

JOURNÉES DU
GFCO 10^e ÉDITION

Biomarqueurs et analyses moléculaires en oncologie

La RCP moléculaire
Organisation et panels d'analyse

Etienne Rouleau, Institut Gustave Roussy, Paris

Karine Durand, PGMC, CHU de Limoges

Avec la participation
scientifique du



La RCP moléculaire

Organisation et panels d'analyse

Etienne Rouleau, Institut Gustave Roussy, Paris
Karine Durand, PGMC, CHU de Limoges

Avec la participation
scientifique du



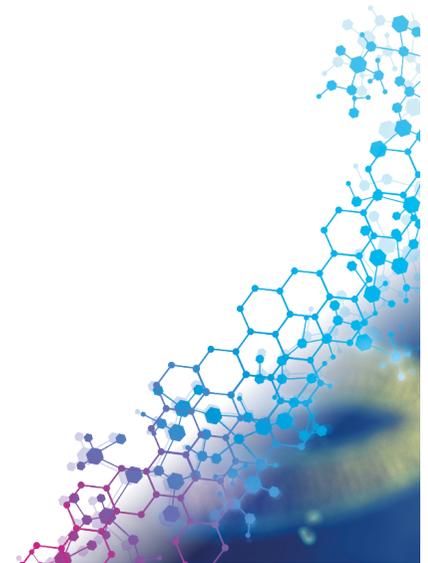
LIENS D'INTÉRÊT

- **Karine DURAND**

- AstraZeneca, Roche, Amgen, MERCK

- **Etienne ROULEAU**

- Expert – AstraZeneca, BMS, Roche
- Conference – BMS, AstraZeneca, Clovis, MSD, Roche, GSK
- Research grant - AstraZeneca



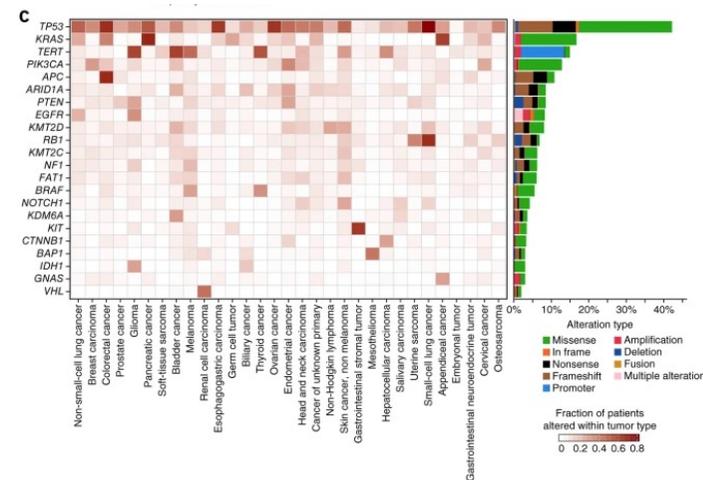
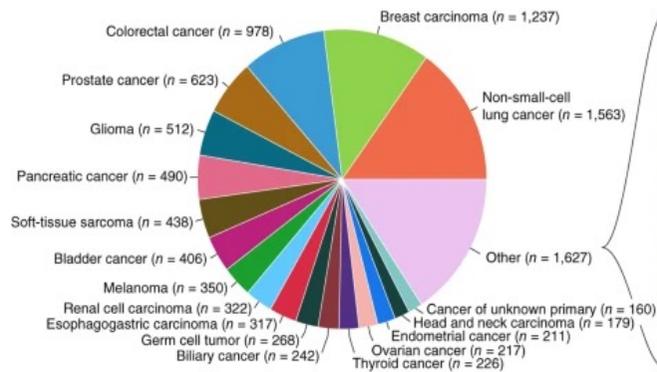
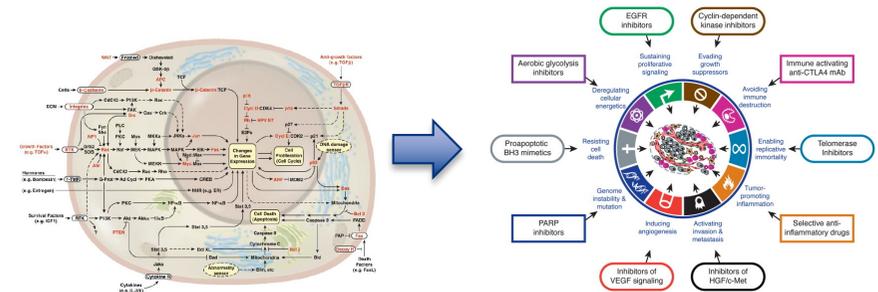
RCP Moléculaire – définition

Avec la participation
scientifique du



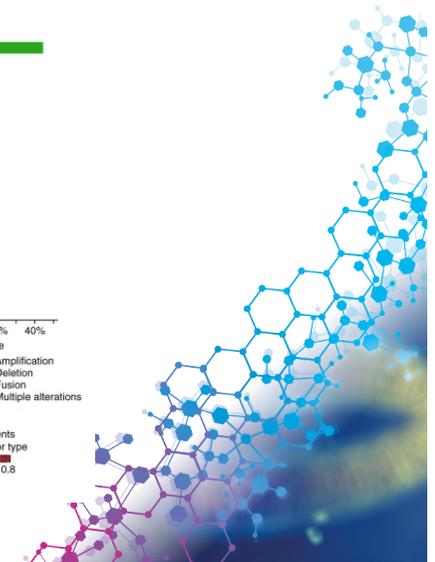
RCP moléculaire : intérêt et rôles

- **Essor de la médecine de précision**
 - compréhension des mécanismes tumoraux
 - nombreuses localisations tumorales concernées
 - accès aux thérapies ciblées, diagnostic/classification
 - développement des essais « drivés » par le moléculaire



Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.

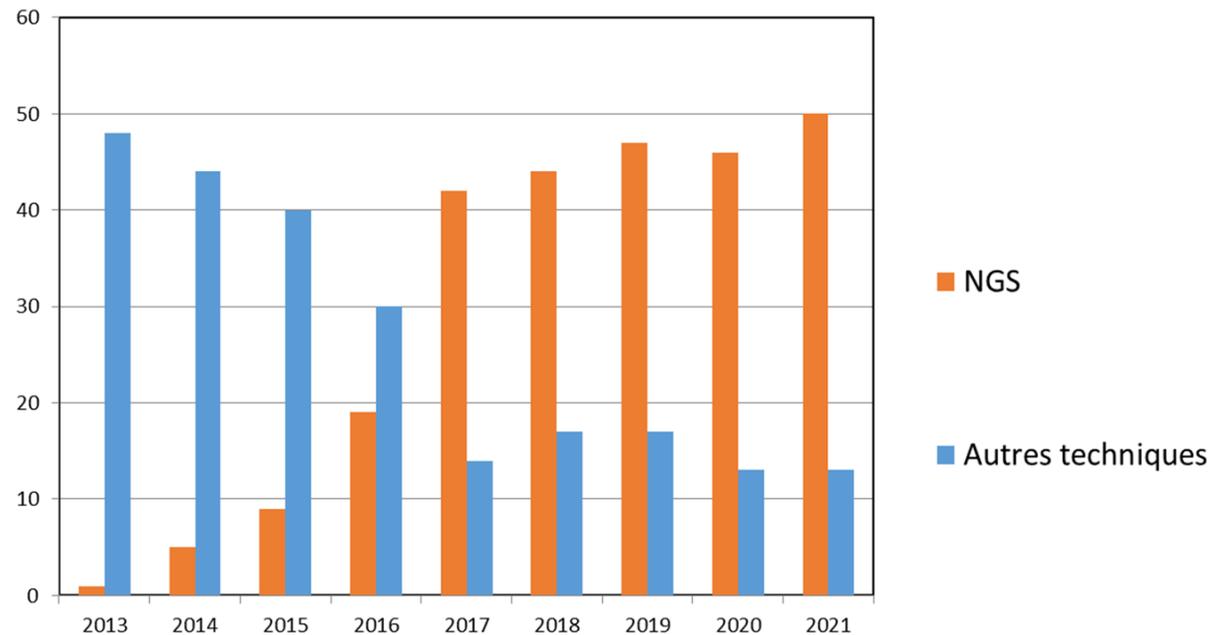
Zehir A et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat Med. 2017 Jun;23(6):703-713.



RCP moléculaire : évolution des techniques de génotypage

- **Profilage moléculaire inclus en routine dans le parcours de soin**
 - Structuration des plateformes de génétique tumorale
 - Déploiement du NGS

Technique utilisée pour le contrôle
qualité national Gen&Tiss
Programme multiparamétrique



RCP moléculaire : définition/réglementation

- Réglementation : RCP ou staff moléculaire ?
Régit par le code de la santé publique

Article D6124-131

Version en vigueur depuis le 27 décembre 2021

Modifié par Décret n°2021-1797 du 23 décembre 2021 - art. 1

Le projet thérapeutique envisagé pour chaque patient atteint de cancer pris en charge ainsi que les changements significatifs d'orientation thérapeutique sont enregistrés en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Tous les membres de l'équipe médicale intervenant auprès des patients atteints de cancer pris en charge par le titulaire de l'autorisation participent régulièrement aux réunions de concertation pluridisciplinaire. Lorsque ce titulaire n'exerce pas l'ensemble des pratiques thérapeutiques mentionnées à l'article R. 6123-87, la réunion mentionnée au premier alinéa est tenue avec d'autres titulaires de l'autorisation exerçant ces pratiques, en utilisant éventuellement les dispositifs spécifiques régionaux mentionnés à l'article R. 6123-88.

