eurofins | Biomnis

Autres tumeurs solides

- Mélanome
- Tumeurs des tissus mous et Sarcomes
- Tumeurs du Système Nerveux Central (SNC)
- Tumeurs urologiques
- Neuroblastome
- Lymphomes

Mélanome

Le mélanome cutané représente la 6ème cause de cancer chez la femme et la 8ème chez l'homme. Son potentiel métastatique impacte directement la survie des patients et il est donc nécessaire de disposer d'un arsenal thérapeutique efficace. Le traitement par thérapie ciblée anti BRAF a révolutionné la prise en charge des mélanomes métastatiques BRAF V600 mutés. Une nouvelle thérapeutique à base d'immunothérapie semble apporter également de vrais bénéfices pour la prise en charge de ces patients, en association ou pas avec une thérapie ciblée.

Panel NGS MELA	BRAF – NRAS – CKIT
Panel Pan-Organe	AKT1 - ALK - BRAF - CTNNB1 - DDR2 - EGFR - HER2 - HER4 - FBXW7 - FGFR1 - FGFR2 - FGFR3 - KIT - KRAS - MAP2K1- MET - NOTCH1 - NRAS - PDGFRA - PIK3CA - PTEN - SMAD4 - STK11 - TP53

DS86-INTFR- Décembre 2022

Panel NGS « MELA »

BRAF Les mutations BRAF sont fréquentes dans les mélanomes et environ 50% des patients avec un mélanome métastatique présentent une mutation BRAF V600. Pour ces patients, la combinaison d'un inhibiteur de BRAF et d'un inhibiteur de MEK révolutionne leur prise en charge thérapeutique. D'autres mutations BRAF sont également décrites et méritent d'être recherchées à visée théranostique.

NRAS Les mutations NRAS sont décrites dans les formes nodulaires (de pronostic péjoratif) et muqueuses. Les mutations de l'exon 3 seraient associées à un pronostic péjoratif. L'immunothérapie reste à ce jour le traitement de 1er choix en présence d'une mutation NRAS (avec un BRAF sauvage) et ce avant les inhibiteurs de MEK.

KIT Les mutations KIT sont essentiellement identifiées dans les mélanomes acro-lentigineux. A l'opposé des GIST, il n'existe pas encore de thérapie ciblée avec une AMM mais des essais sont en cours avec des ITK.

Les mutations NRAS et KIT ne sont pas encore des mutations actionnables mais leur recherche est recommandée en essais cliniques dans le cadre des mélanomes BRAF sauvage.

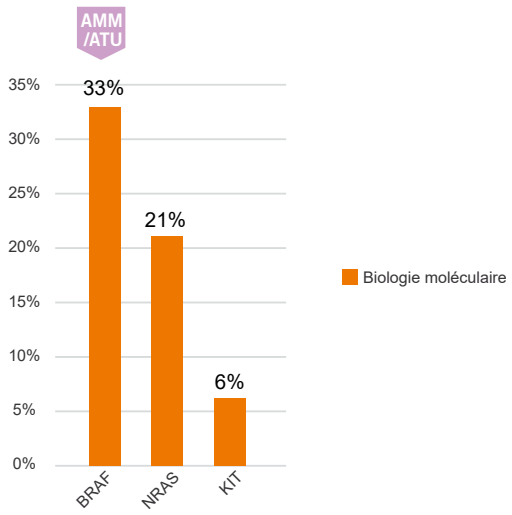
Des réarrangements géniques (ALK, ROS1, NTRK) ont été rapportés dans les mélanomes spitzoïdes. Leur identification est d'intérêt mineur compte tenu d'un pronostic favorable de ces tumeurs et d'un potentiel métastatique faible.

Le panel NGS pan-organe peut s'avérer utile en recherche clinique.

Remarque : nous ne proposons pas la recherche de mutations NF1, GNA11 et GNAQ

NB : le résultat de l'IHC PDL1 permet de proposer une immunothérapie, en particulier pour les cas BRAF sauvage. L'analyse TMB viendra compléter cette offre dans un futur proche.

