

Détection de mutations du gène *NRAS* par TAAN

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction des services de santé et de
l'évaluation des technologies

DÉTECTION DE MUTATIONS DU GÈNE *NRAS* PAR TAAN (RÉFÉRENCE – 2018.03.005V)

Avis d'évaluation

(Désignation complémentaire)

1. INFORMATION GÉNÉRALE

1.1. Demandeur : CHU de Québec – Université Laval

Mise en garde

Le présent avis est fondé sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données disponibles au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du comité présents à la rencontre ont participé aux délibérations et aucun ne s'est retiré au moment de formuler la recommandation.

2. RÉSUMÉ

	Détection de mutations du gène <i>NRAS</i> par TAAN
Demandeur	CHU de Québec – Université Laval.
Nom et objectif de l'analyse	– Détection de mutations du gène <i>NRAS</i> par TAAN pour déterminer l'admissibilité des patients atteints de cancer colorectal métastatique (CCRm) à un traitement anti-EGFR. Analyse maison reposant sur la méthode COLD-PCR.
Situation actuelle	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'absence de mutation somatique dans le gène <i>KRAS</i> une recherche subséquente de mutation dans le gène <i>NRAS</i> est effectuée. • La détection des mutations du gène <i>NRAS</i> figure actuellement dans le <i>Répertoire</i> (code 65149). • Elle est réalisée avec une trousse commerciale ou repose sur d'autres types de TAAN. • Les mutations du gène <i>NRAS</i> sont également détectées dans l'analyse révélant les mutations des gènes <i>KRAS</i>, <i>NRAS</i> et <i>BRAF</i> par SNG (code 65003).
Nombre d'analyses prévues	75 tests par an pour l'est du Québec.
Valeur diagnostique	L'analyse n'a pas pour objectif d'établir ou de confirmer un diagnostic.
Valeur thérapeutique et pronostique	Le recours à un traitement anti-EGFR est associé à un bénéfice clinique chez les patients atteints d'un CCRm et dont la tumeur est exempte de mutations somatiques dans <i>KRAS</i> et <i>NRAS</i> .
Validité analytique	La recherche documentaire n'a relevé aucune étude pertinente au sujet de l'utilisation de la COLD-PCR dans la détection des mutations du gène <i>NRAS</i> chez les patients avec un cancer colorectal métastatique.
Impact budgétaire	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune analyse d'impact budgétaire n'a été effectuée. • La VP indiquée pour cette analyse (108,44) est inférieure à celle qui est actuellement dans le <i>Répertoire</i> (198,00).
Positions et orientations d'organismes d'intérêt	<ul style="list-style-type: none"> • Le NCCN (National Comprehensive Cancer Network), l'ASCO (American Society of Clinical Oncology), l'ASCP (American Society for Clinical Pathology), le CAP (College of American Pathologists), l'AMP (Association of Molecular Pathology) recommandent d'effectuer la détection de mutations dans <i>NRAS</i> chez les patients atteints de CCRm et susceptibles de recevoir des anti-EGFR. • Le AHS (Alberta Health Services) recommande la recherche de mutations activatrices des gènes <i>RAS</i> dans les tissus tumoraux des patients qui reçoivent un diagnostic de CCRm. • La société japonaise d'oncologie médicale recommande fortement l'analyse des mutations dans <i>NRAS</i> avant l'instauration d'un traitement anti-EGFR chez les patients avec un CCRm.
Enjeux particuliers	Respect du temps de réponse recommandé à 10 jours ouvrables.

3. ANALYSE ET TECHNIQUE ÉVALUÉE

3.1. Nom et objectifs de l'analyse

La détection des mutations des exons 2, 3, et 4 du gène *NRAS* par analyse de la courbe de dénaturation suivant l'amplification des acides nucléiques (TAAN), est effectuée chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique (CCRM), afin de déterminer leur admissibilité au traitement anti-EGFR (cétuximab, panitumumab).

