

# De la biologie moléculaire au diagnostic

J. Lehmann-Che, Unité de transfert en oncologie

D. Pouessel, Oncologie Médicale

Hôpital St Louis

# Plan

- Introduction
- Exemple du cancer du poumon
  - Généralités
    - Epidémiologie
    - Facteurs de risque
  - L’adénocarcinome bronchique muté EGFR
  - L’adénocarcinome bronchique avec translocation ALK
  - Conclusions
- Conclusions

# Introduction

---

# Les grands principes de la transformation

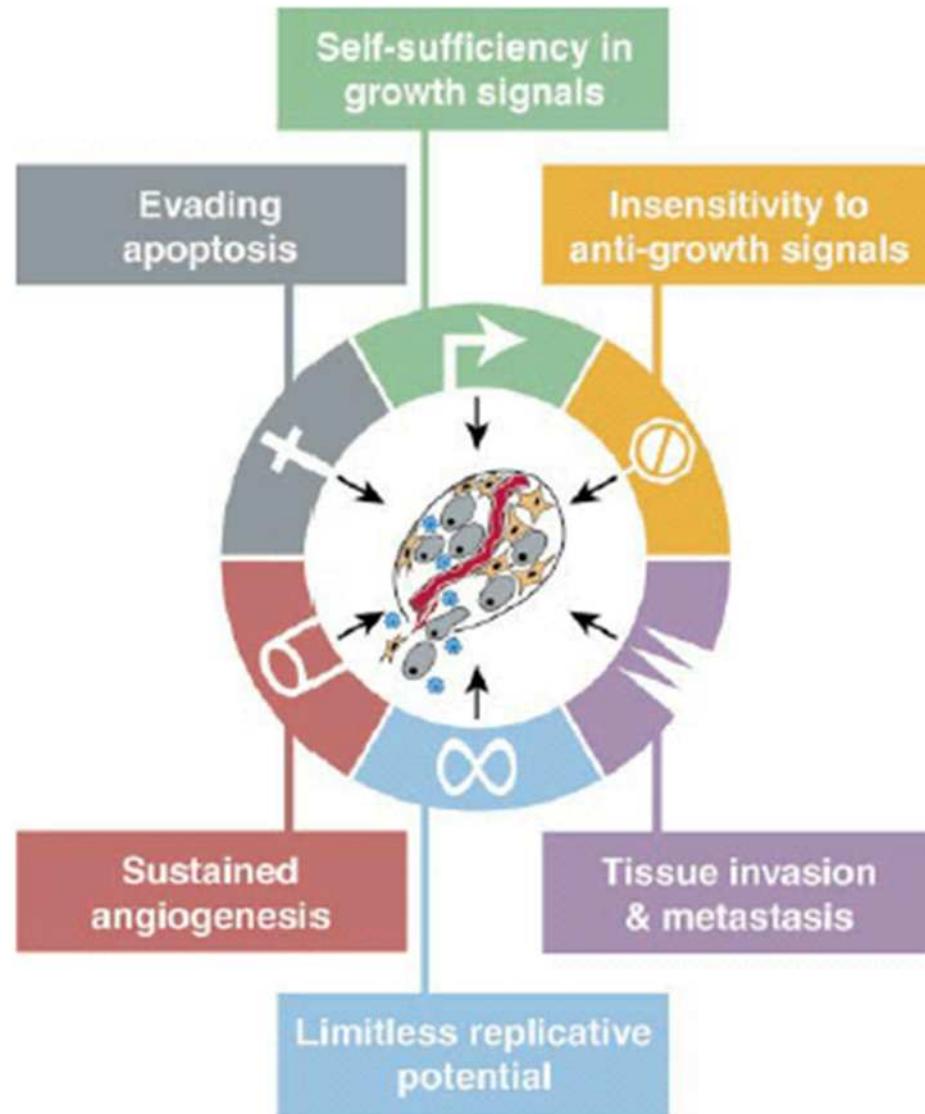
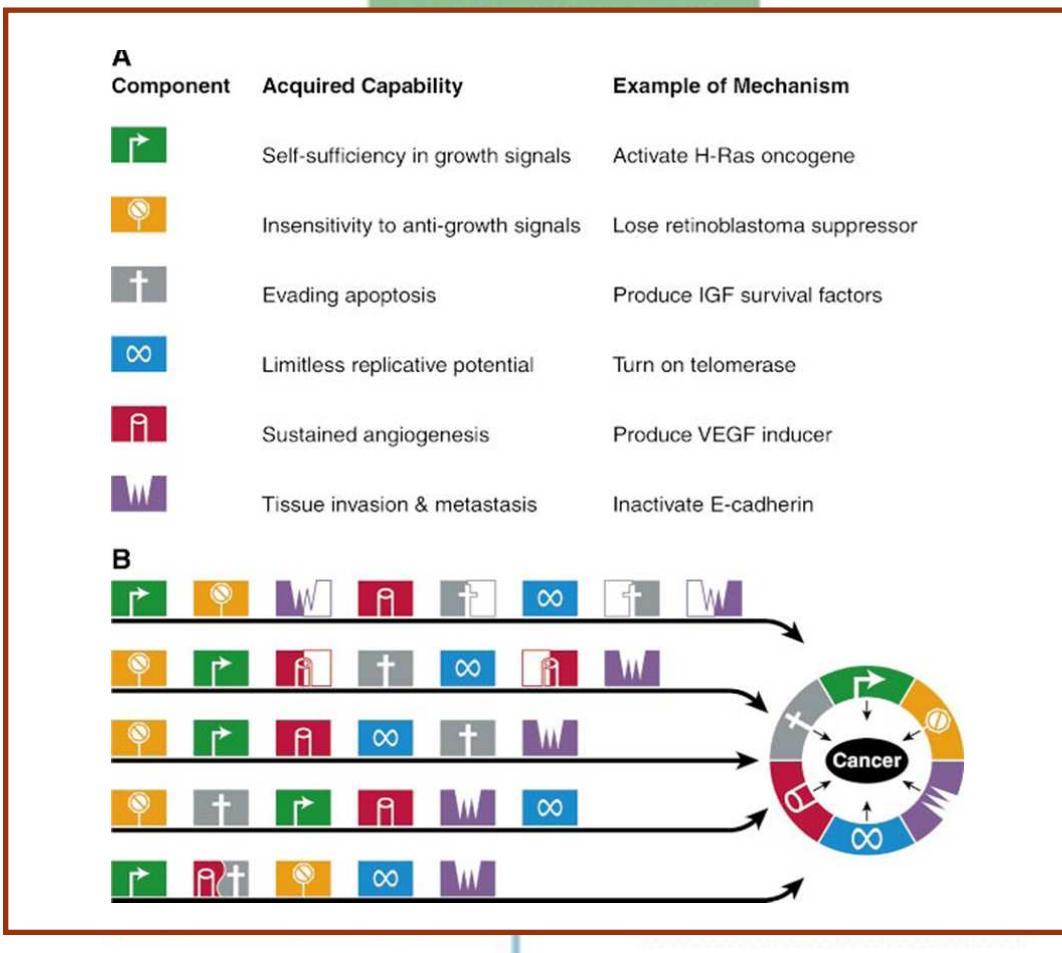


Figure 1. Acquired Capabilities of Cancer

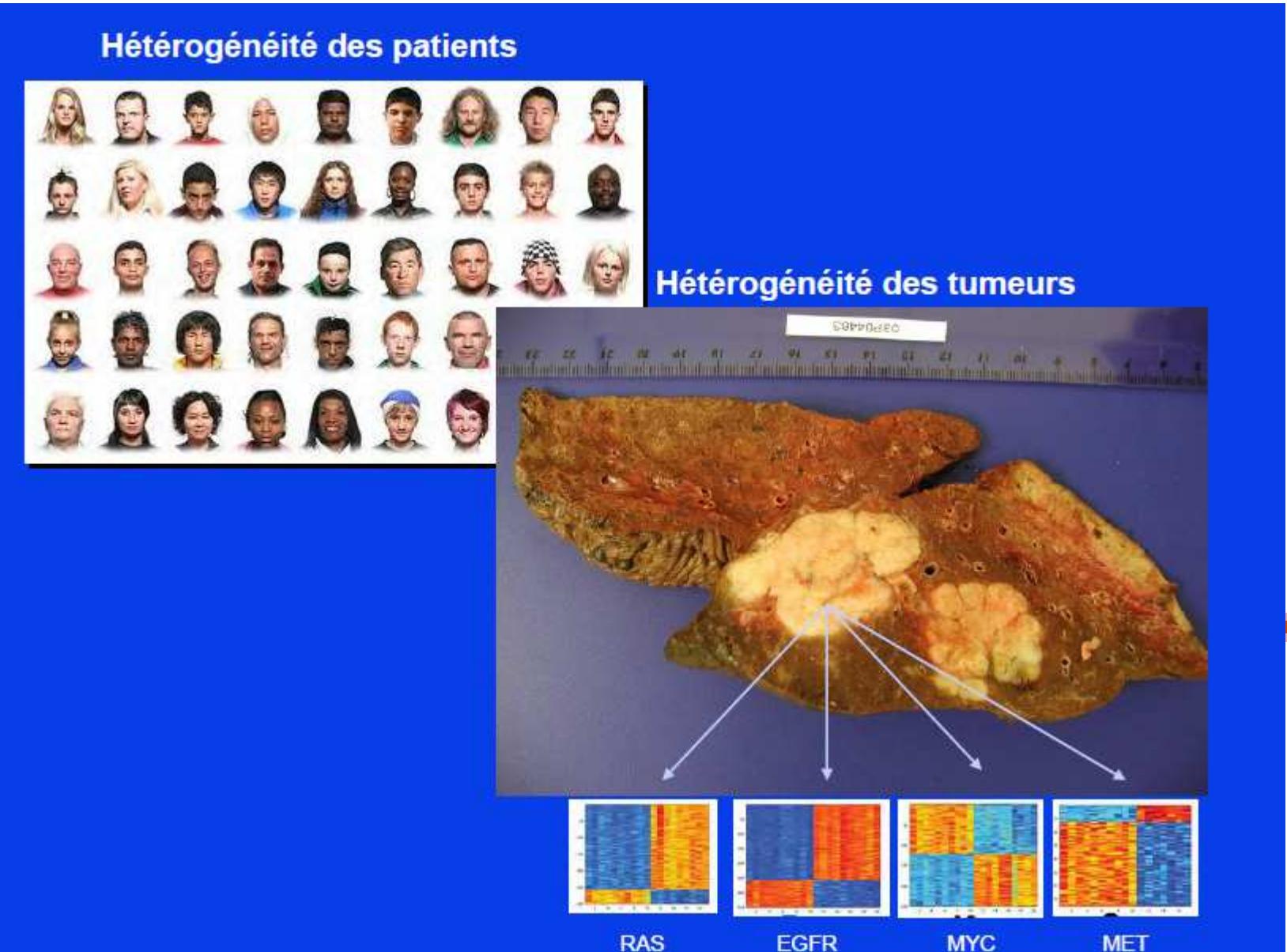
# Les grands principes de la transformation



Une multitude de façons d'y parvenir → carte d'identité

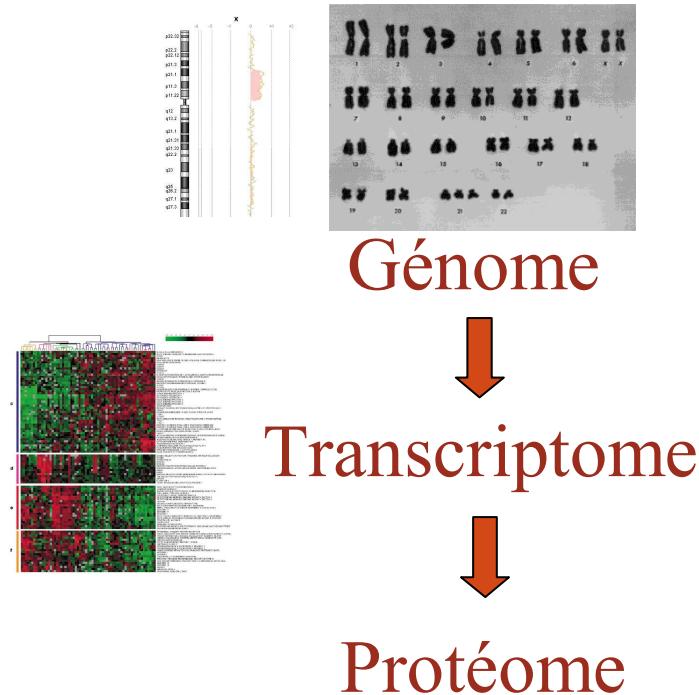
Figure 1. Acquired Capabilities of Cancer

# Pourquoi identifier les altérations moléculaires des cancers?



# Mise en évidence des altérations moléculaires

Plusieurs niveaux de complexité pour exploiter et comprendre le fonctionnement de l'information génétique d'une cellule



Un génome,  
Des dizaines de milliers de gènes  
**Génomique**

Population variable de transcrits  
**Transcriptomique**

Profil protéique  
**Protéomique**

**La révolution des « omics »**

**Vision globale permettant une nouvelle façon d'analyser les phénomènes bio**

## En pratique

Génome

Au niveau de l'ADN tumoral



Transcriptome

Au niveau de l'ARN tumoral



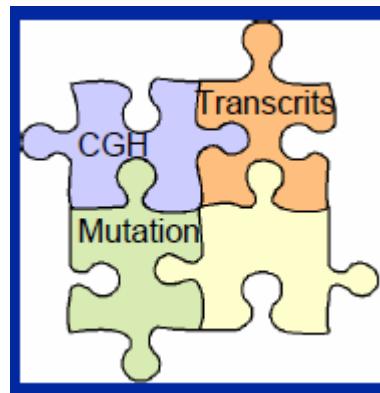
Protéome

Au niveau des protéines

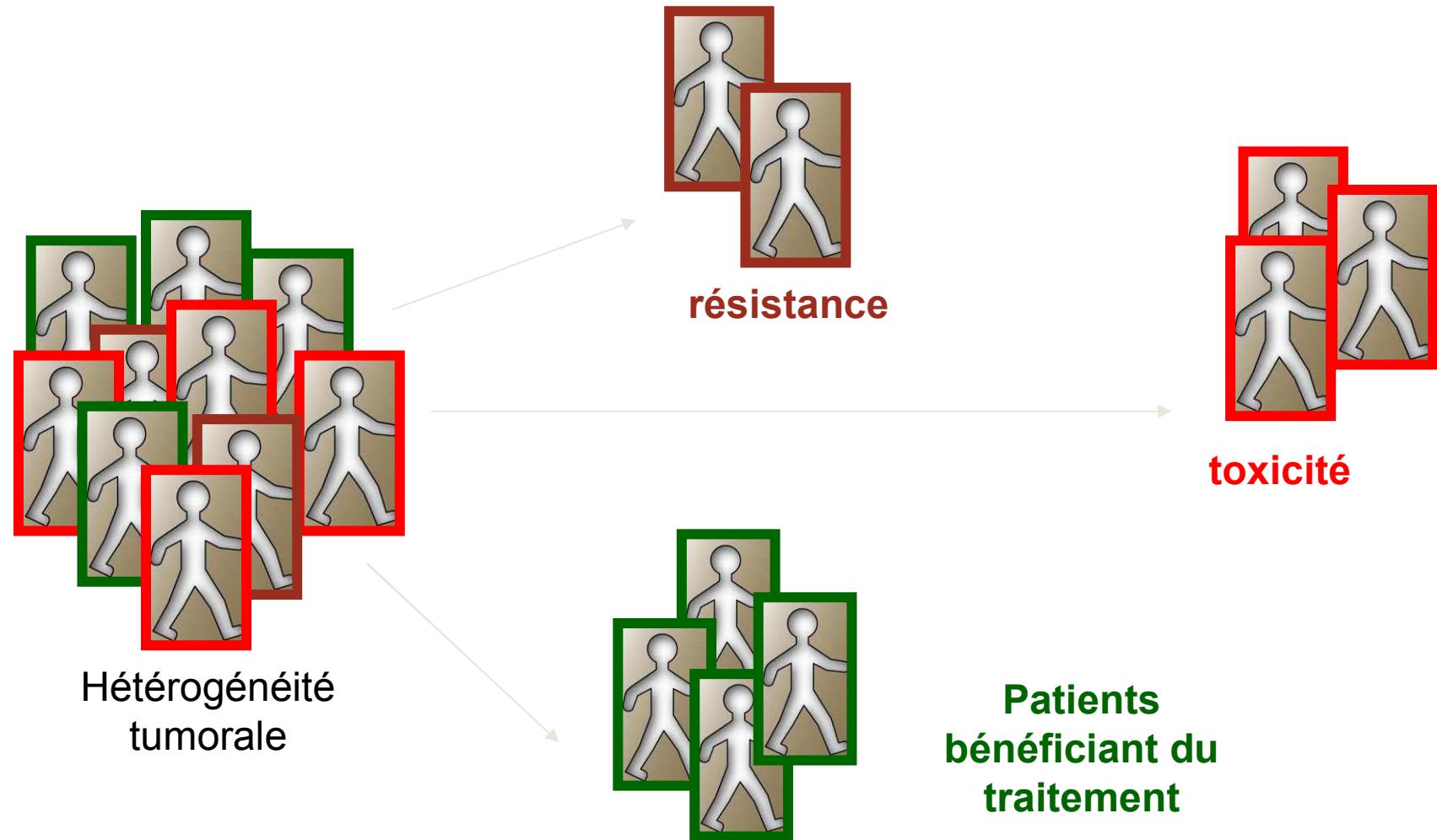
# Pourquoi identifier les altérations moléculaires des cancers?

Identifier les altérations moléculaires d'une tumeur pour:

- définir de nouvelles classifications des cancers
- générer des prédicteurs moléculaires
- effectuer un tri moléculaire des tumeurs permettant de personnaliser le traitement...

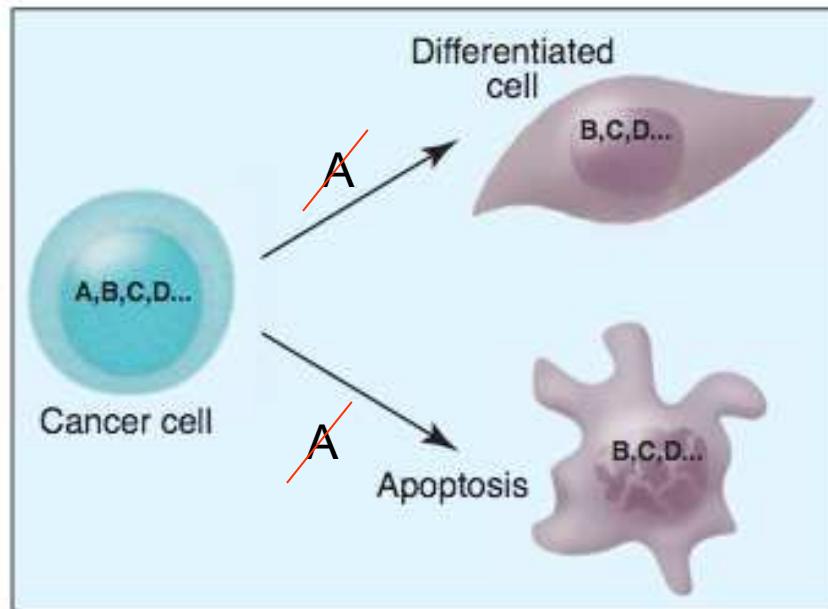


## Connaître l'identité de la tumeur c'est:



Proposer le traitement le plus adapté à la tumeur du patient  
Thérapeutique ciblée

# L'addiction oncogénique



La cellule cancéreuse devient dépendante, « addicte » d'un ou quelques oncogènes pour maintenir sa survie et son phénotype tumoral

PERSPECTIVES: CANCER

## Addiction to Oncogenes—the Achilles Heel of Cancer

I. Bernard Weinstein

Science 2002

# L'addiction oncogénique

Les preuves du concept:

**Table 2** Examples of oncogene addiction: studies in human cancer cell lines.

Targeted oncogene	Cancer cell line <sup>a</sup>	Reference
Her-2/neu	Breast	Colomer et al. (1994) <sup>16</sup>
Cyclin D1	Esophagus	Zhou et al. (1995) <sup>17</sup>
	Colon	Arber et al. (1997) <sup>18</sup>
	Pancreas	Kornmann et al. (1999) <sup>19</sup>
	Squamous	Sauter et al. (1999) <sup>20</sup>
	Nasopharynx	Hui et al. (2005) <sup>21</sup>
K-ras <sup>mut</sup>	Pancreas	Aoki et al. (1997) <sup>22</sup>
K-ras <sup>v12</sup>	Pancreas	Brummelkamp et al. (2002) <sup>23</sup>
β-Catenin	Colon	Verma et al. (2003) <sup>24</sup>
Cyclin E	Liver	Li et al. (2003) <sup>25</sup>
Mutant B-Raf	Melanoma	Sharma et al. (2005) <sup>26</sup>
MITF	Melanoma	Miller et al. (2004) <sup>27</sup>

<sup>a</sup>Treatment of these cell lines with an antisense oligonucleotide or an RNAi directed to the respective oncogene caused growth inhibition, and in some cases decreased tumorigenicity and increased chemosensitivity.

