



1<sup>er</sup>  
**COLLOQUE**  
**onco**  
NOUVELLE-AQUITAINE



**INNOVATIONS**  
**EN CANCÉROLOGIE**  
Parcours et organisations



**Bordeaux**

12 déc. 2024

# ACCES AUX INNOVATIONS MOLÉCULAIRES ET PLACE DES RCP MOLÉCULAIRES

**4 Plateformes de Génétique Moléculaire des Cancers (PGMC) de Nouvelle-Aquitaine**

CHU de Bordeaux: Pr J.P. Merlio et Dr A. Bidet  
CRLCC Institut Bergonié: Dr I. Soubeyran

CHU de Limoges : Pr K. Durand et Dr N. Gachard  
CHU de Poitiers: Pr L. Karayan-Tapon Dr A. Raimbault

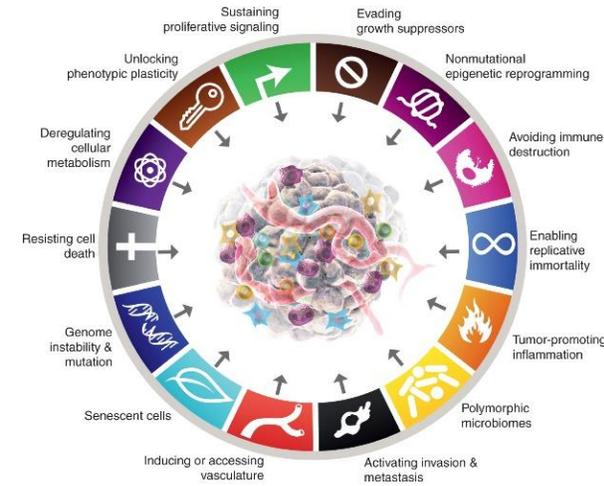




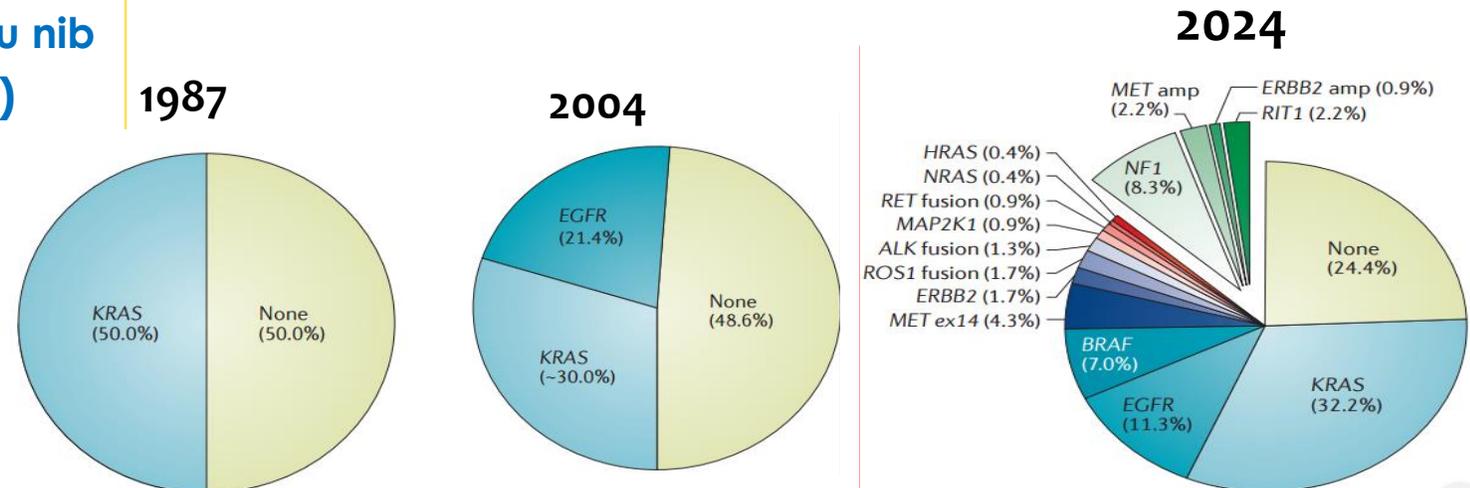
# Plateforme hospitalière de **G**énétique **M**oléculaire des **C**ancers

## Analyses génétiques somatiques (≠oncogénétique constitutionnelle)

- Comprendre l'oncogenèse liée à des mutations drivers acquises par la tumeur (addiction ou résistance)
- Aider au **diagnostic** et **classification** des cancers (type et sous-type) complétant les analyses morphologiques et phénotypiques
- Mise en place d'une **médecine de précision liée aux caractères génomiques de la tumeur**:
  - Ciblage thérapeutique direct: mab ou nib
  - Instabilité génétique (MSI ou HRD)
  - Sensibilité aux drogues et immunothérapies



## Profilage moléculaire des adénocarcinomes pulmonaires



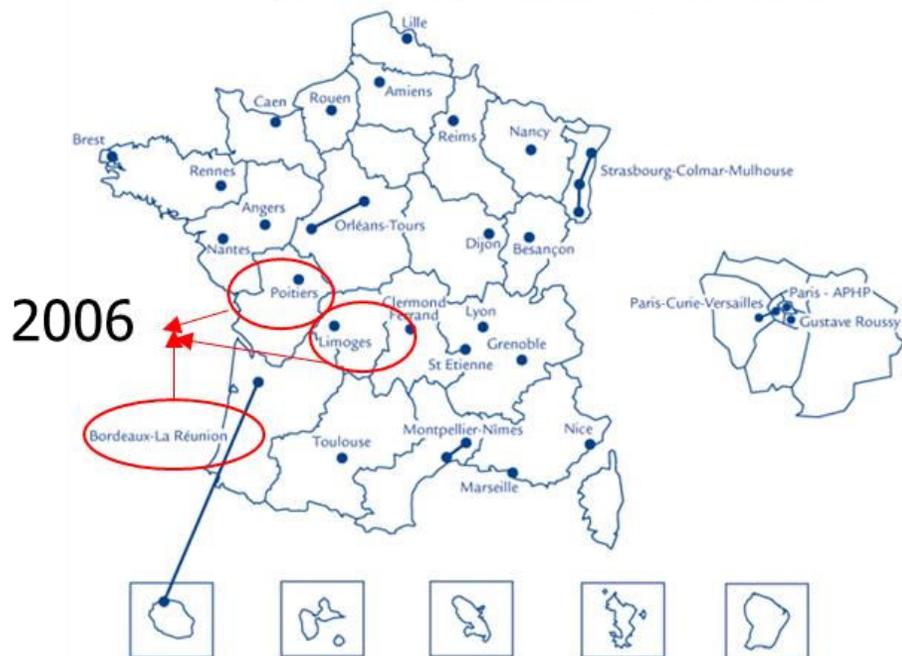


# Plateformes hospitalières de **G**énétique **M**oléculaire des **C**ancers (solides et hémopathies)



## Organisation nationale pour une couverture régionale

Les 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers



ONCONA: CHU Bx, CLCC IB, CHU Limoges, CHU Poitiers

Financement INCa-DGOS des PGMC / activité n-1  
AO spécifiques pour:  
Implémentation du NGS à partir de 2013  
Implémentation du RNAseq à partir de 2020

Circulaire DGOS 2018 sur actes HN  
- Facturation 100% interétablissement (préleveur)  
- Déclaration pour activité interne (50%)



STRATÉGIE DÉCENNALE DE LUTTE CONTRE LES CANCERS 2021-2030  
FEUILLE DE ROUTE 2021-2025  
DES PROGRÈS POUR TOUS, DE L'ESPOIR POUR DEMAIN

### Mesure 21

Garantir un accès égal aux traitements et aux innovations.

