

Les journées scientifiques de L'Institut Servier

**19<sup>e</sup> colloque 2019**

**Les révolutions thérapeutiques en cancérologie :  
comment les intégrer ?**

---

## **Les réunions de concertation pluridisciplinaire moléculaires**

**Pierre Laurent-Puig**

Hôpital Européen Georges Pompidou

Service de Génétique - Unité fonctionnelle d'Oncologie Clinique INSERM/ UMRS1147

Laboratoire de médecine personnalisée, pharmacogénomique et optimisation thérapeutique

Université Paris Descartes, Paris, France

---

## Abstract

*Qu'est-ce qu'une réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire (RCP moléculaire) ? Ces « comités moléculaires tumoraux » (molecular tumor board en anglais) constituent des étapes essentielles dans un processus conduisant à l'interprétation des altérations génétiques de la tumeur ou de l'individu, susceptibles d'avoir une influence sur le traitement ou le pronostic de la maladie tumorale. Ces réunions, qui permettent de traduire les connaissances de biologie moléculaire en recommandations de traitements adaptés à chaque patient, doivent associer des médecins experts et des scientifiques, notamment des oncologues médicaux, des chirurgiens, des radiothérapeutes, des médecins chercheurs, des généticiens et des anatomopathologistes. Elles doivent également permettre de poser les indications d'un accès à des tests génomiques à large échelle, s'assurer que les éléments réglementaires ont été respectés (consentement et information des patients) et que les résultats remis, entraînant des conséquences pour le patient et sa famille, seront traités de manière adéquate. Le bilan de notre RCP moléculaire expérimentale, lancée en 2015 pour améliorer la prise en charge des malades atteints de cancer du poumon, du côlon et de cancers rares, et mise en place dans les hôpitaux Pitié-Salpêtrière et Tenon, montre l'adéquation de notre RCP aux impératifs de ce concept.*

## LA RCP MOLÉCULAIRE, UN CONCEPT RÉCENT

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCPs) moléculaires (en anglais : *multidisciplinary molecular tumor boards*) constituent un concept récent dans le cadre du traitement des cancers, initié au milieu des années 2010. Les RCPs moléculaires répondent à la nécessité pour l'équipe soignante de disposer, à certains moments de la prise en charge thérapeutique, d'un « regard » multiple sur les résultats d'un patient. L'interprétation conjointe de ces résultats par des intervenants de spécialités différentes (médecins experts, oncologues, chirurgiens, radiothérapeutes, généticiens et anatomopathologistes) est une étape du processus utile à guider les décisions, qu'il s'agisse d'examen à pratiquer ou de traitements à poursuivre, interrompre, modifier ou ajouter.

De telles initiatives, encore insuffisamment répandues, tendent néanmoins à se multiplier et le nombre des RCPs moléculaires augmente de façon exponentielle.

## UNE ÉVIDENCE

La raison d'être de ces RCPs repose sur deux données chiffrées : la proportion de patients atteints d'un cancer métastatique avec des altérations génomiques ciblables selon les normes de soins actuelles est de 9 %, un taux qui représente le cumul des prévalences d'altérations génomiques ciblables rares rapportées. Le taux, supplémentaire, de patients montrant des altérations génomiques pour lesquelles il existe des preuves cliniques convaincantes d'une réponse médicamenteuse en dehors de l'indication enregistrée est de 27 %.<sup>[1,2]</sup> Ces deux taux additionnés représentent donc plus d'un tiers des patients. La RCP moléculaire dont l'objet est de définir, en présence de plusieurs altérations, celle qui devra être ciblée et le traitement destiné à la cibler, apparaît donc comme une étape nécessaire pour un traitement optimal du cancer.