Des modèles chez la souris démontrent le même effet de dépendance

# L'addiction oncogénique

## L'utilisation en clinique

**Table 3** Clinical evidence of oncogene addiction.

Target	Disease	Agent	Regimen	Reference
HER-2	Breast <sup>a</sup>	Trastuzumab	Combination	Slamon <i>et al.</i> (2001) <sup>28,b</sup> , Piccart-Gebhart <i>et al.</i> (2005) <sup>29,b</sup>
BCR/ABL	Chronic myeloid leukemia <sup>a</sup>	Imatinib	Monotherapy	Hughes <i>et al.</i> (2003) <sup>31</sup>
C-KIT	Gastrointestinal stromal tumor <sup>a</sup>	Imatinib	Monotherapy	Demetri <i>et al.</i> (2002) <sup>33</sup>
EGFR	NSCLC <sup>a</sup>	Gefitinib, erlotinib	Monotherapy	Shepherd <i>et al.</i> (2005) <sup>32,b</sup> , Taron <i>et al.</i> (2005) <sup>35</sup> , Lynch <i>et al.</i> (2004) <sup>36</sup>
EGFR	Head and neck, colorectum <sup>a</sup>	Cetuximab	Combination	Baselga <i>et al.</i> (2005) <sup>39</sup> , Cunningham <i>et al.</i> (2004) <sup>40</sup>
EGFR	Pancreas <sup>a</sup>	Erlotinib	Combination	Moore (2005) <sup>34</sup>
VEGF	Breast, colorectum <sup>a</sup> , kidney	Bevacizumab	Combination	Miller <i>et al.</i> (2005) <sup>41</sup> , Hurwitz <i>et al.</i> (2004) <sup>42,b</sup> , Yang <i>et al.</i> (2003) <sup>43</sup>
VEGFR, B-Raf	Kidney <sup>a</sup>	Sorafenib	Monotherapy	Stadler (2005) <sup>55</sup>

Treatment regimen indicates agent alone (monotherapy) or in combination with cytotoxic agents (combination). <sup>a</sup>FDA-approved;

<sup>b</sup>Phase III evidence demonstrates improved disease-free or overall survival rates. Abbreviations: NSCLC, non-small-cell lung cancer; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

# Exemple du (ou des) cancer(s) du poumon

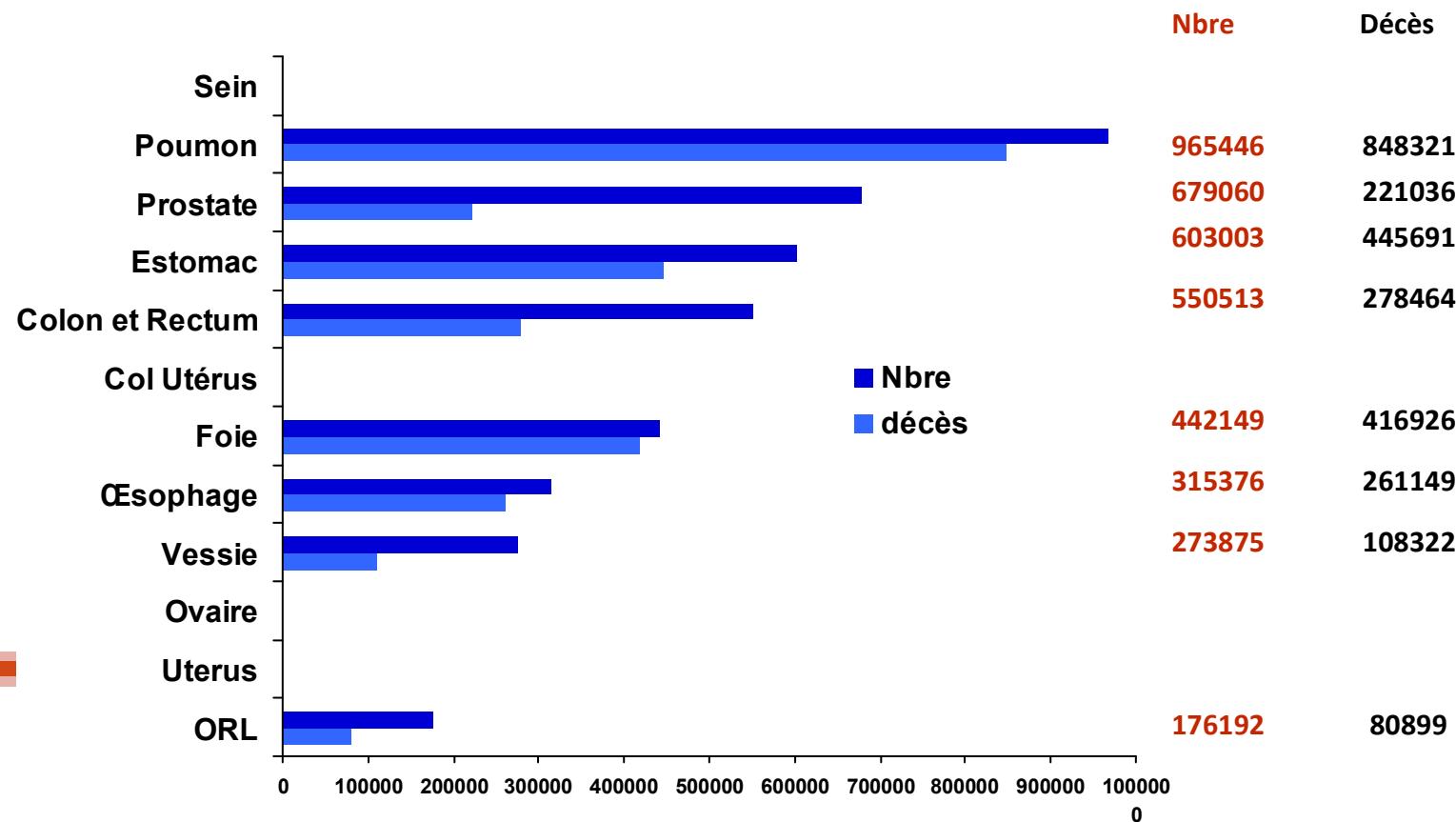
---

Généralités

# Epidémiologie du cancer du poumon

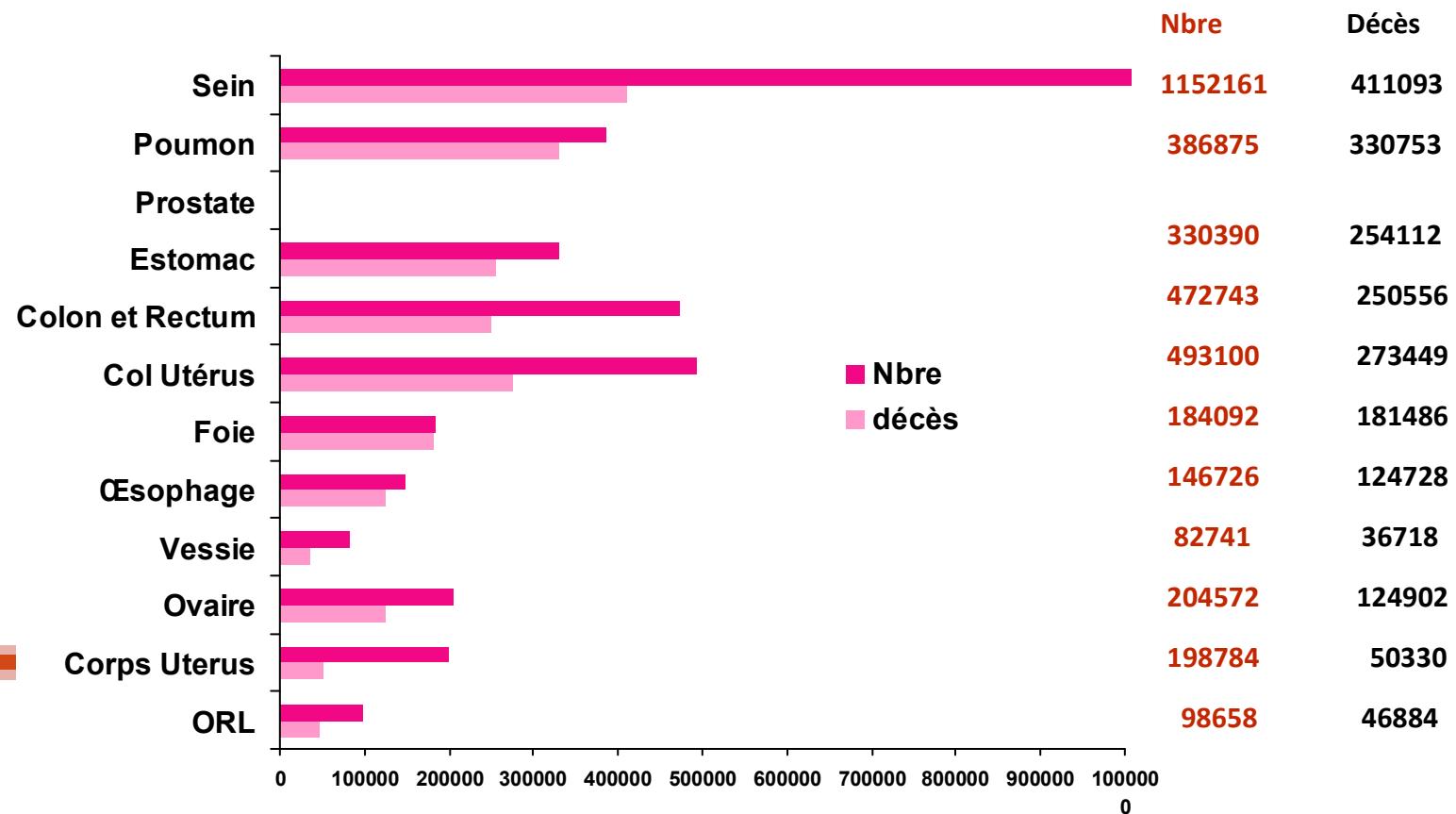
- Incidence variable :
  - de 2 pour 100 000 personnes/an chez la femme en Afrique
  - à 61.2 pour 100 000 personnes/an chez l'homme en Amérique du Nord
- Augmentation dramatique de cette incidence prévue en Chine dans les prochaines années
- En France :
  - **1990** : Le cancer du Poumon est la 10<sup>ème</sup> cause de décès par maladie
  - **En 2000:** 1<sup>ère</sup> cause de décès par cancer
    - 27 164 décès par an (18,1% des décès dus à un cancer)
    - 4<sup>ème</sup> rang des cancers
- L'âge moyen de survenue est de 67 ans chez l'homme et 68 ans chez la femme

# Epidémiologie du KP dans le monde



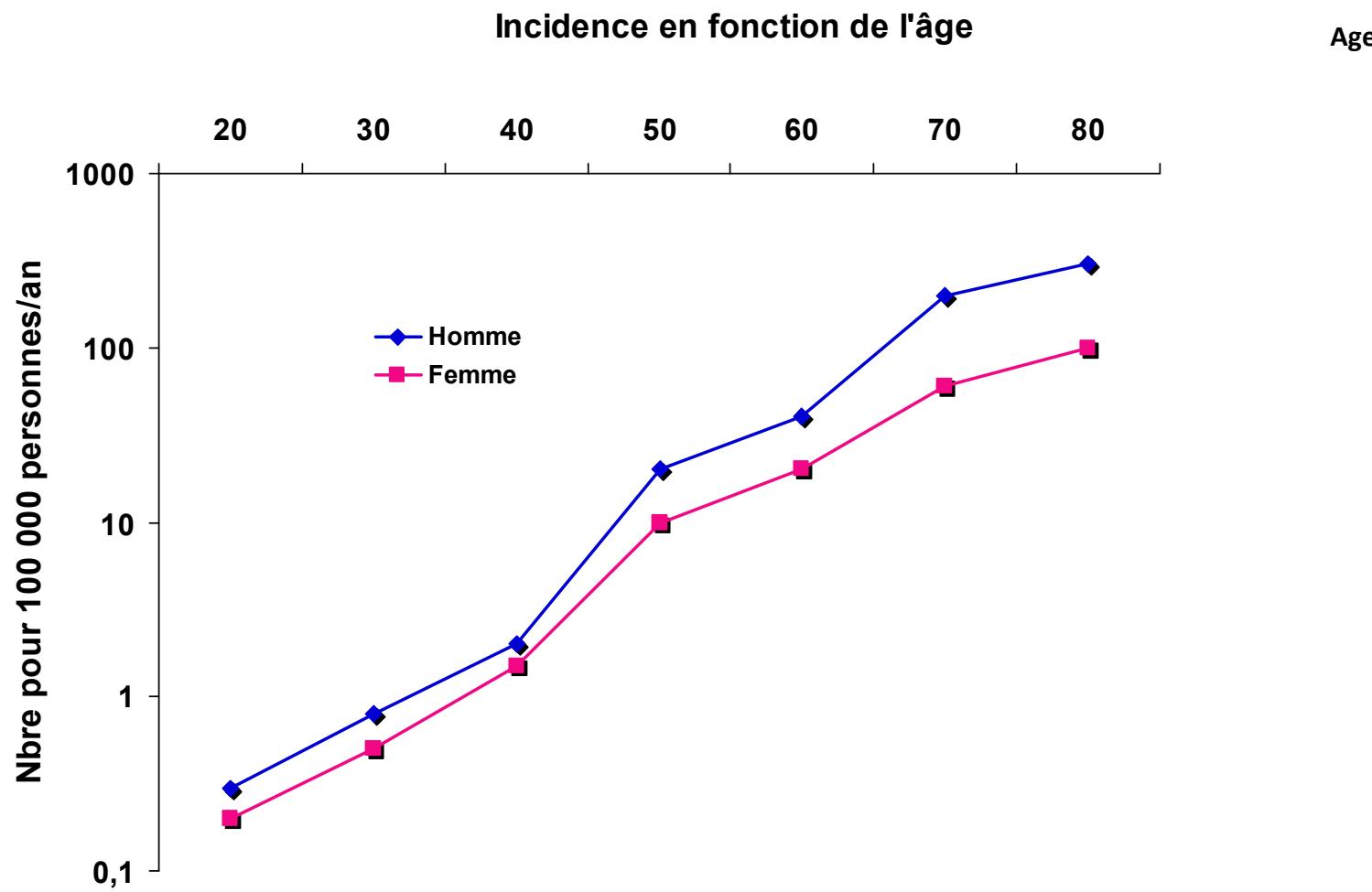
Nbre et décès par cancer dans le monde en 2002 chez l'homme

# Epidémiologie du KP dans le monde



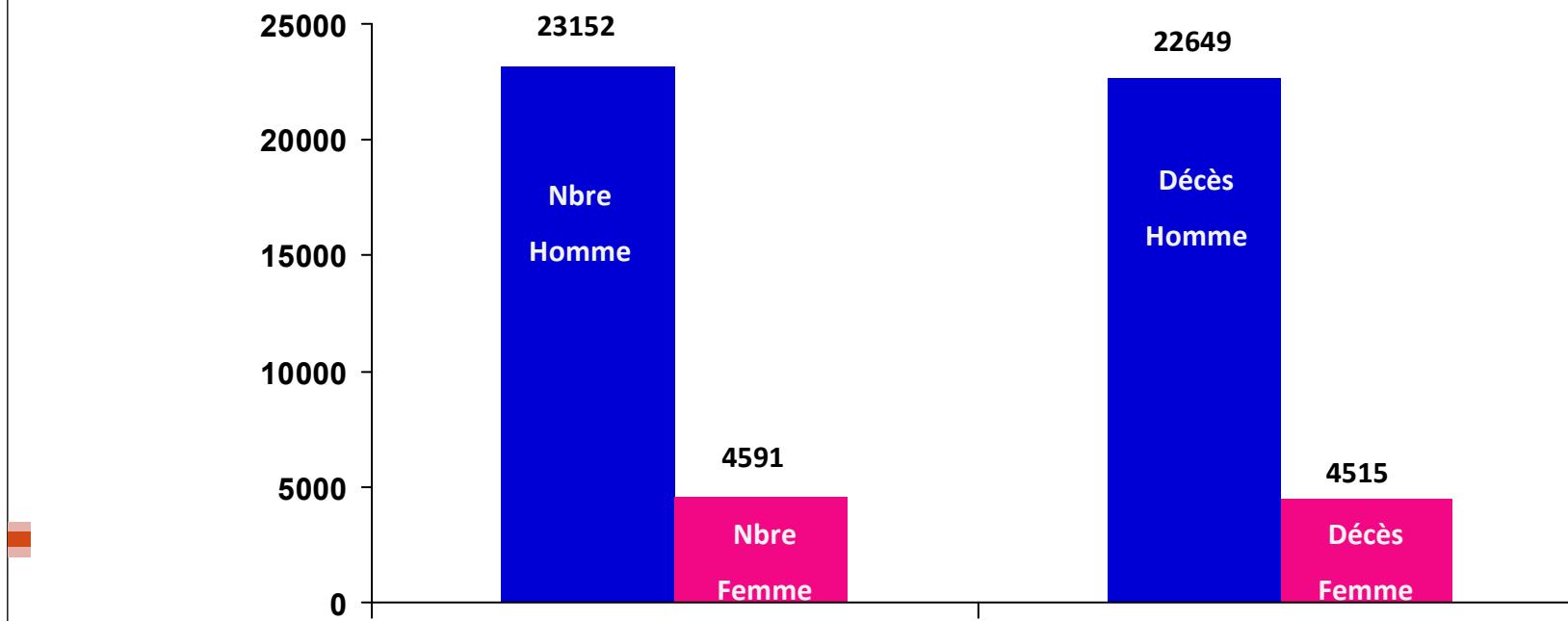
Nbre et décès par cancer dans le monde en 2002 chez la femme

# Epidémiologie du KP dans le monde



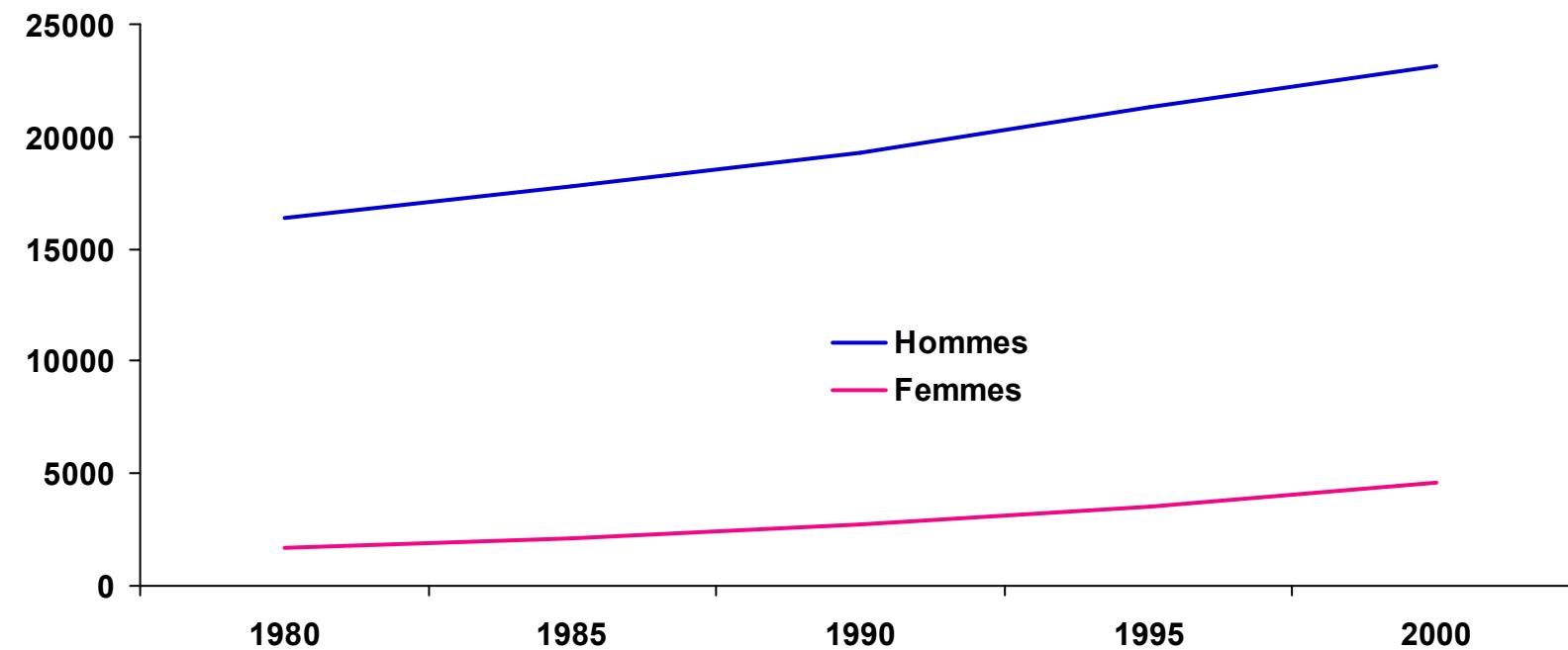
# Epidémiologie du KP en France

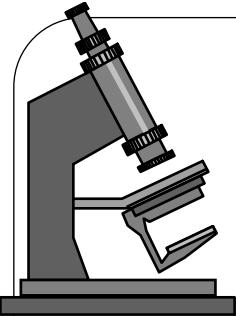
Nbre de nouveaux cas en France en 2000



# Le KP : un problème de santé publique

Evolution de l'incidence en France





# Types histologiques des cancers du poumon

## Cancer à Petites Cellules

### Carcinome à petites cellules

- 20 à 25%
- Tumeur proximale
- Envahissement Ganglionnaire médiastinal
- Dissémination métastatique Initiale > 70%

## Cancer Non à Petites Cellules

### Adénocarcinome

- Adénocarcinome invasif
  - Tumeur périphérique
  - Volontiers métastatique
- Carcinome bronchiolo-alvéolaire
  - <5%
  - Nodule périphérique
  - Ou opacité alvéolaire « pneumonique »
  - Respect de l'architecture pulmonaire
- Carcinome à grandes cellules

20 à 40%

5 %

10 à 20%

30 à 40%

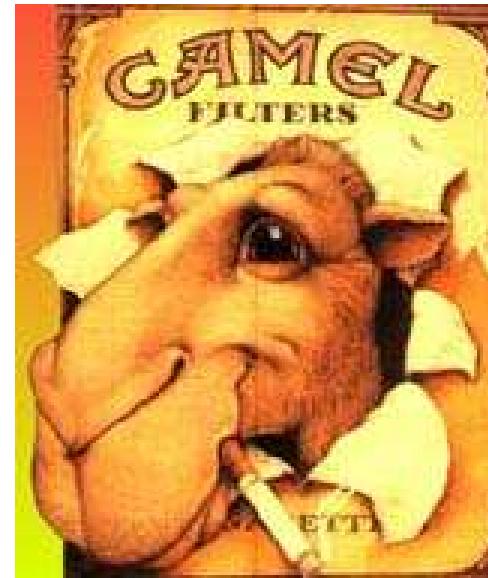
### Carcinome épidermoïde

Tumeur proximale à développement Endo-bronchique (bourgeon endobronchique)