Fréquence des anomalies moléculaires dans le mélanome et thérapie(s) ciblée(s) disponible(s) (AMM/ATU)



Pour le mélanome uvéal, la monosomie 3 est associée à un pronostic péjoratif et un potentiel métastatique.

FISH ciblée unitaire (mélanome uvéal)	statut du chromosome 3

DS86-INTFR- Décembre 2022

Tumeurs osseuses et des tissus mous

Plus de 50 % des sarcomes présentent des anomalies moléculaires. Il s'agit essentiellement de translocations chromosomiques (ex : réarrangements d'EWSR, SS18, FOXO1A …) ou d'amplifications géniques (ex : MDM2). Ce sont des marqueurs diagnostiques forts mais ils peuvent apporter également une valeur pronostique. Ils viennent donc compléter les critères morphologiques et immunohistochimiques établis par l'anatomopathologiste. Nous proposons au laboratoire une approche par technique FISH ciblée.

Cibles FISH unitaires - Sarcome	EWSR1 - MDM2 - DDIT3 (CHOP) - SS18 (SYT) - ALK - FOXO1A (FKHR) - ETV6 - NTRK3

Les réarrangements les plus fréquents dans les sarcomes sont :

Tumeurs	Anomalies moléculaires analysées par FISH	Réarrangements chromosomiques	Gènes de fusion
Synovialosarcome	Réarrangement de SS18 (SYT)	t(X;18)(p11;q11)	SS18(SYT)-SSX1 SS18(SYT)-SSX2 SS18(SYT)-SSX4
Rhabdomyosarcome alvéolaire	Réarrangement de FOXO1A (FKHR)	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) et variantes	PAX3-FOXO1A(FHKR) PAX7-FOXO1A(FHKR)
Liposarcome myxoïde	Réarrangement de DDIT3 (CHOP)	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	TLS(FUS)-DDIT3(CHOP) EWSR1-DDIT3(CHOP)
Liposarcome différencié / dédifférencié	Amplification de MDM2		
Sarcome d'Ewing	Réarrangement de EWSR1	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) et variantes	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG
Sarcome à cellules claires		t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q32;q12)	ATF1-EWSR1 EWSR1-CREB1
Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes		t(11;22)(p13;q12)	WT1-EWSR1
Chondrosarcome myxoïde extrasquelettique		t(9;22)(q22;q12)	EWSR1-TEC
Histiocytome fibreux angiomatoïde		t(2;22)(q34;q12) t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-CREB1 EWSR1-ATF1
Tumeur myofibroblastique inflammatoire	Réarrangement de ALK	Réarrangements en 2p23	
Fibrosarcome infantile	Réarrangement de ETV6 ou de NTRK3	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3

Remarque : pour les GIST, merci de consulter la Fiche Oncologie – Digestif (DS84).

DS86-INTFR- Décembre 2022

Tumeurs du système nerveux central : gliome et médulloblastome

Gliome

La classification OMS 2016 a apporté la notion de « diagnostic intégré » pour les gliomes en associant des données cliniques, histologiques et moléculaires. Des groupes diagnostiques homogènes en termes de pronostic et de valeur prédictive à un traitement ont ainsi pu être définis. 3 techniques sont utilisées pour établir ce diagnostic intégré :

- IHC : expression IDH (IDH1-R132H), ATRX, H3K27M
- FISH : codélétion 1p/19, amplification EGFR, perte 7p, gain 10q
- Biologie moléculaire : mutation IDH1-IDH2, mutation Histone H3, mutation du promoteur de TERT

Le statut IDH par IHC est l'élément fondateur de la classification OMS des gliomes : tumeurs IDH muté versus tumeurs IDH sauvage. Les mutations IDH1 représentent environ 95% des cas et parmi ces mutations IDH1, la mutation R132H représente plus de 90% des cas. Le séquençage d'IDH doit être réalisé en cas de négativité de l'IHC IDH1-R132H. Le statut IDH muté est associé à un pronostic favorable dans les gliomes de grade II, III et IV.