Une fiche retraçant l'avis et la proposition thérapeutique résultant de la réunion de concertation pluridisciplinaire est insérée dans le dossier médical du malade.

Cette proposition thérapeutique est présentée au patient dans les conditions prévues au a du 2° de l'article R. 6123-88.

NOTA :

Se reporter aux conditions d'application prévues à l'article 3 du décret n° 2021-1797 du 23 décembre 2021.

Réunion de concertation pluridisciplinaire
Novembre 2017

La RCP est une méthode d'évaluation et d'amélioration des pratiques professionnelles.

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

DÉFINITION

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) regroupent des professionnels de santé de différentes disciplines dont les compétences sont indispensables pour prendre une décision accordant aux patients la meilleure prise en charge en fonction de l'état de la science.

Au cours des RCP, les dossiers des patients sont discutés de façon collégiale. La décision prise est tracée, puis est soumise et expliquée au patient.

DOCUMENTATION

► Les documents requis pour une RCP sont :

Document support
Charte ou procédure de règlement intérieur de la RCP qui en précise l'organisation et le fonctionnement.

Documents de traçabilité

- Compte rendu de chaque réunion avec liste de présence des participants.
- Suivi d'indicateurs, résultats d'évaluation de la RCP, fiche de concertation d'amélioration, nouvelle procédure de prise en charge, etc.

DESCRIPTION

► Les RCP sont organisées selon les principes suivants.

Organisation de la RCP

- L'organisation de la RCP doit être formalisée avec un rythme clairement établi adapté à la spécialité et l'activité (mais doit être d'au moins 2 fois par mois en oncologie) et repose sur :
 - un coordonnateur : son rôle est d'établir la liste des patients dont le dossier doit être analysé à la prochaine réunion, d'en avertir les professionnels membres « permanents » de la RCP ainsi que le médecin référent des patients, et de convoquer le cas échéant des représentants de disciplines utiles pour les discussions envisagées ;
 - un secrétariat ;
 - la traçabilité systématique :
 - de toutes les décisions, dont au moins un exemplaire doit être placé dans le dossier du patient (papier ou électronique),
 - de l'indication des références scientifiques, bases,
 - de l'essai thérapeutique qui serait proposé au patient,
 - du nom du médecin/professionnel référent qui doit assurer le suivi de la décision (explication au patient et organisation de la prise en charge).

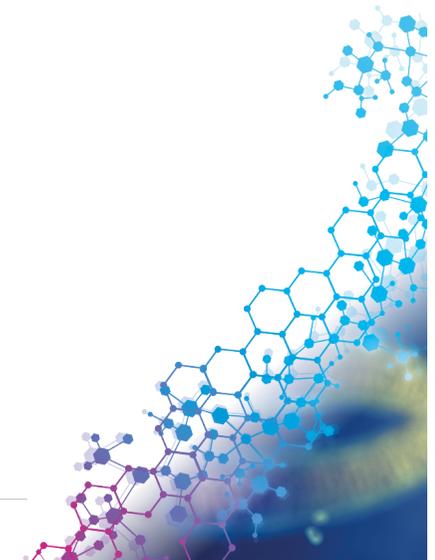
Analyse des dossiers de patients

Au cours de la RCP, le dossier de chaque patient est présenté et la prise en charge est définie collectivement sur la base des référentiels retenus. Sur cette base, un avis de la RCP est rédigé.

- La RCP doit procéder régulièrement à l'évaluation :
 - de la pertinence des classements entre simple présentation et demande de discussion ;
 - de l'adéquation des décisions avec les recommandations ;
 - de la concordance entre la proposition thérapeutique de la RCP et le traitement effectivement délivré.

Avis de la RCP

L'avis de la RCP comporte la date, la proposition thérapeutique et la ou les alternatives possibles ainsi que les noms et qualifications des participants. Il est intégré dans le dossier du patient. Si un traitement effectivement délivré diffère de la proposition de la RCP, les raisons doivent être argumentées par le médecin référent et inscrites dans le dossier du patient. Un recueil permettant de noter à chaque réunion le nom des patients de la RCP, celui des patients dont les dossiers sont évalués, et la décision prise, est tenu à jour par le secrétariat.



CHARTRE
COMpte RENDU
INDICATEURS
BILANS

TRAçABILITÉ
RHYTHME
ÉVALUATION
DOSSIER PATIENT

Comment une RCP devient moléculaire

Réunion de concertation pluridisciplinaire – INCa

Réunion régulière entre professionnels de santé

- Situation d'un patient
- Traitements possibles en fonction des dernières études scientifiques
- Analyse des bénéfices et les risques encourus
- Évaluation de la qualité de vie

Les réunions de concertation pluridisciplinaires rassemblent au minimum trois spécialistes différents

Traçabilité systématique



RESULTATS MOLECULAIRES
GENETIQUE
DECISIONS



PATHOLOGISTES
BIOLOGISTES MOLECULAIRES
GENETICIENS



RCPM

Comment une RCP devient moléculaire ?

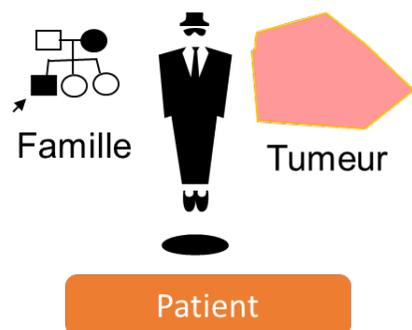
- Segmentation des maladies oncologiques
- Développement du NGS = masse d'information disponible +++
- Solutions de prise en charge
- Fonctionnement
 - RCP de prescription / AMONT
 - RCP d'interprétation / AVAL



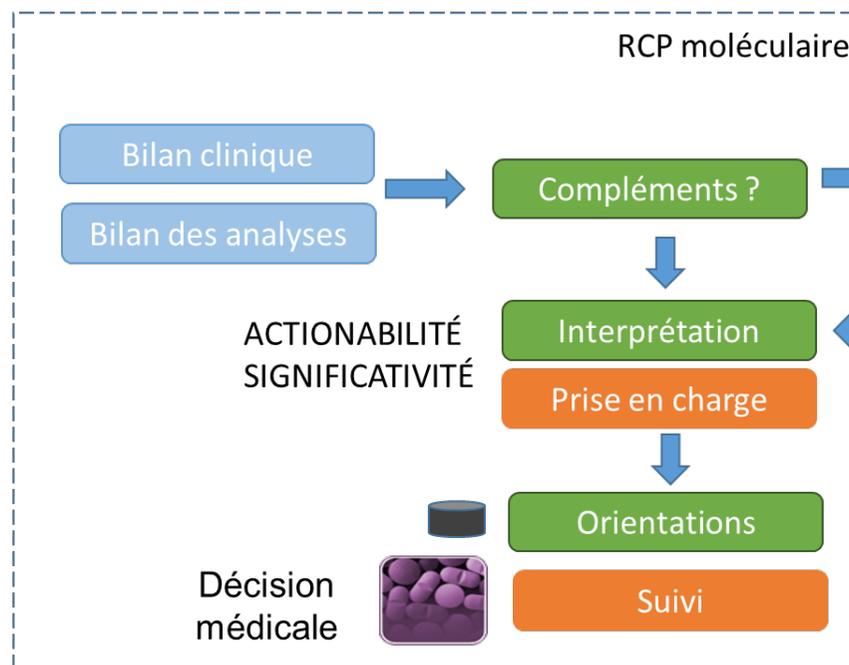
Erdmann, Jeanne. « All Aboard: Will Molecular Tumor Boards Help Cancer Patients? » *Nature Medicine* 21, n° 7 (juillet 2015): 655-56.