## UN BESOIN

La RCP moléculaire répond à un besoin lié à la caractérisation de la tumeur. Les cliniciens sont confrontés à des choix du fait de la rapidité des progrès techniques, et notamment :

- l'augmentation de la capacité de séquençage avec le séquençage de nouvelle génération,
- l'importante baisse des coûts de celui-ci,
- l'accès à des panels larges (> 400 gènes ; whole exome sequencing (WES), whole genome sequencing (WGS)) introduits dans le soin par une industrialisation des procédures (« 100 000 génomes »<sup>[3]</sup> et France Génomique 2025<sup>[4]</sup>),
- le développement croissant des thérapies ciblées.<sup>[5]</sup>

Quels tests choisir ? Les cliniciens sont également confrontés au problème d'un fossé grandissant entre les connaissances cliniques et une information génétique de plus en plus complexe.<sup>[5]</sup> Ceci impose un retour vers le patient pour lui expliquer ce qui a été trouvé en termes d'altérations génétiques constitutionnelles dans sa tumeur comme dans son génome, et adapter le traitement. Le paradigme thérapeutique se retrouve donc modifié et la RCP moléculaire s'insère dans le processus stratégique comme moyen de remédier à cette disparité, faisant de la médecine de précision un nouveau paradigme oncologique dans lequel le profilage moléculaire guide la thérapie.<sup>[5,6]</sup>

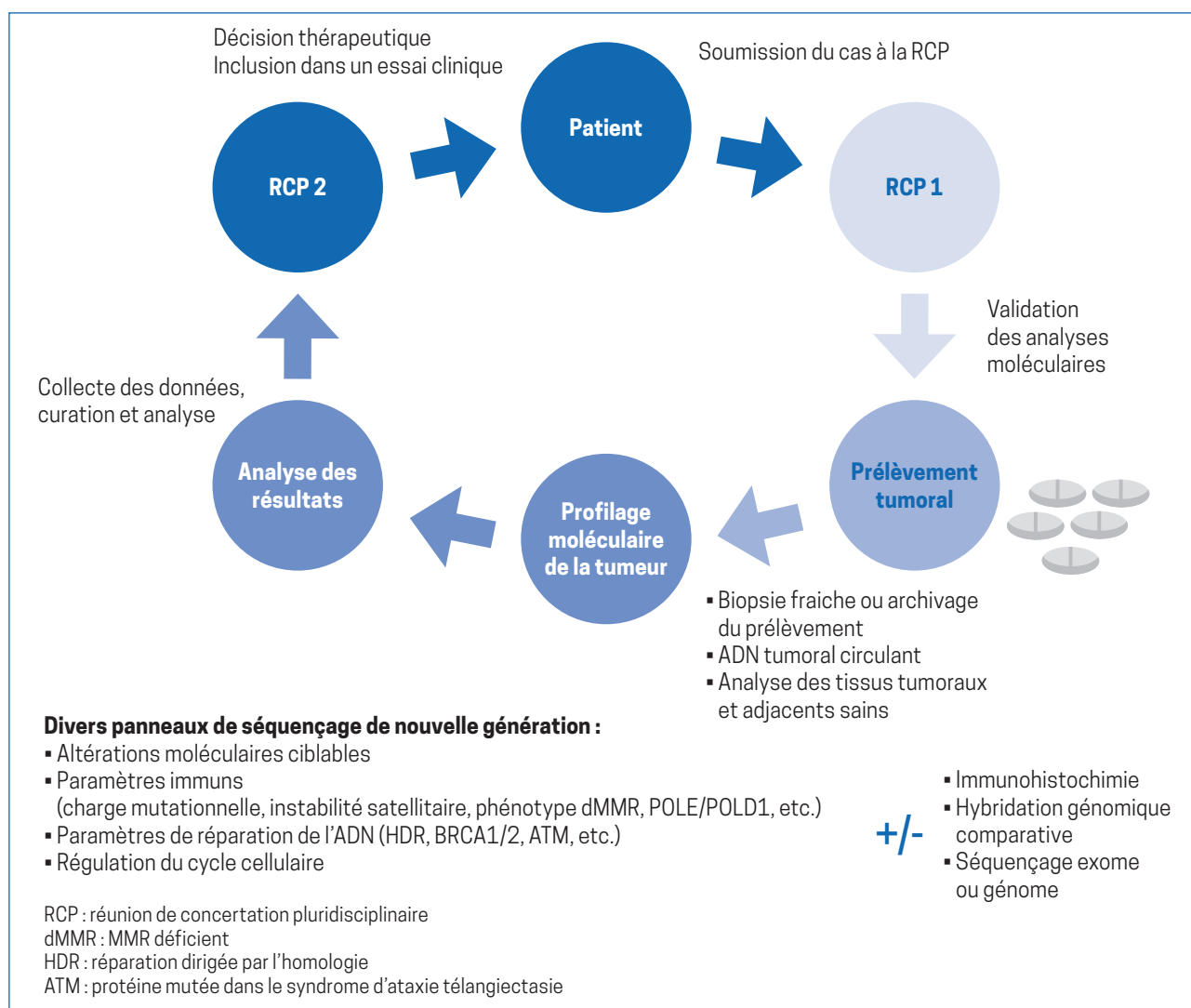
## LA RCP MOLÉCULAIRE : COMMENT LA DÉFINIR ?

