

BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &
VENDREDI 24
MAI 2024

Tout comprendre sur l'Oncogénétique

Jacqueline Lehmann-Che
Oncologie Moléculaire –hôpital St Louis, APHP
biologiste SeqOIA

L'oncogénétique et cancer



le cancer est une **maladie génétique**:

- modification de gènes importants : oncogènes/ suppresseurs/ gènes de la réparation
- accumulation de modifications du génome tumoral apportant un avantage sélectif
- biologie modifiée: phénotypes particuliers

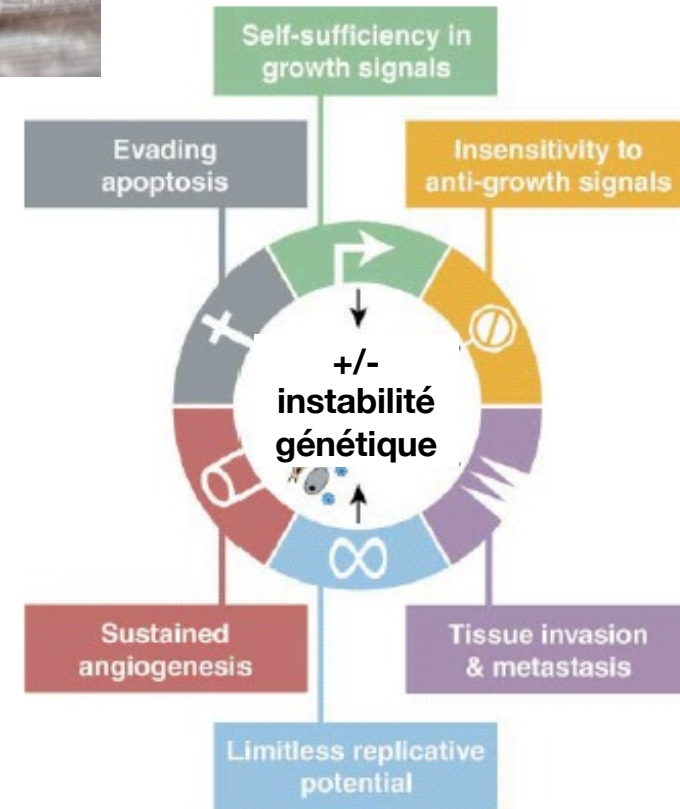


Figure 1. Acquired Capabilities of Cancer

Hanahan and Weinberg, Cell 2000

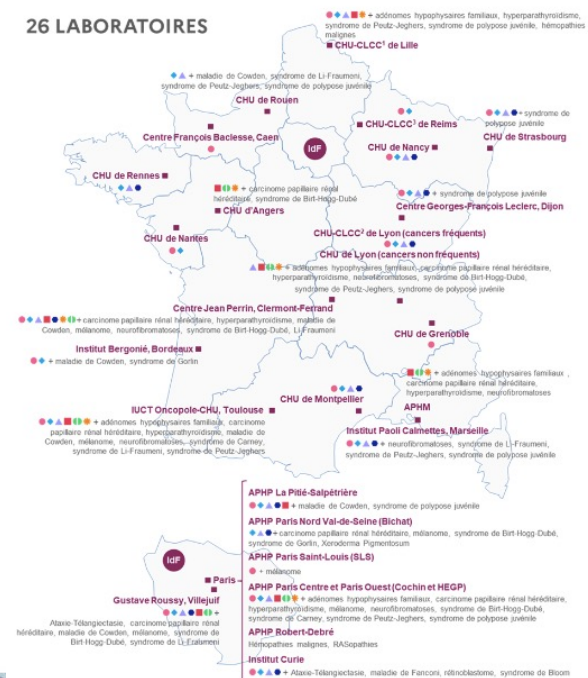
L'oncogénétique, quelle définition ?

= spécialité qui étudie les **prédispositions** génétiques au cancer

Dispositif national d'oncogénétique, maillage territorial (INCA):

- consultations d'oncogénétique (depuis 1988)
 - laboratoires agréés pour cette activité
- ➔ réseau Groupe Génétique et Cancer (GGC)

26 LABORATOIRES



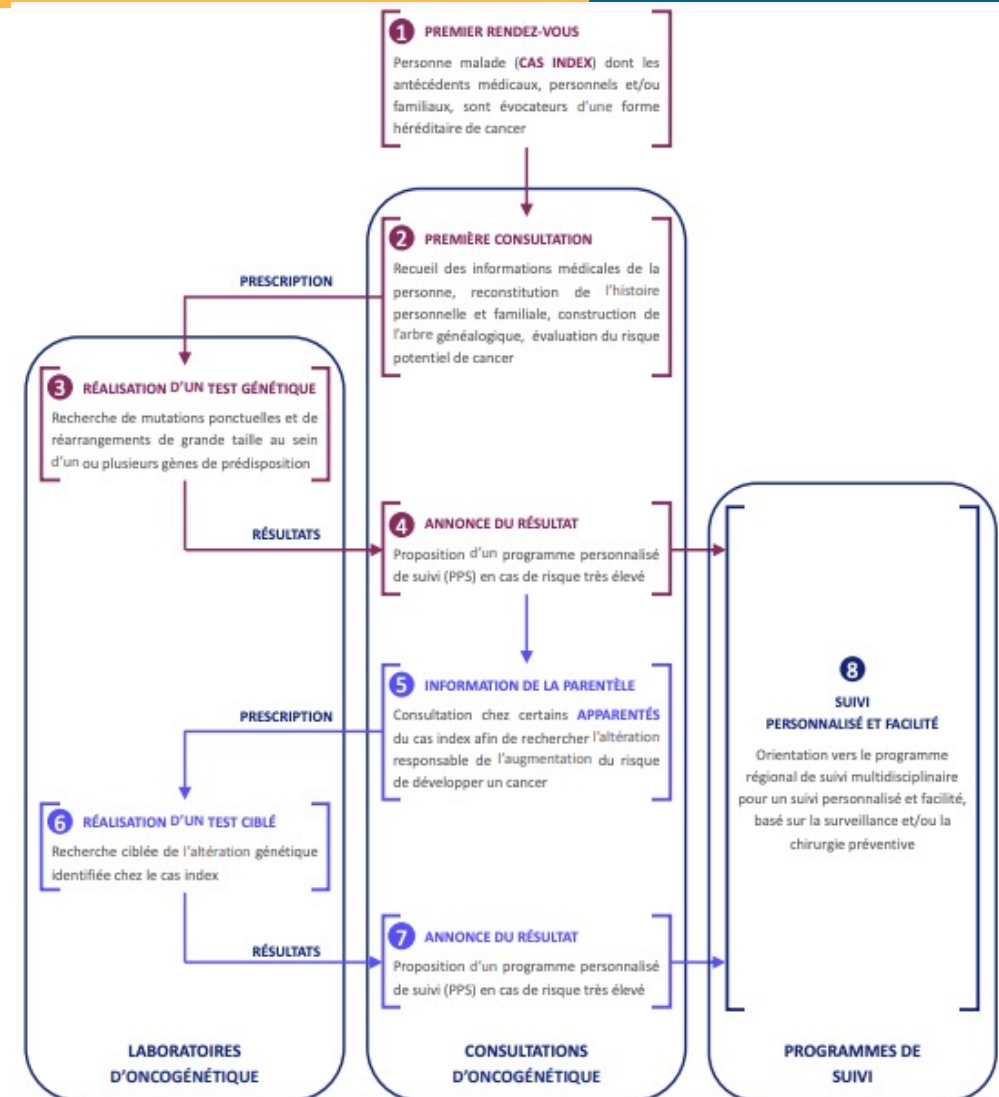
L'oncogénétique

Identification des personnes prédisposées héréditairement au cancer:

- cas index (atteint)
- apparentés (non atteints)

consultation : histoire personnelle et familiale , l'arbre généalogique , évaluation du risque génétique

test génétique: à la recherche d'altérations constitutionnelles à partir d'un prélèvements sanguin



L'oncogénétique

notion de consentement du patient

notion d'agrément

- du praticien (Agence de Biomédecine)
- du laboratoire (ARS)

lois de bioéthique

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 : SPRP2314519D

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 asymptomatiques 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 néonatal.

Références : le décret, ainsi que les dispositions du code de la santé publique qu'il modifie, peuvent être consultés sur le site Légifrance (<https://www.legifrance.gouv.fr>).

L'oncogénétique, quelques exemples

Principales prédispositions génétiques et principaux gènes associés

Prédispositions génétiques	Principaux gènes associés
Cancers du sein et de l'ovaire	BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, TP53, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
Adénomes hypophysaires familiaux	AIP
Ataxie-télangiectasie et apparentés	ATM, MRE11A, RAD50, NBN
Cancer gastrique diffus familial	CDH1
Carcinome papillaire rénal héréditaire	FH, MET
Hyperparathyroïdisme	CDC73, CASR
Maladie de Cowden	PTEN, PIK3CA
Maladie de Fanconi	FANC
Maladie de Von Hippel-Lindau	VHL
Mélanome malin familial	CDKN2A, CDK4, MITF, BAP1, MC1R
Néoplasies endocriniennes	MEN1, RET, CDKN1B
Neurofibromatoses	NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1
Phéochromocytome-parangliome héréditaire	SDH, TMEM127, MAX, EPAS1

Recherche d'altérations génétiques constitutionnelles (mutations, délétions, insertions, réarrangements de grande taille, perte/duplication d'un chr ou partie d'un chr, translocations).

- ❖ transformant une cellule normale en cellule cancéreuse,
- ❖ gènes impliqués dans les processus de contrôle de la croissance et de la mort cellulaires (oncogènes, GST, gènes de réparation)
- ❖ augmentent le risque de cancer évalué par rapport au risque moyen de la population générale.

L'oncogénétique et cancers du sein et de l'ovaire

Principales prédispositions génétiques et principaux gènes associés

Prédispositions génétiques	Principaux gènes associés
Cancers du sein et de l'ovaire	BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, TP53, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

forme héréditaire de cancers du sein et de l'ovaire

- estimé à 2-5 % de ces cancers, jusqu'à 10 % en pop particulières (ovaire isolé: 15 à 20 %)
- prédisposition génétique à transmission autosomique dominante
- altération génétique constitutionnelle principalement des gènes BRCA1/2 , gènes de la recombinaison homologue RH (panel HBOC, Moretta et al, Bulletin du Cancer 2018)
- prophylaxie et suivi particulier des porteurs de mutation classe 4 ou 5,

L'oncogénétique et syndrome de Lynch

Principales prédispositions génétiques et principaux gènes associés

Prédispositions génétiques	Principaux gènes associés
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM

forme héréditaire non polyposique de cancers colorectaux

- 2 à 3 % des cancers colorectaux.
- prédisposition génétique à transmission autosomique dominante
- altération génétique constitutionnelle d'un des gènes du système MisMatch Repair (MMR): profil dMMR avec instabilité des microsatellites
- risque cumulé de CCR de 30-48 % avant l'âge de 70 ans
- autres cancers du spectre du syndrome de Lynch : endomètre, voies biliaires, voies excrétrices urinaires , ovaires et intestin grêle , estomac, tumeurs sébacées (adénomes et carcinomes), tumeurs cérébrales et pancréas



L'oncogénétique , le rôle du biologiste

Séquençage haut débit (NGS) en panels de gènes du cas index

- identification des variants d'intérêt
- classification selon la pathogénicité : classe 4-5 /classe 3
- vérification sur 2^{ème} prélèvement (de contrôle) en cas d'identification de variant 4 -5
- recherche ciblée des apparentés si variant 4-5



L'oncogénétique, les conséquences

Principales prédispositions génétiques et principaux gènes associés

Prédispositions génétiques	Principaux gènes associés
Cancers du sein et de l'ovaire	BRCA1, BRCA2, PALB2, CDH1, TP53, PTEN, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
Syndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM
Adénomes hypophysaires familiaux	AIP
Ataxie-télangiectasie et apparentés	ATM, MRE11A, RAD50, NBN
Cancer gastrique diffus familial	CDH1
Carcinome papillaire rénal héréditaire	FH, MET
Hyperparathyroïdisme	CDC73, CASR
Maladie de Cowden	PTEN, PIK3CA
Maladie de Fanconi	FANC
Maladie de Von Hippel-Lindau	VHL
Mélanome malin familial	CDKN2A, CDK4, MITF, BAP1, MC1R
Néoplasies endocriniennes	MEN1, RET, CDKN1B
Neurofibromatoses	NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1
Phéochromocytome-parangliome héréditaire	SDH, TMEM127, MAX, EPAS1

Identification d'un variant classe 4 ou 5 :

- conséquences de prise en charge pour le cas index (ex chirurgie de réduction du risque)
- conséquences de testing et surveillance des apparentés

Absence d'identification d'un variant classe 4 ou 5 :

ne veut pas dire qu'il n'y a pas de prédisposition si les ATCD sont évocateurs !