# Facteurs de risque des cancers du poumon

- **Tabac ≈ 90-95 %**

- Autres causes:



- Expositions professionnelles: amiante, arsenic, silice, ...
- Carcinogènes environnementaux: radon, diesel ...
- Sexe, ethnie, hérédité ...
- Alimentaires : Régime pauvre en légumes verts et fruits frais

# Le tabac et cancer du poumon

3 facteurs associés aux risques de survenue de KP \*

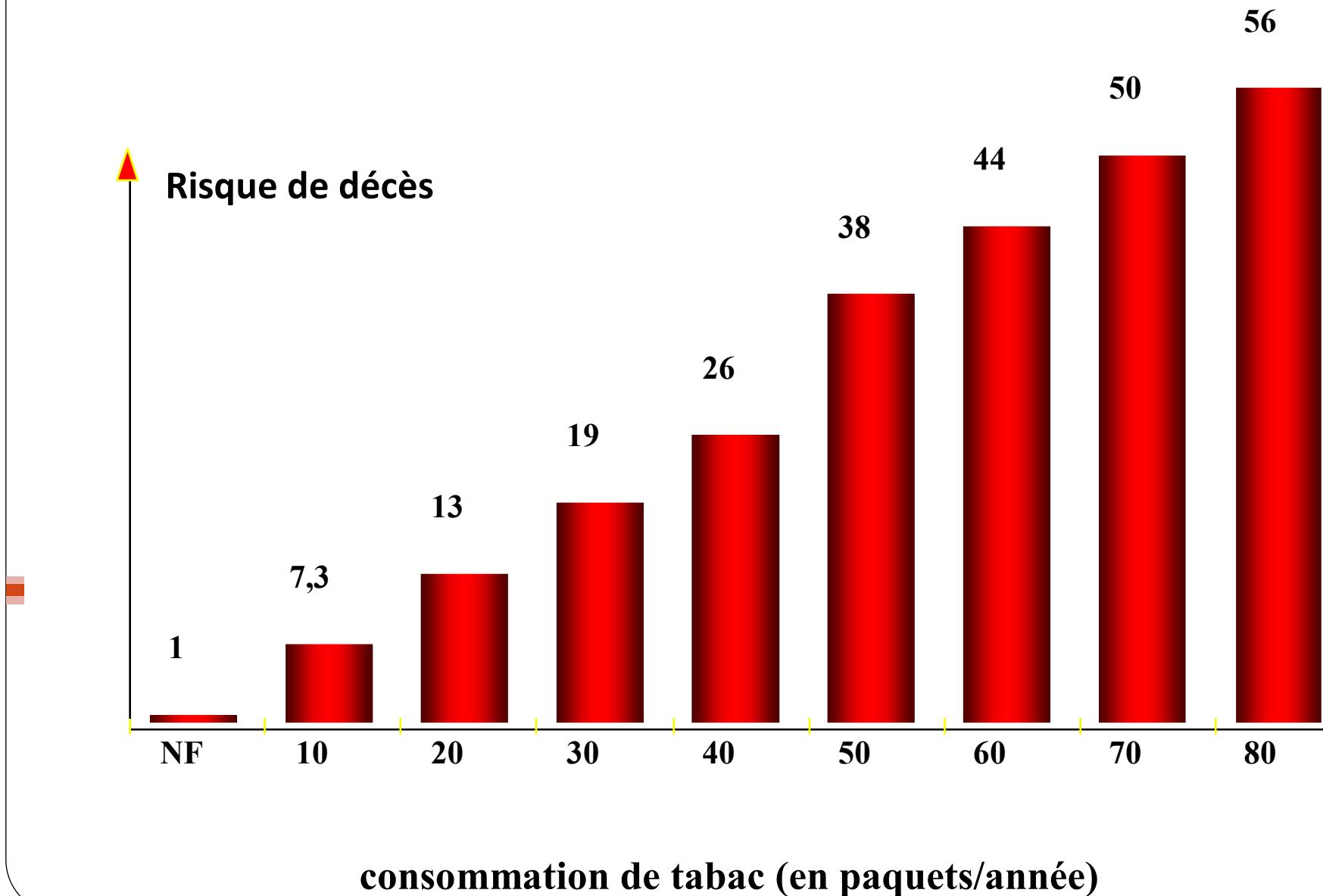
- Le nombre total de cigarettes fumées
- La durée du tabagisme
- L'âge de début

Cigarettes/jour	Risques relatifs de KP	
	Homme	Femme
Non-fumeurs	1.0	1.0
1-9	4.6	1.3
10-19	8.6	2.4
20-30	14.7	4.9
> 30	18.7	7.9

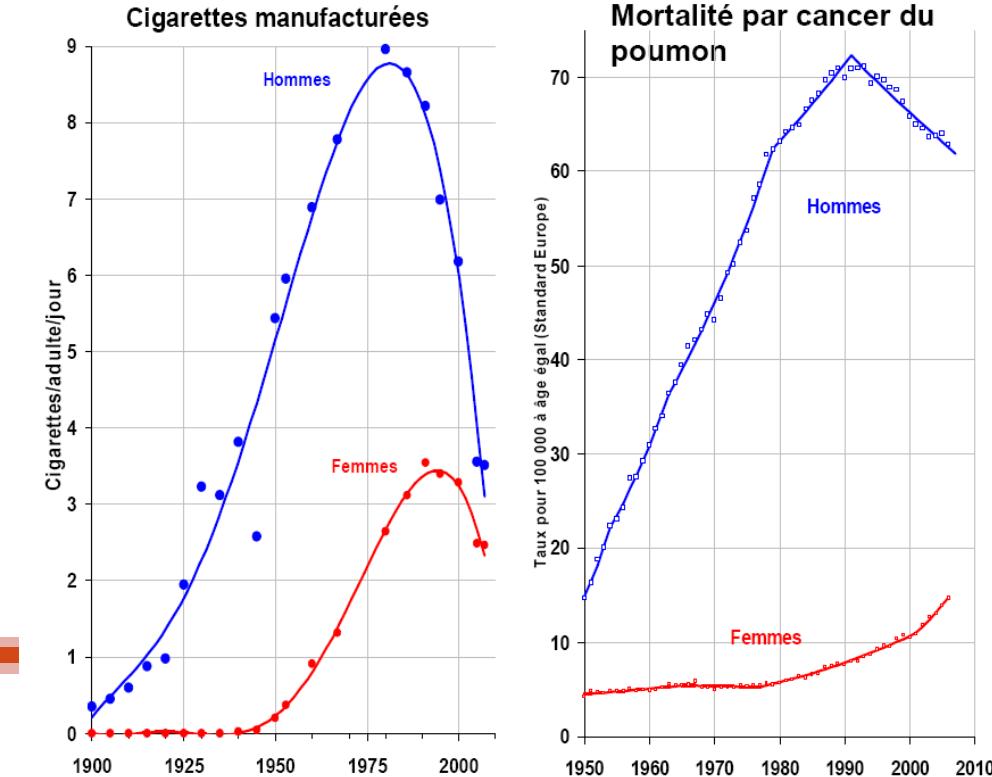
\* Peto, IARC Sci Publ 1986: 23-33

Doll, J Epidemiol Commun H 1978; 26:303-313

# Risque de décès par cancer bronchique



# Lien entre tabagisme et mortalité par KP



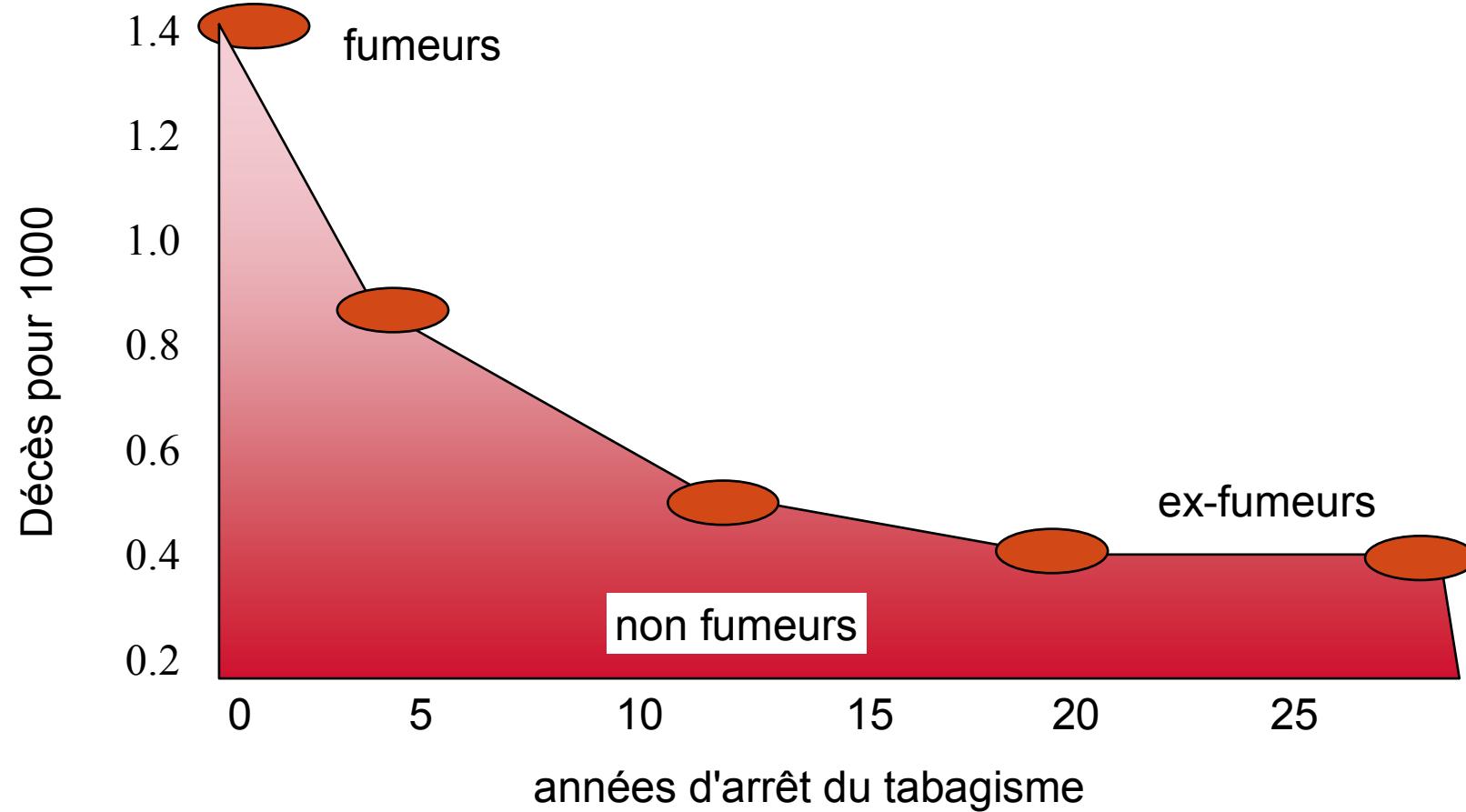
Un cancer lié au tabac...

Décès annuels dans le monde \*

- 2000-2025 150 millions
- 2025-2050 300 millions
- 2050-2100 > 500 millions
- Total XX<sup>e</sup> s 100 millions
- Total XXI<sup>e</sup> s 1000 millions

\* Peto R, ASCO 2003

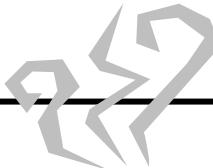
# Risque de décès par KP après arrêt du tabac



# Toxiques du tabac

- 4000 produits chimiques dans la fumée, dont 43 carcinogènes identifiés :
  - Hydrocarbures aromatiques polycycliques
  - Nitrosamines +++ (tabagisme passif)
  - Benzène
  - Hydrocarbures hétérocycliques
  - Polonium-210 radioactif
- Dépendance :
  - Nicotine (=nitrosamine)

# Toxiques du tabac



	Type de toxicité	Quantité dans le courant principal / cig.	Ratio courant secondaire/ courant principal
Monoxyde de carbone	Toxique	26,8-61 mg	2,5-14,9
Benzène	Cancérogène	400-500 µg	8-10.
Formaldéhyde	Cancérogène	1 500 µg	50
3-Vinylpyridine	Suspect cancérogène	300-450 µg	24-34
Cyanide d'hydrogène	Toxique	14-110 g	0, 06-0,4
Hydrazine	Suspect cancérogène	90 ng	3
Oxydes d'azote (NOx)	Toxique	500-2 000 µg	3,7-12,8
N-nitrosodiméthylamine	Suspect cancérogène	200-1040 ng	20-130
N-nitrosopyrrolidine	Suspect cancérogène	30-390 ng	6-120

# Toxiques du tabac

Phase Solide Particulaire	Type de toxicité	Quantité dans le courant principal / cig	Ratio courant secondaire/ courant principal
Goudrons	Cancérogène	14-30 mg	1,1-15,7
Nicotine	Toxique	2,1-46 mg	1,3-21
Phénol	Promoteur	70-250 µg	1,3-3
Catéchol	Suspect cancérogène	58-290 µg	0,67-12,8
O-Toluidine	Cancérogène	3 µg	18,7
2-Naphthylamine	Cancérogène	70 ng	39
4-Aminobiphényl	Cancérogène	140 ng	3,1
Benz(a)anthracène	Cancérogène	40-200 ng	2-4
Benzo(a)pyrène	Cancérogène	40-70 ng	2,5-20
Quinoléine	Cancérogène	15-20 µg	8-11
N-nitrosonomicotine	Suspect cancérogène	0,15-1,7 µg	0,5-5
nor nitrosocotinine	Suspect cancérogène	0,2-1,4 µg	1-22
N-nitrosodiéthanolamine	Suspect cancérogène	43 ng	1,2
Cadmium	Cancérogène	0,72 µg	7,2

# Facteurs de risque

## Tabagisme passif

### **Tabagisme passif et cancer du poumon**

- \* L'exposition d'un non-fumeur à la fumée de tabac augmente son risque de cancer bronchique de 26%
- \* Une relation dose-effet est démontrée:
  - augmentation du risque de 23% chez le non-fumeur par 10 cigarettes quotidiennes fumées chez le fumeur
- \* Le risque relatif est de 1,26

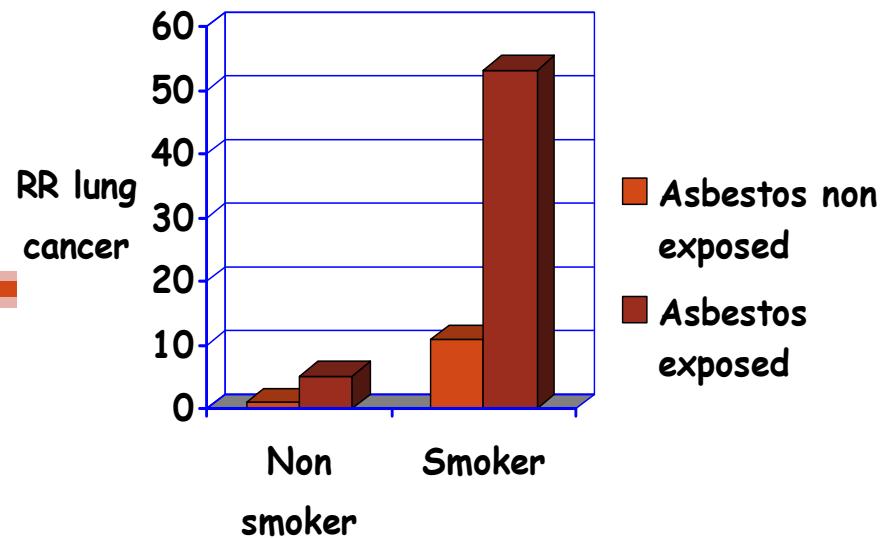
# Facteurs de risque

## Exposition professionnelle

### Exemple de l'amiante

RELATIVE RISKS OF DEATH FROM LUNG CANCER AMONG INDIVIDUALS WITH AND WITHOUT EXPOSURE TO CIGARETTE SMOKING AND ASBESTOS.

« Prospective cohort of 17,800 asbestos-exposed workers compared with 73,763 asbestos-unexposed workers »

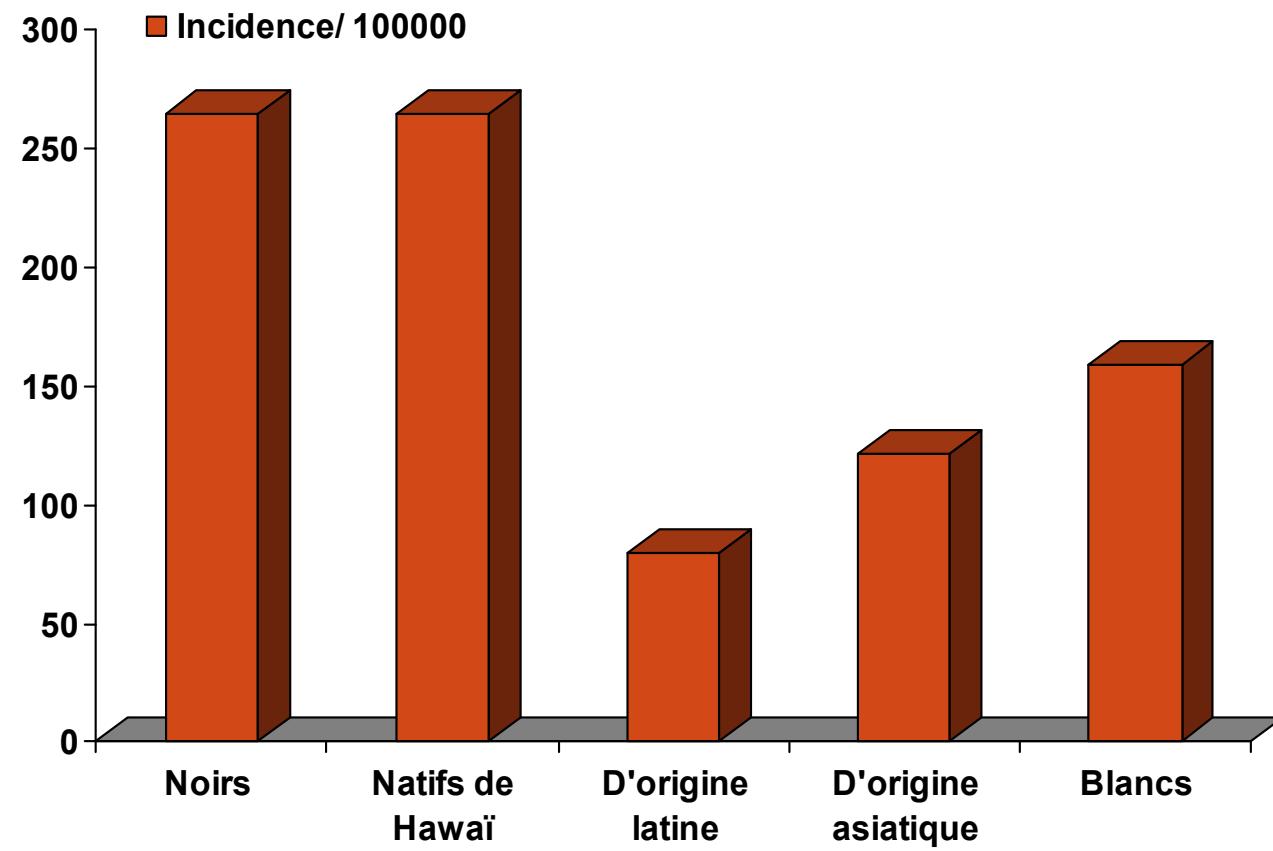


ASBESTOS		
SMOKING	No	Yes
No	1.0	5.2
Yes	10.8	53.2

# Facteurs de risque

## Prédisposition ethnique

Etude sur 183 813 américains, sur 8 ans, tous fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour



# Facteurs de risque

## Sexe

### Etude sur le risque de décès par cancer du poumon chez les non-fumeurs

- \* 940 000 adultes étudiés sur 2 études :
  - ° Cancer Prevention Study (CPS I) de 1959 à 1972
  - ° Cancer Prevention Study (CPS II) de 1982 à 2000
- \* Résultats
  - ° Les **hommes** ont un risque plus élevé que les **femmes** (17,1 versus 14,7)!
  - ° Les **femmes noires** ont un risque plus élevé que les **femmes blanches**
  - ° Il existe une tendance à une augmentation de ce risque chez les femmes mais pas chez les hommes

# Facteurs de risque

## Prédisposition familiale

### Etudes japonaises sur 13 ans

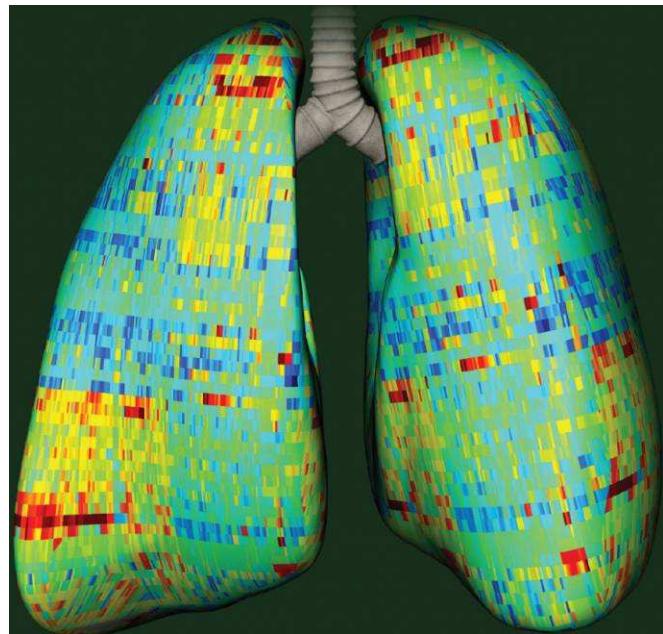
- ° Suivi de 102 255 sujets (48 884 hommes et 53 421 femmes):
  - \* 791 cas de cancers du poumon (584 hommes - 207 femmes)

