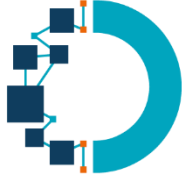
Biomarqueurs pour aide à la classification/pronostic

- Co-délétion 1p19q, gain du chr7, perte du chr10 (tumeurs cérébrales)
- Fusions de gènes (sarcomes)
- POLE, instabilité microsatellites (endomètres)

Prévalence des biomarqueurs associés à une AMM chez le sujet âgé



Altérations	Prévalence patients âgés vs jeunes
Mutations KRAS/NRAS/BRAF (CCR)	= ($\approx 40\%/10\%/10\%$)
Instabilité des microsatellites (CCR) avec méthylation de MLH1 (sporadique)	+ fréquent ($\approx 20\%$ vs 11%)
Mutations EGFR et KRAS G12C (CPNPC)	= ($\approx 10\%/13\%$)
Fusions ALK/ROS (CPNPC)	- fréquent ($\approx 1\%$ vs 3%)
Mutations MET (CPNPC)	+ fréquent ($\approx 5\%$ vs 3%)
Mutations BRAF (mélanomes)	- fréquent ($\approx 40\%$ vs 50%)
Amplification HER2 (estomac et sein)	= ($\approx 20\%$)
Mutations PIK3CA (sein)	= ($\approx 30\%$)
Mutations ESR1 (sein)	= ($\approx 25\%$)
Mutations KIT/PDGFR (GIST)	= ($\approx 95\%$)
Mutations BRCA somatiques (ovaire, prostate, sein, pancréas)	= ($\approx 20\%/7\%/5\%/5\%$)
Méthylation MGMT (tumeurs cérébrales)	= ($\approx 60\%$)
Anomalies FGFR (cholangiocarcinomes)	= ($\approx 12\%$)
Mutations NTRK (tout cancer)	- fréquent



Organisation et circuit de prélèvement

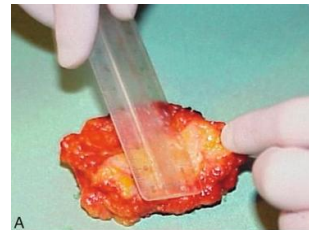


Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers/Laboratoire de Cancérologie Biologique



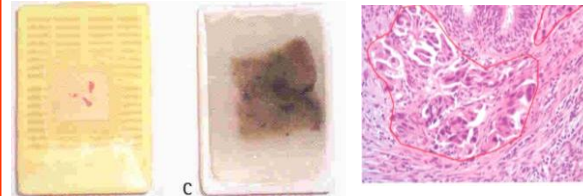
**Spécialistes Médicaux
Spécialistes Chirurgicaux**

Prélèvement



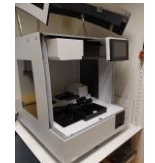
Anatomo-Pathologistes

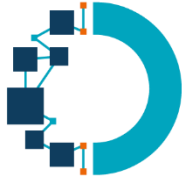
**Diagnostic histologique du cancer
+ IHC (PDL1 ...)
Procédure pré-analytique**



**Oncologistes Moléculaire
Pathologistes Moléculaire**

**Typage des tumeurs
Recherche des variations**





Les techniques



Tissu FFPE



FISH sur noyaux
« interphasique »



Analyses moléculaires
(séquençage ciblé,
séquençage haut débit NGS,
analyse de fragments,
épigénétique, CGH,
RNASEQ)



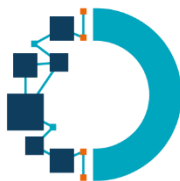
ADN circulant

Technique ciblée : PCR digitale
Non ciblée : NGS

Au diagnostic, si non biopsiable ou
prélèvement FFPE non contributif

En cas de rechute, recherche de
mutations de résistance

PRESCRIPTION



CHU
Poitiers

POLE BIOLOGIE MEDICALE
Service de Cancérologie Biologique - Unité Médicale d'Oncologie Moléculaire
Plateforme de Génétique Moléculaire des Cancers INCa (Pr Karayan-Tapon)

