

Utilisation du séquençage à haut débit pour guider la prise en charge des tumeurs solides

I. Letovanec¹, G. Berthod², J.-P. Rey¹, S. Vijgen¹, ¹Institut Central des Hôpitaux, ²Centre Hospitalier du Valais Romand, Hôpital du Valais, Sion

Introduction

Ces dix dernières années ont été marquées par de grands progrès dans la prise en charge des cancers, liés entre autres au développement de nombreuses thérapies, parmi elles les thérapies dites ciblées. Ces molécules, souvent des inhibiteurs de tyrosine kinases, sont efficaces dans de nombreux types de cancer, mais uniquement chez des patients bien sélectionnés. Ces progrès en oncologie ont été possibles grâce aux avancées technologiques, notamment dans le domaine du séquençage de l'ADN et ARN, avec le développement du séquençage de nouvelle génération (NGS) ou à haut débit, qui a contribué à l'identification et la caractérisation d'altérations moléculaires spécifiques responsables du développement et de la progression tumorale. Ces modifications oncogéniques, peuvent être pronostiques du devenir de la tumeur ou, de manière plus intéressante, prédictives de la réponse aux thérapies ciblées. C'est dans les cancers du poumon, du côlon, ainsi que dans les mélanomes, les tumeurs gynécologiques et les tumeurs stromales gastro-intestinales (GISTs) que l'on observe les progrès les plus importants. La technique de séquençage à haut débit permet, en une seule analyse, la détection rapide d'altérations génétiques, au niveau de l'ADN ou de l'ARN tumoral et s'intègre dans la démarche de l'oncologie personnalisée. Ce domaine est en constante évolution et nous ne discuterons ici que les analyses ayant un impact clinique.

Les biomarqueurs moléculaires selon le type de tumeur

Pour l'adénocarcinome du poumon, on retrouve des altérations génétiques responsables d'une addiction oncogénique dans 10-20% des cas. Ces anomalies génétiques doivent à chaque fois être recherchées dans une situation métastatique. Les guidelines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de la Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO) recommandent notamment l'analyse des exons 18, 19, 20 et 21 du gène *EGFR*. Les mutations telles que p.L858R ou les délétions dans l'exon 19 sont associées à une sensibilité aux médicaments inhibant l'activité tyrosine kinase de l'EGFR (anti-EGFR). D'autres mutations sont en revanche associées à une résistance aux anti-EGFR de première et deuxième génération. Il s'agit notamment de la plupart des insertions dans l'exon 20 et particulièrement de la mutation T790M qui émerge le plus souvent après un traitement initial par un anti-EGFR, mais peut être sélectivement ciblée par une thérapie anti-kinase de troisième génération. Les patients avec adénocarcinome montrant une mutation dans les gènes *BRAF* ou *ERBB2* et peuvent également à un moment donné bénéficier de thérapies ciblant ces altérations.

Récemment, des réarrangements des gènes *ALK*, *ROS1*, *RET* et *NTRK* ont été identifiés dans l'adénocarcinome du poumon. La présence de ces réarrangements est également prédictive d'une réponse à certains traitements ciblés. Leur identification est donc nécessaire. Contrairement aux mutations, d'autres techniques tel l'immunohistochimie ou la FISH (Fluorescence in Situ Hybridization) peuvent également être utilisées.

La liste des altérations oncogéniques caractérisées à l'origine des adénocarcinomes du poumon (mutations "drivers") ne cesse de s'allonger et permet d'envisager dans le futur des thérapies ciblées pour un plus grand nombre de patients (cf. Figure 1).

Selon les recommandations, tous les patients avec un cancer colorectal métastatique doivent faire l'objet d'une recherche des mutations dans les gènes *KRAS* (exons 2, 3, 4), *NRAS* (exons 2, 3, 4) et *BRAF*. Ces patients ne bénéficient pas d'un traitement par anticorps anti-EGFR. La mutation *BRAF* V600E, retrouvée dans environ 8% des cas, confère un pronostic défavorable, une réponse aux anti-EGFR très improbable à moins de l'associer avec une thérapie inhibant spécifiquement le *BRAF*.

Environ 50% des mélanomes sont porteur d'une mutation du gène *BRAF*, principalement dans le codon V600, induisant une activation constitutionnelle de cette kinase. Cette mutation rend le mélanome sensible aux inhibiteurs de *BRAF* et de *MEK*. En cas de mutations du gène *KIT*, qui est retrouvée principalement dans les mélanomes des muqueuses et acro-lentigineux, la sensibilité aux inhibiteurs de *KIT* varie significativement en fonction de la mutation. Les mutations de *NRAS* sont des marqueurs de mauvais pronostic. Seule une minorité de patients avec une mutation *NRAS* répondent aux inhibiteurs de *MEK*.