### Résultats :

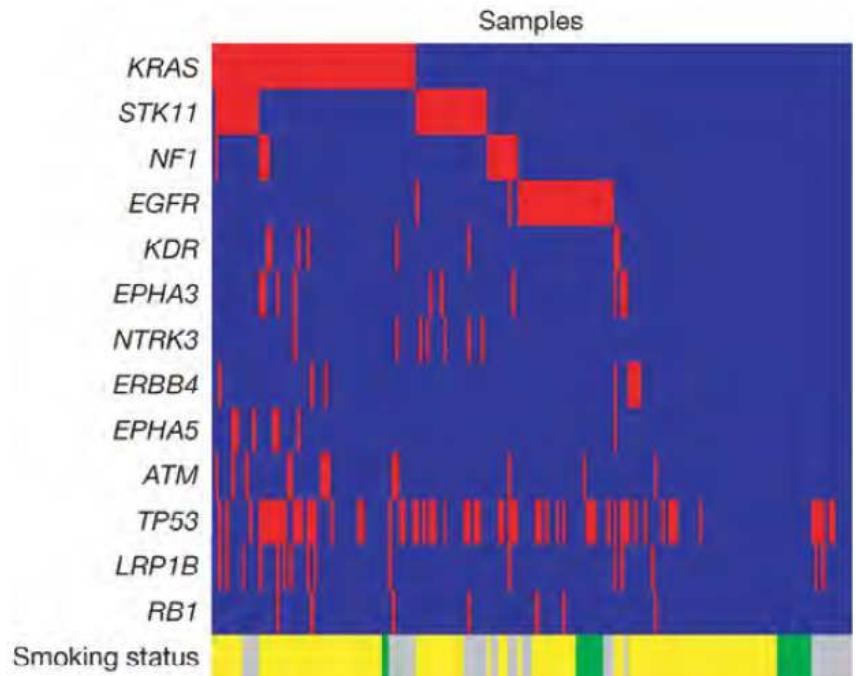
- ° Il existe une augmentation du risque d'hérédité familiale de cancer du poumon
  - \* Chez les **femmes** / aux hommes
  - \* Chez les **non-fumeurs** / aux fumeurs
  - \* Dans le **C. épidermoïde** / aux autres types histologiques
- ° Il n'existe pas plus de KP dans les familles atteintes de tout type de cancers

# De l'histologie à la biologie moléculaire

**L'exposition à des risques différents conduit  
à des cancers différents**



Identification de cancers du poumon  
différents sur le plan moléculaire



De nombreuses anomalies moléculaires  
- Isolées ou associées  
- Plus ou moins associées au tabagisme

Intérêt de la génétique des cancers du poumon

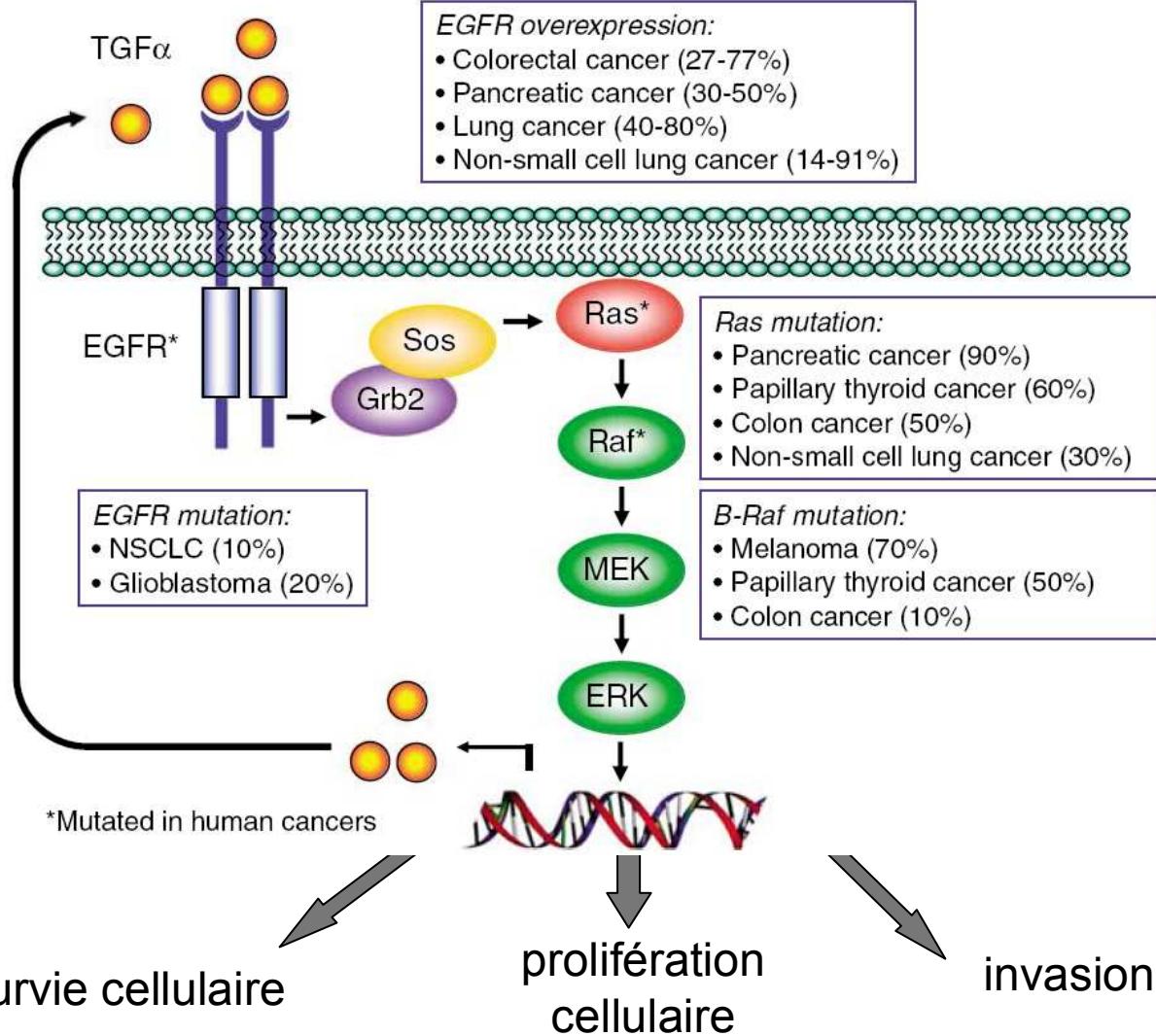
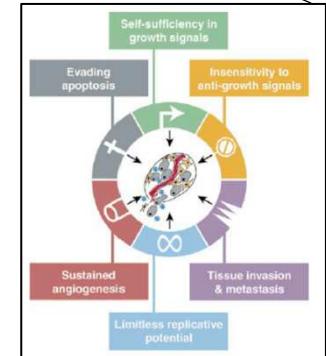
## Exemple des cancers du poumon

---

L'adénocarcinome bronchique muté EGFR

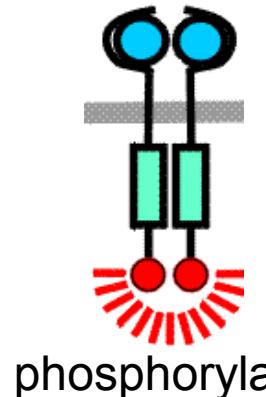
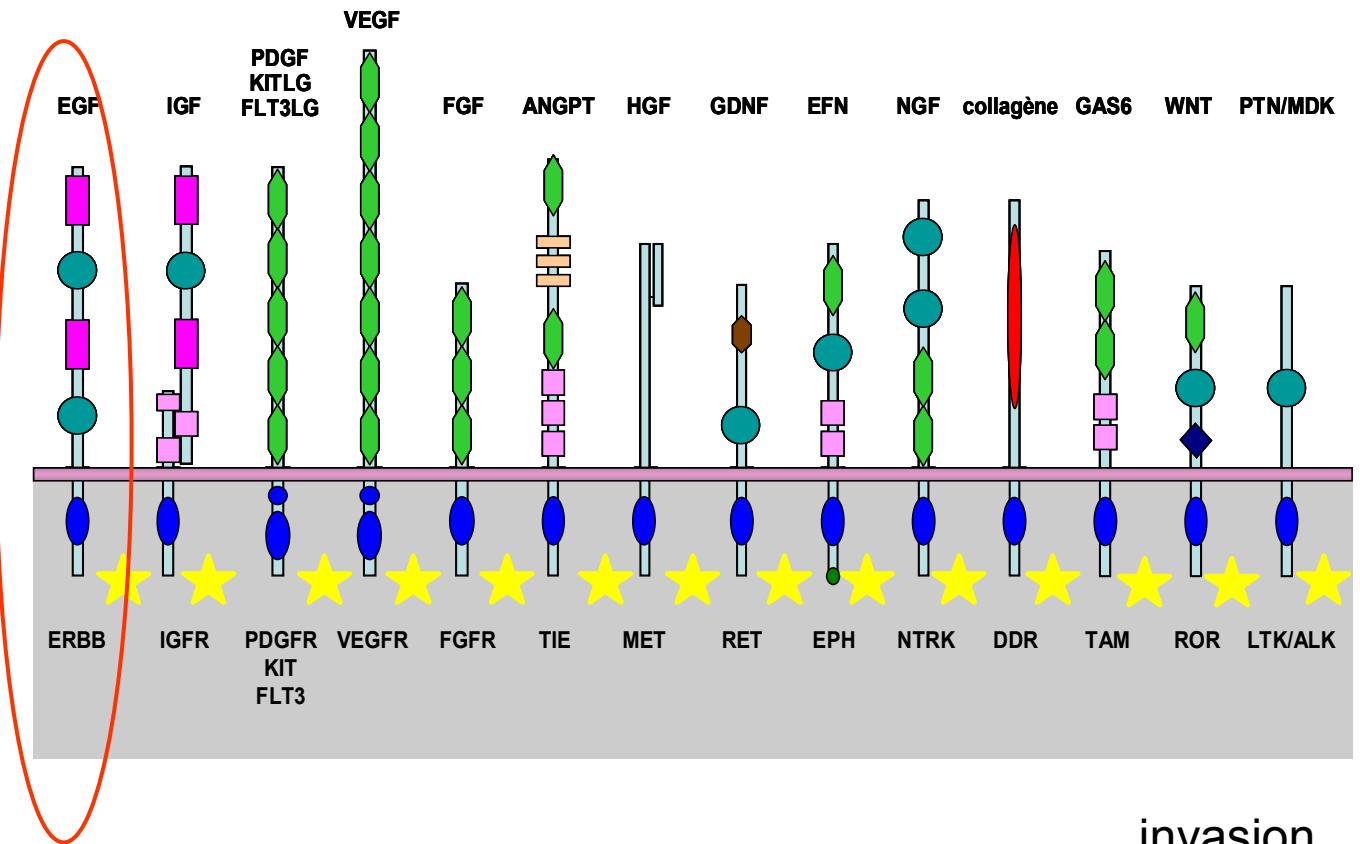
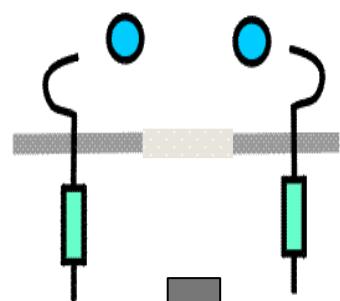
# La voie de l'EGF: le driver?

Targeting the Raf-MEK-ERK MAPK cascade  
PJ Roberts and CJ Der



# La voie de l'EGF: le récepteur à l'EGF

**EGFR:** récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase

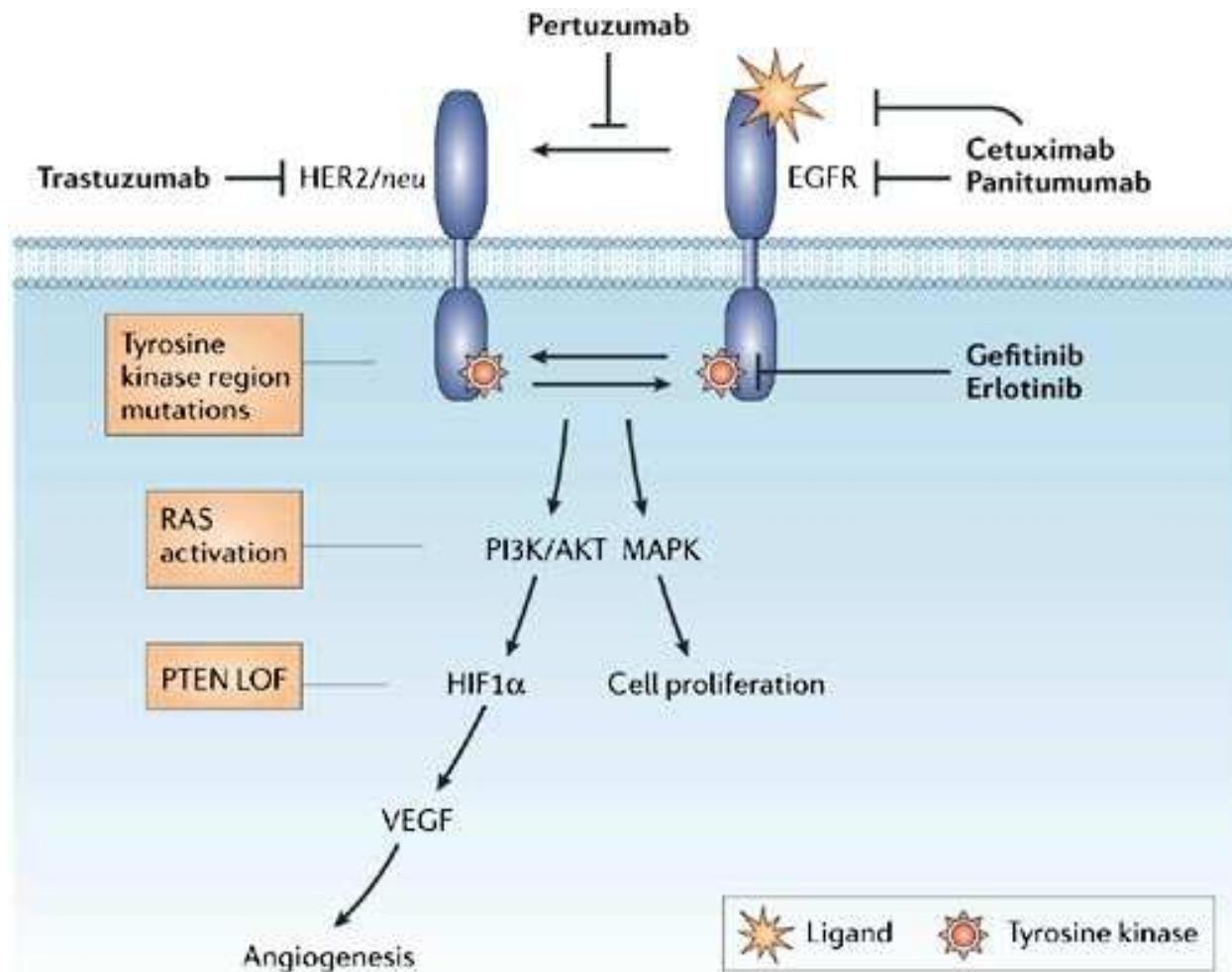


Activation de nombreux 2èmes messagers

Activation de nombreuses voies de signalisation

invasion  
prolifération cellulaire  
survie cellulaire

# La voie de l'EGF: comment la bloquer?

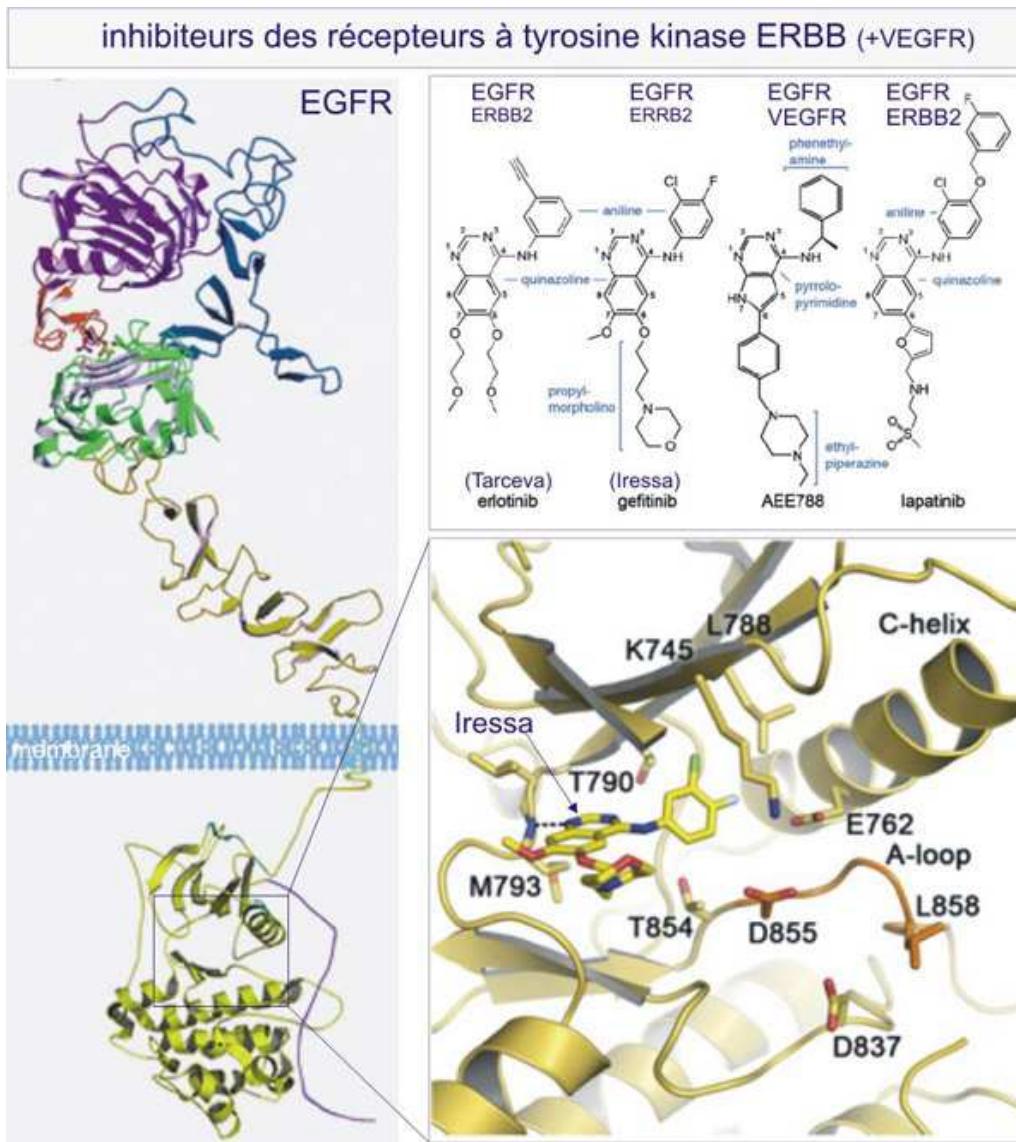


Utilisation des inhibiteurs de la voie de l'EGF

Qui cibler?

40-80% surexpression de l'EGFR.....

