

JANVIER 2023
ACTUALISATION 2024

RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENTIELS

/ Synthèse

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES

/ Indications des tests moléculaires
en vue de la prescription de traitements
de précision

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES
INDICATIONS DES TESTS MOLÉCULAIRES EN VUE DE LA PRESCRIPTION
DE TRAITEMENTS DE PRÉCISION

L'Institut national du cancer (INCa) est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique en cancérologie chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis aux commissions des expertises de l'Institut national du cancer du 05/12/2022 et du 11/02/2025 (mise à jour).

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décisions du Président de l'Institut N° 2025-05 en date du 19/03/2025 et publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut¹.

¹ <https://www.cancer.fr/registre-des-actes-administratifs>

Coordination Institut national du cancer

Aurélié KROL, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Sophie LE RICOUSSE, PhD, Département Biologie, Transfert et Innovations, Pôle Recherche et Innovation

Ce document doit être cité comme suit : © Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules / Indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision / Synthèse, collection « Recommandations et référentiels », Institut national du cancer, actualisation 2024 du document de janvier 2023.

Ce document est publié par l'Institut national du cancer qui en détient les droits. Les informations figurant dans ce document peuvent être réutilisées dès lors que 1) leur réutilisation entre dans le champ d'application de la loi N° 78-753 du 17 juillet 1978, 2) ces informations ne sont pas altérées et leur sens dénaturé et 3) leur source et la date de leur dernière mise à jour sont mentionnées.

Ce document est téléchargeable sur **cancer.fr**

NOTE AUX LECTEURS

Ce document présente **la synthèse des conclusions du groupe d'experts** sur la stratégie de tests à mettre en place chez les patients atteints de CBNPC pour une stratégie de soin optimale à tous les stades de la maladie (considérant les données disponibles au jour de la rédaction du document). **Les explications des conclusions peuvent être trouvées dans le document complet (référentiel de bonnes pratiques)**². Les documents s'adressent à tous les prescripteurs de tests moléculaires pour guider le choix des tests à réaliser pour leurs patients (ex. : oncologue, pneumologue ou autre clinicien) et aux praticiens qui réalisent ces tests (anatomopathologistes et biologistes).

Attention, le but de ce document est de **recommander les tests à réaliser et non pas les traitements à administrer**. Des traitements sont évoqués pour expliquer l'intérêt des tests, mais la liste des choix thérapeutiques pour les patients n'est pas exhaustive. De plus, les accès aux molécules évoluent très rapidement et nécessitent un suivi en temps réel par le praticien concerné.

Ce document **ne contient pas non plus de recommandations sur la façon de réaliser les tests**, mais uniquement les techniques à utiliser quand il en existe plusieurs pour un même biomarqueur. Les tests doivent être réalisés selon les bonnes pratiques d'anatomopathologie et de biologie moléculaire.

Toutes ces recommandations sont à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et/ou en staff moléculaire, suivant l'organisation locale, en fonction notamment de l'accès possible à des essais cliniques. La réalisation de tests pour permettre d'inclure les patients dans des essais cliniques est recommandée.

Sauf mention contraire, ces recommandations de tests sont à considérer pour les **patients atteints de CBNPC, en dehors des carcinomes épidermoïdes du patient fumeur**.

