

Apport de la RCP de biologie moléculaire et RCP FGM 2025

La biologie moléculaire au cœur de l'oncologie moderne

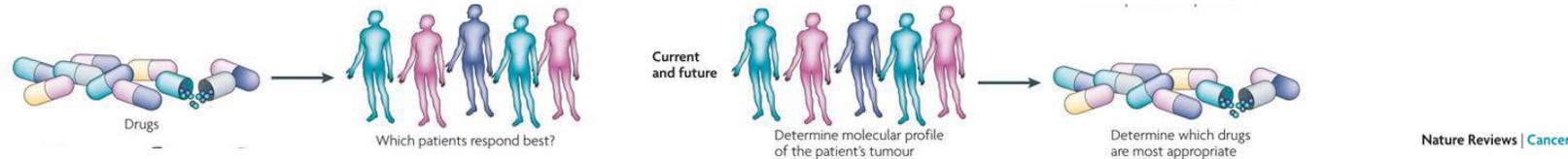
Dr AUBERGER Benjamin
Oncologue CHRU Brest



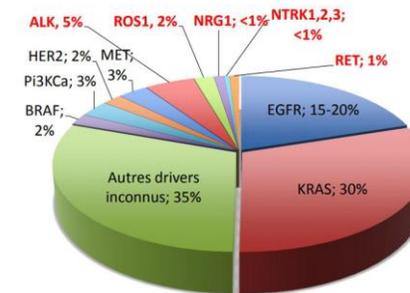
Journée scientifique Réseau Régional de Cancérologie Digestive
29 Novembre 2024

CONTEXTE

- Oncologie en pleine mutation grâce à **l'émergence des thérapies ciblées et de l'immunothérapie**
- Biologie moléculaire des cancers joue un rôle central dans l'identification des anomalies génétiques spécifiques aux tumeurs, permettant une **médecine personnalisée**



- **Complexité croissante** des cibles moléculaires, des algorithmes de prise en charge, en évolution et modification constante



- **RCP dédiée à la biologie moléculaire:** levier clé pour intégrer ces données complexes dans les décisions cliniques

CONTEXTE

OBJECTIFS D'UNE RCP DE BIOLOGIE MOLECULAIRE

- **Analyse multidisciplinaire des données génétiques**
 - Interprétation des résultats issus du séquençage génétique (NGS, PCR, FISH..)
 - Validation des anomalies pertinentes pour le traitement ou le pronostic
- **Prise de décision éclairée**
 - Intégration des données cliniques, histologiques et moléculaires pour guider les choix thérapeutiques
 - Adaptation aux recommandations internationales et aux essais cliniques disponibles
 - Indications de consultation oncogénétique
- **Optimisation des traitements personnalisés**
 - Identification des cibles thérapeutique (mutations EGFR, ALK,BRAF...)
 - Evaluation des biomarqueurs prédictifs pour les immunothérapies (PD-L1,TMB,MSI..)
- **Organisation capable de s'intégrer dans le PFMG-2025**
 - Valider l'indication de prescription d'un exome et génome tumoral +/- RNAseq tumoral couplé à un génome constitutionnel (**RCP d'amont FMG 2025**)
 - Interpréter les résultats de ces analyses et proposer une éventuelle prise en charge médicale en fonction des résultats (**RCP d'aval de biologie moléculaire**)



PLAN FRANCE GENOMIQUE 2025

■ Perte de chances pour les malades:

- Intégration médecine génomique dans le système de santé de nombreux pays
- Risque de voir émerger un tourisme médical vers d'autres pays
- Aggravation conséquente de l'inégalité patients dans accès aux soins.



■ **Domaine à forte compétitivité internationale:** souhait de développer sa filière industrielle et attirer talents scientifiques pour consolider ses avantages.

