



Profilage moléculaire du cancer du poumon

Révisé le 13 juin 2018

Avec 39 495 nouveaux cas estimés en 2012 dont 71 % survenant chez l'homme, le cancer du poumon se situe au 4^e rang des cancers en termes d'incidence mais au 1^{er} rang pour ce qui est de la mortalité avec 29 949 décès, dont 71 % chez l'homme.

La chimiothérapie à base de platine est le traitement de référence, avec des taux de survie qui restent faibles. Des thérapies ciblant les anomalies de l'EGFR ou de ALK ont amélioré la survie. Le cancer du poumon est composé de deux types histologiques principaux : le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) et le cancer du poumon à petites cellules (CBPC).

Les CBNPC peuvent être subdivisés en sous-types moléculaire en fonction des anomalies portées par des oncogènes comme AKT1, ALK, BRAF, EGFR, HER2, KRAS, MEK1, MET, NRAS, PIK3CA, ROS1, RET... Les mutations conduisent à une activation constitutive de protéines de signalisation qui assure la promotion de la tumorigénèse ou à des résistances aux traitements. Elles se retrouvent dans les différentes histologies : adénocarcinomes, carcinomes spinocellulaire et carcinomes à grandes cellules.

Dr LAMY
Biologiste Moléculaire



Tél. : 04 30 05 31 00

Fax : 04 30 05 31 01

imagenome@labosud-ocbiologie.fr

6 rue Fontenille 34000 Montpellier



MEMBRE DU GROUPE  iNOVie

Informations biocliniques

EGFR : Les mutations activatrices de l'EGFR (HER1) sur les exons 18,19 et 21 signent une sensibilité aux inhibiteurs tyrosine-kinase de l'EGFR (type Erlotinib, Gefitinib, Afatinib).

La mutation T790M de l'EGFR (exon 20) : c'est une mutation de résistance aux inhibiteurs de tyrosine-kinases qui peut être recherchée chez les patients déjà traités afin de leur proposer de nouveaux inhibiteurs de 3^{ème} génération.

HER2 : les mutations activatrices de l'exon 20 signent une sensibilité aux anti-HER2 (trastuzumab) et aux inhibiteurs de HER2 (lapatinib, neratinib, afatinib) (Mazière et al. 2013-De Greve et al. 2012)

KRAS : la présence de mutations de ce gène exclue en général la présence des mutations de l'EGFR et des anomalies de ALK. Des essais thérapeutiques sont en cours pour le contrôle de ce gène.

BRAF : les mutations se retrouvent sur les exons 11 et 15 (dont la V600E qui représente environ 50% des mutations de BRAF dans cette localisation). La plupart des protéines mutantes BRAF ont une activité kinase augmentée (Davies H, Nature 2002). Certaines ont une activité kinase réduite comme les protéines issues des mutations G466V et Y472C (Sen et al. 2012). Il faut noter que les mutations de BRAF sont souvent retrouvées dans les tumeurs non mutées pour EGFR, ALK, ou d'autres mutations causales. Les mutations V600E de mauvais pronostic (Marchetti A., JCO, 2011) sont plutôt retrouvées chez les femmes non-fumeuses alors que les non-V600E sont plutôt retrouvées chez les hommes fumeurs (Chen D., Losone 2014).

La mutation BRAF V600 dans un CBNPC est prédictive de la réponse à traitement combinant un inhibiteur de BRAF et un inhibiteur de MEK. (Etude BR113928).

PIK3CA : Des lignées cellulaires de cancer du poumon porteuses de mutations activatrices de PIK3CA sont sensibles à l'inhibiteur double PIK3CA/mTOR, le PI-103 (Zou ZQ, Int J Mol Med. 2009). Les mutations de PIK3CA pourraient expliquer des résistances aux inhibiteurs de l'EGFR (Sequist LV Sci Transl Med 2011) que pourraient lever des inhibiteurs de PI3K (Tan D ; JCO. 2013).

ANALYSES COMPLÉMENTAIRES PAR HYBRIDATION IN SITU (VOIR FICHE SPÉCIFIQUE ET DEMANDE D'EXAMENS IMAGENOME) :

Les réarrangements de ELM4-ALK, ROS1 et RET produisent des protéines chimériques activées constitutionnellement qui entraînent une prolifération et une résistance à l'apoptose. Le blocage de ces protéines par des inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK permet de traiter les tumeurs porteuses de ces anomalies par des inhibiteurs spécifiques (Ceritinib, Crizotinib) (Bergethon K, JCO2012).

L'amplification de MET intervient dans la résistance acquise aux inhibiteurs d'EGFR chez les patients avec une tumeur mutée EGFR.

Les Recherches de ces anomalies se font par des techniques de cytogénétique (hors panel mutationnels) prises en charge à la nomenclature des actes.

Indications

Le panel poumon permet la recherche simultanée sur un échantillon de tissu tumoral ou de sang* des mutations ayant soit une valeur prédictive de réponse à un traitement soit une valeur pronostique et/ ou classificatrice potentiellement utiles pour une prise en charge personnalisée des patients. Le panel poumon regroupe l'ensemble des mutations nécessaires à la prise en charge du cancer bronchique non à petite cellules et au suivi des thérapies ciblant l'EGFR.

Prescrire un test

Le panel Poumon peut être prescrit dès le diagnostic primaire ou de métastase. Il peut être réalisé sur la pièce primaire, les biopsies initiales ou les biopsies de métastases contrôlées par le pathologiste référent. Il peut aussi être réalisé sur le prélèvement sanguin (tube spécifique sur demande*) avec envoi direct au laboratoire.

Le clinicien envoie sa demande au pathologiste référent qui désarchive l'échantillon, le contrôle et l'envoi à IMAGENOME pour analyse.

Les résultats seront transmis au pathologiste référent ayant fourni le matériel tumoral et au clinicien. Les résultats sont consultables en ligne.

Préparation échantillons

Faire parvenir par le transporteur Labosud:
-cinq lames blanches de 5 à 10 µm, deux coupes par lame (à adapter en fonction du matériel - envoi de bloc possible, il sera retourné après analyse)
-accompagnées de la demande d'examen IMAGENOME indiquant le pourcentage de cellules tumorales (s'il est inférieur à 50%, joindre une lame HES indiquant la zone tumorale) et du compte-rendu d'anatomo-pathologie

Retrouvez les résultats en ligne sur : www.labosud-ocbiologie.fr

*Analyse sur ADN circulant : voir document en ligne «EGFR Circulant»

Pour toute demande d'autres recherches d'anomalies moléculaires, nous contacter.

Dr LAMY
Biologiste Moléculaire



Tél. : 04 30 05 31 00

Fax : 04 30 05 31 01

imagenome@labosud-ocbiologie.fr

6 rue Fontenille 34000 Montpellier



MEMBRE DU GROUPE INOVIE