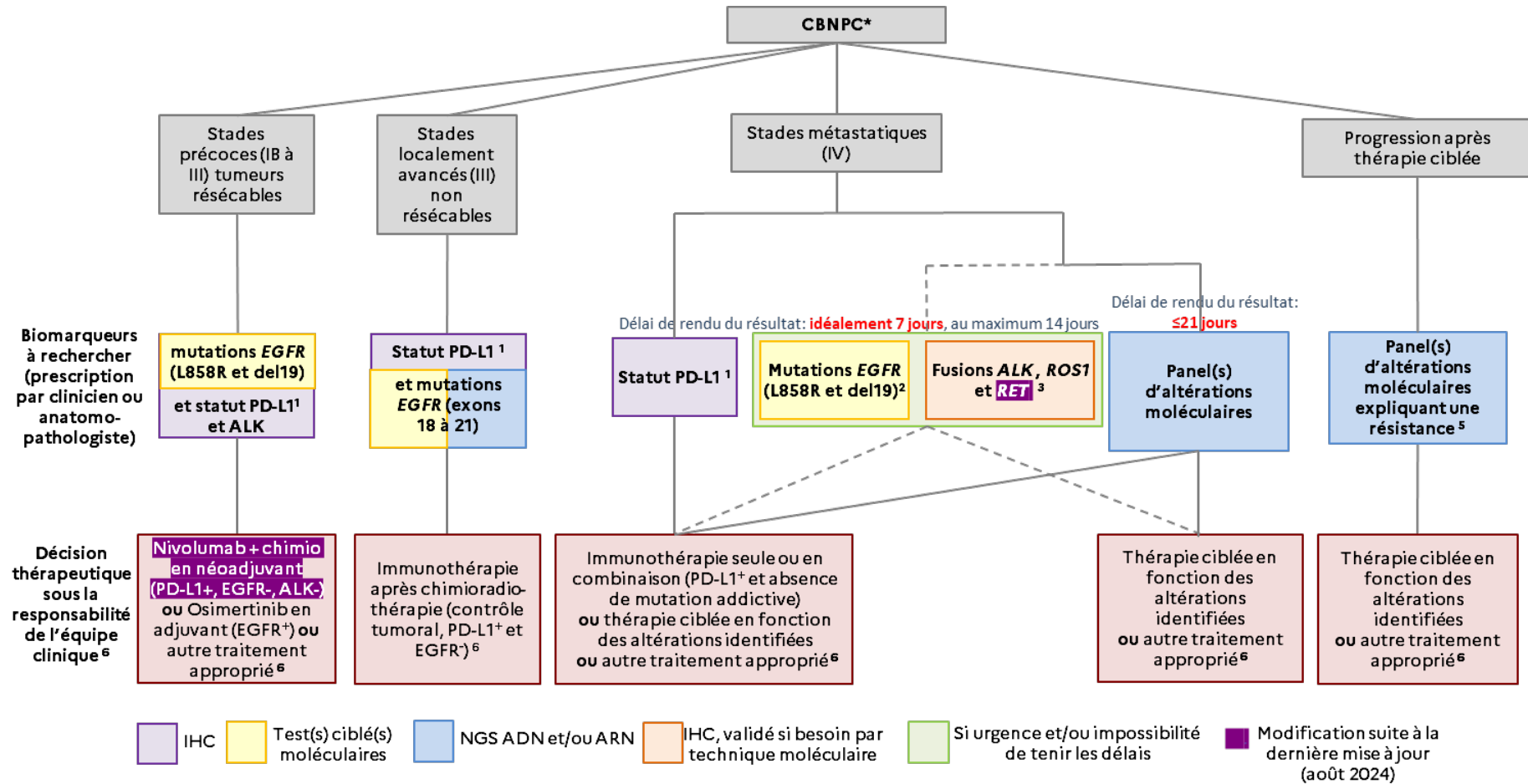
Afin de prendre en considération les évolutions rapides du domaine, le document a été actualisé en 2024. Dans les conclusions, les modifications apportées par rapport à la version d'origine sont surlignées en turquoise (août 2024).

² Disponible au téléchargement sur cancer.fr

ABRÉVIATIONS

AAC : autorisation d'accès compassionnel
AAP : autorisation d'accès précoce
ADNtc : ADN tumoral circulant
ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase (tyrosine kinase)
AMM : Autorisation de mise sur le marché
BRAF : B-Raf Proto-Oncogene (sérine/thréonine kinase)
BRCA1/2 : BRCA1/2 DNA repair associated
CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
FISH : hybridation fluorescente *in situ*
HER2/ERBB2 : Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2
IHC : Immunohistochimie
KRAS : KRAS Proto-Oncogene, GTPase
MET : MET Proto-Oncogene, Receptor Tyrosine Kinase
NGS : séquençage de nouvelle génération
NTRK : Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase
PD-L1 : Programmed Death Ligand 1
RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire
RET : Ret Proto-Oncogene
RNAseq : NGS sur de l'ARN
ROS1 : Proto-Oncogene 1, Receptor Tyrosine Kinase

ARBRE DÉCISIONNEL : BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC



* - sauf mention contraire, recherches d'anomalies pour tous les CBNPC exceptés les épidermoïdes du fumeur