Toutefois, les expériences partagées sont rares dans la littérature qui reste pauvre sur ce sujet et ne propose pas de définition réelle de ce concept nouveau. De même, aucune exigence de qualité ni directive quant à la composition de la RCP n'a été publiée à ce jour par une société savante. La RCP se présente simplement et consensuellement comme centrée sur l'interprétation des altérations génétiques et sur les recommandations thérapeutiques. La revue de la littérature de van der Velden et al<sup>[5]</sup> relève ainsi des différences importantes, par exemple en termes de participation à une RCP. Celle-ci peut varier de 6 à 40 membres par réunion, les différentes spécialités impliquées variant de 2 à 10.<sup>[5]</sup>

La RCP s'inscrit dans la mise en œuvre de la médecine de précision par son rôle de coordination du « workflow » (flux de travail) des échantillons de tumeurs (**Figure 1**) afin de rechercher des altérations moléculaires ciblables.<sup>[6]</sup> Borcoman et al<sup>[6]</sup> passent en revue les principales initiatives en médecine de précision impliquant des RCPs afin d'identifier la démarche méthodologique susceptible d'être la plus efficace. Celle-ci apparaît centrée sur le patient. Le point de départ de la réflexion est l'identification des besoins du patient pour sa prise en charge, et des mutations à approcher (*EGFR*, *KRAS*, ...). La RCP de pré-indication devra choisir le test à effectuer : panel large, exome, génome à partir de l'ADNt, séquençage, profil d'expression pour classer la tumeur et identifier des cibles thérapeutiques. Elle devra également déterminer sur quel échantillon seront effectués les tests : tumeur primitive, tumeur de survenue plus tardive, tumeur de nouvelle progression, biopsie fraîche, tissu tumoral d'une métastase, tissu normal adjacent, lymphocytes, .... L'objectif de cette réflexion est de déterminer un profil moléculaire de la tumeur qui servira à guider le traitement. Avec les panels larges, pour s'assurer que les variants identifiés sont des variants somatiques, on est amené à séquencer l'ADN normal de l'individu, séquençage qui permettra de découvrir des altérations génétiques constitutionnelles, voire une prédisposition au cancer. La caractérisation des variants devra être suivie d'une autre RCP dont l'objet sera l'interprétation des résultats afin de parvenir à une conclusion de l'examen et à la prise de décision clinique.<sup>[6]</sup> Les auteurs identifient également les défis qui doivent encore être relevés ainsi que les perspectives pour une mise en œuvre élargie de la médecine de précision en pratique oncologique de routine.<sup>[6]</sup>

**Figure 1.** Fonctionnement d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), démarche centrée sur le patient.

Traduit de la référence [6], Borcoman et al, *Molecular screening programs in different countries: what we learned and perspectives. Curr Opin Oncol. 2019;31:445-453.* Disponible à : [https://journals.lww.com/co-oncology/Abstract/2019/090000/Molecular\\_screening\\_programs\\_in\\_different.13.aspx](https://journals.lww.com/co-oncology/Abstract/2019/090000/Molecular_screening_programs_in_different.13.aspx). Wolters Kluwer Health, Inc. and its Societies take no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.