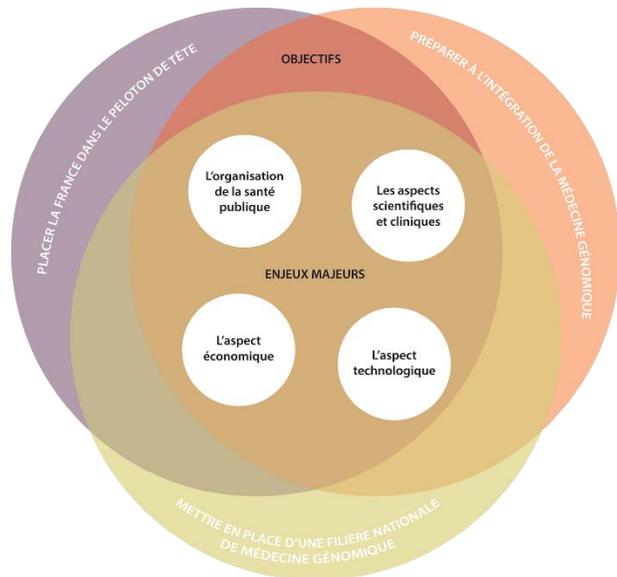
■ **4 ENJEUX MAJEURS:**

- **Santé publique:** permettre PEC diagnostique et thérapeutique personnalisée chez patients affectés par des maladies rares ou des cancers... puis pathologies communes
- **Scientifiques et cliniques:** renforcer la chaîne allant de l'exploration des pathologies jusqu'au bénéfice thérapeutique pour le patient.
- **Technologiques:** capacité à acquérir, stocker, distribuer, apparier et interpréter des données massives et multiples
- **Economiques:** développement nouvelle filière industrielle, diminution du nombre de bilans inadaptés, imprécis et onéreux

PLAN FRANCE GENOMIQUE 2025

OBJECTIFS

- Préparer à l'**intégration de la médecine génomique** dans le parcours de soins courant et la PEC des pathologies (cancer, maladie rare et à terme commune...)
 - 50 000 patients atteints de cancers métastatiques/réfractaires au traitement (environ 175 000 séquences de génome/an)



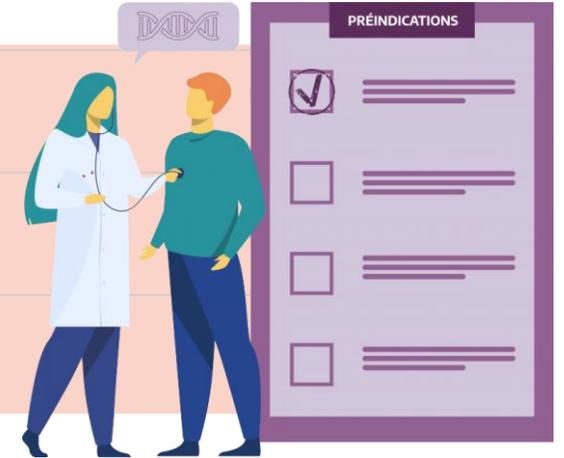
- Mettre en place d'une **filière nationale de médecine génomique** au service des patients, un levier d'innovation scientifique et technologique, de valorisation industrielle et de croissance économique
- Placer la France dans le peloton de tête des grands pays engagés dans la médecine personnalisée

PLAN FRANCE GENOMIQUE 2025

PRE-INDICATIONS D'ACCES AU SEQUENÇAGE GENOMIQUE

■ Cancers

Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	<u>Cancers avancés en échec thérapeutique de première ligne</u>
Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	<u>Cancers de primitif inconnu</u>
Cancers	Cancers de l'adulte	GFCO SCOPP	<u>Cancers rares</u>



