



Biomnis

L'Oncogramme[®] appliqué au cancer colorectal

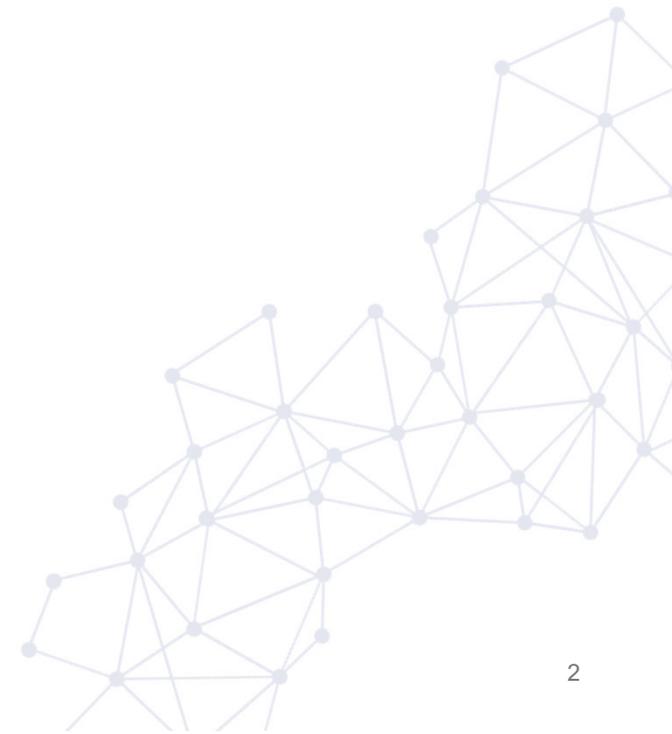
Mercedes ROUMIGUIERES Laboratoire Eurofins Biomnis Lyon
Département d'Hématologie cellulaire et de cytogénétique acquise
ATC, Toulouse, 26 septembre 2024



Qu'est-ce que l'Oncogramme ®

- Analogie avec l'antibiogramme:

Technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques,



Qu'est-ce que l'Oncogramme ®

- Analogie avec l'antibiogramme:

Technique de laboratoire visant à tester la sensibilité d'une souche bactérienne vis-à-vis d'un ou plusieurs antibiotiques,

- L'Oncogramme ® :

Il permet de prédire l'activité anticancéreuse de médicaments existants en les testant directement sur la tumeur opérée d'un patient.



1 Patient



1 Tumeur



L'Oncogramme®



1 Traitement

Le cancer colorectal

Le cancer du côlon et du rectum sont regroupés sous le nom de « cancer colorectal » ou CCR:

→ tumeurs très semblables, localisées dans les mêmes zones

La tumeur maligne se développe à partir des cellules des tissus du côlon,

- 80 % des cancers du côlon se développent à partir d'une tumeur bénigne,
- 2 à 3% des polypes adénomateux, ou adénome évolueront en cancer,

→ trop souvent diagnostiqué à un stade avancé de son évolution

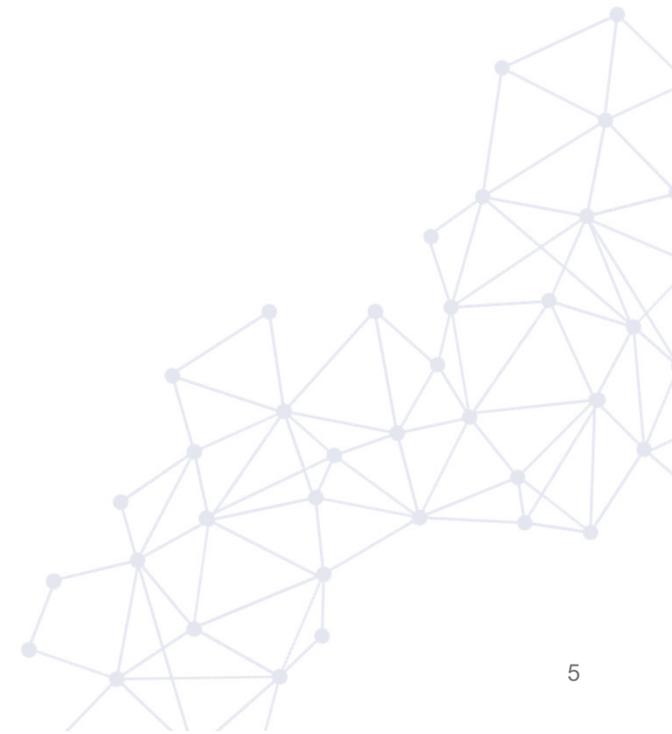
→ Intérêt du dépistage

- pour la population à risque :si antécédents familiaux, polypes, maladies du colon...
- proposé systématiquement entre 50 et 74 ans

Le cancer colorectal

Les symptômes peuvent inclure:

- Diarrhée ou constipation
- Selles plus étroites que d'habitude
- Sensation que le rectum n'est pas complètement vide après être allé à la selle
- Présence de sang rouge clair ou très foncé dans les selles
- Saignement du rectum
- Gaz, crampes abdominales et ballonnements
- Troubles du transit récents
- Douleurs abdominales
- Perte de poids inexplicquée
- Fatigue chronique sans explication
- Anémie



Le cancer colorectal

Fréquence :

Chez l'homme, arrive en 3ème position après le cancer de la prostate et le cancer du poumon,

Chez la femme, arrive en 2ème position après le cancer du sein.

