# Biomarqueurs en pathologie thoracique
# Journée médicotechnique
# Carrefour de pathologie 2018

**Pr. Sylvie Lantuéjoul,**
**Département de BioPathologie, Centre Léon Bérard Lyon**
**Grenoble Alpes Université-*INSERM U1209/CNRS 5309***
***Institute for Advanced Biosciences***

# Liens d'intérêt

**Activité de conseil** : MSD, BMS, Astra Zeneca, Roche, Novartis, Abbvie

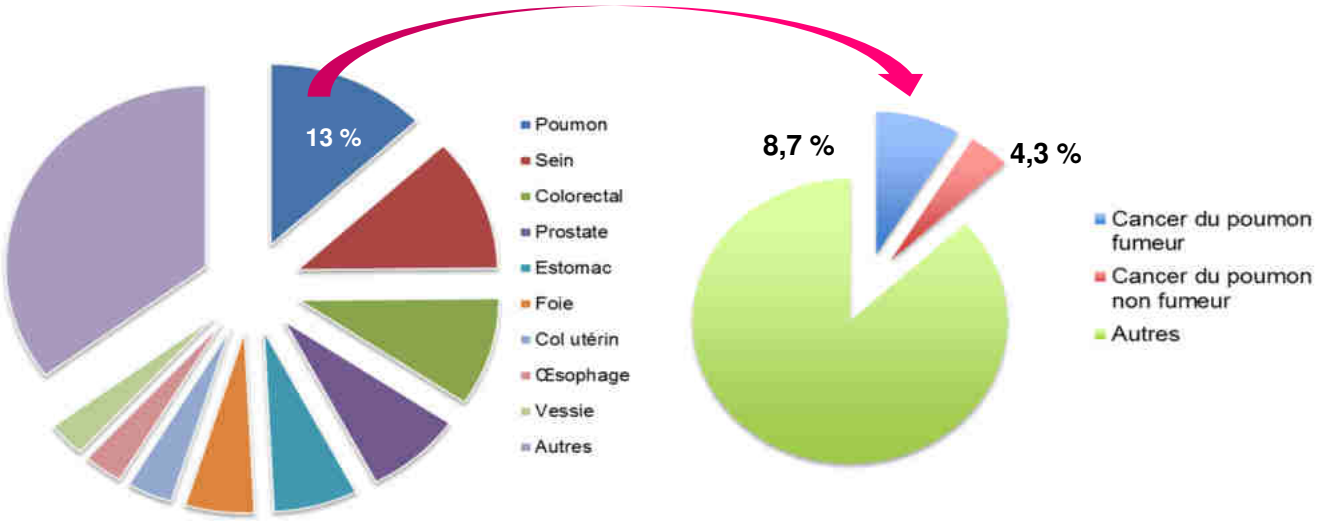
**Oratrice** : Astra Zeneca, BMS, MSD, Roche

**Bourse de recherche** : BMS

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Cancers du poumon

- 14 millions de nouveaux cas chaque année, soit 13 % de l'ensemble des cancers- Première cause de mortalité par cancer
- 75% sont des carcinomes non à petites cellules (50% adénocarcinomes et 25% carcinomes epidermoïdes) et 25 % sont des carcinomes à petites cellules
- 75% sont diagnostiqués à un stade avancé non opérable

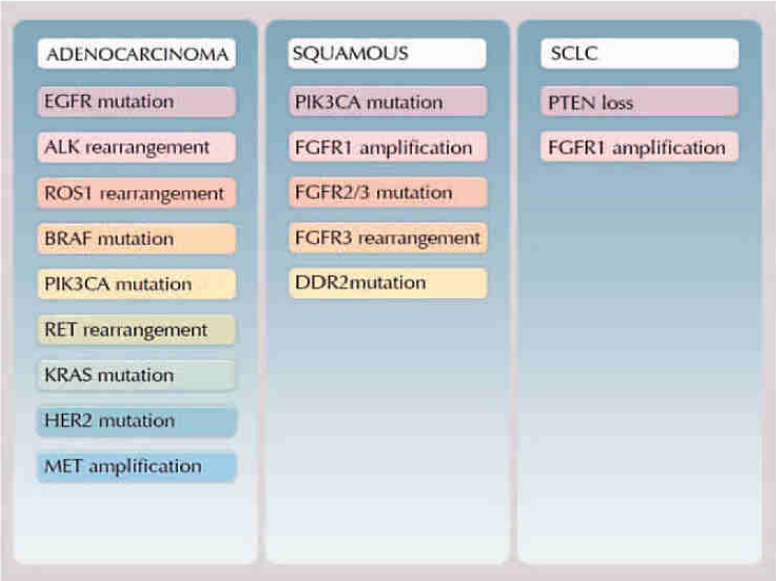



WCLC 2015 - D'après Boffetta P et al., abstr. MS23.02, actualisé
AC Toffart

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

- **200 000 nouveaux cas de cancers du poumon diagnostiqués chaque année aux USA responsables de 160 000 décès**

- **La découverte de « driver » oncogéniques conférant une sensibilité aux inhibiteurs de tyrosine kinase a marqué le début des thérapies ciblées**

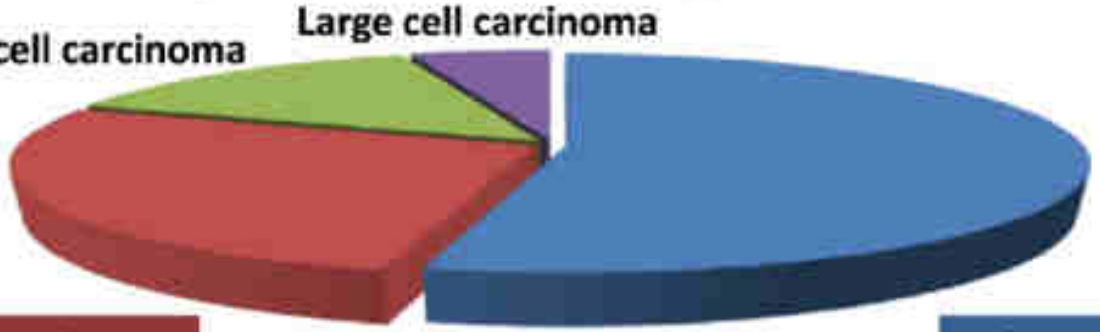



Morgensztern et al JTO 2015

| Cibles | Drogues |
|---|---|
| *Mut EGFR* | Erlotinib<br>Gefitnib<br>Afatinib<br>Osimertinib |
| *Fusions ALK* | Crizotinib<br>Ceritinib Alectinib<br>Brigantinib Lorlatinib |
| *Mut BRAF* V600E | Dabrafenib |
| Fusions *ROS1* | Crizotinib |
| Fusions *RET* | Cabozantinib |
| *Mut MET* splice site Exon 14 | Cabozantinib (et crizotinib) |

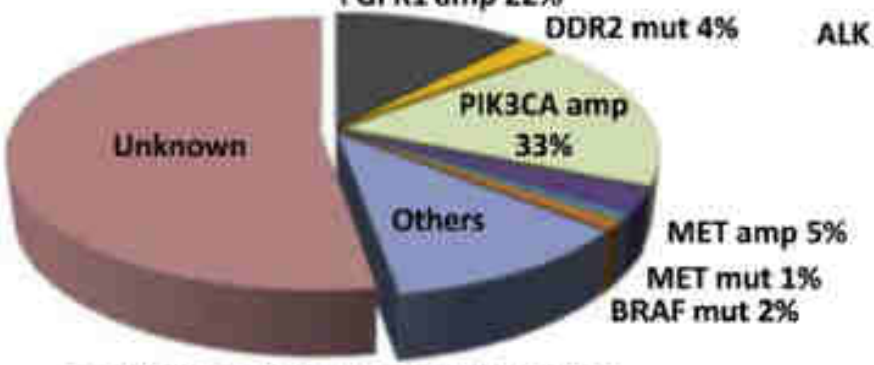
CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Histologic and molecular subtypes of NSCLC