# La voie de l'EGF: les TKI



TKI:

- structures chimiques apparentées à l'ATP
- rentrent en compétition avec l'ATP dans la poche ATP du site tyrosine kinase

Bloque la transduction du signal

# Traitements systémiques en oncologie

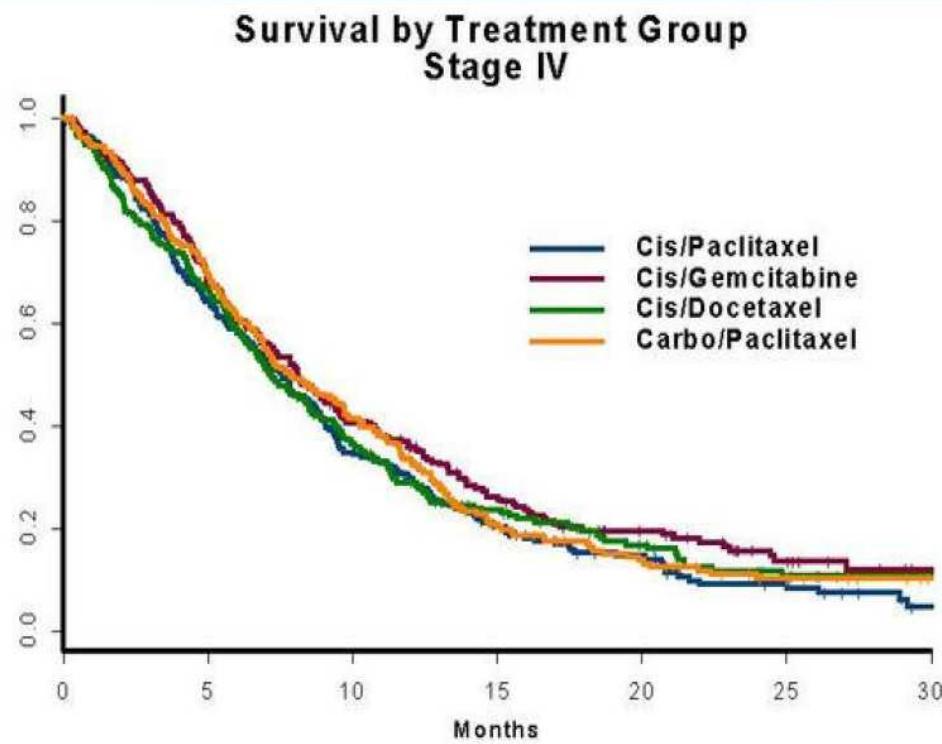
- Les années 1970 à 2000
  - La chimiothérapie
    - Les cibles : l'ADN ou le fuseau mitotique
  - L'hormonothérapie
    - Les récepteurs hormonaux
- Les années 2000 à 2012
  - Les « thérapies ciblées »
    - Les cibles : les voies d'activation
    - Une révolution thérapeutique
    - Un bénéfice en survie



# Avant les TKI : la chimiothérapie

Peu de progrès en 20 ans

## COMPARISON OF FOUR CHEMOTHERAPY REGIMENS FOR ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER



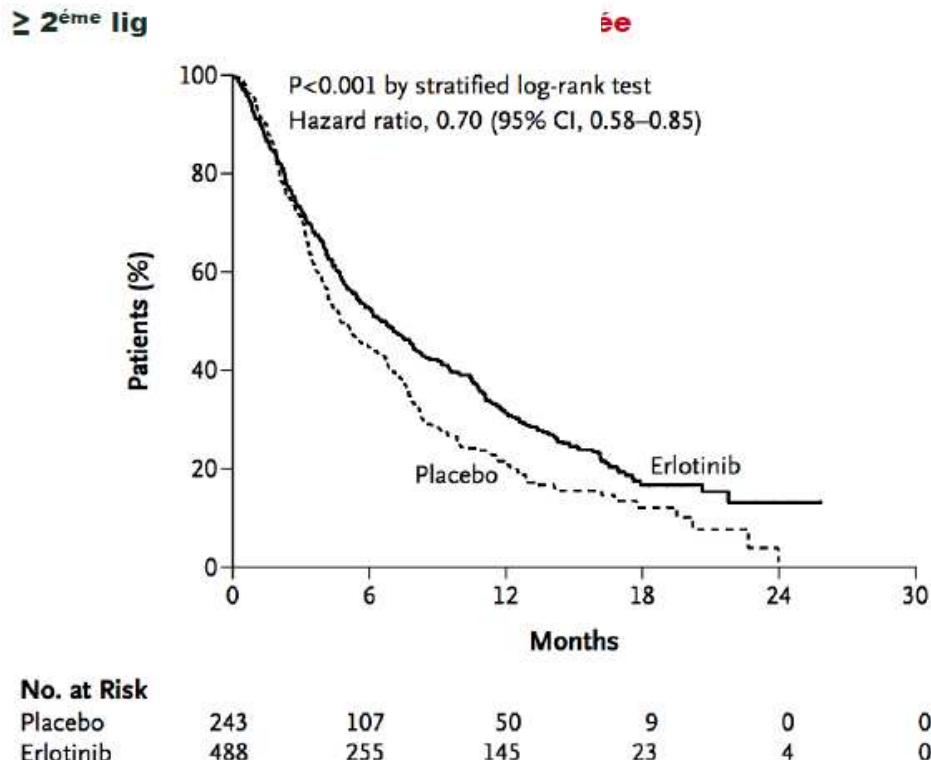
Une efficacité limitée

Pas de bénéfice majeur avec  
les nouvelles drogues

# Les TKI d'EGFR dans le CBNPC en 2<sup>ème</sup> ligne

## Gefitinib et erlotinib

### BR21, Phase III, OS



Dans les 1ers essais, une efficacité modeste mais très hétérogène

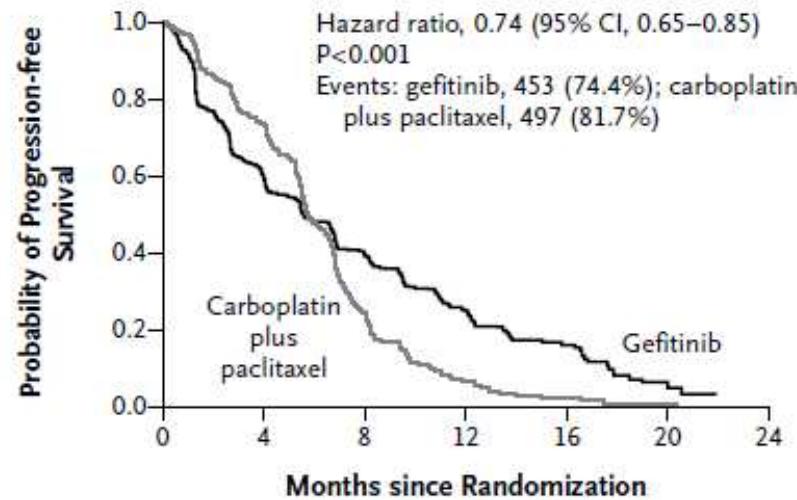
**Meilleure efficacité chez :**

- Les femmes
- Les adénocarcinomes
- Les non-fumeurs
- Les patients asiatiques

# Les TKI dans une population sélectionnée

Adénocarcinome, non-fumeur, femme ou asiatique

A Overall

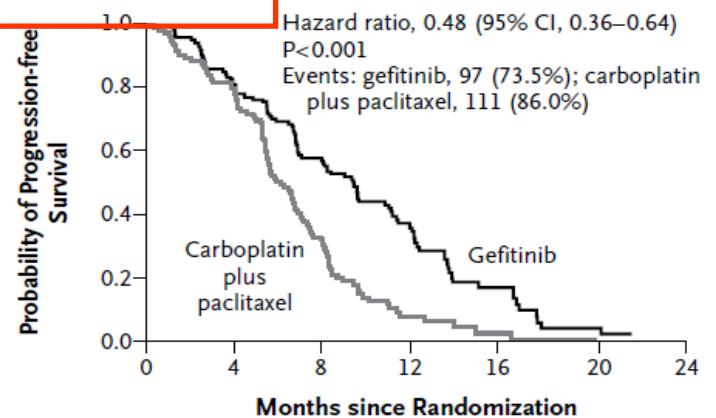


No. at Risk

Gefitinib	609	363	212	76	24	5	0
Carboplatin plus paclitaxel	608	412	118	22	3	1	0

Survie sans progression

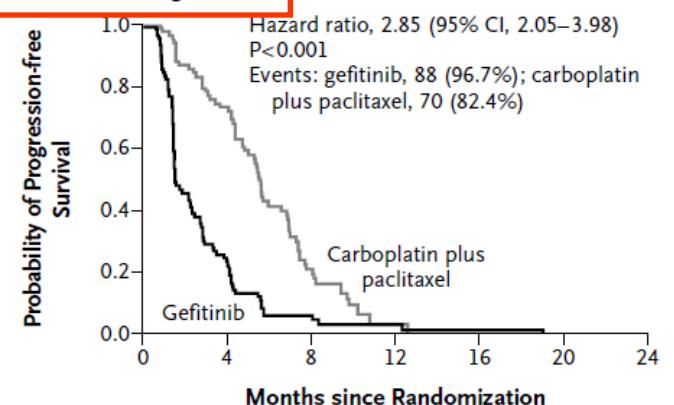
B EGFR-Mutation-Positive



No. at Risk

Month	Gefitinib (No. at Risk)	Carboplatin plus paclitaxel (No. at Risk)
0	132	129
1	108	103
2	71	37
3	31	7
4	11	2
5	3	1
6	0	0

C EGFR-Mutation-Negative

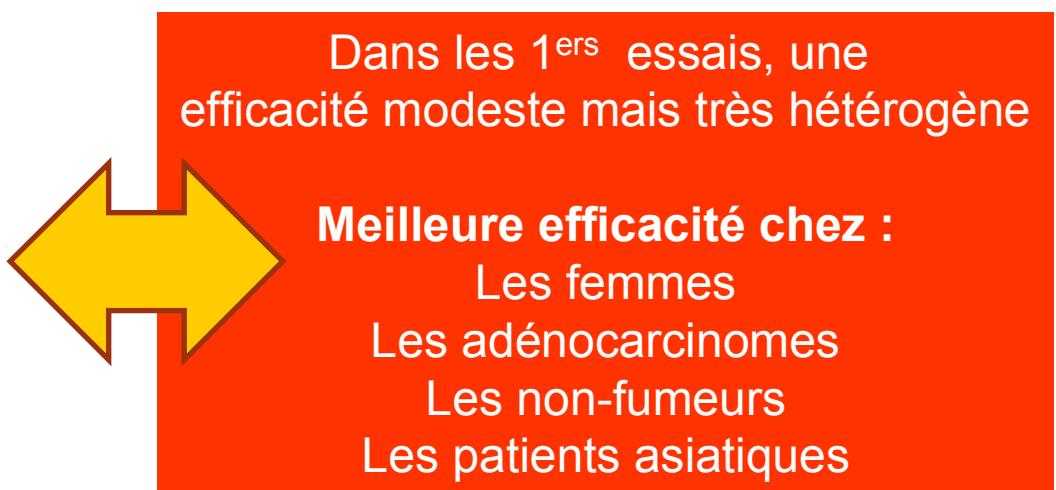


No. at Risk

Month	Gefitinib (No. at Risk)	Carboplatin plus paclitaxel (No. at Risk)
0	91	85
1	21	58
2	4	14
3	2	1
4	1	0
5	0	0
6	0	0

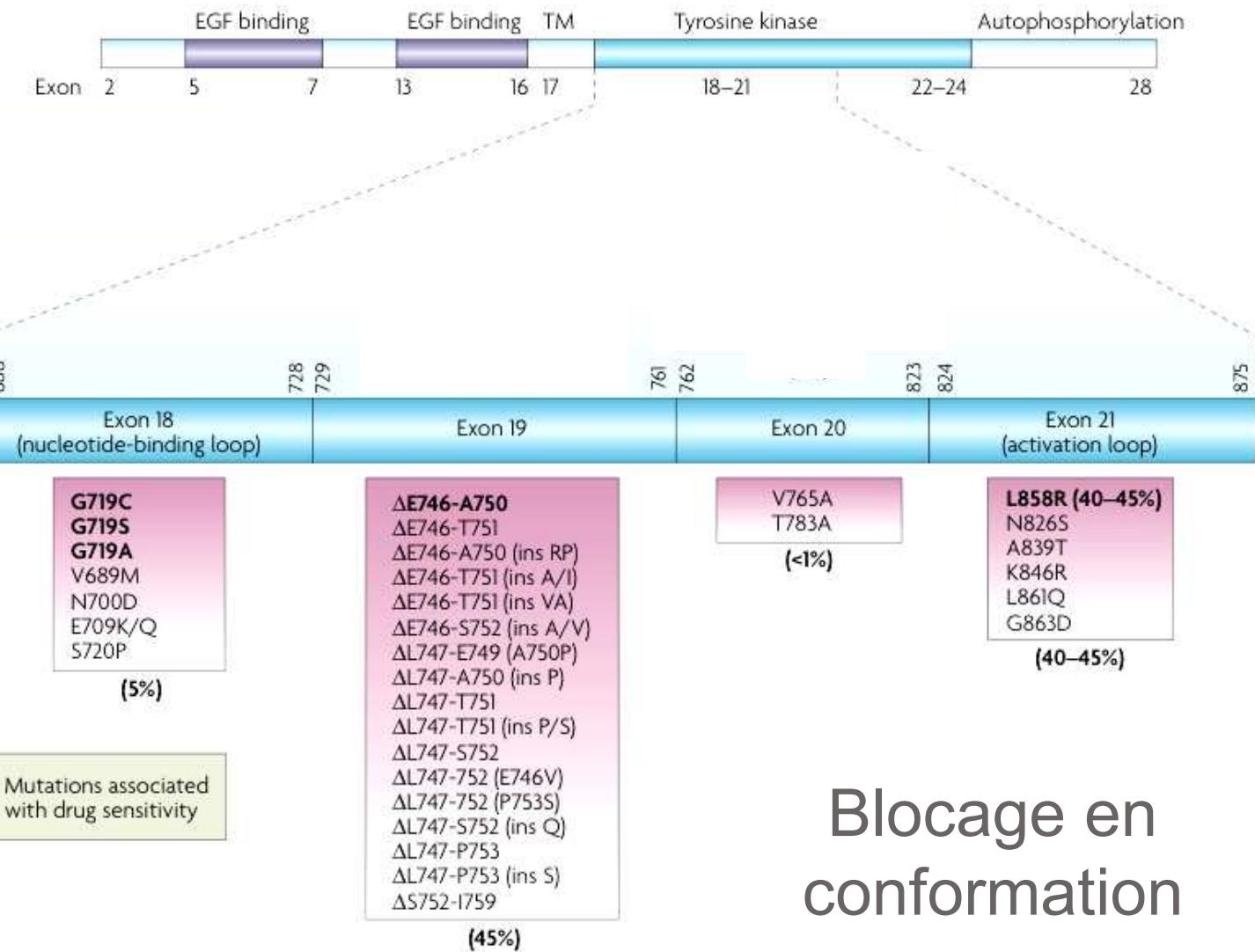
# De la biologie à la clinique

- **Profil de patients mutés**
  - Non-fumeurs (x 6.5)
    - NF=40%
    - F=7%
  - Ethnie (x 3.3)
    - Asiatique= 30-50%
    - Caucasiens=10-17%
  - Histologie (x4.4)
    - ADK=16%
    - Non-ADK=3%
    - Métastases osseuses condensantes:50%
  - Sexe
    - F=17%
    - H=6%



Sharma SV, Nature Reviews Cancer 2007;7:169  
Pluquet E, JTO 2010;5:491.

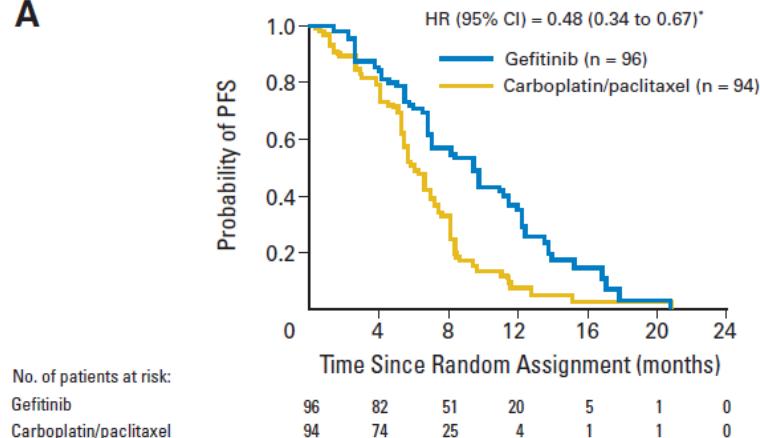
# Les mutations activatrices de l'EGFR



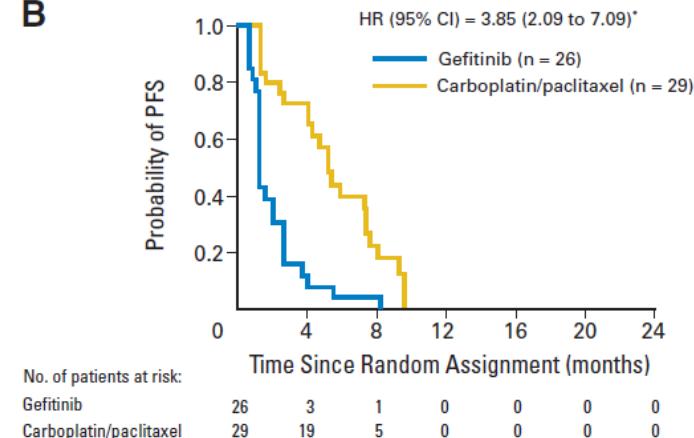
Blocage en conformation  
« on »

# Le plus important ? La cible ou la mutation ?

**A**



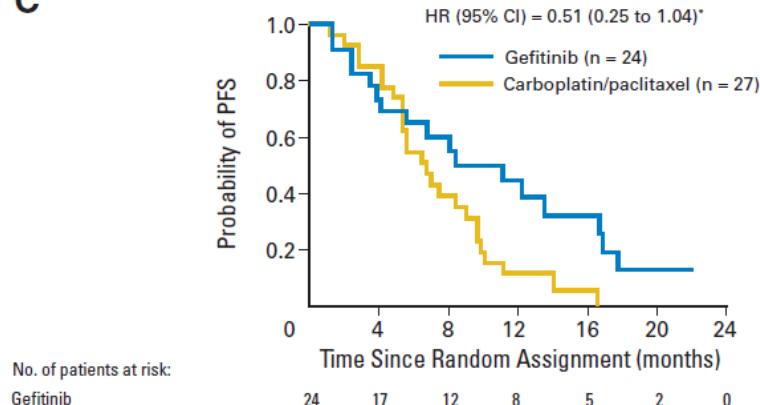
**B**



High EGFR gene copy number EGFR mutation-positive.

High EGFR gene copy number EGFR mutation-negative.

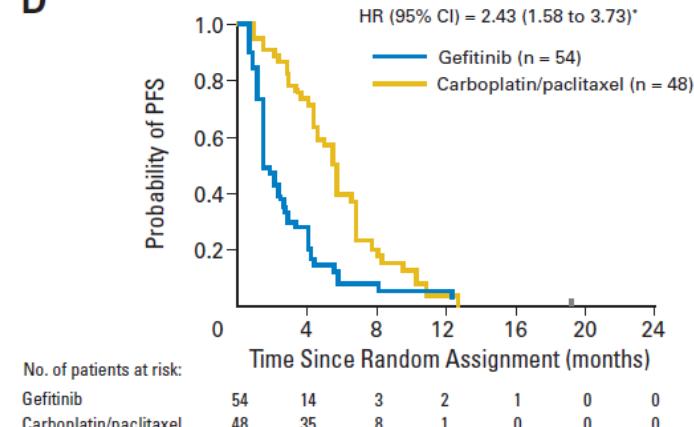
**C**



Events: gefitinib, 17 (70.8%); carboplatin/paclitaxel, 25 (92.6%)

Low EGFR gene copy number EGFR mutation-positive.

**D**

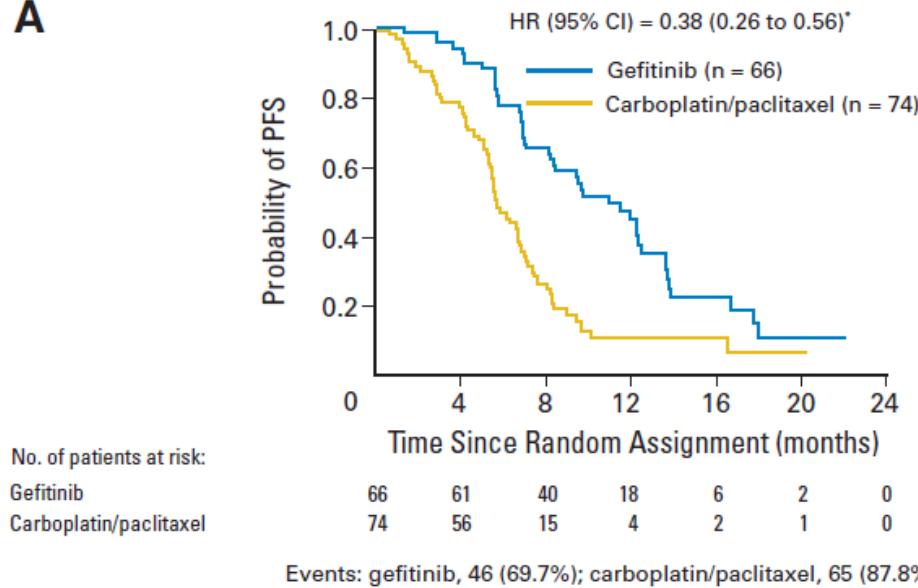


Events: gefitinib, 51 (94.4%); carboplatin/paclitaxel, 42 (87.5%)

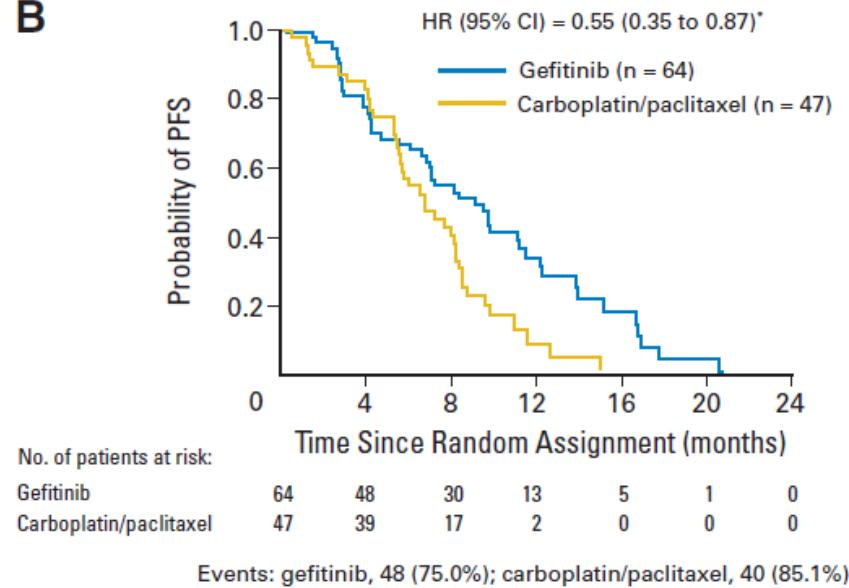
Low EGFR gene copy number EGFR mutation-negative.