UBM - CHU de Poitiers
Tel: 05.49.44.31.83 - Fax : 05.49.44.40.95



<https://www.chu-poitiers.fr/specialites/biologie-medicale/base-de-donnees-des-examens-biologiques/>

CADRE RESERVE A LA PLATEFORME

Etiquette Glims

N° LABO :

IDENTIFICATION DU PATIENT

NOM : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
Prénom : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
NOM DE NAISSANCE : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
DATE DE NAISSANCE : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
SEXE : F M
COORDONNEES : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

IDENTIFICATION DU MEDECIN CLINICIEN

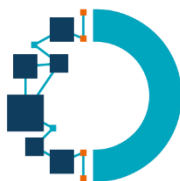
RESPONSABLE DU PATIENT

NOM : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
HOPITAL/SERVICE : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
COORDONNEES : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
SIGNATURE Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

INFORMATIONS CONCERNANT LA DEMANDE DE TEST

DATE DE PRESCRIPTION : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
MOTIF DE LA DEMANDE : Primitif connu (ou suspecté) / conclusion CR anapath :
Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.

- Diagnostique Théranostique
 Primo-détermination Recherche de mécanisme de résistance : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
 Inclusion essai clinique : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.
 Autre : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.



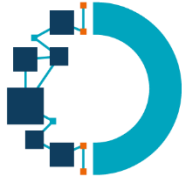
<p>CANCER COLORECTAL</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> KRAS, NRAS seuls (codons 12, 13, 61, 146, 59, 117) <input type="checkbox"/> BRAF V600E seul <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI) (+ MLH1 si instabilité) <input type="checkbox"/> Méthylation du promoteur de MLH1 <input type="checkbox"/> Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN poumon ») <input type="checkbox"/> Amplification HER2 par FISH 	<p>CANCER BRONCHOPULMONAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> EGFR seul (mutations activatrices) (exons 18 à 21) <input type="checkbox"/> BRAF V600E seul <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN poumon ») <input type="checkbox"/> Recherche de mutations dans ADN Circulant (+ joindre feuille de renseignement spécifique) <input type="checkbox"/> Amplification HER2/MET par PCR digitale
<p>TUMEUR CEREBRALE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations IDH1/2 par NGS <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Caryotype moléculaire par CGH, dont recherche de codéletion 1p/19q <input type="checkbox"/> Méthylation du promoteur de MGMT par pyroséquençage <input type="checkbox"/> Méthylome 	<p>MELANOME</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> BRAF V600E seul <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi »)
<p>THYROÏDE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN poumon ») 	<p>GIST</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi »)
<p>CANCER DE L'ENDOMETRE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») dont POLE <input type="checkbox"/> Mutations de TP53 par NGS <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI) (+ MLH1 si instabilité) 	<p>CANCER OESOGASTRIQUE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Amplification HER2 par FISH <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI) (+ MLH1 si instabilité)
<p>CANCER DE L'OVAIRE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations BRCA1/BRCA2 par NGS <input type="checkbox"/> Mutations TP53 par NGS <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI) (+ MLH1 si instabilité) <input type="checkbox"/> Score HRD/GIS 	<p>CANCER DU PANCREAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations BRCA1/BRCA2 par NGS <input type="checkbox"/> Mutations autres par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI) (+ MLH1 si instabilité)
	<p>CHOLANGIOMYOCARCINOME</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») + Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN poumon ») pour notamment étude FGFR (fusions + mutations) <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI) (+ MLH1 si instabilité)