Pronostic délicat :

Taux de survie à 5 ans \approx 63% →80% pour le cancer du sein
→93% pour le cancer de la prostate

Au stade métastatique, le taux de survie à 5 ans est de 11,3%

C'est la 2^{ème} cause de décès par cancer en France avec une incidence d'environ 45 000 nouveaux cas par an.

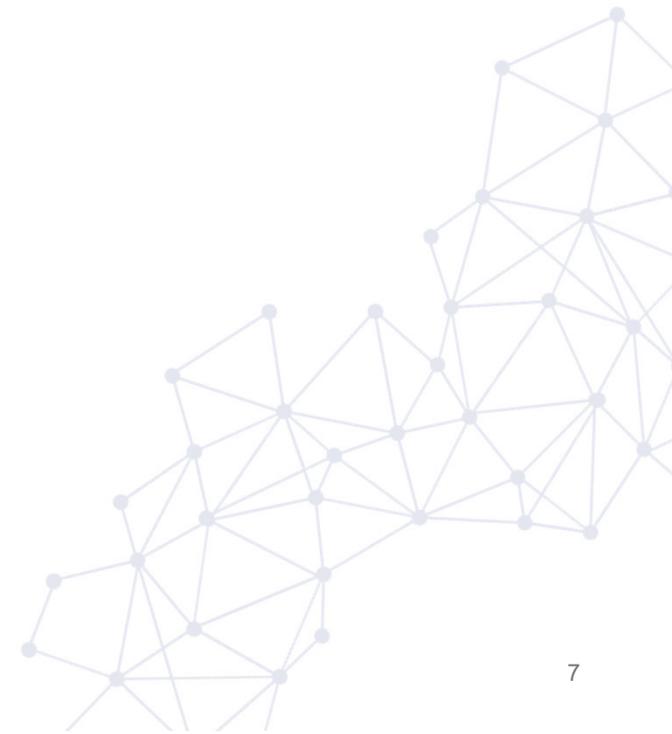
Le cancer colorectal

La classification de TNM* de l'American Joint Committee on Cancer définit 4 stades

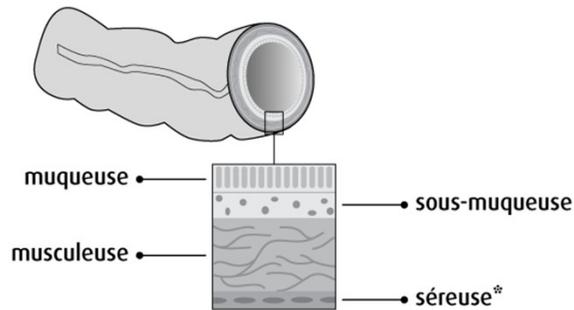
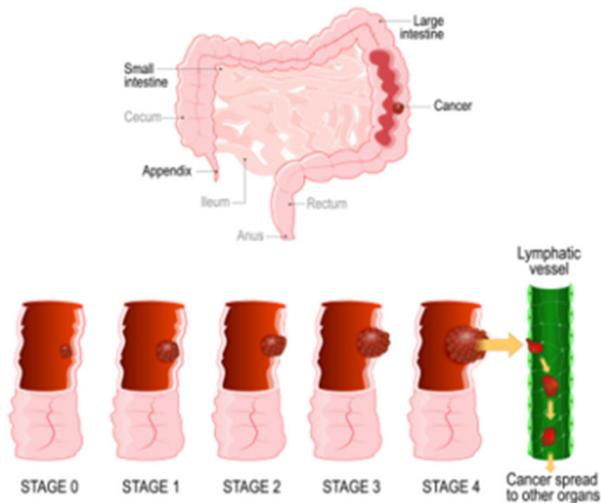
→ de 0 à 4 en fonction du lieu où siège la tumeur, à partir du stade 2, subdivision en sous-stade

- T = tumeur, lieu où siège la tumeur,
- N= node, càd ganglions, ganglions lymphatiques atteints ?,
- M = métastase, présence de métastases ?

→ plus le chiffre est bas, moins le cancer est étendu



Le cancer colorectal



© Société canadienne du cancer

Schéma des couches du côlon et du rectum

Stade 0 : cancer in situ

Les cellules cancéreuses se trouvent seulement dans le revêtement interne (muqueuse) du côlon ou du rectum. On pourrait les observer dans l'épithélium ou elles pourraient avoir envahi la couche de tissu conjonctif de la muqueuse,

Les cellules cancéreuses ne se sont pas développées au-delà de la couche musculaire de la muqueuse

Stade 1 cancer limité à la muqueuse

La tumeur a envahi la couche de tissu conjonctif qui entoure la muqueuse, soit la sous-muqueuse, ou la couche musculaire externe épaisse du côlon ou du rectum appelée musculuse.