RCPM

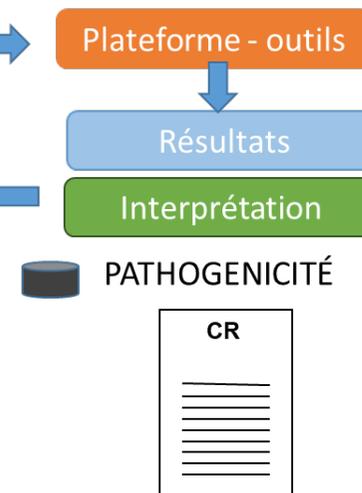
Circuit de RCPM



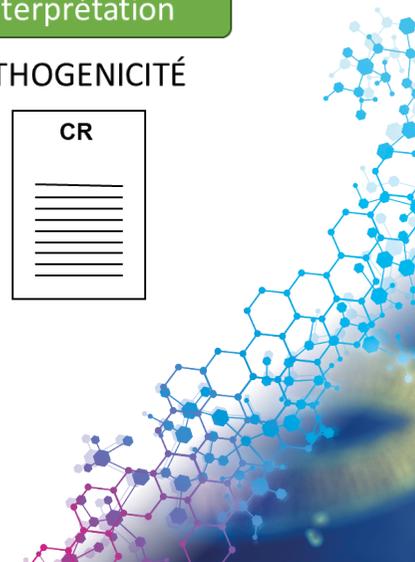
INTERPRETATION



PRESCRIPTION

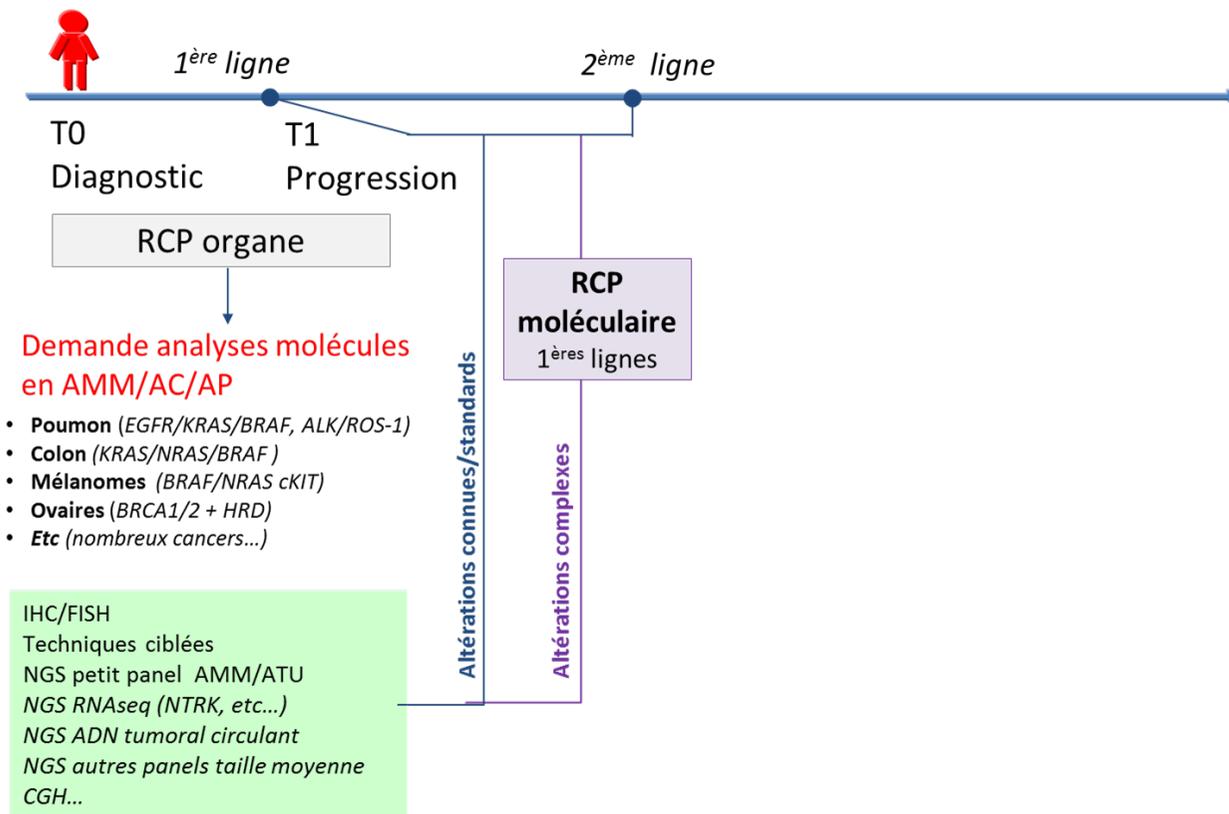


 Base de données



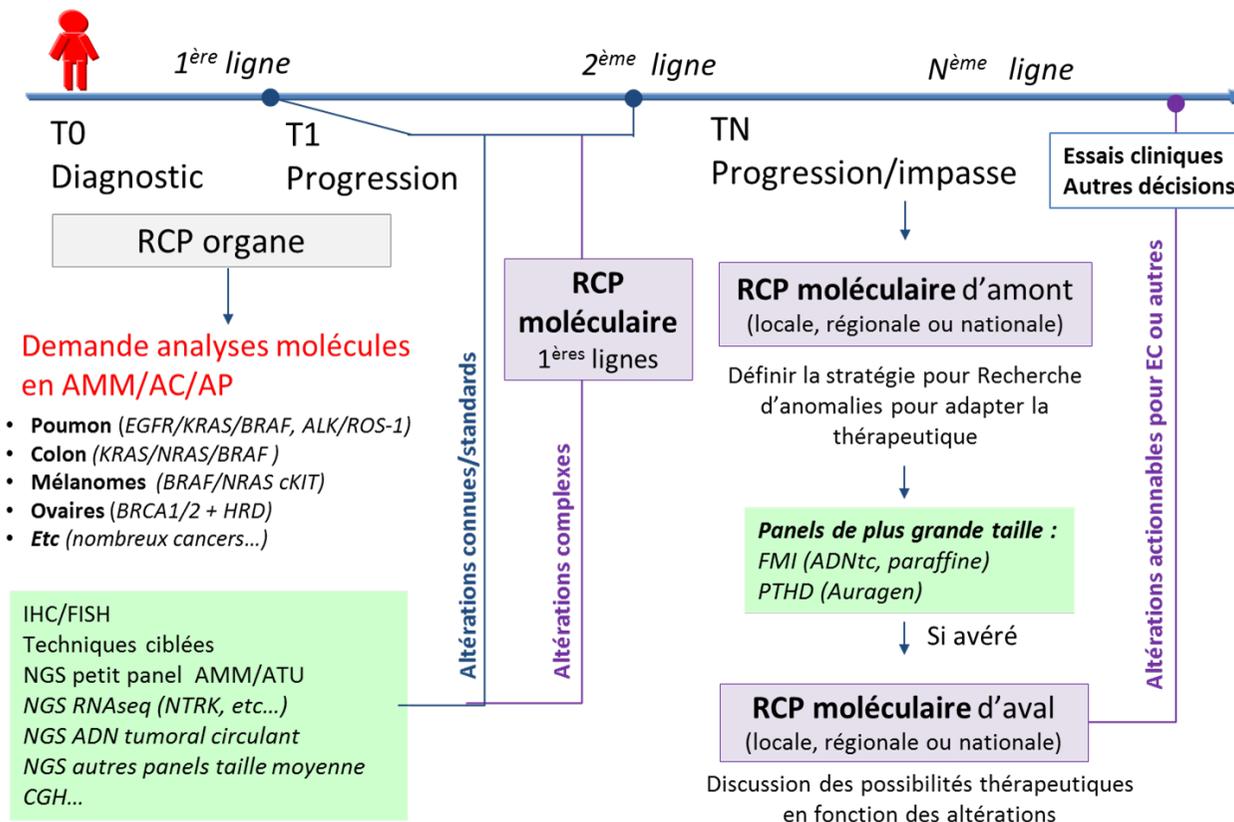
RCP moléculaire : Intégration dans le parcours de soin

À quel moment de la prise en charge proposer une RCP moléculaire ?



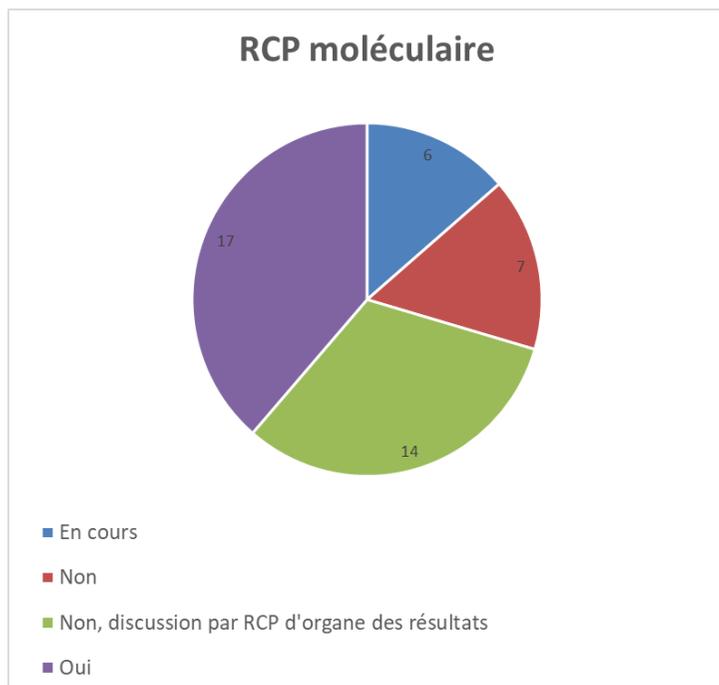
RCP moléculaire : Intégration dans le parcours de soin

À quel moment de la prise en charge proposer une RCP moléculaire ?