Identification d'un variant classe 3:

réévaluer régulièrement la pathogénicité du variant , (groupes experts , cohortes exploratoires, agrégations de cas, bases de données curées)

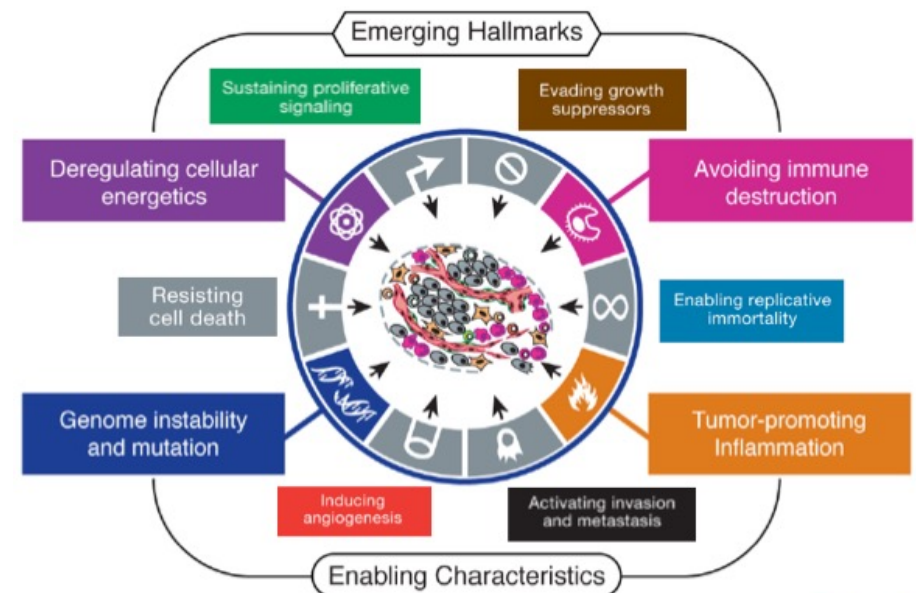
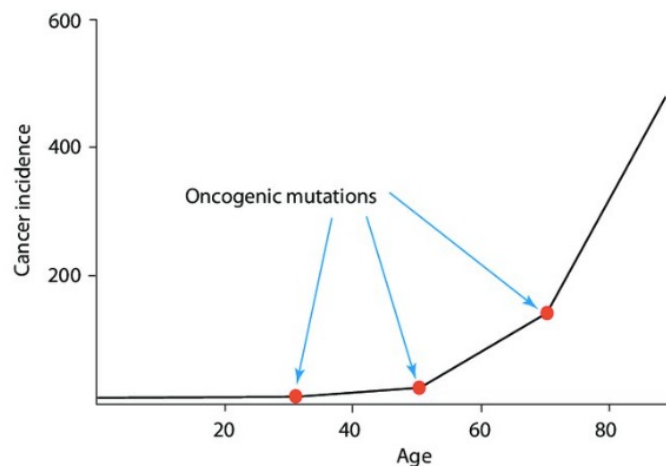
L'oncogénétique et génétique tumorale

génétique constitutionnelle versus génétique somatique (tumorale)

Constitutionnelle	Somatique (tumorale)
Prédisposition au cancer	Génotypage tumoral
Mesures préventives	Diagnostic , pronostic, theranostique
Testing : sang/ prélèvement jugal	Testing : matériel tumoral (voire ADNtc)
Biomarqueurs theranostiques	

La génétique tumorale , pourquoi ?

- le cancer est , le plus souvent, une maladie génétique **acquise**, avec l'âge ..
- accumulations d'anomalies génétiques dans les gènes de contrôle de l'homéostasie tissulaire (OG, GST..)

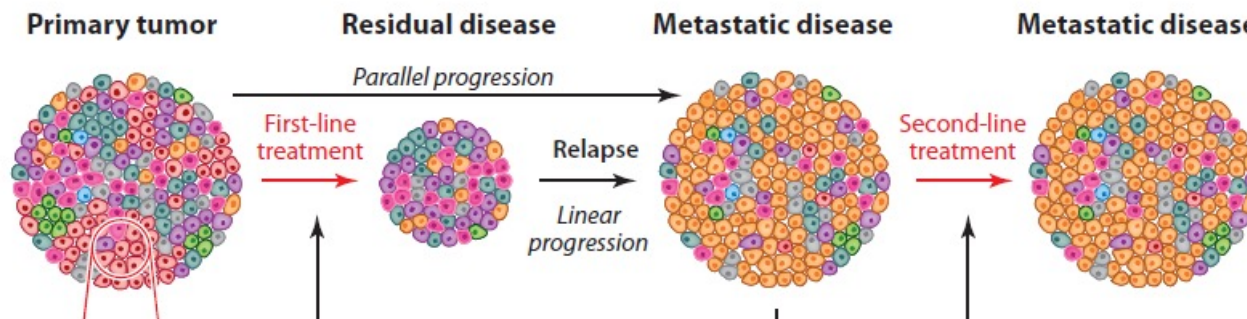


Hanahan and Weinberg, 2011

Armitage P, Doll R (1954) The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. Br J Cancer 8(1):1-12.

La génétique tumorale , pourquoi ?

Carcinogénèse multi étapes, même après initiation de la tumeur



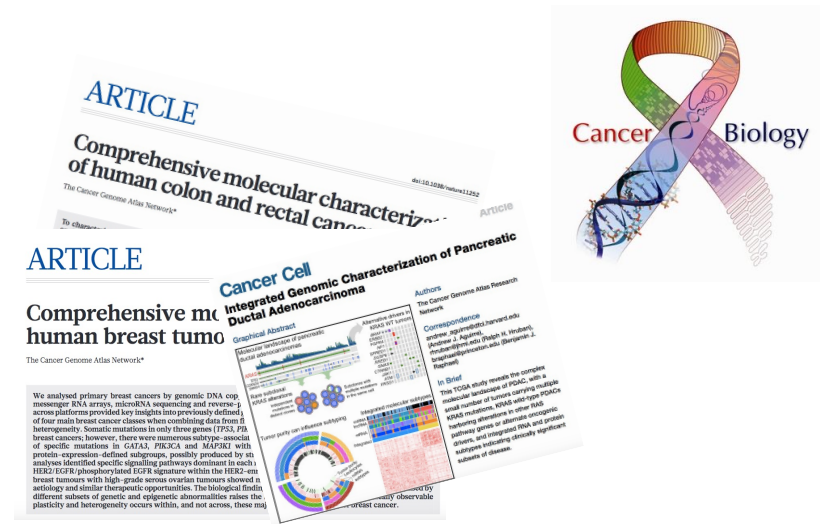
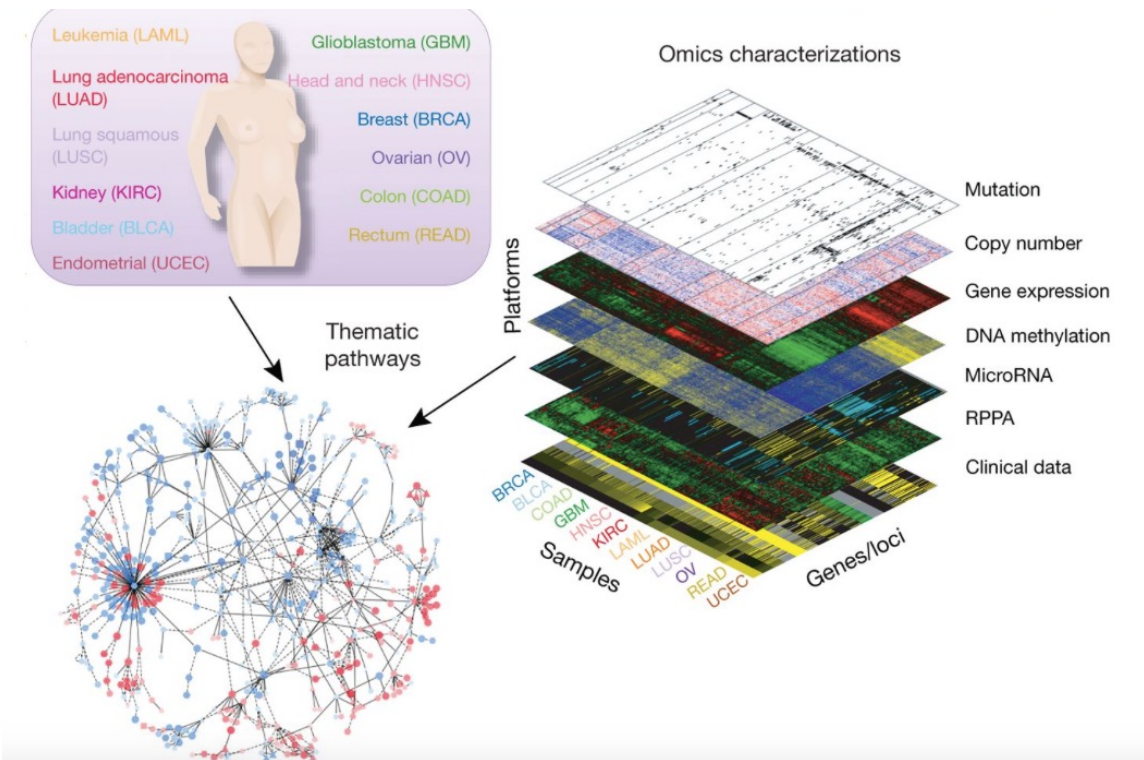
Almendo • Marusyk • Polyak

- Au fil de l'évolution,
 - modifications dynamiques du génome
 - évolution cellulaire clonale
 - accumulations successives d'anomalies génétiques
- instabilité génétique

La génétique tumorale , pourquoi ?

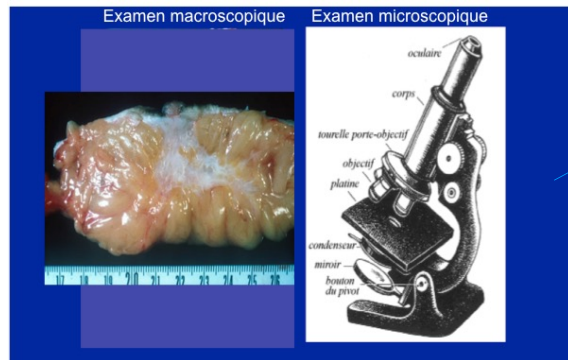
2005: The Cancer Genome Atlas (TCGA)
(<http://cancergenome.nih.gov>)

Séquencer des milliers de génomes de cancers
Objectif 2015: > 10 000 tumeurs analysées au niveau génome, épigénome et expression génique

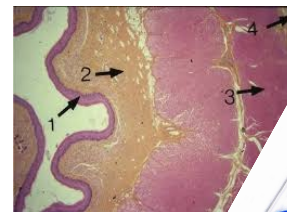


<https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga/studied-cancers>

La génétique tumorale , pourquoi ?