Stade 2 cancer atteignant les couches musculaires

On peut diviser le stade 2 en stades 2A, 2B et 2C.

Dans le cas du stade 2A, la tumeur a envahi la couche de tissu située entre la musculuse et la séreuse ou bien elle a envahi des tissus au-delà de la musculuse, là où il n'y a pas de séreuse.

Dans le cas du stade 2B, la tumeur a traversé la membrane qui recouvre et soutient le côlon et le rectum (séreuse ou péritoine viscéral).

Dans le cas du stade 2C, la tumeur a traversé la paroi du côlon ou du rectum jusqu'à d'autres organes ou régions du corps, comme la vessie, la prostate ou l'utérus.

Stade 3 cancer atteignant les ganglions lymphatiques

On observe des cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques situés près du côlon ou du rectum. On peut diviser le stade 3 en stades 3A, 3B et 3C selon l'étendue de la tumeur et le nombre de ganglions lymphatiques atteints par le cancer.

Stade 4 cancer métastatique, s'étendant à d'autres organes

Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases à distance), comme au foie ou aux poumons. On parle aussi de cancer colorectal métastatique. Le cancer peut avoir atteint 1 seul organe ou des ganglions lymphatiques éloignés (stade 4A). Le cancer peut avoir atteint plus d'un organe (stade 4B). Le cancer peut avoir atteint le péritoine (stade 4C).

Récidive du cancer colorectal:

la récurrence d'un cancer colorectal signifie que le cancer réapparaît à la suite du traitement. S'il réapparaît à l'endroit où il a d'abord pris naissance, on parle de récurrence locale. S'il réapparaît dans des tissus ou des ganglions lymphatiques situés près de l'endroit où il a d'abord pris naissance, on parle de récurrence régionale. Il peut aussi réapparaître dans une autre partie du corps : on parle alors de récurrence ou de métastase à distance.

Le cancer colorectal

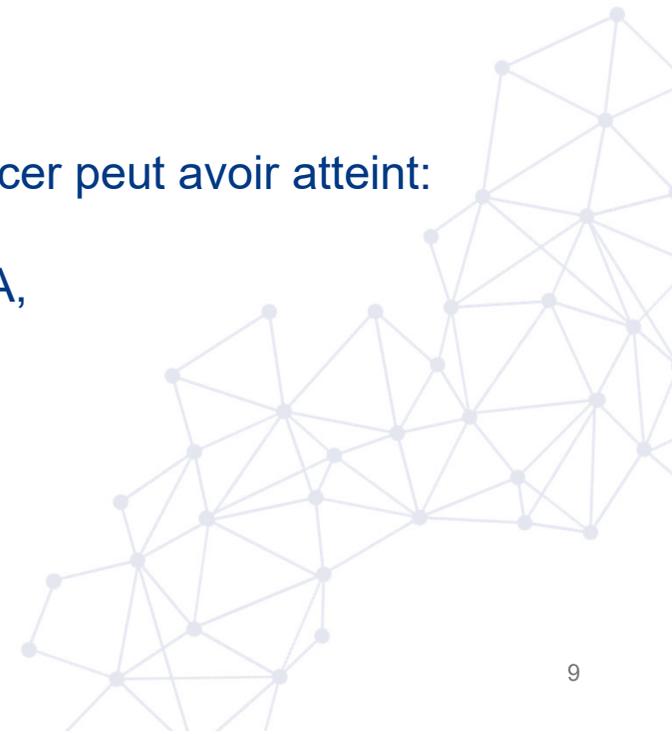
L'oncogramme est réalisé pour le Stade 4

Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps (métastases à distance),

- foie,
- poumon,
- estomac...

On parle aussi de cancer colorectal métastatique ou CCRm. Le cancer peut avoir atteint:

- 1 seul organe ou des ganglions lymphatiques éloignés = stade 4A,
- plus d'un organe = stade 4B,
- le péritoine = stade 4C,



Le cancer colorectal



Le prélèvement est réalisé au bloc opératoire

Dans un 1er temps : envoyé au laboratoire d'anatomo-cyto-pahologie pour examen

- Une partie est sélectionnée : tumeur fraîche et non fixée représentative de la lésion et est placée dans un milieu de transport
- Acheminé au Laboratoire Eurofins-Biomnis en 48h maxi pour mise en culture

Réalisation de l'Oncogramme : mise en culture

Prélèvement arrive dans un milieu de transport,

Possibilité d'avoir plusieurs localisations pour un même patient (tumeur primitive et sa métastase).