RCPM

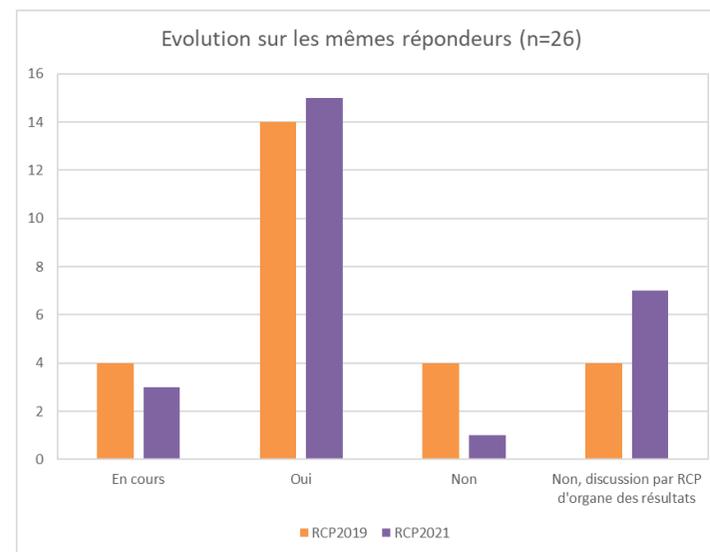
RCP moléculaire en France (Gen&tiss)



Données 2022 - N=44

Type de RCP (n=17 réponses)

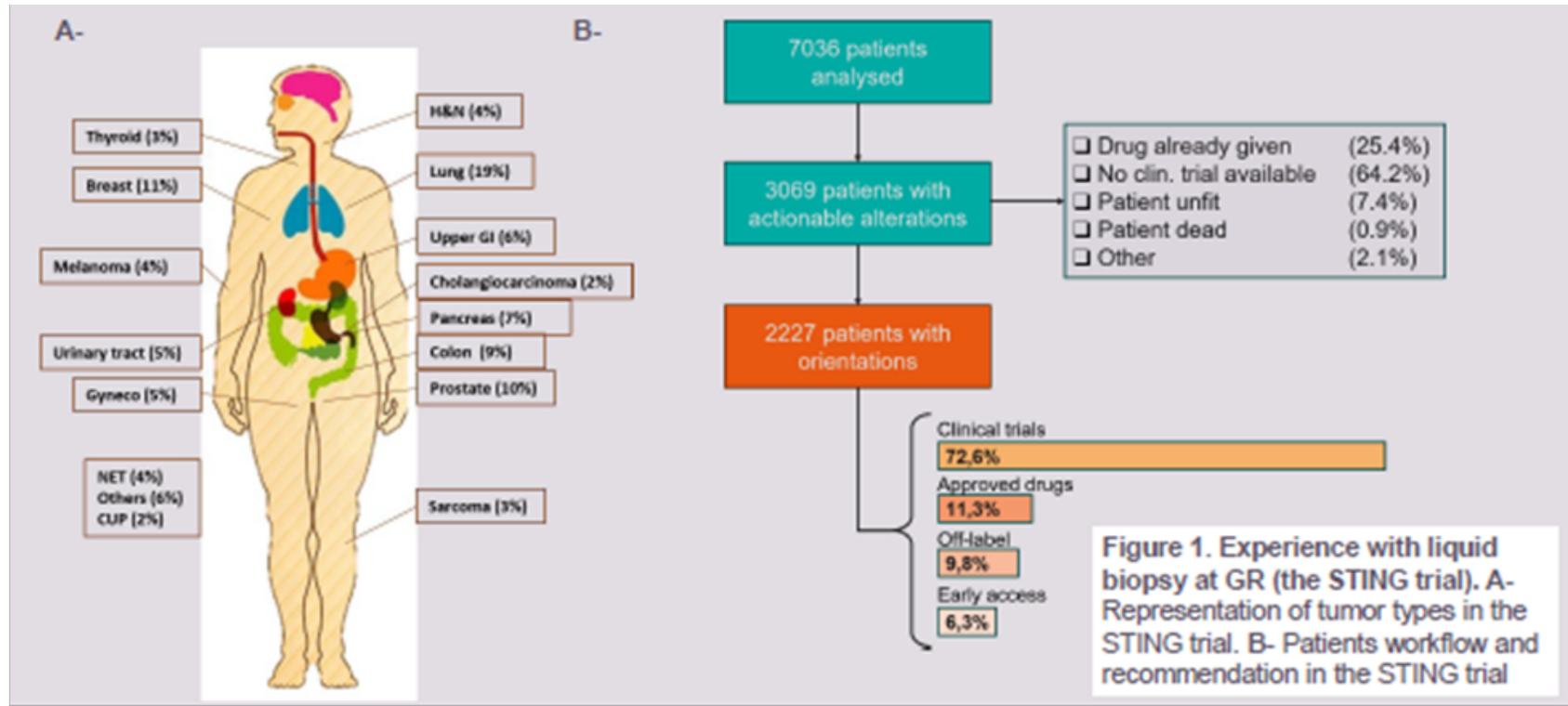
Deux analyses	12
Interprétation des résultats moléculaires et d'orientation	3
Mise en place d'analyses complémentaires pour certains patients	2



Accès à la RCPM dans votre centre ?



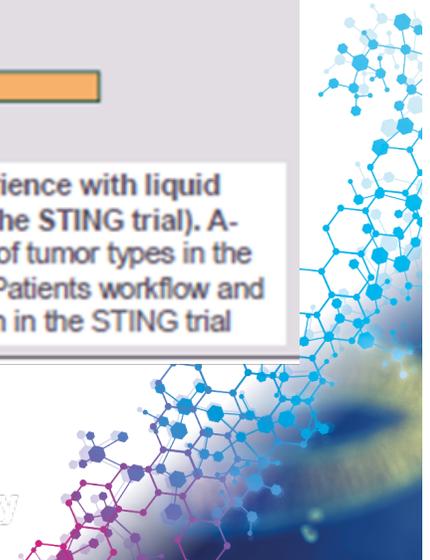
Retour d'activité de Gustave Roussy RCPM – Programme STING



Poster ESMO2024 – 1177P

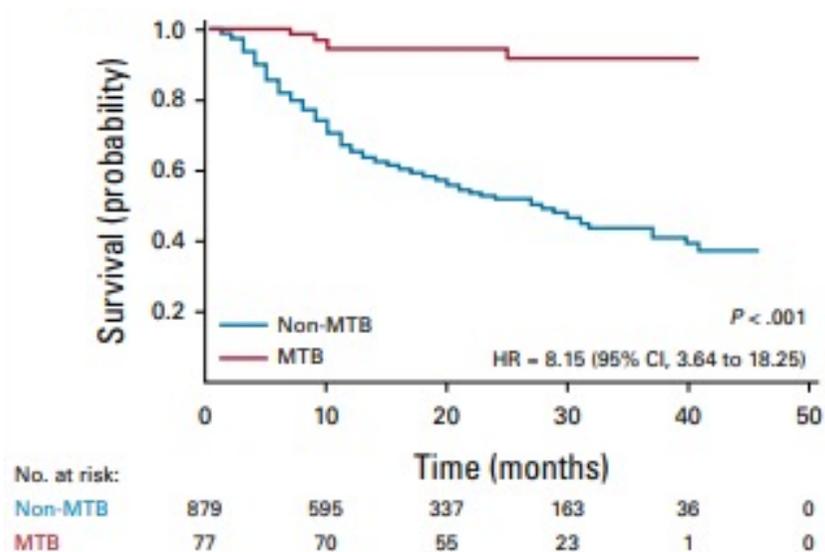
FRESH – The Gustave Roussy program to facilitate access to liquid biopsy for precision oncology in France – M Morfouace

for precision oncology in France – MARIE MOREFOUACE

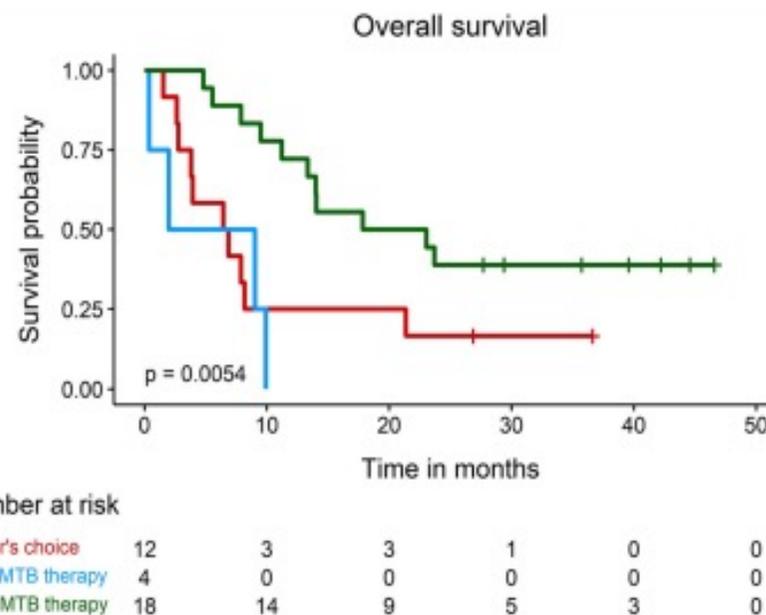


RCPM

Impact clinique favorable



Huang, Bin, Quan Chen, Derek Allison, Riham El Khouli, Keng Hee Peh, James Mobley, Abigail Anderson, et al. « Molecular Tumor Board Review and Improved Overall Survival in Non-Small-Cell Lung Cancer ». *JCO Precision Oncology*, 29 septembre 2021.



Rieke, Damian T., Till de Bortoli, Peter Horak, Mario Lamping, Manuela Benary, Ivan Jelas, Gina Rüter, et al. « Feasibility and outcome of reproducible clinical interpretation of high-dimensional molecular data: a comparison of two molecular tumor boards ». *BMC Medicine* 20, n° 1 (24 octobre 2022): 367.



