

# Fiche info

## Les principales mutations du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Les récents progrès dans le traitement des cancers du poumon sont liés à l'arrivée des « thérapies ciblées ». Celles-ci agissent par un mécanisme ciblé sur des anomalies biologiques présentes dans des sous-groupes de cancers. Aujourd'hui, il est possible d'identifier une anomalie biologique ou mutation dans environ 40 % des cancers bronchiques non à petites cellules, permettant d'envisager un traitement « à la carte » pour ces patients.

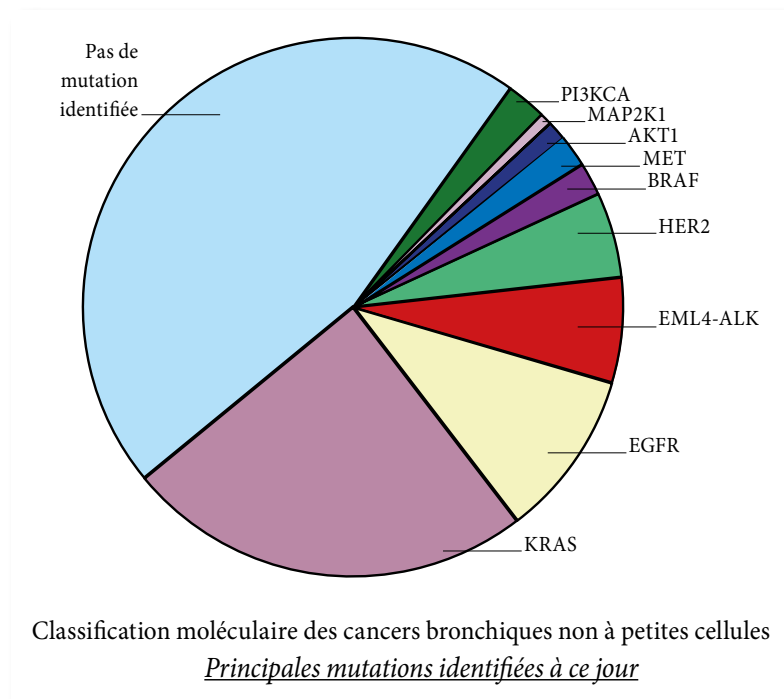
### Une classification des cancers bronchiques d'abord histologique

La classification histologique des cancers bronchiques repose sur la différence d'aspect des cellules cancéreuses au microscope. Celle-ci aboutit à la classification en « cancer à petites cellules » et « cancer non à petites cellules ». Les cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) sont les plus fréquents et représentent environ 80 % des cancers bronchiques. Ils regroupent les cancers épidermoïdes (environ 40 %), les adénocarcinomes (environ 30 %) et les carcinomes à grandes cellules.

### Vers une classification moléculaire

Au cours de ces dernières années, la découverte de mutations dans les tumeurs pulmonaires de patients a permis l'établissement d'une nouvelle classification dite moléculaire des cancers bronchiques.

Les principales mutations découvertes à ce jour concernent des récepteurs membranaires présents à la surface des cellules, comme des mutations de l'EGFR (10 %), des mutations de KRAS (24 %), un remaniement ALK (< 5 %), une amplification de MET (< 5 %),



une mutation de HER2 (< 5 %) ou des mutations de BRAF (< 5 %). Pour certaines de ces mutations, des thérapies ciblées sont disponibles.

### Comment rechercher les mutations ?

La pratique de la recherche des mutations du CBNPC fait intervenir des techniques de biologie moléculaire. Elle est réalisée à partir d'échantillons tumoraux prélevés lors d'une biopsie ou de la chirurgie si celle-ci a eu lieu. L'analyse se fait par séquençage du gène cible qui permet de déterminer la présence ou l'absence d'une mutation recherchée.



## ■ Les plateformes de génétique moléculaire

La recherche des mutations est réalisée au sein de 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers réparties sur toute la France et soutenues par l'Institut National du Cancer (INCa).

Ces plateformes ont pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de leur région, quel que soit l'établissement de prise en charge (hôpital, centre de lutte contre le cancer ou clinique privée). L'échantillon à analyser est envoyé à la plateforme par le laboratoire d'anatomopathologie de l'établissement.

## ■ Les principales mutations connues du CBNPC

### • Mutations de l'EGFR

Les mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR pour "*epidermal growth factor receptor*") ont été décrites dès l'année 2004. Elles favorisent la croissance anarchique des cellules tumorales. En France, on les retrouve chez 10 % des patients.

Plusieurs thérapies ciblées sont aujourd'hui disponibles pour les patients porteurs d'une mutation de l'EGFR.

### • Mutations de KRAS

Des mutations du gène *KRAS* sont assez fréquentes puisqu'on les retrouve dans plus de 20 % des cancers bronchiques. Elles sont le plus souvent associées au tabagisme. Leur présence peut être prédictive de la non efficacité de certains traitements. Plusieurs molécules de la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase ou des inhibiteurs de mTOR sont en cours d'évaluation clinique pour les tumeurs avec gène *KRAS* muté.

### • Translocation d'ALK-EML4

La protéine ALK est un récepteur à activité tyrosine kinase qui n'est normalement pas exprimé dans le poumon. C'est en 2007 qu'une équipe japonaise a identifié pour la première fois une fusion des gènes ALK avec EML4.

Cette anomalie est due à une translocation au niveau d'un chromosome.

La protéine ALK-EML4 qui en résulte possède des propriétés d'activation de la prolifération cellulaire. On retrouve une translocation ALK-EML4 dans 3 à 7 % des CBNPC, plus fréquemment chez les patients ayant un adénocarcinome et chez les patients non ou peu fumeurs.

Les tumeurs qui présentent cette anomalie sont sensibles aux inhibiteurs d'ALK.

### • Amplification de MET

Le récepteur MET est surexprimé dans un grand nombre de tumeurs solides. L'amplification du gène est également impliqué dans la résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR chez les patients dont l'EGFR est muté.

### • Mutation de HER2

La surexpression du récepteur HER2 est connue depuis longtemps dans le cancer du sein où elle apparaît dans environ 20 % des cas. Dans cette pathologie, des traitements ciblés par anticorps anti-HER2 ou inhibiteurs de tyrosine kinase ont fait la preuve de leur efficacité. Dans le cancer bronchique non à petites cellules, on retrouve la présence d'une mutation HER2 dans 2 % des cas.

### • Mutations de BRAF

Les mutations de BRAF ont premièrement été identifiées avec une fréquence élevée dans le mélanome, un cancer de la peau. Plusieurs molécules anti-BRAF ont été développées, et sont aujourd'hui disponibles dans l'indication du mélanome BRAF muté. Des essais sont en cours pour évaluer l'intérêt des inhibiteurs de BRAF dans le cancer bronchique non à petites cellules avec mutation BRAF.

D'autres altérations sont en cours d'identification et de description et pourraient à leur tour représenter des cibles thérapeutiques potentielles. La meilleure compréhension de la biologie des cancers bronchiques non à petites cellules permet de mettre en place une classification moléculaire en fonction de la présence ou non d'anomalies clés favorisant le développement du cancer. Le blocage de ces anomalies apporte un bénéfice clinique majeur et ouvre la voie à un traitement personnalisé des patients.

