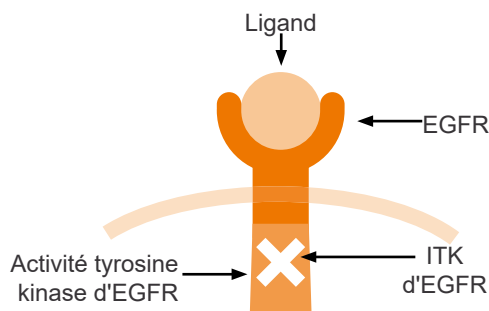




## Pneumologie

Le cancer broncho-pulmonaire représente la première cause de décès dans le monde chez l'homme et la seconde chez la femme (après le cancer du sein). Les principaux types histologiques sont le CBNPC et le CBPC. Le CBNPC représente 85% des cas et le CBPC 15 %. Cette distinction histologique et le stade du cancer sont importants à évaluer car les traitements et le pronostic sont différents.

Dans les années 2000, les CBNPC localement avancés ou métastatiques ont bénéficié d'une première révolution thérapeutique basée sur une médecine personnalisée (ou thérapie ciblée) en rapport avec des anomalies moléculaires de gènes impliqués dans la carcinogénèse broncho-pulmonaire (mutations, réarrangements ou amplification génique). Ces anomalies sont considérées comme des événements « driver ». Les ITK d'EGFR ont représenté la première ligne de thérapie ciblée dans le CBNPC. L'analyse exhaustive de ces gènes représente donc une étape essentielle pour la prise en charge thérapeutique des patients. Le laboratoire Eurofins Biomnis propose 2 panels NGS (POUM1 et POUM2) et des techniques FISH ciblées pour répondre aux attentes des cliniciens en RCP. La liste des analyses proposée a été élaborée à partir de recommandations nationales et internationales (ASCO-CAP, ESMO).

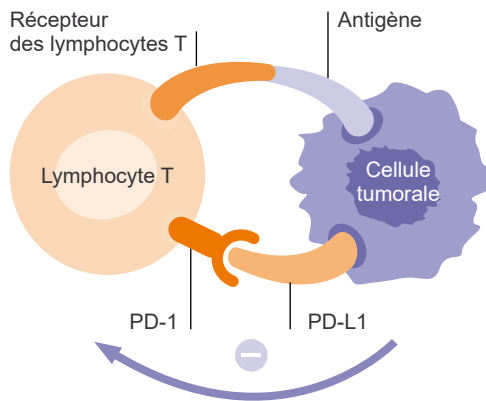


### Exemple d'une thérapie ciblée anti EGFR : action sur le versant INTRACELLULAIRE du récepteur

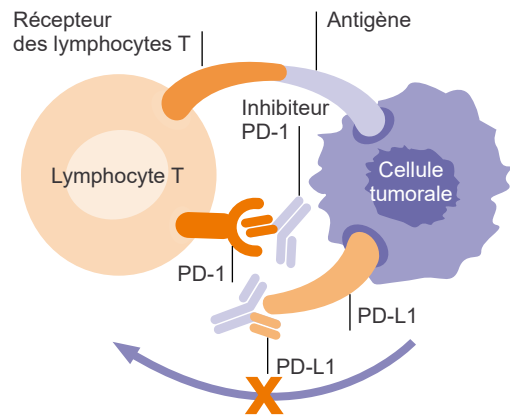
La deuxième révolution thérapeutique pour ces tumeurs est l'immunothérapie dont le principe est basé sur l'activation (par levée d'inhibition) de la réponse immunitaire par des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. L'analyse de l'expression par IHC de récepteurs cellulaires (en particulier l'expression de PD-L1) peut s'avérer utile pour la prescription de ces ICI

(analyse proposée par Eurofins Pathologie). Un enjeu dans l'avenir est le positionnement de l'immunothérapie dans les CBNPC avec anomalie(s) moléculaire(s) actionnable(s). D'autres biomarqueurs sont en cours d'évaluation pour l'utilisation d'une immunothérapie telle que la charge mutationnelle tumorale (TMB).

