

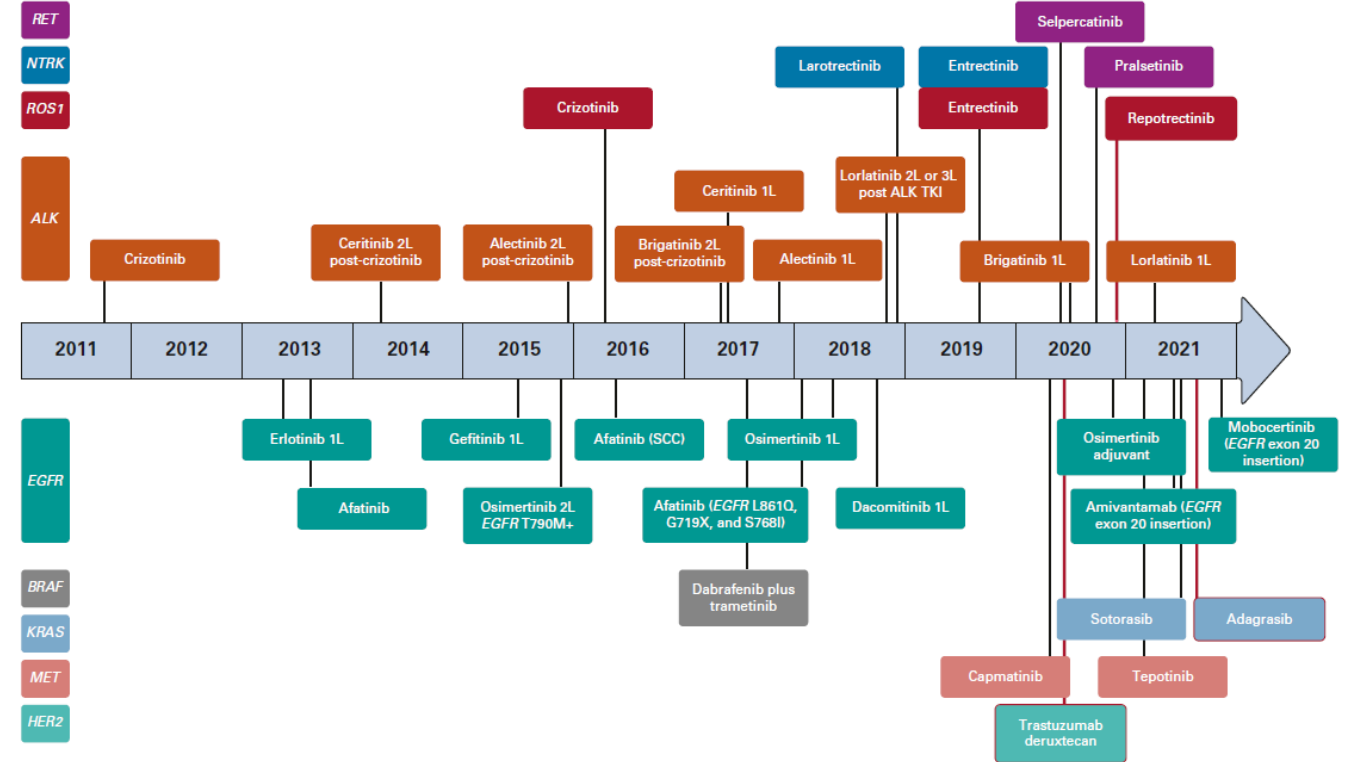
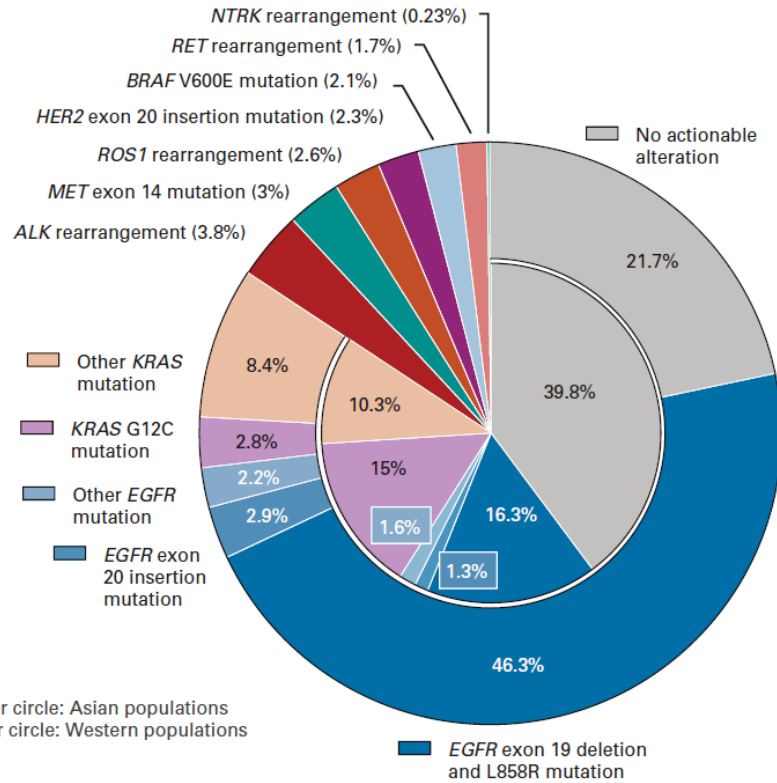
Recommandations 2023 INCa sur le testing moléculaire



Karen Leroy, MD, PhD
HEGP, service Biochimie, UF ONSTeP
Paris

Liens d'intérêt

Au cours des 5 dernières années, K. Leroy a perçu des honoraires ou des financements pour participation à des congrès, actions de formation, participation à des groupes d'experts de la part des laboratoires AstraZeneca, Roche, BMS, GSK, MSD, Lilly, Amgen et Janssen.



Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients With Oncogenic Driver Molecular Alterations. J Clin Oncol. 2022 Feb 20;40(6):611-625. doi: 10.1200/JCO.21.01626. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34985916.

REVIEW

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group

F. Mosele¹, J. Remon², J. Mateo³, C. B. Westphalen⁴, F. Barlesi¹, M. P. Lolkema⁵, N. Normanno⁶, A. Scarpa⁷, M. Robson⁸, F. Meric-Bernstam⁹, N. Wagle¹⁰, A. Stenzinger¹¹, J. Bonastre^{12,13}, A. Bayle^{1,12,13}, S. Michiels^{12,13}, I. Bièche¹⁴, E. Rouleau¹⁵, S. Jezdic¹⁶, J.-Y. Douillard¹⁶, J. S. Reis-Filho¹⁷, R. Dienstmann¹⁸ & F. André^{1,19,20*}

¹Department of Medical Oncology, Gustave Roussy, Vi
HM Delfos, HM Hospitales, Barcelona; ²Clinical Resea
³Comprehensive Cancer Center Munich and Departm
Erasmus MC Cancer Center, Rotterdam, the Netherlan
Net Research Centre and Department of Diagnostics
Genetics Services, Department of Medicine, Memorial
Texas MD Anderson Cancer Center, Houston; ¹⁰Depart
Pathology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg
¹³Oncostat U1018, Inserm, University Paris-Saclay, lab
¹⁵Cancer Genetic Laboratories, Department of Medic
European Society for Medical Oncology, Lugano, Swit
Science Group, Molecular Prescreening Program, Vall
²⁰Paris Saclay University, Orsay, France



Available online 24 August 2020

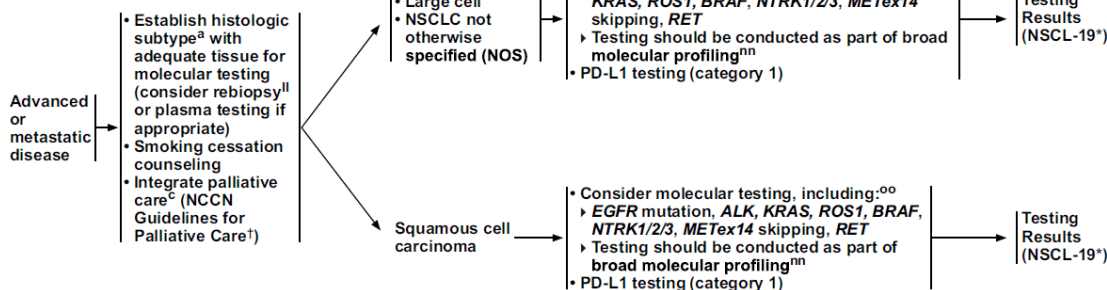
NCCN GUIDELINES®

Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022

CLINICAL PRESENTATION

HISTOLOGIC SUBTYPE^a

BIOMARKER TESTING^{nm}



^a Principles of Pathologic Review (NSCL-A*).

^c Temel JS, et al. N Engl J Med 2010;363:733-742.

^{ll} If there is insufficient tissue to allow testing for all of *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF*, *NTRK1/2/3*, *MET*, and *RET*, repeat biopsy and/or plasma testing should be done. If these are not feasible, treatment is guided by available results and, if unknown, these patients are treated as though they do not have driver oncogenes.

^{nm} Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H*).

*Available online, in these guidelines, at NCCN.org. †To view the most recent version of these guidelines, visit NCCN.org.



Cancer bronchiques non à petites cellules

SOMMAIRE

	Adjuv.	Avant L1	A L1 / Avant L2	A L2 et plus
PDL1	IIIA-B	IHC		
EGFR	Ib-IIIA	Non-épi		
KRAS				
BRAF				
HER2				
MET ex14				
Autres MET				
ALK		IHC/Non-épi		
ROS1		Non-épi		
RET				
NTRK				
NRG1				si dispo
RB1		IHC / TNE		
STK11		TNE		
TP53		TNE		
KEAP1		TNE		

Légende

	A rechercher
	En option
IHC	Immuno-Histochimie
TNE	Tumeur Neuro-endocrine (hors CBPC)
Non-épi	Non-épidermoïdes

Figure 4 – Proposition de panel minimal de biologie moléculaire pour les CBNPC de stade avancé

^{nm} The NCCN NSCLC Guidelines Panel strongly advises broader molecular profiling with the goal of identifying rare driver mutations for which effective drugs may already be available, or to appropriately counsel patients regarding the availability of clinical trials. Broad molecular profiling is defined as molecular testing that identifies all biomarkers identified in NSCL-19* in either a single assay or a combination of a limited number of assays, and optimally also identifies emerging biomarkers (NSCL-I). Tiered approaches based on low prevalence of co-occurring biomarkers are acceptable. Broad molecular profiling is a key component of the improvement of care of patients with NSCLC. Emerging Biomarkers to Identify Patients for Therapies (NSCL-I).

