



Journée de la PlateForme de Génétique Moléculaire des Cancers de Rennes

23 septembre 2013



COMITÉ DE SUIVI

14h00 : Accueil des membres du comité de suivi

14h15 : Bilan de l'activité 2012

- ❖ Réseau pathologie
- ❖ Cytogénétique, biologie cellulaire
- ❖ Génétique moléculaire
- ❖ Oncohématologie

15h30 : Bilan budget 2012

CONFÉRENCE

16h00 : Perspectives et développement PFGMC

※ *Programme AcSé – T. Fest*

※ *Panel NGS tumeurs solides – A. Lespagnol*

※ *ADN circulant et cancer :*

- *Introduction – T. Fest*
- *Projets de la plateforme – A. Lespagnol, T. Fest*
- *Aspects cliniques en gastroentérologie – J. Edeline et pneumologie – H. Léna*

18h00 : TABLE RONDE PFGMC / informations sur les nouveautés médicamenteuses (poste ASCO) – J. Edeline, T. Fest

Discussion avec l'assemblée



- **Pr Nathalie Rioux**



Mesure 21

SOINS ET VIE DES MALADES

AOÛT 2010

Bonnes pratiques pour la recherche à visée théranostique de mutations somatiques dans les tumeurs solides

LE PRÉLÈVEMENT
QUELLES MUTATIONS
RECHERCHER ?
LA RECHERCHE
DES MUTATIONS
LES RÉSULTATS

DESTINÉ À L'USAGE DES
PROFESSIONNELS DE SANTÉ



Mesure 21

SOINS ET VIE DES MALADES

MARS 2011

Charte des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers

Règles à respecter (NF ISO15189) par le pathologiste en charge du diagnostic initial

- Transmission du bloc le plus riche en cellules tumorales (tumeur primitive ou métastase, tout type de prélèvements: Bx, pièce opératoire, cytologie.....) si possible avec le moins de nécrose possible.
- Délai de transmission des prélèvements le plus court possible.
- Données à transmettre :
 - **fixateur**: formol tamponné ou congélation (RNA later);
 - sont proscrits liquide de Bouin et autres fixateurs contenant de l'acide picrique, ou des dérivés mercuriels;
 - ne sont pas recommandés les fixateurs à base d'alcool ou les substituts de formol (type Excell Plus, FineFix ou RCL2) et l'AFA;
 - **durée de fixation** (< 48H voire < 24H).

Le prélèvement doit être accompagné des données suivantes :

- Nom, prénom et date de naissance du patient
- Nom, prénom et coordonnées du pathologiste responsable du diagnostic
- Nom, prénom et coordonnées du clinicien prescripteur

- Date de prélèvement
- *Date de prescription*
- *Fixateur utilisé*
- *Durée de fixation*
- Numéro d'identification du bloc dans le laboratoire d'origine
- Organe et état tumoral (primitif, métastase...)
- Type de prélèvement (chirurgie, biopsie, cytologie...)
- Type histologique

- Type d'analyse demandée
- Si possible contexte clinique (tabac, ATCD familiaux...)

<p>Préfixation</p> <ul style="list-style-type: none"> . Durée et température de l'ischémie froide . Taille du prélèvement . Encrage . Découpe du prélèvement 	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> . Type d'automate, entretien, maintenance . Remplacement des réactifs . Rapport volume des prélèvements /volume des réactifs . Nombre et position des autres prélèvements dans l'automate
<p>Fixateur</p> <ul style="list-style-type: none"> . Type de formol . Concentration . Tampon . Âge du réactif . Méthode de préparation 	<p>Déshydratation et clarification</p> <ul style="list-style-type: none"> . Réactifs . Température . Nombre de bains . Durée totale et durée par bain
<p>Fixation</p> <ul style="list-style-type: none"> . Rapport volume du prélèvement/volume du fixateur . Méthode (immersion, injection, sonication, micro-ondes) . Durée de fixation . Mouvement . Exposition à la lumière . Cofixation avec d'autres prélèvements 	<p>Imprégnation en paraffine</p> <ul style="list-style-type: none"> . Type de paraffine et température de fusion . Nombre de bain . Durée totale et durée par bain . Méthode: immersion, sonication, micro-ondes
<p>Post fixation</p> <ul style="list-style-type: none"> . Temps et conditions de lavage . Temps et type de réactif de stockage 	<p>Enrobage en paraffine</p> <ul style="list-style-type: none"> . Type de paraffine et température de fusion . Automate d'enrobage ?
	<p>Microtomie</p> <ul style="list-style-type: none"> . Type de microtome . Type de lame de rasoir et fréquence de remplacement . Température du bloc de paraffine durant la coupe . Prétaillement de la lame de verre . Etalement et adhésion des coupes tissulaires . Adhésifs chimiques s'ils sont utilisés . Épaisseur des coupes . Température et durée de séchage des coupes tissulaires

Règles à respecter (NF ISO15189) par le pathologiste de la PF

- Les pathologistes des plateformes informent les pathologistes responsables du diagnostic des bonnes pratiques pour la fixation des prélèvements et des données devant être transmises avec le prélèvement.
- Le pathologiste responsable du diagnostic de cancer souhaite qualifier lui-même les échantillons. Il en informe alors la plateforme et une collaboration formalisée par une convention est engagée. Le pathologiste de la plateforme doit s'assurer que le pathologiste responsable du diagnostic de cancer est formé aux conditions d'assurance qualité.
- L'analyse terminée, les blocs sont retournés aux frais de la plateforme au pathologiste les ayant adressés avec le compte rendu final d'analyse (+ au prescripteur) avec double signature pathologiste + biologiste moléculaire.
- Le pathologiste est prévenu si le bloc est épuisé.
- Délai de rendu: 2 à 3 semaines à compter de la date de prescription .