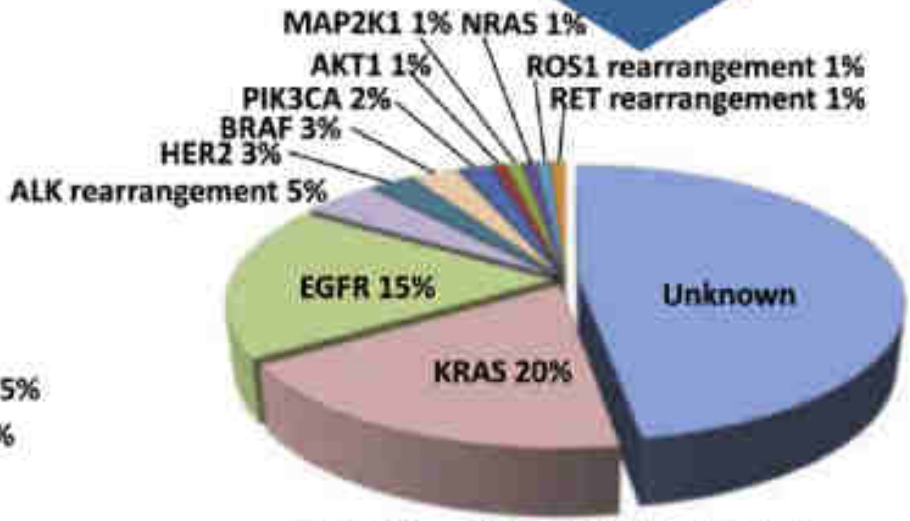

modified from Jänne P A , Meyerson M JCO 2012;30:878-879

**Squamous cell carcinoma**




modified from Clin Cancer Res 2012;18:3002-7

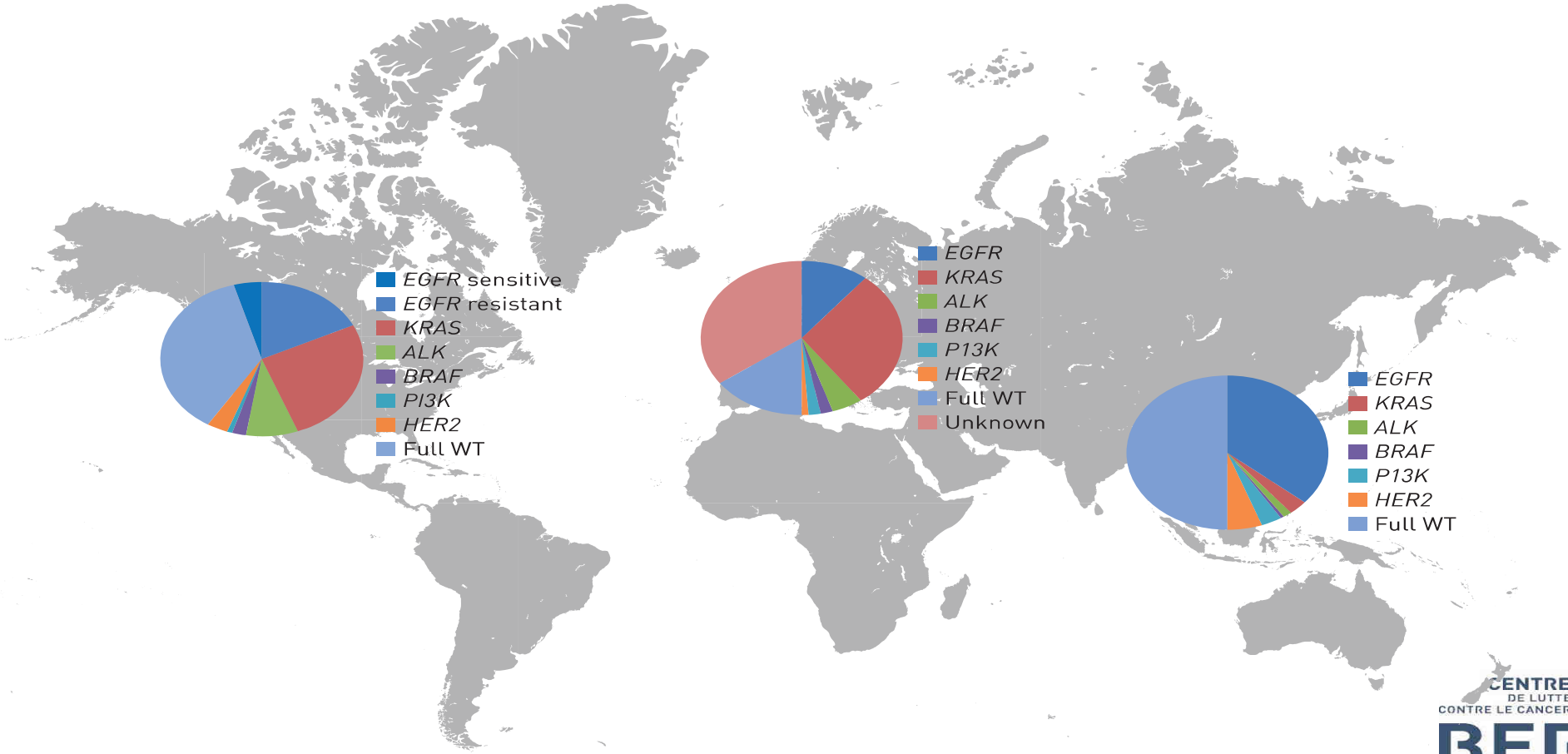
**Adenocarcinoma**




modified from Nature Med 2012;18:349-51

By Courtesy of D Planchard

# Incidence des anomalies moléculaires ciblables varie selon les régions du monde



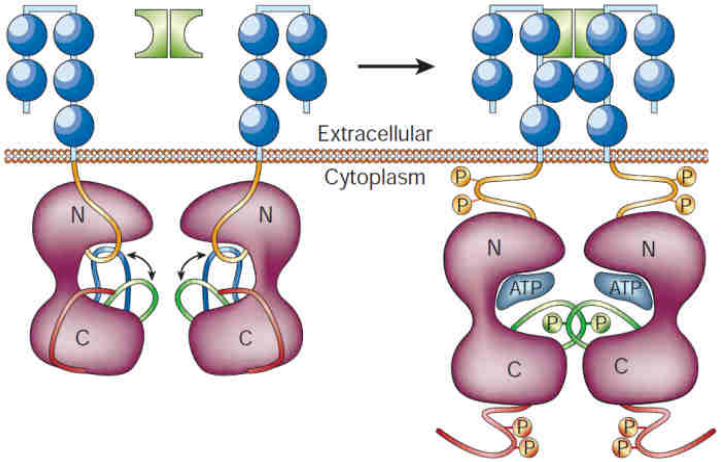

*Calvayrac O, ERJ 2017*

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD

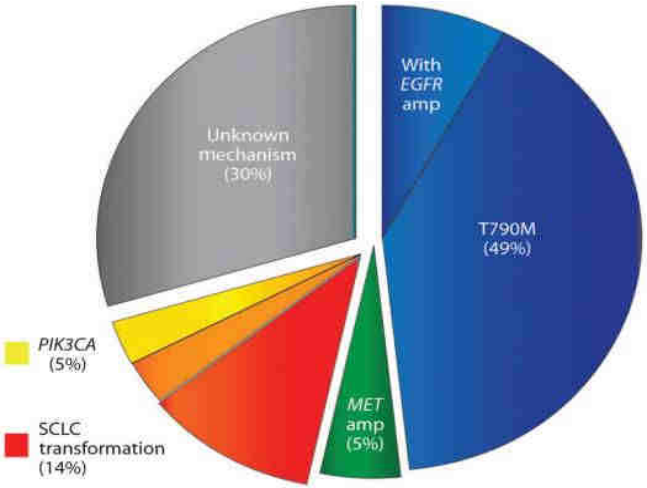
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

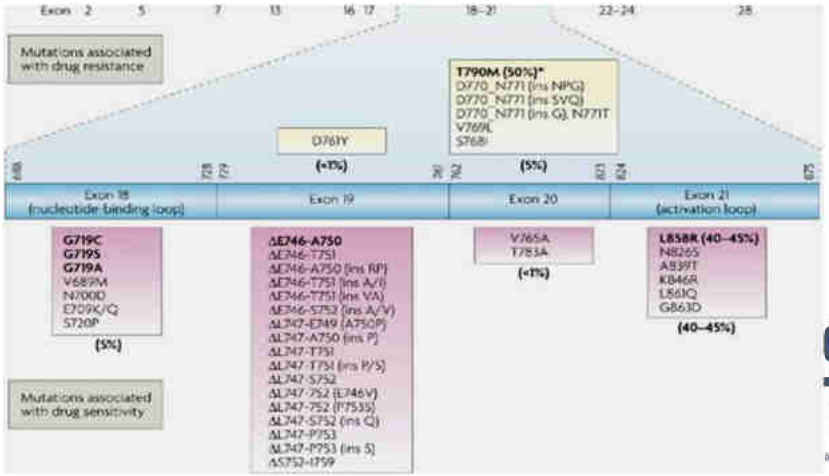
# Epidermal Growth Factor Receptor *EGFR*

- **Délétion exon 19 (46%) et mutation exon 21 L858R (39%)**
- **Prédictives de la réponse aux TKI**
- **Adénocarcinome, femmes, non fumeurs et d'Asie** (Lynch et al, Paez et al 2004)
- **ADC lépidique et papillaire (« TRU origin »)**
- **Résistance secondaire TKIs**



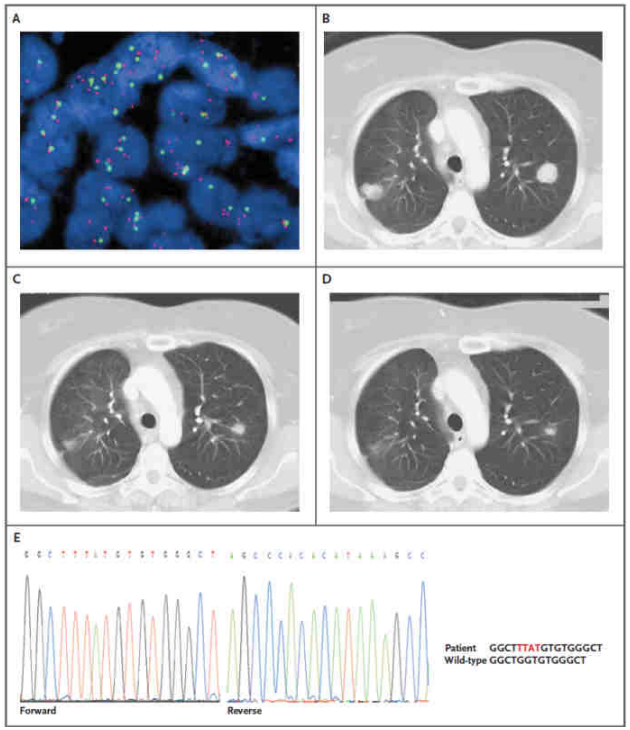

Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature.* 2001;411(6835):355-65
Sharma 2007 Nature.