- Colon
- Foie
- Estomac
- Colon + estomac

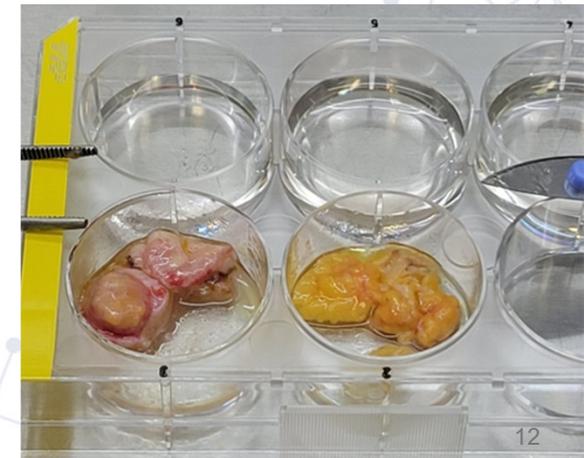


Réalisation de l'Oncogramme : mise en culture

Evaluation de la masse de la tumeur par double pesée avant et après avoir enlevé la tumeur du poudrier

Description de la tumeur : masse ou biopsie

- Taille : Petite, grosse ? Aspect parfois trompeur
- Graisse : à éliminer en la découpant au scalpel
- Mucus : gluant, à éliminer
- Nécrose : cellules mortes, à éliminer,
- GR : prévoir une lyse

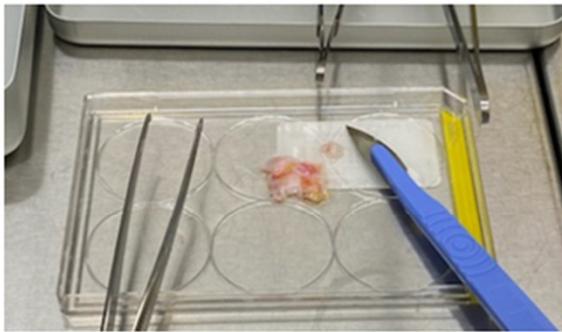


Réalisation de l'Oncogramme : mise en culture

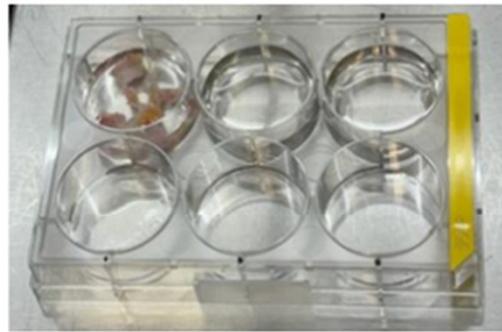
Découpe grossière de la tumeur en petits fragments: pas toujours facile

Plusieurs lavages successifs réalisés en plaque

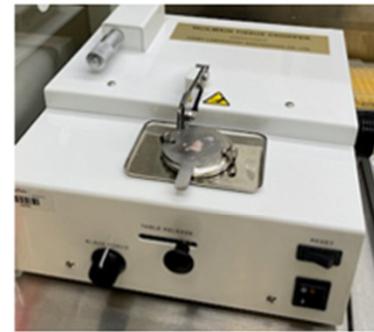
Découpe plus fine (hachée menu) ce qui va permettre aux réactifs de dissociation de bien digérer la tumeur et de permettre la libération des cellules dans le milieu,



Découpe grossière



lavage dans différents puits



découpe fine

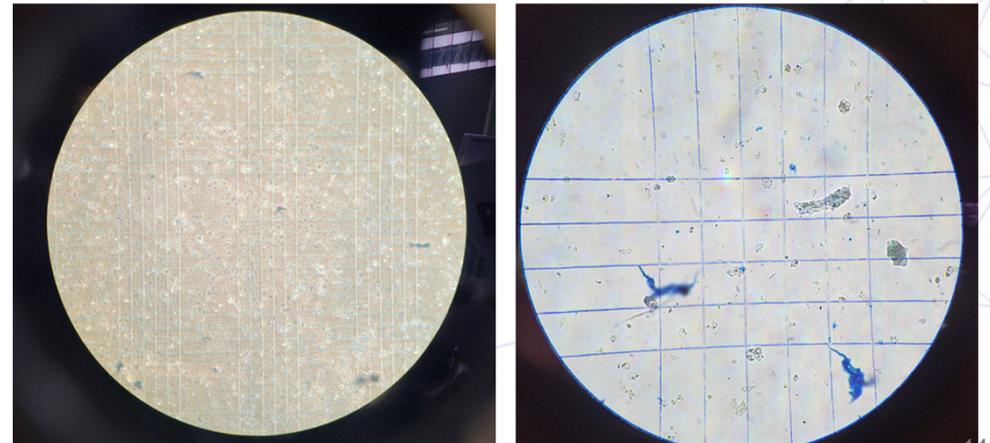


dissociation

Réalisation de l'Oncogramme: mise en culture

A la fin de la dissociation ,

- réalisation d'une suspension cellulaire avec un nombre optimal de cellules:
- comptage en cellule de Malassez mais pas toujours évident car débris +++
- puis transfert de la suspension en flasque ou dans un puits d'une laque 6 puits avec un milieu de culture spécifique favorisant la croissance des cellules cancéreuses



Réalisation de l'Oncogramme : culture

Incubation de la flasque ou de la plaque à 37°C sous CO² pour culture d'une durée de 7 jours avec :