Le compte rendu doit comporter les éléments suivants :

- Nom, prénom et date de naissance du patient
- Nom, prénom et coordonnées du pathologiste responsable du diagnostic initial
- Numéro d'identification du bloc dans le laboratoire d'origine
- Nom, prénom et coordonnées du prescripteur
- Date de la prescription
- Type d'analyse demandée
- Identifiant de l'échantillon par le laboratoire
- Date d'arrivée du prélèvement dans la plateforme
- Organe, état tumoral et type de prélèvement
- Type histologique
- % de cellules tumorales dans l'échantillon analysé
- Date du compte rendu
- Nombre total de pages (si le compte rendu comporte plusieurs pages)
- Liste des mutations cherchées
- Méthode(s) utilisée(s) avec indication de la (des) sensibilité(s) analytique(s) mutation identifiée et notée selon la nomenclature internationale (Human Genome Variation Society)
- Référence de la séquence ayant servi à établir la position de la mutation doit être précisée
- Commentaire sur les résultats (prédiction thérapeutique)
- Nom du pathologiste ayant qualifié le prélèvement et du biologiste moléculaire

Cas particulier

Phénotype RER (insatiabilité des microsatellites)

- pour tout cancer hors colorectal (endomètre, urothélial...);
- comparaison résultats tissu tumoral au tissu sain;
- envoyer **un bloc de tissu non tumoral** avec le bloc de tumeur.

- **Pr Marc-Antoine Belaud-Rotureau**

Bilan tumeurs solides 2012
Cytogénétique, biologie cellulaire

Bilan onco-hématologie 2012

Onco-hématologie

- 1035 caryotypes / 1167 FISH
- Prescriptions : 80% Plateforme / 20% extérieur

Tumeurs solides

- 46 caryotypes (CRCC) / 1944 FISH
- Prescriptions : 92.3% Plateforme / 7.7% extérieur

Poumon, Rennes 2012

Tests ALK par FISH et IHC

Activité biomarqueurs émergents en 2012 (en nombre de patients) :

