



Mutations de K-ras et cancers : facteur prédictif de réponse et de survie sans progression chez les malades traités par les anticorps anti-EGFR (cetuximab et panitumumab) et les inhibiteurs du domaine tyrosine kinase de l'EGFR (erlotinib et gefitinib)

Gene Predictis® offre maintenant un nouveau test dans le domaine de la médecine personnalisée: l'analyse des mutations du gène K-ras fournissant une information critique pour évaluer la réponse du patient à des thérapies ciblées contre le cancer et dirigées contre l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Parmi cette classe de médicaments on trouve les anticorps monoclonaux anti-EGFR (cetuximab –Erbix® et panitumumab – Vectibix®) et les inhibiteurs du domaine tyrosine kinase de l'EGFR (erlotinib - Tarceva® et gefitinib - Iressa®) surtout utilisés dans le traitement du cancer colorectal métastatique et cancer bronchique non à petites cellules.

La protéine K-ras est au cœur de nombreuses voies de signalisation et joue un rôle dans la prolifération, la différenciation et la sénescence cellulaire. La protéine K-ras devient active lorsque le récepteur EGF (EGFR) est stimulé. Lorsqu'une mutation intervient dans des positions critiques (codons 12 et 13), la protéine K-ras est alors continuellement active, indépendamment de la voie de signalisation de l'EGF/EGFR. **Plusieurs études récentes ont montré que les mutations du K-ras ont été associées à une résistance des tumeurs colorectales aux anticorps anti-EGFR (cetuximab et panitumumab). On retrouve des gènes K-ras mutés dans environ 40% des biopsies de tumeur métastatique colorectale et 15% des biopsies de tumeur bronchique non à petites cellules.**

Intérêt clinique :

Les mutations dans le gène K-ras prédisent un manque de réponse ou d'avantage de survie lors des thérapies utilisant des inhibiteurs d'EGFR (cetuximab/Erbix®, panitumumab/Vectibix® ou erlotinib/Tarceva®, gefitinib/Iressa®).

Cette analyse permet d'éviter des traitements inutiles à environ 40 % des patients atteints d'une tumeur métastatique colorectale, et de limiter ainsi les effets secondaires d'un produit inactif.

L'American Society of Clinical Oncology (ASCO) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA) viennent de prendre position vis-à-vis de ce test : si une mutation KRAS est détectée dans le codon 12 ou/et 13, les patients atteints de cancer colorectal métastatique ne devraient pas recevoir des anticorps anti-EGFR.

Comment demander l'analyse

Remplir un formulaire Gene Predictis® - oncologie en sélectionnant l'analyse KRAS.

Type d'échantillon requis

Tissu tumoral représentatif fixé sur lame histologique ou inclus en bloc de paraffine.

Méthode d'analyse et mutations KRAS détectées

Extraction de l'ADN tumoral (à partir d'un échantillon de la tumeur originelle), et amplification de la molécule cible par PCR (Polymerase Chain Reaction). Le repérage des mutations se fait par hybridation réverse. Le test proposé couvre un total de 10 mutations sur les codons 12 et 13 du gène KRAS:

Gly12Ala	Gly13Asp
Gly12Arg	Gly13Cys
Gly12Asp	
Gly12Cys	
Gly12Ile	
Gly12Leu	
Gly12Ser	
Gly12Val	

Délai d'analyse

Un rapport sera remis dans un délai de 7 jours ouvrables

Prix

Son prix est de Fr. XXX.- et fait l'objet d'un remboursement par les caisses maladie.

Littérature

- Jimeno et al. KRAS Mutations and Sensitivity to Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Colorectal Cancer: Practical Application of Patient Selection. J Clin Oncol 2009 Jan 5. [publication online]
- Lièvre et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol. 2008; 26:374-9.
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26 (10):1626-34.
- Linardou et al., Assessment of somatic k-RAS mutations as a mechanism associated with resistance to EGFR-targeted agents: a systematic review and meta-analysis of studies in advanced non-small-cell lung cancer and metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol. 2008; 9(10):962-72.
- Raponi et al., KRAS mutations predict response to EGFR inhibitors. Curr Opin Pharmacol. 2008 Aug; 8(4):413-8.
- Cappuzzo et al. Primary resistance to cetuximab therapy in EGFR FISH-positive colorectal cancer patients. Br J Cancer. 2008; 99(1):83-9.
- Massarelli et al. KRAS mutation is an important predictor of resistance to therapy with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2007; 13(10):2890-6.
- Hann et al. Who Should Receive Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors for Non-Small Cell Lung Cancer and When? Curr Treat Opt Oncol 2007; 8 (1):28-37.