**action 21.2** : Développer les plateformes de génétique moléculaire des cancers et l'accès aux tests moléculaires.

### OBJECTIF 6 : CONFORTER L'AVANCE DE LA FRANCE DANS LA MÉDECINE PERSONNALISÉE

PERMETTRE UN ACCÈS LARGE AU DIAGNOSTIC INDIVIDUALISÉ

VALIDER ET DÉPLOYER LES NOUVELLES TECHNIQUES D'ANALYSE DES TUMEURS



2024:  
- Cotation CCAM puis NABM des analyses ciblées et test HRD ovaire  
- Décote de 20% des actes RIHN (NGS) à partir de 2025



# La médecine personnalisée des cancers en 2024 c'est...

## Les patients atteints de cancers

- Augmentation du nombre avec l'âge
- Augmentation de leur survie grâce à l'efficacité des traitements mais augmentation des événements (récidive, métastases...) à analyser
- Organisation du parcours de soin etc
- Système commun de partage en imagerie
- eNOVAPATH pour lames virtuelles

## Augmentation croissante du nombre de tests

- Pas d'organisation régionale du parcours des prélèvements et du partage de données moléculaires
- Thérapies ciblées (>52 molécules ont des AMMs conditionnées)
- Evolution des recommandations
- Nouveaux biomarqueurs ou signatures
- Suivi de maladie résiduelle habituel en hématologie / en développement pour les tumeurs solides ADN tc

**Le parcours du patient n'est pas superposable au parcours de son/ses prélèvements dont l'analyse dépend de compétences multidisciplinaires**

**Nécessité de combiner les expertises biopathologiques autour du prélèvement pour égalité des chances entre**

- Patients des centres experts des CHU et CRLCC
- Patients de la Région Nouvelle Aquitaine
- Objectif du projet EU4Health...

**Contraintes réglementaires sur possibilité de découvrir des anomalies génétiques constitutionnelles incidentes: nécessité de tracer l'information/non opposition**



# Un travail d'équipe multi-disciplinaire autour du prélèvement

## Tumeurs solides

### Prélèvement initial unique

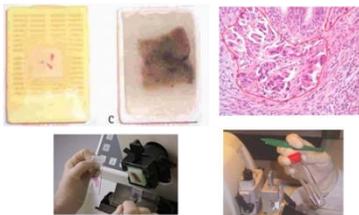


Prélèvement



Anatomo-Pathologistes

Diagnostic histologique du cancer  
Procédure pré-analytique



Oncologistes Moléculaire  
Pathologistes Moléculaire

Typage des tumeurs  
Recherche des variations



## Onco-hématologie

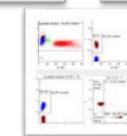
### Prélèvement initial pouvant être réitéré

Prélèvements :  
Sang moelle tissu



Échantillons pour  
génétique  
somatique

Etude hématologique pluridisciplinaire  
Cytologie, Cytométrie, Cytogénétique



Diagnostic de l'hémopathie  
Evaluation de son stade

Validation de l'échantillon de  
Génétique somatique

Génétique somatique

Choix des techniques à réaliser

- Transcrits de fusion
- Surexpression
- Gains ou pertes
- Mutations

Objectifs de la génétique

- Diagnostic final
- Etude pronostique
- Etude théranostique
- Etude de résistance thérapeutique
- Etude de maladie résiduelle



- Organisation du circuit interétablissement
  - Réduire les délais de transmission du matériel, d'analyse et de retour des résultats (SGL puis serveur patient)
  - Système de prescription connecté (Netsig installé à IB et en cours au CHU Bx...)
- Rationalisation du type d'analyses par rapport au matériel disponible (extraction ADN, ARN et % CT) et indication



# INTERET des RCP moléculaires dans la prise en charge

Premières lignes de  
traitements  
( $\approx$  1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> lignes)

**Thérapies standards  
(AMM)**

**Maximiser les bénéfices des  
analyses moléculaires  
tumoraux**

- Lignes de traitements ultérieures
- Impasse/échappement thérapeutique

**Hors AMM**

- Accès précoces
- Accès compassionnels
- Essais cliniques

**Screening large**



TruSight Onco  
Assay illumina

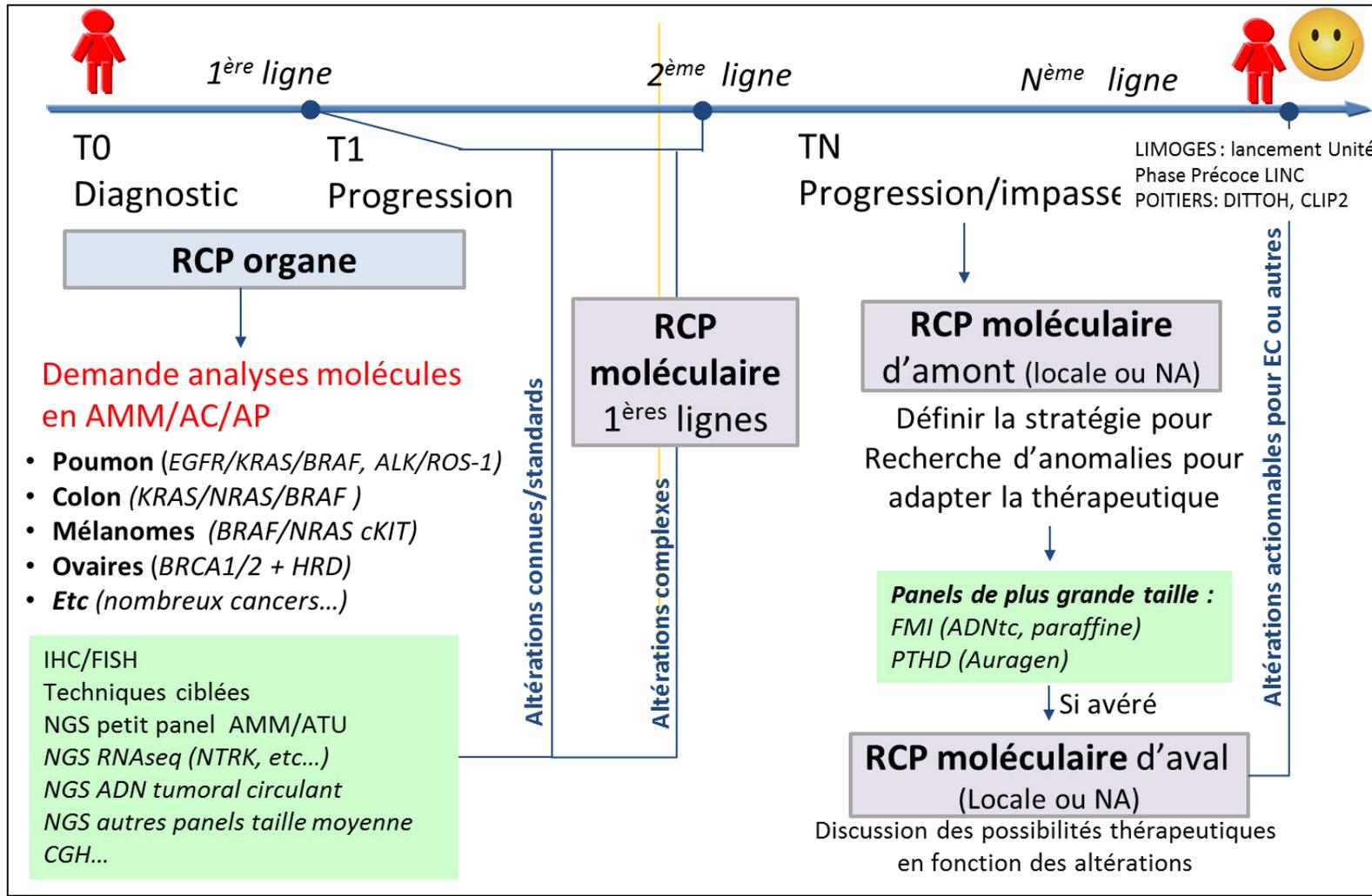
Ion AmpliSeq™ Comprehensive Cancer Panel