# Mutations *HER2* (exon 20 insertion)

## *HER2* Mutation and Response to Trastuzumab Therapy in Non–Small-Cell Lung Cancer




*Cappuzzo F, et al 2005*

| | | No | value |
|---|---|---|---|
| Age at diagnosis, years | | 65 | |
| | Mean | | 61.1 |
| | SD | | 11.6 |
| | Median | | 60.4 |
| | | No | % |
| Gender | | | |
| | Women | 45 | 69 |
| | men | 20 | 31 |
| Tobacco | | | |
| | never | 34 | 52,3 |
| | former | 11 | 16,9 |
| | current | 12 | 18,5 |
| | unknown | 8 | 12,3 |
| Tumor stage | | | |
| | I | 11 | 16,9 |
| | II | 3 | 4,6 |
| | III | 15 | 23.1 |
| | IV | 33 | 50.8 |
| | unknown | 3 | 4,6 |

*Mazières J et al 2013*

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Mutations *BRAF*

- 3 à 4.9% ADC
- V600E (50%), G469A (39%), D594G (11%)
- Fumeurs (non V600E), femmes et de mauvais pronostic (V600E)
- Réponse au Vemurafenib ou Dabrafenib + Trametinib pour les mut V600E

**Capuzzo et al 2005, Daniele et al 2007; Marchetti et al 2011, Paik et al 2011**

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Mutations exon 14 MET (Splice Site)

Next-Generation Sequencing of Pulmonary Sarcomatoid Carcinoma Reveals High Frequency of Actionable *MET* Gene Mutations

J Clin Oncol 2015; epub

*Xuewen Liu, Yuxia Jia, Mark B. Stoopler, Yufeng Shen, Haiying Cheng, Jinli Chen, Mahesh Mansukhani, Sanjay Koul, Balazs Halmos, and Alain C. Borczuk*

**Response to MET Inhibitors in Patients with Stage IV Lung Adenocarcinomas Harboring *MET* Mutations Causing Exon 14 Skipping**

Paul K. Paik[1,2], Alexander Drilon[1,2], Pang-Dian Fan[3], Helena Yu[1,2], Natasha Rekhtman[3], Michelle S. Ginsberg[4], Laetitia Borsu[3], Nikolaus Schultz[5,6], Michael F. Berger[2,3,5], Charles M. Rudin[1,2], and Marc Ladanyi[3,5]

**Paik et al 2015**

**Perte du domaine JM de fixation de la Cbl ubiquitinilase**

**4% des NSCLC (jusqu'à 32% des carcinomes sarcomatoïdes ??)**

**Réponse au crizotinib pour 66% des patients (essai PROFILE 1001)**

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD

Chercher et soigner jusqu'à la guérison

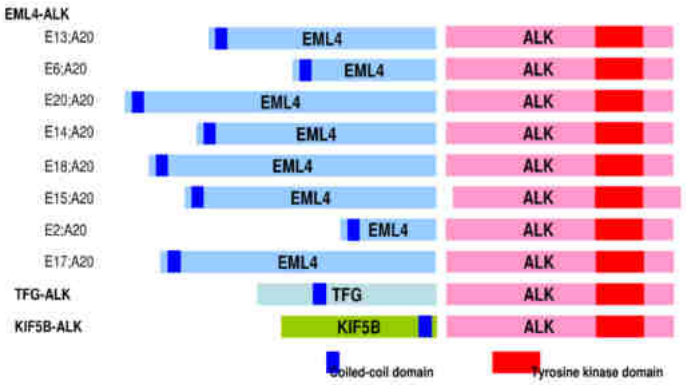
# Oncogènes de fusion

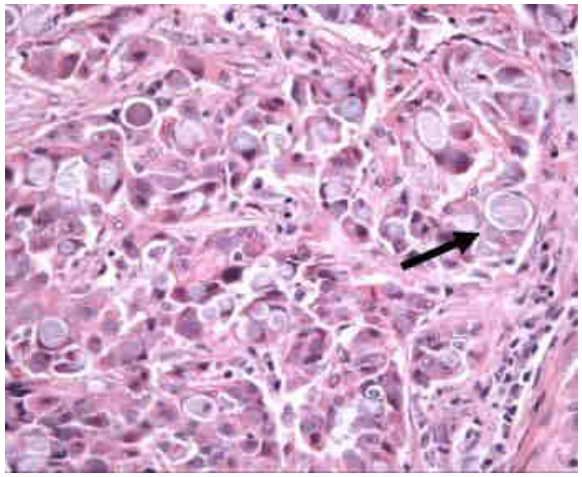
- *ALK*: 3 - 7% NSCLC, ~30% ADC *EGFR* & *KRAS* WT
- *ROS1*: 1-2%
- *RET*: 1-2%
- Patients plus jeunes, petits ou non fumeurs, adénocarcinomes (cellules bâgues à châton)
- Réponses importantes aux TKI / crizotinib ou cabozantinib
- Mutuellement exclusifs mutations *EGFR, HER2, BRAF, K-RAS*

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

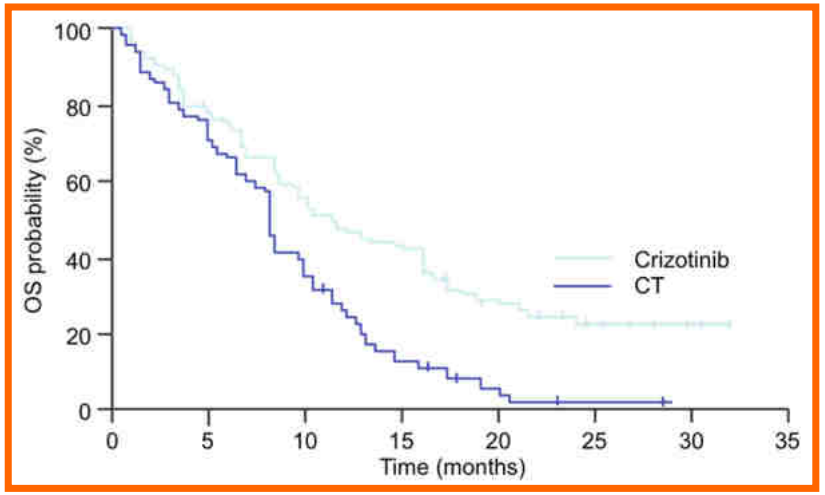
# Adénocarcinome *ALK* réarrangé

## Inversion et fusion en 2p21 ou 2p23



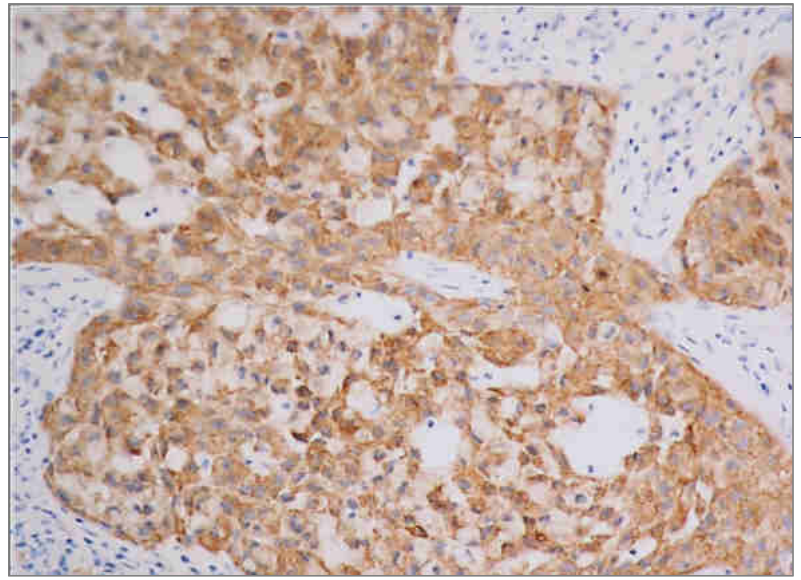
**Première ligne**
**Crizotinib *vs* Platinum/Pemetrexed chez les pts *ALK*-Positifs (PROFILE 1014)**