ALK (FISH): **1 234**

ALK (IHC) : **1 119**

Tests ALK par FISH

Taux de réarrangements ALK - FISH observés : 3.0%

Pourcentage de résultats ALK - FISH non interprétables : 17.6%

65% : nombre et/ou % de cellules tumorales insuffisants

34% : mauvaise qualité de l'hybridation

1% : bloc épuisé

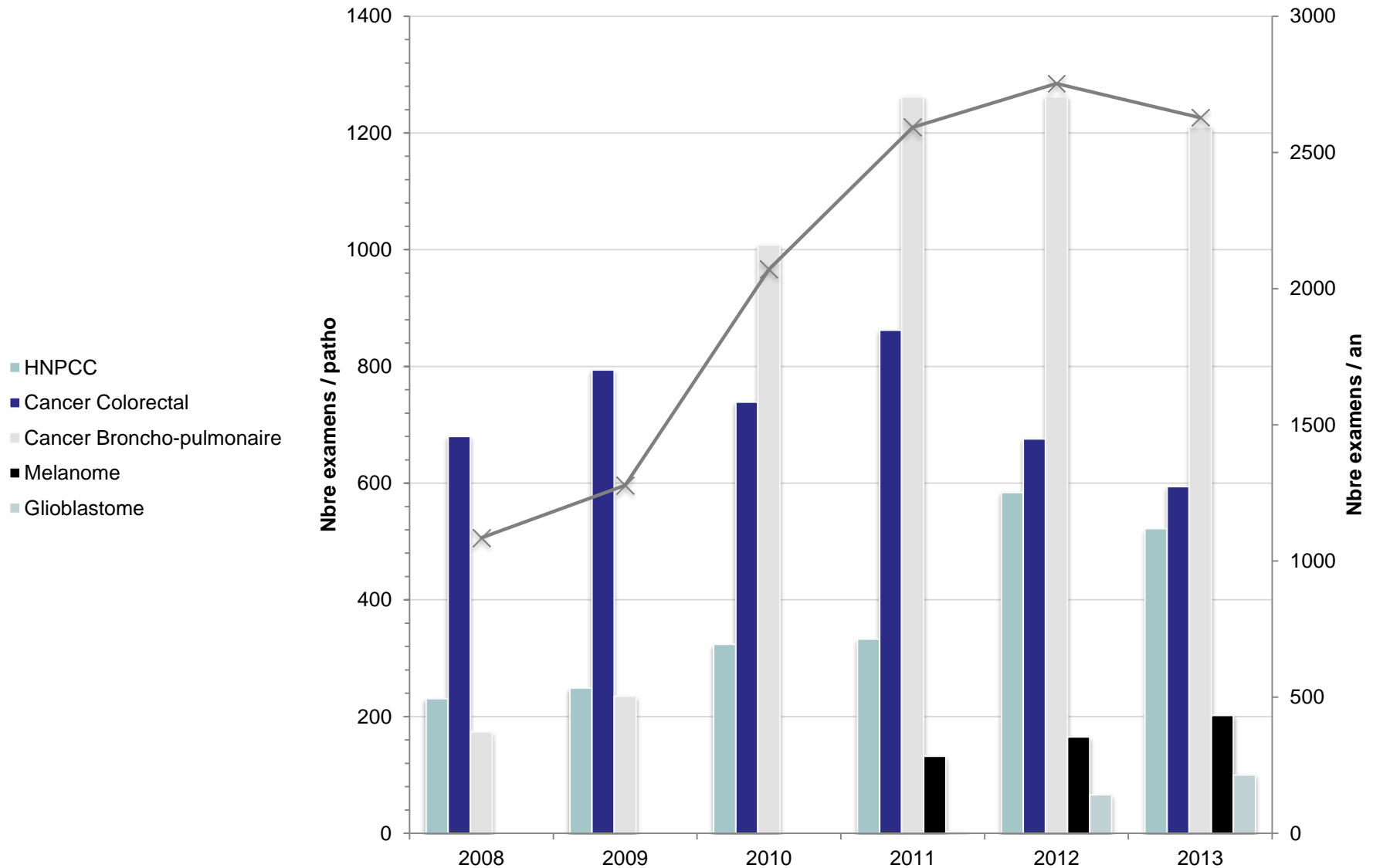
Nouveaux tests réalisés en FISH 2012

- Dans le cadre AcSé sécurisé
 - Amplification *ALK*
 - Amplification *MET*
 - Translocation *ROS 1*
- Hors accès sécurisé
 - Amplification *FGFR1*
 - Réarrangement *RET*

- **Alexandra Lespagnol**

Bilan activité 2012
Génétique moléculaire

Activité constante 2011 - 2013



Cancer broncho-pulmonaire

nombre tests, % mutations & délais

	EGFR SENSI Ex18 Ex19 & Ex21	EGFR RESIS Ex20	PIK3CA Ex10 & Ex21	HER2 Ex20	BRAF Ex15	KRAS Ex2
Total de tests	1262	1262	1262	1237	1262	1262
WT	1021	1079	1033	1062	1070	814
NC	128	176	174	170	181	199
Muté	113	7	55	5	11	249
Pourcentage de muté sur Population	9%	1%	4%	0%	1%	20%
Pourcentage de muté sur Population - NC	10%	1%	5%	0%	1%	23%

DÉLAIS	Prescription / Compte-rendu	Prescription / Réception CHU	Réception CHU / Réception GSC	Réception GSC/ Compte rendu
Nombre de patient:	1062	819	1251	1262
Temps de réponse (moyenne)	16	5	9	6
Temps de réponse (médiane)	16	4	8	5

Cancer broncho-pulmonaire

répartition mutations EGFR / sexe

		EGFR SENSIBILITÉ	
		Nombre	Pourcentage
Femmes	Total	375	30%
	Wt	264	70%
	NC	38	10%
	Mute	73	19%
Hommes	Total	887	70%
	Wt	757	85%
	NC	90	10%
	Mute	40	5%

Cancer broncho-pulmonaire

répartition mutations EGFR / origine

		EGFR SENSIBILITÉ	
		Nombre	Pourcentage
CHU	Total	258	20%
	Wt	231	90%
	NC	10	4%
	Mute	17	7%
CLCC	Total	24	2%
	Wt	21	88%
	NC	0	0%
	Mute	3	13%
CH	Total	701	56%
	Wt	550	78%
	NC	88	13%
	Mute	63	9%
P	Total	279	22%
	Wt	219	78%
	NC	30	11%
	Mute	30	11%

Cancer broncho-pulmonaire

répartition mutations EGFR / % cellules tumorales

		EGFR SENSIBILITÉ	
		Nombre	Pourcentage
<10%	Total	103	8%
	Wt	0	0%
	NC	92	89%
	Mute	11	11%
10-25%	Total	151	12%
	Wt	132	87%
	NC	7	5%
	Mute	12	8%
25-50%	Total	483	38%
	Wt	423	88%
	NC	13	3%
	Mute	47	10%
>50%	Total	520	41%
	Wt	464	89%
	NC	13	3%
	Mute	43	8%

Cancer colorectal

nombre tests, % mutations & délais

	KRAS	BRAF	MSI	MLH1
Total de tests	882	1260	584	13
WT	530	1110	475	1
NC	10	27	61	3
Muté/MSI	342	123	48	9
Pourcentage de muté sur Population/tests	39%	10%	8%	69%
Pourcentage de muté sur Population - NC	39%	10%	9%	90%

DÉLAIS	Prescription / Compte-rendu	Prescription / Réception CHU	Réception CHU / Réception GSC	Réception GSC/ Compte rendu
Nombre de patient:	1066	961	1189	1266
Temps de réponse (moyenne)	20	9	9	6
Temps de réponse (médiane)	18	6	8	5