## LES DÉFIS

Différents défis se présentent lors de la mise en œuvre d'une RCP en pratique. Ils concernent les multiples choix qu'auront à faire les membres : sélection des patients, choix des techniques, modalités d'investigation, interprétation des résultats, application des traitements (**Tableau 1**). Le défi le plus difficile, en l'absence d'algorithme bio-informatique infaillible, reste l'interprétation des variants constitutionnels qui nécessite une véritable expertise du biologiste.

**Tableau 1.** Les multiples choix à discuter lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) moléculaire

La question	Les choix
Quels patients séquencer ?	Condition physique adéquate ; absence de défaillance viscérale ; souhait du patient de participer à un essai thérapeutique.
Quelle tumeur analyser ?	Tumeur primitive, tumeur secondaire avant ou après traitement, tissu fixé et inclus en paraffine ou tissu congelé, ADN tumoral circulant (ADNtc).
Quelle technique utiliser ?	Panel de gènes, exome + séquençage ARN, génome.
Comment interpréter des variants ?	Variants somatiques actionnables et variants constitutionnels, souhait de participer à un essai thérapeutique.
Quelle est l'utilité clinique ?	Choix thérapeutique : médicament ciblé seul ou en combinaison, inclusion dans un essai thérapeutique, prescription hors AMM, description et enregistrement de la réponse.
Quelles considérations éthiques prendre en compte ?	Accès égalitaire à ces nouvelles techniques, prise en charge familiale.

## CONSÉQUENCES SECONDAIRES ET INCIDENTES DES GRANDS PANELS DE GÈNES

La prédisposition au cancer peut être approchée par ce biais. Une étude de Mandelker et al<sup>[7]</sup> présente le résultat d'un panel de 76 gènes. L'étude incluait 1040 patients (65,3 % hommes) testés dans différents types de cancer ; 205 patients (19,7 %) présentaient des variants patho-génétiques délétères (14 mutations BRCA1 et 45 mutations BRCA2) conférant une prédisposition au cancer.<sup>[7]</sup> Ces variants concernaient non seulement le cancer du sein et de la prostate mais également les cancers du pancréas, des cellules rénales et le cancer colorectal.<sup>[7]</sup> L'étude de Schrader et al<sup>[8]</sup> portant sur 1566 patients (âge moyen 58 ans) ayant tous bénéficié d'un profil mutationnel avec un panel de 341 gènes, a montré une susceptibilité au cancer chez environ 10 % des patients cancéreux.

Ces deux expériences, faisant le constat de prédispositions n'entrant pas dans le spectre habituel, montrent que la prise en charge des cancers se transforme dans la mesure où interviennent des facteurs auxquels on ne s'attend pas.

## NOTRE EXPÉRIENCE

En une année et demie, la RCP de l'HEGP / Hôpital Tenon (Paris) a eu le bilan d'activité suivant : un total de 328 dossiers ont été présentés, portant sur 162 cancers pulmonaires, 57 cancers coliques, 61 tumeurs rares, 25 tumeurs cérébrales, 4 tumeurs surrenaliennes, 26 sarcomes et 6 tumeurs diverses. Les dossiers retenus pour un exome et un RNA-seq (séquençage de l'ARN ou acide ribonucléique) représentent 42 % des dossiers présentés (n = 138). Le délai médian de rendu de résultat est de 21 jours. Le tissu tumoral de 109 patients a pu être analysé par séquençage de l'exome et/ou RNA-seq (19 cancers coliques, 48 cancers pulmonaires, 19 tumeurs cérébrales, 23 autres tumeurs rares dont 12 sarcomes). Au total, 107 exomes ont été pratiqués sur matériel congelé, 10 exomes sur paraffine et 107 RNA-seq ont été effectués.