3.2. Description de la méthode

L'analyse évaluée dans cet avis permet la détection des mutations par le biais des sondes d'hybridation FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) associée à la COLD-PCR (coamplification at lower denaturation temperature PCR). Cette technologie est basée sur la PCR en temps réel «Real-time PCR», qui permet de détecter des mutations dont la nature et l'emplacement peuvent varier. Elle repose également sur l'amplification de chaque exon cible de l'ADN, pour ensuite réaliser une courbe de dénaturation en présence d'une paire de sondes d'hybridation. L'appariement est effectué entre les sondes et la séquence d'ADN sauvage tandis qu'il existe un mésappariement entre celles-ci et la séquence mutée. De ce fait, les températures choisies pour la fusion des sondes à la séquence sauvage ou à la séquence mutée sont différentes et génèrent deux pics distincts de fusion (figure 1). La modification COLD-PCR apportée au protocole permet de favoriser l'amplification des allèles mutés augmentant ainsi la sensibilité de la détection grâce aux réductions de températures de dénaturation (source : document de validation fourni par le laboratoire demandeur).

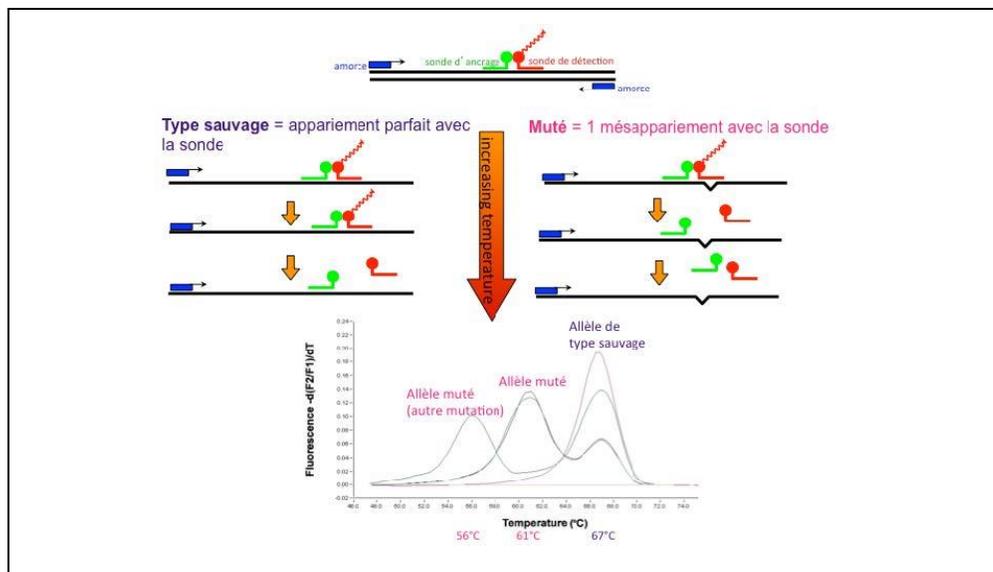


Figure 1 Détection de mutations par les sondes d'hybridation FRET

Source : Données de validation fournies par le laboratoire demandeur.

3.3. Modalité d'administration du test selon le demandeur

Une fois que l'identification des patients ciblés par le médecin traitant est effectuée, la demande d'analyse est transférée au laboratoire de pathologie avec les spécimens néoplasiques. Une extraction de l'ADN et l'analyse mutationnelle de *KRAS* sont effectuées à la suite de la réception du spécimen au laboratoire. Dans le cas où *KRAS* serait non muté, on procéderait à l'analyse du *NRAS* complémentaire à l'analyse préalable des mutations de *KRAS*.

Algorithme

Une recherche de mutations dans le gène *KRAS* doit être effectuée de façon systématique chez tous les patients candidats à une thérapie avec un anti-EGFR. Il s'agit du test initial puisque 40 % des mutations se retrouvent dans les exons 2, 3, 4 du gène *KRAS*. Une recherche subséquente est ensuite effectuée chez les patients non mutés pour *KRAS*, pour détecter les mutations du gène *NRAS* représentant 5 % à 10 % de mutants supplémentaires.

Temps de réponse

Moins de 10 jours ouvrables.