■ Maladies rares/pathologies communes

2 Laboratoires de biologie médicale (STHD)

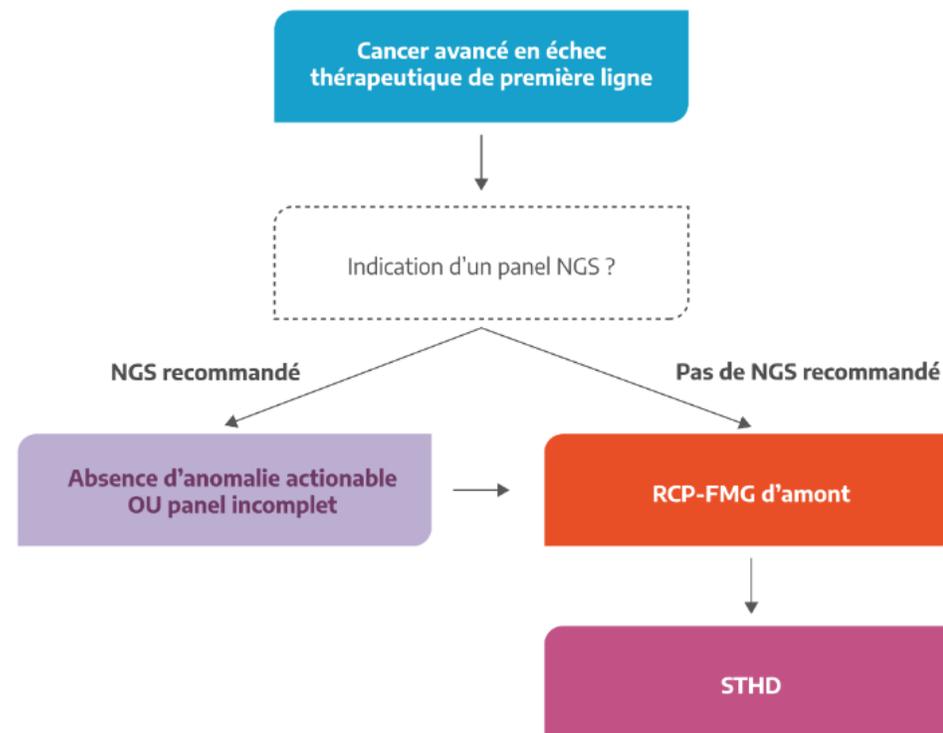
- FMG SeqOAI
- FMG AURAGEN



PLAN FRANCE GENOMIQUE 2025

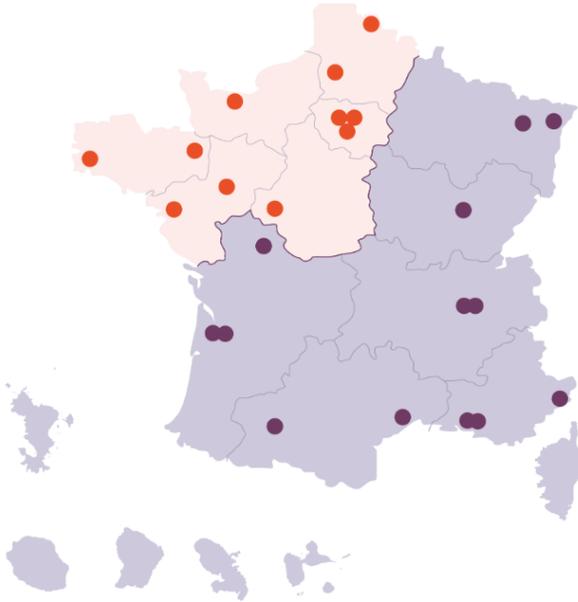
Cancers avancés en échec thérapeutique de 1ère ligne

- **Accès au STHD porté par le GFPO et le SCOPP**
- **Pré-indications requises pour discussion en RCP**
 - Cancers avancés avec matériel disponible (biopsie récente ou matériel congelé disponible dans un premier temps)
 - Espérance de vie d'au moins 6 mois (2 mois de délai entre la réunion de concertation pluridisciplinaire d'amont FMG2025 et la réunion de concertation pluridisciplinaire FMG2025 d'aval)
 - Après un échec thérapeutique du traitement de 1ère ligne ou des lignes de traitements suivantes
 - ET avec un résultat de panel NGS recommandé dans le type tumoral n'ayant montré aucune altération ciblable ou absence de recommandation pour un panel NGS
- **Place du séquençage dans la stratégie thérapeutique**