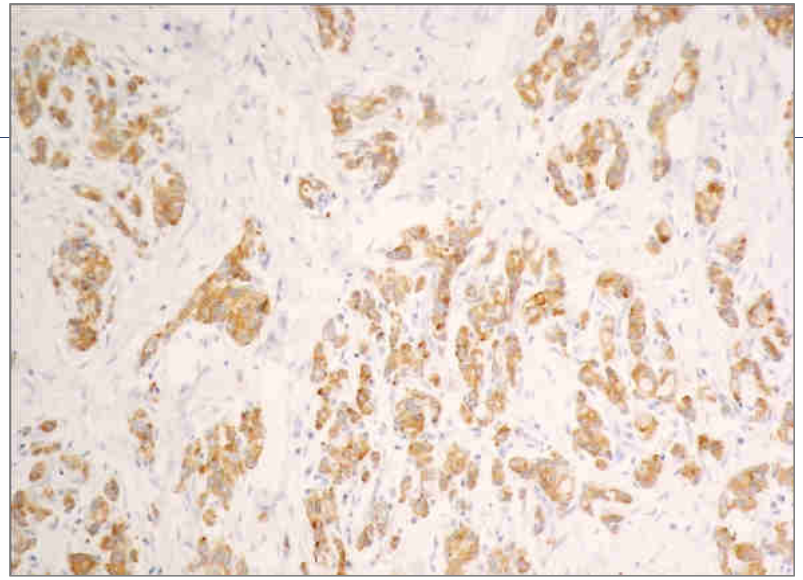


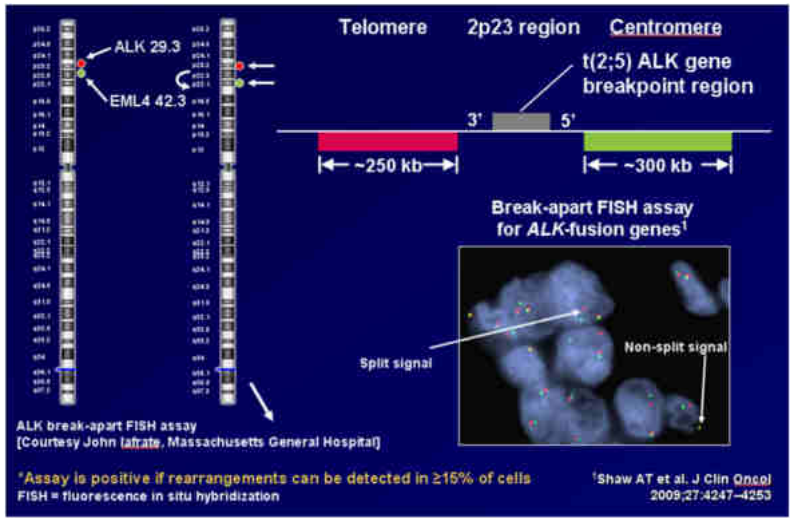

Sasaki et al 2010, Yoshida et al 2011, Solomon B et al 2015

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Clones D5F3 ou 5A4








**SIGNAL CLASSIFICATION**

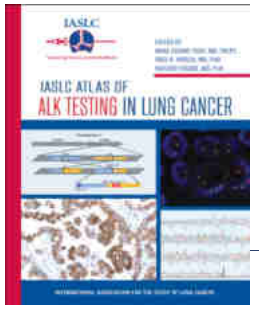
| Patterns observed in native *ALK* | | Patterns observed in split 3'-5' *ALK* | |
|---|---|---|---|
| Red and green separated by <2 signal diameters | Red and green separated by ≥2 signal diameters | Red and green separated by ≥2 signal diameters | Red and green separated by <2 signal diameters |
| Classified as negative | Classified as positive | Classified as positive | Classified as negative |

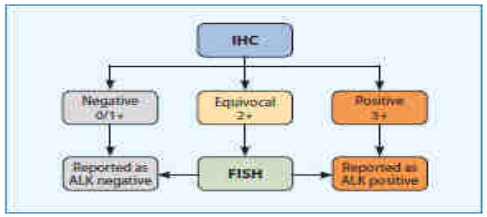
**SPECIMEN CLASSIFICATION**

| Non-rearranged tumors: | Rearranged tumors: |
|---|---|
| Rearrangement-positive cell rate <15% of cells | Rearrangement-positive cell rate ≥15% of cells |