Approximativement 80% des GISTs ont une mutation dans le gène *KIT* et 5% à 10% des GISTs restants ont une mutation dans le gène *PDGFRA*. La présence ou l'absence de mutations dans certaines régions très spécifiques des gènes *KIT* et *PDGFRA* est corrélée avec une réponse (ou une non-réponse) aux anti-kinases spécifiques. Pour les 10 à 15% des cas restants, des altérations moléculaires plus rares dans d'autres gènes peuvent être présentes.

Le risque de cancers gynécologiques comme le cancer du sein et le cancer de l'ovaire est nettement augmenté en cas de mutation des gènes *BRCA 1* et *2*. Ces mutations peuvent être recherchées au niveau germlinal ou au niveau somatique, et prédisent une réponse aux PARP (poly ADP-ribose polymérase) inhibiteurs. Ces traitements sont indiqués actuellement en maintenance après une chimiothérapie avec un impact significatif sur la survie de ces patientes.

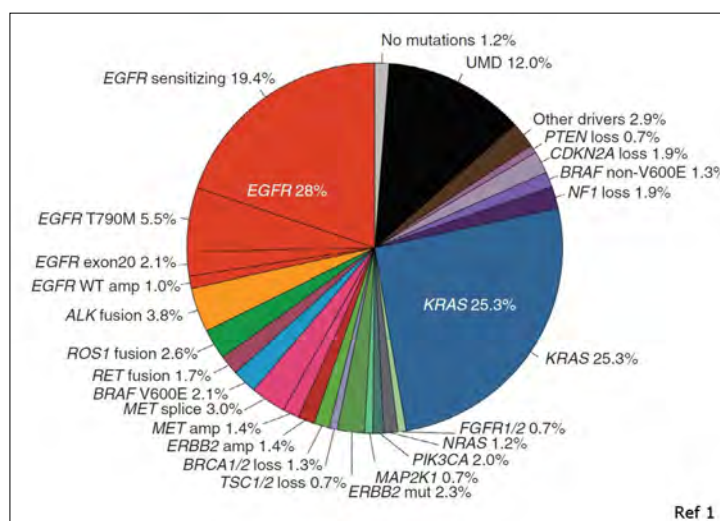


Figure 1 : Mutations "drivers" actuellement identifiées dans l'adénocarcinome du poumon

Analyse proposée à l'ICH

Notre panel NGS (Tumor Hotspot, Agilent) permet le séquençage des régions hotspot de 26 gènes fréquemment mutés dans les tumeurs solides. Les gènes (exons) analysés sont les suivants : *AKT* (4) ; *ALK* (20 à 29) ; *BRAF* (11,15) ; *CDKN2A* (1 à 3) ; *CTNNA1* (3) ; *DDR2* (4 à 18) ; *EGFR* (18 à 21) ; *ERBB2* (19 à 21) ; *ERBB4* (10,12) ; *FGFR2* (7,12,14) ; *FGFR3* (7,9,14,16) ; *H3F3A* (2) ; *HIST1H3B* (1) ; *HRAS* (2 à 4) ; *IDH1* (4) ; *IDH2* (4) ; *KIT* (8 à 11, 13, 14, 17, 18) ; *KRAS* (2 à 4) ; *MEK1* (2,3) ; *MET* (2,10,14 à 20) ; *NRAS* (2 à 4) ; *PDGFRA* (12,14,18) ; *PIK3CA* (2,3,10,11,21) ; *PIK3R1* (11 à 13) ; *PTEN* (1 à 9) ; *STK11* (1 à 9).

L'analyse peut être réalisée sur des tissus fixés au formol et inclus en paraffine ou à partir de prélèvements cytologiques (ThinPrep®). Le délai pour un résultat est habituellement de 10 jours ouvrables.

L'identification des réarrangements est actuellement proposée par des techniques alternatives au séquençage (immunohistochimie et FISH) et les mutations de *BRCA1/2* par séquençage dédié.

Références

- [1] Jordan, E. J. et al. Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for Efficient Patient Matching to Approved and Emerging Therapies. *Cancer Discov.* (2017) 7 (6) : 596-609.
- [2] National Comprehensive Cancer Network Guidelines. <https://www.nccn.org>.
- [3] Naoum, G. E. et al. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol. Cancer* (2018) 17 (1) : 51.
- [4] Gambardella V. et al. Personalized Medicine : Recent Progress in Cancer Therapy. *Cancers* (2020) 12 (4) : 1009.

Personne de contact

Dr Igor Letovanec

igor.letovanec@hopitalvs.ch