**Mécanisme de défense de la cellule tumorale : inhibition de la réponse immunitaire (lymphocytes T)**



**Action des anti-PD1 ou des anti-PDL-1 : levée d'inhibition**



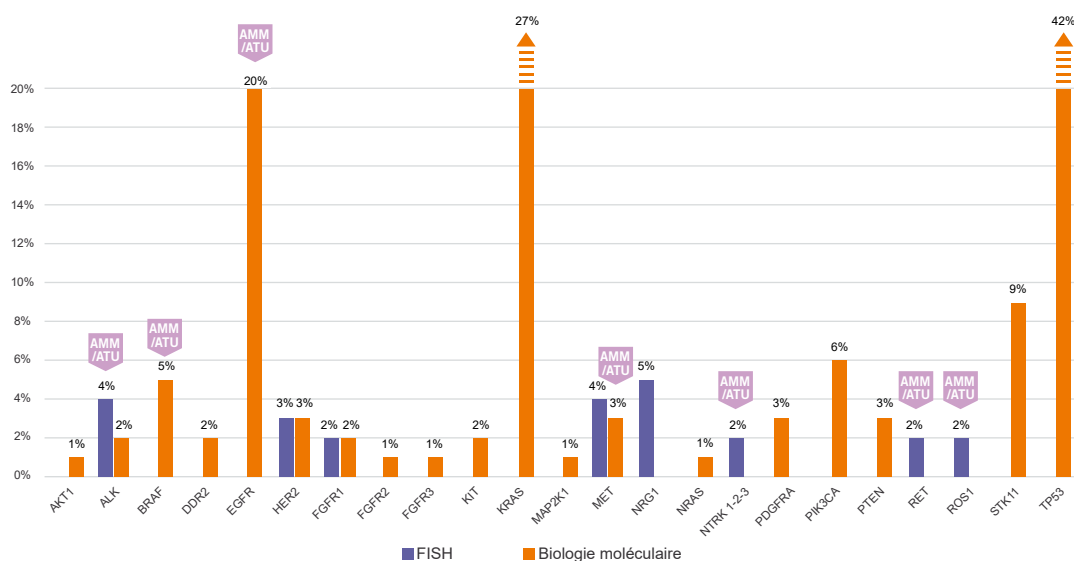
**"Thérapie ciblée : sensibilité et résistance" :  
Quelles analyses disponibles ? Quelles techniques utilisées ?  
Quelles nouvelles cibles dans le futur ?**

Panel NGS « POUM1 »	EGFR - BRAF - MET - KRAS (4 gènes)
Cibles FISH unitaires - POUMON	ALK, ROS1, RET, NTRK 1-2-3, MET, HER2, FGFR1, NRG1
Panel NGS « POUM2 »	AKT1 - ALK - BRAF - DDR2 - EGFR - HER2 - FGFR1 - FGFR2 - FGFR3 - KIT - KRAS - MAP2K1- MET - NRAS - PDGFRA - PIK3CA - PTEN - STK11 - TP53 (19 gènes)
Biopsie liquide (ADN tumoral circulant)	EGFR (1 gène)

L'approche panel NGS « POUM1 » associée à l'approche FISH ciblée unitaire répond aux attentes, en routine, du clinicien pour la prescription de thérapies ciblées dans le cadre du CBNPC localement avancé ou métastatique. En 2020, les statuts EGFR (mutation), ALK (réarrangement), ROS1 (réarrangement), RET (réarrangement), BRAF (mutation), NTRK (réarrangement) et MET (mutation) permettent de guider le choix d'une thérapie ciblée (AMM ou ATU). Le statut KRAS complète ce panel.

L'approche panel NGS « POUM2 » permet d'élargir le spectre des mutations recherchées aux gènes impliqués dans des mécanismes de résistance aux thérapies ciblées, à des marqueurs émergents pour une thérapie ciblée ou une réponse à l'immunothérapie ou encore à des cibles potentielles en recherche clinique. Il doit être aussi complété par une approche FISH ciblée.

## Fréquence des anomalies FISH ou moléculaires dans les CBNPC et Thérapies ciblées disponibles (AMM/ATU)



### Panel NGS « POUM1 »

**EGFR** La présence d'une mutation activatrice d'EGFR (exons 18-19-20 et 21) permet d'utiliser des ITK d'EGFR (ITK de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération) avec une efficacité supérieure à la chimiothérapie. Mais des mutations d'EGFR associées à une résistance aux thérapies ciblées de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> génération (ex : T790M) et récemment de 3<sup>ème</sup> génération (ex : C797X) sont également observées au cours du traitement. D'autres mécanismes de résistance aux ITK d'EGFR sont listés ci-dessous. Des mutations d'EGFR peuvent également entraîner des résistances aux ITK d'ALK.