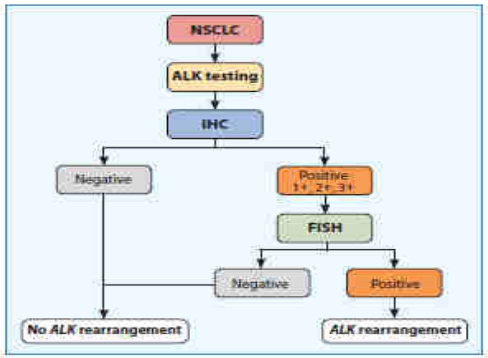
ITRE LUTTE ANCER LEON RARD

Chercher et soigner jusqu'à la guérison

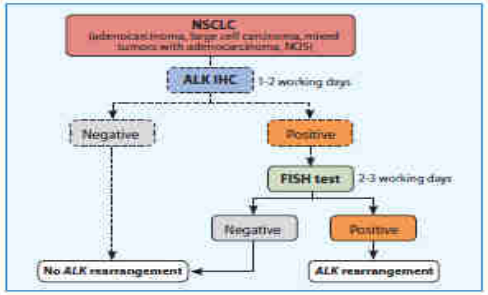


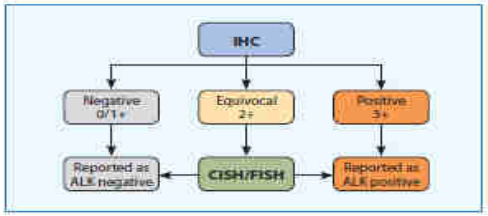

Paik et al



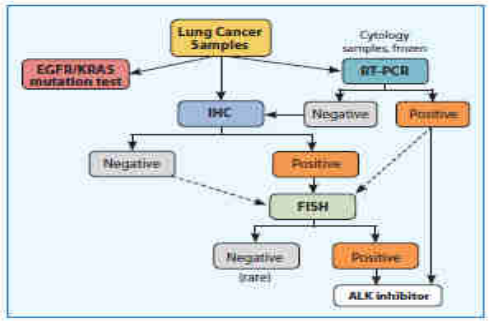

Japanese Lung Cancer Society



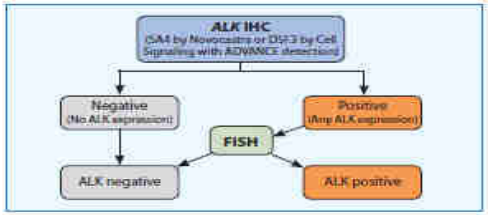

Marchetti et al




Kim et al




Thunnissen et al

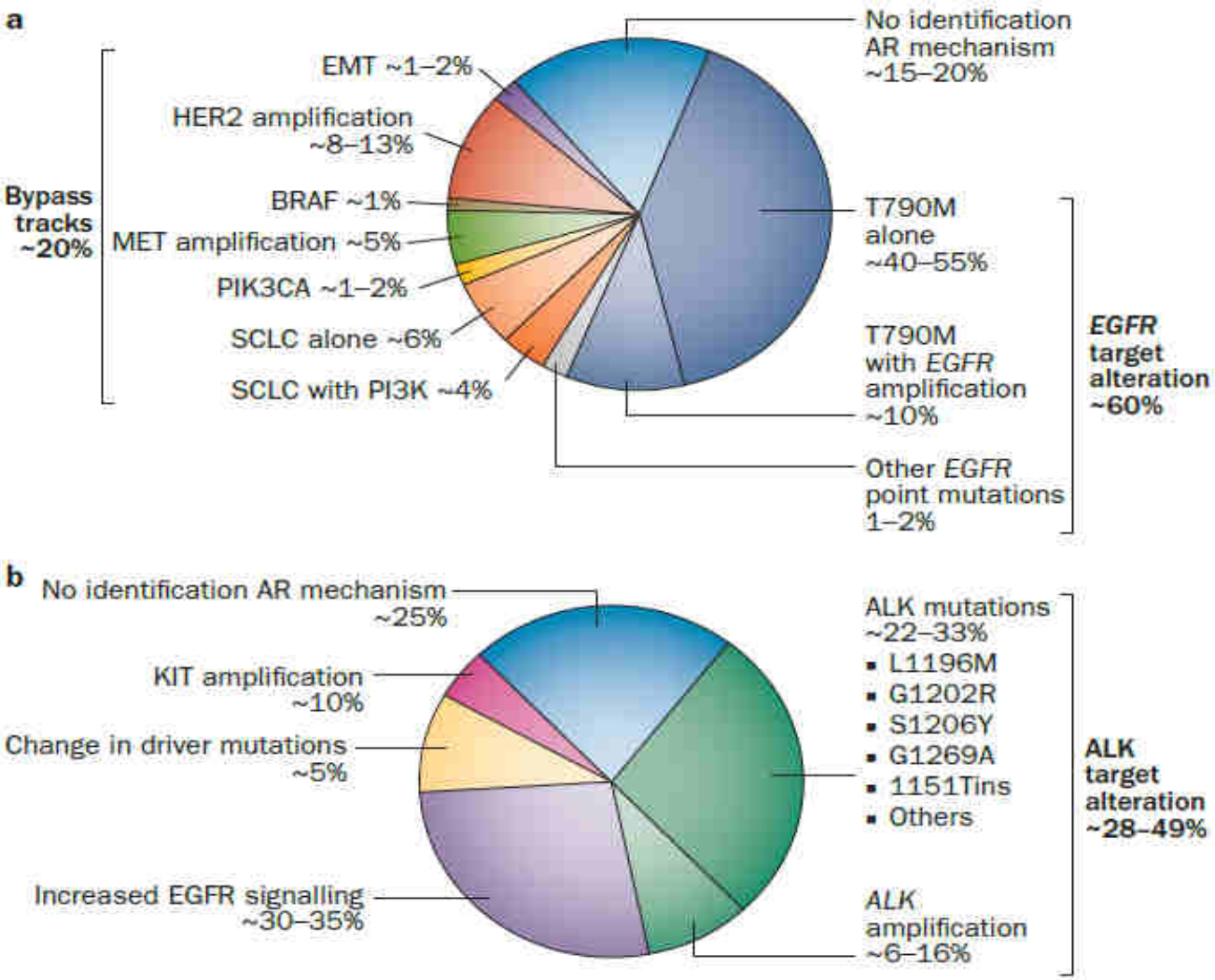



Conklin et al

**Test ALK D5F3 (Dx Assay Ventana) a été approuvé par la FDA comme diagnostic compagnon pour le diagnostic des réarrangements *ALK***

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD

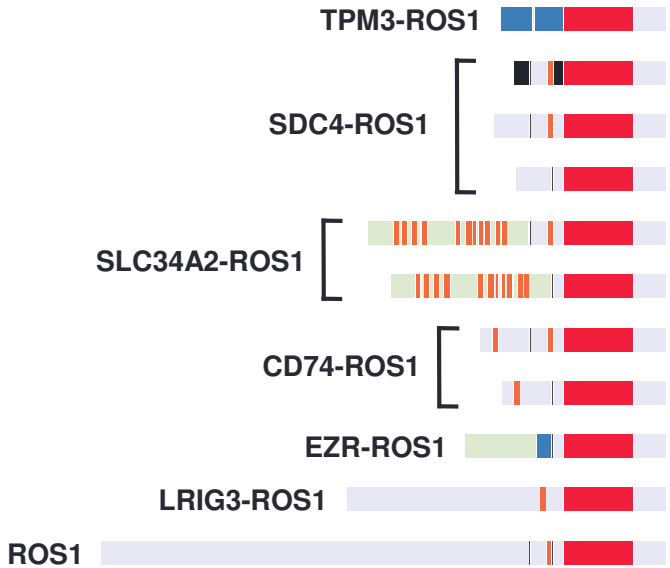
Chercher et soigner jusqu'à la guérison




CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD

Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Réarrangements du gène *ROS1*

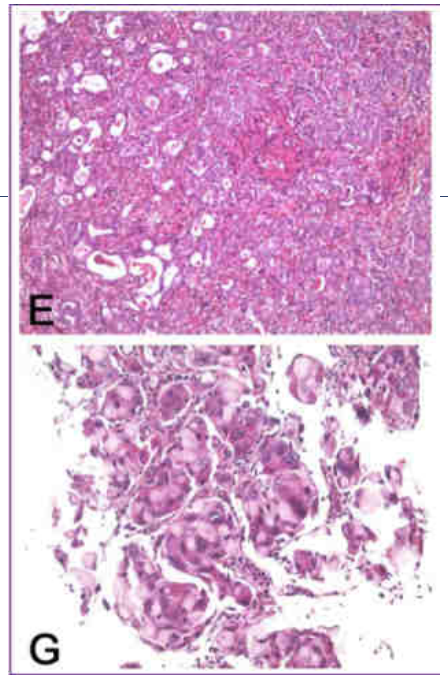


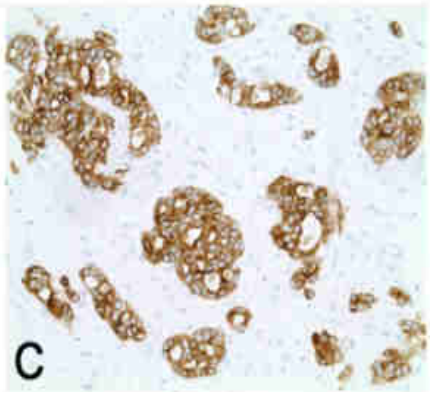
Baseline

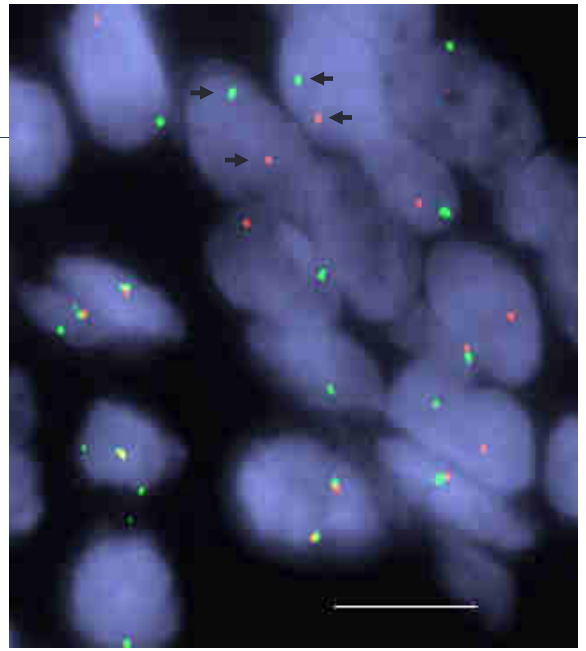
After 3 months of crizotinib

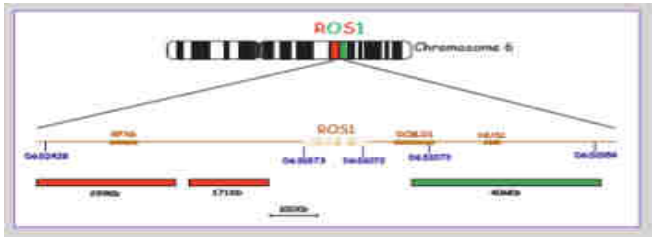
Bergethon et al. 2012; Takeuchi et al. 2012

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison






**Cytocell- Aquarius ROS1 Dual color Break Apart Probe**

**Zytovision -Zytolight SPEC ROS1 Dual color Break Apart Probe**

**ROS1 IHC (D4D6 clone rabbit mAb -Cell Signaling Technology)**

**Se =100%**
**Spécificité (2 et 3+) = 96,7%**

Bergethon et al. 2012
Mescam-Mancini et al 2013

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Techniques diagnostiques

**ALK, ROS1, NTRK1 : IHC, FISH, séquençage multiplex**

**RET, NTRK : (pas d'AC validé), FISH, séquençage multiplex**

| Method | Material | Detectable fusions |
|---|---|---|
| Target capture followed by next-generation sequencing (8,9,47) | Genomic DNA | ALK, RET, ROS1, NTRK1, and others |
| Target capture followed by transcript counting (21) | RNA | ALK, RET, and ROS1 |
| Multiplex RT-PCR followed by next-generation sequencing (48) | RNA | ALK, ROS1, and others |
| Multiplex ARMS RT-PCR (49) | RNA | ALK, RET, and ROS1 |
| Anchored multiplex RT-PCR (50) | RNA | ALK, RET, ROS1, NTRK1, and others |

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Recommandations CAP/IASLC/AMP