<p>CANCER DU SEIN</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Amplification HER2 par FISH <input type="checkbox"/> Mutations BRCA1/BRCA2 par NGS <input type="checkbox"/> Mutations autres par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Signature moléculaire EndoPredict : renseigner ci-dessous : - Taille de la tumeur : <input type="checkbox"/> T1 mi <input type="checkbox"/> T1a <input type="checkbox"/> T1b <input type="checkbox"/> T1c <input type="checkbox"/> T2 - Nombre de ganglions envahis : <input type="checkbox"/> 0 (pN0) <input type="checkbox"/> 1-3 (pN1) <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> micrométastases (pN1mi) 	<p>CANCER DE LA PROSTATE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations BRCA1/BRCA2 par NGS <input type="checkbox"/> Mutations autres par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI)
<p>SARCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Amplification MDM2 par FISH <input type="checkbox"/> Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Sarcome ») 	<p>CANCER DES VOIES URINAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») + Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN poumon ») pour notamment étude FGFR (fusions + mutations) <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI)
<p>AUTRE ORGANE / AUTRE DEMANDE</p> <p>Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Mutations BRCA1/BRCA2 par NGS <input type="checkbox"/> Mutations TP53 par NGS <input type="checkbox"/> Mutations par NGS (panel « INCa élargi ») <input type="checkbox"/> Phénotype RER (MSI) (+ MLH1 si instabilité) <input type="checkbox"/> Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN poumon ») <input type="checkbox"/> Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN pan solid ») <input type="checkbox"/> Amplification HER2 par FISH <input type="checkbox"/> CGH (variations du nombre de copies de chromosomes ou fragments de chromosomes) <input type="checkbox"/> Autre : Cliquez ou appuyez ici pour entrer du texte. 	<p>CIBLES ANALYSEES</p> <p>NGS panel « INCa élargi » : AKT1, ALK, BRAF, CTNNB1, DICER1, EGFR, ERBB2/4, ESR1, FGFR2/3, FOXL2, GNA11, GNAQ, GNAS, H3F3A, HIST1H3B, HRAS, IDH1/2, KIT, KRAS, MAP2K1 (MEK1), MET, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, POLE, POLR2A, RET, ROS1, SMO +</p> <p>RNASeq Panel « Fusion ARN poumon » : ALK, BRAF, EGFR, ERBB2, FGFR1/2/3, MET, NRG1, NTRK1/2/3, NUTM1, PIK3CA, RET, ROS1</p> <p>RNASeq Panel « Fusion ARN Sarcome » : ALK, BCOR, BRAF, CAMTA1, CCNB3, CIC, CSF1, CTNNB1, EGFR, EPC1, ERBB2/4, ERG, ESR1, ETV1/4/5/6, EWSR1, FGFR1/2/3, FOS, FOSB, FOXO1, FUS, GLI1, HMG2, JAZF1, MBD1, MDM2, MEAF6, MET, MGEA5, MKL2, MYO10, NCOA1/2/3, NR4A3, NTRK1/2/3, NUTM1, PAX3, PDGFB, PDGFRA, PHF1, PLAG1, PRKCA/B/D, RAF1, RET, ROS1, SS18, STAT6, TAF15, TCF12, TFE3, TFG, USP6, VGLL2, YAP1, YWHAE.</p> <p>RNASeq Panel « Fusion ARN Pan Solid » : ALK, ACVR2A, AKT1/2/3, AR, ARHGAP26B, AXL, BCOR, BRAF, BRD3/4, CAMTA1, CCNB3, CCND1, CD274, CIC, CRTCL1, CSF1, CSF1R, DNAJB1, EGF, EGFR, EPC1, ERBB2/4, ERG, ESR1, ESRRA, ETV1/4/5/6, EWSR1, FGR, JAZF1, KIT, MAML2, MAP2K1, MAST1/2, MBD1, MDM2, MEAF6, MET, MGEA5, MKL2, MN1, MSMB, MUSK, MYB, MYBL1, MYC, NCOA1/2/3, NFATC2, NFE2L2, NFIB, NOTCH1/2, NR4A3, NRG1, NTRK1/2/3, NUMBL, NUTM1, PAX3/8, PDGFB, PDGF, PDGFRA/B, PHF1, PHK3, PIK3CA, PKN1, PLAG1, PPARC, PRDM10, PRKCA/B/D1/D2/D3, RAD51B, RAF1, RELA, RET, ROS1, RSP02/3, SS18, SS18L1, STAT6, TAF15, TCF12, TERT, TFE3, TFEB, TFG, THADA, TMPRSS2, USP6, VGLL2, WWTR1, YAP1, YWHAE.</p>



Exemples de Biomarqueurs d'intérêt thérapeutique

Instabilité des microsatellites (phénotype RER)



- Recommandé dans tous les CCR métastatiques pour accès à l'immunothérapie
- Incidence des CCR MSI sporadiques Avant 75 ans : 11% Après 75 ans : 20% (par méthylation du promoteur du gène MLH1)