^{oo} Lam VK, et al. Clin Lung Cancer 2019;20:30-36.e3; Sands JM, et al. Lung Cancer 2020;140:35-41.

JANVIER 2023

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

/ Indications des tests moléculaires
en vue de la prescription
de traitements de précision

JANVIER 2023

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Synthèse

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

/ Indications des tests moléculaires
en vue de la prescription
de traitements de précision

Ce document est téléchargeable sur e-cancer.fr

Ce document doit être cité comme suit : © Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules / Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, janvier 2023.

Question 1

Avez-vous **lu** les recommandations INCa ?

- 1. Oui
- 2. Non



www.wooclap.fr

Code wooclap : **MXLZJD**

À VOS
TÉLÉPHONES !

Méthodologie (1)

- Conclusions d'un **groupe d'expert** (relecture par panel national)
- **Stratégie** de tests à mettre en œuvre aux différents stades de la maladie
- Concernent les **CBNPC non épidermoïdes** (exception CE du non-fumeur)
- Les tests doivent être réalisés selon les bonnes pratiques en ACP et Biologie
- Les recommandations sont à discuter en RCP / staff

Biologistes moléculaires et pathologistes

Pr Michèle BEAU-FALLER
Pr Marie BREVET
Dr Anne CAYRE
Dr Véronique DALSTEIN
Pr Marc DENIS
Pr Lucie KARAYAN-TAPON
Dr Jacqueline LEHMANN-CHE
Pr Antoinette LEMOINE
Dr Alexandra LESPAGNOL
Dr Audrey MANSUET-LUPO
Dr Anne MC LEER
Pr Alain MOREL
Pr Jean-Christophe SABOURIN

Cliniciens

Pr Nicolas GIRARD
Pr Marie WISLEZ
Pr Gérard ZALCMAN

CHRU de Strasbourg
CHU de Lyon
Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
CHU de Reims
CHU de Nantes
CHU de Poitiers
APHP Saint Louis, Paris
APHP Paul-Brousse, Villejuif
CHU de Rennes
APHP Cochin, Paris
CHU de Grenoble
ICO Paul Papin, Angers
CHU de Rouen

Institut Curie, Paris
APHP Cochin, Paris
APHP Bichat, Paris

Méthodologie (2)

Liste des relecteurs

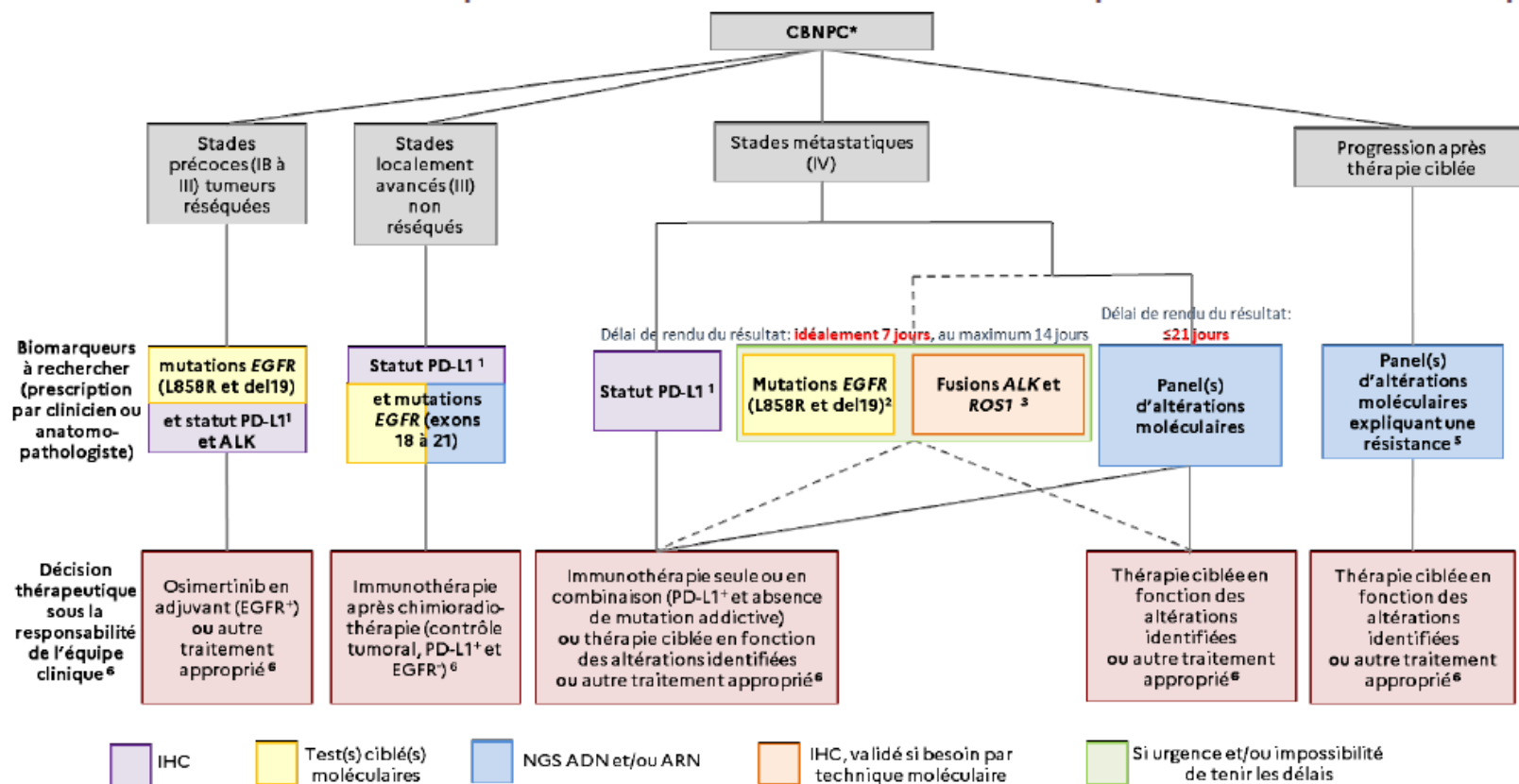
Dr ANCEL Julien, pneumologue, CHU Reims
 Dr AUDIGIER VALETTE Clarisse, pneumo-oncologue, CHITS Sainte Musse, Toulon
 Dr AUGER Nathalie, cytogénétique, Gustave Roussy, Villejuif
 Dr BELMONT Laure, pneumologue, Centre Hospitalier Victor Dupouy, Argenteuil
 Pr BENNOUNA Jaafar, oncologue médical, Hôpital Foch, Suresnes
 Pr CADRANEL Jacques, pneumologie, compétence cancérologie, AP-HP, Hôpital Tenon, Paris
 Pr CHENARD Marie-Pierre, anatomie pathologique, Hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg
 Pr CLAVEL CRAVOISIER Christine, pathologie, génétique, CHU de REIMS
 Pr COPIN Marie-Christine, anatomie pathologique, CHU d'Angers
 Dr CORRE Romain, pneumo-oncologue, Centre Hospitalier de Cornouaille, Quimper
 Pr CORTOT Alexis, pneumologue, CHU de Lille
 Pr COURAUD Sébastien, pneumologue, Hospices Civils de Lyon - Hôpital Lyon Sud
 Dr DE FRAIPONT Florence, biochimie, CHU Grenoble Alpes
 Dr DEWOLF Maxime, pneumologue, CHU de Reims
 Dr DREMAUX Julien, génétique somatique, CHU d'Amiens
 Dr DURLACH Anne, pathologie, CHU de Reims
 Pr DURUISSEAU Michael, pneumologue/oncologue, Hôpital Louis Pradel, Hospices Civils de Lyon
 Dr ESCANDE Fabienne, biochimie et biologie moléculaire, CHU Lille