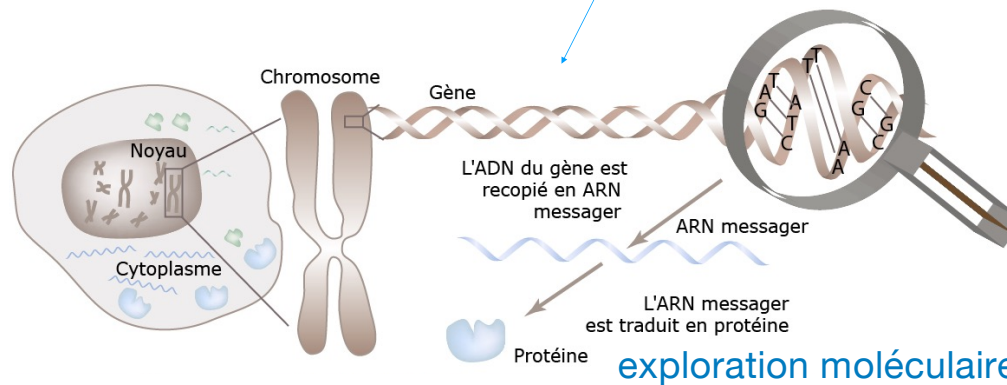
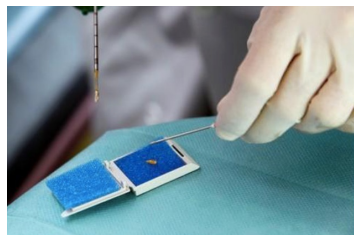
biopsies/ pièces chirurgicales



typage anatomopathologique



- accumulation d'anomalies génétiques dans les cellules tumorales drivers/ passagers
- modifications dynamiques du génome des cellules tumorales



exploration moléculaire

→ décryptage de la biologie de la tumeur pour mieux prendre en charge

La génétique tumorale , comment ?

Transmission de coupes de tissus FFPE contrôlées histologiquement ou lames pour macrodissection (enrichissement)

Analyse sur tissu tumoral



Extraction automatisée d'ADN /ARN de l'échantillon



une décision diagnostique, pronostique ou thérapeutique

Interprétation et Validation biologique
contextualisation des résultats



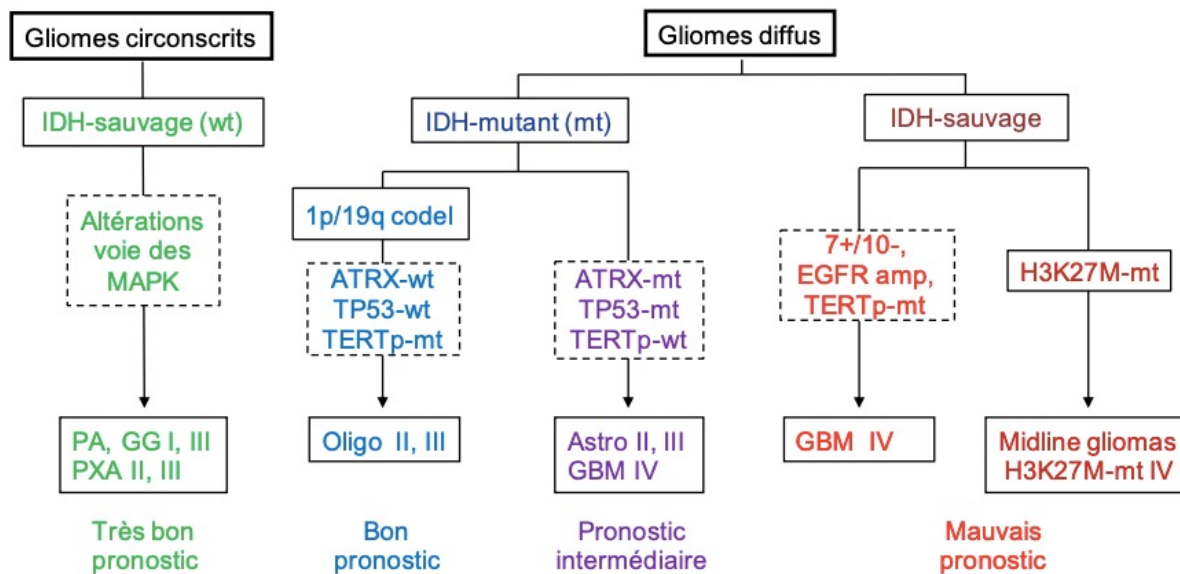
Analyses moléculaires

Techniques unitaires : DA, HRM, pyroséquençage, séquençage Sanger, analyse de fragment..

Techniques multigènes : NGS ADN, RNAseq

Techniques globales : CGH ou shWGS

La génétique tumorale, utile au diagnostic

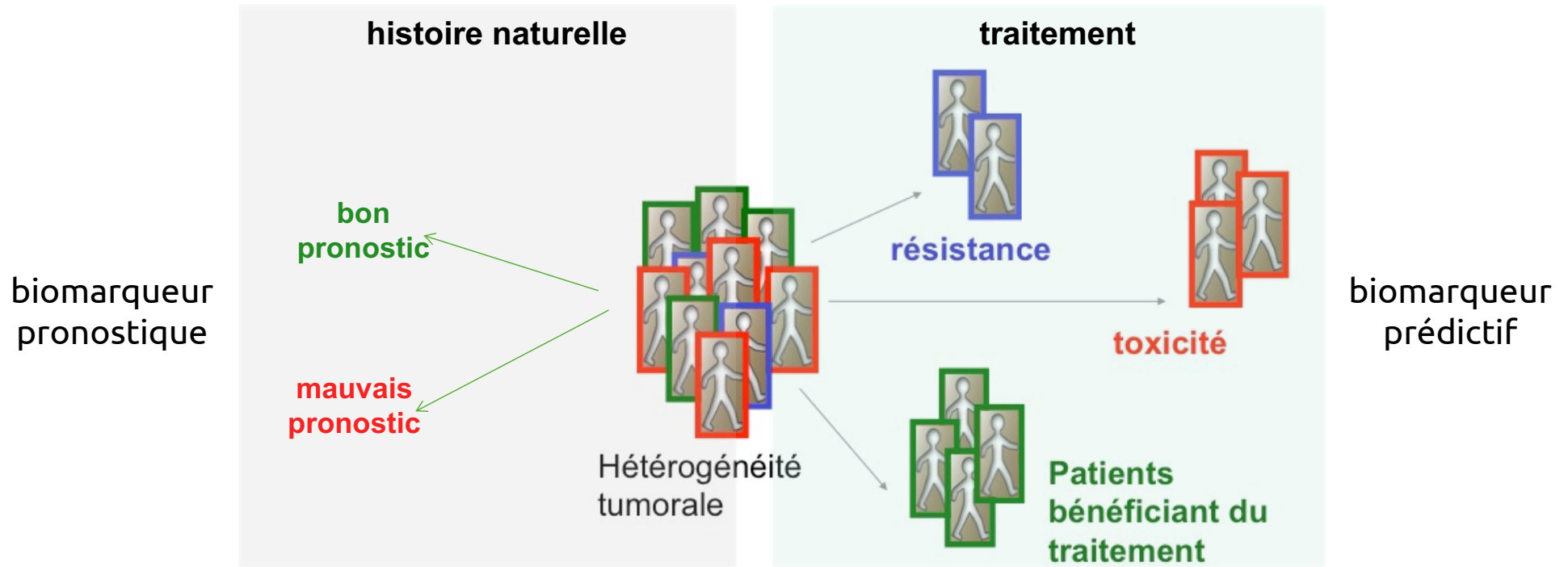


Classification histomoléculaire
des tumeurs gliales

il n'y a plus de diagnostic
sans analyse moléculaire
(NGS, transcrits fusions, remaniements
chromosomiques)

autre exemple : fusions des Sarcomes

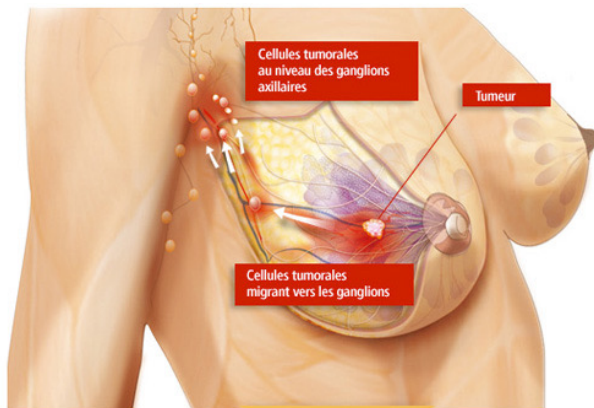
La génétique tumorale, utile pour orienter la prise en charge



Proposer le traitement le plus adapté à la tumeur du patient
Médecine personnalisée

Orienter la prise en charge: biomarqueur pronostique

L'exemple du cancer du sein précoce RH pos, HER2 neg

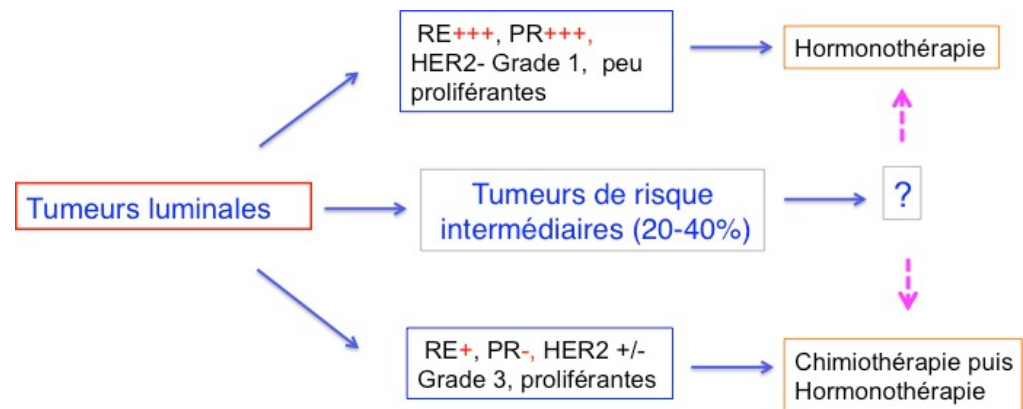


Traitements dépendent:

- Taille de la tumeur
- Envahissement ganglionnaire
- Marqueurs d'agressivité (grade , Ki67...)

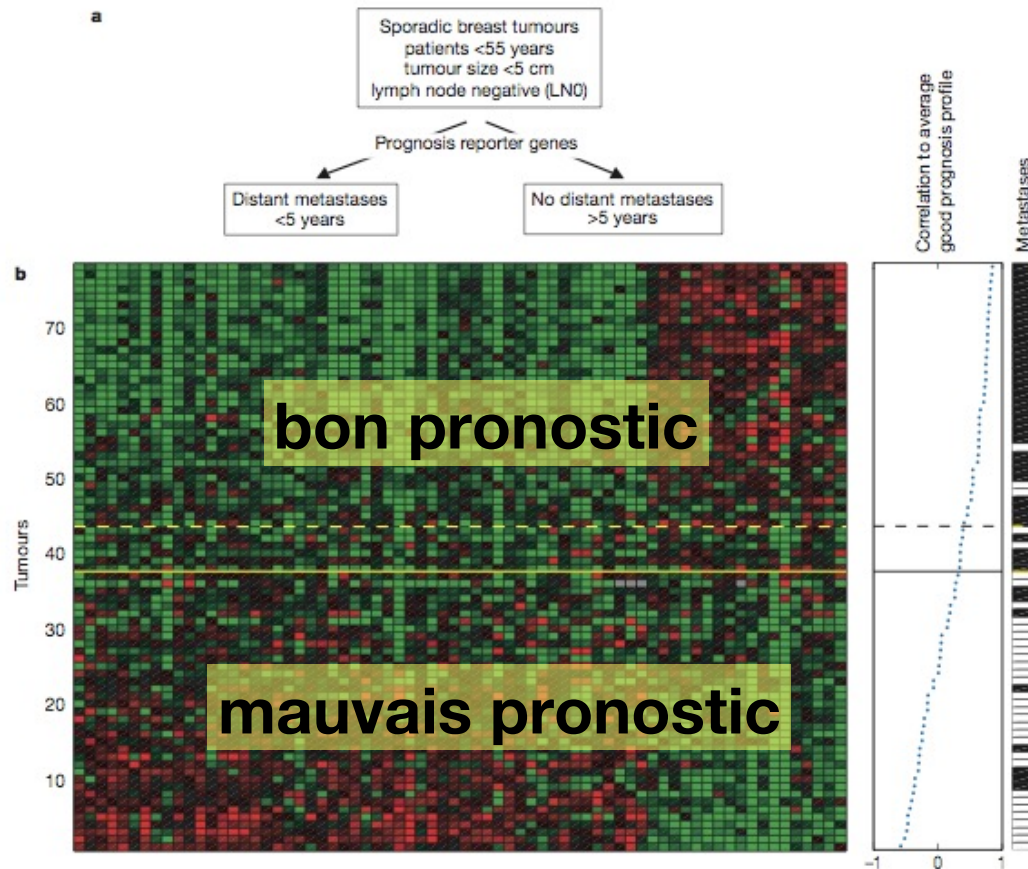
Chirurgie (tumorectomie, mastectomie..)
Radiothérapie