ORGANISATION RCP FMG2025 AU CHRU DE BREST

Cancers avancés en échec thérapeutique de 1ère ligne



RCP FMG Tumeurs solides Adultes Rennes	Régionale (Bretagne)	Rennes	Thierry Lesimple Julien Edeline Thibault De La Motte Rouge Thierry Fest Alexandra Lespagnol poleregional.cancerologie@chu-rennes.fr
RCP FMG Tumeurs solides Adultes Brest	Régionale (Bretagne)	Brest	Benjamin Auberger benjamin.auberger@chu-brest.fr Laura Deiana laura.deiana@chu-brest.fr

- **Fréquence et lieu de réunion:** 2 fois par mois (en théorie) le mercredi à 13H au pôle régional de cancérologie
 - RCP d'amont FGM 2025 précède la RCP de biologie moléculaire (faisant office de RCP d'aval) avec CEM/CHU Rennes
 - Laurence Guen: Assistante de coordination (poleregionalcancerologie@chu-brest.fr)
- **En 2024 :** 15 RCP d'amont, 23 dossiers discutés avec validation 20 séquençages SeqOAI et 5 tests FMI

ORGANISATION RCP FMG2025 AU CHRU DE BREST

Cancers avancés en échec thérapeutique de 1ère ligne

■ **Prérequis: avant présentation du dossier en RCP**

- **Fiche de RCP d'amont CHRU Brest FGM 2025**
- Bilan biologique de moins de 15 jours
- Compte rendu anatomopathologique
- Compte rendu de biologie moléculaire déjà effectuée
- Dernier compte rendu scanner/pet scanner/IRM
- Dernier compte rendu de consultation



