Centre Hospitalier Universitaire
Dijon Bourgogne

2023
22 au 24 novembre
CARREFOUR PATHOLOGIE

# PROFILAGE GENOMIQUE EXTENSIF A PROPOS D'UNE SERIE PRELIMINAIRE DE 26 CARCINOMES BRONCHO-PULMONAIRES NON A PETITES CELLULES NON-EPIDERMOÏDES PD-L1 ≥ 50%

**B. Chalot**, B. Tournier, A. Zouak, M. Aubry, F. Quilot, A. Remond, P. Diaz, C. Pioche, L. Dubois, A. Milliere, P. Foucher, M. Aubriot-Lorton, C. Chapusot, L. Martin

Carrefour Pathologie

22 Novembre 2023

# Lien d'intérêt

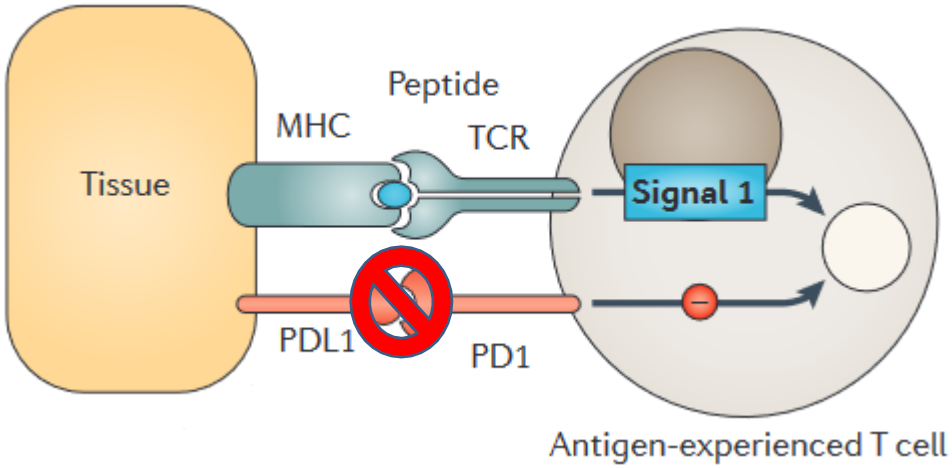
- Personnel : absence de lien d'intérêt
- Laboratoire de biologie moléculaire : 16 séquençages sur le panel Avenio tumor tissue CGP (ROCHE) gratuitement à titre de test

# Adénocarcinomes broncho-pulmonaires

- Souvent détectés à un stade métastatique

- En l'absence d'altération moléculaire actionnable (*EGFR*, *ALK* et *ROS1*), la prise en charge en 1ère ligne dépend de l'expression de PD-L1 par les cellules tumorales
  - PD-L1 ⩾ 50% : immunothérapie (± doublet de chimiothérapie)
  - PD-L1 < 50% : immunothérapie + doublet de chimiothérapie