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC



# Intégration de la RCP moléculaire au parcours de soin: exemple CHU de Limoges et Poitiers...

## Tumeurs solides





# RCP moléculaire au CHU Bordeaux

- RCP moléculaire de recours adulte et adulte jeune mi-2021
- Tumeurs Solides et Lymphomes
- Labellisée France Médecine Génomique

- Faciliter l'accès à des tests couteux et innovants
- Gérer la prescription / disponibilité du prélèvement
- Faciliter interprétation de données complexes

## Inscription 3C

- 2 fois par mois (2<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> jeudi)
- Coordination: Dr L. Digue – Dr C. Domblides – Pr JP Merlio
- Dr J. Tinat (oncogénéticienne), Dr C. Caumont, Dr D. Cappellen, Pathologistes , Pharmaciens hospitaliers

## RCP moléculaire d'amont

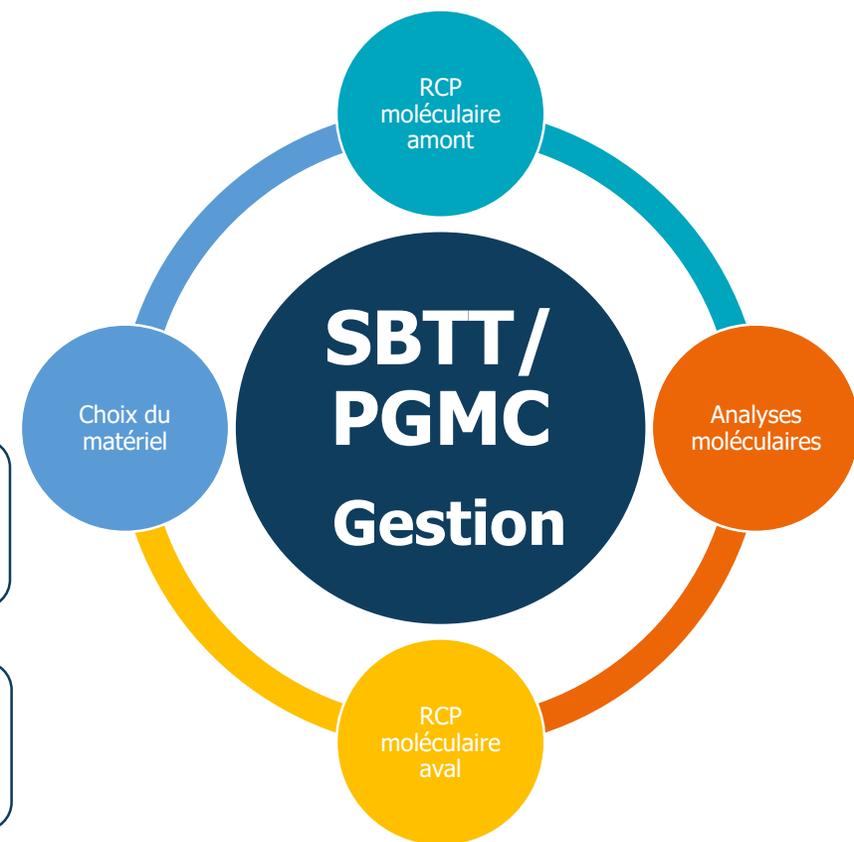
- Bilan du matériel disponible et des analyses déjà faites
- Présentation et discussion des dossiers patients par cliniciens ou pathologistes
- Intégration des recommandations des réseaux d'expertise INCa (REVCOR, RENATEN...)
- Discussion : choix de l'analyse moléculaire, rebiopsie

## Analyses

- RNAseq ciblé (ARCHER FusionPlex®)
- Large panel TSO500 Illumina®
- FMI Liquid Roche®
- FMG Auragen / Seqoia

## RCP moléculaire d'aval

- Discussion des résultats moléculaires
- Discussion du besoin de consultation oncogénétique
- CR RCP moléculaire au prescripteur interne ou externe
- Proposition thérapeutique : AMM, hors AMM, AAC, essais cliniques CHU, CRLCC...





# RCP moléculaire à l'Institut Bergonié

RCP hebdomadaire depuis 2013 adossée au CLIP2, labélisée France Medecine Génomique

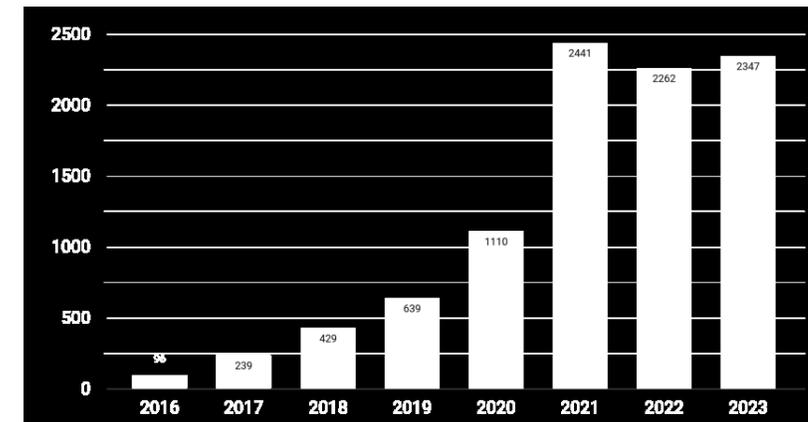
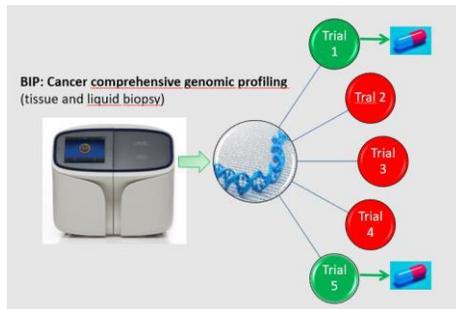
Toutes tumeurs solides