**FICHE D'INSCRIPTION RCP FGM2025
CANCER AVANCES EN ECHEC THERAPEUTIQUE
RCP D'AMONT CHRU BREST**

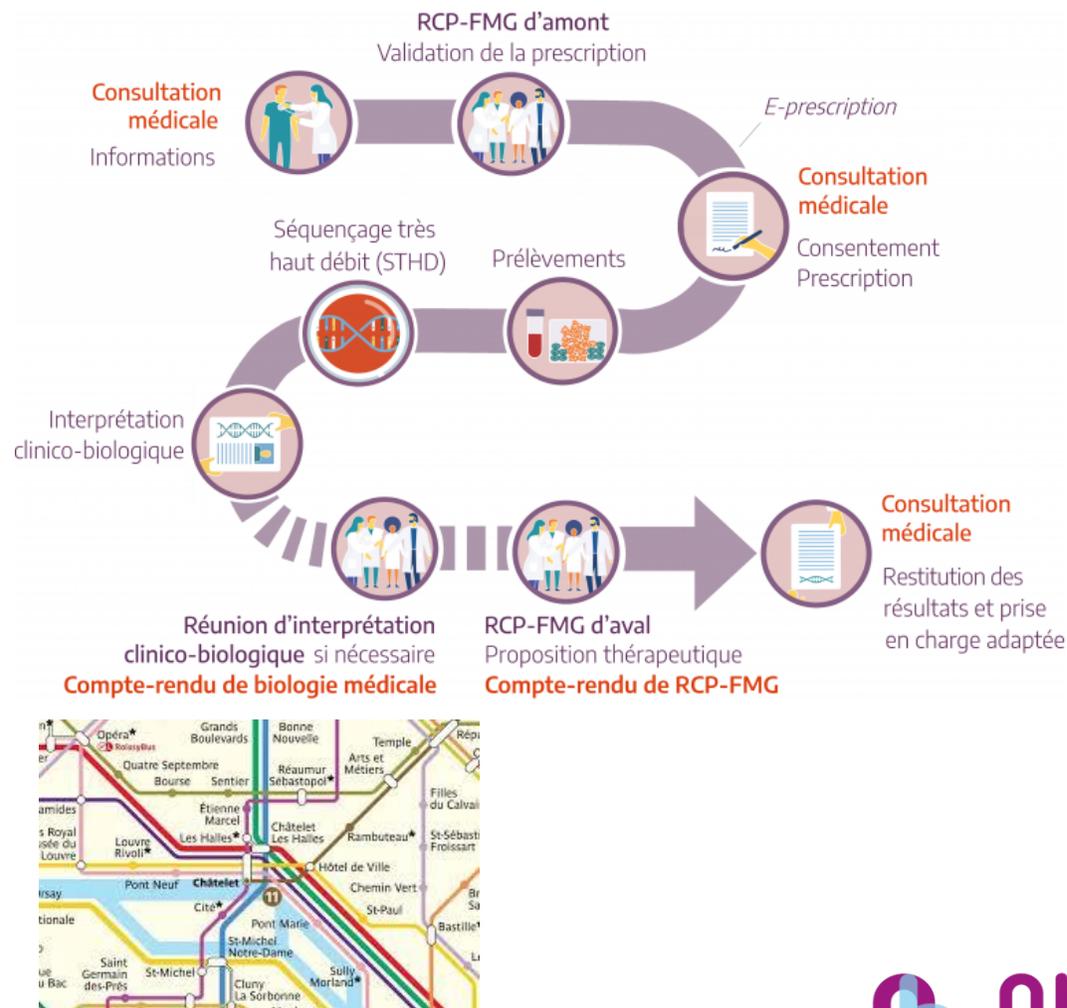
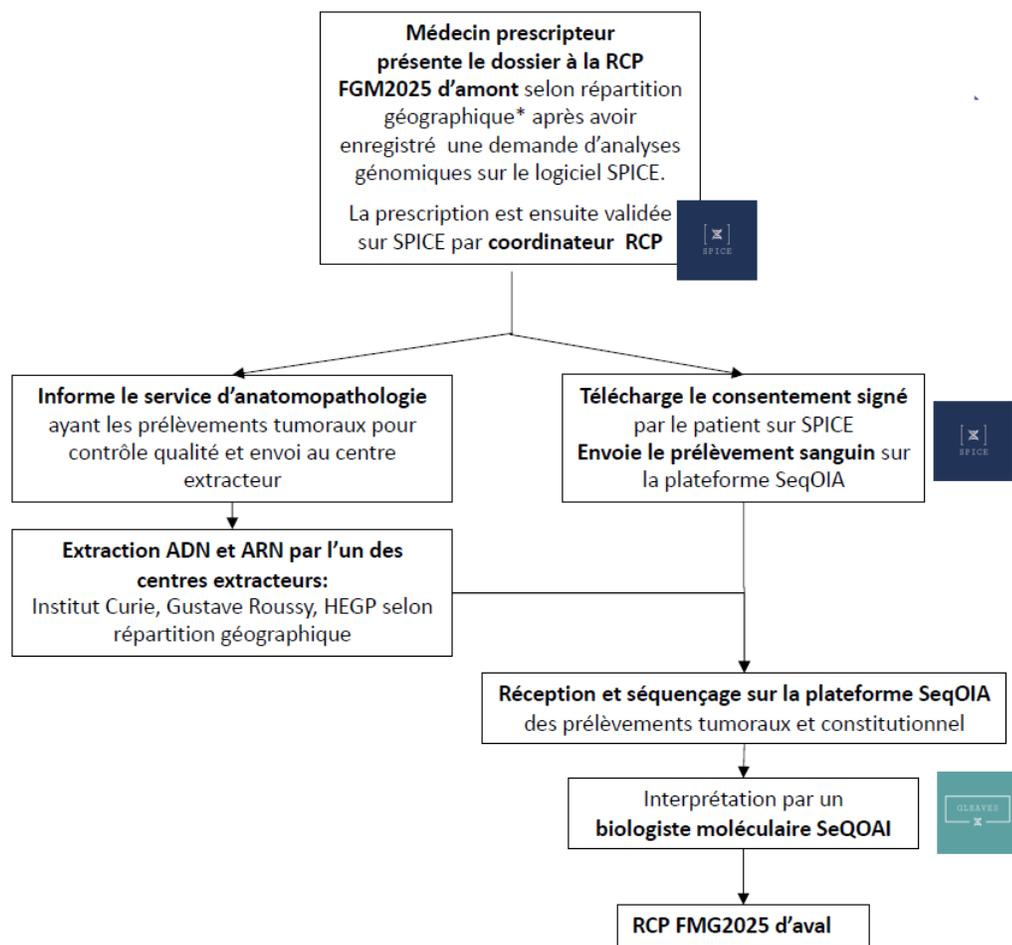
■ **Décision de la RCP et la prescription des examens pangénomiques validées par les coordinateurs de la RCP le jour de la discussion avec enregistrement sur le logiciel Spice**