# Toutes les mutations EGFR sont-elles équivalentes ?

A



B



Déletion exon 19

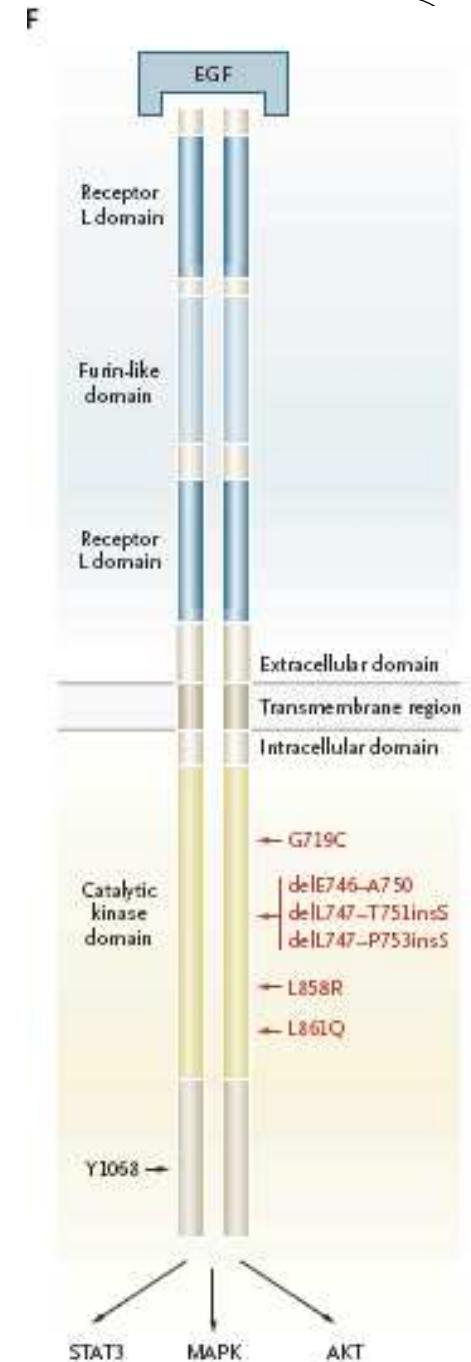
L858R

Survie sans progression

# Pourquoi ça fonctionne?

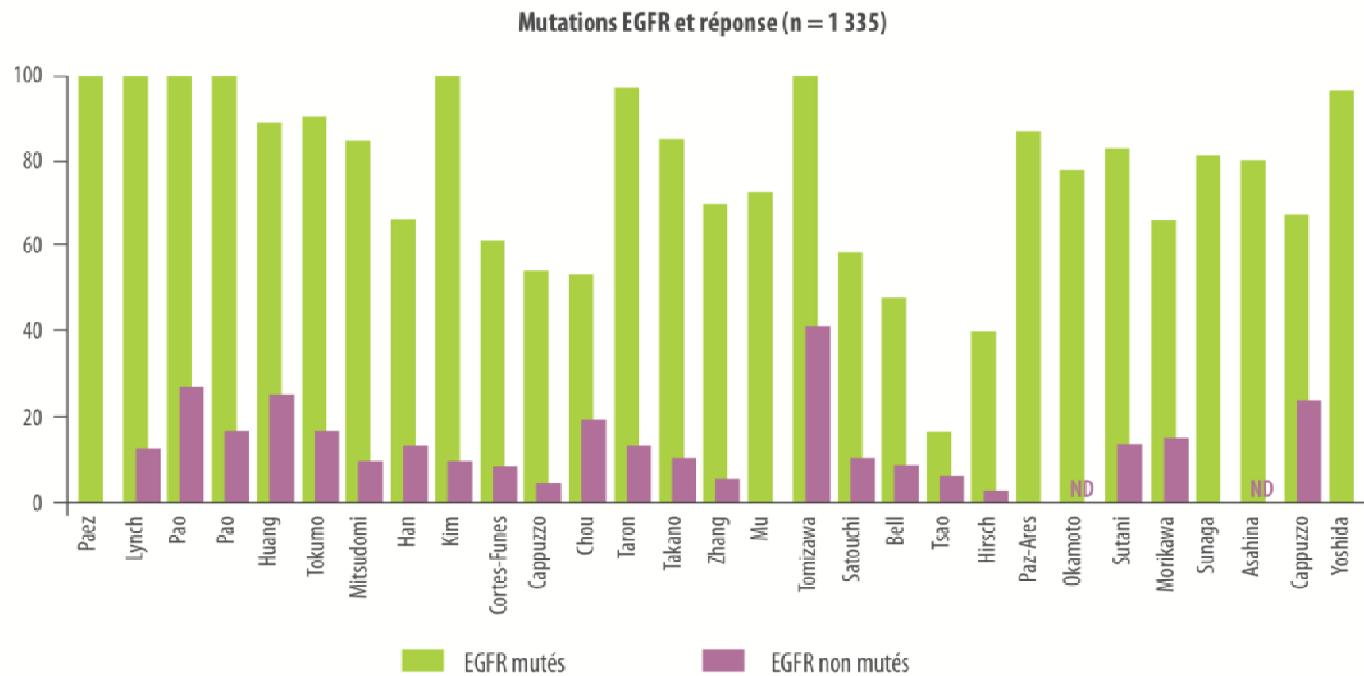
- Existence d'une addiction oncogénique
- les TKI se fixent mieux dans la poche des récepteurs mutés

Mais est ce suffisant?



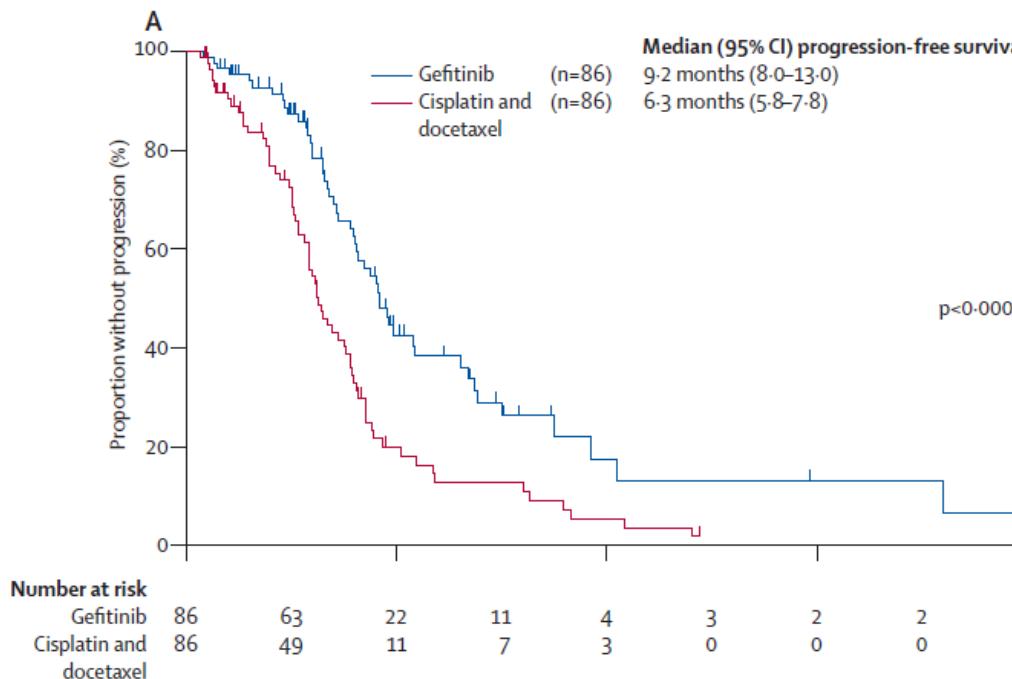
# Une mutation = une réponse ?

## Taux de réponse dans les CBNPC traités par ITK

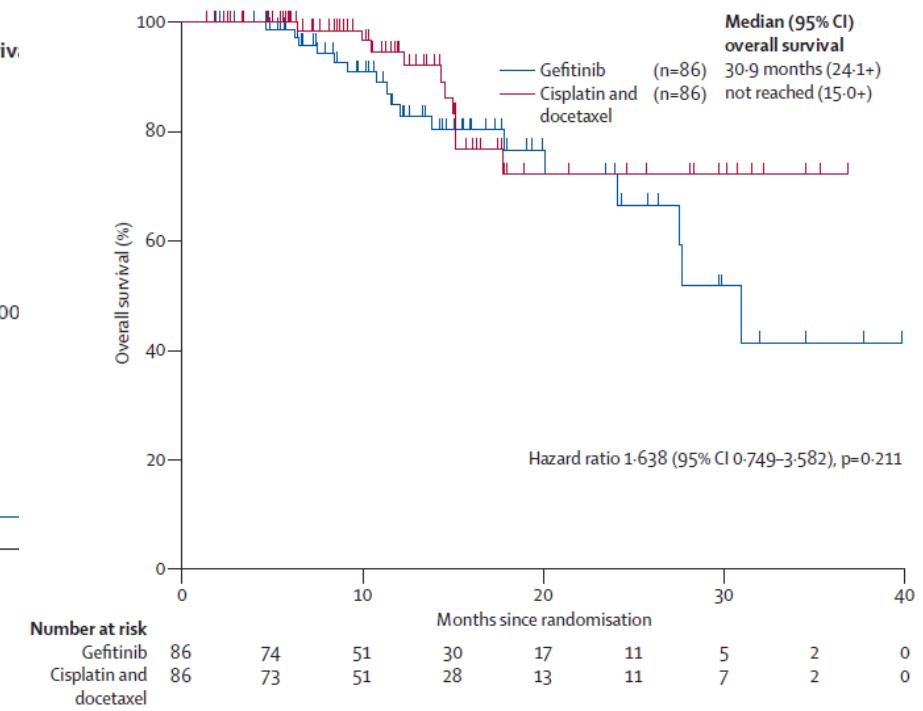


*Mitsudomi et al., IASLC 2007 (communication orale)*

# Un TKI d'EGFR en 1<sup>ère</sup> ligne de CBNPC mutés

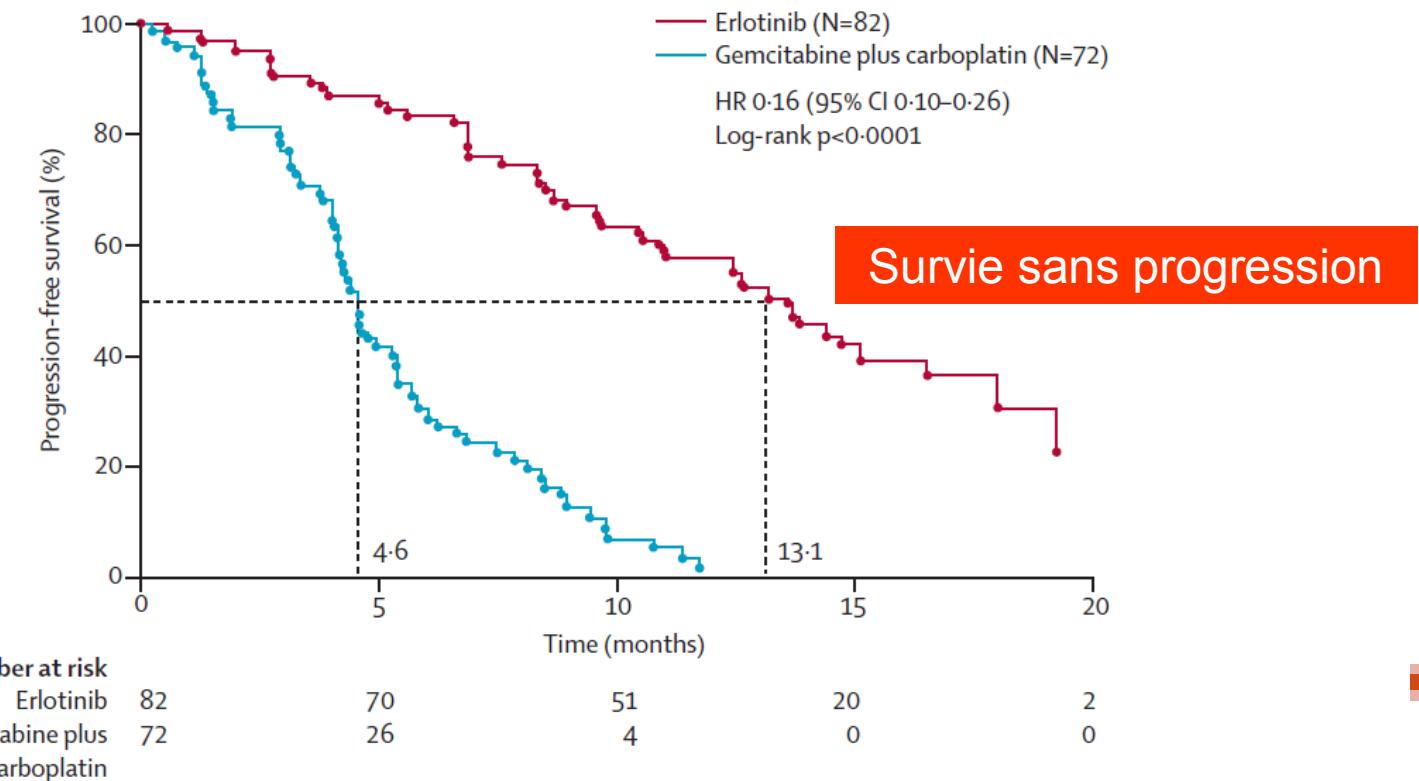


Survie sans progression



Survie globale

# Des essais surtout chez des patients asiatiques



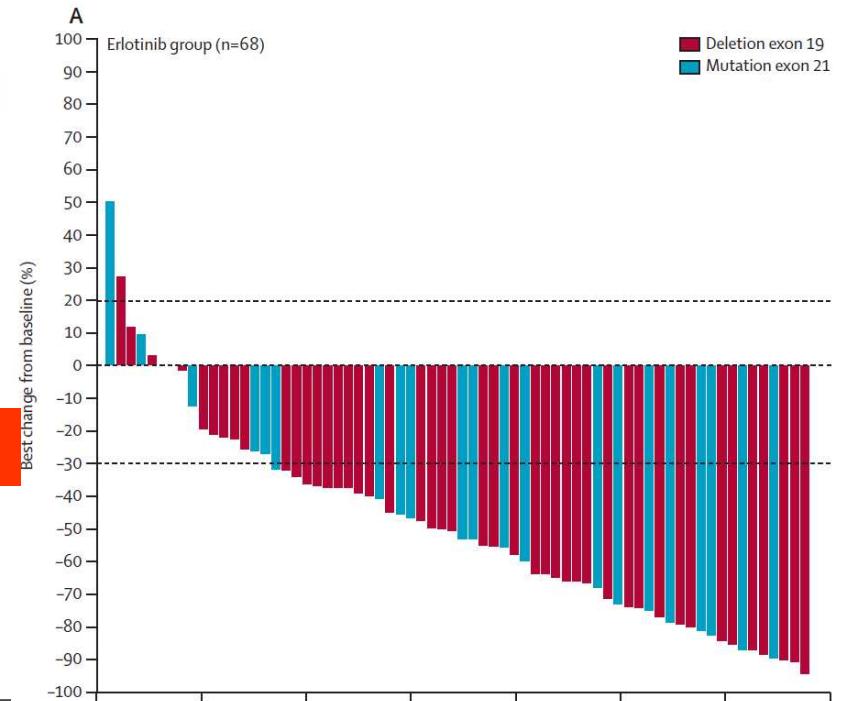
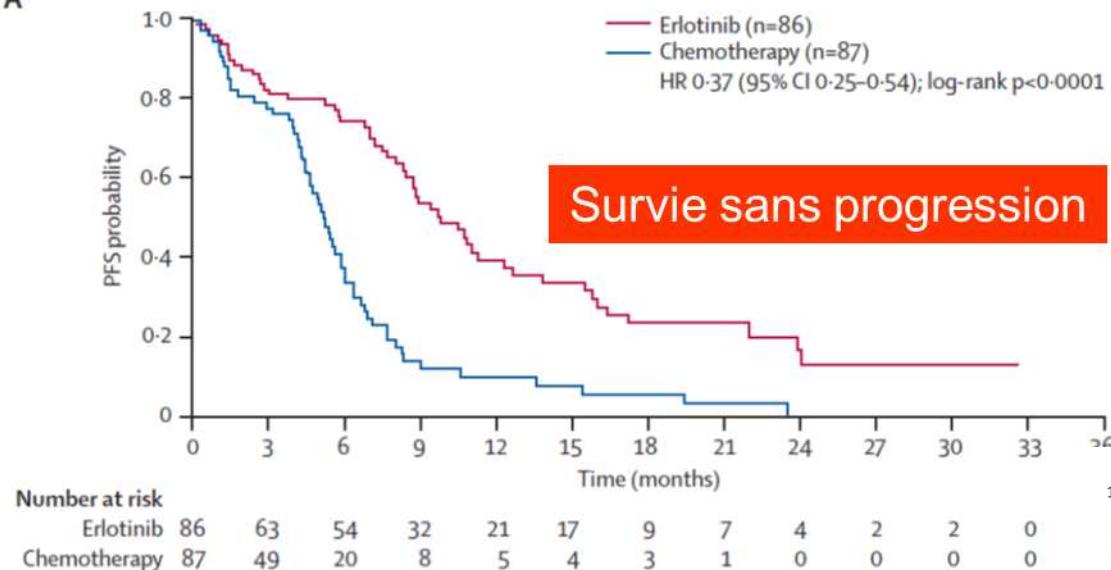
Différences de pharmacocinétique, de pharmacogénomique, de mutations ...?

Zhou C, et al. Lancet Oncol 2011;12:735-42.  
Fukuoka, et al. J Clin Oncol 2011;29:2866-74

Mitsudomi M, et al. Lancet Oncol 2010;11:121-28  
Mok T, N Engl J Med 2009;361:947.

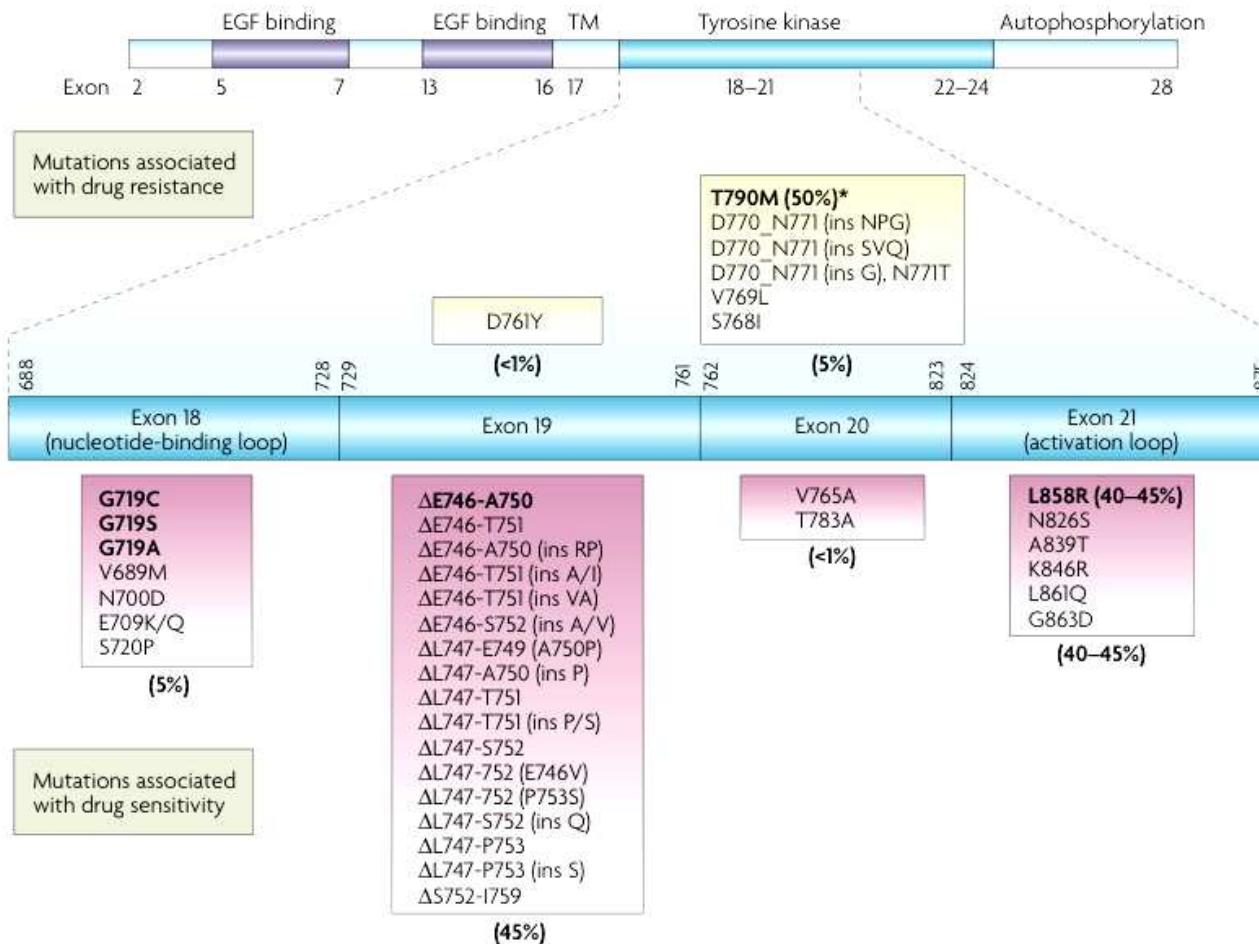
# Un essai chez des caucasiens avec mutations