Screening réalisée dans le cadre de BIP

Bergonie Institut Profiling : Fighting Cancer by Matching Molecular Alterations and Drugs in Early Phase Trials (BIP)

ClinicalTrials.gov ID [NCT02534649](#)

Sponsor [Institut Bergonié](#)



Nbre de dossiers/an



Échantillon tissulaire



séquençage

Biopsie liquide



séquençage

Panel Foundation One CDx (325 genes)

ou  
Panel Oncomine Comprehensive Assay (161 genes)

Panel Foundation One Liquid CDx (325 genes)

résultats

résultats

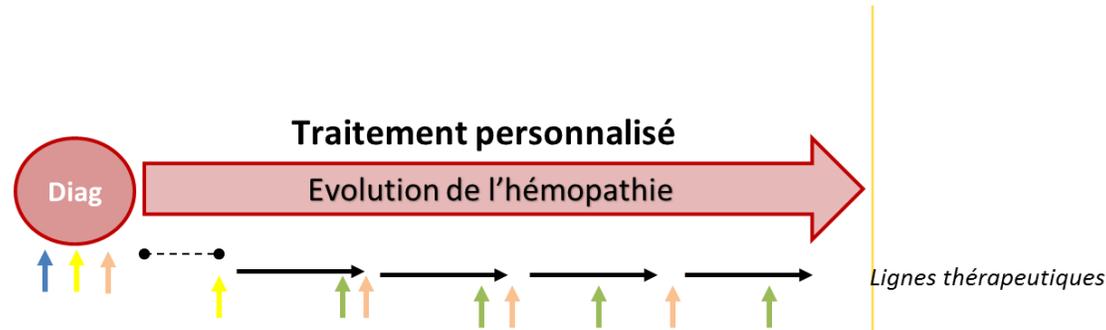


RCP moléculaire hebdomadaire  
Portefeuille d'essais disponibles



# Intégration de la médecine moléculaire au parcours de soin

## Onco-hématologie



Présentation en RCP pour choix thérapeutique quand la biologie est complète (génétique somatique comprise)

- RCP myéloïde
- RCP lymphoïde
- RCP greffe
- RCP oncogénétique pédiatrique
- RCP oncopédiatrique
- RCP moléculaire

**PRONOSTIC**

- Hémopathies myéloïdes
- Hémopathies lymphoïdes

Détection de mutations  
Détection de transcrits de fusion

**DIAGNOSTIC**

**THERANOSTIC**

Thérapie ciblée  
Thérapie stratifiée

**Maladie résiduelle**

Suivi des cellules tumorales au cours des traitements

Cycle des bilans de génétique somatique

## Génotypage moléculaire : Un travail d'équipe multi-disciplinaire

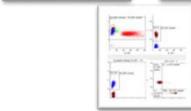
Prélèvements : Sang moelle tissu



Échantillons pour génétique somatique

Etude hématologique pluridisciplinaire

Cytologie, Cytométrie, Cytogénétique



Diagnostic de l'hémopathie

Evaluation de son stade

Validation de l'échantillon de Génétique somatique

Génétique somatique

- Choix des techniques à réaliser
- Transcrits de fusion
  - Surexpression
  - Gains ou pertes
  - Mutations

Objectifs de la génétique

- Diagnostic final
- Etude pronostique
- Etude théranostique
- Etude de résistance thérapeutique
- Etude de maladie résiduelle





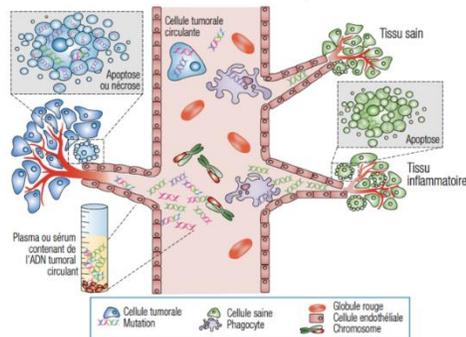
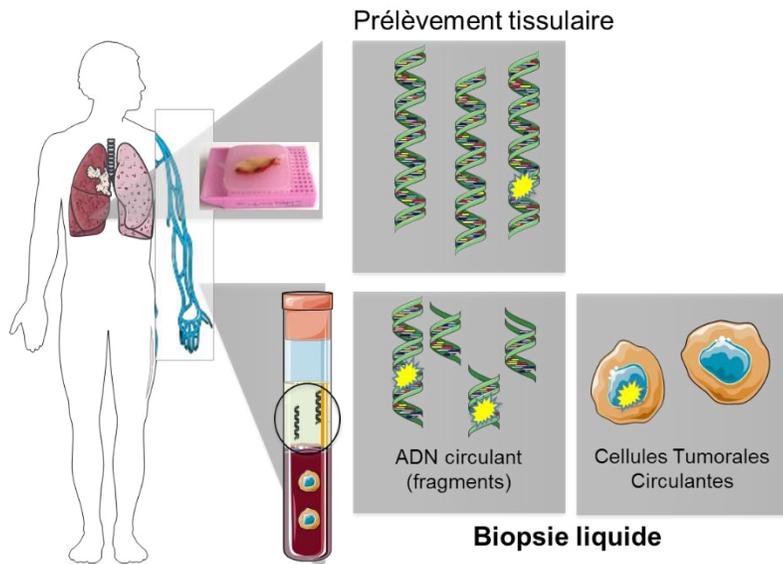
# RCP moléculaires Onco-Hématologie

- RCP hebdomadaires
- RCP moléculaires dédiées ou intégrées aux RCP « classiques »
- Intérêts :
  - Revue des résultats moléculaires des nouvelles Leucémies Aigues/ Néoplasies Myélodysplasiques / Néoplasies myéloprolifératives / Lymphomes- LLC... (OMS2022, scores pronostiques : ELN 2022, IPSS-Mol, DIPSS+ ....)
  - Détection de mutations éligibles pour thérapie ciblée
  - Détection des prédispositions familiales
  - Détection précoce des rechutes moléculaires (revue des maladies résiduelles)
  - Revue des prescriptions de NGS, RNA-seq ciblé et WGS/WES Auragen / Retour des résultats Auragen