- Pour la pré-indication Cancers/Tumeurs Rares: indications validées en amont par la RCP du réseau national INCa correspondant
- Pour la pré-indication Carcinome de primitif inconnu: indications validées en amont par la RCP Nationale CUP

ORGANISATION RCP FMG2025 AU CHRU DE BREST

Cancers avancés en échec thérapeutique de 1ère ligne



ORGANISATION RCP FMG2025 AU CHRU DE BREST

Cancers avancés en échec thérapeutique de 1ère ligne

- Problématique du matériel congelé: rarement disponible d'emblée en pratique. **A anticiper +++**
 - Biopsies à l'**état frais** pour congélation et fixées en formol pour contrôle histologique

Renseignements cliniques (dont type de chirurgie, traitements, antécédents anatomo-cytopathologiques hors CHRU de Brest ...) :

Type de pathologie : Malin/suspect Inflammatoire/infectieux Greffe Autre (esthétique, fonctionnelle, congénitale ...)

Rebiopsie dans le cadre du programme SEQUOIA-FRANCE GENOMIQUE
biopsie à adresser fraîche au laboratoire d'anatomo-pathologie pour congélation
(fragment dans des compresses humidifiées au sérum physiologique)

Si besoin, schéma ou complément d'informations au verso 

- Adressage des prélèvements tumoraux aux centres qualifieurs/extracteurs SeqOIA
 - 3 centres adossés à la plateforme SeqOIA : Institut Curie, Gustave Roussy et HEGP
- Depuis 11/2023: possibilité d'adresser prélèvements FFPE (<6 mois) mais performances analytiques pouvant être moindres
 - ✓ cancers du pancréas ;
 - ✓ cholangiocarcinomes ;
 - ✓ cancers de primitif inconnu ;
 - ✓ néoplasies neuroendocrines.

ORGANISATION RCP FMG2025 AU CHRU DE BREST

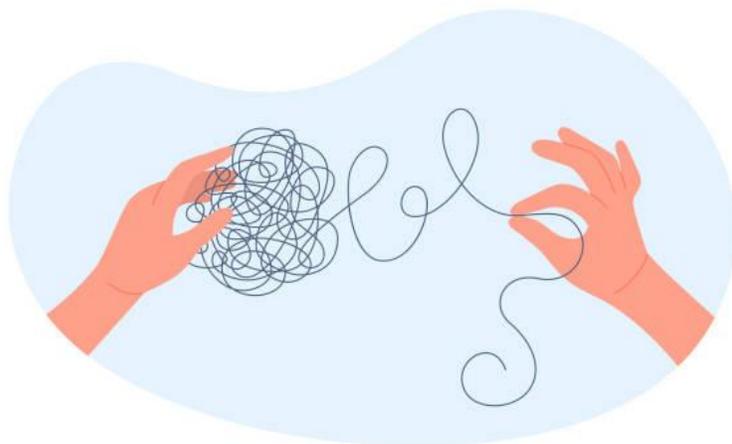
Cancers avancés en échec thérapeutique de 1ère ligne

■ Apport des **chargés de parcours génomique** +++

- Former et accompagner les prescripteurs sur les logiciels de e-prescription
- Participation aux RCP-FMG
- Faciliter les prescriptions (information au patient et à sa famille, logistique d'envoi des prélèvements et signature du consentement pour les conseillers en génétique...