A



Taux de réponse selon la mutation

# Quand ça ne marche plus.....



Les modifications du génome tumoral sont dynamiques

La cellule tumorale s'adapte à la pression de sélection

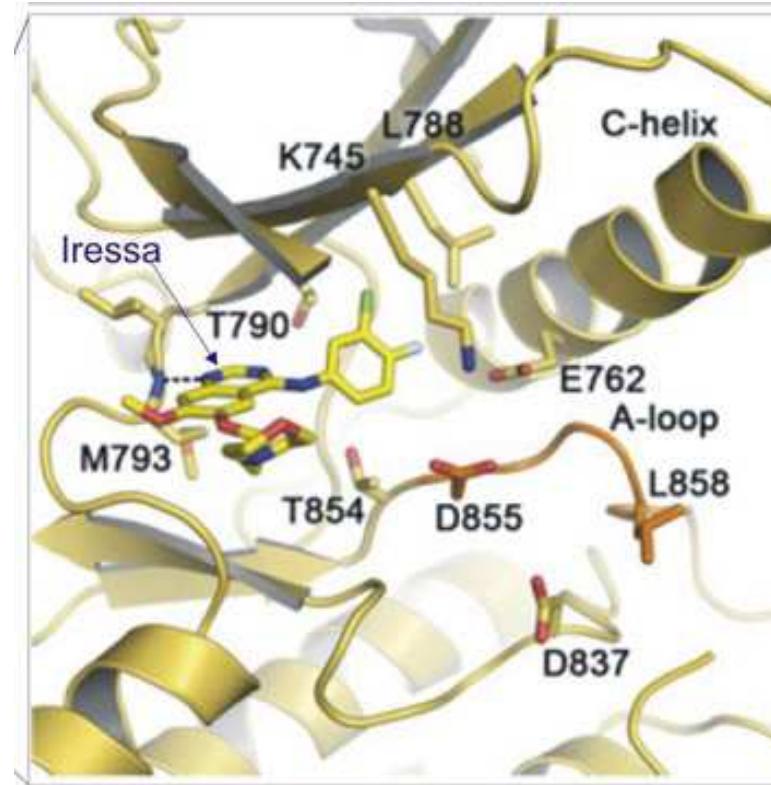
Apparition de résistances au traitement

les mutations de résistance de l'EGFR

# Quand ça ne marche plus.....



L'exemple de la mutation T790M

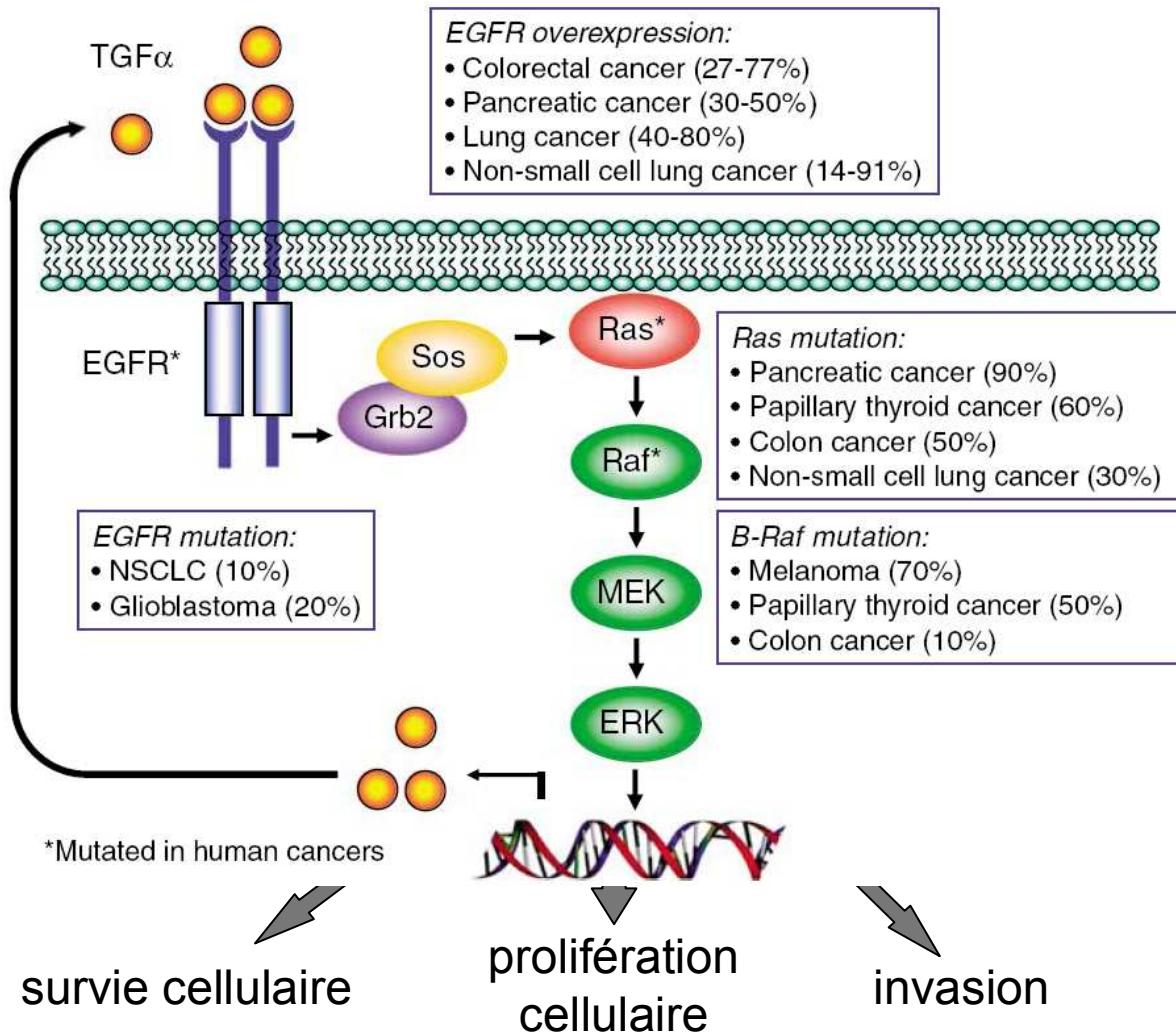


Blocage de l'accès du TKI à la poche ATP  
= non réponse au TKI

# Quand ça ne marche plus.....

## Autres mécanismes de non réponse, en évaluation

Targeting the Raf-MEK-ERK MAPK cascade  
PJ Roberts and CJ Der

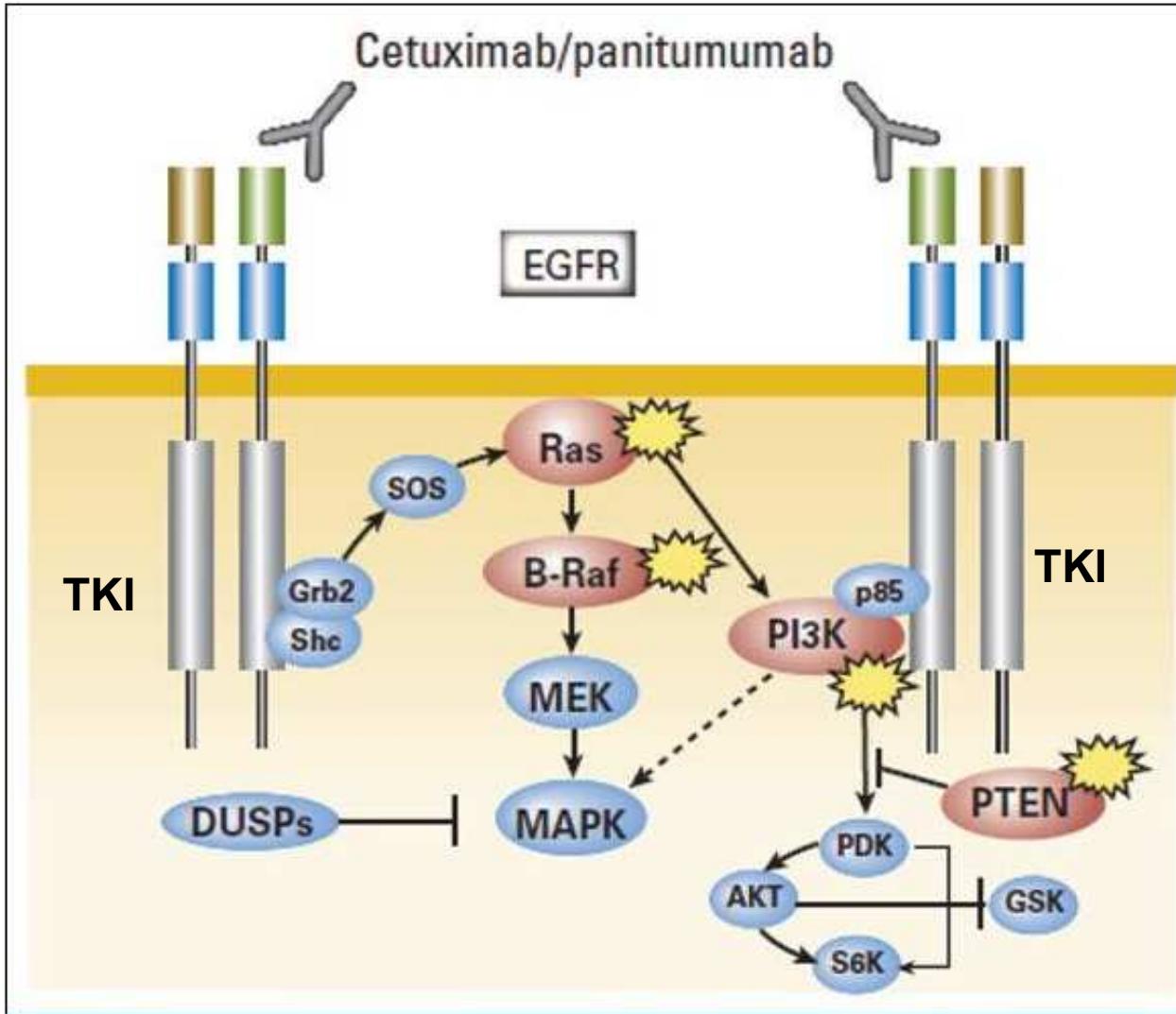


La voie de signalisation  
de l'EGF est modifiée  
en aval

les mutations  
activatrices de RAS,  
de BRAF

# Quand ça ne marche plus.....

Autres mécanismes de non réponse, en évaluation

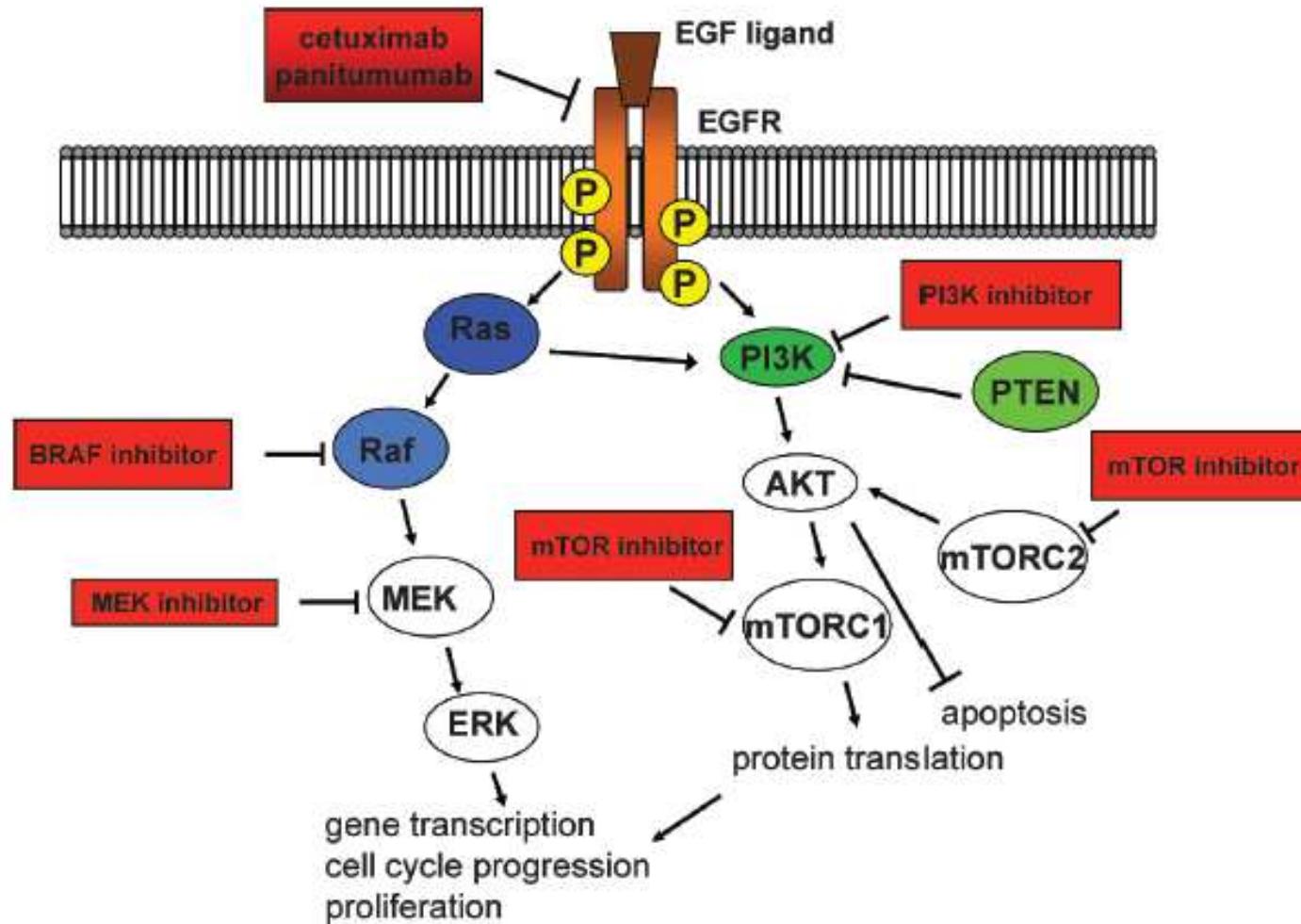


Les voies de  
signalisation sont  
redondantes

les mutations  
activatrices  
de PIK3CA

les pertes de PTEN

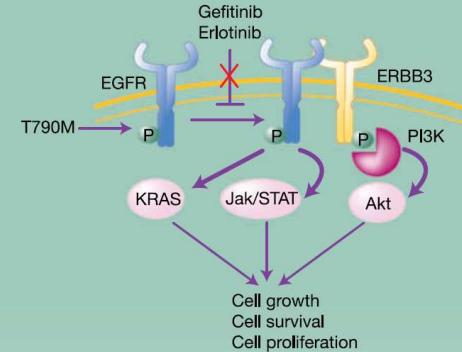
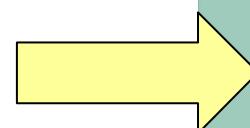
# Que faire des marqueurs prédictifs de non réponse?....



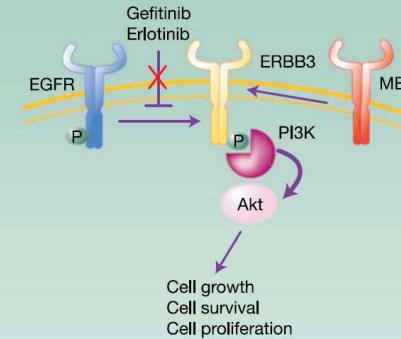
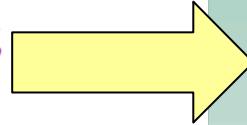
**Les altérations de résistance d'un traitement peuvent devenir les cibles thérapeutiques de nouveaux médicaments.....**

# Acquisition d'autres résistances aux TKI

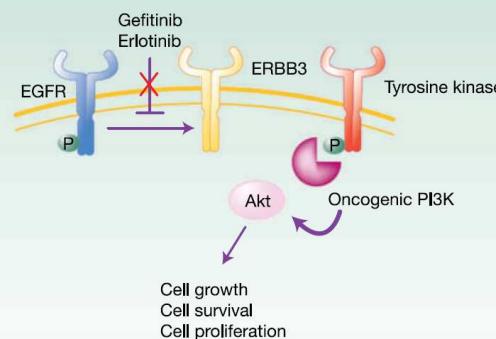
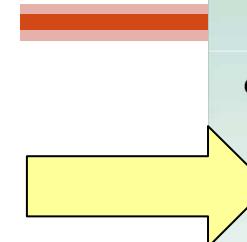
**mutations T790M ≈ 50%**  
TKI-EGFR irréversibles



**amplification de c-met et  
hétérodimérisation HER3 ≈ 20%**  
C-met inhibiteurs  
Ac-anti-HER(?)



**amplification d'un autre RTKI,  
avec activation PI3K ?%**  
Ac-anti-IGFR



Hamerman PS, et al. Clin Cancer Res 2009;15:7502-09.

## Exemple des cancers du poumon

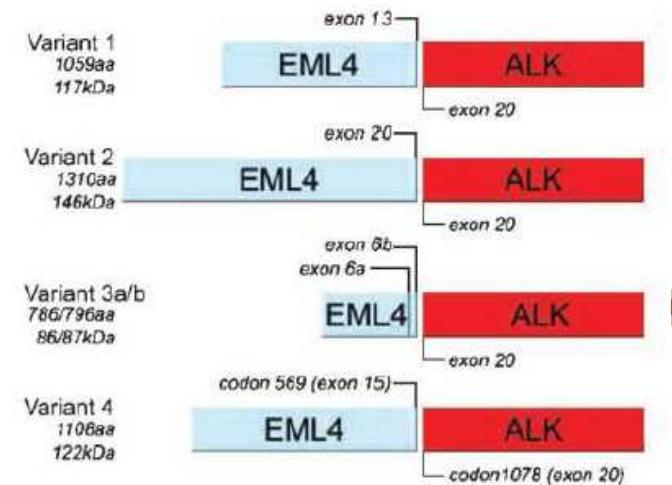
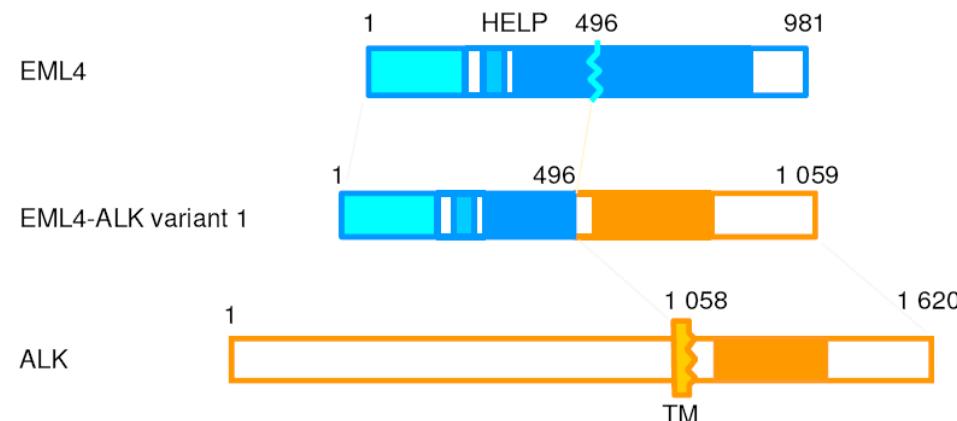
---

L'adénocarcinome avec translocation de ALK

# Translocations de ALK dans le CBNPC

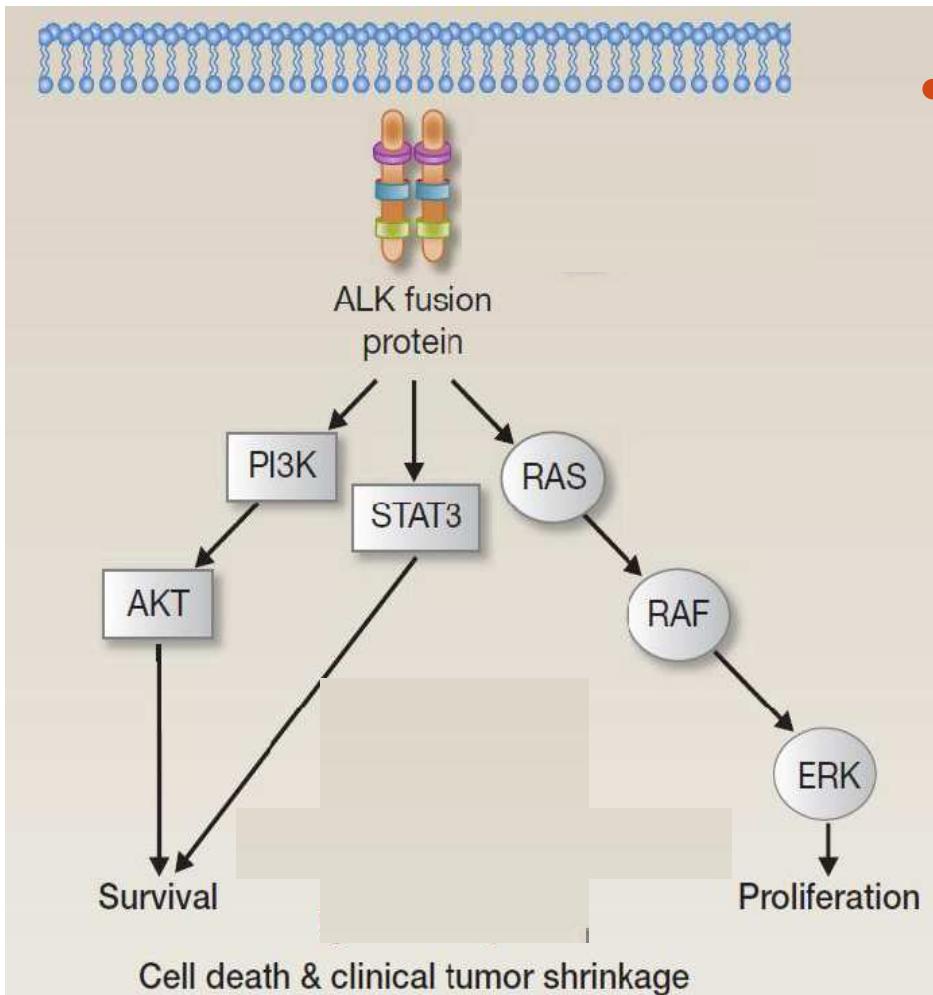
- **Gène de fusion EML4-ALK**

- (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase)
- Fusion de 2 gènes normaux du chr 2
- Déjà identifié dans certains lymphomes
- Protéine chimérique avec activité TK.