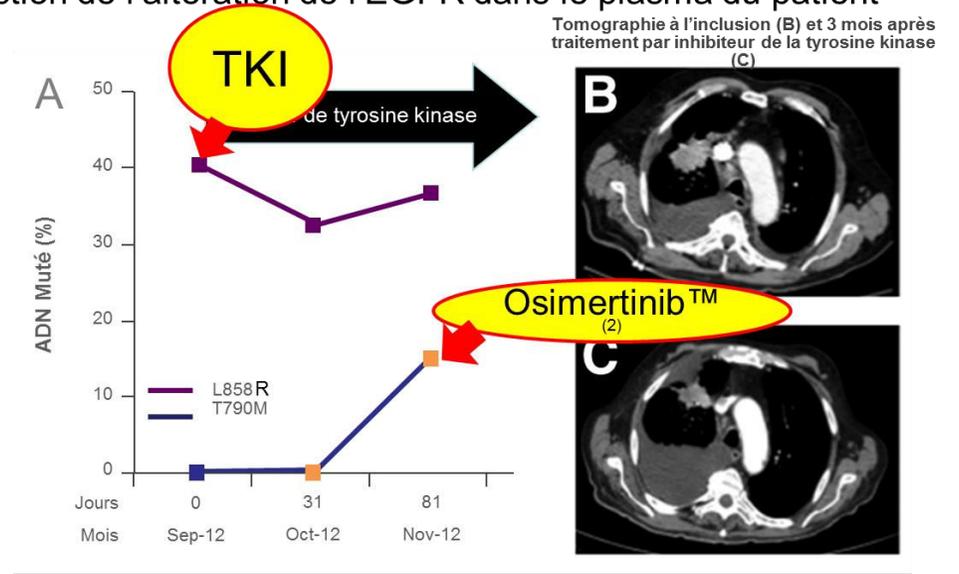
## Patrimoine tumoral circulant

### Une biopsie liquide à portée de tube



Vallée et Denis, Corresp Onco-Ther. 2013

- Détection de l'altération de l'EGFR dans le plasma du patient (1)



(1) Marcq M, et al. Detection of EGFR mutations in the plasma of patients with lung adenocarcinoma for real-time monitoring of therapeutic response to tyrosine kinase inhibitors? J Thorac Oncol. 2014;9(7):e49-50.

Greig SL. Osimertinib: First Global Approval. Drugs. 2016 Feb;76(2):263-73.

### AVANTAGES:

- Reflet de l'ensemble des localisations tumorales notamment en situation métastatique (la quantité d'ADNt augmente)
- Evite les rebiopsies (notamment si échec sur biopsie)
- Permet un suivi de la maladie résiduelle
- Validé seul sans analyse de biopsie pour AMM des thérapeutiques pour poumon, prostate
- Accessible dans les 4 PGMC ONCOBIONA pour tests unitaires ou NGS ciblés / molécules AMM



# INNOVATIONS permettant de répondre à ces défis



## Patrimoine tumoral circulant

A propos d'un exemple : essai CIRCULAR

Promoteur : Institut Bergonié

PI : Dr Isabelle Soubeyran, Dr Sophie Cousin



Implementing CIRCulating tumor DNA analysis at initial diagnosis to improve management of advanced non-small cell Lung cAnceR patients (NSCLC):  
A study to evaluate the added value of a liquid biopsy to tissue biopsy at diagnosis to guide the treatment of patients with advanced NSCLC

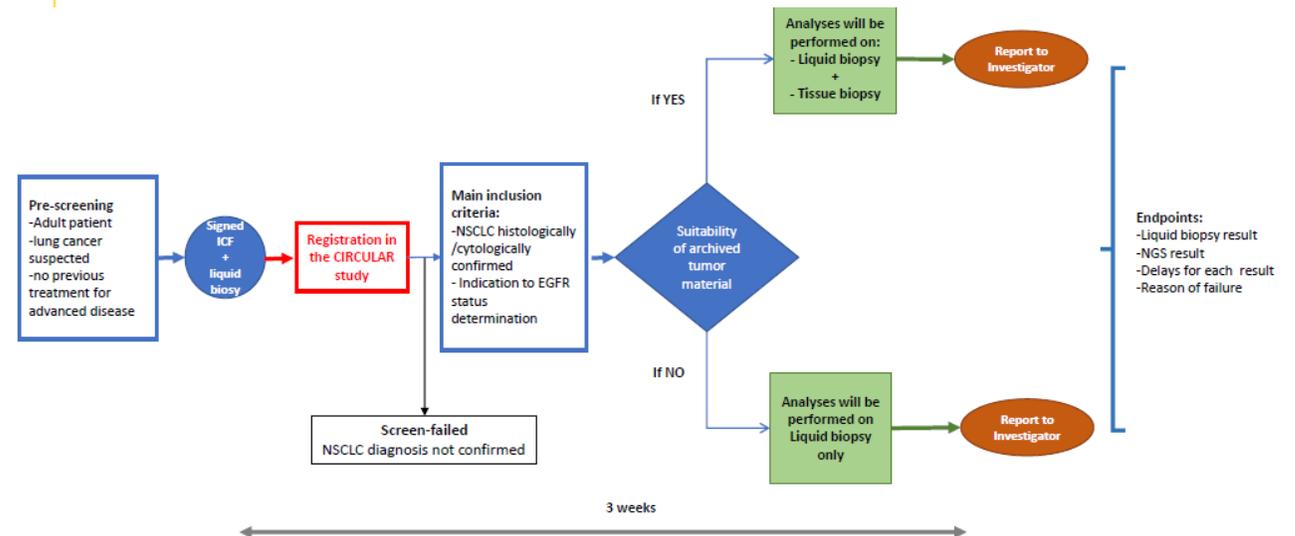
**Objectifs:** démontrer que la biopsie liquide au diagnostic d'un CBNPC permet en combinaison avec la biopsie tissulaire :

- d'augmenter le taux de détection d'EGFR
- de réduire les délais d'obtention du résultat du statut moléculaire

**Effectif attendu :** 580 patients (401 déjà inclus)

**10 centres participants** en France :

- CLCC Institut Bergonié
- CHU de Limoges
- CHU de Nice
- CLCC ICO Nantes-Angers
- CHRU de Lille
- CHU de Nantes
- CHU de Rennes
- CLCC ICL de Nancy
- CHU de Strasbourg
- HCL de Lyon