**BRAF** La présence d'une mutation BRAF (V600X) permet d'utiliser un inhibiteur de BRAF. Ces mutations peuvent aussi entraîner une résistance aux ITK d'EGFR.

**MET** La présence d'une mutation MET (exon 14) permet d'utiliser un inhibiteur de MET.

**KRAS** La mutation KRAS ne permet pas l'accès à une thérapie ciblée dans les CBNPC mais son statut muté est associé à un pronostic défavorable. Elle peut entraîner un mécanisme de résistance aux ITK d'EGFR et d'ALK ou à l'inverse une sensibilité accrue à l'immunothérapie. Ces données en font un marqueur moléculaire d'intérêt.

### Panel NGS « POUM2 »

Ce panel comprend les gènes du panel POUM1 et :

**ALK** Les mutations ALK représentent un mécanisme de résistance aux ITK d'ALK.

**HER2** Les mutations HER2 ne permettent pas de faire bénéficier à ce jour d'une thérapie ciblée mais il semble exister une activité anti-tumorale des anti-HER2 en association avec la chimiothérapie en présence d'une mutation HER2.

**AKT1, DDR2, FGFR1, FGFR2, FGFR3, KIT, MAP2K1, NRAS, PDGFRA, PIK3CA, PTEN, STK11 et TP53** représentent potentiellement des marqueurs émergents dans la prise en charge thérapeutique des CBNPC, soit sur un versant thérapie ciblée, soit sur un versant réponse à une immunothérapie.

## FISH ciblée unitaire

<b>ALK</b>	La présence d'un réarrangement d'ALK permet d'utiliser des ITK d'ALK (ITK de 1 <sup>ère</sup> , puis de 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> génération) avec une efficacité supérieure à la chimiothérapie. Comme pour EGFR, des mécanismes de résistance sont observés telles que des mutations d'ALK (ex : G1202R).
<b>ROS1</b>	La présence d'un réarrangement de ROS1 permet d'utiliser des ITK d'ALK.
<b>RET</b>	La présence d'un réarrangement de RET permet d'utiliser un anti-RET.
<b>NTRK 1/2/3</b>	La présence d'un réarrangement de NTRK 1, 2 ou 3 permet d'utiliser un ITK.
<b>MET</b>	L'amplification de MET est un mécanisme de résistance aux ITK d'EGFR et d'ALK
<b>HER2</b>	L'amplification de HER2 est un mécanisme de résistance aux ITK d'EGFR. Des essais sont également en cours pour une thérapie ciblée à l'image du cancer du sein mais ils semblent moins prometteurs que pour les mutations HER2.
<b>FGFR1</b>	L'amplification de FGFR1 pourrait avoir un effet prédictif sur la prescription d'anti-angiogénique.
<b>NRG1</b>	Une thérapie ciblée en présence d'un réarrangement de NRG1 pourrait être envisagée.

Réar-rangement	Amplification
●	●
●	
●	
●	
	●
	●
	●
●	

**NB** : une technique d'IHC peut être réalisée pour déterminer le niveau d'expression d'ALK, de ROS1 ou de NTRK. Une confirmation FISH est nécessaire pour ROS1 et NTRK.

## Biopsie liquide (ADN tumoral circulant) : EGFR

Au diagnostic, cette analyse ne doit pas remplacer l'analyse moléculaire sur tissu tumoral sauf si le prélèvement tissulaire n'est pas accessible ou non utilisable (bloc épuisé, faible infiltration tumorale, ADN extrait de qualité insuffisante pour les techniques FISH ou de biologie moléculaire). L'intérêt de rechercher une mutation EGFR dans le plasma repose sur la caractérisation des mécanismes de progression sous thérapie ciblée (ex : recherche de résistance aux ITK d'EGFR (T790M)).

Une attention toute particulière doit être apportée aux données clinico-biologiques transmises avec le prélèvement. Dans ce cadre, nous recommandons l'utilisation de notre bon de demande d'analyses dédié (référence B9).

En conclusion, l'approche moléculaire et FISH des tumeurs pulmonaires est en constante évolution. Cette fiche fait un état des lieux des connaissances en 2020 mais les cibles thérapeutiques ne cessent d'évoluer, ce qui rend les décisions en RCP thoraciques complexes.