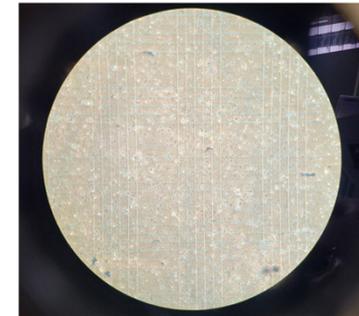
- un contrôle de la viabilité cellulaire au microscope inversé
- changement du milieu sur la semaine



Réalisation de l'Oncogramme : contact avec les chimiothérapies

Au bout de 7 jours,

- numération des cellules au microscope
- réalisation d'une suspension cellulaire avec une concentration optimale
- mise en culture en Labtek :



→ la suspension est répartie dans différents puits avec différentes combinaisons de chimiothérapies ou d'Ac monoclonaux

→ réalisation d'un puits témoin de pousse, sans chimio

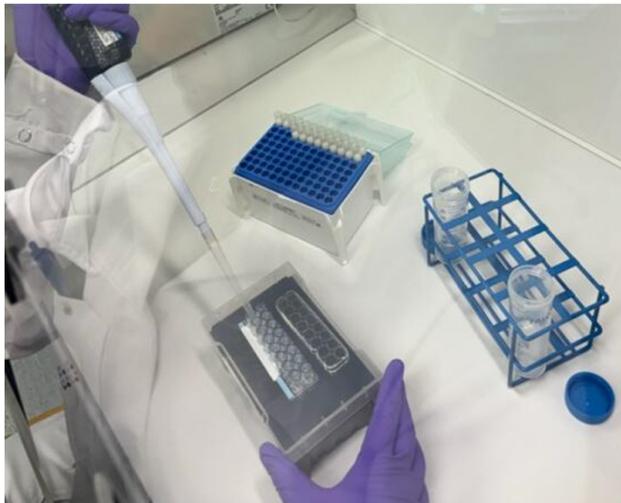
- Incubation à 37°C sous CO²



Réalisation de l'Oncogramme: arrêt des cultures

Après une incubation suffisamment longue permettant l'action des chimiothérapies sur les cellules :

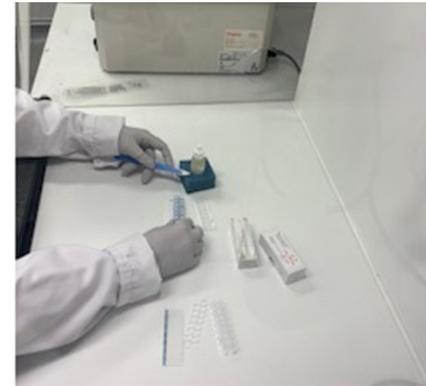
- la culture est stoppée
- la lame va subir une série de traitements :
 - ajout de réactifs dont des fluorochromes afin de marquer les cellules vivantes et mortes,
 - lavages, centrifugations....



Réalisation de l'Oncogramme : séchage

Une fois le traitement de la lame terminé:

- la lame est séchée,
- les cupules sont démontées et le joint enlevé,
- la lame est montée avec une lamelle

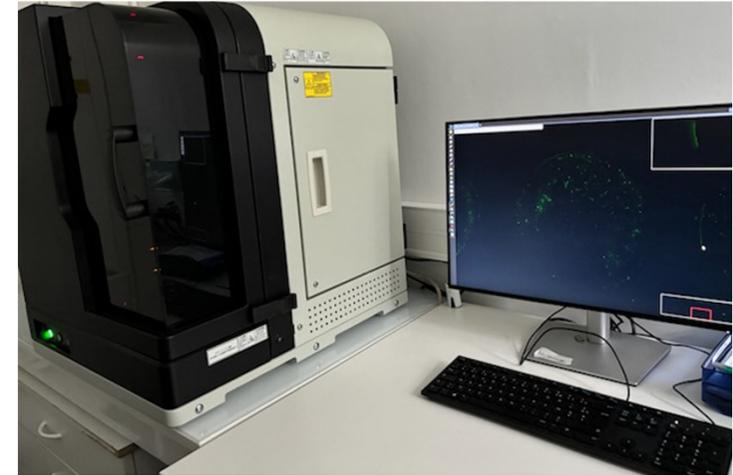
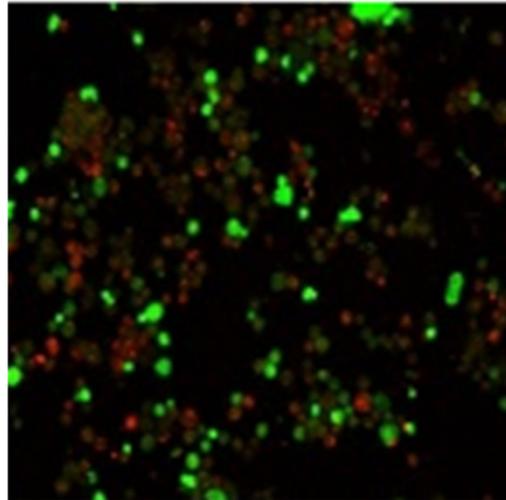


Réalisation de l'Oncogramme : lecture des lames

La lame passe dans un scanner de lame qui va détecter les fluorescences :

Cellule rouge : la cellule est morte

Cellule verte : la cellule est vivante



Les données sont envoyées dans un serveur: l'Oncomedics Analyser pour analyse et le compte rendu est édité

Réalisation de l'Oncogramme : résultats

Comptage des cellules vivantes et mortes

- dans le puits témoin sans chimiothérapie
- dans chaque puits contenant différentes molécules isolées ou combinées

Résultat présenté sous forme de diagramme.