Cible FISH unitaire	statut 1p/19q – p16 - EGFR
Méthylation MGMT	

Cible FISH unitaire :

1p 19q

La codélétion 1p/19q correspond à la perte complète du 1p et du 19q par un mécanisme de translocation déséquilibrée t(1;19)(q10;p10).

Elle présente :

- **Un rôle diagnostique** (avec la présence d'une mutation IDH) : sa présence permet d'affirmer le diagnostic d'oligodendrogliome. Deux entités OMS sont décrites : « Oligodendrogliome IDH muté / 1p19q codélété » et « Oligodendrogliome anaplasique IDH muté / 1p19q codélété » mais son absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic d'oligodendrogliome (NOS).
- **Un rôle pronostique :** elle est associée à un facteur de bon pronostic dans les gliomes de grade II. A l'inverse, la perte isolée 1p est associée à un pronostic défavorable.
- **Un rôle thérapeutique :** les patients présentant un gliome de grade III peuvent bénéficier d'un traitement par PCV et radiothérapie. Elle est donc associée à une chimiosensibilité.

p16

La recherche de délétion p16 (homozygote ou hétérozygote) en 9p21 par technique FISH représente une aide diagnostique. Elle plaide en faveur d'un gliome de haut grade (grade III) versus un grade II.

EGFR

Dans le cadre d'une tumeur avec une histologie d'astrocytome, la recherche d'une amplification EGFR peut aider au diagnostic de l'entité OMS « Glioblastome – IDH non muté ». Le gain 7p ou la perte 10q peuvent également être observés dans ce cadre.

DS86-INTFR- Décembre 2022

Méthylation MGMT

Le statut méthylé ou non de MGMT ne présente pas un intérêt diagnostique selon l'OMS 2016. La protéine MGMT intervient dans le système de réparation de l'ADN. La méthylation de MGMT est un marqueur prédictif de réponse aux agents alkylants et un marqueur pronostique favorable indépendant dans les glioblastomes.

Remarque : en biologie moléculaire, nous ne proposons au laboratoire que la recherche de méthylation MGMT dans le cadre des gliomes.

Médulloblastome

Cible FISH unitaire	C-MYC et N-MYC

L'amplification de C-MYC ou de N-MYC est associée à un facteur pronostique péjoratif.

Tumeurs urologiques : vessie et prostate

Cancer de la vessie

Le cancer de la vessie est le septième cancer le plus fréquent en France et touche majoritairement les hommes. Il représente le second cancer urologique après celui de la prostate. Les traitements disponibles sont la chirurgie, la chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie.

Test moléculaire non invasif pour le suivi du cancer de la vessie
Test MSI

Test moléculaire non invasif pour le suivi du cancer de la vessie (Test Xpert Bladder Cancer Monitor-Cepheid).

Dans le cadre des tumeurs de la vessie, les formes « superficielles » ou TVNIM (Tumeur de Vessie dite N'Infiltrant pas le Muscle) représentent 80% des cas. La prise en charge de ces tumeurs TVNIM est différente de celle des tumeurs de vessie infiltrant le muscle. Les récidives (50% des cas) et la progression vers une TVIM (15% des cas) caractérisent ces tumeurs TVNIM. La surveillance des patients est donc indispensable. Cette surveillance est basée sur l'association entre cytoscopie et cytologie urinaire. La cytoscopie est un geste invasif et opérateur-dépendant avec un risque de traumatisme local et d'infection. La cytologie urinaire est cytologiste-dépendant et présente une sensibilité moyenne (20 à 40% pour le groupe bas-risque).

Le test moléculaire Xpert Bladder Cancer (Cepheid) est un test non invasif qui permet une surveillance des patients atteints d'un cancer de la vessie TVNIM pour prévenir une récidive tumorale. Le test mesure l'expression par RT-PCR de 5 ARNm cibles dans un échantillon d'urine à l'aide d'une cartouche close. Les 5 ARNm mesurés sont : ABL1, ANXA10, UPK1B, CRH et IGF2. Les gènes ANXA10, UPK1B, CRH et IGF2 sont des biomarqueurs moléculaires tumoraux. Le gène ABL1 est utilisé comme gène témoin. Le test donne un résultat POSITIF (probable présence d'une récidive tumorale) ou NEGATIF (probable absence d'une récidive tumorale) selon les résultats d'un algorithme d'analyse de discrimination linéaire qui utilise les résultats de cycle au seuil (Ct) des 5 ARNm cibles. Le test Xpert Bladder Cancer Monitor présente une sensibilité de 75%, une spécificité de 81%, une VPN de 94% et une VPP de 45%.