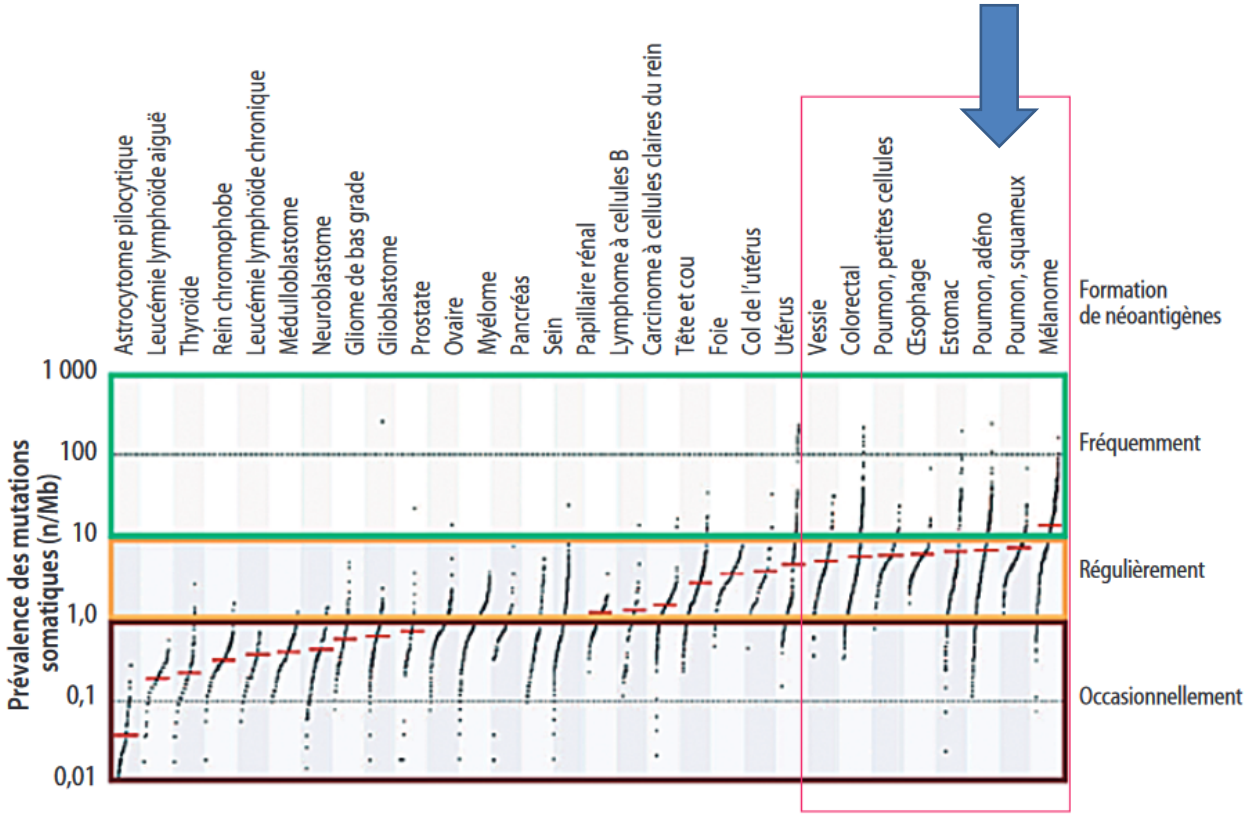
- PD-L1 : biomarqueur imparfait réponse à l'immunothérapie seule




*Pardoll et al. (2012)*

# Immunothérapie et Charge Mutationnelle (TMB)

- TMB = nombre de mutation somatique par mégabase (Mb) d'ADN
- Reflet indirect de l'antigénicité de la tumeur => facteur prédictif d'efficacité de l'immunothérapie
- Mesure TMB
  - Gold standard : exome tumoral
  - Larges panels type « CGP »
- TMB élevée si ⩾ 10 mut/Mb
- CBNPC : cancers avec TMB élevée