Ne pas confondre:

une absence de réponse vis à vis d'une combinaison ne veut pas dire que la tumeur est résistante au traitement.

Réalisation de l'Oncogramme : résultats du Marquage CE

Résultats de l'Oncogramme® « cancer colorectal »

Nom ou identification du patient : ██████████
Lot d'Oncogramme® (ref. Oncogram2) : 220222-CR-003
Profil de l'Oncogramme® :
Oncomedics 220222-CR-003 - Oncogramme®, 04/03/2022 (J9)



Les résultats de l'Oncogramme® doivent être interprétés par un médecin et considérés avec l'ensemble des éléments diagnostics en leur possession.

Le seuil de positivité indique, pour chaque chimiothérapie, le niveau de réponse pour lequel la tumeur du patient est considérée comme sensible :

- A droite du seuil de positivité, en vert, la tumeur a 84,6 % de chances d'être effectivement sensible à la thérapie considérée ;
- A gauche du seuil de positivité, en rouge, la tumeur du patient n'est pas détectée comme étant sensible à la thérapie considérée, ceci ne pouvant pas être interprété comme une résistance.



Pour plus de détails sur l'interprétation des résultats, merci de vous référer à la notice d'utilisation.

Réalisation de l'Oncogramme : résultats : Forfait Innovation – étude en cours

Etude ONCOG - Forfait Innovation Résultats par Oncomedics Analyzer de l'Oncogramme®

Code patient 004

65-GJ-004 - Oncogramme® CCRm



Les résultats de l'Oncogramme® doivent être interprétés par un médecin et considérés avec l'ensemble des éléments diagnostics en leur possession.

Le seuil de positivité indique, pour chaque association de chimiothérapies, le niveau de réponse pour lequel la tumeur du patient est considérée comme sensible :

- A droite du seuil de positivité, en vert, la tumeur a 84,6 % de chances d'être effectivement sensible à la thérapie considérée ;
- A gauche du seuil de positivité, en rouge, la tumeur du patient n'est pas détectée comme étant sensible à la thérapie considérée, ceci ne pouvant pas être interprété comme une résistance.

Etude ONCOG - Forfait Innovation Résultats par Oncomedics Analyzer de l'Oncogramme®

Code patient : 44

44-MM-004 - Oncogramme® CCRm



Les résultats de l'Oncogramme® doivent être interprétés par un médecin et considérés avec l'ensemble des éléments diagnostics en leur possession.

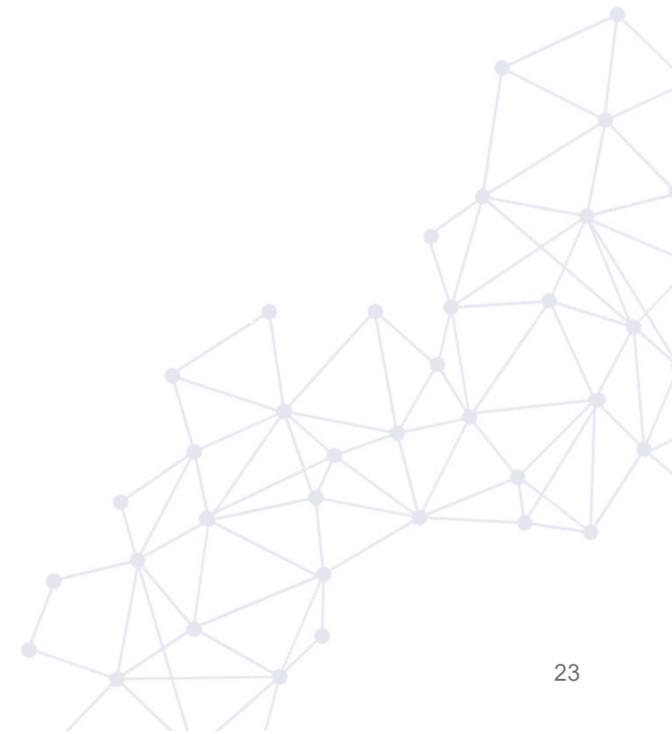
Le seuil de positivité indique, pour chaque association de chimiothérapies, le niveau de réponse pour lequel la tumeur du patient est considérée comme sensible :

- A droite du seuil de positivité, en vert, la tumeur a 84,6 % de chances d'être effectivement sensible à la thérapie considérée ;
- A gauche du seuil de positivité, en rouge, la tumeur du patient n'est pas détectée comme étant sensible à la thérapie considérée, ceci ne pouvant pas être interprété comme une résistance.

