

Cancer avec fusion NTRK

Certains cancers sont provoqués par des changements spécifiques au niveau des gènes. Les gènes portent des informations nécessaires à la formation des protéines dans les cellules. Un changement anormal dans les gènes peut entraîner une altération des protéines. Les protéines anormales ainsi formées peuvent favoriser la croissance et la propagation des tumeurs.



Les gènes à l'origine des récepteurs neurotrophiques à activité tyrosine kinase (**Neurotrophic tyrosine receptor kinase, NTRK**) fournissent des informations pour le codage des protéines TRK.¹⁻³



Lorsqu'un gène *NTRK* se lie à, ou **fusionne**, avec un gène différent, il produit une protéine de fusion TRK anormale.¹⁻³



Cette **protéine de fusion TRK (Tropomyosin Receptor Kinase, récepteur de la tropomyosine à activité tyrosine kinase)** reste active et déclenche une cascade de signalisation.^{1,2} Chez les personnes atteintes d'un cancer avec fusion NTRK, ces protéines de fusion TRK favorisent la propagation et la croissance des tumeurs.⁴

Prévalence



Le cancer avec fusion NTRK est un cancer rare qui inclut un large éventail de tumeurs que l'on retrouve à la fois chez les patients adultes et pédiatriques, à des fréquences variables.

Fréquence estimée des fusions du gène NTRK pour certains types de tumeurs spécifiques

91 % - 100 %

Fibrosarcome infantile^{5,6}

1 %

Cancer colorectal⁷

2 % - 12 %

Cancer de la Thyroïde^{7,8a}

1 %

Sarcomes⁷

10 %

Gliomes de haut grade (en pédiatrie)⁹

0,5 %

Carcinome épidermoïde de la tête et du cou⁷

0,2 % - 3 %

Cancer du Poumon^{7,10b}

1 %

Glioblastome¹¹



Fréquences signalées dans le cadre d'études isolées employant des méthodologies variables pour détecter ces altérations génétiques.

^a Carcinome papillaire de la thyroïde

^b Adénocarcinome pulmonaire ne contenant aucune autre altération oncogène commune

Tests



- // Seuls des tests spécifiques peuvent détecter le cancer avec fusion *NTRK*.^{1,3}
- // **Le séquençage de nouvelle génération (Next-Generation Sequencing, NGS)** peut identifier le cancer avec fusion *NTRK* en reconnaissant la présence d'une fusion d'un gène *NTRK*.^{12,13}
- // **L'immunohistochimie (IHC)** utilise des anticorps pour détecter la présence de protéines, dans le cas présent les protéines TRK, dans un échantillon donné. L'expression des protéines n'est pas nécessairement le résultat d'un événement de fusion d'un gène.
- // **L'hybridation *in situ* en fluorescence (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH)** est une technique de laboratoire utilisée pour examiner des éléments spécifiques de la liaison de l'ADN à des sondes fluorescentes, qui s'éclairent en cas d'examen au microscope.¹⁴
- // **La réaction en chaîne par polymérase par transcription inverse (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)** est conçue pour identifier uniquement les partenaires de translocation et les points de cassure connus et ne peut identifier de nouveaux points de cassure ou de nouveaux gènes partenaires de fusion.¹⁵

Références

1. Vaishnavi A, Le AT, Doebele RC. *Cancer Discov.* 2015;5(1):25-34.
2. Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000023.
3. Kumar-Sinha C, Kalyana-Sundaram S, Chinnaiyan AM. Landscape of gene fusions in epithelial cancers: seq and ye shall find. *Genome Med.* 2015;7:129. doi:10.1186/s13073-015-0252-1.
4. Okimoto RA, Bivona TG. *Cancer Discov.* 2016;6(1):14-16.
5. Bourgeois JM, Knezevich SR, Mathers JA, Sorensen PHB. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(7):937-946.
6. Rubin BP, Chen C-J, Morgan TW, et al. *Am J Pathol.* 1998;153(5):1451-1458.
7. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014;5:4846. doi:10.1038/ncomms5846.
8. Brzeziańska E, Karbownik M, Migdalska-Sęk M, Pastuszek-Lewandoska D, Wloch J, Lewiński A. *Mutat Res.* 2006;599(1-2):26-35.
9. Wu G, Diaz AK, Paugh BS, et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet.* 2014;46(5):444-450.
10. Vaishnavi A, Capeletti M, Le AT. Oncogenic and drug sensitive *NTRK1* rearrangements in lung cancer. *Nat Med.* 2013;19(11):1469-1472.
11. Kim J, Lee Y, Cho H-J, et al. *NTRK1* fusion in glioblastoma multiforme. *PLoS One.* 2014;19;9(3):e91940. doi:10.1371/journal.pone.0091940.
12. Abel HJ, Al-Kateb H, Cottrell CE, et al. *J Mol Diagn.* 2014;16(4):405-417.
13. Rogers T-M, Arnau GM, Ryland GL, et al. *Sci Rep.* 2017;7:42259. doi:10.1038/srep42259.
14. Weier HU, Rhein AP, Shadravan F, et al. Rapid physical mapping of the human *trk* protooncogene (*NTRK1*) to human chromosome 1q21-q22 by P1 clone selection, fluorescence in situ hybridization (FISH), and computer-assisted microscopy. *Genomics* 1995;26:390-3. doi:10.1016/0888-7543(95)80226-C.
15. Abel H, Pfeifer J, Duncavage E. Translocation detection using next-generation sequencing. In: Kulkarni S, Pfeifer J, eds. *Clinical Genomics.* Amsterdam, Netherlands: Elsevier/Academic Press: 2015:151-164.