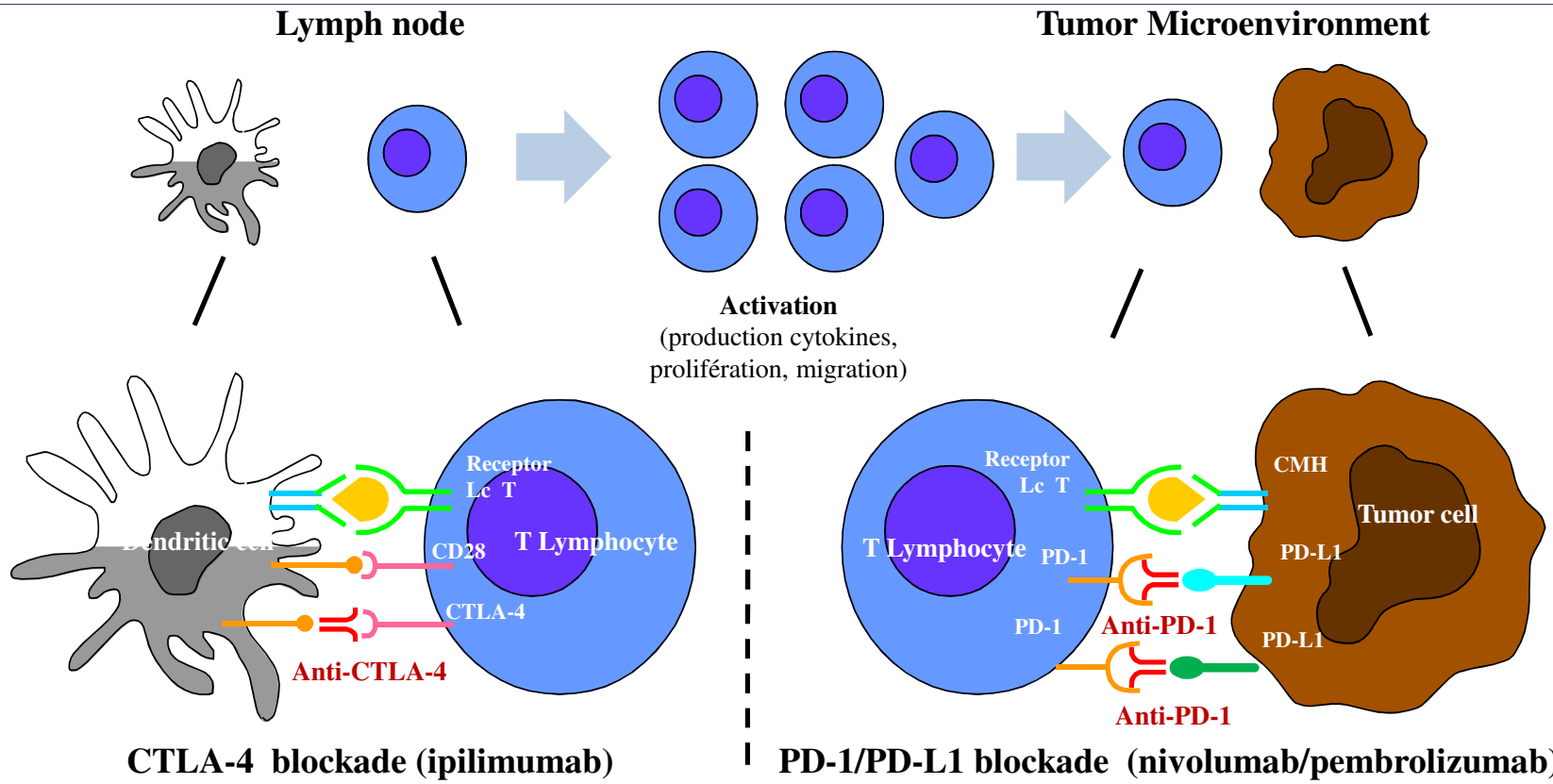
***Kalemkerian, et al J Clin Oncol 2018 36:911-919***

- Techniques doivent être suffisamment sensibles pour détecter des anomalies dans des échantillons comportant au moins 20% de CT
- L' hyperexpression de EGFR (IHC) et les variations de nb de copies du gène EGFR (FISH) ne permettent pas de sélectionner les patients à traiter par anti EGFR
- **La détection des anomalies *EGFR, ALK, ROS1* et *BRAF*** doit être faite pour tout patient atteint d'adénocarcinome à un stade avancé
- **La détection des anomalies *Her2, RAS, MET* et *RET*** peut se faire chez les patients négatifs pour les précédentes anomalies ou si elle est incluse dans un test multiplex de type NGS
- **Les techniques de séquençage multiples** sont préférées à de multiples tests uniques
- En cas de discordance, des techniques alternatives doivent être disponibles

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD

Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Points de contrôle de l'immunité anti-tumorale




**PD-L1 exprimé par les CT , les T activés, les macrophages, les CD, ..**

*From Wolchok JD et al., LBA1*

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# PD-L1 est il un bon biomarqueur ?

## Expression dynamique et inductible en fonction de:

**Types histologiques**: poumon (carcinomes malpighiens, sarcomatoïdes, adénocarcinomes solides, CPC ???)

**D'autres marqueurs biologiques :**

- Du microenvironnement (activation des cellules T ou cellules T épuisées ou « exhausted », interféron gamma)
- Expression oncogénique constitutive de PD-L1 (mutation *EGFR*, translocation *ALK*, perte de PTEN, activation JAK STAT, PI3K/MAPK, .)
- Charge mutationnelle des tumeurs et la production de néoantigènes
- Amplification de *PD-L1,* « upregulation » de miR-20b, -21, -130, « downregulation » de miR-200, miR-197, Hypoxia, Epithelial-Mesenchymal Transformation, ..)

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

| Thérapies | Indications | Tests (kits) | Seuils | Type de test |
|---|---|---|---|---|
| Pembrolizumab (MSD) | NSCLC 1L et 2L<br>Stades avancés | 22C3 DAKO (approuvé FDA et EMA)<br><br>SP263 Ventana (CE IVD) | TPS ≥1% 2L, ≥50% 1L | Compagnon approuvé par la FDA et EMA |
| Nivolumab (BMS) | NSCLC 2L<br>Stades avancés | 28-8 DAKO (approuvé FDA et EMA)<br><br>SP263 Ventana (CE IVD) | TPS ≥1% | Complémentaire pour les non épidermoïdes |
| Atezolizumab (Roche) | NSCLC 2L<br>Stades avancés | SP142 Ventana (CE IVD) | TC ≥50%<br>Ou IC ≥10% | Complémentaire |
| Durvalumab (AstraZeneca) | stades III NSCLC non opérables après chimioradioT | SP263 Ventana (CE IVD) | TPS ≥1% | Complémentaire |

BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

| Tests (ou kits) | Automates | Systène de détection | Epitope (origine) |
|---|---|---|---|
| 22C3 DAKO PharmDX | DAKO 48Link | Envision FLEX | Extracellulaire (souris) |
| 28.8 DAKO PharmDX | DAKO 48Link | Envision FLEX | Extracellulaire (lapin) |
| PD-L1 (SP142) Ventana | Benchmark Ventana | Optiview + amplification | Intracytoplasmique (lapin) |
| PD-L1 (SP263) Ventana | Benchmark Ventana | Optiview | Intracytoplasmique (lapin) |
| 73.10 DAKO PharmDX | DAKO 48Link | Envision FLEX | Intracytoplasmique (lapin) |

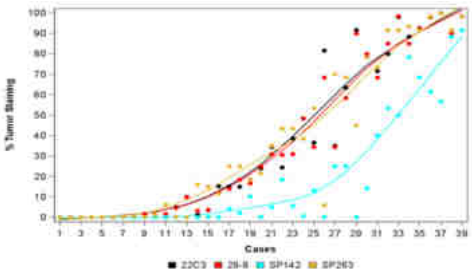
**Abs concentrés**

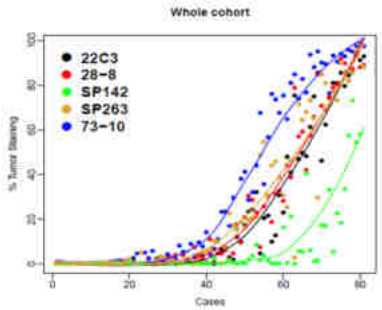
E1L3N Cell Signaling Technology (Rabbit monclonal)
28.8 DAKO (Mouse monclonal)
22C3 Abcam (Rabbit monoclonal
QR1 Quartett (Rabbit monoclonal)

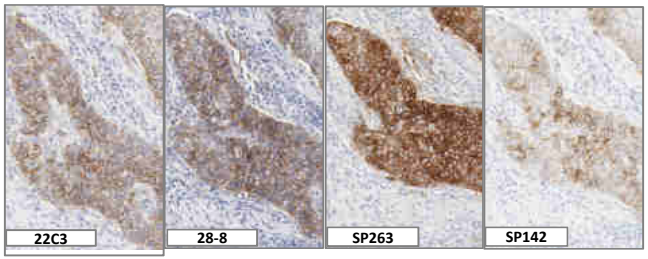
CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Etudes comparatives

- **Les test (kits) 28-8, 22C3 SP263 ont des performances analytiques comparables pour les CT aux seuils de 1% et 50%**
- **Le test SP142 semble moins performant pour le marquage des CT**
- **Le SP263 aurait une sensibilité un peu meilleure (Tsao et al, Scheel et al, Hendry et al)**
- **Le 73.10 marquerait de façon nettement supérieure les CT *(Tsao el al)***
- **Grande variabilité des tests pour le marquage des CI ; 22C3, 28.8 et SP263 comparable (Tsao et al)**




*Adam et al 2017, Brunnstrom et al 2017, Hirsch et al 2016, Tsao et al 2018, Scheel et al. 2016, Ratcliffe et al 2017, Rimm et al. 2017, Scott et al 2017, Saito et al 2017, Velchetti et al 2017, Skov et al 2017, Batenchuk et al 2017, Soo et al 2016, Hendry et al 2018*

