

Recherche des mutations de l'EGFR sur l'ADN circulant (ADNct) par Cobas® EGFR Mutation Test V2

Mutations de l'EGFR

Les mutations activatrices dans le gène codant pour l'EGFR se produisent principalement dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et entraînent une activation constitutive de l'activité kinase de la protéine EGFR. (Paz-Ares L. J Cell Mol Med. 2010). La prévalence de ces mutations dans des cas non sélectionnés de CPNPC est d'environ 10 % en Europe. Ces mutations se produisent plus souvent, mais pas exclusivement, chez les patientes non fumeuses/fumant peu, d'origine asiatique, présentant une histologie d'adénocarcinome (Mok TS, New England Journal of Medicine 2009). Les mutations les plus courantes de l'EGFR en cas de CPNPC comprennent des délétions dans l'exon 19 et la mutation de substitution L858R dans l'exon 21 ; ces mutations représentent environ 85 % des mutations observées de l'EGFR en cas de CPNPC. La recherche de ces mutations est un pré-requis indispensable pour la mise sous traitement des patients par inhibiteurs de tyrosine kinase.

Mutations de résistance

La plupart des patients atteints d'un cancer et traités par une thérapie ciblée progressent suite à l'apparition de différents mécanismes de résistance. Les mutations T790M et C797S sont des mutations de résistance aux inhibiteurs de l'EGFR de 1ère et 2ème génération (erlotinib, gefitinib, afatinib). (Jia Y, Nature 2016).

ADN libre tumoral circulant

L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est un ADN porteur des anomalies génotypiques des cellules tumorales relargué dans la circulation par les différents sites tumoraux selon plusieurs mécanismes. Il a été montré qu'il existe une corrélation élevée entre les mutations de la tumeur et celles retrouvées dans l'ADNtc (Lebovsky R. Mol Oncol 2015°. L'analyse de l'ADNtc s'est avérée utile dans de nombreuses études particulièrement dans le CPNPC (Oxnard R Clin Cancer Res 2015). Depuis novembre 2014, l'AMM de l'Iressa® indique que si l'ADN tumoral d'un patient n'est pas analysable, il est possible de faire la recherche de mutations de l'EGFR sur l'ADNtc. La recherche de mutations de résistance peut se faire sur l'ADNct.



LABOSUD
OCBIOLOGIE

DR LAMY
Biologiste médical



Tél. : 04 67 45 45 18

Fax : 04 99 23 15 79

imagenome@labosud-ocbiologie.fr

141 Avenue Paul BRINGUIER 34080 Montpellier

Révisé le
05/07/2016

Groupe
LABOSUD



Labosud OC Biologie | Gevaulab | Medilab
Labosud Provence Biologie | Bioaxiome

INDICATIONS :

Le test est destiné à être utilisé dans la sélection de patients atteints de CPNPC pour un traitement par inhibiteur de la tyrosine kinase de l'EGFR. Son efficacité clinique a été évaluée dans l'étude EURTAC avec un bénéfice clinique comparable aux techniques de référence. [Rosell R, Lancet Oncol 2012]

La mutation T790M (exon 20) est une des mutations de résistance qui doit être recherchée chez les patients déjà traités par inhibiteur de tyrosine kinase afin de leur proposer de nouvelles molécules de 3^{ème} génération (Osimertinib, Tagrisso®). [Ortiz-Cuarant, Clin Cancer Res 2016] : Selon l'AMM, « Lorsque l'utilisation de Tagrisso® est envisagée comme traitement d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, il est important que le statut mutationnel EGFR T790M soit déterminé. Un test validé

doit être réalisé en utilisant soit l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu soit l'ADN tumoral circulant (ADNtc) obtenu à partir d'un échantillon de plasma ». Deux grandes indications pour l'analyse de l'ADN tumoral circulant ont été identifiées (recommandation GFCO 2016):

AU DIAGNOSTIC

- en absence de tissus analysables
- en cas de résultat tissulaire ininterprétable
- en cas de besoin rapide de résultat

A LA PROGRESSION

- La recherche de mutation de résistance au moment de la rechute clinique est recommandée car le patient peut être éligible à un inhibiteur de l'EGFR de 3^e génération.

PRESCRIRE UN TEST :

Le cobas® EGFR Mutation Test v2 est un test de PCR en temps réel pour la détection qualitative et l'identification de mutations dans les exons 18, 19, 20 et 21 du gène de l'EGFR dans l'ADN issu du plasma des patients atteints du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)

Prélever le sang veineux sur tube spécial stabilisateur Roche : Cell Free DNA Collection Tube (bouchon blanc) selon les recommandations prescrites. Le tube est stable à 18-25°C. Il n'a pas de précautions diététiques particulière à prévoir pour le patient.

Associer la fiche de demande (cocher recherche de mutation de l'EGFR, prélèvement : autre) dûment remplie avec les données cliniques (Indiquer les traitements en cours et/ou la date de fin des derniers traitements) et envoyer à imagenome.

RÉSULTATS :

La présence de mutation précise le type et la localisation de cette mutation sur les exons de l'EGFR :

Présence de mutation :

Ex19Del
S768I
L858R
T790M
L861Q
G719X
Ex20Ins
[Plusieurs mutations possibles]

-Un résultat « absence de mutation détectée » n'exclut pas la présence d'une mutation dans les régions EGFR ciblées car les résultats dépendent de la concentration de séquences mutantes, de l'intégrité des échantillons, de l'absence d'inhibiteur et d'une quantité suffisante d'ADN détectée.

-Le test cobas® EGFR peut détecter les mutations dans les exons 18, 19, 20 et 21 de l'EGFR avec ≤ 100 copies d'ADN mutant par mL de plasma avec une concentration standard de 25 μ L de stock d'ADN par puits

En cas de problème sur l'échantillon (défaut ou dégradation de l'ADNtc), le résultat sera indiqué ininterprétable.