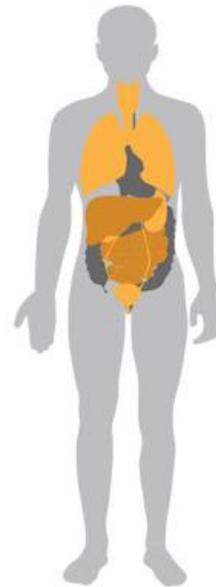
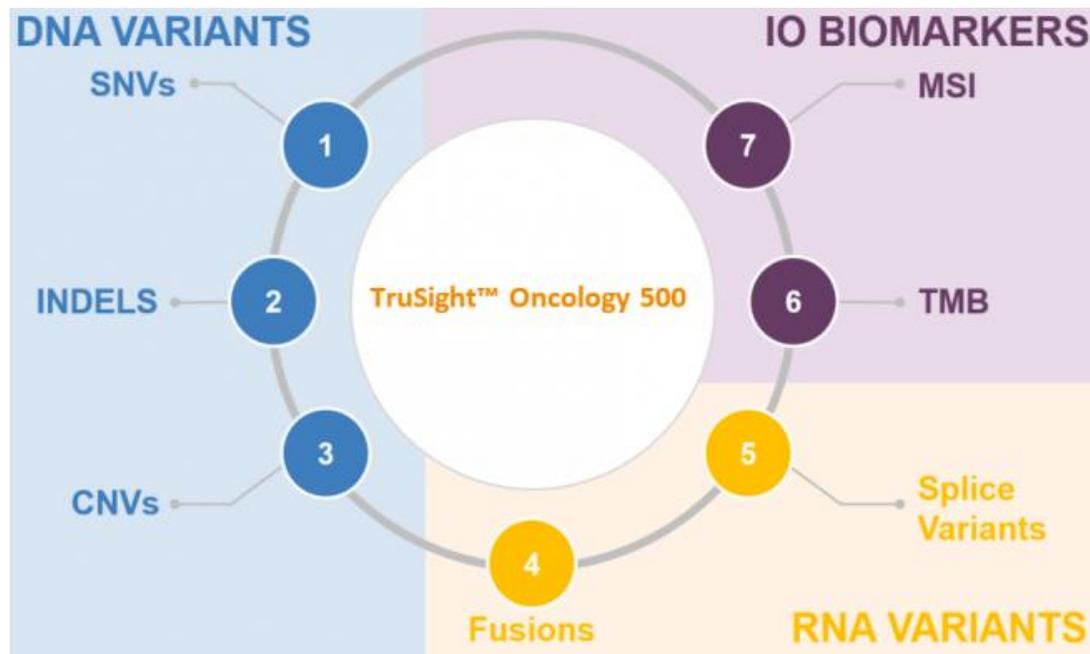




# Innovations: Tumeurs solides large panel

Exemple du TSO500 Illumina® au CHU de Bordeaux (essai CELIA 500 patients inclus CRLCC Auvergne, CHU de Bordeaux et de Toulouse) et pour RCP moléculaire CHU Bx

- 524 gènes pour tout type de cancer solide évalué / tests restreints
- ADN (recommandations : 6ng/μl) +/- ARN (recommandations : 9ng/μl)
- Tissu (fait en local) et biopsie liquide (**nécessité d'un séquenceur THD**)
- Détection des mutations, fusions, gains, TMB, MSI + à venir statut HRD, pertes et fraction tumorale



NTRK1, NTRK2, NTRK3 (pan-cancer)   MSI (pan-cancer)   TMB (pan-cancer)								
Lung	Melanoma	Colon	Ovarian	Breast	Gastric	Bladder	Myeloid	Sarcoma
AKT1 ALK BRAF DDR2 EGFR ERBB2 FGFR1 FGFR3 KRAS MAP2K1 MET NRAS PIK3CA PTEN RET TP53	BRAF CTNNB1 GNAQ KIT MAP2K1 NF1 NRAS PDGFRA PIK3CA PTEN TP53	AKT1 BRAF HRAS KRAS MET MLH1 MSH2 MSH6 NRAS PIK3CA PMS2 PTEN SMAD4 TP53	BRAF BRCA1 BRCA2 KRAS PDGFRA FOXL2 TP53	AKT1 AP BRCA1 BRCA2 ERBB2 FGFR1 FGFR2 PIK3CA PTEN	BRAF KIT KRAS MET MLH1 PDGFRA TP53	MSH6 PMS2 TSC1	ABL1 ASXL1 CALR CEBPA ETV6 EZH2 FLT3 GATA2 IDH1 IDH2 JAK2 KIT MPL NPM1 RUNX1 SF3B1 SRSF2 TP53	ALK APC BRAF CDK4 CTNNB1 ETV6 EWSR1 FOXO1 GLI1 KIT MDM2 MYOD1 NAB2 NF1 PAX3 PAX7 PDGFRA PDGFRB SDHB SDHC SMARCB1 TFE3 WT1



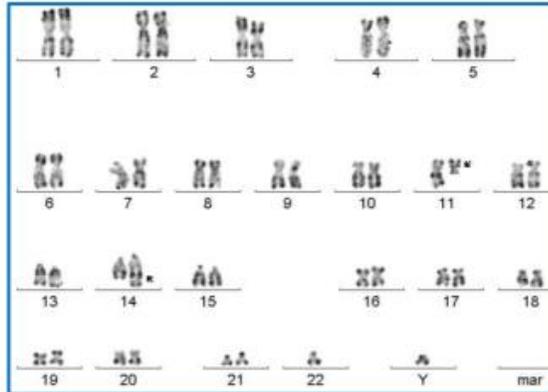
# INNOVATIONS en oncohématologie

## Cartographie optique du génome (COG ou OGM)

### La cytogénétique conventionnelle et moléculaire

#### CARYOTYPE

~5-10 Mpb

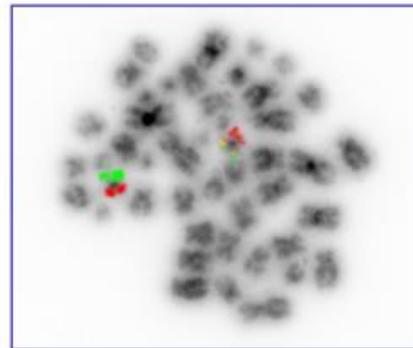


Analyse pan-génomique, permettant la détection des aneuploidies et les anomalies de structure équilibrées et déséquilibrées

**Limite:** faible résolution

#### FISH

~150 Kpb



Analyse ciblée de gène ou de région d'intérêt

**Limite:** pas de vision de l'ensemble du génome

#### SNP-CGH array (~50 Kpb)



Analyse pan-génomique, plus sensible que le caryotype, permettant la détection d'anomalies déséquilibrées