RCP Moléculaire

Exemple d'organisation

Avec la participation
scientifique du

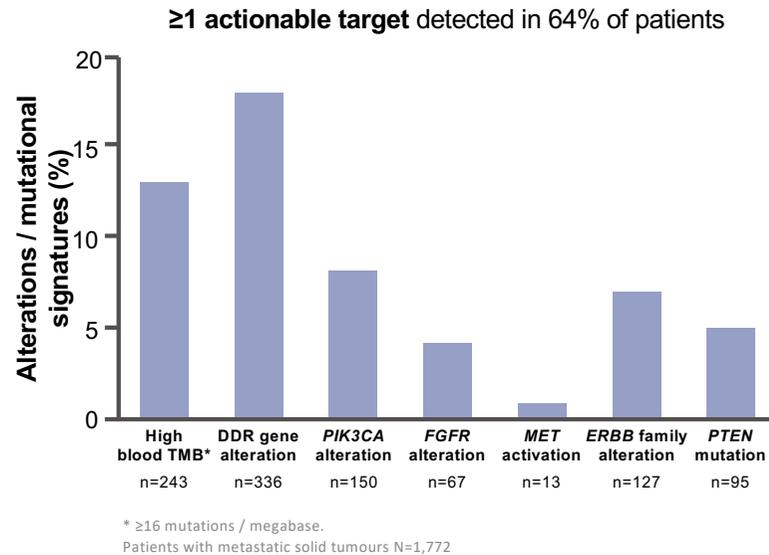


RCPM de Gustave Roussy

- **Conseil moléculaire sur les tumeurs – tous les jeudis à midi**
- **Principaux outils**
 - ctDNA – panel très large FMI CDX
 - Plateforme nationale – Seqoia – WES/WGS/WTS
 - Panel de gènes du cancer – allant d'un petit nombre de gènes à un panel large
- **Principaux acteurs**
 - Oncologues – unité de médecine personnalisée
 - Biologistes moléculaires
 - Généticiens
 - Hématologues
- **Décisions**
 - Soins standards
 - Orientation vers un essai clinique
 - Analyses supplémentaires (IHC/biopsie tumorale, etc.)



Résultats cliniques de l'étude STING



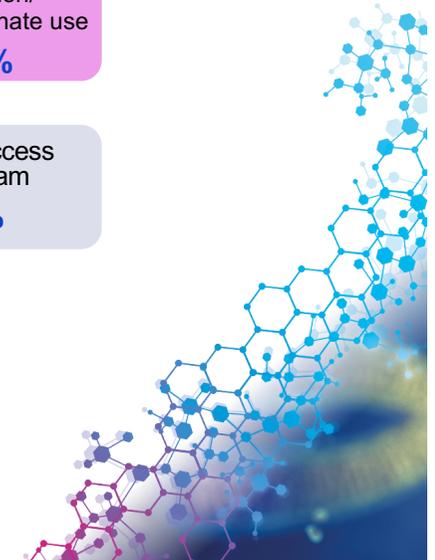
MTB recommended matched therapy for 597 (56%) patients with targetable alterations

Clinical trials
78%

Outside approved indication/
Compassionate use
10%

Drug with market authorisation
6%

Early access program
6%



RCP moléculaire du GHT Limousin/cliniques

- *Centre de petit-moyen effectif* : plusieurs RCP en une !
- **Mercredi des semaines paires (12h30-14h30)** – inscription du patient et convocation des acteurs sur plages horaires de 15 min (ou plus selon difficulté du dossier)

INDICATIONS

RCPM (staff)
1^{ères} lignes

Aide à la décision thérapeutique sur altérations moléculaires non usuelles
(ex variant classe II/III BRAF, co-mutation EGFR/autre à progression, score HRD borderline...)

**RCPM de
prescription**

IMPASSE
THERAPEUTIQUE
(Pinet et al. 2023)

Discussion sur la nature et la pertinence des analyses à réaliser pour la suite de la prise en charge

**RCPM
d'interprétation**

Aide à la décision thérapeutique en fonction des altérations moléculaires mises en évidence

**RCP essais
précoces**

Patient potentiellement éligible à intégrer un essai de phase précoce (local ou ext) –plus une RCPM de prescription pour l'instant

RCP moléculaire du GHT Limousin/cliniques

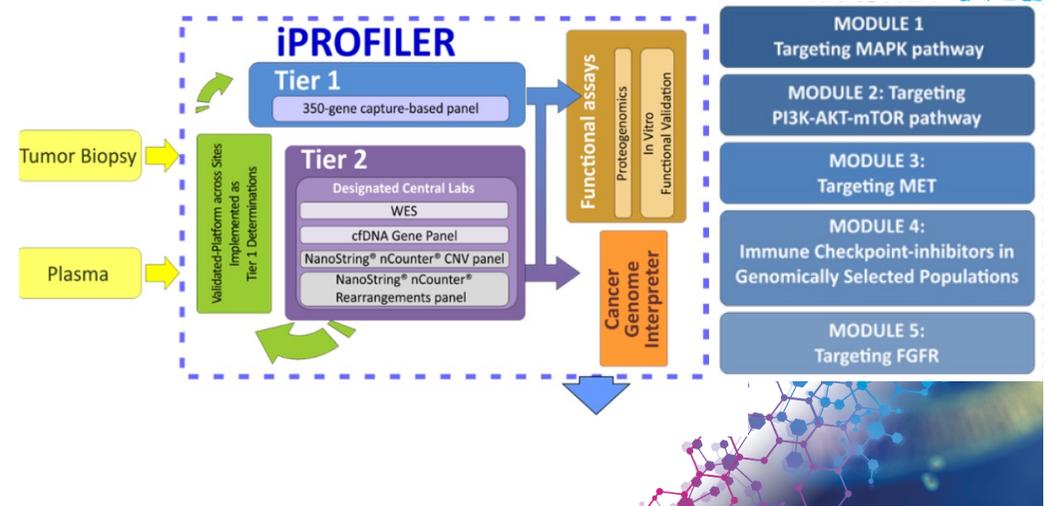
RCP en présentiel ou en visio selon le centre de prise en charge du patient (CHU, CHR, cliniques)

	OUTILS	ACTEURS	DECISIONS
RCPM 1^{ères} lignes	Panel gènes du cancer (local, petit à moyen)	Oncologues/Pneumo /Dermato Biologistes moléculaires Généticiens Pharmacien PUI	Soins standards, AMM AC, AP, EC, hors AMM Analyses suppl (IHC, BL, re-biopsie)
RCPM de prescription	<ul style="list-style-type: none">• FFPE/ctDNA – panel très large FMI CDX• Plateforme nationale – AURAGEN – WES/WGS/WTS	Oncologues/Pneumo /Dermato Biologistes moléculaires Pathologistes/tumorothèque	Choix matériel/test adéquats Orientation réseau/analyse CUP
RCPM d'interprétation		Oncologues/Pneumo /Dermato BioMol/ Généticiens - Pathologistes Pharmacien PUI +/- Assistant prescription AURAGEN	Orientation vers EC AC, AP, hors AMM Analyses suppl (IHC, BL, re-biopsie)
RCP essais précoces		+ Oncologue Clinique privée Pathologistes privé	Orientation vers EC Analyses supplémentaires



BOB – Basket of Basket Cancer Core Europe

- RCP moléculaire : hebdomadaire
- Outils : FMI/panel large (> 450 gènes)
- Réseau de plusieurs structures en Europe
- Centralisation des analyses
- Critère d'inclusion spécifique
- Analyse homogène des données



BOB – CCE : Portail commun d'analyse

BoB report
Patient CCE_BOB_02_0003

Export summary

Date of the report output

Version: 1.0

● Rejected Current patient status Change status

Patient: Male, 65yo
Cancer type: Lung Adenocarcinoma
Biopsy site: Lung
Location: Cambridge Hospital
Screening date: 2015-05-31
Decision date: 2015-07-12

CCE Panel QC
Lorem ipsum: 518X
Lorem ipsum: 800
Lorem ipsum: 88
Lorem date: 2015-07-12

Tumor Mutation Burden: **High (16.2)**

Putative functional variants: 3

Gene	ARM	Mutation	Consequence	VAF	Effect	MAF
BRCA1	ARM1A	p.G1_C/G	Missense	32% 41% n/d	(FMS) ICCE ICCE Pathogenic somatic germline	---
BRCA1	ARM1B	p.29_A/G	Missense	32% n/d n/d	(FMS) ICCE ICCE Pathogenic somatic germline	---
BRCA1	ARM1E	-	Splice donor variant	52% 89% n/d	(FMS) ICCE ICCE Not reported somatic germline	4.09E-05

Variants of unknown significance: 1

Gene	ARM	Mutation	Consequence	VAF	Effect	MAF
BRCA1	ARM1A	p.1708_A/P	Missense	42% 41%	(FMS) ICCE Not reported	2.43e-05



OPEN The Molecular Tumor Board Portal supports clinical decisions and automated reporting for precision oncology

David Tamborero¹, Rodrigo Dienstmann², Maan Haj Rachid¹, Jorrit Boekel¹, Adria Lopez-Fernandez³, Markus Jonsson¹, Ali Razzak¹, Irene Braña⁴, Luigi De Petris⁵, Jeffrey Yachnin⁵, Richard D. Baird⁶, Yohann Lorient⁷, Christophe Massard⁷, Patricia Martin-Romano⁷, Frans Opdam⁸, Richard F. Schlenk⁹, Claudio Vernieri^{10,11}, Michele Masucci¹², Xenia Villalobos¹³, Elena Chavarria¹³, Cancer Core Europe consortium*, Judith Balmaña¹³, Giovanni Apolone¹⁴, Carlos Caldas¹⁶, Jonas Bergh¹⁵, Ingemar Ernberg¹², Stefan Fröhling¹⁵, Elena Garralda⁴, Claes Karlsson^{16,17}, Josep Tabernero¹⁴, Emile Voest^{18,18}, Jordi Rodon^{4,19} and Janne Lehtiö²⁰

Tamborero, David, Rodrigo Dienstmann, Maan Haj Rachid, Jorrit Boekel, Adria Lopez-Fernandez, Markus Jonsson, Ali Razzak, et al. « The Molecular Tumor Board Portal Supports Clinical Decisions and Automated Reporting for Precision Oncology ». *Nature Cancer* 3, n° 2 (février 2022): 251-61.