Pr FOREST Fabien, anatomie et cytologie pathologiques, CHU de Saint Etienne - Hôpital Nord
 Pr GALIBERT Marie-Dominique, génétique moléculaire et génomique, CHU de Rennes
 Pr GIROUX LEPRIEUR Etienne, pneumologie, AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne Billancourt
 Dr GOUNANT Valérie, pneumologie, Hôpital Bichat, Paris
 Dr GUERIN Eric, biologie moléculaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
 Pr HOFMAN Paul, pathologiste, CHU de Nice
 Dr LACROIX Ludovic, Biologie Médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif
 Pr LANTUEJOUL Sylvie, thoracique, Centre Léon Bérard, Lyon
 Pr LEROY Karen, cancérologie biologique, AP-HP, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris
 Dr LINDNER Véronique, anatomo-pathologiste, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
 Mme, MAGNIN Sandrine, oncobiologie, CHU de Besançon
 Pr MASCAUX Céline, oncologie thoracique, Hôpitaux universitaires de Strasbourg
 Dr MASSIANI Marie-Ange, oncologue thoracique, Institut Curie, Saint Cloud
 Pr MAZIERES Julien, pneumologue, CHU de Toulouse
 Dr MELAABI Samia, génétique tumorale, Institut Curie, Paris
 Dr MIRANDA Liliane, anatomo-pathologie, CERBAPATH, Paris
 Pr OUAFIK L'Houssine, biologie, APHM, Marseille
 Pr OUDART Jean-Baptiste, biochimie - biologie moléculaire, CHU de Reims
 Dr PEROL Maurice, pneumologie, Centre Léon Bérard, Lyon
 Dr PITON Nicolas, anatomie et cytologie pathologique, CHU de Rouen
 Dr PLANCHARD David, oncologie thoracique, Gustave Roussy, Villejuif
 Dr PONS -TOSTIVINT Elvire, oncologie médicale, CHU de Nantes
 Dr POTE Nicolas, anatomo-pathologiste, Hôpital Bichat, Paris
 Pr PRETET Jean-Luc, biologie cellulaire, UBFC - CHU de Besançon
 Dr PUJALS Anaïs, oncologie moléculaire, CHU Henri Mondor, Créteil
 Dr RAIMBOURG Judith, oncologie médicale, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint Herblain
 Pr SCHICHMANOFF Olivier, oncogénétique somatique, AP-HP, CHU Paris-Seine-Saint-Denis
 Dr SELMANI Zohair, biologie médicale, CHU de Besançon
 Dr TALLET Anne, génétique moléculaire somatique, CHRU de Tours
 Dr TAVERNIER Jean-Yves, pneumologue, centre hospitalier de DOUAI
 Dr WATKIN Emmanuel, anatomie et cytologie pathologique, Cabinet CYPATH, Villeurbanne
 2 relecteurs n'ont pas souhaité être cités.