Cancer colorectal

répartition mutations KRAS / origine

		KRAS	
		Nombre	Pourcentage
CHU	Total	42	5%
	Wt	24	57%
	NC	1	2%
	Mute	17	40%
CLCC	Total	70	8%
	Wt	50	71%
	NC	0	0%
	Mute	20	29%
CH	Total	461	52%
	Wt	271	59%
	NC	4	1%
	Mute	186	40%
P	Total	306	35%
	Wt	183	60%
	NC	5	2%
	Mute	118	39%

Mélanomes

nombre tests, % mutations & délais

	BRAF	NRAS	CKIT
POPULATION (Total de tests)	165	165	74
WT	93	125	53
NC	8	9	15
Muté	64	31	6
Pourcentage de muté sur Population	39%	19%	8%
Pourcentage de muté sur Population - NC	41%	20%	10%

DÉLAIS	Prescription / Compte-rendu	Prescription / Réception CHU	Réception CHU / Réception GSC	Réception GSC/ Compte rendu
Nombre de patient:	149	110	142	165
Temps de réponse (moyenne)	17	7	12	6
Temps de réponse (médiane)	16	4	8	5

Mélanome

répartition mutations BRAF / origine

		BRAF	
		Nombre	Pourcentage
CHU	Total	47	28%
	Wt	27	57%
	NC	4	9%
	Mute	16	34%
CLCC	Total	46	28%
	Wt	26	57%
	NC	3	7%
	Mute	17	37%
CH	Total	42	25%
	Wt	23	55%
	NC	1	2%
	Mute	18	43%
P	Total	30	18%
	Wt	17	57%
	NC	0	0%
	Mute	13	43%

- **Marie-Laure Boulland**

Bilan activité 2012

Oncohématologie

Activité moléculaire pour 2012

Hémato-oncologie : UF 3204 & UF 3144

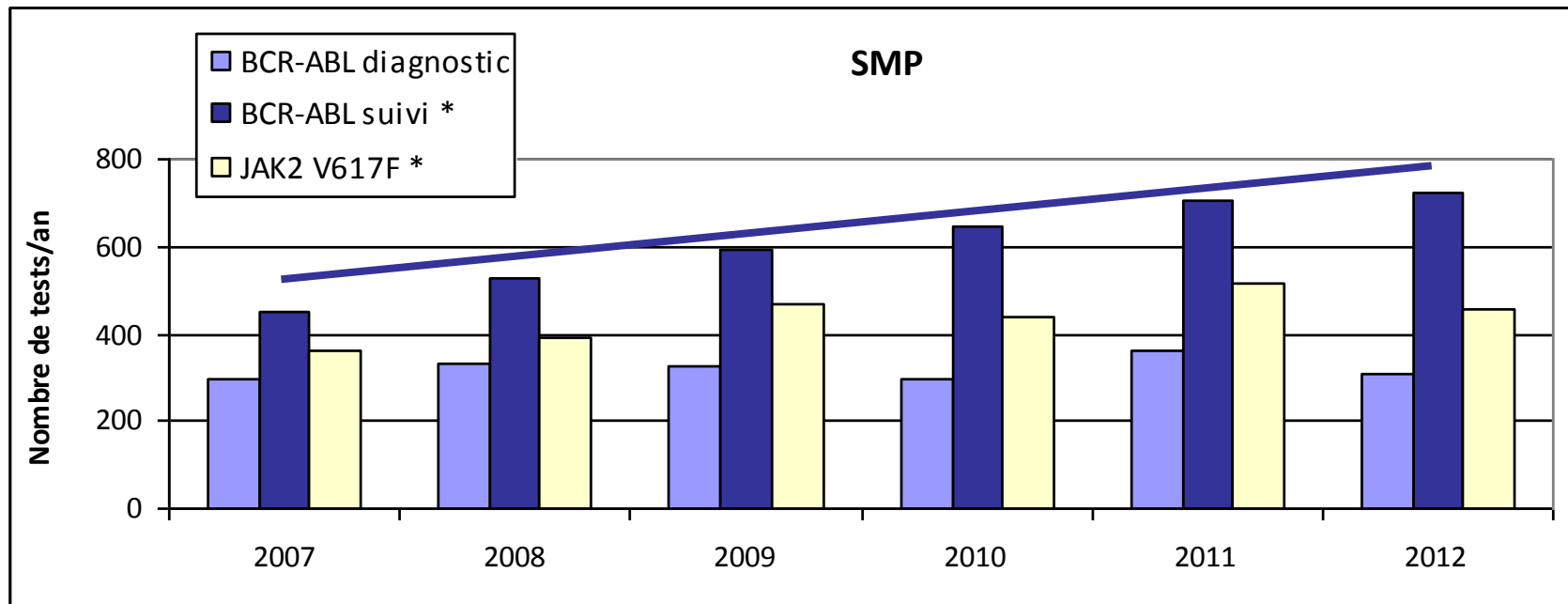
Tumeurs solides: UF 3144 & UF 3047

Bilan onco-hématologie 2012

Syndromes myéloprolifératifs :