Test MSI

(*cf* Fiche Oncologie – Digestif – réf. DS84)

Les indications du test MSI dans les tumeurs de la vessie sont :

- La stratification THERANOSTIQUE par IMMUNOTHERAPIE (axe PD1/PDL1) dans les formes avancées ou métastatiques avec un test MSI+
- Le pré-criblage du syndrome de Lynch.

Cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est chez l'homme la première cause de cancer et la troisième cause de décès. Le traitement de première intention pour les cancers métastatiques est une hormonothérapie. En cas de résistance, une chimiothérapie peut être proposée. Les inhibiteurs de PARP semblent être une nouvelle alternative thérapeutique. L'immunothérapie est au stade d'essai.

Mutations BRCA1 et BRCA2 somatiques
Test MSI

Mutations BRCA1 et BRCA2 somatiques

(*cf* Fiche Oncologie – Gynécologie – réf. DS85)

Les mutations BRCA1 ou BRCA2 (plus fréquemment) sont rapportées dans environ 5% des cancers de la prostate. Les inhibiteurs de PARP vont représenter une nouvelle classe de thérapie ciblée pour les cancers de prostate métastatiques ne répondant plus à l'hormonothérapie.

NB : Comme pour le cancer du sein et de l'ovaire, la consultation d'oncogénétique est un élément capital pour la prise en charge individuelle et familiale. En France, différents parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation germinale ou somatique ont été proposés par l'INCa.

Test MSI

(*cf* Fiche Oncologie – Digestif – réf. DS84)

Les indications du test MSI dans le cancer de la prostate sont :

- La stratification THERANOSTIQUE par IMMUNOTHERAPIE (axe PD1/PDL1) dans les formes avancées ou métastatiques avec un test MSI+
- Le pré-criblage du syndrome de Lynch.

DS86-INTFR- Décembre 2022

Neuroblastome

Le neuroblastome représente la tumeur maligne solide extra-cérébrale la plus fréquente du jeune enfant. Elle se caractérise par une grande variabilité clinique (régression spontanée ou évolution fatale). Le traitement est adapté en fonction de l'âge de l'enfant, du stade de la tumeur, de la possibilité d'une chirurgie et du statut amplifié ou non de l'oncogène N-MYC.

Cibles FISH unitaires : N-MYC

L'amplification de N-MYC est associée à un facteur pronostique péjoratif.

Lymphome

Eurofins Biomnis propose une liste exhaustive d'analyses de cytogénétique (caryotype et FISH) et de biologie moléculaire une prise en charge optimale des patients atteints de lymphome.

Caryotype Hématologique (culture stimulée DSP30-IL2)	
FISH hématologique	LLC (TP53-ATM-13q-CEP12) - IGH-CCND1 - IGH-BCL2 - CMYC - BCL6 - IGHDC
Clonalité B	
Réarrangement IG-VH	
Mutation MYD88 / CXCR4	
Clonalité T	
Mutations TP53	
Mutation BRAF	

Retrouvez l'ensemble de nos tests sur notre bon de demande d'analyse « Hémopathies malignes » (Réf. B8) ainsi que sur nos supports d'information sur **www.eurofins-biomnis.com** > Rubrique Spécialités > Oncologie solide et hémopathies malignes.

DS86-INTFR- Décembre 2022

L'utilisation en routine de la technique NGS en cancérologie fait émerger des classifications moléculaires à visée diagnostique, pronostique ou théranostique.