Méthodologie (3)

- les recommandations de pratique clinique publiées le plus récemment par les grands émetteurs internationaux : ESMO, NCCN, NICE et ASCO (analyse en Annexe 1) :
 - Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Published in 2019 – Ann Oncol (2018) 29 (suppl 4): iv192–iv237, updated in September 2020 ;
 - Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, published in 2017 – Ann Oncol (2017) 28: iv1-iv21, updated in September 2021 ;
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2022 —March 16, 2022 ;
 - Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group – Ann Oncol 2020 Nov;31(11):1491-1505. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.014. Epub 2020 Aug 24 ;
 - NICE guideline [NG122] Lung cancer: diagnosis and management Published date: March 2019 ;
 - Systemic Therapy for Stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Nasser Hanna et al. Journal of Clinical Oncology 2017 35:30, 3484-3515 (<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.74.6065>) ;
- les recommandations du College of American Pathologists (CAP) concernant les tests moléculaires devant être effectués pour les patients atteints de CBNPC : Kalemkerian GP et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. 2018 ;
- les recommandations nationales ou guides régionaux suivants ont également été consultés :
 - Cancer bronchique non à petites cellules - Référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique 16ème édition mise à jour 2022 ;
 - Cancer bronchique non à petites cellules – Référentiels Grand Est, Bourgogne-Franche-Comté, Ile-de-France (mise à jour 2021) ;
 - Cancer bronchique non à petites cellules, référentiel national de RCP, INCa, mars 2015 ;
- l'octroi de nouvelles AMM, AAP, AAC (liste des autorisations guidées par un biomarqueur en Annexe 2 et libellé des AMM en Annexe 3) ;
- l'analyse des essais cliniques ouverts en France évaluant des traitements de précision contre de nouvelles cibles thérapeutiques, et notamment les essais précoces ouverts dans les centres labellisés de phase précoce (CLIP²) pour lesquels le statut d'un biomarqueur constitue un critère d'inclusion (disponible au travers de l'enquête trimestrielle menée par l'INCa[®]) (cf. Annexe 4) ;
- l'analyse critique des données scientifiques publiées postérieurement aux recommandations de pratique clinique disponibles (cf. Annexe 5) ;
- ainsi que sur l'avis argumenté du groupe d'experts.

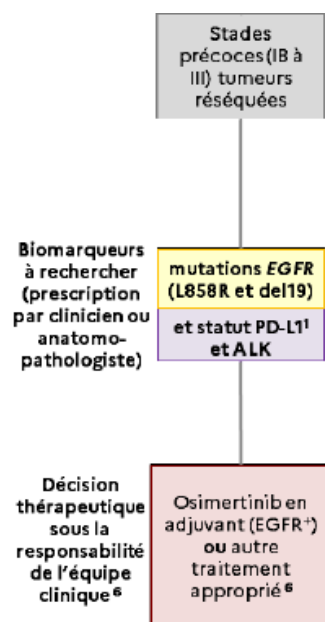
Arbre décisionnel : biomarqueurs nécessaires au traitement des patients atteints de cbnpc



© Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules / Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision, collection Recommandations et référentiels, Institut national du cancer, janvier 2023.

Recommandations

STADE PRECOCE, tumeur réséquée IB à III



EGFR : mutations communes (del 19, L858R)

osimertinib adjuvant (AMM)

Biopsie / PO
délai 4-8 sem post op

+ IHC ALK et PD-L1

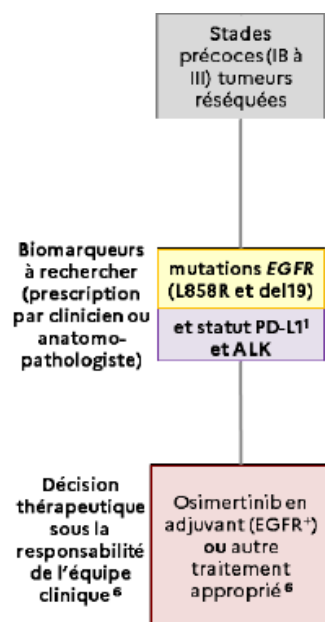
atezolizumab adjuvant (AMM)

Biopsie / PO
délai 4-8 sem post op

Osimeertinib adjuvant (EGFR+) ou autre traitement approprié⁶

Mise à jour ?

STADE PRECOCE, tumeur **opérable** IB à III



EGFR : mutations communes (del 19, L858R)

osimertinib adjuvant (AMM)

Biopsie / PO
délai 4-8 sem post-op

+ IHC ALK et PD-L1

atezolizumab adjuvant (AMM) : SMR insuffisant

Biopsie / PO
délai 4-8 sem post op

Statut ALK

alectinib adjuvant (ALINA, NCT03456076)

Biopsie / PO / 4 sem post-op

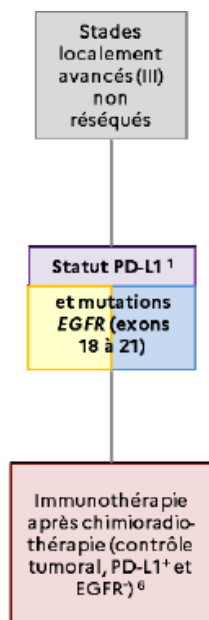
+ IHC PD-L1

nivolumab néo-adjuvant (AAP)

Biopsie / 1-2 sem ?

