

Prévalence des fusions des gènes *NTRK1/2/3* chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique de phénotype MisMatch Repair-déficient (dMMR)/MicroSatellite Instable (MSI)

M. Svrcek ; R. Colle ; A. Cayre ; L. Mas ; P. Bourgoïn ; R. Cohen ; T. André ; F. Pénault-Llorca ; N. Radošević-Robin

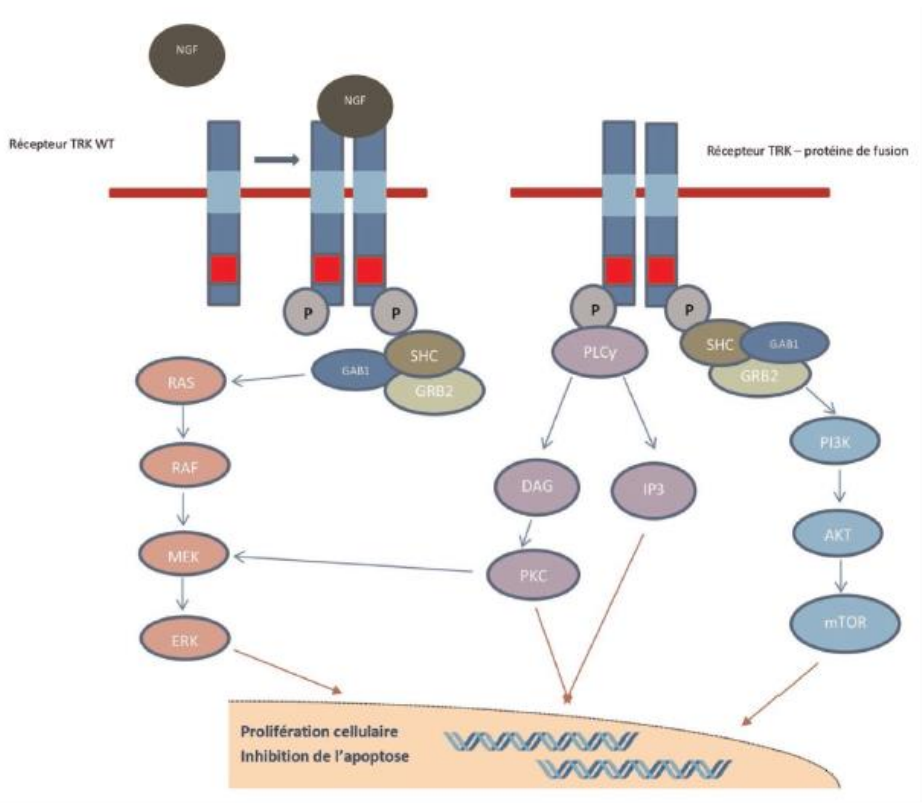
Pr Magali SVRCEK

Sorbonne Université, AP-HP, hôpital Saint-Antoine,
service d'anatomie pathologique, Paris

Conflits d'intérêt

- Astellas,
- Bayer
- BMS
- MSD
- Sanofi
- Ventana/Roche

Introduction



Ouali et al., Bull Cancer 2020

Activité prometteuse des inhibiteurs du récepteur TRK (durée de réponse >6 mois) contre les cancers induits par les fusions de *NTRK*, pour des tumeurs réfractaires aux thérapies standards et ce de manière **agnostique**.

Fusions des gènes *NTRK* dans moins de 1% des cancers colorectaux (CCRs)

CCRs *RAS/RAFwt* et de phénotype dMMR/MSI, avec méthylation du promoteur du gène *MLH1*.

Petites cohortes de malades, avec des CCRs non métastatiques.

Objectifs de ce travail :

- (1) Evaluer la fréquence des fusions des gènes *NTRK* parmi les mCCRs dMMR/MSI;
- (2) Evaluer les caractéristiques cliniques des patients atteints de mCCRs avec fusion de *NTRK*

Matériel et Méthodes

Méthodes

IHC anti pan-TRK (clone EPR17341, Abcam; seuil de positivité de 1% de cellules tumorales marquées)

FISH: réarrangements des gènes *NTRK1/2/3* (sonde Zytolight SPEC NTRK dual-color Break Apart, Zytovision; seuil de 15% de noyaux positifs)

Séquençage ciblé de l'ARN (kit ARCHER FusionPlex Lung SK0133)

Matériel

Echantillons tumoraux de n=187 patients avec mCCR dMMR/MSI (paire tumeur primitive/métastase, tumeur primitive ou métastase seule)

Cohorte rétrospective multicentrique française + cohorte monocentrique de patients traités par ICKI (« ImmunoMSI »)

Données moléculaires:

Statut *RAS* et *RAF*
Protéine(s) MMR perdue(s)
Statut Lynch/sporadique
Statut de méthylation du promoteur de *MLH1*