1 - Le statut PD-L1 est à évaluer par IHC, dans tous les CBNPC, dont les épidermoïdes du fumeur comme du non fumeur

2 - L'identification des principales mutations oncogéniques (L858R, et les délétions de l'exon 19) doit pouvoir être réalisée dans un circuit rapide. Le délai idéal recommandé à partir du diagnostic est de 7 jours avec un maximum de 14 jours. Cette recherche peut être réalisée par un test ciblé en cas d'urgence ou d'impossibilité de tenir les délais, sinon ce biomarqueur doit être recherché par NGS. En cas de mutation addictive de l'EGFR, il n'est pas utile de rechercher d'autres altérations addictives, car les anomalies addictives sont quasiment mutuellement exclusives.

3 - Les fusions d'ALK et ROS1 peuvent être recherchées en première intention par IHC ou RNAseq. L'IHC ALK avec une intensité de marquage 1+ ou 2+ doit être confirmée par technique moléculaire (RNAseq, FISH ou autre). L'IHC ROS1 positive, quelle que soit l'intensité du marquage (1+, 2+ ou 3+) doit être confirmée par technique moléculaire. Les fusions de RET doivent être recherchées par RNAseq, RT-PCR ou FISH, l'IHC n'étant pas cliniquement validée.

4 - Tests à réaliser par NGS ADN et/ou ARN. Le(s) panel(s) doi(ven)t permettre la recherche, au minimum, des mutations d'EGFR, BRAF, KRAS, HER2, MET et des fusions d'ALK, ROS1, NTRK et RET. Certains biomarqueurs émergents comme la fusion de NRG1, l'amplification de MET ou de ERBB2 (HER2), permettant l'inclusion dans des essais cliniques peuvent être ajoutés dans le(s) panel(s). Si le tissu tumoral est non contributif, une analyse de l'ADNtc peut être réalisée.

5 - Il est recommandé de rechercher ces altérations sur une biopsie d'une lésion en progression. Dans les cas où une biopsie n'est pas possible, la recherche peut être réalisée sur biopsie liquide qui ne permet cependant pas de détecter un éventuel changement d'histologie.

6 - Selon les indications des AMM et accès précoces des différentes molécules et les essais cliniques ouverts.

5 | RÉFÉRENTIEL DE BONNES PRATIQUES – SYNTHÈSE

Patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules : indications des tests moléculaires en vue de la prescription de traitements de précision

BIOMARQUEURS NÉCESSAIRES AU TRAITEMENT DES PATIENTS ATTEINTS DE CBNPC SELON LES AMM, AAP ET AAC

A. Au stade précoce (stades IB à III), tumeurs résécables

1. Pour un traitement néoadjuvant

Il faut rechercher les biomarqueurs PD-L1, ALK et EGFR dès la biopsie préopératoire.

2. Pour un traitement adjuvant

Pour les patients de stade IB à III avec une tumeur complètement réséquée, une recherche des mutations activatrices fréquentes d'EGFR est indispensable (L858R et délétions de l'exon 19). Une recherche des statuts PD-L1 et ALK pourrait être indispensable dans le futur. Les résultats de ces analyses doivent être disponibles avant la fin de la chimiothérapie adjuvante ou 4 à 8 semaines après la chirurgie s'il n'y a pas de chimiothérapie adjuvante.

B. Au stade localement avancé, tumeurs non résécables (stade III)

Au stade localement avancé non résécable de CBNPC, il est indispensable d'évaluer le niveau d'expression de PD-L1 (cancers épidermoïdes et non épidermoïdes) au sein de la tumeur et il est recommandé de rechercher les mutations d'EGFR (exons 18 à 21).

Les résultats de ces analyses doivent être disponibles avant la fin de la chimiothérapie adjuvante.

C. Au stade métastatique (stade IV)

Au stade métastatique, avant la première ligne de traitement, il est indispensable de rechercher le statut PD-L1 (y compris pour les CBNPC épidermoïdes), les mutations d'EGFR et les fusions d'ALK, ROS1 et RET.