Préalablement à l'analyse, tous les patients ont bénéficié d'une consultation d'oncogénétique ; ils tous ont accepté de recevoir leurs données secondaires concernant une prédisposition à 59 gènes (maladies cardiovasculaires et prédispositions aux cancers). Des mutations ciblables ont été trouvées chez 81 patients. Les voies de signalisation altérées étaient : *HER/RAS/MAPK* et *PTEN/PI3K/AKT/STK11*. Des altérations génétiques ont aussi été trouvées dans les systèmes de réparation de l'ADN et le contrôle du cycle cellulaire *ATR/ATRX/ATM/BRCA1/BRCA2* et de l'organisation de la chromatine *ARID1A/ARID2/EZH2*. Six réarrangements (gènes de fusion) ciblables impliquant *RET*, *ROSI*, *RAF1*, *NRG1*, *STAT6*, *NF1* ont été identifiés.

Seize patients ont reçu une thérapie ciblée après exome. Huit patients ont été inclus dans un essai thérapeutique. Cette analyse a permis la correction de 2 diagnostics et l'identification d'un mélanome et d'un sarcome d'Ewing, la première tumeur ayant été traitée avec succès par immunothérapie. Enfin, 11 patients ont eu un diagnostic de prédisposition, essentiellement à des pathologies prédisposant aux cancers (*BRCA2*).

## CONCLUSION

Devant la complexité de l'application de l'oncologie de précision dans la gestion de la maladie cancéreuse pour sélectionner des patients et évaluer des options de traitement, l'intervention d'une RCP moléculaire au cours du traitement anticancéreux des patients représente une innovation importante et un recours utile. Néanmoins, bien que se créent, depuis quelques années, de plus en plus de RCPs et que des résultats positifs de ces réunions de concertation soient assez régulièrement communiqués, il reste nécessaire que de telles initiatives se multiplient davantage et que les sociétés savantes publient des recommandations définissant précisément leur mission et leur composition.

## RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. Nat Med 2017; 23:703-713.
  2. van de Haar J, Hoes J, Voest E. Advancing molecular tumour boards: highly needed to maximise the impact of precision medicine. ESMO Open 2019; 4:e000516.
  3. Turnbull C, Scott RH, Thomas E, Jones L, Murugaesu N, Pretty FB, et al. The 100 000 Genomes Project: bringing whole genome sequencing to the NHS. BMJ 2018; 361:k1687, and 361:k1952 (erratum).
  4. Plan France Médecine Génomique 2025. <https://www.aviesan.fr/aviesan/accueil/toute-l-actualite/plan-france-medecine-genomique-2025>. Last access 17-02-2020
  5. van der Velden DL, van Herpen CML, van Laarhoven HWM, Smit EF, Groen HJM, Willems SM, et al. Molecular Tumor Boards: current practice and future needs. Ann Oncol 2017; 28:3070-3075.
  6. Borcoman E, Le Tourneau C, Kamal M. Molecular screening programs in different countries: what we learned and perspectives. Curr Opin Oncol 2019; 31:445-453.
  7. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A, et al. Mutation detection in patients with advanced cancer by universal sequencing of cancer-related genes in tumor and normal DNA vs guideline-based germline testing. JAMA 2017; 318:825-835.
  8. Schrader KA, Cheng DT, Joseph V, Prasad M, Walsh M, Zehir A, et al. Germline variants in targeted tumor sequencing using matched normal DNA. JAMA Oncol 2016; 2:104-11.
-