Recommandations

STADE LOCALEMENT AVANCE, tumeur non réséquée III



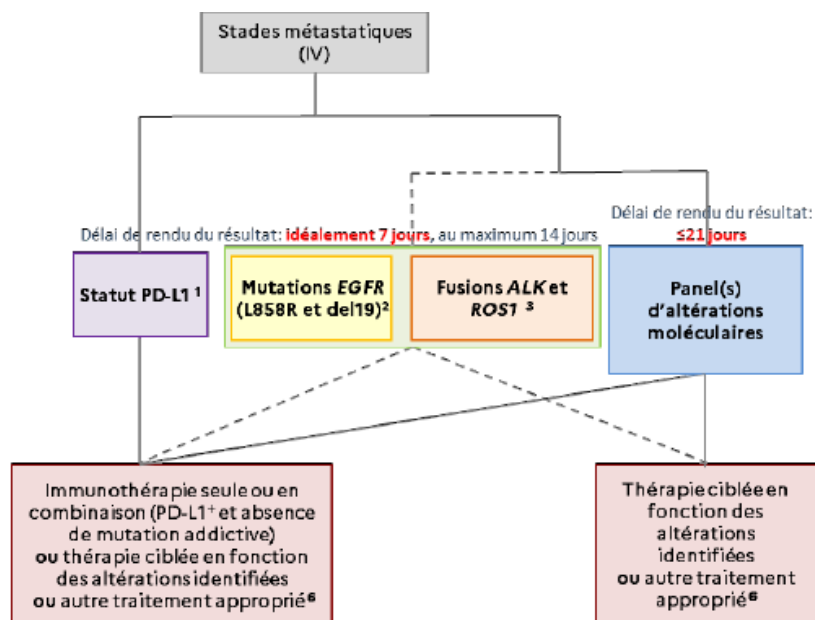
PD-L1

EGFR : mutations communes & rares

consolidation
durvalumab (AMM, AAC)
pembrolizumab (AMM)

Biopsie
délai : fin chimiothérapie

Recommandations



STADE METASTATIQUE

PD-L1
ALK, ROS1

EGFR mutations communes

EGFR mutations rares

KRAS exons 2,3,4
BRAF V600
ERBB2 exon 20
MET exon 14
TP53, STK11, KEAP1, METamp

ALK, ROS1 (BM)
RET
NTRK1/2/3
NRG1

Immunothérapie
Chimio-immunothérapie

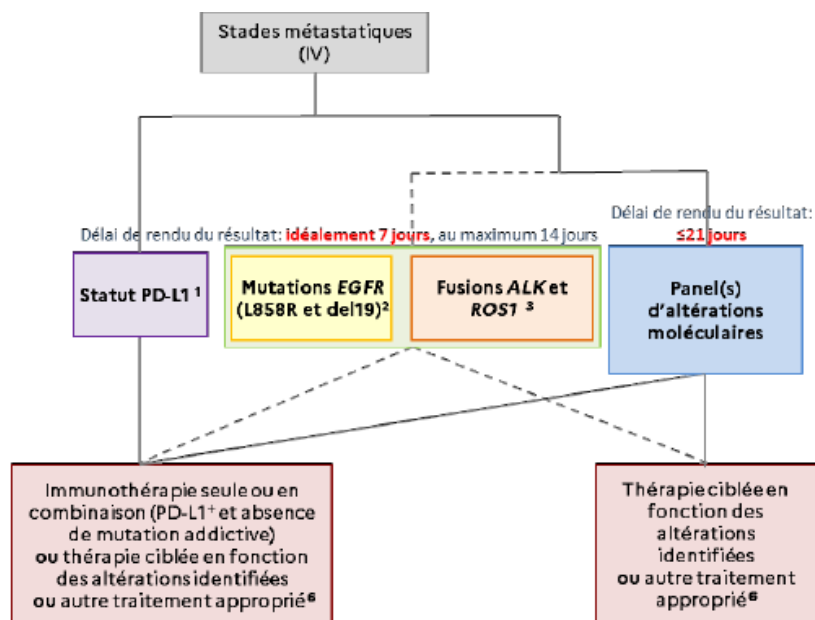
Thérapies ciblées (AMM + rembt)
EGFR
ALK, ROS1
BRAF V600E

AAP, AAC :
MET ex14, KRAS G12C, EGFR ins20

Essais cliniques :
RET, ERBB2 ex20, NTRK, NRG1

Mise à jour ?