**Limite:** ne détecte pas les remaniements équilibrés, importants en cancérologie



# INNOVATIONS

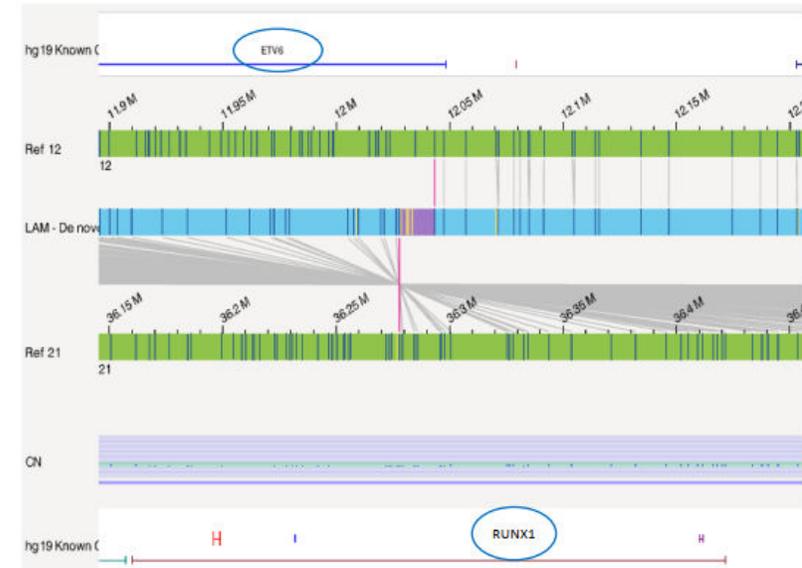
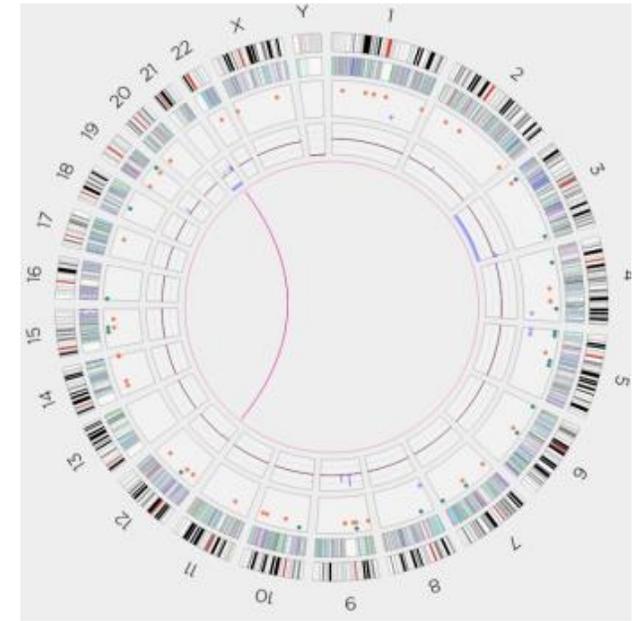
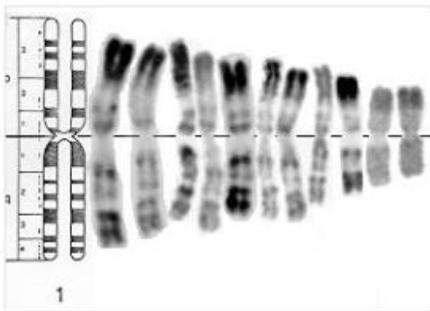
## Cartographie optique du génome (COG ou OGM)

### Caryotype Nouvelle Génération : « NGK »

Permet une analyse pangénomique des réarrangements chromosomiques équilibrés et déséquilibrés dès 500 pb.

Technologie basée sur le principe d'une « FISH » sur fibres d'ADN étirés (150Kpb~2,5Mpb) et marquées sur un hexamère spécifique représenté environ 500 000 fois dans le génome humain.

- Nano-fluidique
- Microscopie de haute résolution

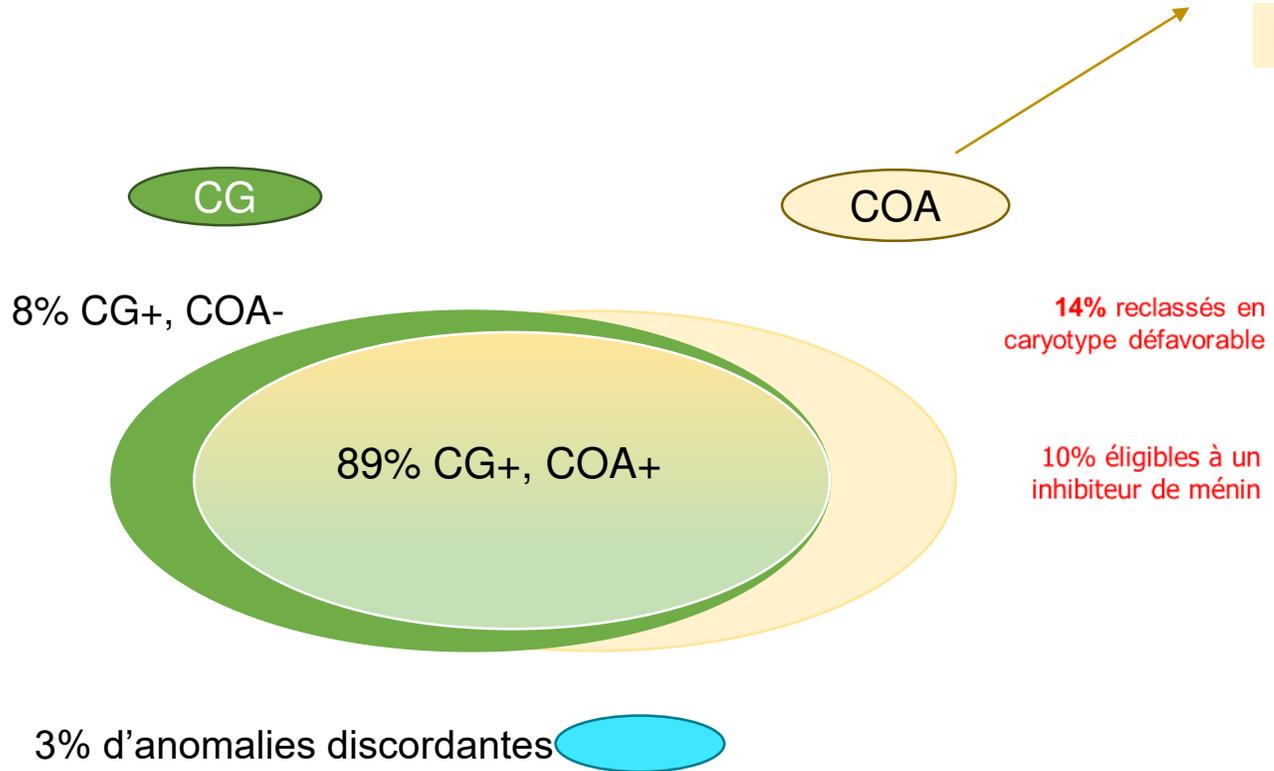




# INNOVATIONS

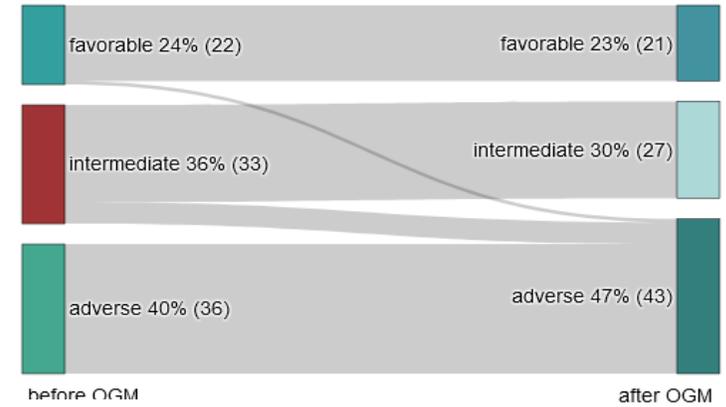
## Cartographie optique du génome :