+/- Chimiothérapie..... **mais pour qui ?**



Recommandation : en absence de marqueurs clairs , décision de chimiothérapie adjuvante
→ risque de surtraitement

Orienter la prise en charge: biomarqueur pronostique



Etude historique :

Définition d'un prédicteur de 70 gènes classant les tumeurs en bon et mauvais pronostic (van 't Veer L et al, Nature 2002)

Preuve de concept :

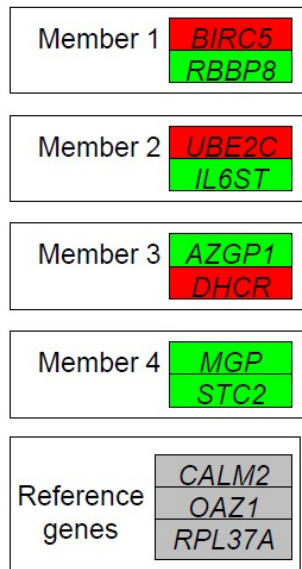
Profil d'expression génique de la tumeur initiale (congelé) peut prédire le pronostic métastatique

seules les patientes de « mauvais pronostic » nécessitent réellement une chimiothérapie

plusieurs signatures disponibles en France

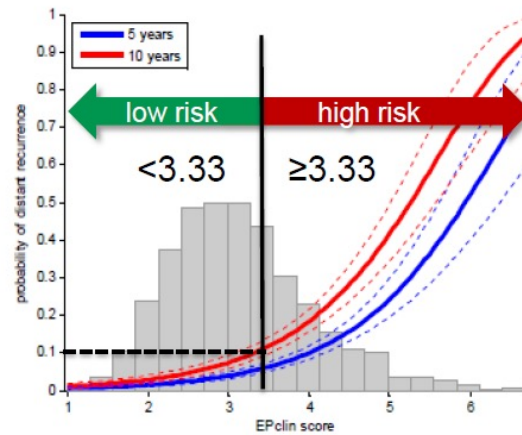
Orienter la prise en charge: biomarqueur pronostique

Test Endopredict (2ème génération)



RT-PCR

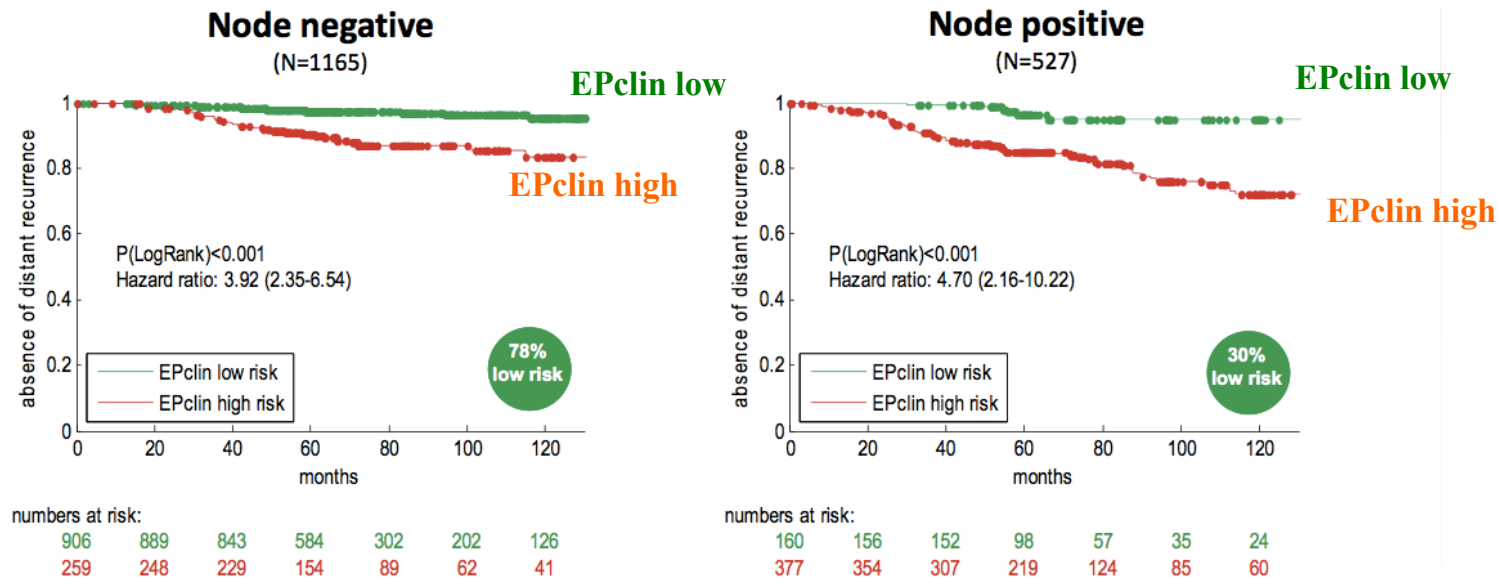
Gènes des réseaux de signalisation des RE et de la prolifération, apoptose



EPclin 3.33 = 10% 10-year DR

Analyse par RT-qPCR sur ARN extraits de coupes de tissu fixé (>30% cellules tumorales)

Orienter la prise en charge: biomarqueur pronostique

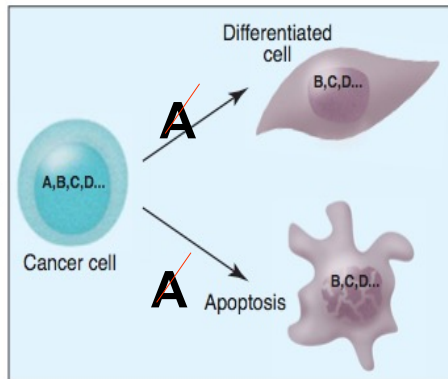


Essais ABCSG 6 et 8: Valeur pronostique dans les tumeurs N- et N+ (confirmé dans transATAC)

Les tumeurs avec risque faible ont un pronostic favorable
Elles ne « nécessitent » pas de chimiothérapie adjuvante

Désescalade thérapeutique

Orienter la prise en charge: biomarqueur prédictif



Notion d'addiction oncogénique

La cellule cancéreuse devient dépendante, « addicte » d'un ou quelques oncogènes pour maintenir sa survie et son phénotype tumoral

Définition de cibles thérapeutiques

PERSPECTIVES: CANCER

Addiction to Oncogenes—the Achilles Heal of Cancer

I. Bernard Weinstein

Science 2002

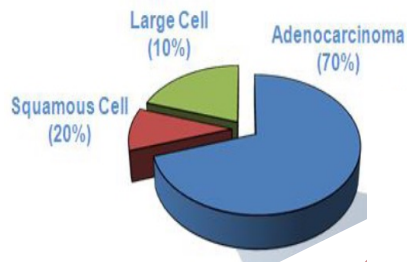
Table 3 Clinical evidence of oncogene addiction.

Target	Disease	Agent	Regimen	Reference
HER-2	Breast ^a	Trastuzumab	Combination	Slamon <i>et al.</i> (2001) ^{28,b} , Piccart-Gebhart <i>et al.</i> (2005) ^{29,b}
BCR/ABL	Chronic myeloid leukemia ^a	Imatinib	Monotherapy	Hughes <i>et al.</i> (2003) ³¹
C-KIT	Gastrointestinal stromal tumor ^a	Imatinib	Monotherapy	Demetri <i>et al.</i> (2002) ³³
EGFR	NSCLC ^a	Gefitinib, erlotinib	Monotherapy	Shepherd <i>et al.</i> (2005) ^{32,b} , Taron <i>et al.</i> (2005) ³⁵ , Lynch <i>et al.</i> (2004) ³⁶
EGFR	Head and neck, colorectum ^a	Cetuximab	Combination	Baselga <i>et al.</i> (2005) ³⁹ , Cunningham <i>et al.</i> (2004) ⁴⁰
EGFR	Pancreas ^a	Erlotinib	Combination	Moore (2005) ³⁴
VEGF	Breast, colorectum ^a , kidney	Bevacizumab	Combination	Miller <i>et al.</i> (2005) ⁴¹ , Hurwitz <i>et al.</i> (2004) ^{42,b} , Yang <i>et al.</i> (2003) ⁴³
VEGFR, B-Raf	Kidney ^a	Sorafenib	Monotherapy	Stadler (2005) ⁵⁵

Treatment regimen indicates agent alone (monotherapy) or in combination with cytotoxic agents (combination). ^aFDA-approved; ^bPhase III evidence demonstrates improved disease-free or overall survival rates. Abbreviations: NSCLC, non-small-cell lung cancer; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

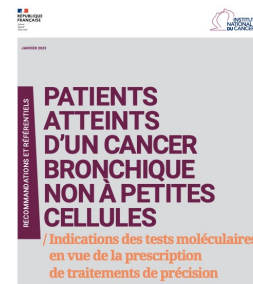
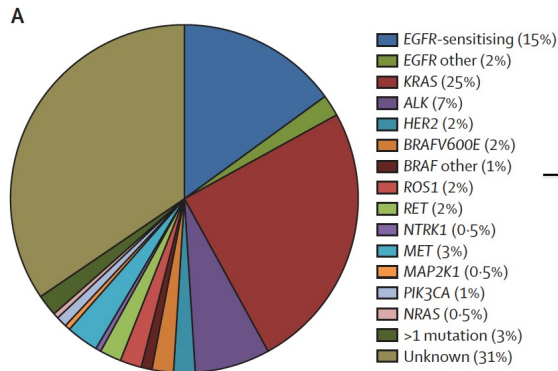
Orienter la prise en charge: biomarqueur prédictif

L'exemple du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)



Un démembrement par l'analyse moléculaire

- Une anomalie spécifique (mutation, translocation...)
- Un pronostic spécifique
- Un traitement spécifique
- Des mécanismes de résistance aux traitements spécifiques



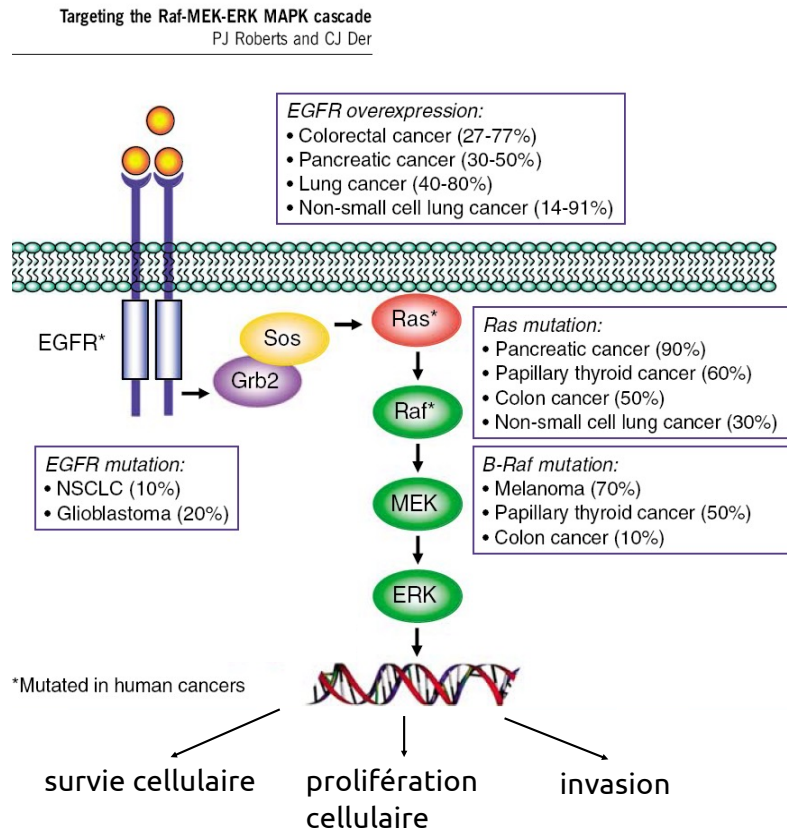
Annexe 2 : AMM, AAC et AAP des molécules pour lesquelles la prescription est guidée par le statut d'un biomarqueur