3.4. Société ou concepteur

Il s'agit d'une analyse maison.

3.5. Homologation

Cette analyse et les technologies utilisées n'ont fait l'objet d'aucune homologation par Santé Canada ou la Food and Drug Administration (FDA).

3.6. Valeur pondérée : 108,44

Les valeurs pondérées des analyses 65149 et 65003 permettant de rechercher les mutations de *NRAS* dans le cancer colorectal et inscrites dans le *Répertoire* sont respectivement de 198,00 et 390,00.

4. CONTEXTE

4.1. Patients ciblés

Patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) pour lesquels un traitement anti-EGFR est envisagé et qui ne portent aucune mutation dans le gène *KRAS*.

4.2. Description de la maladie visée

Incidence du cancer colorectal

Selon les statistiques canadiennes sur le cancer, le cancer colorectal est le deuxième en importance, représentant 13 % de tous les cancers. En 2017 au Canada, 14,5 % des nouveaux cas de cancers chez les hommes et 11,5 % chez les femmes étaient colorectaux [SCC, 2017]. Une projection de 2017 au Québec révèle que 3 800 hommes et 3 000 femmes auraient reçu un diagnostic de cancer colorectal et que respectivement 1 350 et 1 200 en mourraient. Le cancer colorectal représente 12 % de tous les décès attribuables au cancer [SCC, 2017].

Mutations du gène *NRAS*

Les mutations du gène *NRAS* sont rencontrées dans approximativement 2 % à 7 % des tumeurs colorectales [BCBS, 2017; Dienstmann et Tabernero, 2016]. La présence de mutations de *KRAS* et *NRAS* situées dans les exons 2 (codons 12 et 13), 3 (codons 59 et 61) et 4 (codons 117 et 146) prédit un échec au traitement avec un anti-EGFR [BCBS, 2017; INESSS et GÉOQ, 2016]. Il est à noter que les mutations des gènes *RAS* sont mutuellement exclusives, à l'exception de cas rares où elles coexistent [Hsu *et al.*, 2016; De Roock *et al.*, 2010; Hawkes et Cunningham, 2010].

Prise en charge et traitement

Le cancer colorectal est associé à la surexpression cellulaire du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor), ce qui en fait la cible de traitements spécifiques. De ce fait, les traitements ERBITUX^{MC} (cétuximab) et VECTIBIX^{MC} (panitumumab) des anticorps monoclonaux anti-EGFR ont démontré un bénéfice de survie chez les patients atteints de CCRm [INESSS et GÉOQ, 2016; Bristol-Myers, 2013]. Au Québec, le kétuximab et le panitumumab sont administrés en monothérapie pour le traitement de troisième intention du cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR chez les personnes avec un gène *RAS* non muté, un statut de performance selon l'ECOG de 0 à 2; et réfractaires aux chimiothérapies à base d'irinotécan et d'oxaliplatine et qui ont reçu un traitement par fluoropyrimidine [INESSS, 2018a]. De plus, le statut mutationnel des gènes *KRAS* et *NRAS* est reconnu comme outil de sélection des patients atteints de CCRm grâce à leur potentiel prédictif de la réponse à un traitement anti-EGFR [Benson *et al.*, 2017; BCBS, 2017; INESSS et GÉOQ, 2016].

4.3. Nombre d'analyses prévues et de patients visés

Le demandeur prévoit entre 70 et 75 tests par an pour la région de Québec et l'est du Québec, ce qui correspondrait à 50 % des cas de cancer colorectal ne portant pas de mutations dans le gène *KRAS*.

4.4. Situation actuelle

Il s'agit d'une désignation complémentaire pour la détection des mutations du gène *NRAS* qui figure déjà dans le *Répertoire* sous le code 65149. Les mutations de *NRAS* sont également détectées dans une analyse de séquençage de nouvelle génération combinée à *KRAS* et *BRAF* et figurant également au *Répertoire* sous le code 65003. Le laboratoire requérant n'effectue pas l'analyse des mutations du gène *NRAS*. En cas d'absence de mutations dans *KRAS*, les échantillons sont acheminés à l'Hôpital général juif de Montréal (CUSM) pour la détection des mutations du gène *NRAS*. L'analyse du statut mutationnel des exons 2, 3, 4 du gène *NRAS* fait partie des standards de pratique auprès des patients atteints de cancer colorectal métastatique et considérés pour un traitement anti-EGFR [Benson *et al.*, 2018; Sepulveda *et al.*, 2017; INESSS et GÉOQ, 2016].