Etude COALA : AOI CHU Bordeaux / CORC Nouvelle-Aquitaine



Dans 37 % des cas, la COA a fourni des informations supplémentaires

	Tous (n=100)
<b>Anomalies additionnelles classantes ELN 2022</b>	
Caryotype complexe (CK), n (%)	10 (10)
Caryotype monosomique (MK), n (%)	2 (2)
DEK::NUP214, n (%)	1 (1)
Anomalies impliquant 3q, n (%)	1 (1)
<b>Anomalies additionnelles non classantes ELN 2022</b>	
NUP98, n (%)	3 (3)
KMT2A-PTD, n (%)	7 (7)
Anomalies supplémentaires (non CK, non MK), n (%)	10 (10)
<b>Identification d'un partenaire, d'un marqueur, d'un dérivé, n(%)</b>	<b>7 (7)</b>



ex de la LAM : intérêts diagnostique, pronostique et théranostique



# CONCLUSION

## Les acquis

- 4 PGMC en Nouvelle-Aquitaine  
Couverture territoriale et capacité de réponse dans des délais « utiles » pour les cibles / molécules ayant l'AMM...
- Intégration avec expertise des pathologistes/hématologistes...
- Accréditation/LBMR...
- Organisation similaire des RCP moléculaires sur les 4 sites
- Echanges et synergie pour les innovations...
- Groupes Nationaux: GFCO, GBMHM, GFCH, SFH...
- Intégration avec structures de recherche INSERM, CNRS...

## Les besoins

- Système de prescription connecté, de transmission et de partage des comptes-rendus (imagerie, DCC...)
- Implémentation de la couverture régionale pour l'accès aux RCP moléculaires, programme FMG, essais précoces pour les patients hors CHU/CRLCC
- Besoin pour une plateforme régionale très haut débit (ADNtc en large panel)
  - Equipements dont séquenceur THD
  - Bioinformaticiens
  - Biologistes sur chaque PGMC pour interprétation

**MERCI**

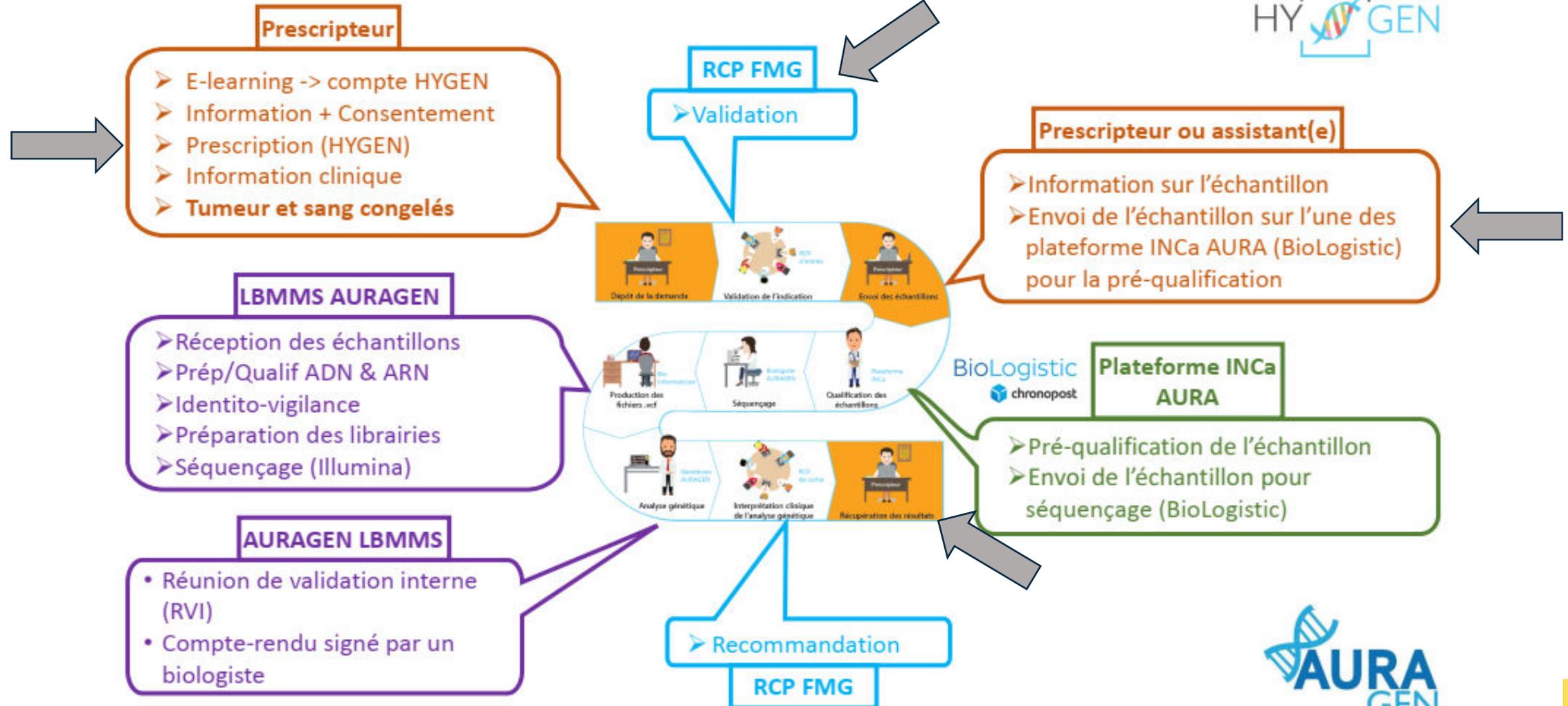
---

<sup>1er</sup> COLLOQUE  
**ONCO**  
NOUVELLE-AQUITAINE



# FMG : Circuit

LBMMS: laboratoire de biologie médicale multi-site





# Indications FMG

**Nécessité d'associer un prélèvement tumoral riche en CT + sang + consentement**

## Tumeurs solides

- Tissu congelé
  - Cancers pédiatriques au diagnostic
  - Cancers pédiatriques en échec de traitement
  - Cancers avancés en échec thérapeutique de 1ère ligne
  - Cancers rares
  - Cancer de primitif inconnu
  - Lymphomes B diffus à grandes cellules en rechute ou réfractaire
  - Lymphomes de diagnostic incertain
- Tissu FFPE
  - Cholangiocarcinomes
  - Néoplasies neuro-endocrine
  - Cancers du pancréas
  - Cancers de primitif inconnu

## Tumeurs hématologiques

- Leucémies pédiatriques au diagnostic
- Leucémies pédiatriques en échec de traitement
- Leucémies aiguës au diagnostic chez l'adulte, éligibles à un traitement actif
- Leucémies aiguës réfractaires ou en rechute chez l'adulte

**Complexité de prescription HYGEM comme PRE puis validation /RCP**

**Retour des résultats vers prescripteur (dossier patient) mais SGL ?**