# Test (assays ou kits) versus protocoles maison (ou LDT)

**2017**
http://www.nordiqc.org/downloads/assessments/96_102.pdf

**May 2018**
http://www.nordiqc.org/downloads/assessments/108_102.pdf

Table 1. **Assessment marks for IHC assays and antibodies run C1, PD-L1 IHC**

| CE-IVD / FDA approved PD-L1 assays | n | Vendor | Optimal | Good | Borderline | Poor | Suff.[1] | Suff. OPS[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 22C3 pharmDX, **SK006** | 12 | Dako/Agilent | 10 | 1 | 0 | 1 | 92% | 92% |
| 22C3 pharmDX, **SK006**[4] | 2 | Dako/Agilent | 0 | 0 | 1 | 1 | - | - |
| 28-8 pharmDX, **SK005** | 7 | Dako/Agilent | 3 | 3 | 1 | 0 | 86% | 86% |
| **SP263, 790-4905** | 16 | Ventana/Roche | 9 | 2 | 2 | 3 | 69% | 77% |
| **SP142, 740-4859** | 1 | Ventana/Roche | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - |
| **Antibodies[3] for laboratory developed PD-L1 assays, conc. antibody** | n | Vendor | Optimal | Good | Borderline | Poor | Suff.[1] | Suff. OPS[2] |
| mAb clone **22C3** | 13 | Dako/Agilent | 1 | 1 | 4 | 7 | 15% | - |
| mAb clone **E1L3N** | 8 | Cell Signaling | 1 | 1 | 1 | 5 | 25% | - |
| mAb **CAL10** | 1 | Biocare | 0 | 0 | 1 | 0 | - | - |
| rmAb clone **28-8** | 6 | Abcam | 0 | 1 | 1 | 4 | 17% | - |
| rmAb clone **ZR3** | 1 | Zeta Corporation | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| **Antibodies for laboratory developed PD-L1 assays, RTU** | n | Vendor | Optimal | Good | Borderline | Poor | Suff.[1] | Suff. OPS[2] |
| rmAb clone **SP142** | 1 | Spring Biosystems | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - |
| Total | 68 | | 25 | 9 | 11 | 23 | - | - |
| Proportion | | | 37% | 13% | 16% | 34% | 50% | - |

1) Proportion of sufficient stains (optimal or good).
2) Proportion of sufficient stains with optimal protocol settings only, see below.
3) mAb: mouse monoclonal antibody, rmAb: rabbit monoclonal antibody.
4) RTU system developed for the Agilent/Dako`s semi-automated systems (Autostainer Link48) but used by laboratories on different platforms (Ventana Benchmark and Dako Omnis).

Table 3. **Assessment marks for IHC assays and antibodies run C3, PD-L1 IHC**

| CE-IVD / FDA approved PD-L1 assays | n | Vendor | Optimal | Good | Borderline | Poor | Suff.[1] | Suff. OPS[2] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SP263, **790-4905** | 52 | Ventana/Roche | 41 | 6 | 5 | 0 | 90% | 92% |
| SP263, **790-4905**[3] | 1 | Ventana/Roche | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| 22C3 pharmDX, **SK006** | 27 | Dako/Agilent | 22 | 3 | 0 | 2 | 93% | 100% |
| 22C3 pharmDX, **SK006**[4] | 8 | Dako/Agilent | 2 | 4 | 1 | 1 | 75% | - |
| 28-8 pharmDX, **SK005** | 5 | Dako/Agilent | 4 | 1 | 0 | 0 | 100% | 100% |
| SP142, **740-4859**[5] | 1 | Ventana/Roche | 0 | 0 | 0 | 1 | - | - |
| **Antibodies[6] for laboratory developed PD-L1 assays, conc. antibody** | | Vendor | Optimal | Good | Borderline | Poor | Suff.[1] | Suff. OPS[2] |
| mAb clone **22C3** | 32 | Dako/Agilent | 27 | 4 | 1 | 0 | 97% | 100% |
| mAb clone **E1L3N** | 6 | Cell Signaling | 3 | 3 | 0 | 0 | 100% | 100% |
| mAb **CAL10** | 2<br>3 | Biocare<br>Zytomed Systems | 1 | 2 | 1 | 1 | 60% | 100% |
| rmAb clone **28-8** | 3 | Abcam | 3 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| rmAb clone **ZR3** | 1<br>1 | Cell Marque<br>Zeta Corporation | 2 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| rmAb clone **QR1** | 2 | Quartett / Biocyc | 1 | 1 | 0 | 0 | - | - |
| rmAb **BSR90** | 1 | Nordic Biosite | 1 | 0 | 0 | 0 | - | - |
| rmAb clone **SP142**[5] | 1 | Spring Biosystems | 0 | 1 | 0 | 0 | - | - |
| Total | 146 | | 108 | 25 | 8 | 5 | - | - |
| Proportion | | | 74% | 17% | 6% | 3% | 91% | - |

*NordiQC recommended protocols PD-L1. http://www.nordiqc.org/recommended.php*

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Recommandations du CAP pour la mise en place d'un test IHC théranostique

- Corréler les résultats obtenus avec le nouveau test avec ceux attendus dans la littérature
- Comparer le nouveau test avec un test validé (essais)
- Validation inter-laboratoire
- Validation par participation à des programmes de control de qualité externes

• **Set d'échantillons pour la validation d'un test théranostique**
  - 20 cas positifs et 20 cas négatifs
  - Utiliser des contrôles externes positifs et négatifs validés (lignées Horizon, Histocyte)
  - Les cas positifs choisis doivent être représentatifs (préanalytique, histologie, prévalence de expression de PD-L1)
  - Enrichir en cas dont le seuil de positivité est proche des seuils critiques (1% et 50%)

• **Evaluation**
  - Sensibilité et spécificité
  - Variabilité inter run et inter-opérateur
  - Taux de concordance positif et négatif avec test validé (90% overall concordance ou kappa value >0,75 attendus)

*Fitzgibbons et al 2014*

BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

Eur Resp Rev 2017

SERIES
PATHOLOGY FOR THE CLINICIAN

**Nonsmall cell lung carcinoma: diagnostic difficulties in small biopsies and EBUS-TBNA**

Lukas Bubendorf[1], Sylvie Lantuejoul[2], Adrianus J. de Langen[3] and Erik Thunnissen[4]

## Sample collector

Sampling more (≥4) biopsies/tumour tissue

Clinical request for diagnosis and prediction?

Clinical suspicion of metastases yes/no

## Pathology

Distribute samples over >1 block

Careful initial cut

Spare section for reflex analysis

Focused diagnostic analysis

CENTRE DE LUTTE LE CANCER LEON ERARD

Chercher et soigner jusqu'à la guérison

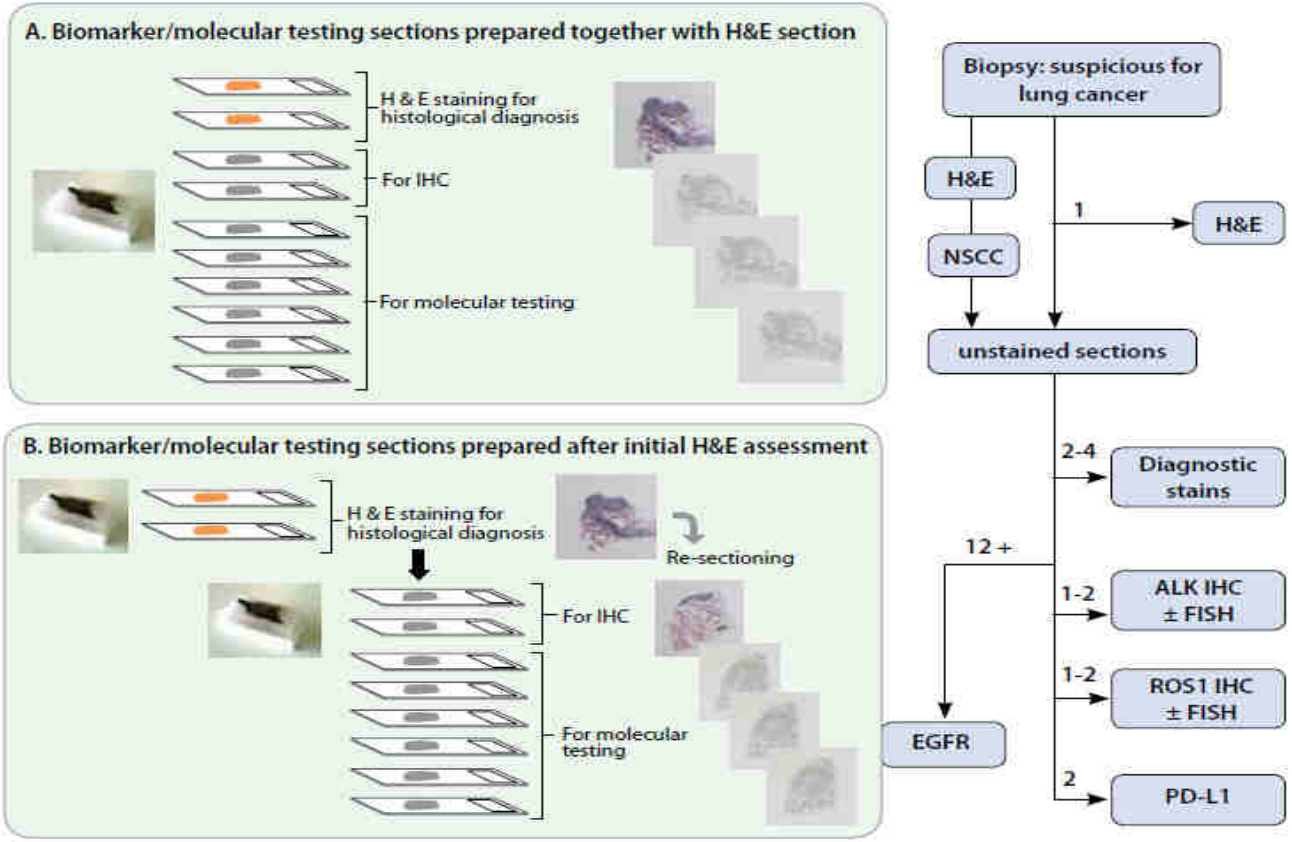
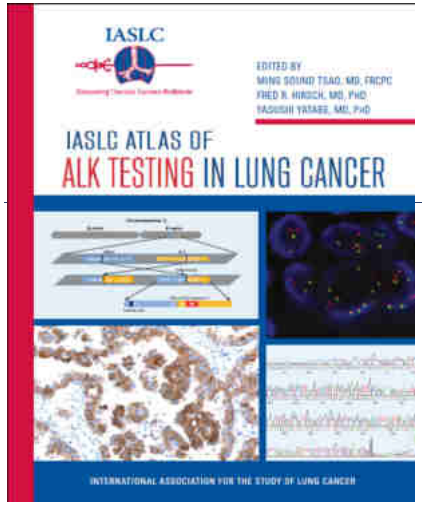
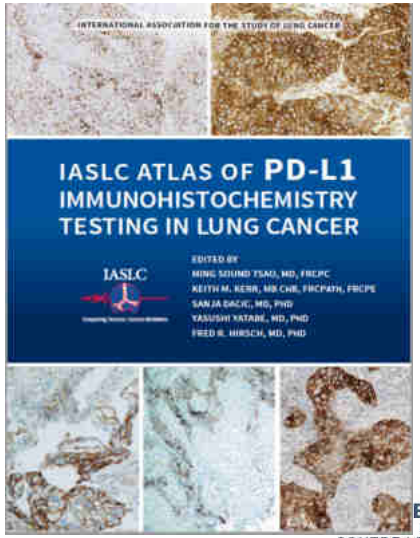