Outils à disposition à la décision de RCPM

Avec la participation
scientifique du



Outils à disposition : panels pour le screening

Bien connaître ses outils !

...et savoir solliciter ailleurs ...

- Panels de routine
- Autres outils moléculaires (CGH, FISH, IHC, tests fonctionnels)
- CGP (Comprehensive cancer panels)
- France Génomique
- ADN circulants ou autres biopsies liquides
- Choix d'outils polyvalents

Accès à ces technologies ?



Coeur de la RCPM : Interpretation !

■ Trois niveaux

- Interprétation biologique : niveau de **pathogénicité** d'un variant
 - Exploitation pour la PEC : recherche de solutions thérapeutiques en regard (AMM, AC, AP, EC, hors AMM), stratification si plusieurs variants – niveau de l'**actionnabilité** du variant
 - Niveau de la **significativité** - Discussion de la pertinence des solutions thérapeutiques en fonction des éléments du dossier patient et de la suite de la démarche
- ## ■ Décision de RCPM

Pathogénicité

Actionnabilité

Significativité



Coeur de la RCPM : Interpretation !

■ Trois niveaux

Pathogénicité

Interprétation biologique

Actionabilité

Exploitation pour la PEC : recherche de solutions thérapeutiques en regard (AMM, AC, AP, EC, hors AMM), stratification si plusieurs variants

Significatif

Discussion de la pertinence des solutions thérapeutiques en fonction des éléments du dossier patient et de la suite de la démarche



Décision de RCP moléculaire



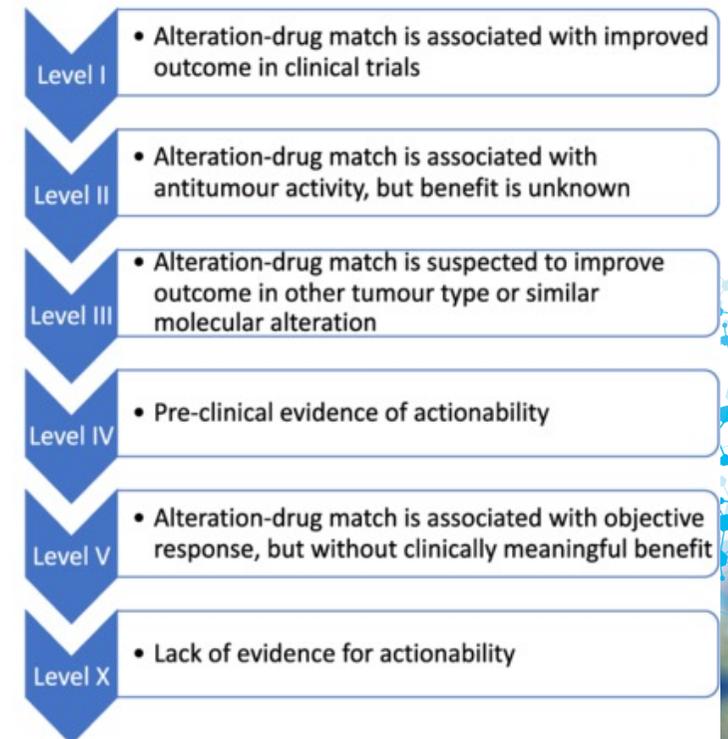
Interprétation clinico-biologique : Exploitation pour la prise en charge

ESCAT

ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets



ESCAT



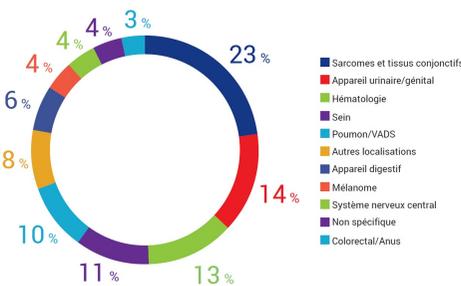
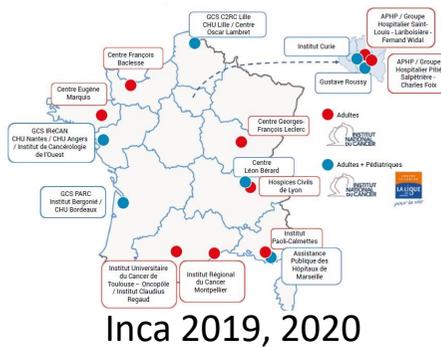
Qui utilise l'ESCAT ?



Interprétation Exploitation pour la prise en charge

clinico-biologique

- Réseaux
- CLIP
- Clinical.trial.gov
- Répertoires nationaux

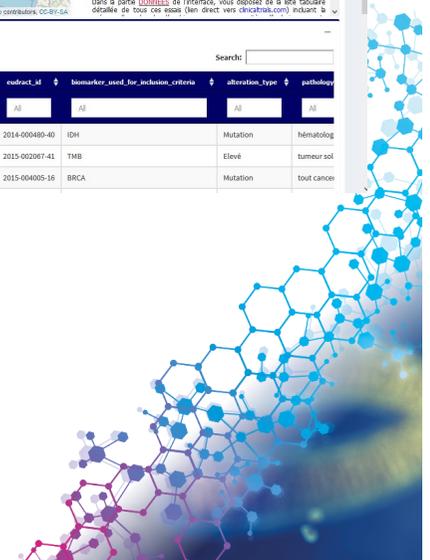


Nombre d'essais biomarqueurs et Treemap par CLIP[®]

Carte des centres CLIP[®]

Données

cen	cen_clip	link_nct_id	rudract_id	biomarker_uscd_for_inclusion_criteria	alteration_type	pathology
1	Centre d'Essais Préoces en Cancérologie de Marseille (Hôpital la Timone, AP-HM, Marseille)	APHM	NCT02074839	2014-00040-40	IDH	Mutation hématologie
2	Centre d'Essais Préoces en Cancérologie de Marseille (Hôpital la Timone, AP-HM, Marseille)	APHM	NCT02032067	2015-002067-41	TMB	Élevé tumeur sol
3	Centre d'Essais Préoces en Cancérologie de Marseille (Hôpital la Timone, AP-HM, Marseille)	APHM	NCT02734004	2015-004005-16	BRCA	Mutation tout cancers



Coeur de la RCPM : Interpretation !

■ Trois niveaux

Pathogénicité

Interprétation biologique



Actionabilité

Exploitation pour la PEC : recherche de solutions thérapeutiques en regard (AMM, AC, AP, EC, hors AMM), stratification si plusieurs variants



Significatif

Discussion de la pertinence des solutions thérapeutiques en fonction des éléments du dossier patient et de la suite de la démarche



Décision de RCP moléculaire



Orientations complémentaires

■ Orientation oncogénétique

- Validation durant la RCPM
- Critères d'actionabilité
- Explication

■ Orientation CHIP

- Critère sur un niveau de fraction allélique >10%
- Critère sur la nature des gènes JAK2, MYD88...

Annals of Oncology

Special article

Box 1. Recommendations for genes to be included for germline-focussed analysis and triggering of germline sample laboratory confirmation

	Any tumour type	Associated tumour type only
Tumour arising any age	<i>BRCA1</i> <i>RAD51C</i> <i>BRCA2</i> <i>RAD51D</i> <i>BRP1</i> <i>RET</i> <i>MLH1</i> <i>SDHA</i> <i>MSH2</i> <i>SDHAF2</i> <i>MSH6</i> <i>SDHB</i> <i>PALB2</i> <i>SDHC</i> <i>PMS2</i> <i>SDHD</i> <i>VHL</i> ^a <i>TSC2</i> <i>MUTYH</i> ^b	<i>FLCN</i> <i>FH</i> <i>BAP1</i> <i>POLE</i>
Tumour arising age <30 only	<i>RBI</i> <i>APC</i>	<i>TP53</i> ^c <i>NFI</i>

^aRenal tumours to be excluded.
^b*MUTYH* should be included for germline-focussed tumour analysis but reporting and germline follow-up testing should only be performed on detection of two pathogenic variants.
^cBrain tumours to be excluded.

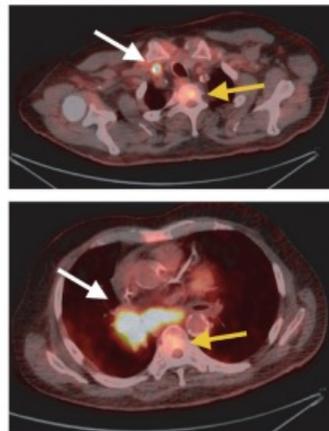
Mandelker, D, M Donoghue, S Talukdar, C Bandlamudi, P Srinivasan, M Vivek, S Jezdic, et al. « Germline-Focussed Analysis of Tumour-Only Sequencing: Recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group ». *Annals of Oncology* 30, n° 8 (1 août 2019): 1221-31.