Délais et gestion du tissu tumoral :

- le délai de rendu des résultats idéal recommandé est de 7 jours à partir du diagnostic anatomopathologique, avec un maximum de 14 jours ;
- en cas d'urgence, l'identification des principales mutations addictives (mutation L858R et délétions de l'exon 19) doit pouvoir être réalisée dans un circuit très rapide ;
- en cas de CBNPC non épidermoïde, l'organisation du circuit local entre les cliniciens et les services d'anatomopathologie doit permettre la prescription réflexe de ces biomarqueurs, dès le diagnostic ;
- une gestion économe du tissu tumoral doit être privilégiée, afin de pouvoir faire tous les examens immunohistochimiques et de biologie moléculaire requis.

Techniques à utiliser :

- la recherche du statut PD-L1 (TPS) doit être faite par IHC ;
- il est recommandé, si l'organisation locale permet un résultat dans les délais, de rechercher directement les altérations d'*EGFR*, *ALK*, *ROS1* et *RET* par NGS. Toutefois, une stratégie rapide doit être accessible en cas d'urgence ;
- la recherche des mutations d'*EGFR* doit être faite de préférence par NGS, mais en cas d'urgence et s'il est impossible de respecter les délais impartis, un test ciblé rapide peut être réalisé. En cas de résultat négatif, il devra être complété par un NGS pour identifier toutes les mutations d'*EGFR* ;
- la recherche des fusions d'*ALK* peut se faire par IHC, FISH ou RNAseq. L'IHC ALK avec une intensité de marquage 1+ ou 2+ doit être confirmée par technique moléculaire (RNAseq, FISH ou autre) ;
- la recherche des fusions de *ROS1* peut se faire par IHC en première intention, mais un résultat positif doit être confirmé par FISH ou RNAseq ;
- la recherche des fusions de *RET* doit être faite par technique moléculaire (*RT-PCR*, RNAseq ou *FISH*).

Si un panel NGS n'a pas été réalisé en première intention et en prévision du traitement de deuxième ligne, il est indispensable de compléter le test rapide par une analyse multiplexée de type NGS recherchant les mutations et les fusions.

Les panels NGS doivent permettre de rechercher, au minimum :

- les mutations dans les gènes suivants :
 - *EGFR* : recherche des altérations dans les exons 18 à 21 (dont les insertions de l'exon 20),
 - *KRAS* : recherche de mutations dans l'exon 2 (en particulier la mutation G12C),
 - *BRAF* : recherche d'une mutation V600 de *BRAF*,
 - *HER2/ERBB2* : recherche de mutations dans l'exon 20,
 - *MET* : recherche d'altérations entraînant un saut de l'exon 14,
- les fusions impliquant les gènes suivants : *ALK*, *ROS1*, *RET*, *NTRK1/2/3* ;
- L'amplification de *MET*.

Le délai de rendu du résultat de ces tests multiplexés ne doit pas excéder 3 semaines calendaires. La recherche peut être faite en un ou deux panels de façon parallèle ou séquentielle.

En cas de progression :

- après une thérapie ciblée :
En cas de progression de la maladie, il est recommandé de rechercher les mécanismes de résistance moléculaire (NGS ADN et/ou ARN).

Ces tests doivent être réalisés sur un prélèvement de lésion en progression. Dans les cas où une biopsie est impossible, la recherche peut être réalisée sur biopsie liquide.

La recherche d'autres altérations moléculaires émergentes par larges panels de gènes ou séquençage dans le cadre du plan France Médecine Génomique peut être discutée en RCP et/ou staff moléculaire, suivant l'organisation locale/nationale.

- à partir de la deuxième ligne de traitement :

Pour les CBNPC non épidermoïdes avancés/métastatiques en l'absence de mutation *EGFR*, il faut rechercher la surexpression de c-MET par IHC et l'amplification de *MET* si cela n'a pas été fait auparavant.

PATIENTS ATTEINTS D'UN CANCER BRONCHIQUE NON À PETITES CELLULES
INDICATIONS DES TESTS MOLÉCULAIRES EN VUE DE LA PRESCRIPTION
DE TRAITEMENTS DE PRÉCISION

Édité par l'Institut national du cancer
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
ISBN: 978-2-38559-128-1
ISBN net: 978-2-38559-129-8

DÉPÔT LÉGAL MARS 2025

Pour plus d'informations
cancer.fr

**Institut national du cancer
52, avenue André Morizet
92100 Boulogne-Billancourt
France**

**Tél.: +33 (1) 4110 5000
diffusion@institutcancer.fr**