(à jour le 13 octobre 2022, attention, les autorisations évoluent très rapidement)

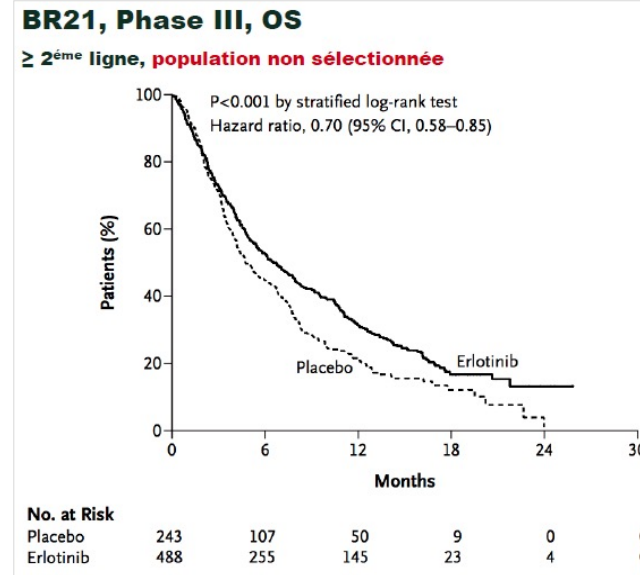
Biomarqueurs	Molécules	Types d'autorisation	Accès en France pour le CBNPC ¹⁾
Expression PD-L1	atezolizumab, pembrolizumab, cemiplimab, durvalumab ²⁾	AMM	Oui
Mutation activatrice d'EGFR	erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib,	AMM	Oui
	dacomitinib	AMM	Non
	ramucirumab ³⁾	AMM	Non
	Mobocertinib ⁴⁾ , poziotinib	AAC	Oui (demande d'AMM du mobocertinib retirée par Takeda, mais AAC encore en cours)
Mutation d'EGFR exon 20	amivantamab	AAP, AMM	Oui (avis négatif de la HAS pour le remboursement, mais AAP encore en cours)
	crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib	AMM	Oui
Fusion impliquant ALK	crizotinib, entrectinib	AMM	Oui, remboursement à partir de la 2 ^e ligne de traitement
Fusion impliquant ROS1	larotrectinib	AMM	Non
Fusion impliquant NTRK	selpercatinib	AMM	Non
Fusion impliquant RET	pralsetinib,	AAP post AMM refusée, AMM	Non (sauf pour renouvellement de traitement)
Mutation V600 de BRAF	association dabrafenib et trametinib	AMM	Oui
Mutation G12C de KRAS	sotorasib	AAP, AMM	Oui
Mutation entraînant un saut de l'exon 14 de c-MET	crizotinib	AAC	Oui
	capmatinib	Refus d'AAP, EMA : avis favorable CHMP le 22 avril 2022	Non
	tepotinib	AAC pour renouvellement de traitement uniquement, AMM Européenne	Non (sauf pour renouvellement de traitement)

Orienter la prise en charge: biomarqueur prédictif

L'exemple historique de l'EGFR dans le CBNPC



ciblage de la voie EGFR:
Premiers essais cliniques avec TKi anti-EGFR



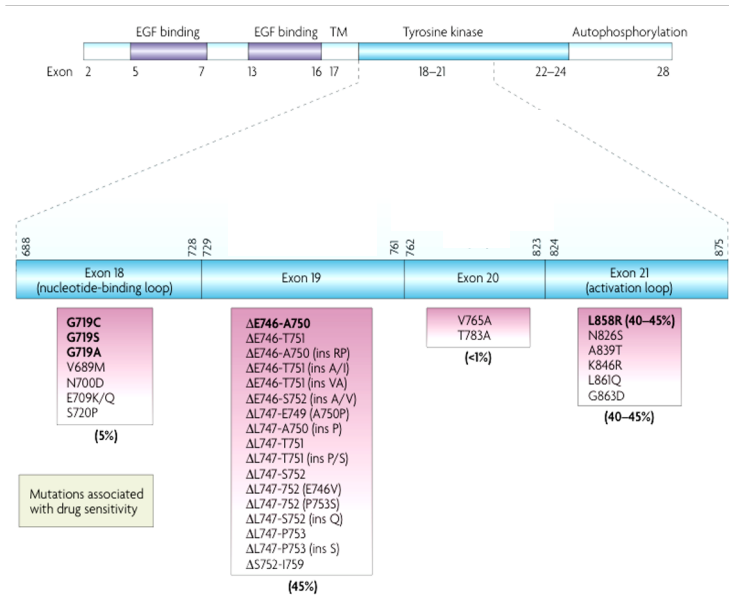
Shepperd F, et al. N Eng J Med 2005;553:123.

effet modeste,
intéressant dans une sous population

Orienter la prise en charge: biomarqueur prédictif

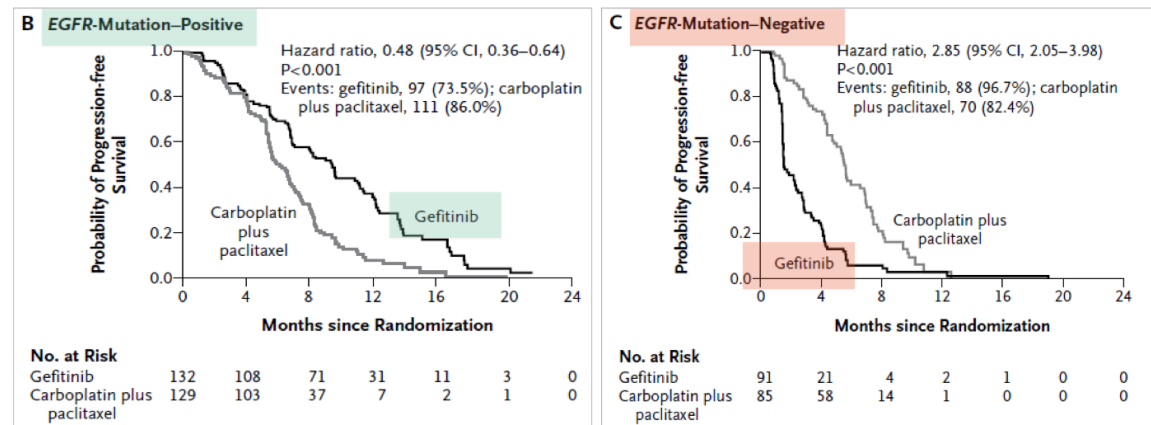
L'exemple historique de l'EGFR dans le CBNPC

« Séquençage de la tumeur des patients « répondeurs »



Mutations activatrices du domaine TK de l'EGFR

Analyse de la réponse selon statut mutationnel EGFR



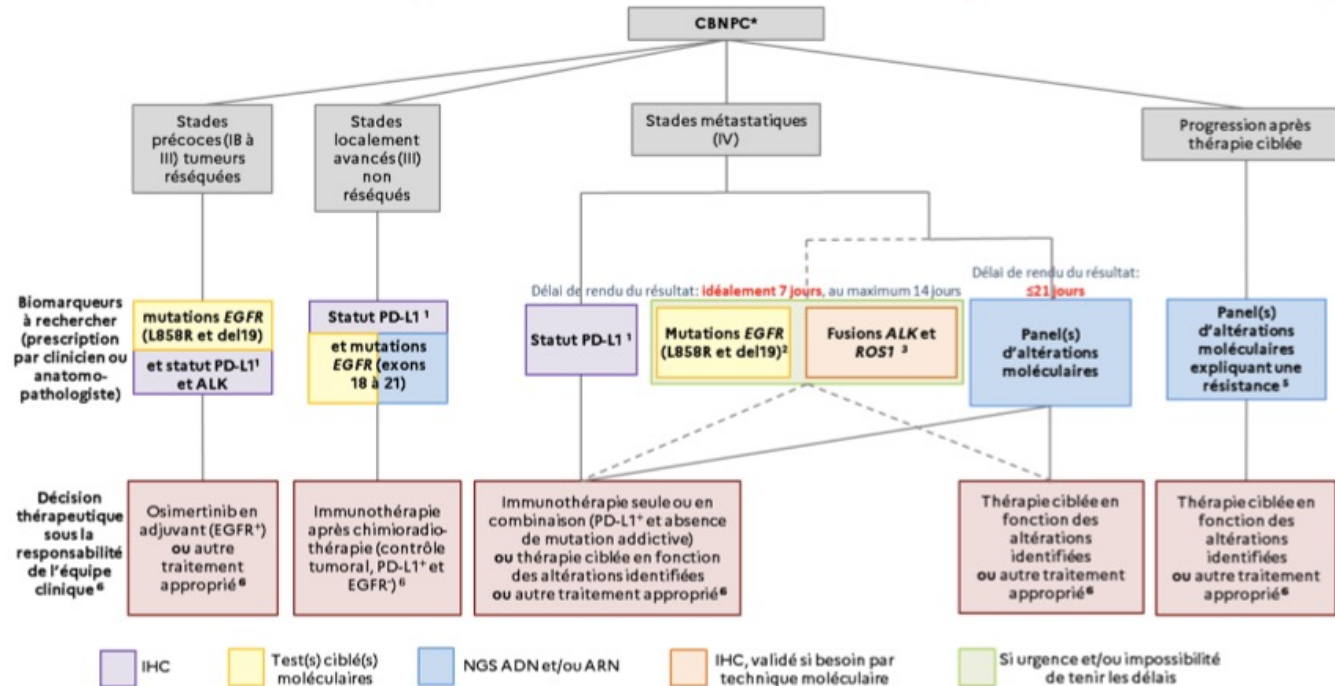
Mutations activatrices de l'EGFR = Addition oncogénique

Biomarqueur prédictif de réponse, décisionnel thérapeutique (AMM conditionnelles)

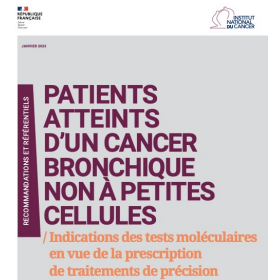
Orienter la prise en charge: biomarqueur prédictif

le CBNPC aujourd'hui : un incontournable de la génomique tumorale

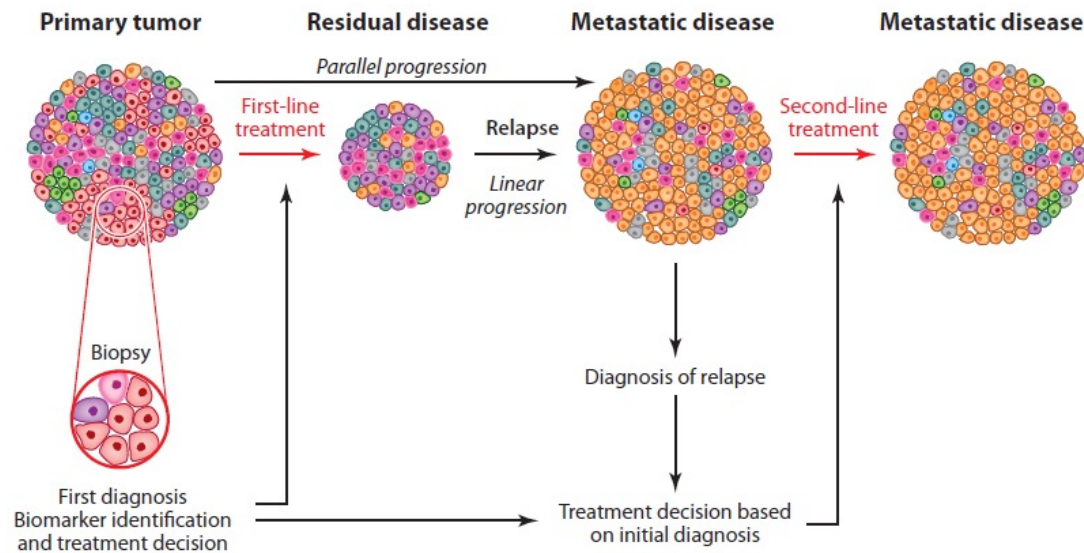
Arbre décisionnel : biomarqueurs nécessaires au traitement des patients atteints de cbnpc