Réalisation de l'Oncogramme : résultats : Forfait Innovation – étude en cours

Pour le patient suivant nous avons reçu 2 poudriers : 2 localisations différentes,
→ colon et
→ estomac

2 mises en cultures ont été réalisées



Réalisation de l'Oncogramme : résultats : Forfait Innovation – étude en cours



Etude ONCOG - Forfait Innovation Résultats par Oncomedics Analyzer de l'Oncogramme®

Code patient : 65- colon



65-MM-005 colon - Oncogramme® CCRm



Les résultats de l'Oncogramme® doivent être interprétés par un médecin et considérés avec l'ensemble des éléments diagnostics en leur possession.

Le seuil de positivité indique, pour chaque association de chimiothérapies, le niveau de réponse pour lequel la tumeur du patient est considérée comme sensible :

- A droite du seuil de positivité, en vert, la tumeur a 84,6 % de chances d'être effectivement sensible à la thérapie considérée ;
- A gauche du seuil de positivité, en rouge, la tumeur du patient n'est pas détectée comme étant sensible à la thérapie considérée, ceci ne pouvant pas être interprété comme une résistance.



Réalisation de l'Oncogramme : résultats : Forfait Innovation – étude en cours



Etude ONCOG - Forfait Innovation Résultats par Oncomedics Analyzer de l'Oncogramme®

Code patient : 65- [] colon

Oncomedics 65-MM-005 colon - Oncogramme® CCRm



Les résultats de l'Oncogramme® doivent être interprétés par un médecin et considérés avec l'ensemble des éléments diagnostics en leur possession.

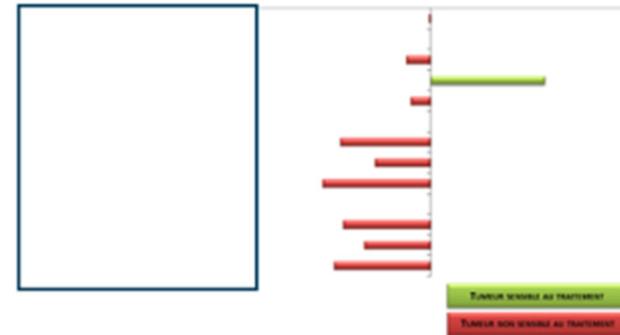
Le seuil de positivité indique, pour chaque association de chimiothérapies, le niveau de réponse pour lequel la tumeur du patient est considérée comme sensible :

- A droite du seuil de positivité, en vert, la tumeur a 84,6 % de chances d'être effectivement sensible à la thérapie considérée ;
- A gauche du seuil de positivité, en rouge, la tumeur du patient n'est pas détectée comme étant sensible à la thérapie considérée, ceci ne pouvant pas être interprété comme une résistance.

Etude ONCOG - Forfait Innovation Résultats par Oncomedics Analyzer de l'Oncogramme®

Code patient : 65- [] estomac

Oncomedics 65-MM-005 estomac - Oncogramme® CCRm

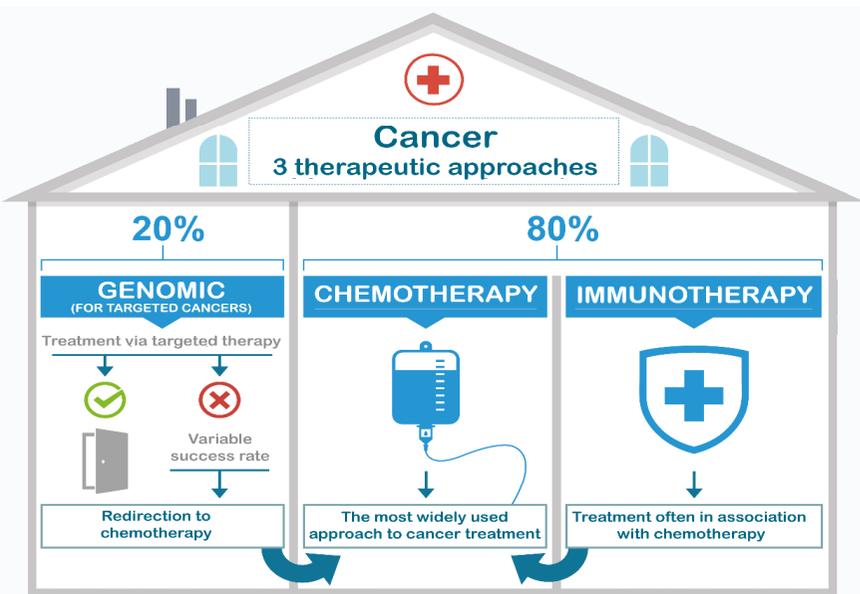


Les résultats de l'Oncogramme® doivent être interprétés par un médecin et considérés avec l'ensemble des éléments diagnostics en leur possession.