STADE METASTATIQUE



PD-L1
ALK, ROS1

EGFR mutations communes

EGFR mutations rares

KRAS exons 2,3,4
BRAF V600
ERBB2 exon 20
MET exon 14
TP53, STK11, KEAP1, METamp

ALK, ROS1 (BM)
RET
NTRK1/2/3
NRG1

Immunothérapie
Chimio-immunothérapie

Thérapies ciblées (AMM + rembt)
EGFR
ALK, ROS1
BRAF V600E

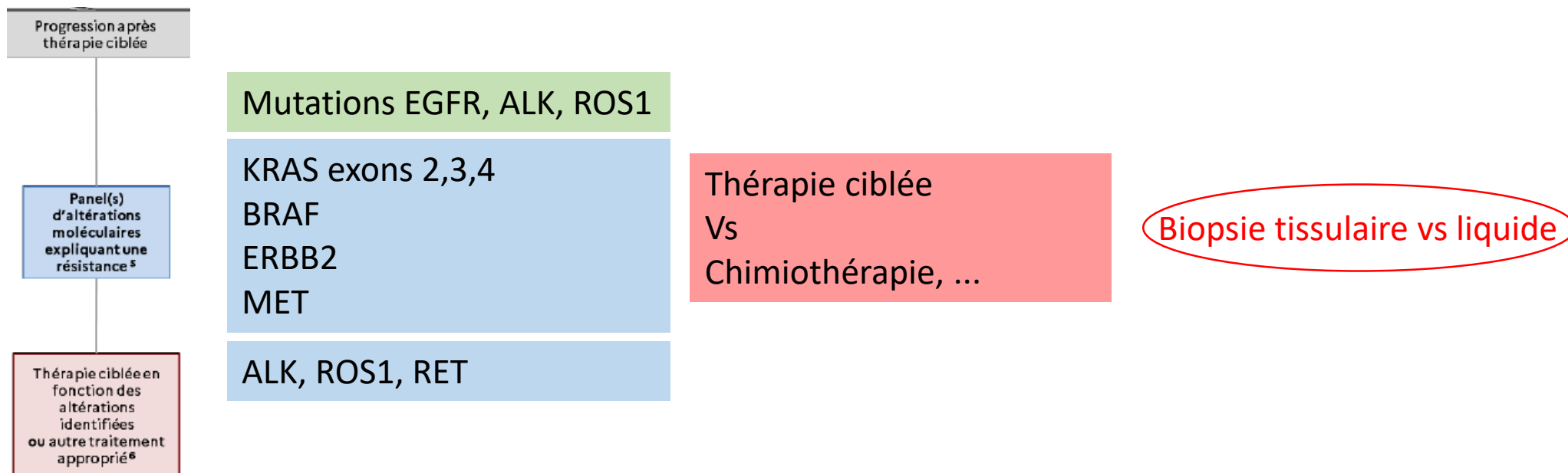
Thérapies ciblées (AMM + rembt)
RET
EGFR ex20

AAP, AAC :
KRAS G12C, MET ex14

Essais cliniques
ERBB2 ex20, NTRK, NRG1

Recommandations

PROGRESSION APRES TRAITEMENT CIBLE (ITK-EGFR)

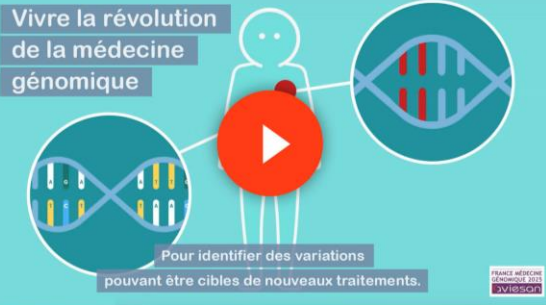


PLAN FRANCE MÉDECINE GÉNOMIQUE 2025

La médecine génomique est en train de changer profondément la prise en charge des patients. Pour s'assurer que chacun puisse accéder aux nouvelles technologies de manière équitable sur tout le territoire, la France met en place un plan : le **plan France médecine génomique 2025**. Il vise à faire évoluer à l'horizon de 2025 la façon de diagnostiquer, prévenir, et soigner les patients.

En savoir plus 

Vivre la révolution
de la médecine
génomique



Remarque : fin 2022, l'accès au séquençage du génome complet par le Plan France Médecine Génomique 2025⁴ (plateformes SeqOIA⁵ et AURAGEN⁶) est disponible pour les patients avec un cancer avancé en échec thérapeutique de première ligne⁷, mais les critères suivants s'appliquent :

- un patient avec un cancer avancé et avec matériel disponible (biopsie récente ou matériel congelé disponible dans un premier temps) ;
- une espérance de vie d'au moins 6 mois (2 mois de délai entre la réunion de concertation pluridisciplinaire d'amont FMG2025 et la réunion de concertation pluridisciplinaire FMG2025 d'aval) ;
- un patient en échec thérapeutique du traitement de première ligne ou des lignes de traitements suivantes ;
- et avec un résultat de panel NGS recommandé dans le type tumoral n'ayant montré aucune altération ciblable ou absence de recommandation pour un panel NGS.

Quelques messages clefs sur les tests

- Préserver le matériel tissulaire pour ensemble des analyses +++
- IHC : PD-L1, ALK, $\pm$ ROS1 (pour ROS1, si positif = FISH ou BM)
- Tests rapides = OUI si 1) nécessaire ; 2) matériel suffisant ; 3) NGS si neg
- NGS ADN et/ou ARN à privilégier $\rightarrow$ incontournable (analyse exhaustive des marqueurs)
- Biopsie liquide si matériel tissulaire non contributif, optimisation des délais. Attention aux limites : sensibilité (taux d'ADNtc) et analyse exhaustive (fusion, saut d'exon, amplification génique) ???
- Analyses accréditées Cofrac
- « Lisibilité » des CR

Question 2

Appliquez-vous les recommandations INCa dans votre pratique quotidienne ?

- 1. Complètement (à 80-100%)
- 2. En majeure partie (à 50-80%)
- 3. Partiellement (à 30-50%)
- 4. Pas du tout (<30%)



www.wooclap.fr

Code wooclap : **MXLZJD**

À VOS
TÉLÉPHONES !

Quelles difficultés en vie réelle ?