*- sauf mention contraire, recherches d'anomalies pour tous les CBNPC exceptés les épidermoïdes du fumeur



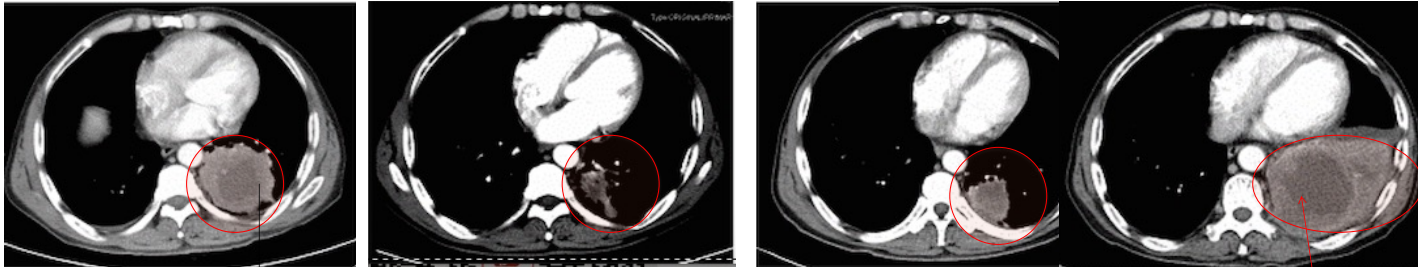
La génétique tumorale, utile pour adapter le traitement



la modification du génome tumoral est **dynamique**
le traitement constitue une pression de sélection qui fait émerger des clones résistants

La génétique tumorale, utile pour adapter le traitement

L'exemple du CBNPC **EGFRmuté** sous traitement TKI

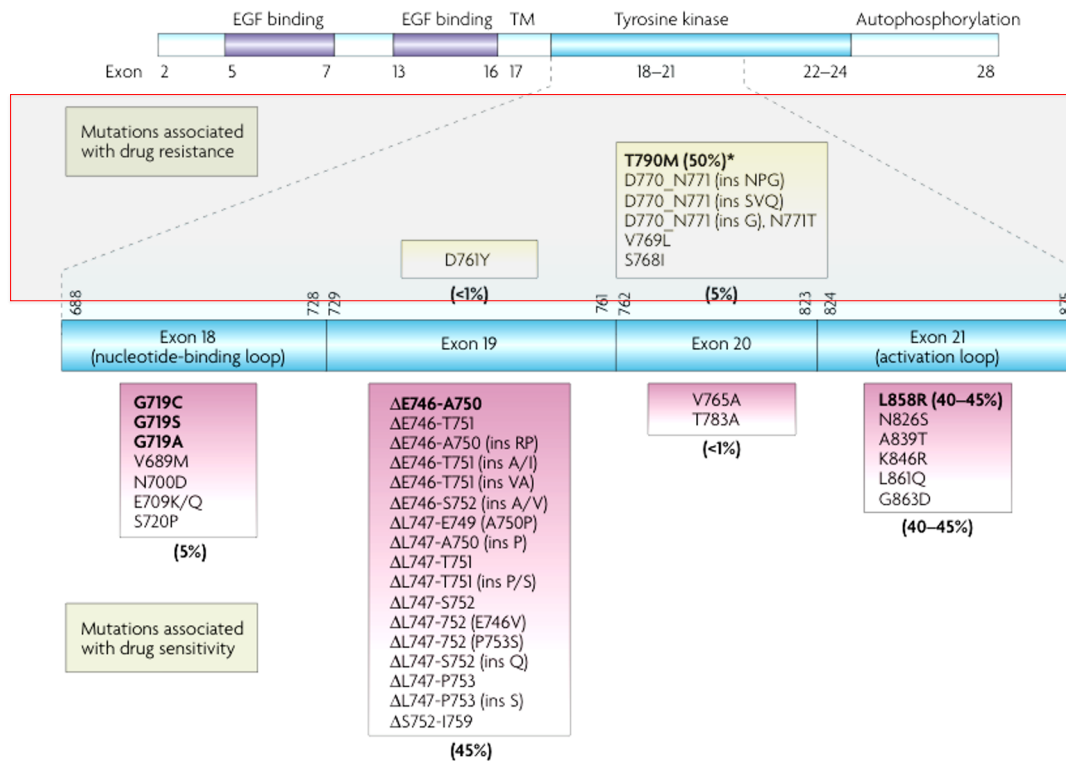


mutation activatrice EGFR

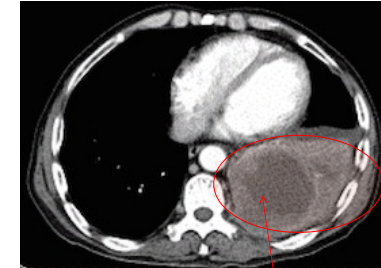
Nouvelle exploration
moléculaire de la tumeur
résistante

La génétique tumorale, utile pour adapter le traitement

L'exemple du CBNPC EGFRmuté sous traitement TKI



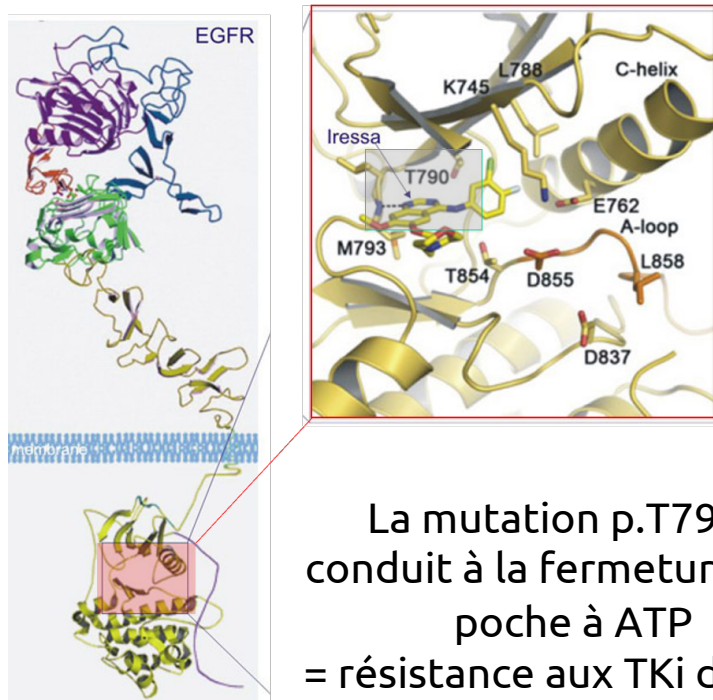
T790M, Mutation de résistance du domaine TK de l'EGFR sous pression de sélection



Nouvelle exploration moléculaire de la tumeur résistante

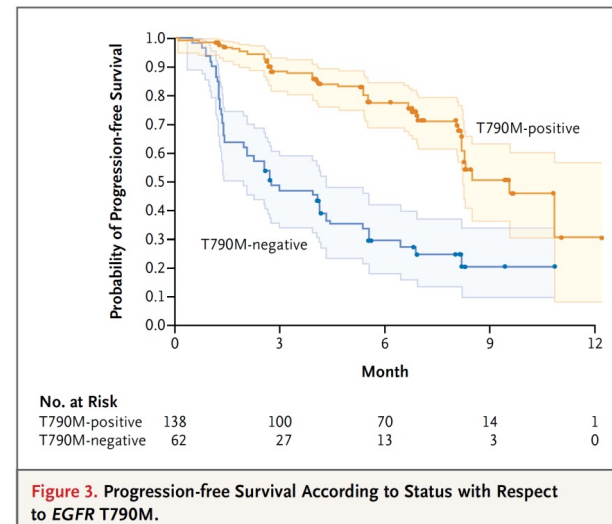
La génétique tumorale, utile pour adapter le traitement

L'exemple du CBNPC EGFRmuté sous traitement TKI



La mutation p.T790M conduit à la fermeture de la poche à ATP = résistance aux TKI de 1ère génération

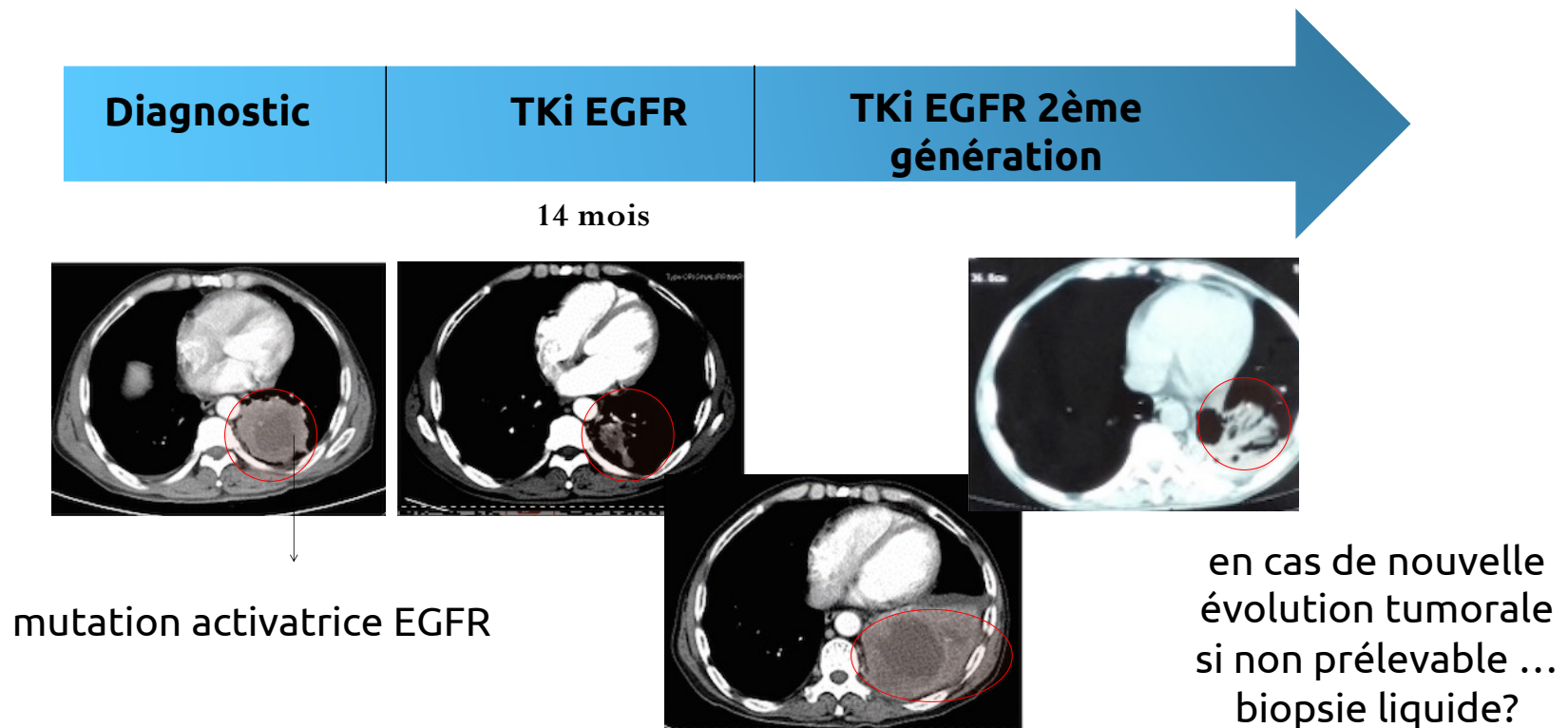
développement d'un TKI spécifique de la p.T790M...