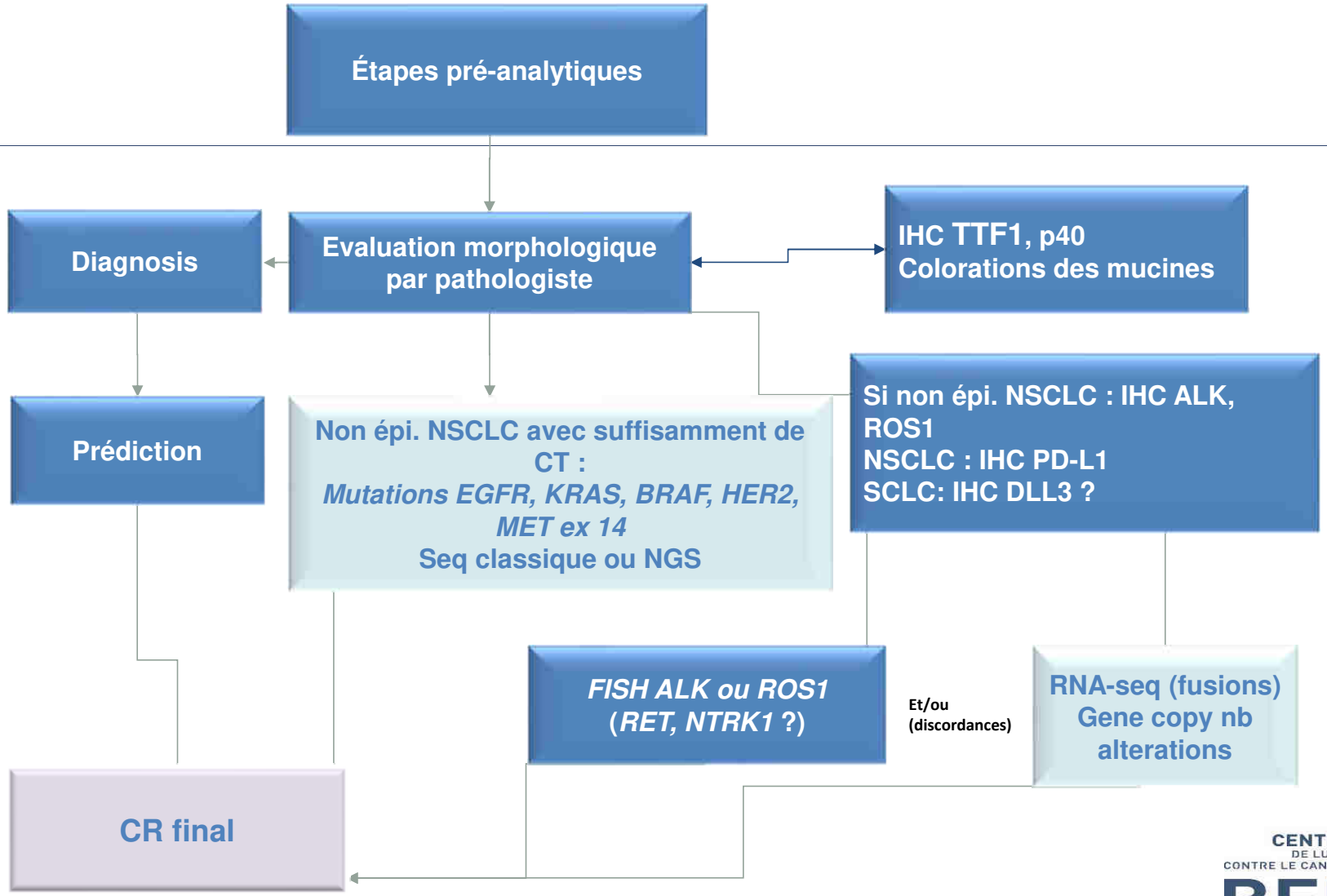

**Figure 2.** Strategies for maximizing tissue for molecular testing. Unstained sections for ancillary diagnostic immunohistochemistry (IHC) of molecular testing may be prepared upfront (A) or after initial histologic assessment of the hematoxylin and eosin (H&E) stained sections. The number of unstained sections to be prepared is determined by the pathology departmental or institutional strategy for optimal tissue use and for shortest turnaround times for initial diagnosis and biomarker testing results. NSCC = non-small cell carcinoma, ALK = anaplastic lymphoma kinase, FISH = fluorescence in situ hybridization, EGFR = epidermal growth factor receptor, PD-L1 = programmed cell death ligand-1.




CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD

Chercher et soigner jusqu'à la guérison




CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Question Sylvie LANTUEJOUL

**Quelles sont les affirmations justes?**

a. tous les cancers du poumon non petites cellules et non malpighiens à un stade avancé doivent être testés vis à vis des biomarqueurs théranostiques (cibles thérapeutiques)
b. les cancers malpighiens doivent être exclus
c. les stades non avancés doivent être exclus
d. les cibles thérapeutiques prédominent chez les fumeurs
e. les cibles thérapeutiques sont les mutations des gènes *EGFR* et de *KRAS* à rechercher en priorité

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Question Sylvie LANTUEJOUL

**Quelles sont les affirmations justes?**

a. tous les cancers du poumon non petites cellules et non malpighiens à un stade avancé doivent être testés vis à vis des biomarqueurs théranostiques (cibles thérapeutiques)
b. les cancers malpighiens doivent être exclus
c. les stades non avancés doivent être exclus
d. les cibles thérapeutiques prédominent chez les fumeurs
e. les cibles thérapeutiques sont les mutations des gènes *EGFR* et de *KRAS* à rechercher en priorité

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

# Question Sylvie LANTUEJOUL

**L'immunohistochimie :**

a. n'a plus d'utilité à l'ère du NGS pour détecter les cibles thérapeutiques dans les cancers du poumon
b. sert encore pour détecter des mutations du gène *EGFR*
c. est nécessaire et suffisante pour détecter pour les réarrangements du gène *ALK*
d. est utile pour évaluer les niveaux d'expression de PD-L1, biomarqueur prédictif de la réponse à certaines immunothérapies
e. PD-L1, ALK et ROS1 doit être faite pour au moment du diagnostic de tout cancer du poumon

# Question Sylvie LANTUEJOUL

**L'immunohistochimie :**

a. n'a plus d'utilité à l'ère du NGS pour détecter les cibles thérapeutiques dans les cancers du poumon
b. sert encore pour détecter des mutations du gène *EGFR*
c. est nécessaire et suffisante pour détecter pour les réarrangements du gène *ALK*
d. est utile pour évaluer les niveaux d'expression de PD-L1, biomarqueur prédictif de la réponse à certaines immunothérapies
e. PD-L1, ALK et ROS1 doit être faite pour au moment du diagnostic de tout cancer du poumon

CENTRE DE LUTTE CONTRE LE CANCER LEON BERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison

UNICANCER

Centre Léon Bérard
LYON ET RHÔNE-ALPES

Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale

GRENOBLE 1
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. MEDECINE

NTRE
E LUTTE
CANCER
LEON
ERARD
Chercher et soigner jusqu'à la guérison