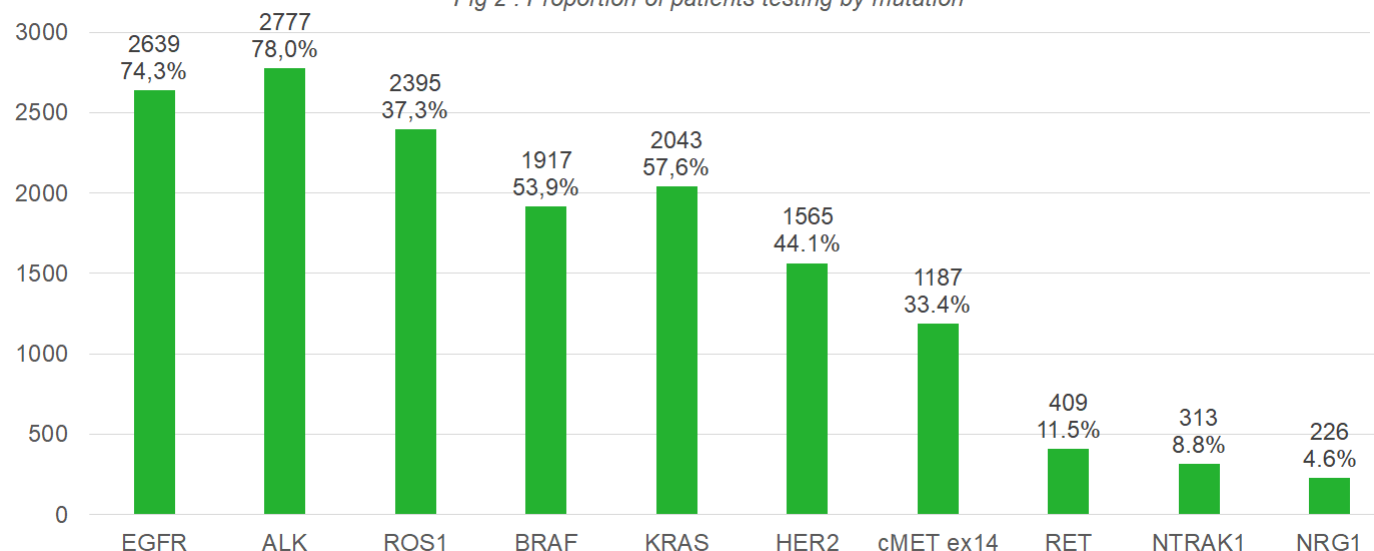
1699P

Real-life molecular testing in lung cancer patients in a French non-academic public hospitals network: results of a cohort of 9,000 lung cancer patients

A. Cortot¹, S. Couraud², O. Molinier³, P. Slaouti⁴, C. Delmas⁵, E. Maetz⁶, O. Leleu⁷, P. Kuntz⁸, S. Loutski-Vettesse⁹, V. Levrat¹⁰, H. Rabut¹¹, J.-M. Dot¹², J.-P. Kraemer¹³, S. Larive¹⁴, J.M. Peloni¹⁵, F. El Khanjari¹⁶, J. Obert¹⁷, P. Beynel¹⁸, A. Letierce¹⁹, D. Debieuvre²⁰

1- Thoracic Oncology Department, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, France ; 2- Lyon Sud Hospital Center - HCL - France ; 3- Respiratory Disease Dept., Centre Hospitalier Du Mans, France ; 4- Respiratory, Centre Médical National MGEN, Sainte-Feyre, France ; 5- Respiratory, CH Saverny, France ; 6- Respiratory, Hospital Center De Douai, France ; 7- Respiratory, CH Abbeville, France ; 8- Respiratory, Groupe Hospitalier de la Haute Saône, Vesoul, France ; 9- Pneumologie, Centre Hospitalier de Compiègne, France ; 10- Respiratory, Hôpital Saint Louis - Groupe Hospitalier La Rochelle-Ré-Aunis, La Rochelle, France ; 11- Pneumology, Hôpital Louis Pasteur, Le Coudray, France ; 12- Pneumology, Médipôle Hospital Mutualiste Lyon - Villeurbanne, France ; 13- Pneumology, Centre Hospitalier Intercommunal Fretus Saint Raphaël, Fretus, France ; 14- Pneumology, Centre Hospitalier les Chaux-de-Mâcon, Mâcon, France ; 15- Pneumology, Hôpital Instruction Armand Robert Piqué, Villeneuve-d'Ornon, France ; 16- Pneumology, Centre Hospitalier Simone Veil de Blois, France ; 17- Pneumology, Centre Hospitalier Intercommunal Le Raincy-Montfermeil, Montfermeil, France ; 18- Pneumology, Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse - CH De Flevat, Bourg En Bresse, France ; 19- Stéréotax, Quilleyet, Morangis, France ; 20- Pneumology, GHRMSA, Mulhouse, France

Fig 2 : Proportion of patients testing by mutation



- Accessibilité à un laboratoire de BM ?
- Délais
- Coût (RIHN)

Overall, 3,129 patients (87.7%) had at least one molecular analysis in 2020....

In the 2020 cohort, the main reasons for the absence of molecular testing are: histology (40.9%), **insufficiency of material (32.9%), or other** (mainly death or poor general condition **(25,5%)**).

Cortot A, ESMO 2022, ab 1308

Hélène Blons
Simon Garinet
Pierre Laurent-Puig

Audrey Mansuet-Lupo
Diane Damotte
Marie-Christine Charpentier
Barbara Burroni
Laure Gibaut

Les équipes de
Marie Wislez
François Goldwasser
Marco Alifano
Elizabeth Fabre-Guillevin
Françoise Le Pimpec-Barthes

Isabelle Cremer et son équipe