**NB** : En marge des analyses FISH et moléculaires, Eurofins Biomnis propose également la réalisation des marqueurs sériques ProGRP, NSE, CYFRA 21, SCC, ACE dans le cadre de l'oncologie pulmonaire.

L'évaluation de la charge tumorale mutationnelle (TMB) comme test prédictif d'une réponse à l'immunothérapie est également disponible au laboratoire.

## Caractéristiques moléculaires des gènes analysés par NGS :

Gene	NM_	EXONS	POUM 1	POUM 2
<b>AKT1</b>	NM_005163.2	3		●
<b>ALK</b>	NM_004304.4	21, 22, 23, 25		●
<b>BRAF</b>	NM_004333.5	11, 15	●	●
<b>DDR2</b>	NM_006182	5, 8, 12-15, 17		●
<b>EGFR</b>	NM_005228	12, 18-21	●	●
<b>HER2</b>	NM_004448.3	19-21		●
<b>FGFR1</b>	NM_023110	3, 4		●
<b>FGFR2</b>	NM_000141	7, 9, 12		●
<b>FGFR3</b>	NM_000142	7, 9, 14, 16, 18		●
<b>KIT</b>	NM_000222	8, 9, 11, 13, 17		●
<b>KRAS</b>	NM_004985	2, 3, 4	●	●
<b>MAP2K1</b>	NM_002755	2		●
<b>MET</b>	NM_001127500	2, 14, 16, 19	●	●
<b>NRAS</b>	NM_002524	2, 3, 4		●
<b>PDGFRA</b>	NM_006206	12, 14, 18		●
<b>PIK3CA</b>	NM_006218	2, 8, 10, 14, 21		●
<b>PTEN</b>	NM_000314.6	1, 3, 6-8		●
<b>STK11</b>	NM_000455	1, 4, 6, 8		●
<b>TP53</b>	NM_000546	2, 4-10		●

Avant tout prélèvement, consultez les informations indispensables relatives à chaque test (pré-analytique, cotation, délai, document requis\*, ...) sur [www.eurofins-biomnis.com](http://www.eurofins-biomnis.com)  
> rubrique Référentiel des examens > **Code Analyse**

## Codes Analyse

- Panel NGS Poumon - 3 gènes : **POUM1**
- Panel NGS Poumon - 23 gènes : **POUM2**
- FISH ciblée unitaire : **MOHC4**
- Biopsie liquide EGFR : **EGFRS**
- Test TMB : **TMB**

## Documents requis

- Bon de demande d'analyse « Biologie des tumeurs solides » (Réf. B9)
- Compte-rendu anatomopathologique

**Délai (FISH et NGS) :** 10 jours (une semaine supplémentaire si vérification nécessaire par Sanger)

## Contact

Dr Benoit Quilichini  
Benoit.Quilichini@biomnis.eurofinseu.com  
Tél. : 04 72 80 10 06

## Références bibliographiques

WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 7. Edited by Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG

Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. Lindeman NI et al, Arch Pathol Lab Med. 2018 Mar;142(3):321-346. PMID: 29355391

Pan-Asian adapted Clinical Practice Guidelines for the management of patients with metastatic non-small-cell lung cancer: a CSCO-ESMO initiative endorsed by JSMO, KSMO, MOS, SSO and TOS. Wu YL, Planchard D, Lu S, Sun H, Yamamoto N, Kim DW, Tan DSW, Yang JC, Azrif M, Mitsudomi T, Park K, Soo RA, Chang JWC, Alip A, Peters S, Douillard JY. Ann Oncol. 2019 Feb 1;30(2):171-210. PMID: 30596843

Update on emerging biomarkers in lung cancer. Bernicker et al, J Thorac Dis 2019 Jan;11(Suppl 1):S81-S88. PMID: 30775031

Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. F Mosele et al. Ann Oncol 2020 Aug 24;S0923-7534(20)39971-3. PMID: 32853681

**Sites web** <https://www.mycancergenome.org/>  
<https://www.e-cancer.fr/>  
<https://www.cancer.gov/>

## Abréviations

<b>CBPC</b>	Cancer Bronchique à Petites Cellules
<b>CBNPC</b>	Cancer Bronchique Non à Petites Cellules
<b>ICI</b>	Inhibiteur de points de Contrôle Immunitaire
<b>IHC</b>	Immuno-Histo-Chimie
<b>ITK</b>	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
<b>RCP</b>	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
<b>TMB</b>	Tumor Mass Burden (charge mutationnelle tumorale)