4.5. Données médico administratives

L'analyse Cancer du côlon; *NRAS*, recherche de mutations ciblées (exons 2, 3, 4; codons 12,13, 61 et 146) (TAAN) figure dans le *Répertoire* sous le code 65149. Les données médico administratives de cette analyse sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 Données médico administratives de l'analyse du gène *NRAS* (65149)

ANNEE-ADMINISTRATIVE	VALEUR PONDÉRÉE‡	NOMBRE D'ANALYSES	TOTAL DES COÛTS (\$)
2017-2018*	198	907	179 586

Source : Données du ministère de la Santé et des Services sociaux.

*L'établissement rapporté est le CIUSSS du Centre-Ouest-de-l' île-de-Montréal

Par ailleurs, la détection des mutations du gène *NRAS* fait également partie d'une analyse combinée des gènes *KRAS*, *NRAS* et *BRAF* récemment évaluée par l'INESSS avec comme numéro de référence 65003, et pour laquelle aucune donnée médico administrative n'a encore été rapportée.

4.6. Brève description des avantages allégués de l'analyse proposée

Selon le demandeur, l'analyse permettrait :

- d'enrichir toutes mutations, même rares, de plusieurs codons voisins en une réaction PCR;
- d'évaluer le statut mutationnel du gène *NRAS* qui est un prérequis pour le choix d'administrer ou non un anti-EGFR au Québec;
- d'optimiser le diagnostic et le traitement en sélectionnant les patients susceptibles de répondre à un traitement anti-EGFR, en limitant les toxicités et les coûts. Il s'avère essentiel d'amorcer aussi rapidement que possible la thérapie chez les patients métastatiques;
- serait simple, sensible et nécessiterait l'utilisation d'un équipement déjà en place dans le laboratoire. Elle est identique à celle utilisée pour détecter les mutations du gène *KRAS*.

4.7. Assurance qualité

Les soixante premiers patients ont été analysés en parallèle par la méthode de séquençage Sanger, avec une concordance de 100 % entre les deux méthodes. Dans la routine, le laboratoire demandeur utilise des contrôles positifs et négatifs lors de chaque analyse. Pour la détection des mutations dans *NRAS*, le demandeur effectuera régulièrement le séquençage des patients et prévoit participer deux fois par année au programme « Multigene Tumor Panel (MTP) » du contrôle de qualité externe du CAP (College of American Pathologists). Ce programme consiste à tester, deux fois par année, trois échantillons envoyés par le CAP et constitués de tissus fixés au formaldéhyde et enrobés de paraffine (FFEP).

5. DONNÉES PUBLIÉES

5.1. Valeur diagnostique

Aucune étude n'a été retenue puisque l'analyse proposée par le centre demandeur n'a pas pour objectif d'établir ou de préciser un diagnostic.

5.2. Valeur pronostique et thérapeutique

L'association entre l'absence de mutations somatiques dans le gène *NRAS* des personnes atteintes de CCRm et l'avantage clinique d'un traitement anti-EGFR a été étayée par la documentation repérée dans les avis d'évaluation publiés par l'INESSS [INESSS, 2018a; INESSS, 2018b; INESSS, 2016].

5.3. Validité analytique

La recherche documentaire n'a relevé aucune étude pertinente au sujet de l'utilisation de la COLD-PCR dans la détection des mutations du gène *NRAS* chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique. De ce fait, la performance analytique de l'utilisation du test dans la détection des mutations des exons 2, 3, et 4 du gène *NRAS*, repose essentiellement sur les données fournies par le demandeur.