augmentation continue par accumulation; incidence stable des maladies

Cohorte LMC = 288 patients

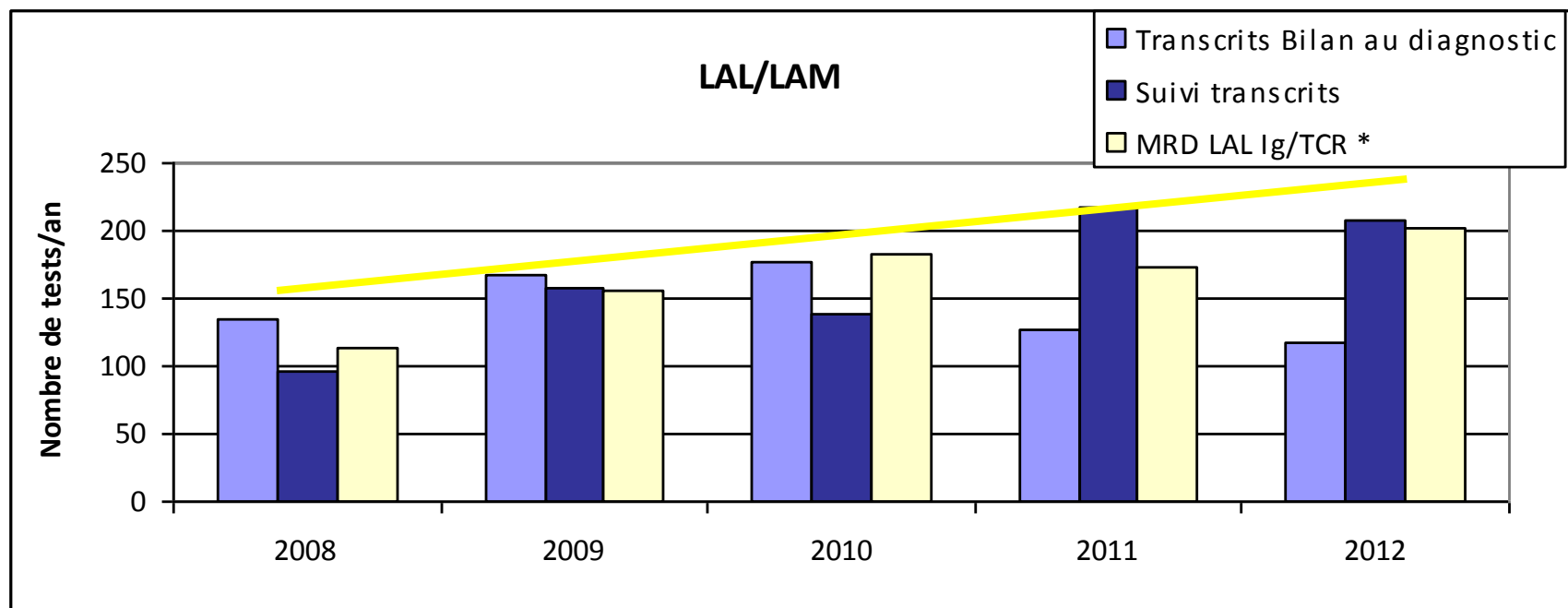


* Tests financés par l'INCa

Bilan onco-hématologie 2012

Leucémies aiguës:

MRD LAL plateforme agréée européenne, augmentation MRD Ig/TCR

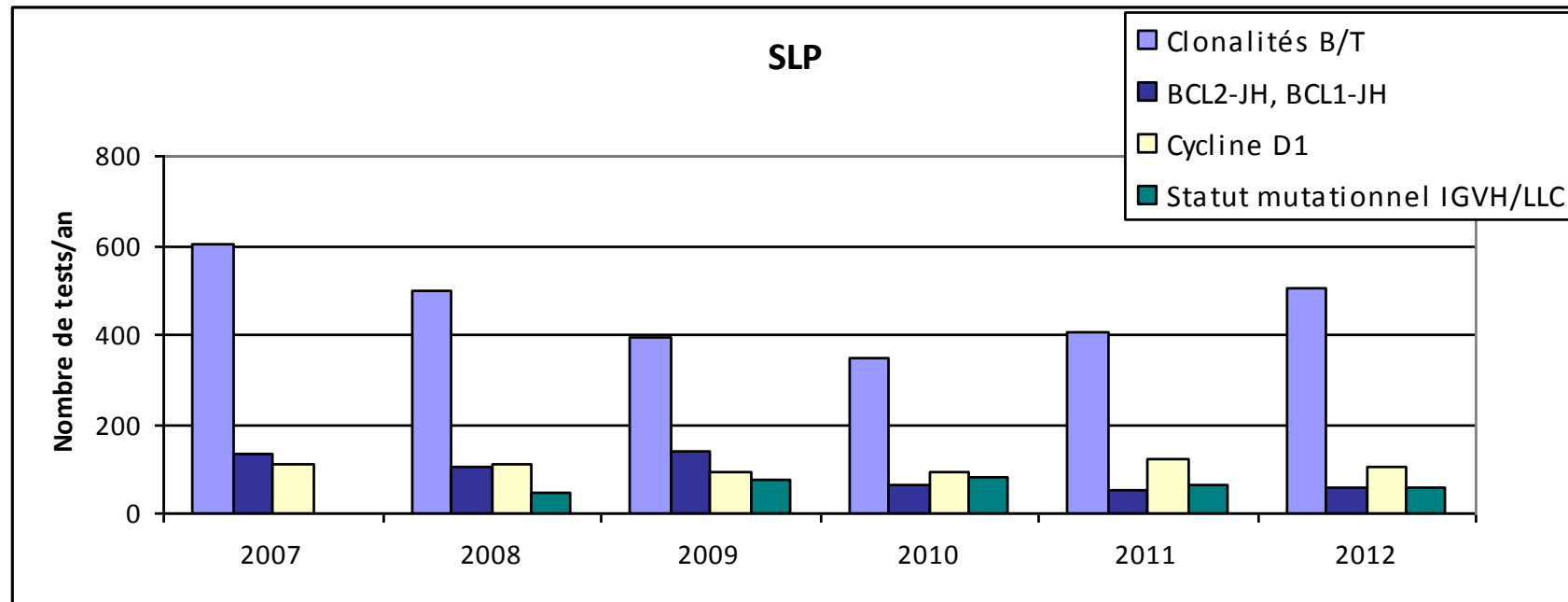


* Tests financés par l'INCa

Bilan onco-hématologie 2012

Syndromes lymphoprolifératifs:

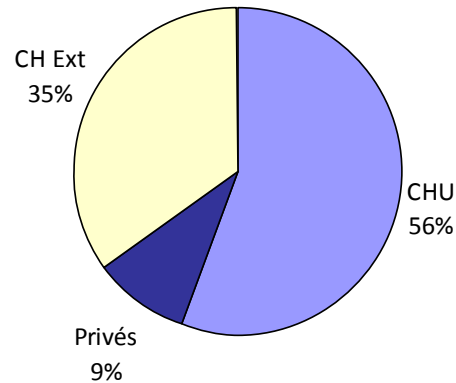
Recherche de clonalité en augmentation, se fait en
Complémentarité de la cytométrie & cytologie



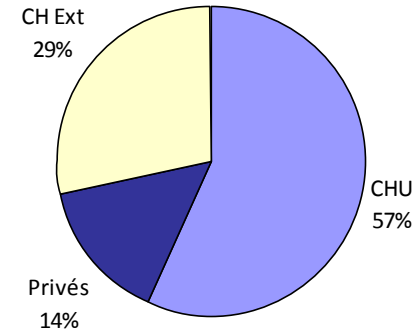
Bilan onco-hématologie 2012

Origine des prescriptions...

Quantification BCR-ABL (LMC)



Mutation JAK2 V617F



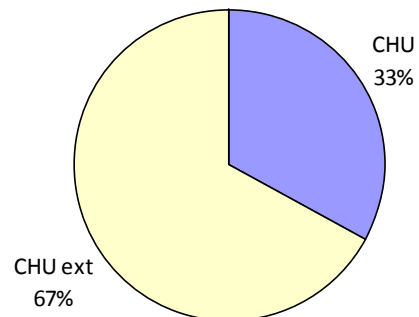
CH ext = Lannion, Laval, Lorient, St Briec, St Malo

Labos Privés = Beauverger (Le Mans), Sévigné (Cesson), Mallet Proux (Laval)

CH ext = Lannion, Laval, St Malo, Pontivy, Dinan, Fougères

Labos Privés = Sévigné (Cesson), Mallet Proux (Laval), CEM (Rennes)

Maladie résiduelle LAL



CHU ext = Angers, Besançon, Brest, Dijon, Grenoble, Limoges, Nantes, Poitiers, Strasbourg, St Briec

Bilan onco-hématologie 2012

Nouveaux tests développés et améliorations

- Mutations dans le domaine SH2 du gène STAT3 : marqueur de clonalité dans les Leucémies à Lymphocytes à Grains (LGL T/NK).
- En cours : mutation L265P du gène MYD88 : caractérisation des maladies de Waldenström.
- R&D: mise en place d'un panel de gènes analysé par séquençage de nouvelle génération.
- Démarche qualité → conduite vers l'accréditation ISO 15189.

- **Bilan financier 2012_ Pr Thierry Fest**

Bilan budget 2012

Financements plateforme de génétique moléculaire des cancers - réseau de pathologie

	2012
Réseau de pathologie - UF 3085 - N RIOUX	129 000 €
Pré analytique	129 000 €
Plateforme de génétique moléculaire des cancers - UF 3144 - T FEST	978 039 €
Poumon - EGFR	201 000 €
Poumon - ALK	84 500 €
Colorectal - KRAS	118 000 €
Colorectal – MSI	34 000 €
Mélanome - BRAF	18 500 €
Leucémies - BCR-ABL	66 000 €
Leucémies - IgH-TCR	104 333 €
SMP - JAK2	45 000 €
Double lecture – sarcomes	4 000 €
Structuration des plateformes	150 000 €
Biomarqueurs émergents poumon colorectal mélanome	152 706 €

Structure des dépenses 2012

- 38% charges de personnel
- 38% dépenses de consommables et réactifs
- 14% achats équipements, entretien et maintenance des équipements
- 4% remboursements des cabinets privés d'ACP pour l'envoi des blocs
- 6% de frais de gestion (4 ou 8 % selon source du financement)

Effectifs financés plateforme de génétique moléculaire des cancers - réseau de pathologie