Gestion des résultats inattendus

Découvert d'un autre cancer

Historic patient findings		ORD-1052339-01 VAF%
Blood tumor mutational burden		10 Muts/Mb
Microsatellite status		MSI-high not detected
Tumor fraction		Cannot be determined
BRIP1	● S1070*	52.6%
NFE2L2	● D27H	3.3%
TMPRSS2	TMPRSS2-ERG fusion	19.1%
FGF19	Amplification	Detected
FGF3	Amplification	Detected
FGF4	Amplification	Detected
KEL	● Splice site 736-1G > C	48.7%
TP53	● C275Y	4%



Clonal hematopoiesis of indeterminate potential

List of 10 most common genes altered in CHIP and their function.

Gene	Full name	Function (from ncbi.nlm.nih.gov)
<i>DNMT3A</i>	DNA methyltransferase 3	<i>de novo</i> methylation, epigenetic regulation
<i>TET2</i>	TET methylcytosine dioxygenase 2	demethylation, epigenetic regulation
<i>ASXL1</i>	ASXL transcriptional regulator 1	Chromatin binding protein
<i>PPM1D</i>	Protein phosphatase, Mg2+/Mn2+ dependent 1D	Suppresses p53-mediated transcription and apoptosis
<i>TP53</i>	Tumor protein p53	Tumor suppressor
<i>CHEK2</i>	Checkpoint kinase 2	DNA damage response and tumor suppressor
<i>ATM</i>	ATM serine/threonine kinase	Cell-cycle checkpoint, DNA damage response
<i>SF3B1</i>	Splicing factor 3b subunit 1	Splicing machinery
<i>JAK2</i>	Janus kinase 2	Tyrosine kinase central to cytokine and growth factor signaling
<i>CBL</i>	Cbl proto-oncogene	Proto-oncogene, cell signaling

Gestion des résultats inattendus

■ Décret du 30 décembre 2023

- Toute technique de NGS large pouvant révéler des altérations constitutionnelles
- Information au patient avant la prescription :

— Explication des **conséquences potentielles** des analyses génétiques (découvertes de caractéristiques constitutionnelles liées à des affections graves).

— **Orientation possible** vers un médecin généticien pour approfondir les informations.

• Attestation d'information :

— Prescripteur doit certifier que l'information a été transmise au patient.

— Attestation doit être **insérée dans le dossier médical**.

• **Mention sur la fiche de prescription:** Ajouter une référence à l'information fournie au patient et à l'article de loi.

• **Documenter dans le compte rendu médical:** Pas de consentement écrit requis, mais une traçabilité est essentielle.

■ Exemple d'application :

■ Signature du consentement patient dans le livret d'accueil

■ Mise sur la fiche de prescription

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

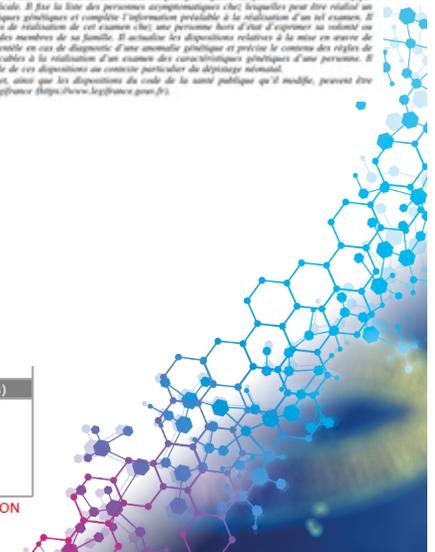
MINISTÈRE DE LA SANTÉ ET DE LA PRÉVENTION

Décret n° 2023-1426 du 30 décembre 2023
relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne
NOR : SP0221416D

Publics concernés : personnes concernées par l'examen de leurs caractéristiques génétiques et leur parentèle ; praticiens et laboratoires autorisés à réaliser les analyses correspondantes.
Objet : examen des caractéristiques génétiques d'une personne réalisé à des fins médicales.
Entrée en vigueur : le décret entre en vigueur le lendemain de sa publication.
Notice : le décret coordonne la prise en charge d'une personne pour l'examen de ses caractéristiques génétiques somatiques et sa prise en charge pour l'examen de ses caractéristiques génétiques constitutionnelles. Il prévoit également la coordination entre examen des caractéristiques génétiques à des fins de recherche scientifique et prise en charge médicale. Il fixe la liste des personnes accompagnantes chez lesquelles peut être réalisé un examen des caractéristiques génétiques et complète l'information préalable à la réalisation d'un tel examen. Il détermine les conditions de réalisation de cet examen chez une personne hors d'état d'exprimer sa volonté ou décédée dans l'intérêt des membres de sa famille. Il actualise les dispositions relatives à la mise en œuvre de l'information de la parentèle en cas de diagnostic d'une anomalie génétique et précise le contenu des règles de bonnes pratiques applicables à la réalisation d'un examen des caractéristiques génétiques d'une personne. Il adapte, enfin, l'ensemble de ces dispositions au contexte particulier du dépistage national.
Références : le décret, ainsi que les dispositions de code de la santé publique qu'il modifie, peuvent être consultés sur le site Légifrance (<https://www.legifrance.gouv.fr/>).

STATUT MMR SOMATIQUE (COLON, ENDOMETRE, OESOGASTRIQUE, CHOLANGIOCARCINOME, CORTICOSURRENALOME, AUTRES)	
<input type="checkbox"/> Colon <input type="checkbox"/> Endomètre <input type="checkbox"/> gastrique <input type="checkbox"/> Pancréas <input type="checkbox"/> Autre (précisez) :	INDICATION DE LA RECHERCHE <input type="checkbox"/> Dépistage / Suspicion Syndrome de Lynch Si suspicion, préciser ATCDs familiaux, âge jeune : <input type="checkbox"/> Adaptation thérapeutique / pronostique <input type="checkbox"/> Immunothérapie
Méthode souhaitée pour STATUT MMR :	
<input type="checkbox"/> IHC <input type="checkbox"/> MSI (biologie moléculaire) <input type="checkbox"/> Méthylation MLH1	

* Patient(e) averti(e) de la possibilité d'une identification d'altération constitutionnelle lors de l'analyse : OUI NON

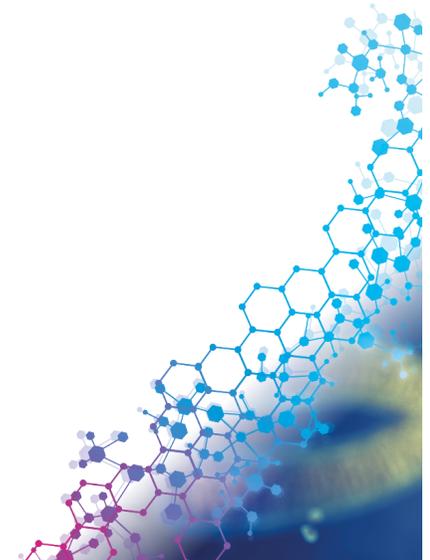


Quand externaliser la RCPM ?

- **Quand on n'a pas en local !**

- **Accès à d'autres outils moléculaires**
 - Positionnement vis-à-vis d'AuraGen/Sequoia FMI/IGR
 - Indications :
 - En dehors des premières lignes
 - Cancers de primitifs inconnus (CUP)

- **Accès des essais basket innovants**
 - RCPM internationale – CancerCoreEurope
 - RCPM nationale - Safir04/CUP



En synthèse

- RCP organe, RCPM 1ères lignes, RCP de prescription/d'interprétation
- Diversité des outils : local ou ailleurs (savoir solliciter !)
- Orientation des patients vers des essais cliniques ou d'autres solutions en fonction du dossier
- Gestion du suivi des décisions post RCPM – comment améliorer ?
- Gestion des résultats incidents et inattendus – comment structurer ?

ATELIER

Cas pratiques

Avec la participation
scientifique du



Cas n° 1 : **à finir** EXEMPLE DE RCP 1^{ères} lignes

CENTRE DE SUIVI : Extérieur (CHR)

SITUATION : Patient atteint de CBNPC stade IV (métastases synchrones hépatiques et cérébrales), traité en 1^{ère} ligne par Osimertinib sur mutation EGFR L858R, **reprise évolutive de sa lésion hépatique- pas de re-biopsie tissulaire possible >> Biopsie liquide**

Remarque : analyse initiale de mutation L858R seule (ciblé), non disponible

INDICATION : Recherche du mécanisme de progression pour adaptation thérapeutique

OUTILs : **NGS ADNtc petit panel -Analyse SNV + CNV** : AKT1-IDH2-ALK- KEAP1- BRAF- KIT- CTNNB1- KRAS-EGFR-MET-ERBB2-NRAS-NPM1-FLT3-JAK2-ERBB4-PDGFR1-FGFR1-PIK3CA-FGFR2-POLE-FGFR3-STK1-GNAS-TP53-IDH1-CALR



Cas n° 1 : EXEMPLE DE RCP 1^{ères} lignes

RESULTATS

I - VARIANTS D'IMPACT CLINIQUE CONNU :

L'impact diagnostique et/ou thérapeutique est connu, dans le contexte actuel de prise en charge

Variant(s) :

Gène	Référence	Variant	Altération protéique	Fréq. Allélique	Profondeur
EGFR	NM_005228.5	c.2573T>G	p.(Leu858Arg)	0.142	9372
Variant de classe 5 : Pathogenic sur COSMIC, OncoKB et scores in silico ; Drug response sur ClinVar, Inconnu sur GnomAD					
PIK3CA	NM_006218.4	c.3140A>T	p.(His1047Leu)	0.0163	8231
Variant de classe 5 : Pathogenic sur ClinVar, COSMIC, VARSOME et OncoKB ; Vu 1 fois sur GnomAD					
EGFR	NM_005228.5	c.2153T>A	p.(Leu718Gln)	0.0166	7778
Variant de classe 4 : selon Varsome. Mutation de résistance aux ITK connue selon oncoKB. Non retrouvé dans la base de données GnomAD.					