5.4. Données fournies par le demandeur

Échantillons : En 2015, le demandeur a effectué une première vague de validation à partir de 93 tissus FFEP de patients ayant un cancer colorectal métastatique. Une deuxième vague de validation a ensuite été réalisée sur 255 échantillons du même type prélevés des patients de 2016 et 2017.

Méthode : Des 255 patients initialement testés, les 140 patients qui étaient de type sauvage pour *KRAS* exons 2 et 3 ont ensuite été testés pour les mutations dans l'exon 4 (codon 146) de *KRAS* ainsi que pour les mutations dans l'exon 2 (codons 12 et 13), l'exon 3 (codons 59, 61 et 63) et l'exon 4 (codon 146) de *NRAS*. Tous les mutants potentiels et plusieurs types sauvages ont ensuite été analysés par séquençage pour confirmer les résultats (tableau 2).

Tableau 2 Nombre de patients de type sauvage ou muté

MUTATION	PCR	% CONCORDANCE PCR-SÉQUENÇAGE
Type sauvage	110	100 %
Muté <i>KRAS</i> exon 4	11	100 %
Muté <i>NRAS</i> exon 2	10	100 %
Muté <i>NRAS</i> exon 3	9	100 %
Muté <i>NRAS</i> exon 4	0	100 %

Source : Données fournies par le demandeur.

Résultats de validation pour la détection des mutations des exons 2, 3, et 4 du gène *NRAS*

Durant les années 2016 et 2017, 255 patients ont été testés pour la présence de mutations du gène *KRAS* dans les exons 2 et 3, et 107 portaient des mutations dans

le gène *KRAS*. Les 140 autres patients ont été testés pour la présence de mutation dans l'exon 4 du gène *KRAS* et dans les exons 2, 3, et 4 du gène *NRAS* (tableau 3). Tous les mutants potentiels détectés par PCR ont été séquencés. Une concordance de 100 % entre la PCR et le séquençage a été obtenue (tableau 2). Les mutations détectées dans les exons 2 et 3 du gène *NRAS* et leur fréquence sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 Type et fréquence des mutations de *NRAS* exons 2 et 3

MUTATION		NOMBRE DE PATIENTS
<i>NRAS</i> exon 2		
G12S	c.34G>A	2
G12C	c.34G>T	1
G12D	c.35G>A	3
G12V	c.35G>T	1
G13S	c.37G>A	1
G13D	c.38G>A	2
<i>NRAS</i> exon 3		
Q61K	c.181C>A	3
Q61E	c.181C>G	1
Q61R	c.182A>G	3
Q61L	c.182A>T	1
E63K	c.187G>A	1

Source : Données de validation fournies par le demandeur.

Résultats et interprétation

La détection des mutations de *NRAS* par la technique des sondes d'hybridation FRET permet de déceler une grande variété de mutations, y compris les moins fréquentes qui ne sont pas couvertes par certaines trousse commerciales (tableau 4).

Tableau 4 Fréquence des génotypes

GENOTYPE	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE PATIENTS (%)	NOMBRE DE MUTATIONS DIFFÉRENTES
Type sauvage	110	43	-
Muté <i>NRAS</i> exon 2	10	4	6
Muté <i>NRAS</i> exon 3	9	4	6
Muté <i>NRAS</i> exon 4	0	0	0

Source : Données de validation fournies par le demandeur.

La limite de détection est de 3 % d'allèles mutés. Cette limite est un peu plus élevée que celle mesurée en utilisant la technique de PCR à allèle-spécifique. Les variantes

rare peuvent néanmoins être détectées. De plus, la détermination de la région tumorale par un pathologiste permet d'augmenter la proportion de tissu tumoral utilisé pour la recherche de mutations et il est rare que la proportion d'allèles mutés soit en dessous de 20 %.

Limites de la méthode : La détection parallèle des 6 exons par PCR pourrait générer des coûts élevés. L'algorithme proposé est d'effectuer dans un premier temps la détection des mutations les plus fréquentes, soit celles de l'exon 2 du gène *KRAS*, qui ont été rapportées chez 42 % des patients. Ensuite, les échantillons négatifs sont analysés pour rechercher les mutations dans les 5 exons restants des gènes *KRAS* et *NRAS*. Cet algorithme ajouterait un délai de 24 heures aux 24 heures qui sont normalement nécessaires pour effectuer l'analyse.