Grade	Nom – Prénom	Nombre ETP	Laboratoire où sont employés les personnes recrutées sur la dotation allouée
Ingénieur	Lespagnol A. Desmots F.	1 ETP 0.9 ETP	Génétique somatique des cancers Génétique somatique des cancers - Hématologie biologique
Technicien de laboratoire	Guénot F. Gourdet H. Chaplais C. Gougeon E. Le Chenaidec D. Bonnant L. Haudebert H. Le Boulicot L.	1 ETP 1 ETP 0.5 ETP 1 ETP 1 ETP 0.8 ETP 0.8 ETP 0.3 ETP	Génétique somatique des cancers Génétique somatique des cancers Génétique somatique des cancers Hématologie biologique Hématologie biologique ACP Cytogénétique et biologie cellulaire Hématologie biologique
Aide de laboratoire	Brard L.	0.5 ETP	ACP
Adjoint administratif	Rochery K. Le Roux M.	0.5 ETP 1 ETP	Coordination PGMC - réseau de pathologie ACP

Fin comité de suivi: questions ouvertes...

CONFÉRENCE

16h00 : Perspectives et développement PFGMC

※ *Programme AcSé – T. Fest*

※ *Panel NGS tumeurs solides – A. Lespagnol*

※ *ADN circulant et cancer :*

- *Introduction – T. Fest*

- *Projets de la plateforme – A. Lespagnol, T. Fest*

- *Aspects cliniques en gastroentérologie – J. Edeline et pneumologie – H. Léna*

18h00 : TABLE RONDE PFGMC / informations sur les nouveautés médicamenteuses (poste ASCO) – J. Edeline, T. Fest
Discussion avec l'assemblée



Programme AcSé

AcSé Crizotinib est le 1^{er} essai déployé dans le cadre du programme AcSé, sous la promotion d'Unicancer ouvert aux inclusions à partir du 1^{er} juillet 2013. Il s'agit d'un essai clinique conçu pour permettre l'accès au crizotinib à des patients adultes, adolescents ou enfants, atteints de cancers, présentant une altération génétique d'au moins une des cibles du crizotinib (ALK, MET, ROS1) dans leur tumeur et en situation d'échec thérapeutique.

*) Enfants > 1 an et adultes ;

*) Cancer de tout type avec une altération spécifique sur ALK, MET, RON et ROS1 ;

*) Une maladie localement avancée, en échec des options thérapeutiques validées et pour des patients ayant une espérance de vie supérieure à 3 mois ;

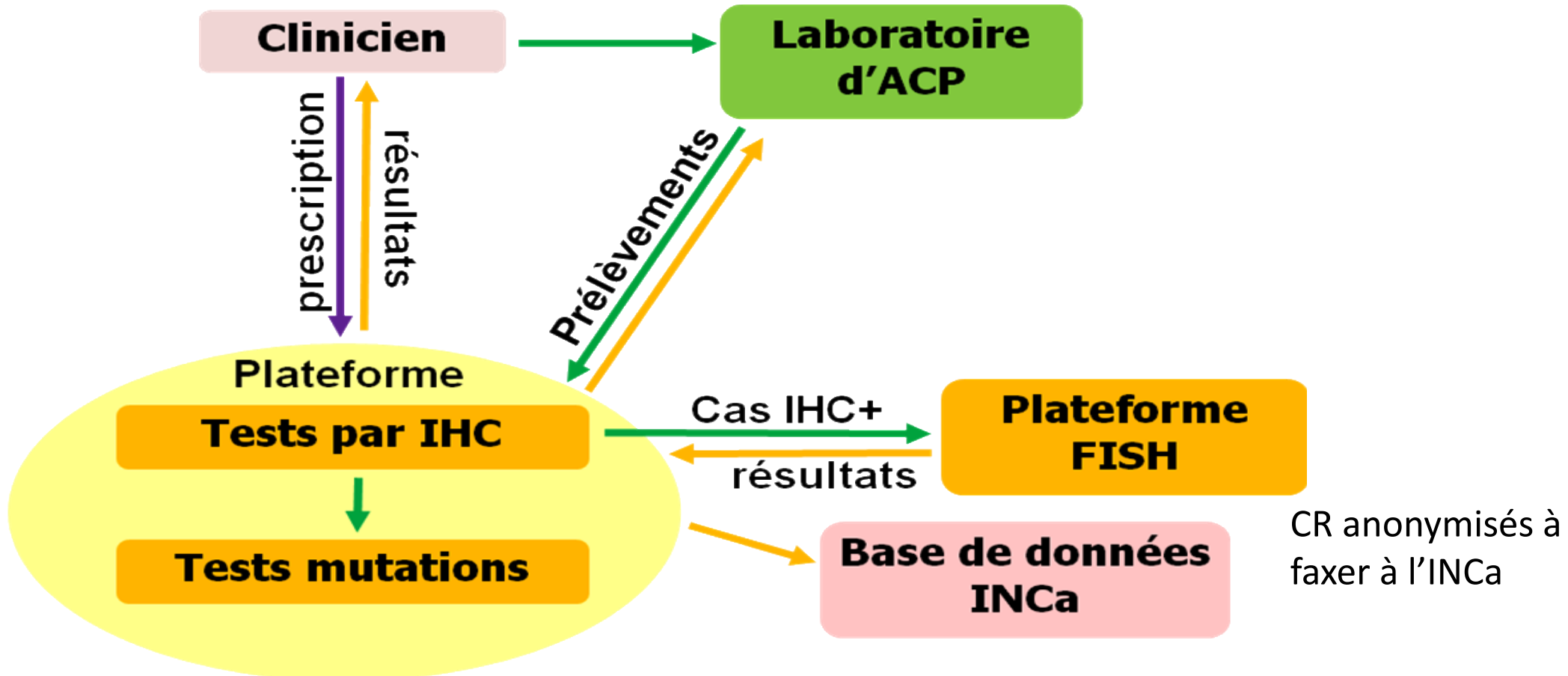
*) L'absence d'autres essais cliniques actifs en France ciblant les mêmes anomalies dans lesquels le patient pourrait être inclus. A cet effet, le [registre des essais cliniques](#) de l'Inca peut être consulté