Gène par Gène (NABM Ok pour KRAS/NRAS/BRAF)

KRAS, NRAS : 1475 B (369 €)

BRAF : 813 B (203 €)

+ MSI hors nomenclature

500 LAHN (162 €)

NGS panel « INCa » : KRAS, NRAS, BRAF, POLE et MSI

LAHN 452	Forfait séquençage haut débit (NGS)	882,9€
----------	-------------------------------------	--------

Summary of recommendations

For biomarker testing, fixation with 10% neutral buffered formalin (4% formaldehyde) for no less than 6 hours and no more than 48 hours is recommended

The primary pathologist should review all available tumour specimens and enrich samples by macro-dissection to maximise tumour cell content (>20%) before DNA extraction

Testing for **MMR status** [ESCAT: I-A, if detection by NGS] and **KRAS, NRAS** exon 2, 3 and 4 and **BRAF mutations** [ESCAT: I-A] is recommended in all patients at the time of metastatic colorectal cancer diagnosis

RAS testing is mandatory before treatment with anti-EGFR monoclonal antibodies and can be carried out on either the primary tumour or other metastatic sites

BRAF V600E mutations [ESCAT: I-A] status should be assessed simultaneously with the evaluation of RAS, for prognostic assessment and for the option of treatment with targeted therapy

DMMR/MSI-H [ESCAT: I-A, if detection by NGS] testing in metastatic colorectal cancer:

- Can assist in genetic counselling for Lynch syndrome
- Is recommended as the initial molecular work-up in metastatic disease for its predictive value for the use of immune checkpoint inhibitors

Identification of HER2 overexpression (by IHC) and/or **HER2 amplification** [ESCAT: II-B] is recommended in patients with RAS-wt to detect those who may benefit from targeted therapy

When multigene tumour NGS is available and applicable, testing is advised for:

- KRAS G12C** [ESCAT: I-A]
- POLE mutations** [ESCAT: II-B]
- Genomic aberrations for which targeted therapeutics are approved in tumour-agnostic indications [**NTRK fusions, RET fusions, TMB-H**; ESCAT: I-C]

Testing of other biomarkers including **ALK and ROS1 gene fusions** [ESCAT: III-A], mutations of **PIK3CA** and HER2-activating mutations is not recommended outside clinical trials

Nomenclatures Ameli.fr V.180301

Table Nationale de codage de Biologie

Fiche

Code acte : 4612

Désignation : TEST DE DÉTECTION DES MUTATIONS DU GÈNE BRAF POUR THÉRAPIE CIBLÉE

Test de détection des mutations du gène BRAF dans les mélanomes, les cancers colorectaux et les cancers bronchiques non à petites cellules pour thérapie ciblée [Test compagnon] Le statut mutationnel du gène BRAF (codon V600) doit être déterminé, dans les indications des thérapies ciblées remboursées au titre de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale et préalablement définies par la Haute Autorité de santé. Environnement : conformément aux