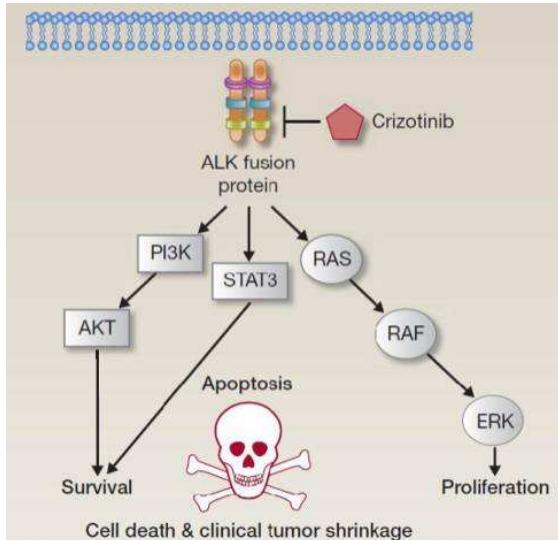
Nombreux variants identifiés

# Translocations de ALK



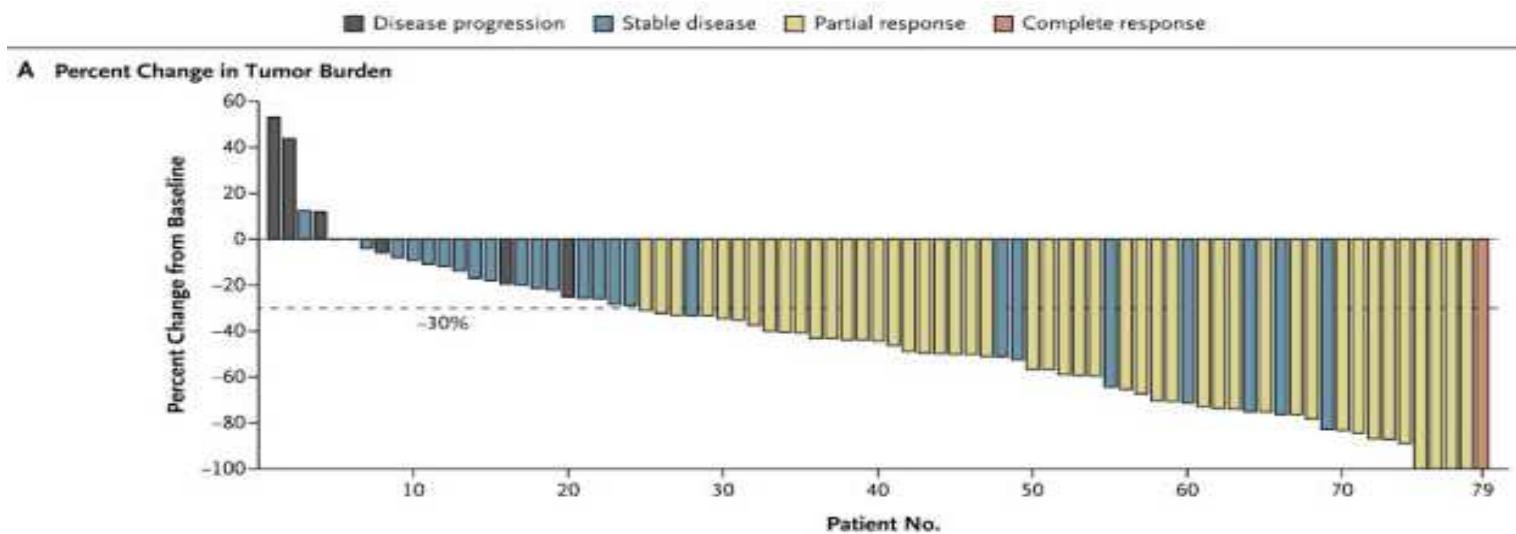
- **Translocation EML4-ALK**
  - Peu fréquente (3 à 7%)
  - Exclusif des mutations EGFR
  - **Adénocarcinome**
  - **Hommes**
  - **Non fumeurs ou peu fumeurs**

# Crizotinib et translocation de ALK



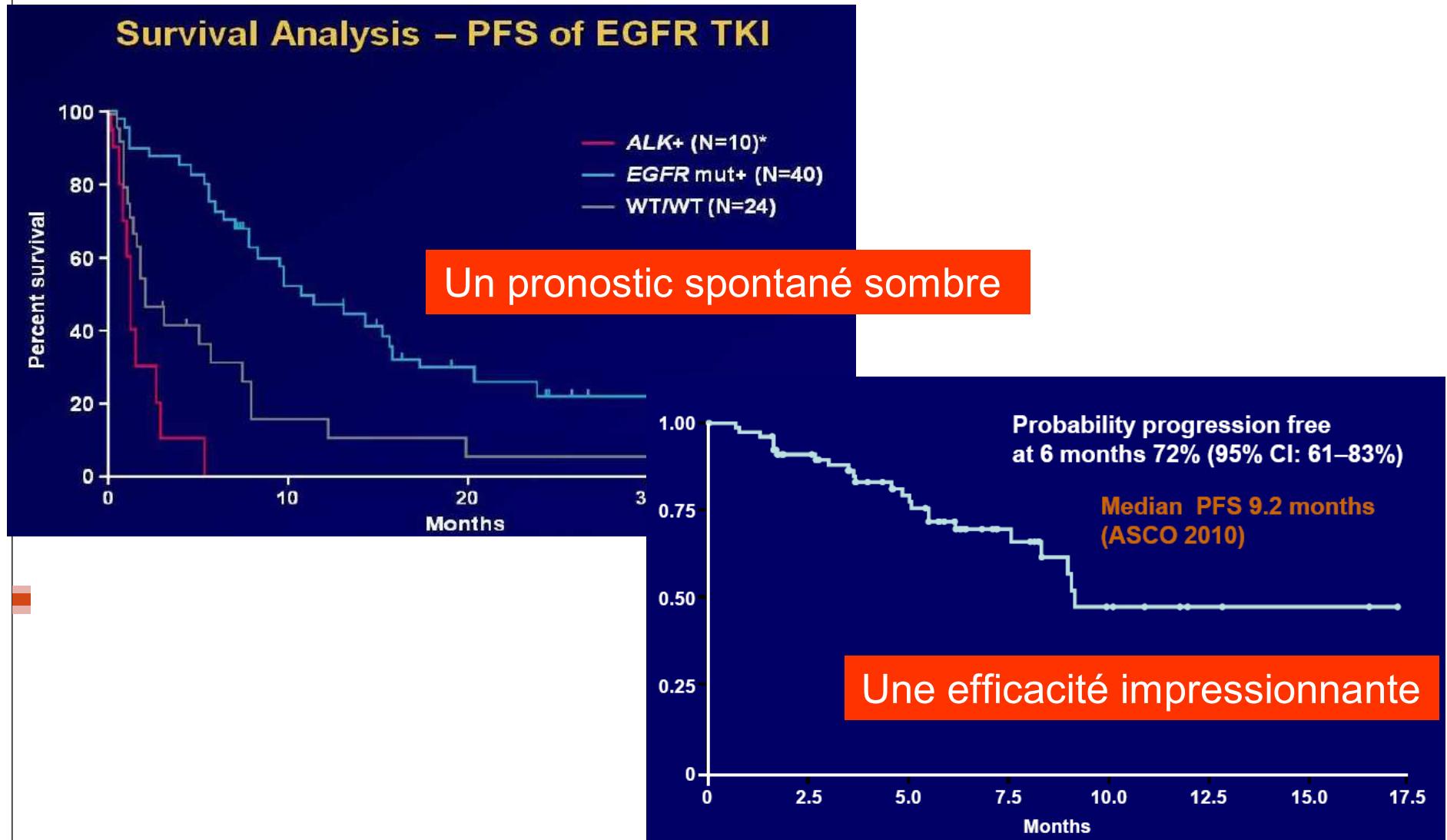
- 82 patients ALK+
  - Pré-traités

Une efficacité impressionnante



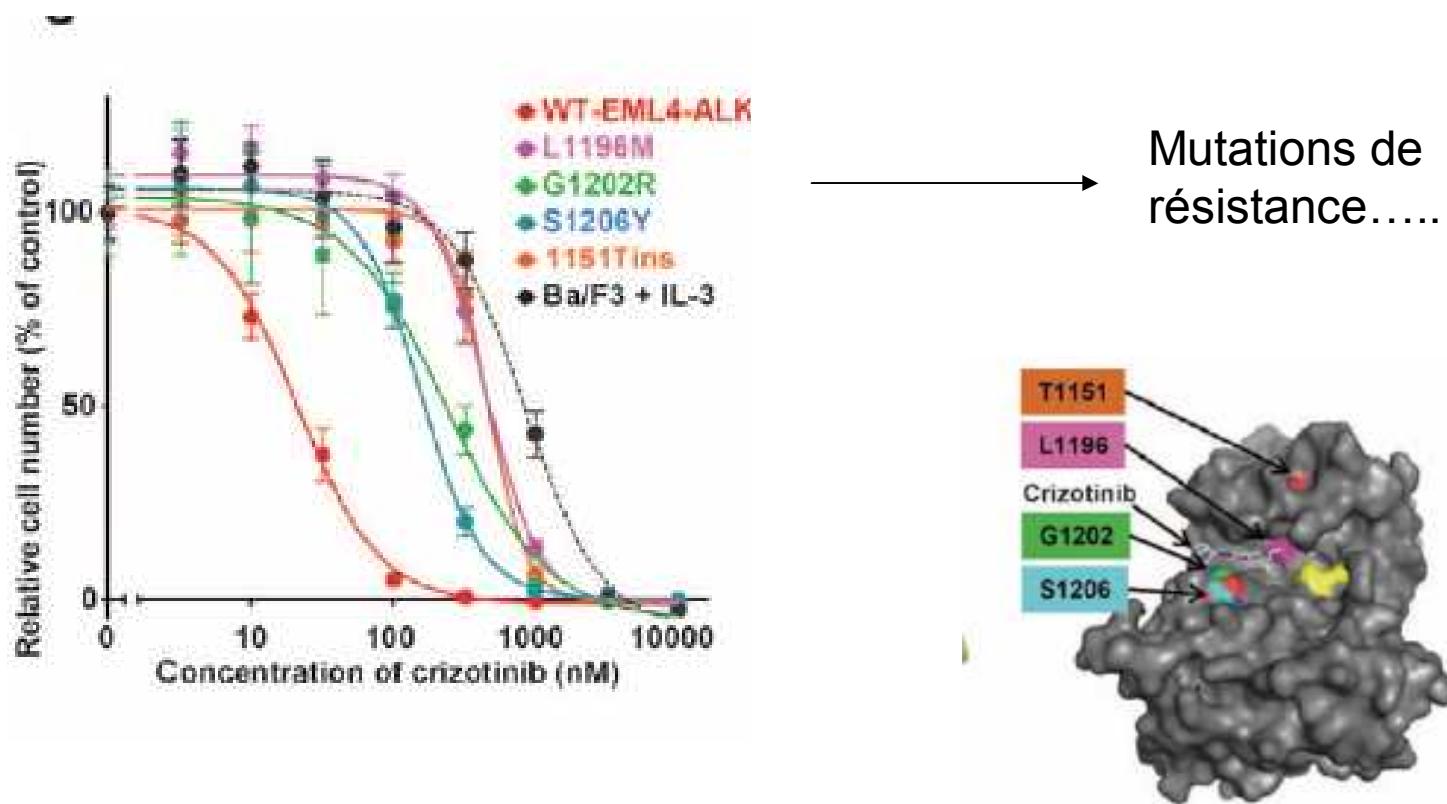
Kwak, et al. N Engl J Med 2010;363:1693-03.

# Crizotinib et translocation de ALK



Shaw AT, et al. ASCO 2011 - Camidge, et al. ESMO 2010.

# Crizotinib et apparition de résistances au traitement



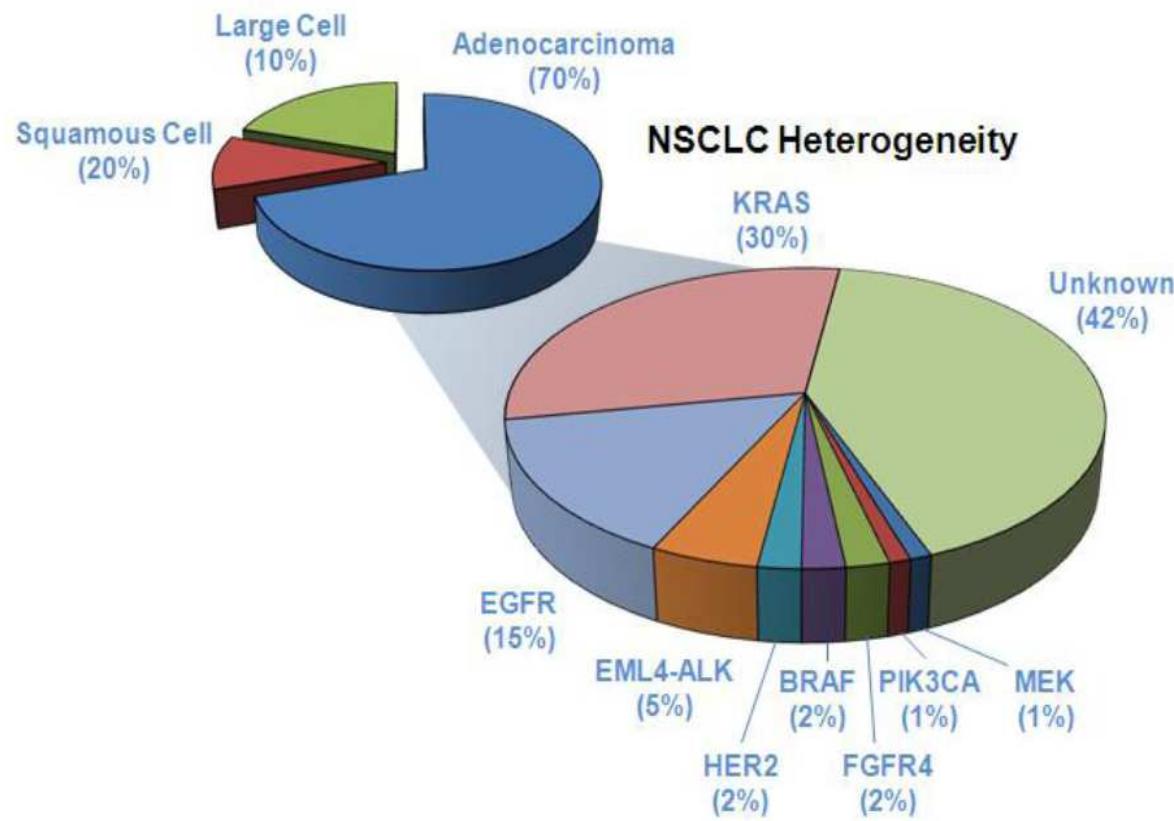
→ Scénario de résistance annoncé???

Exemple du (ou des) cancer(s) du poumon

---

Conclusions

- Un démembrement des CBNPC grâce à la biologie moléculaire
  - Une anomalie spécifique (mutation, translocation...)
  - Un pronostic spécifique
  - Un traitement spécifique
  - Des mécanismes de résistance aux traitements spécifiques



## Stratégie thérapeutique en 1<sup>ère</sup> ligne de CBNPC

Avant 2005

CBNPC

Chimiothérapie  
à base de platine

En 2012

CBNPC

Addiction oncogénique

Non

Histologie

Non épidermoïde

Doublet de platine +  
bévacizumab  
ou  
platine + pémétrexed

Epidermoïde

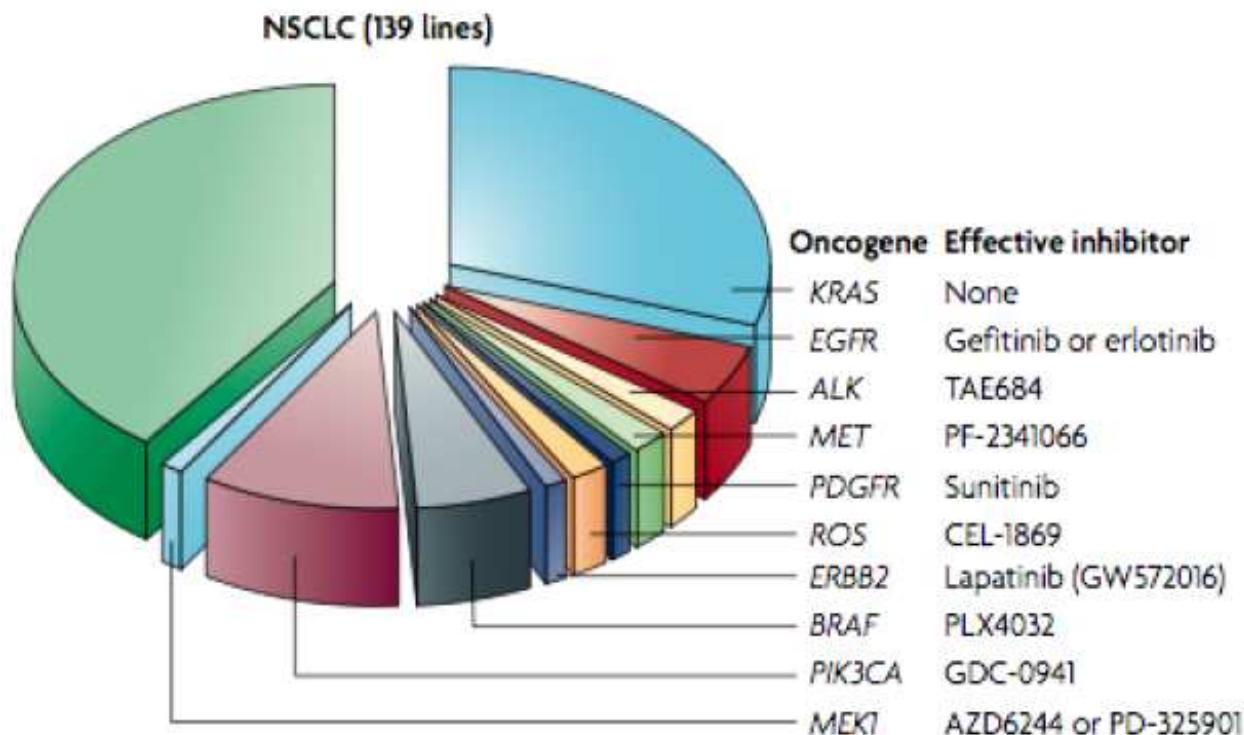
Doublet de platine

Oui

EGFR: géfitinib/erlotinib  
ou  
ALK: crizotinib

Vers un traitement à la carte dans le cancer du poumon

- De nouvelles avancées attendues
  - Une cible = un traitement ?
  - Mutation la plus fréquente : KRAS
    - Pas de traitement spécifique en 2012



- Des associations de thérapies ciblées en cours d'évaluation

# Conclusions

---

# Conclusions

- **Dans de nombreuses pathologies néoplasiques**
  - Identification de « drivers » oncogéniques
    - Surexpression HER2 et cancer du sein
    - Translocation abl-bcr et LMC
    - Mutations de cKit et GIST
    - Mutation de BRAF et mélanome
    - ...
  - Identification de facteurs moléculaires de résistance
    - Mutation T790M d'EGFR et TKI dans le CBNPC
    - Mutations de KRAS et anticorps anti-EGFR dans le cancer colorectal
    - ...
  - Certains cancers sont définis par la présence d'anomalie moléculaire
    - Exemple du sarcome d'Ewing

# Conclusions

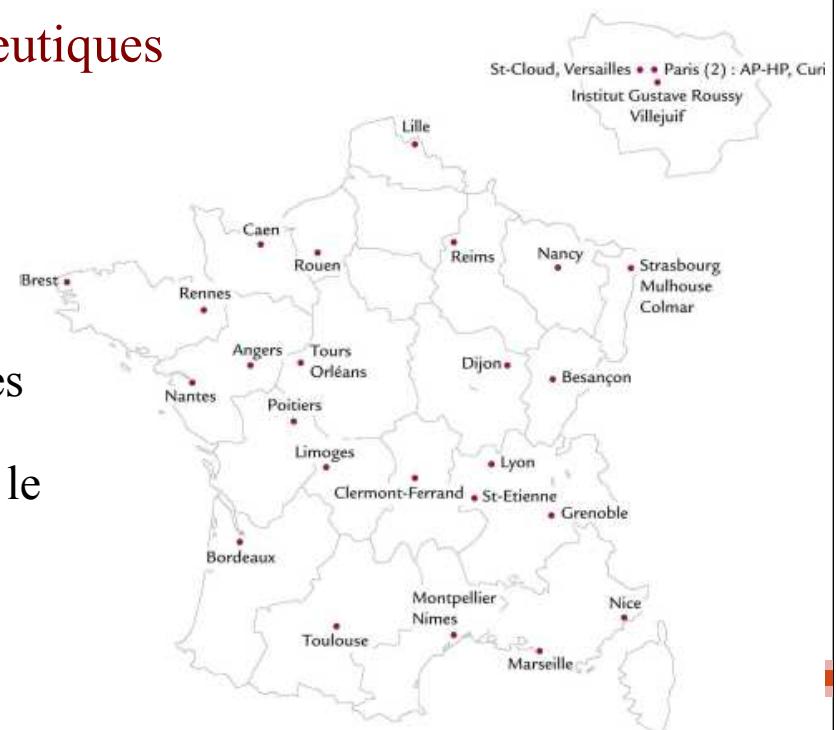
- On ne peut plus faire le diagnostic de certains cancers sans faire de la biologie moléculaire à la recherche d'anomalie à but :
  - Diagnostic
  - Pronostic
  - Thérapeutique
- L'avenir : définir une « carte d'identité biomoléculaire » de la tumeur pour proposer le traitement adapté à chacun
  - = vers un « traitement à la carte » ?

# En pratique quotidienne

- Nombre de marqueurs en continue augmentation
- Résultats des recherches: **décisionnels thérapeutiques**

-Problématiques:

- qualité suffisante du prélèvement pour l'analyse (fixation, nécrose , richesse tumorale)
- quantité suffisante pour toutes les analyses (poumon, nbr marqueurs)
- assurer l'égal accession aux tests sur tout le territoire: **plateformes de génomique labellisées INCA**



<http://oncomolpath.aphp.fr/>

<http://www.e-cancer.fr/soins/plates-formes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire>

# Référentiels de l'INCA

Mesure 21

SOINS ET VIE DES MALADES

AOÛT 2010

Bonnes pratiques  
pour la recherche  
à visée théranostique  
de mutations  
somatiques dans  
les tumeurs solides

Mesure 21

SOINS ET VIE DES MALADES

MARS 2011

## Charte des plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers

### 1. MISSIONS DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE

#### 1.1 Réalisation des examens

Les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers :

- effectuent des tests de génétique moléculaire innovants, en onco-hématologie et pour les tumeurs solides, nécessaires à la prise en charge des patients. Ces tests sont effectués

- dédommagent les pathologistes exerçant dans des structures extérieures aux établissements de la plateforme pour le désarchivage, la sélection et l'envoi des blocs<sup>1</sup>. Le rythme de dédommagement sera précisé dans le cadre d'une convention passée entre la plateforme et les cabinets d'anatomie et cytologie pathologiques (ACP) et sera au moins annuel.