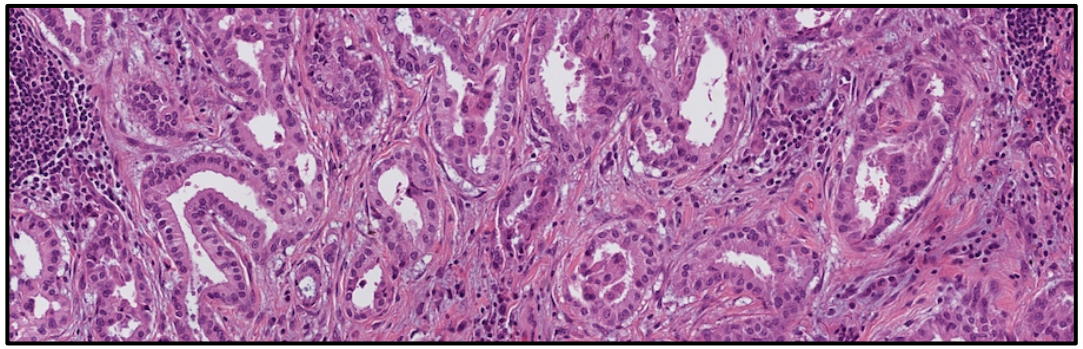


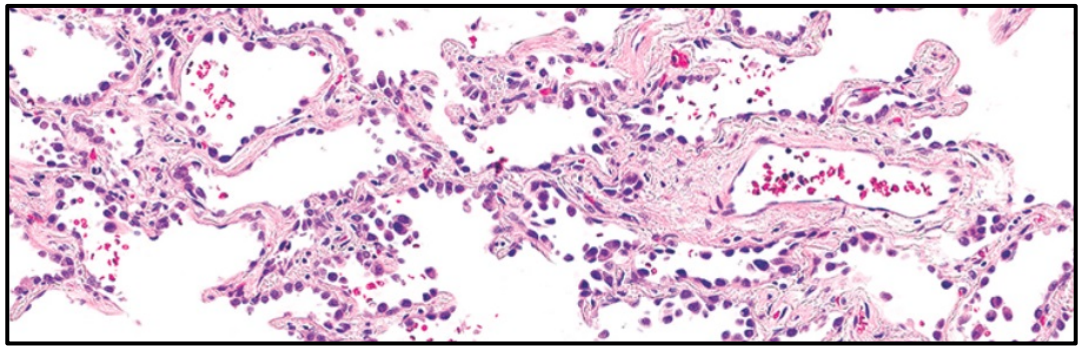

*Penault Lorca (2017), adapté d'Alexandrov et al.*

# Objectifs de l'étude

- Comparer les informations moléculaires apportées par le panel Avenio CGP (Roche, FMI) par rapport à la stratégie actuelle pour les CBNPC non-épidermoïde (NGS ciblé ADN + NGS ciblé ARN)

- Evaluer si la TMB élevée (⩾ 10 mut/Mb) peut prédire la réponse à l'immunothérapie en monothérapie si PD-L1 ⩾ 50%