Résultats

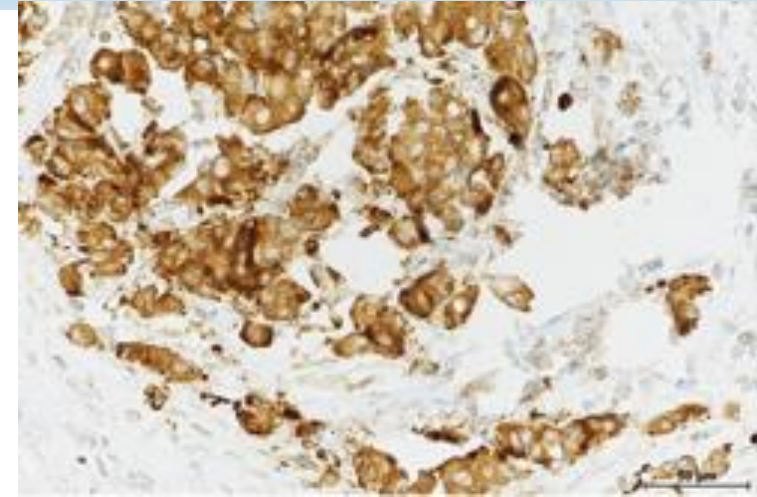
n=187 patients avec mCCR
dMMR/MSI (dont n=120
ayant reçu des ICI)
35 patients avec couples T
primitive/métastase
152 patients avec prélèvements
isolés (métastase ou T primitive)
1 patient avec 2 T primitives

IHC : 5/10 (marquage cytoplasmique)

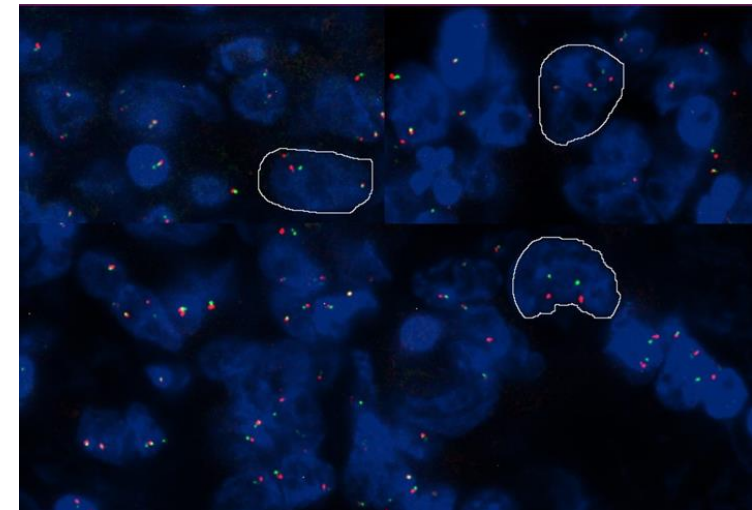
FISH: 10/187 (dont 4 patients ayant reçu
des ICI)
NTRK1 : 8; *NTRK3* : 2

Séquençage ciblé de l'ARN : 7/10 (1 cas
avec qualité insuffisante de l'ARN)
TMP3-NTRK1 : 3; *LMNA-NTRK1* : 2;
ETV6-NTRK3 : 1; *EML-NTRK3* : 1

**Fréquence des
fusions de
NTRK1/2/3 :**
5,3%



IHC pan-trk; x400; FISH : *NTRK1* + (81.74% des cellules)
transcrit de fusion *LMNA-NTRK1*



FISH : Fusion de *NTRK1*; transcrit de fusion *LMNA-NTRK1*

Caractéristiques des tumeurs présentant des fusions NTRK

N° patient	Lost MMR protein	MLH1 promoter methylation	KRAS status	BRAF status	Lynch versus sporadic	ICI	IHC anti-pan-TRK	FISH NTRK	Partner gene
1	MLH1/PMS2	1	WT	WT	Sporadic	0	1	NTRK1	TPM3-NTRK1
2	MLH1/PMS2	1	WT	Mutated	Sporadic	0	0	NTRK1	0
3	MLH1/PMS2	1	WT	WT	Sporadic	0	0	NTRK1	TPM3-NTRK1
4	MSH2/MSH6	NAp	WT	WT	Lynch	0	0	NTRK1*	0
5	MLH1/PMS2	1	WT	WT	Sporadic	0	0	NTRK3	ETV6-NTRK3
6	MLH1/PMS2	1	unknown	WT	Sporadic	0	1	NTRK1	LMNA-NTRK1
7	MLH1/PMS2	1	WT	WT	Sporadic	1	1	NTRK1	LMNA-NTRK1
8	MLH1/PMS2	1	WT	WT	Sporadic	1	1	NTRK3	EMLA-NTRK3
9	MSH6	NAp	Mutated	WT	Lynch	1	0	NTRK1*	Failure (insufficient RNA quality)**
10	MLH1/PMS2	1	WT	WT	Sporadic	1	1	NTRK1	TPM3-NTRK1

Huit tumeurs sporadiques/2 associées à un syndrome de Lynch (perte d'expression conjointe de MSH2 et MSH6 et une perte isolée de MSH6)

Quatre patients sur les 120 traités par ICI avaient des tumeurs avec des fusions de NTRK.

Trois d'entre eux ont montré une réponse radiologique selon les critères de l'iRECIST (deux réponses complètes, une réponse partielle avec un suivi de 25 à 54 mois) et un a présenté une résistance primaire aux ICI.

* Réarrangement hétérogène de NTRK1, avec 10-15% de noyaux positifs

** réextraction de l'ARN en cours

Conclusion

- La fréquence des fusions des gènes *NTRK1/2/3* était de 5.3% dans notre population de patients avec mCRCs dMMR/MSI.
- Ces fusions n'étaient pas exclusives des cas sporadiques.
- La précision diagnostique de l'IHC pan-TRK s'est avérée faible.
- Les algorithmes de tests optimaux à visée thérapeutique restent à définir dans ce contexte.