identifier le mécanisme de résistance permet d'envisager une nouvelle option thérapeutique

La génétique tumorale, utile pour adapter le traitement

L'exemple du CBNPC **EGFRmuté** sous traitement TKI

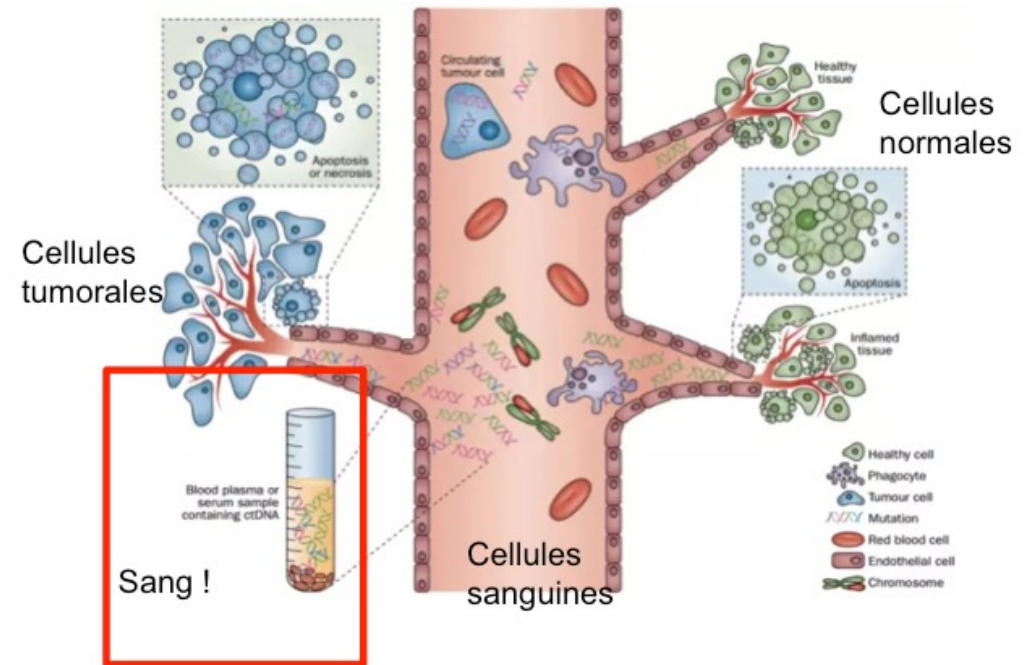


La génétique tumorale, sans tissu...

Comment accéder à l'information génétique tumorale si tissu tumoral épuisé, non accessible, absent, prélèvement impossible...

la biopsie liquide !

Présence d'ADN circulant connue depuis 1948
Fragments de petite taille (< 200 pb)
Maintien d'un environnement nucléosomique
Provient du relargage de cellules: tissus normaux, de la tumeur, des CTC



Recours à la biopsie liquide: peu invasive, peut être réitéré, suivi possible
mais challenge de l'évaluation de la présence d'ADN d'origine tumorale dans l'échantillon

Quand oncogénétique et génétique tumorale se rejoignent ..

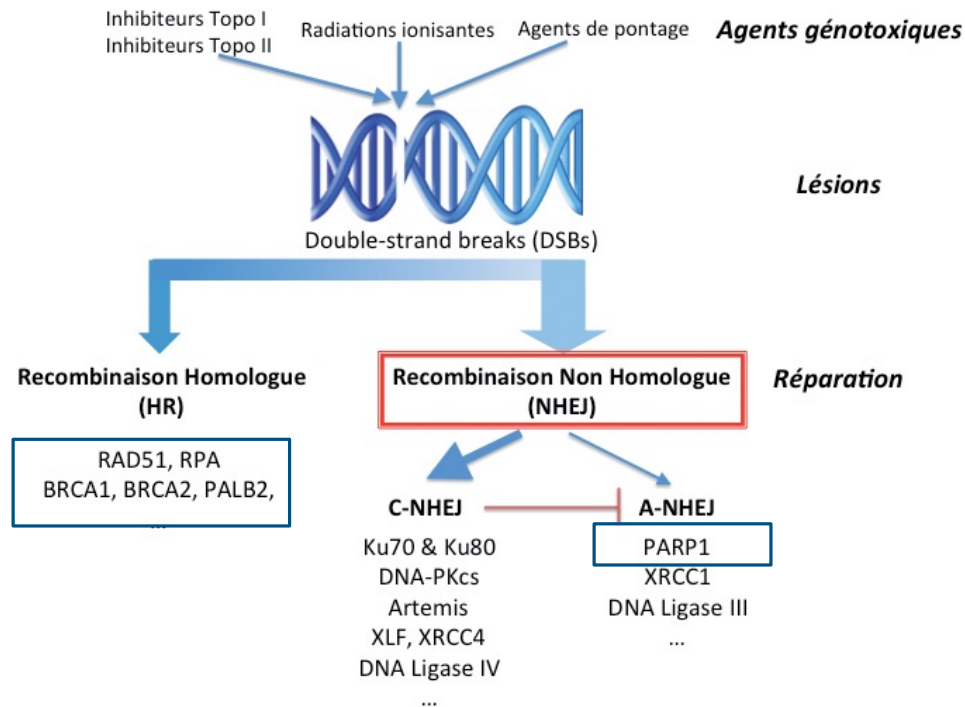
Constitutionnelle	Somatique (tumorale)
Prédisposition au cancer	Génotypage tumoral
Mesures préventives	Diagnostic , pronostic, theranostique
Testing : prise de sang/ prélèvement jugal	Testing : matériel tumoral (voire ADNtc)
Biomarqueurs theranostiques	

les anomalies BRCA1/2
prédisposition / biomarqueur
prédictif ..

l'instabilité des microsatellites
prédisposition / biomarqueur
prédictif ..

Quand oncogénétique et génétique tumorale se rejoignent ..

Exploiter la déficience des systèmes de réparation : HRD



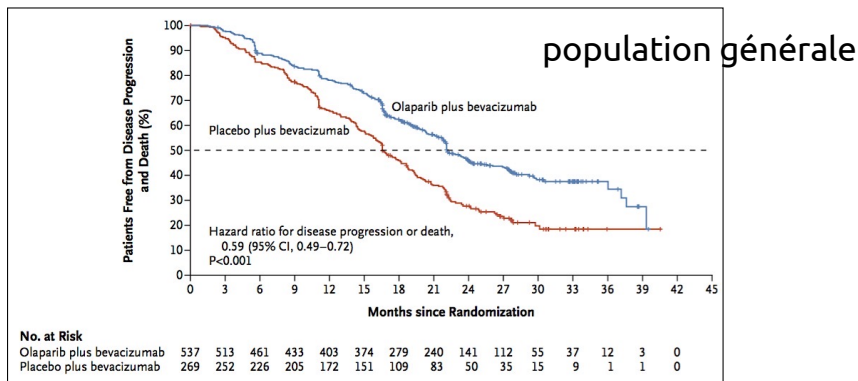
BRCA1/2	PARP	
Green	Green	Survie cellulaire
Red	Green	Survie cellulaire
Green	Red	Survie cellulaire
Red	Red	Mort cellulaire

PARPi et K ovaire, une révolution

→ concept de létalité synthétique

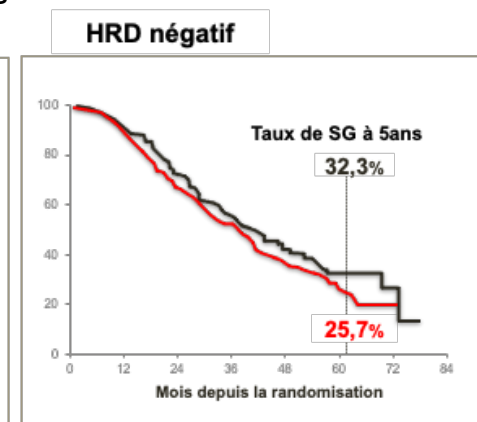
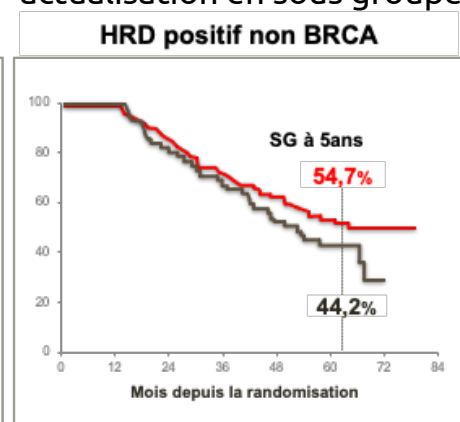
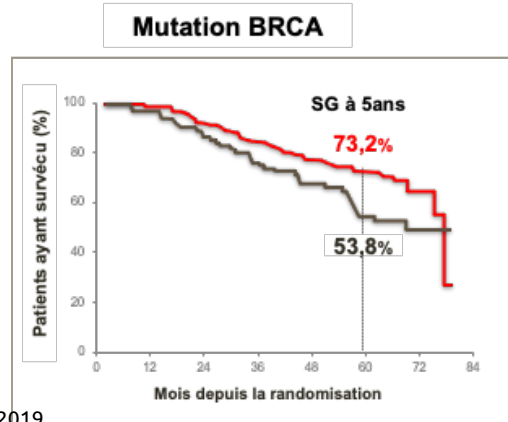
Quand oncogénétique et génétique tumorale se rejoignent ..

Exploiter la déficience des systèmes de réparation : HRD



essai clinique anti PARP :
PAOLA-1: olaparib + bevacizumab dans le cancer de l'ovaire

actualisation en sous groupes

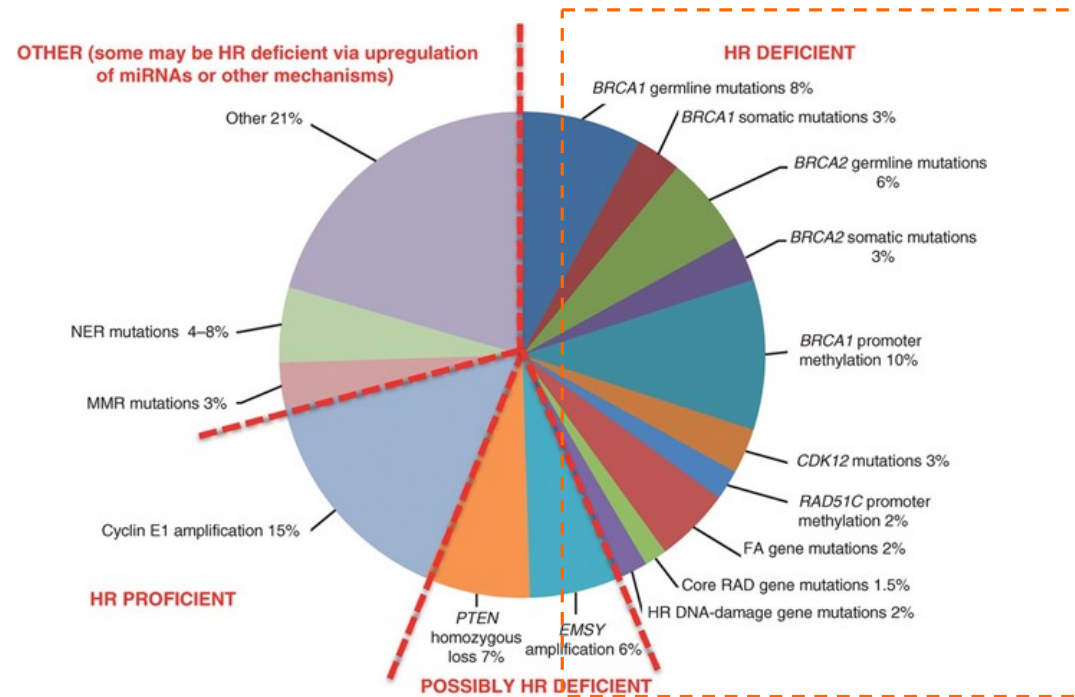


Quand oncogénétique et génétique tumorale se rejoignent ..