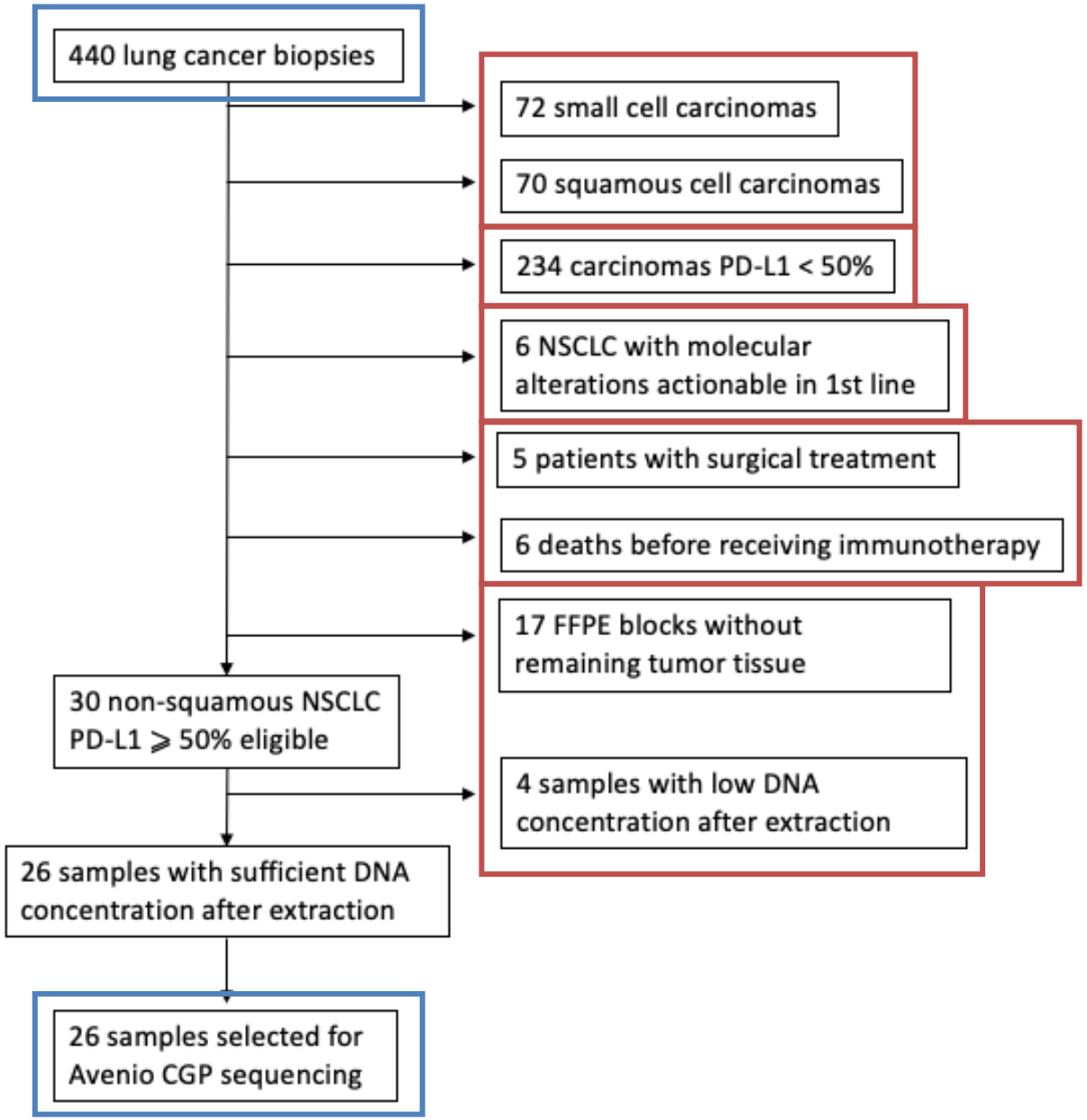


# Sélection des patients

- Etude rétrospective observationnelle

- Sélection du 01/01/2021 au 31/10/2022
  - CBNPC non-épidermoïde
  - PD-L1 ⩾ 50%
  - Sans altération moléculaire actionnable en 1ere ligne
  - Stades III non-opérables ou IV
  - Biopsies avec quantité suffisante de tissu tumoral

- Statut moléculaire de ces patients déjà connus à l'inclusion => panel Avenio CGP à partir du matériel tumoral restant



# AVENIO Tumor Tissue CGP kit

- Foundation Medicine (Roche)
  - Version commerciale du panel Foundation One
  - Taille : 0,8 Mb pour 324 gènes

- Permet de rechercher :
  - Mutations, amplifications ± délétions
  - Réarrangements
  - TMB
  - Instabilité microsatellitaire
  - Perte d'hétérozygotie

Informations apportées par panels ADN et ARN de routine (déjà réalisés)

Informations supplémentaires

- Fonctionnement :
  - « Wet-Lab » réalisée *in situ (sur microbiopsies)*
  - Analyse bio-informatique réalisée sur les serveurs de Roche (pipeline dédié)

# Caractéristiques de la population (n = 26)

- Homme : 69%
- Âge moyen : 65 ans [39 - 85]
- Tabagisme estimé : 37,4 PA [5 – 90]

- Caractéristiques immunitaires :
  - PD-L1 moyen : 77 % [50 - 100]
  - TIL CD8+ ⩾ modéré : 7 (27%)
  - Structure lymphoïde tertiaire : 0

- Prise en charge :
  - PEMBROLIZUMAB en monothérapie : 15
  - Répondeurs à l'immunothérapie : 13/15 (87 %)

- Altérations moléculaires (panel ADN STS, Sophia Genetics) :
  - Mutation de *KRAS* : 14 (58%)
  - Mutation de *TP53* : 22 (85%)
  - Mutation de *CDKN2A :* 6 (23%)
  - Mutation de *MET* : 2 (8%)
  - Mutation de *BRAF* : 2 (8%)
  - Mutation de *TERT* : 1 (4%)

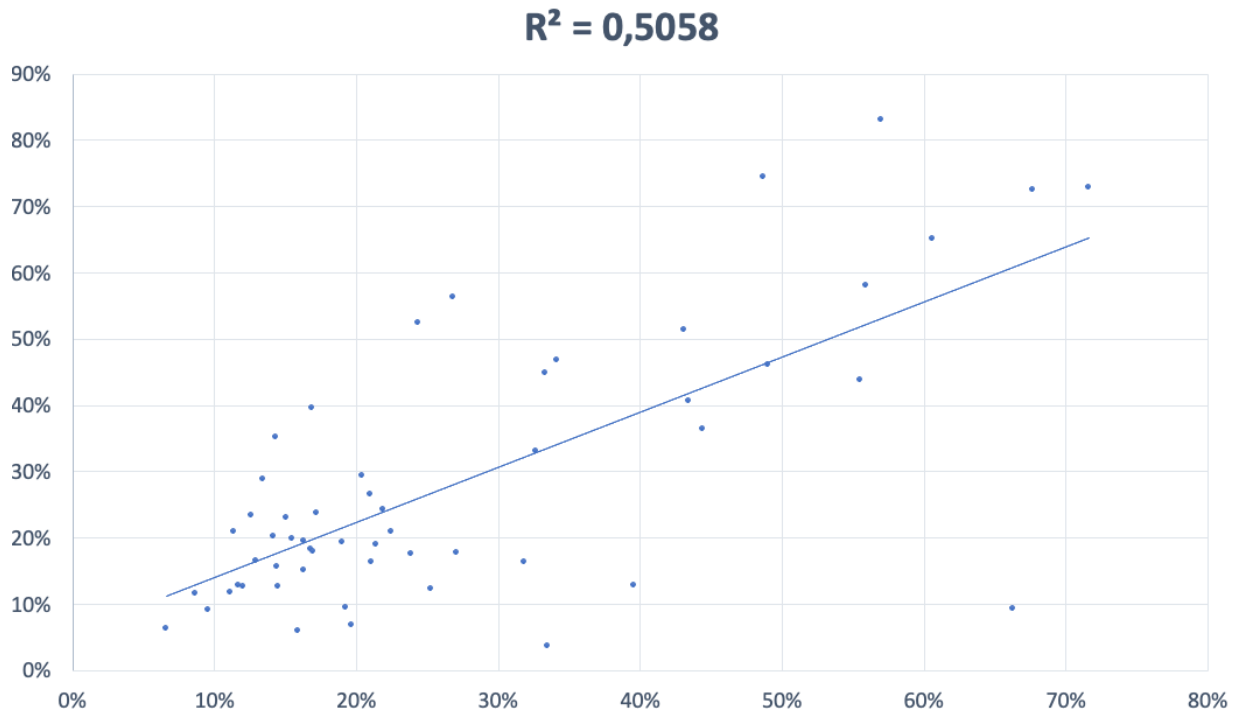
- Absence de transcrit de fusion (panel ARN STS Plus, Sophia Genetics)