Nomenclatures Ameli.fr V.180301

Table Nationale de codage de Biologie

Fiche

Code acte : 4511

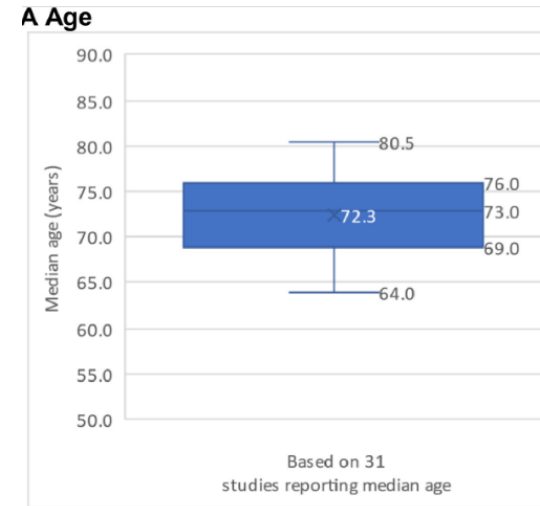
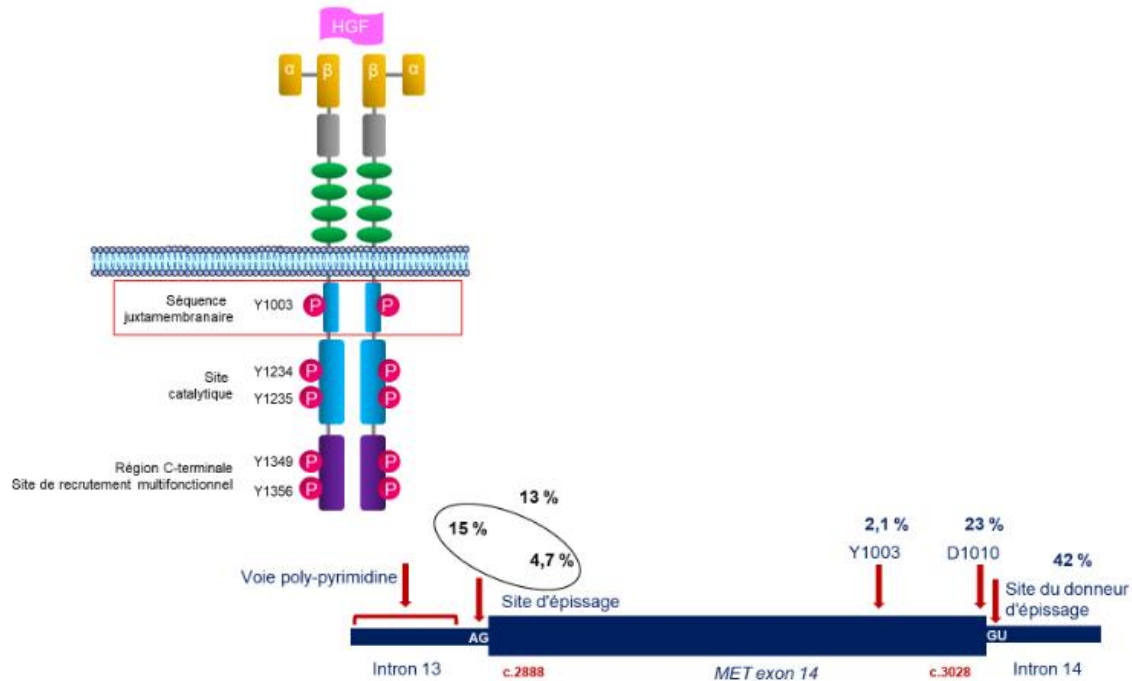
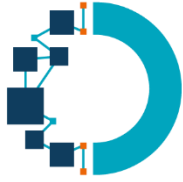
Désignation : TEST DE DÉTECTION DES MUTATIONS DES GÈNES KRAS ET NRAS POUR THÉRAPIE CIBLÉE

Test de détection des mutations des gènes KRAS et NRAS dans les cancers colorectaux pour thérapie ciblée [Test compagnon] Le statut mutationnel des gènes KRAS et NRAS (exons 2 à 4) doit être déterminé, dans les indications des thérapies ciblées remboursées au titre de l'article L.162-17 du code de la sécurité sociale et préalablement définies par la Haute Autorité de santé. Environnement : conformément aux conditions de réalisation listées par la Haute Autorité de santé dans son rapport d'évaluation des technologies de santé du 9 septembre 2021. Répartition : seuls les tests identifiés le biomarqueur élargi dans l'indication de prise en

CANCER COLORECTAL

- KRAS, NRAS seuls (codons 12, 13, 61, 146, 59, 117)
- BRAF V600E seul
- Mutations par NGS (panel « INCa élargi »)
- Phénotype RER (MSI) (+ MLH1 si instabilité)
- Méthylation du promoteur de MLH1
- Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN poumon »)
- Amplification HER2 par FISH

