



Recherche des mutations de *KRAS* dans les cancers colorectaux

J.-P. Rey, P. Hutter, C. Girardet, Institut Central des Hôpitaux Valaisans, S. Anchisi, Département d'Oncologie CHCVs, Sion

Avec 146 nouveaux cas diagnostiqués par an en moyenne en Valais, le cancer colorectal est l'un des cancers les plus courants. Dans la dernière décennie, la survie des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique a pratiquement doublé [1]. Cette amélioration significative est principalement due au développement de nouvelles combinaisons obtenues à partir des chimiothérapies standards, 5-fluorouracil, irinotecan et oxaliplatine et également à l'utilisation de nouveaux agents thérapeutiques tels que les anticorps monoclonaux anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) et anti-VEGF (vascular endothelial growth factor). Le récepteur de type tyrosine kinase EGFR est l'une des cibles les plus prometteuses contre le cancer colorectal. Les anticorps monoclonaux anti-EGFR, tels que cetuximab (Erbix[®], MERCK-SERONO[™]) et panitumumab (Vectibix[®], AMGEN[™]), sont actuellement les molécules commercialisées les plus importantes pour l'inhibition de l'EGFR [2,3]. Ces nouvelles thérapies ciblées sont à l'origine d'une véritable avancée dans le traitement du cancer colorectal mais étant donné leur coût très élevé et l'hétérogénéité de la réponse au traitement, il est important d'identifier les patients qui sont le plus susceptibles d'en bénéficier.

Rôle du gène *KRAS*

Le gène *KRAS* situé sur le bras court du chromosome 12 (12p11.22) est un oncogène orthologue (similaire) du gène transformant isolé à partir du *Kirsten Rat Sarcoma virus*. Il code pour une protéine de 21KD localisée sur la face interne de la membrane plasmique et possède une activité de GTPase. Cette protéine est une composante essentielle de la cascade de transduction du signal en aval du récepteur membranaire EGFR (Figure 1).

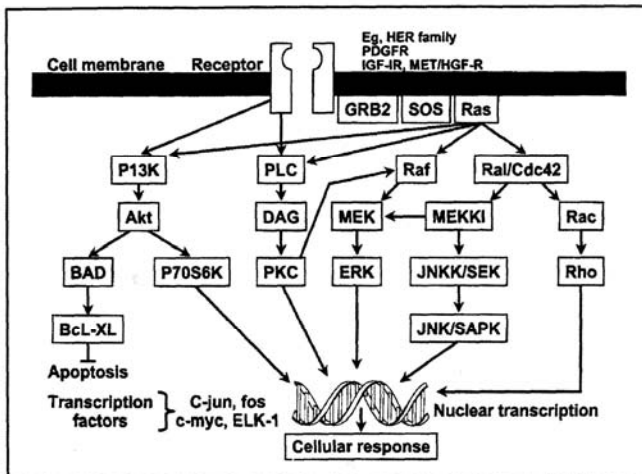


Figure 1: Représentation schématique des voies d'activation contrôlées par EGFR et *KRAS*

KRAS est l'un des premiers oncogènes découverts. Des mutations de ce gène ont été détectées dans un grand nombre de cancers humains dont notamment des cancers du poumon, du colon, du pancréas et de la thyroïde [4]. *KRAS* acquiert des mutations activatrices dans environ 30% des cancers colorectaux. Ces mutations somatiques entraînent une activation constitutive de la voie EGFR (indépendante de la fixation du ligand à son récepteur), en aval du récepteur et donc non modulable par les agents anti-EGFR. Les mutations les plus fréquentes sont détectées dans les codons 12 (~82% des mutations *KRAS*) et 13 (~17%) de l'exon 2 du gène *KRAS*. Des mutations dans les codons 61 et 146 ont également été rapportées mais elles ne représentent qu'une

proportion mineure (1-4%) des mutations *KRAS* et leur relevance clinique dans le cancer du colon reste peu claire [3].

Thérapie ciblée et gène *KRAS*

De nombreuses études récentes ont montré que la présence d'une mutation du gène *KRAS* était associée à une absence de bénéfice clinique aux traitements anti-EGFR [2]. La présence ou l'absence de mutation du gène *KRAS* est donc devenu un critère important pour le choix d'une thérapie adéquate et il est maintenant établi que seuls les patients ayant une tumeur avec un gène *KRAS* de type non-muté peuvent bénéficier d'un traitement anti-EGFR. Dans ce cas, les taux de réponse objective atteignent 60% en 1^{ère} ligne si l'anticorps anti-EGFR est associé avec 5FU irinotecan ou 5FU oxaliplatine et la survie sans progression est significativement meilleure.

Détection des mutations *KRAS*

Les mutations *KRAS* apparaissent très précocement dans la carcinogénèse colorectale et restent identiques au cours de la progression tumorale [4] : il est donc possible de les rechercher tant au niveau de la tumeur primitive qu'au niveau des métastases.

La fixation des tissus au formol, habituellement utilisée en pathologie, permet une bonne conservation de l'ADN. Dans un premier temps, c'est le pathologue qui sélectionne le tissu tumoral le plus adéquat pour l'analyse moléculaire. Un tissu contenant plus de 70% de cellules tumorales est requis pour la détection des mutations *KRAS* [5]. Après l'extraction de l'ADN de la tumeur, la région cible de l'exon 2 du gène *KRAS* est amplifiée par PCR puis séquencée. Seules les mutations au niveau des codons 12 et 13 sont prises en compte pour déterminer le statut (muté ou non-muté) du gène *KRAS*. La limite de détection d'un allèle muté par séquençage se situe à 25%-30%, c'est pourquoi il est important de choisir les zones de la tumeur les plus riches en cellules néoplasiques.

Développements futurs

Seule une fraction des patients sans mutation de *KRAS* répond aux thérapies anti-EGFR. D'autres facteurs de résistance au traitement seront probablement identifiés dans un proche avenir. Des mutations cliniquement pertinentes ont déjà été détectées dans les voies de signalisation de l'EGFR (par exemple *BRAF* et *MEK1*) et de multiples altérations génétiques impliquées dans la carcinogénèse colorectale font l'objet de recherches intenses. Ceci permettra de mieux moduler les choix thérapeutiques, permettant aux patients de bénéficier de nouvelles thérapies toujours plus ciblées.

Matériel et Tarif

Tarif Tarmed 37.0570 (séquençage) - 571 points.

Références

- [1] Garcia J. & al. *KRAS* mutational testing in the selection of patients for EGFR-targeted therapies. *Sem.Diagn.Pathol.* (2008) 25: 288-294
- [2] Karapetis C.S. & al. *KRAS* mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England J. Med.* (2008) 359, 17: 1757-1765.
- [3] Amado, R.G. & al. Wild-type *KRAS* is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* (2008) 26,10: 1626-1634.
- [4] Riely G. et Ladanyi M. *KRAS* mutations : An old oncogene becomes a new predictive biomarker. *J.Mol. Diagn.* (2008) 10,6: 493-495
- [5] van Krieken J.H.J.M. & al. *KRAS* mutation testing for predicting response to anti-EGFR therapy for colorectal carcinoma: proposal for an European quality assurance program. *Virchows Arch.* (2008) 453(5):417-431

Personnes de contact

Jean-Philippe Rey

jphilippe.rey@ichv.ch