INTERPRETATION

Présence de la mutation p.(Leu858Arg) du gène EGFR déjà connue dans la lésion initiale..

Présence concomitante, à plus faible fréquence allélique des mutations :

- p.(Leu718Gln) du gène EGFR, connue comme mécanisme de RESISTANCE à l'osimertinib ^(1,2).
- p.(His1047Leu) du gène PIK3CA, également répertoriée comme mécanisme de résistance à l'osimertinib ⁽³⁾

Dans la limite de sensibilité des techniques utilisées, aucune altération significative ou dont l'impact clinique est connu à ce jour n'a été détectée dans les gènes KRAS, BRAF, MET, STK11, KEAP1, ALK ou HER2 ni dans les autres gènes d'intérêt.

(1) Robichaux et al. Structure-based classification predicts drug response in EGFR-mutant NSCLC. Nature. 2021 Sep;597(7878):732-737.

(2) Ercan et al. EGFR Mutations and Resistance to Irreversible Pyrimidine-Based EGFR Inhibitors. Clin Cancer Res. 2015 Sep 1;21(17):3913-23.

(3) Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Br J Cancer.2019 Oct;121(9):725-737.



Cas n° 1 : EXEMPLE DE RCP 1^{ères} lignes

COMMENT GEREZ- VOUS CE CAS ?

- Adaptation de la conclusion ?
- RCP moléculaire ?
 - Qui sollicite/inscrit (biologiste, clinicien) ?
 - Qui participe à votre RCP moléculaire ?
 - Que discutez-vous en RCP moléculaire
 - Comment rendez-vous le résultat de la RCP ?
- Avez-vous un retour sur l'impact à court terme et long terme de la décision prise en RCP ?



Cas n° 1 : EXEMPLE DE RCP 1^{ères} lignes

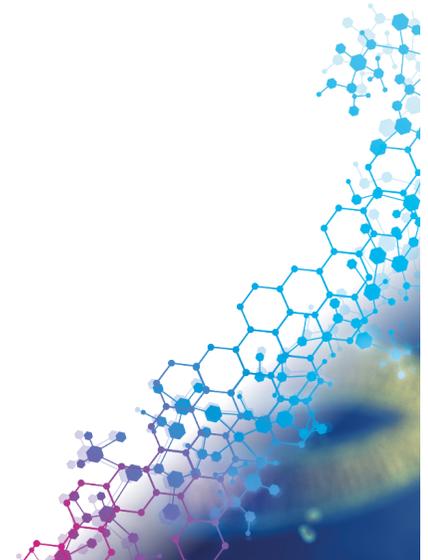
COMMENT GEREZ- VOUS CE CAS ? > LIMOUSIN

- **Adaptation de la conclusion ?** oui, en indiquant qu'il faut une RCP moléculaire ++
- **RCP moléculaire ?**
 - **Qui sollicite/inscrit (biologiste, clinicien) ?** Clinicien quand il voit la conclusion
 - **Qui participe à votre RCP moléculaire ?** Oncologue, PUI, biologiste moléculaire, +/- pathologiste
 - **Que discutez-vous en RCP moléculaire ?** Notion de sous-clonalité des mutations de résistance (seule reprise de la lésion hépatique), efficacité des thérapeutiques ITK sur co-mutation EGFR (revue littérature), impact éventuel de la co-mutation PIK3CA (non ciblée par ITK...), échanges éventuels avec centre expert (i.e. Toulouse) >>>> **DECISION : Afatinib en 2ème ligne**
 - **Comment rendez-vous le résultat de la RCP ?** GLIMS génétique (Plan d'approche dédié « RCP moléculaire » avec mail automatique de la conclusion pour diffusion dans logiciel RCP (K-PROCESS, DCC de Nouvelle-Aquitaine)
- **Avez-vous un retour sur l'impact à court terme et long terme de la décision prise en RCP ?**
NON ça c'est galère, suivi difficile à automatiser... !

Cas n°2

CIRCUIT : Protocole Sting – endocrinologie

- **Patiente de 48 ans avec plusieurs cancers actifs**
 - Tumeur neuroendocrine de la queue du pancréas avec métastases hépatiques
 - Carcinome in situ de bas grade du sein
 - Tumeurs du moyen rectum et du caecum avec polypes (Multiples lésions polypoïdes)
- **INDICATION** : tumeur neuroendocrine pancréatique métastatique
- **OUTILS** :
 - Panel NGS FMI sur ADN circulant
 - Panel complémentaire sur le NGS sur tissu de la tumeur du rectum – 35 gènes



Cas n°2

■ Résultat panel FMI CDx ADN circulant

Résultats

Signatures génomiques

Fraction tumorale circulante :

High (4.9%) % : High%

TMB/Charge Mutationnelle :

3.79 Mut/Mb - low

Statut microsatellite : MSS

Altération(s) génique(s) d'intérêt

MUTYH - p.(Glu396fs*43) - FA 99.79%

PTPRO - splice site 2558+1G>A - FA 4.85%

TSC2 - p.(Glu366*) - FA 4.1%

DAXX - p.(Glu454*) - FA 3.84%

MEN1 - p.(Glu371*) - FA 3.7%

KDM5A - p.(Gln202Lys) - FA 0.4%

Commentaires

Variation(s) pouvant nécessiter une consultation en oncogénétique :

NA

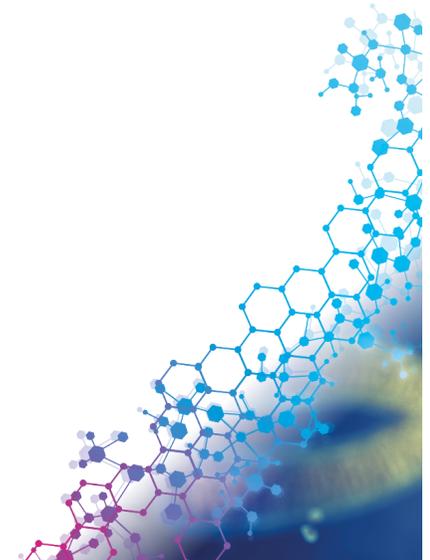
Variation(s) pouvant correspondre à de l'hématopoïèse clonale :

DNMT3A - p.(Ala525fs*20) - FA 0.5%

Conclusion

Interprétation des résultats

Décision ?



Cas n°2

- **Résultat NGS – 35 gènes** adénome tubulovilleux en dysplasie de haut grade avec un foyer d'adénocarcinome in situ

Résultats :

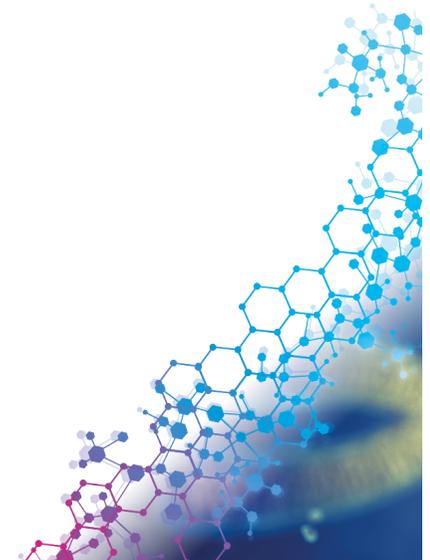
Présence d'un variant de classe 5 (pathogénique) du gène **KRAS**, c.34G>T, p.(Gly12Cys) sur l'exon 2, FA 43%
Présence d'un variant de classe 5 (pathogénique) du gène **TP53**, c.527G>T, p.Cys176Phe sur l'exon 5, FA 3%
Présence d'un variant délétère du gène **PIK3CA**, c.1636C>A, p.Gln546Lys sur l'exon 10, FA 1%
Le prélèvement tumoral communiqué ne présente pas de caractéristique d'un défaut des gènes MMR et correspond à un statut tumoral pMMR/MSS stable sur la base des données NGS.

Conclusion :

Présence d'une mutation délétère du gène **TP53** (p.C176F), largement majoritaire, associée à des variants pathogènes **KRAS** (p.G12C) et **PIK3CA** (p.Q546K) à des fréquences alléliques beaucoup plus faible et probablement sous clonales.
(Dans un contexte de tumeur colique, La mutation du gène **KRAS** confère une résistance aux traitements ciblant **EGFR**)

Interprétation des résultats

Décision ?



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Avec la participation
scientifique du