Bretagne	Brest	CHU de Brest	Maladies rares, cancers et oncogénétique	Maëlle Boulat	maelle.boulat@chu-brest.fr
Bretagne	Rennes	Centre Eugène Marquis	Cancers et oncogénétique	Ghalia Adnoui	g.adnoui@rennes.unicancer.fr
		CHU de Rennes	Maladies rares	Chloé Fournier	chloe.fournier@chu-rennes.fr



ORGANISATION RCP FMG2025 AU CHRU DE BREST

Cancers avancés en échec thérapeutique de 1ère ligne

▪ Rendus et exploitations des résultats

- Résultats rendus environ **4 à 6 semaines** après la réception des prélèvements
- Discussion soumise à la RCP d'aval de Biologie Moléculaire dont coordination assurée par le pôle régional de cancérologie de Brest et de Rennes
- Diffusion par l'INCA d'une liste des essais cliniques ouverts au sein des établissements hébergeant un centre labellisé de phase précoce (**CLIP²**) et incluant la présence/la recherche d'un biomarqueur comme critère d'inclusion

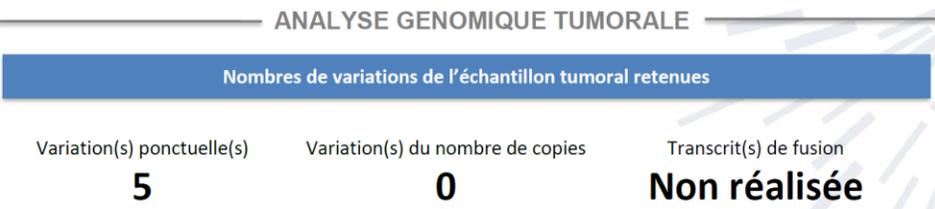
RESULTATS GLOBAUX :

Cellularité tumorale et ploïdie inférée : 30%, 1.91N

Charge Mutationnelle : 0.47 mutations/Mb

Statut MS : Stable (0%)

Signature(s) mutationnelle(s) : Absence de signature mutationnelle d'intérêt



RÉSULTATS DÉTAILLÉS :

Variation(s) somatique(s) ponctuelle(s) et petite(s) insertion(s) / délétion(s)							
Gène	Transcrit	Nomenclature codante	ADN-Tum VAF (alt/tot)	ARN-Tum VAF (alt/tot)	Statut CNV	Census	Classification
KRAS	ENST00000256078.8	ENST00000256078.8 (KRAS):c.34G>T p.(Gly12Cys)	0.16(29/184)	NA(NA)	DUP (2)	tier 1 oncogene	Pathogène
ANK1	ENST00000265709.13	ENST00000265709.13 (ANK1):c.5224C>A p.(Gln1742Lys)	0.06(10/167)	NA(NA)	DUP (2)	tier 2	Variant de signification incertaine
REL	ENST00000295025.12	ENST00000295025.12 (REL):c.902A>T p.(Gln301Leu)	0.05(10/186)	NA(NA)	Normal (1)	tier 1 oncogene	Variant de signification incertaine
FAT4	ENST00000335110.5	ENST00000335110.5 (FAT4):c.4343A>T p.(Lys1448Ile)	0.06(15/263)	NA(NA)	Normal (1)	tier 1 TSG	Variant de signification incertaine
RAC2	ENST00000249071.10	ENST00000249071.10 (RAC2):c.421C>T p.(Gln141*)	0.07(14/213)	NA(NA)	Normal (1)		Variant de signification incertaine

CONCLUSION

- Complexité croissante des analyses génétiques nécessitant des outils d'interprétation avancés avec ambition d'une **filière nationale de médecine génomique (PFMG-2025)**
- **Défis de disponibilité des ressources:** accès aux plateformes de séquençage et aux traitements de + en + onéreux
- **Coordination interdisciplinaire** pour assurer une PEC des patients optimales et une communication fluide entre les spécialités. Apport des **chargés de parcours génomique.**
- **RCP de biologie moléculaire: avancée essentielle pour une oncologie personnalisée, garantissant une prise en charge adaptée à chaque malade**
 - Amélioration qualité des soins
 - Contribution aux progrès scientifiques dans la lutte contre le cancer