Le seuil de positivité indique, pour chaque association de chimiothérapies, le niveau de réponse pour lequel la tumeur du patient est considérée comme sensible :

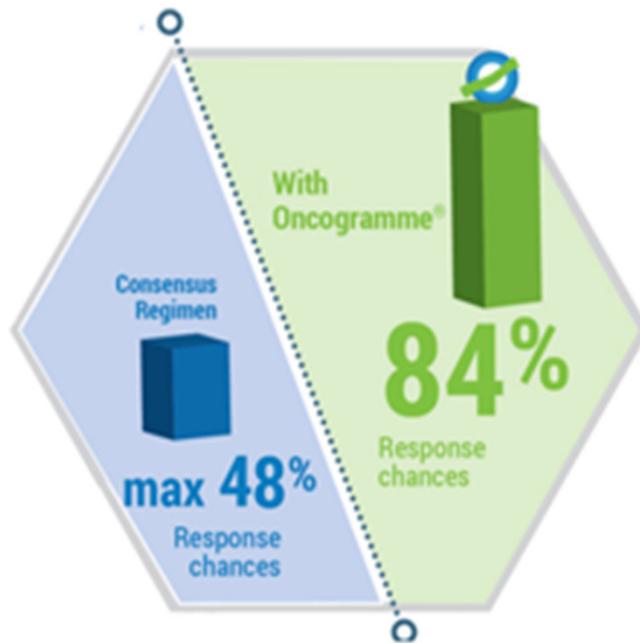
- A droite du seuil de positivité, en vert, la tumeur a 84,6 % de chances d'être effectivement sensible à la thérapie considérée ;
- A gauche du seuil de positivité, en rouge, la tumeur du patient n'est pas détectée comme étant sensible à la thérapie considérée, ceci ne pouvant pas être interprété comme une résistance.

Pourquoi réaliser un Oncogramme :



- Dans 90 % des cas de cancer avancé, la chimiothérapie est inévitable,
- La majorité des traitements de chimiothérapie de 1ère intention sont basés sur des protocoles de chimiothérapie consensuel sans adaptation au profil individuel,
- Les traitements de 1ère intention sont inefficaces dans plus de 50 %* des cas,

Pourquoi réaliser un Oncogramme® :



- Avec l'Oncogramme®, on a 84% de chance de répondre en 1^{ère} ligne de traitement contre moins de 50 % avec Folfox ou Folfiri
- L'Oncogramme® apporte aux praticiens (chirurgiens, anatomopathologistes et oncologues) une aide à la décision afin d'identifier les traitements les plus efficaces pour soigner le malade.

→ Personnalisation des combinaisons thérapeutiques pour chaque tumeur primaire et / ou métastase

→ Evite de donner une trithérapie lorsque la bithérapie suffit ou de réaliser un traitement en 2^{ème} ligne

Réalisation de l'Oncogramme : résultats du marquage CE

Résultats de l'Oncogramme® « cancer colorectal »

Nom ou identification du patient : ██████████
Lot d'Oncogramme® (ref. Oncogram2) : 220222-CR-003
Profil de l'Oncogramme® :
Oncomedics 220222-CR-003 - Oncogramme®, 04/03/2022 (J9)



Les résultats de l'Oncogramme® doivent être interprétés par un médecin et considérés avec l'ensemble des éléments diagnostics en leur possession.

Le seuil de positivité indique, pour chaque chimiothérapie, le niveau de réponse pour lequel la tumeur du patient est considérée comme sensible :

- A droite du seuil de positivité, en vert, la tumeur a 84,6 % de chances d'être effectivement sensible à la thérapie considérée ;
- A gauche du seuil de positivité, en rouge, la tumeur du patient n'est pas détectée comme étant sensible à la thérapie considérée, ceci ne pouvant pas être interprété comme une résistance.



Pour plus de détails sur l'interprétation des résultats, merci de vous référer à la notice d'utilisation.

l'Oncogramme ® : conclusion

- Permet d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient
 - d'emblée le bon traitement
 - avec une meilleure réponse que le traitement classique
 - quand plusieurs chimio sont possibles, celle avec le moins d'effets secondaires sera proposée



1 Patient



1 Tumeur



L'Oncogramme®



1 Traitement

Si vous êtes concernés, n'hésitez pas à vous faire dépister !

l'Oncogramme® : pourquoi est-il fait dans notre service ?

Nombreuses analogies avec la cytogénétique :

- Mise en culture d'un tissu / découpe du prélèvement :
→ Ex : prélèvement de trophoblaste , produit de fausse-couche,
- Culture en Labtek et en flasque avec surveillance de la pousse suivie d'un changement du milieu de culture
→ Culture des liquides amniotiques
- Numération en cellule de Malassez / KovaSlide : numération des échantillons en cytogénétique onco-hématologique

C'est une technique entièrement manuelle et longue

Remerciements

Je remercie toute l'équipe « Oncogramme » du Laboratoire de Cytogénétique Onco-hématologique pour leur implication et leur travail:

Géraldine, Amandine, Lucie D. et Ionna mais aussi Lucie C. et Mathilde P.

Le Dr Alexandra Petit et le Dr Benoit Quilichini

Je remercie la société Oncomedics pour la transmission de leur savoir, leur collaboration, leur disponibilité et leur bienveillance.

Merci pour votre attention.