# Concordance des panels NGS routine et AVENIO CGP

- Concordance « by design » (42 gènes) : 100%

- Concordance globale 78% :
  - ↗ à 84% en enlevant les mutations de *POLE*, *KEAP1* et *STK11* désormais couvertes par le panel ADN de routine
  - Aucune mutation additionnelle n'avait d'impact théranostique ou pronostique

- Corrélation des fréquences alléliques : modérée mais extractions d'acides nucléiques de zones différentes avec % variable de cellules tumorales



# Charge mutationnelle (TMB)

| | TMB basse < 10 mut/Mb (n=11) (42 %) | TMB élevée ⩾ 10 mut/Mb (n = 15) (58%) |
|---|---|---|
| Âge moyen | 70,4 | 65,5 |
| Réponse à l'immunothérapie | 75% | 100% |
| PD-L1 moyen | 74% | 79% |
| Mutation de *KRAS* | 5 (45%) | 9 (60%) |
| Mutation de *TP53* | 9 (82%) | 13 (86,6%) |
| Mutation de *POLE* | 0 | 1 (6,7%) |

TMB moyenne : 11.56 ± 6.6 mut/Mb

# Réponse à l'immunothérapie seule (n = 15)

| | Répondeurs (n = 13) (87%) | Non-répondeurs (n = 2) (13%) |
|---|---|---|
| Âge moyen | 65 | 79 |
| TMB moyenne | 12,16 | 1,89 |
| PD-L1 moyen | 84 | 70 |
| TIL CD8+ ⩾ modéré | 4 (31 %) | 1 (50 %) |
| Mutation de *STK11* | 1 (8 %) | 0 |
| Mutation de *KEAP1* | 2 (15 %) | 0 |
| Co-mutation *KRAS/KEAP1* | 1 (8 %) | 0 |

Tous les patients avec TMB élevée ⩾ 10 mut/Mb ont répondu à l'immunothérapie seule

# Profilage génomique extensif (CGP)

- Validation de la faisabilité du test Avenio CGP sur biopsies de petite taille
- Parfaite concordance « by design » (100 %) / panel ADN de routine (STS, IDT/Sophia Genetics)
- Panel CGP pourrait remplacer les panels ciblés ADN et ARN

# Charge mutationnelle (TMB)

- TMB mesurée de notre cohorte élevée : 58% de tumeurs avec une TMB élevée ⩾ 10 mut/Mb (vs 40 - 44% dans la littérature*)

- A mettre en relation avec :
  - % élevé de patient répondeur à l'immunothérapie (87%)
  - Prévalence élevée de mutation de *KRAS* (> 50%)
  - Recrutement restreint de cas

- 3 tumeurs TMB « très élevée » ⩾ 20 mut/Mb
  - Seuil récemment proposé pour la prescription d'immunothérapie indépendamment de PD-L1**

** Hellmann et al (2018), Mok et al (2023), **Huang et al. (2023)*

# Conclusion

- Kit Avenio CGP réalisable sur biopsies
- Détection de mutation comparable à celle du panel NGS ciblé
- Valeur ajoutée de la TMB :
  - Tous les patients avec TMB élevée (⩾ 10 mut/Mb) ou très élevée (⩾ 20 mut/Mb ) ont répondu l'immunothérapie en monothérapie
  - Tous les patients répondeurs n’avaient pas tous une TMB élevée
  - Les deux patients non-répondeurs présentaient des TMB faibles (1,26 et 2,25 mut/Mb)

# Merci pour votre attention