Selon le demandeur, la méthode développée pour détecter les mutations des gènes *KRAS* et *NRAS* détient la spécificité et la sensibilité adéquate pour aider à la pertinence d'inclure un anti-EGFR au plan de traitement du cancer colorectal.

6. IMPACT BUDGÉTAIRE

L'analyse d'impact budgétaire n'a pas été réalisée dans ce dossier puisque l'analyse existe déjà dans le *Répertoire* avec une valeur pondérée de 198,00. La valeur pondérée de l'analyse évaluée dans cet avis est de 108,44. Il s'agit d'une désignation complémentaire pour la détection des mutations du gène *NRAS*.

7. ENJEUX ORGANISATIONNELS, ÉTHIQUES, SOCIAUX ET JURIDIQUES

Le respect du temps de réponse de 10 jours représente un enjeu pour la période d'instauration du traitement. Dans la présente analyse, le demandeur propose d'effectuer dans un premier temps la détection des mutations de l'exon le plus fréquent dans *KRAS* (exon 2) pour ensuite rechercher uniquement au sein des échantillons négatifs les mutations des exons 3, 4 de *KRAS* et 2, 3, 4 de *NRAS*. L'analyse en deux étapes consécutives pourrait prolonger les délais de réalisation. Toutefois, le temps requis pour la première étape de l'analyse étant initialement de 24 heures, selon le demandeur, il serait prolongé de 24 heures supplémentaires pour tester dans une deuxième étape les cinq exons restants des échantillons négatifs.

8. POSITIONS OU ORIENTATIONS D'ORGANISATIONS D'INTÉRÊT CONCERNANT L'ANALYSE ÉVALUÉE

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Le NCCN a établi des principes d'examen pathologiques qui préconisent :

- Le génotypage du gène *NRAS* (exon 2, 3, 4) à partir des tissus tumoraux, chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.
- L'analyse des mutations du gène *NRAS* devrait être effectuée uniquement dans les laboratoires certifiés CLIA-88 pour effectuer des analyses cliniques de haute complexité.
- L'utilisation de tissus enrobés de paraffine, fixés au formaldéhyde et prélevés de tumeurs primaires ou des métastases [Benson *et al.*, 2018].

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Selon l'ASCO un comité ad hoc du CAP a défini les conditions d'analyse du gène *KRAS*. Les échantillons de tissus tumoraux devront être sélectionnés par un pathologiste afin d'inclure les cellules tumorales prédominantes sans nécrose ou inflammation notable. Le choix de la méthode pour effectuer le test dépend de celle que le laboratoire utilise de façon routinière [Allegra *et al.*, 2009].

L'ASCO met à jour ses recommandations en soulignant l'importance d'analyser les gènes RAS (*KRAS* et *NRAS*), soit l'exon 2 (codons 12 et 13), mais aussi les exons 3 (codons 59 et 61) et 4 (codons 117 et 146) [Allegra *et al.*, 2016].

Lignes directrices sur les biomarqueurs moléculaires pour l'évaluation d'un cancer colorectal : American Society for Clinical Pathology (ASCP), College of American Pathologists (CAP), Association for Molecular Pathology (AMP), et American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Les différents niveaux de recommandations de l'ASCP, du CAP, de l'AMP et de l'ASCO ont été rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 Description de la force de recommandation