Types de Cancer et Anomalies

Type de cancer	Transloc. <i>ALK</i>	Amp. <i>ALK</i>	Amp. <i>MET</i>	Transloc. <i>ROS</i>	Mut. <i>ALK</i>	Mut. <i>MET</i>
Cancer colorectal	x		x			x
CBNPC	AMM		x	x		
Cancer du sein	x					
Cholangiocarcinome				x		
Cancer de l'ovaire			x			
Cancer du rein	x	x				x
Cancer du foie			x			x*
Cancer de la thyroïde					x	x
Glioblastome			x			
Neuroblastome		x			x	
Cancer gastrique			x			
Tumeur myofibroblastique inflammatoire (TMI)	x					
Rhabdomyosarcome		x				
Lymphomes anaplasiques à grande cellules	x					

* seulement pour les cancers du foie pédiatriques

Organisation des PFGMC



Base de données des altérations AcSé Moléculaire

N° fiche : _____ Date de signature du compte-rendu : _____
 Plateforme : _____
 Sexe : _____ Année de naissance : _____

Renseignements Anato-mo-Cyto-Pathologiques

Localisation tumorale : _____
 Type histologique : _____
 Etat tumoral : primitif / métastase _____ Si métastase, préciser organe : _____
 % de cellules tumorales : _____

Résultats

Anomalies chromosomiques	Score en IHC	Résultat FISH	Si FISH=Oui,
Translocation d'ALK	Neg ;1+ ;2+ ;3+ ;NI	Pos ;neg ;NI	Nb de cellules marquées :
Amplification d'ALK	Neg ;1+ ;2+ ;3+ ;NI	Pos ;neg ;NI	Nb de copies : Ratio :
Translocation de ROS1	Neg ;1+ ;2+ ;3+ ;NI	Pos ;neg ;NI	Nb de cellules marquées :
Amplification de ROS1	Neg ;1+ ;2+ ;3+ ;NI	Pos ;neg ;NI	Nb de copies : Ratio :
Amplification de MET	Neg ;1+ ;2+ ;3+ ;NI	Pos ;neg ;NI	Nb de copies : Ratio :

Mutations	Résultat test mutation	Si test mutation=oui	
		Description mutation	Altération protéique correspondante
ALK Exon 23	Pos ; neg ; NI		
ALK Exon 24	Pos ; neg ; NI		
ALK Exon 25	Pos ; neg ; NI		
ALK Exon autre Préciser	Pos ; neg ; NI		

Résultats (suite)

Mutations	Test mutation	Si test mutation=oui	
		Description mutation	Altération protéique correspondante
MET Exon 14	Pos ; neg ; NI		
MET Exon 16	Pos ; neg ; NI		
MET Exon 17	Pos ; neg ; NI		
MET Exon 18	Pos ; neg ; NI		
MET Exon 19	Pos ; neg ; NI		
MET Exon autre Préciser	Pos ; neg ; NI		
BRAF Exon 15	Pos ; neg ; NI		
BRAF Exon autre Préciser	Pos ; neg ; NI		

La plateforme de Rennes:

Rechercher GO

Aucun membre connecté
5 visiteurs en ligne

Espace grand Public

Espace professionnels

Accueil Contact Offres d'emploi Plan du site

Dernières mises à jour

- le 10/09/2013 à 18h17
Urologie - néphrologie
- le 03/09/2013 à 10h54
espace d'échange
- le 30/08/2013 à 10h26
Enquêtes

Navigation

- OncoBretagne
- Le plan cancer
- La Recherche clinique
- Les dépistages
- Les prises en charge
- Oncogériatrie
- Mésosothéliomes : DO
- Les tests moléculaires
 - L'actualité en génétique moléculaire
 - Généralités
 - Consentements
 - La plate-forme de Brest
 - La plate-forme de Rennes
 - Les tests moléculaires :

Les tests moléculaires - La plate-forme de Rennes

Sommaire

- L'actu de la plateforme de Rennes
- L'organisation
 - Introduction
 - L'organigramme
 - Les tumeurs solides
 - La plaquette
 - Schéma général par semaine
 - Quelques chiffres
 - L'hématologie
 - La plaquette de présentation des tests
 - Quelques chiffres
- AcSé
- Comment la contacter
- Publications/Comptes rendus
 - Les Comités de suivi
 - Septembre 2012
 - La lettre d'information de la Plate-forme
 - Articles
 - Rapports