Exploiter la déficience des systèmes de réparation : HRD

50% des cancers de l'ovaire séreux de haut grade ont un défaut de recombinaison homologue mais pas forcément un variant 4-5 de BRCA1/2

recours aux cicatrices génomiques
les Scores de défauts de la recombinaison homologue

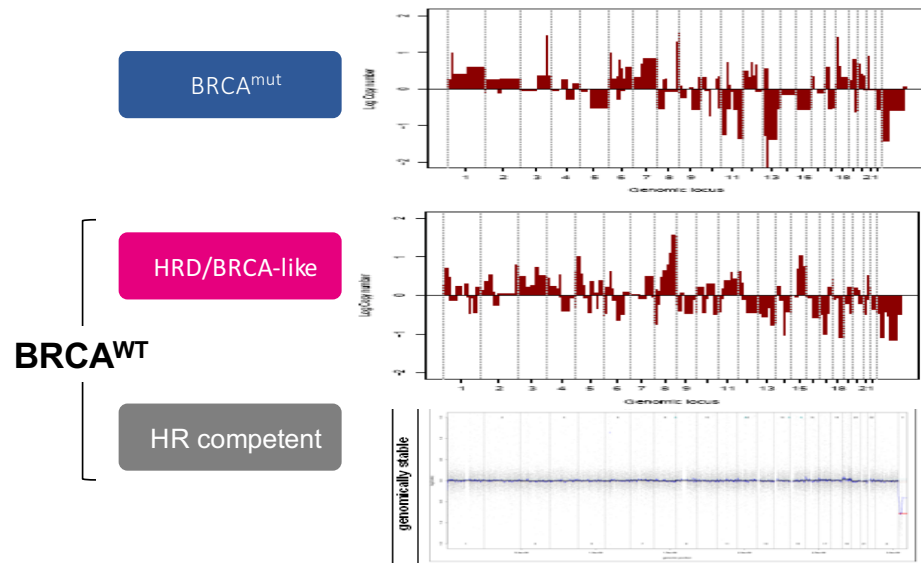


rem: tous les PARPi ne sont pas restreints au statut BRCA/HRD

Panagiotis A. Konstantinopoulos - *Cancer Discov.* 2015;5(11):1137-1154.

Quand oncogénétique et génétique tumorale se rejoignent ..

Exploiter la déficience des systèmes de réparation : HRD



outil historique utilisé dans les
essais d'enregistrement :
myChoice CDx (Myriad)

Objectif : mesurer les traces (cicatrices) de l'absence
de réparation des DSB

→ Mettre en évidence la conséquence
quelle que soit la cause

d'autres outils ont été validés (y compris
académiques) dans le cadre de PAOLA-1
ex: GISCAR, GII Sophiagenetics, ShWGSv2 Curie,
SeqOne ...

Quand oncogénétique et génétique tumorale se rejoignent ..

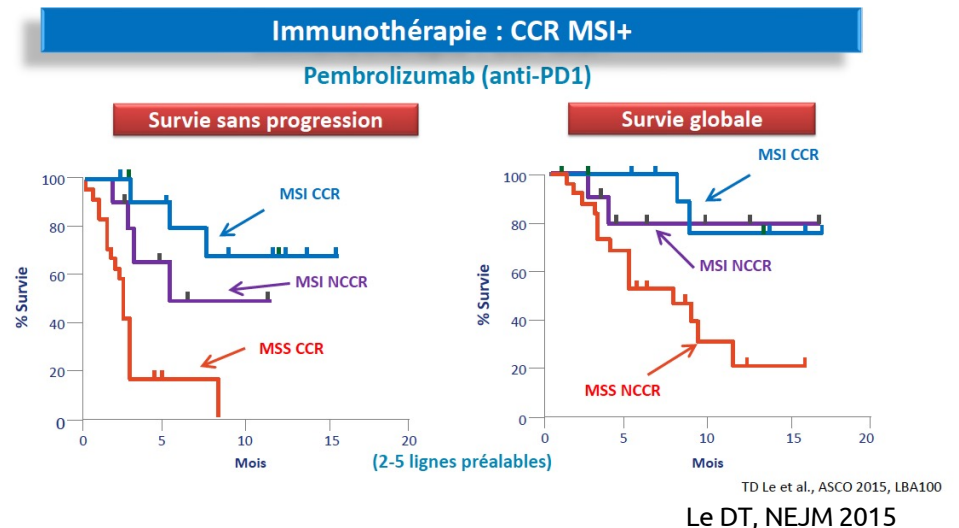
Exploiter l'instabilité des microsatellites

Syndrome de Lynch : MSI

Recommandations INCA :

réalisation de tests **somatiques** (IHC/MSI) recherchant une déficience du système MMR (dMMR) est recommandée chez tous les patients atteints d'un cancer où l'association avec le syndrome de Lynch est fréquente (cancers colorectaux, gastriques, de l'intestin grêle, de l'endomètre, de la voie excrétrice supérieure et les tumeurs sébacées), puis orientation vers une consultation d'OG

MAIS certains cancers sporadiques sont également MSI , hyperméthylation MLH1
→ phénotype dMMR



Keynote 177: pembrolizumab versus CT+ tt ciblé:
→ survie à 2 ans 19 à 48%

2017- FDA : Pembrolizumab, anti PDL1: pan cancer MSI

Quand oncogénétique et génétique tumorale se rejoignent ..

Les exemples des

- altérations de BRCA1/2 , et HRD
- instabilité des microsatellites

illustrent l'intrication actuelle de la génétique constitutionnelle et somatique (tumorale).

Annoncer la présence d'un variant pathogène de BRCA 1 est

une annonce de prédisposition au cancer avec des répercussions sur la descendance

une annonce (bonne) de mise en évidence de cible donnant des options thérapeutiques

Les recommandations de l'INCA proposent un circuit du testing BRCA pouvant être initié par le tumoral ou le constitutionnel

l'important est le dialogue entre constitutionnel et tumoral

Et la Génomique tumorale à plus large échelle ?

Les plateformes françaises de séquençage massif
SeqOIA (Sequencing, Omics, Information Analysis) et AURAGEN



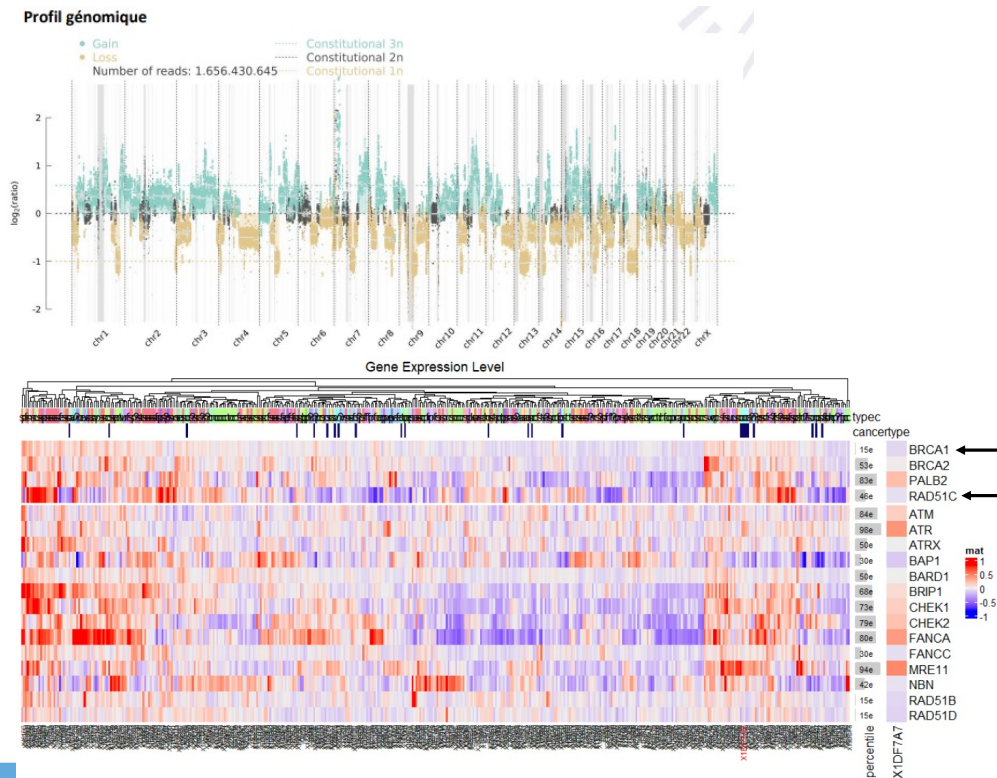
Pré-indications en cancérologie

- **hématologie** : LA en rechute/ DLBCL en rechute ou réfractaires/ lymphome de diagnostic incertain
- **Cancers et leucémies pédiatriques**
- **Cancers rares**
- **Cancers de primitif inconnu (CUP)**
- **cancers avancés en échec thérapeutique**

sur tissus congelés :
exome tumoral (WES-T) → SNV / signatures mutationnelles
génomome tumoral (WGS-T) → CNV, scores type HRD
transcriptome tumoral (WTS-T) → expressions gènes
+ génome constitutionnel (WGS-C, sang)

Génomique tumorale à plus large échelle: exemple de la HRD

femme 51 ans , Carcinome sévère de haut grade en échec thérapeutique
Mais réponse aux sels de platines dans les 1ères lignes
analyse métastase (foie), 60% Cell Tum



RESULTATS GLOBAUX :

Cellularité tumorale et ploïdie inférée : 65%,

Charge Mutationnelle : 3.5 mutations/Mb

Statut MS : Stable (0.55%)

Signature(s) mutationnelle(s) : **SBS3** (86.0%), SBS1 (14.0%), DBS78A (100.0%), ID83A (100.0%)

Instabilité Génomique HRD : **92** (n LOH=17, n TAI=38, n LST=37)

à l'issue de la RCP SeqOia
méthylation du promoteur de BRCA1
➔ **proposition d'anti PARP**

La génomique tumorale, les enjeux pour le biologiste

- « **faire parler** » les prélèvements tumoraux : exigus, richesse tumorale et qualité des ac nucléiques variables, tissus FFPE , voire liquides diverses (biopsie liquide)
- définition de **panels de gènes pertinents** , en évolution constante , avec sensibilité maîtrisée
- **interprétation** des très nombreux variants identifiés à des VAF parfois faibles : artéfact? sous clone ? **actionnabilité** ..etc , variants drivers/passengers
= rendus de résultats contextualisés conduisant à des attitudes thérapeutiques potentiellement très différentes
- **rendu rapide** pour une prise en charge optimale du patient : dialogue clinico-biologique important (pathologiste, généticien constitutionnel, clinicien) , RCP moléculaires
- en situation d'échec thérapeutique, cancer rare ou CUP, penser **PFMG**, mais encore freiné par la nécessité de pvt congelé et délai de rendu
- attention aux données incidentales en cas d'analyse tumorale prescrite



Conclusion

La génétique du cancer est un domaine en évolution constante nécessitant

- le recours à des technologies de moyen et haut débit (SNV, CNV, fusions, signatures, remaniements chr)
- d'une intégration de données complexes: génomiques, anatomopathologiques, cliniques de réponse aux traitements pour une interprétation contextualisée des données
- d'une multidisciplinarité et d'interactions fortes au sein de RCP moléculaires

le biologiste moléculaire fait partie intégrante du parcours de soin du patient atteint de cancer sporadique ou héréditaire