Mutations dans le site d'épissage de l'exon 14 de MET dans le CPNPC

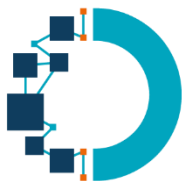


NGS panel INCa
Inhibiteurs spécifiques en 2^{ème} ligne :
Capmatinib, Tepotinib

- CANCER BRONCHOPULMONAIRE**
- EGFR seul (mutations activatrices) (exons 18 à 21)
 - BRAF V600E seul
 - Mutations par NGS (panel « INCa élargi »)
 - Fusions de gènes sur ARN par RNASeq (panel « Fusion ARN poumon »)
 - Recherche de mutations dans ADN Circulant (+ [joindre feuille de renseignement spécifique](#))
 - Amplification HER2/MET par PCR digitale

L'exon 14 code pour le domaine juxta-membranaire : site de régulation négative

**Migration, différenciation, prolifération, survie :
transition épithélio-mésenchymateuse (EMT)**

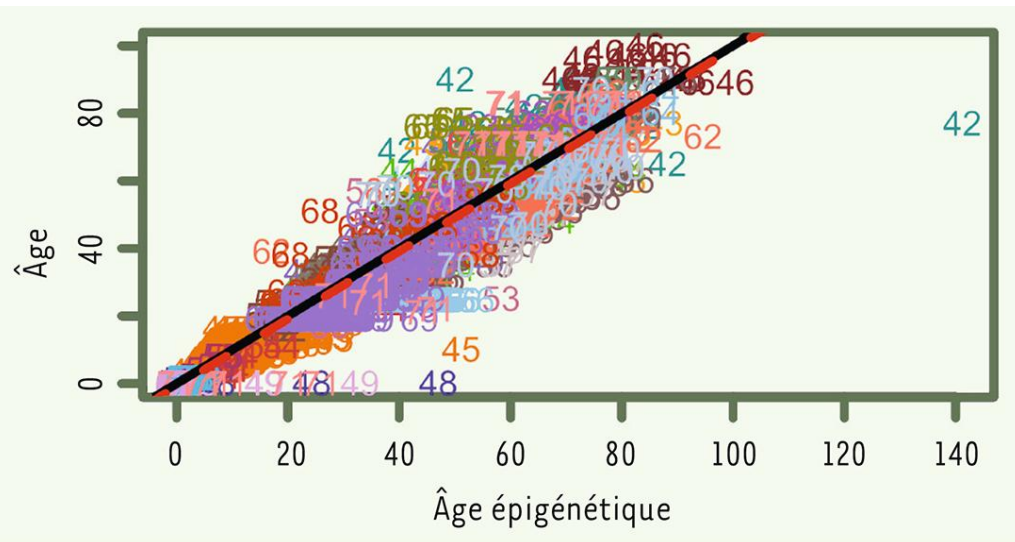


Méthylation du promoteur du gène MGMT dans les tumeurs cérébrales

Facteur de bon pronostic

Facteur prédictif de réponse aux agents alkylants (Temozolomide)

Promoteur du gène MGMT méthylé → moins d'expression de la protéine → meilleure efficacité des agents alkylants



Corrélation existant entre l'âge chronologique (en ordonnée) et l'âge épigénétique ADNm (en abscisse), déterminée d'après la méthylation des paires CpG. Coefficient de régression : 0,96. Les différentes couleurs correspondent à des échantillons de tissus ou de cellules différents (figure adaptée de [2]).

Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol* 2013.

	MGMT méthylé		MGMT non méthylé	
Traitement	RDX seule	RDX + TMZ	RDX seule	RDX + TMZ
OS	7,7 mois	13,5 mois	7,9 mois	10 mois

Perry et al, NEJM, 2017

Sujets âgés : RDX seule ? Association chimio + RDX ?

Oui si MGMT méthylé

À discuter selon IK si MGMT non méthylé



Limites

- Enjeux éthiques (consentement, sur diagnostic)
- Manque de données spécifiques aux patients âgés
- Peu de données sur pharmacologie des thérapies ciblées mais possibilité de doser (labo de pharmaco) : adaptation de posologie ?

(Littérature : adaptations requises pour Afatinib (Mizugaki et al), Dabrafenib (Balakirouche et al, Crombag et al), Erlotinib (Bigot et al), Gefitinib (Nio et al), Imatinib (Bleckman et al))



Synthèse

- Intérêt de rechercher les altérations moléculaires ++
- Efficacités comparables des thérapies ciblées
- Toxicités rarement plus marquées