DÉSIGNATION	DESCRIPTION	Raisonnement
Recommandation forte	Recommandation pour ou contre un test moléculaire particulier pour le cancer colorectal (peut inclure « doit » ou « devrait »).	Preuves convaincantes ou adéquates de haute qualité ou de qualité intermédiaire avec des bénéfices clairs écartant tout inconvénient.
Recommandation	Recommandation pour ou contre la pratique d'un test moléculaire particulier du cancer colorectal (peut inclure « devrait » ou « pourrait »).	Quelques limites de la force des preuves (adéquate ou inadéquate) et de la qualité des preuves (intermédiaire ou faible), équilibre entre les bénéfices et les inconvénients, les valeurs ou coûts, le groupe d'experts conclut néanmoins qu'il existe assez de preuves ou de bénéfices pour émettre une recommandation.
Opinion du consensus d'experts	Recommandation pour ou contre la pratique d'un test moléculaire particulier du cancer colorectal (peut inclure « devrait » ou « pourrait »).	Limites importantes dans la force des preuves (inadéquat ou insuffisant), qualité des preuves (intermédiaire ou faible), l'équilibre des bénéfices et des inconvénients, les valeurs, ou coûts, le consensus d'experts trouvent néanmoins nécessaire de produire une déclaration.
Pas de recommandation	Pas de recommandation pour ou contre un test moléculaire particulier pour le cancer colorectal.	Preuve ou entente insuffisante sur l'équilibre entre les bénéfices, les inconvénients, les valeurs ou coûts pour pouvoir émettre une recommandation.

Source : Tableau adapté de Sepulveda *et al.*, 2017.

L'ASCP, le CAP, l'AMP et l'ASCO s'accordent pour publier les recommandations suivantes :

- L'analyse du statut mutationnel des gènes *RAS*, notamment les codons 12 et 13 de l'exon 2; 59 et 61 de l'exon 3 et 117 et 146 de l'exon 4 (recommandation).
- L'utilisation d'une méthode de détection des marqueurs du cancer colorectal qui permettrait la détection de mutations dans des échantillons avec moins de 5 % de fréquence d'allèle muté, en tenant compte de la sensibilité technique et de l'enrichissement de cellules tumorales (opinion du consensus d'experts).
- L'accessibilité la plus rapide possible des résultats de détection de marqueurs moléculaires du cancer colorectal afin d'effectuer la décision thérapeutique. Il est à noter que 90 % des rapports doivent être produits par les laboratoires dans les 10 jours ouvrables à compter de la date de réception des échantillons (opinion du consensus d'experts) [Sepulveda *et al.*, 2017].

Alberta Health Services

L'équipe provinciale de tumeurs gastrointestinale recommande de rechercher des mutations activatrices des gènes *RAS* (*KRAS* et *NRAS*) dans les tissus tumoraux des patients atteints de cancer colorectal métastatique lorsqu'un diagnostic de stade IV est posé. Elle soutient également l'utilisation d'inhibiteurs EGFR dans les traitements de première intention des patients atteints de cancer colorectal métastatique et porteurs de gènes *RAS* non mutés [AHS, 2018].

Japanese Society of Medical Oncology

La société japonaise d'oncologie médicale recommande fortement l'analyse des mutations des gènes *KRAS* et *NRAS* avant l'instauration d'un traitement anti-EGFR chez les patients atteints de cancer colorectal non résecable, avancé ou récurrent. Elle recommande également la réalisation de tests génétiques pour le traitement du cancer colorectal, dans des laboratoires dont la conformité aux exigences en matière de contrôle de la qualité est démontrée [Yamazaki *et al.*, 2018].

9. RECOMMANDATION DE L'INESSS

Détection de mutations du gène *NRAS* par TAAN

La recommandation de l'INESSS

Considérant qu'il s'agit d'une demande de désignation complémentaire pour une analyse déjà au *Répertoire*, les données de validation analytique ont été jugées :

- Complètes
- Incomplètes

Précisions accompagnant la recommandation

- ✓ L'utilité clinique de l'analyse est reconnue.
- ✓ Quelques éléments sont requis pour compléter la validation :
 - données de reproductibilité dans le temps (intra- inter-essais);
 - présenter les biais, les données de recouvrement, de sensibilité, et de spécificité;
 - effectuer l'analyse avec des spécimens positifs;
 - utiliser si possible du matériel certifié ou provenant d'un programme externe.
- ✓ L'INESSS recommande au laboratoire demandeur de mettre en place un mécanisme de contrôle de qualité externe (échanges d'échantillons avec d'autres laboratoires désignés pour cette analyse).

