



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Place du NGS (Next Generation Sequencing) et de l'ADN tumoral circulant dans le testing moléculaire des cancers bronchiques



Lung cancer molecular testing, what role for Next Generation Sequencing and circulating tumor DNA

Nicolas Pécuchet^{a,b}, Antoine Legras^{a,c},
Pierre Laurent-Puig^{a,d}, Hélène Blons^{a,d,*}

^a Inserm UMR-S1147, université Paris Sorbonne Cité, 75006 Paris, France

^b Oncologie médicale, hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

^c Chirurgie thoracique, hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

^d Unité de pharmacogénétique et oncologie moléculaire, service de biochimie, hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75015 Paris, France

Accepté pour publication le 12 novembre 2015

Disponible sur Internet le 20 janvier 2016

MOTS CLÉS

Séquençage haut débit ;
Cancer du poumon ;
ADN tumoral circulant ;
Addiction oncogénique ;
Thérapie ciblée ;
Exome

Résumé Le diagnostic moléculaire joue aujourd'hui un rôle clé dans la prise en charge des patients atteints de cancers au stade métastatique. Il est probable que le développement des méthodes de séquençage haut débit permette d'aller plus loin dans la classification, la définition du pronostic, le suivi et l'identification de cibles thérapeutiques. Un concept universel au développement des tumeurs est l'acquisition par les cellules d'altérations génétiques variées qui vont de grands réarrangements chromosomiques aux mutations ponctuelles de gènes impliqués dans l'homéostasie cellulaire. Cette accumulation d'altérations évolue parallèlement au phénotype tumoral au cours du processus de cancérogenèse et de la succession des événements qui conduisent à la formation des métastases. Les anomalies moléculaires témoignent d'une instabilité génétique qui caractérise les cellules cancéreuses, elles ont pour conséquences l'activation d'oncogènes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs et la défaillance des systèmes de réparation de l'ADN et des mécanismes de surveillance cellulaire « cell checkpoint ». Les avancées récentes liées au séquençage complet des génomes tumoraux montrent pour certaines localisations tumorales un nombre très important d'altérations génétiques avec par exemple une moyenne de 8,9 mutations par mégabase pour les cancers pulmonaires (Network TCGAR, 2014). La taille du génome humain étant d'environ 3400 mégabases cela signifie qu'il existe plus de 10 000 altérations par génome dont seulement certaines sont causales.

* Auteur correspondant. UMR-S1147, université Descartes/université Paris Sorbonne Cité, centre universitaire des Saints-Pères, 45, rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France.

Adresse e-mail : helene.blons@parisdescartes.fr (H. Blons).

On définit des mutations *driver*, qui sont directement liées à l'activation d'une voie de signalisation dont la cellule dépend pour sa survie, et des mutations « passagères », qui sont soit des modulateurs non essentiels du processus tumoral, soit des conséquences de l'instabilité génétique des cellules cancéreuses, sans impact fonctionnel. L'identification d'altérations génétiques *driver* récurrentes dans les adénocarcinomes bronchiques a permis le développement de thérapies ciblées efficaces qui visent à rétablir le fonctionnement normal de la voie de signalisation en bloquant un oncogène. La mise en évidence du lien entre l'existence d'une mutation activatrice du récepteur à l'EGF (*EGFR*) et la réponse aux inhibiteurs du site tyrosine kinase (ITK) de l'EGFR est l'exemple princeps qui démontre l'impact du génotype tumoral sur le phénotype et conduit à la restriction de l'utilisation de certains médicaments à un groupe de patients dont les tumeurs sont génétiquement identifiées. L'approche biomarqueurs/thérapies ciblées devient un paradigme dans la prise en charge des patients atteints de cancer avancé et l'identification d'altérations génétiques *driver* est souvent devenu un pré-requis au développement de nouveaux médicaments. La caractérisation des translocations impliquant la kinase ALK, cible du crizotinib, est le deuxième exemple majeur dans le cancer bronchique. Le nombre de cibles augmente, les essais multi-tumeurs et/ou multi-médicaments de type essai « Basket » ou essai « Umbrella » se développent et les stratégies de typage moléculaire vont devoir évoluer sur nos plateformes pour répondre à la demande des cliniciens et des patients. En effet, le séquençage à haut débit est désormais une technologie largement médiatisée et potentiellement accessible. Des typages moléculaires très larges tel le séquençage de l'exome complet sont proposés aujourd'hui par des sociétés privées mais l'interprétation de ces analyses et l'impact qu'elles auront sur la prise en charge des patients atteints de cancer restent à ce jour à valider. Quels typages ? À partir de quels types de prélèvements ? Dans quel but ? Que peut-on en attendre ? Nous essayons de répondre à ces questions à l'heure où la validation technologique des typages moléculaires étendus est en cours de mise en place au sein des plateformes labellisées par l'INCa et où les réunions de concertation pluridisciplinaire « moléculaire » s'organisent dans nos structures.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

High throughput sequencing;
Lung cancer;
Circulating tumor DNA;
Oncogenic driver;
Targeted therapy;
Exome

Summary Molecular screening has become a standard of care for patients with advanced cancers and impacts on how to treat a patient. Advances in genomic technologies with the development of high throughput sequencing methods will certainly improve the possibilities to access a more accurate molecular diagnosis and to go beyond the identification of validated targets as a large number of genes can be screened for actionable changes. Moreover, accurate high throughput testing may help tumor classification in terms of prognosis and drug sensitivity. Finally, it will be possible to assess tumor heterogeneity and changes in molecular profiles during follow-up using ultra-deep sequencing technologies and circulating tumor DNA characterization. The accumulation of somatic ADN alterations is considered as the main contributing factor in carcinogenesis. The alterations can occur at different levels: mutation, copy number variations or gene translocations resulting in altered expression of the corresponding genes or impaired protein functions. Genes involved are mainly tumor suppressors, oncogenes or ADN repair genes whose modifications in tumors will impinge cell fate and proliferation from tumor initiation to metastasis. The entire genome of various tumor types, have now been sequenced. In lung cancer, the average number of mutations is very high with more than 8.9 mutations/Mb (Network TCGAR, 2014) that is to say more than 10,000 mutations/genome. These alterations need to be classified, indeed, some are true drivers that directly impact proliferation and some are passenger mutations linked to genetic instability. The development of targeted therapies relies on the identification of oncogenic drivers. The identification of genotype–phenotype associations as in the case of EGFR-TKI (Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor) and EGFR mutations in lung cancer led to the restriction of drugs to patients for which tumor genotype predicts efficacy. Tumor-molecular directed therapy based on validated targets (EGFR, ALK) is in the clinics, rapidly, with the developments of multi-targets or multi-drug assays there will be a need for tumor-molecular-profile directed therapy. Today, there are practical challenges to a successful implementation of NGS technologies for clinical applications. Broadly, some are linked to the tumor (heterogeneity), to the tissue (availability, storage, fixative), to the design of specific assays or set of genes, to the interpretation of non-driver mutations and to a possible access to drugs once a target is identified. Technical challenges are solved, NGS (at least targeted-NGS) platforms have been validated by INCa labeled laboratories, in this context, we will address different questions: How, for whom, what kind of profiling and what can we expect?

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4127941>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4127941>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)