Dans cette perspective, nous proposons au laboratoire :

1. Un panel NGS Pan-organe

Gene	NM_	EXONS	PAN ORGANE
AKT1	NM_005163.2	3	●
ALK	NM_004304.4	21, 22, 23, 25	●
BRAF	NM_004333.5	11, 15	●
CTNNB1	NM_001904	3	●
DDR2	NM_006182	5, 8, 12-15, 17	●
EGFR	NM_005228	12, 18-21	●
ERBB2	NM_004448.3	19-21	●
ERBB4	NM_005235	3, 4, 6-9, 15, 23	●
FBXW7	NM_033632,3	5, 8-11	●
FGFR1	NM_023110	3, 4	●
FGFR2	NM_000141	7, 9, 12	●
FGFR3	NM_000142	7, 9, 14, 16, 18	●
KIT	NM_000222	8, 9, 11, 13, 17	●
KRAS	NM_004985	2, 3, 4	●
MAP2K1	NM_002755	2	●
MET	NM_001127500	2, 14, 16, 19	●
NOTCH1	NM_017617	26	●
NRAS	NM_002524	2, 3, 4	●
PDGFRA	NM_006206	12, 14, 18	●
PIK3CA	NM_006218	2, 8, 10, 14, 21	●
PTEN	NM_000314.6	1, 3, 6-8	●
SMAD4	NM_005359	3, 5, 6, 8, 9-12	●
STK11	NM_000455	1, 4, 6, 8	●
TP53	NM_000546	2, 4-10	●

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

Les recommandations ESMO 2020 préconisent la réalisation du test TMB en 1ère intention dans les tumeurs suivantes : cancer du col, tumeurs neuroendocrines, tumeurs salivaires, cancer de la vulve et cancer de la thyroïde.

Ces 2 tests peuvent être utiles en RCP.

En conclusion, l'approche en biologie moléculaire et en FISH des tumeurs solides est en constante évolution. Ce document fait un état des lieux des connaissances en 2020.

NB : En marge des analyses FISH et moléculaires, Eurofins Biomnis propose également la réalisation d'autres paramètres de biologie spécialisée :

- Dosages radioimmunologiques tels que hCG molécule dimère (Alpha + Bêta) et hCG - chaîne bêta libre - sous unité (testicules) et Chromogranine A (neuroblastome),
- Marqueurs tumoraux tels que [-2]pro-PSA et calcul du phi, PSA total et PSA libre (prostate).

DS86-INTFR- Décembre 2022

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

Codes Analyse

- Panel NGS MELANOME : **MELA**
- FISH ONCOLOGIQUE : **MOHC4**
- Méthylation MGMT : **MGMT**
- Test Test moléculaire non invasif pour le suivi du cancer de la vessie : **URMOL**
- Test MSI : **MICSA**
- BRCA 1/2 somatiques : **BRCAS**
- Panel NGS PAN - Organe : **PAN**
- Test TMB : **TMB**

*Documents requis

- Bon de demande d'analyse "Biologie des tumeurs solides" (Réf. B9-INTFR)
- Compte-rendu anatomopathologique
- Etude des lymphomes : bon de demande d'analyse "Biologie des hémopathies malignes" (Réf. B8-INTFR)

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

Contact

Division Internationale

international@biomnis.eurofinseu.com

Tél. : +33 (0)4 72 80 23 85

DS86-INTFR- Décembre 2022

Références bibliographiques

WHO Classification of Skin tumours (4th ed) - IARC Lyon 2018

Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Michielin O et al. Ann Oncol. 2019 Dec 1;30(12):1884-1901. PMID: 31566661

WHO Classification of Soft Tissue and Bone Tumours (5th ed) – IARC Lyon 2019

WHO Classification of Central Nervous System Tumours - IARC Lyon 2016

WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ – IARC Lyon 2016

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues – IARC Lyon 2017

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

Pichler R et al. Increased accuracy of a novel mRNA-based urine test for bladder cancer surveillance. BJU Int. 2018 Jan;121(1):29-37

Cancel-Tassin G et al. Assessment of Xpert Bladder Cancer Monitor test performance for the detection of recurrence during non-muscle invasive bladder cancer follow-up. World J Urol. 2021 Sep;39(9):3329-3335)

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

Abréviations

ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
TMB	Tumor Mass Burden (charge mutationnelle tumorale)

DS86-INTFR- Décembre 2022