RÉFÉRENCES

- Alberta Health Services (AHS). Metastatic colorectal cancer. Clinical Practice Guideline GI-003. Edmonton, AB : AHS; 2018. Disponible à : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
- Allegra CJ, Rumble RB, Hamilton SR, Mangu PB, Roach N, Hantel A, Schilsky RL. Extended RAS gene mutation testing in metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update 2015. *J Clin Oncol* 2016;34(2):179-85.
- Allegra CJ, Jessup JM, Somerfield MR, Hamilton SR, Hammond EH, Hayes DF, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol* 2009;27(12):2091-6.
- Benson AB 3rd, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(4):359-69.
- Benson AB 3rd, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen YJ, Cooper HS, et al. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(3):370-98.
- BlueCross BlueShield (BCBS) of Louisiana. KRAS, NRAS and BRAF mutation analysis in metastatic colorectal cancer. Baton Rouge, LA : BCBS; 2017. Disponible à : <https://pdfs.semanticscholar.org/b729/0431f7f073fc41dc3d8c07d4046a0a299b19.pdf>.
- Bristol-Myers Squibb Canada. Erbitux^{MC} en association avec la chimiothérapie maintenant approuvé au Canada comme traitement de première intention chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique [communiqué de presse]. Montréal, Qc : Bristol-Myers Squibb Canada; 2013. Disponible à : <https://www.newswire.ca/fr/news-releases/erbituxmc-en-association-avec-la-chimiotherapie-maintenant-approuve-au-canada-comme-traitement-de-premiere-intention-chez-les-patients-atteints-de-cancer-colorectal-metastatique-511828901.html>.
- De Roock W, Claes B, Bernasconi D, De Schutter J, Biesmans B, Fountzilias G, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: A retrospective consortium analysis. *Lancet Oncol* 2010;11(8):753-62.
- Dienstmann R et Tabernero J. Spectrum of gene mutations in colorectal cancer: Implications for treatment. *Cancer J* 2016;22(3):149-55.

- Hawkes E et Cunningham D. Relationship between colorectal cancer biomarkers and response to epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J Clin Oncol* 2010;28(28):e529-31; author reply e532-3.
- Hsu H-C, Thiam TK, Lu Y-J, Yeh CY, Tsai W-S, You JF, et al. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget* 2016;7(16):22257-70.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Avis au Ministre de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux pour la mise à jour des listes des médicaments (Erbix^{MC} p. 225-8 et Vectibix^{MC} p. 263-7). Québec, Qc : INESSS; 2018a. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2018/AvisMinistre_Web_2018_02.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Analyse combinée des gènes KRAS-NRAS-BRAF par séquençage de nouvelle génération pour le traitement du cancer colorectal métastatique. Québec, Qc : INESSS; 2018b. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Mars_2018/INESSS_Avis_Analyse-combinee-genes-KRAS-NRAS-BRAF.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Recherche de mutations ciblées dans les exons 2, 3 et 4 du gène NRAS dans les tumeurs colorectales métastatiques. Québec, Qc : INESSS; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Juin_2016/INESSS-Avis_analyses_bm-juin16_1_mutations_exons2_3_4_genes_NRAS_tumeurs_colorectales_métastatiques.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) et Groupe d'étude en oncologie du Québec (GÉOQ). Algorithmes d'investigation de traitement et de suivi – Cancer du côlon (mise à jour). Québec, Qc : INESSS et GÉOQ; 2016. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Oncologie/INESSS_Algorithme_traitement_cancer_colon.pdf.
- Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: Guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141(5):625-57.
- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer. Sujet particulier : Le cancer du pancréas. Toronto, ON : SCC; 2017. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-FR.pdf>.

Yamazaki K, Taniguchi H, Yoshino T, Akagi K, Ishida H, Ebi H, et al. Japanese Society of Medical Oncology clinical guidelines: Molecular testing for colorectal cancer treatment, third edition. *Cancer Sci* 2018;109(6):2074-9.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

