UE2 : **Cancérologie**
Pr Lehmann-Che et Pouessel
Mercredi 26 septembre 10h30-12h30
Ronéotypeuse : Aurore Valentin
Ronéolectrice : Marion Whiston

CANCÉROLOGIE

Cours n° 3 :

De la biologie moléculaire des cancers au diagnostic

Introduction

I – Généralités sur le cancer du poumon

A – Épidémiologie

1) dans le monde
2) en France

B – Les types histologiques des cancers du poumon

C – Facteurs de risque

1) le tabagisme
2) l'amiante
3) l'ethnie
4) le sexe
5) prédisposition familiale

II – L'adénocarcinome bronchique muté EGFR

A – Traitements systémiques en oncologie

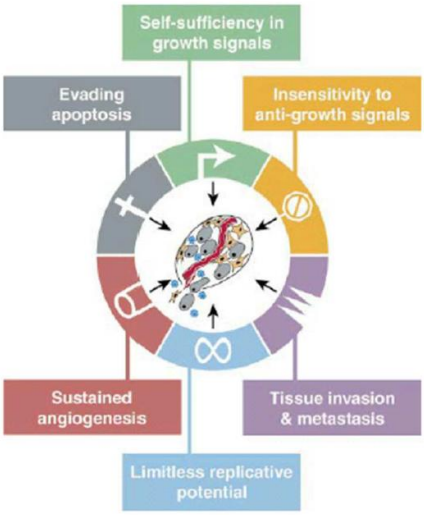
B – Les thérapeutiques ciblées

1) la voie de l'EGF
2) les TKI
3) surexpression ou mutation de l'EGFR
4) pourquoi les TKI fonctionnent-ils ?
5) mécanismes de résistance aux TKI

III – L'adénocarcinome bronchique avec translocation ALK

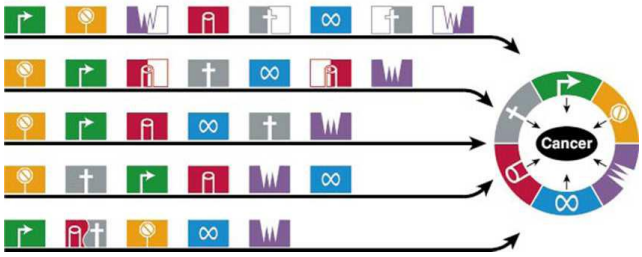
Conclusion

Introduction



1) Les grands principes de la transformation selon Rainberg

- autosuffisance vis-à-vis des facteurs de croissance
- insensibilité aux signaux anti-prolifératifs
- capacité à échapper à l'apoptose
- capacité à se répliquer indéfiniment (pas de raccourcissement des télomères)
- création de nouveaux vaisseaux pour apporter à la tumeur les nutriments (glucose surtout) indispensables
- invasion des tissus et métastases



♥ **Il existe de multiples façons d'acquérir ces 6 caractéristiques dans la chronologie** : cela constitue la carte d'identité de la tumeur.
Accumulations multi-étapes d'**altérations successives**.
Cela a des implications cliniques et biologiques. En effet, comme les tumeurs sont hétérogènes, leur traitement sera différent : traitement ciblé.

2) Mise en évidence des altérations moléculaires : plusieurs niveaux de complexité pour exploiter et comprendre le fonctionnement de l'information génétique d'une cellule

Nombreux apports des « omics » : génomique, transcriptomique et protéomique. Ce sont des méthodes exploratoires : elles permettent de mettre en évidence des altérations récurrentes dans certains types de cancers. Elles ne sont pas utilisées en pratique courante.
L'analyse du génome est précise et permet de cartographier et de montrer les interrelations entre les gènes par la CGH (permet de détecter des délétions d'1 kb).
L'analyse du transcriptome permet de comprendre l'expression des gènes (analyse de la totalité des transcrits en une fois ≠ PCR quantitative).
De la même façon, l'analyse du protéome permet de comprendre le profil d'expression protéique complet de la cellule.

Génome	Au niveau de l'ADN tumoral
⬇	
Transcriptome	Au niveau de l'ARN tumoral
⬇	
Protéome	Au niveau des protéines

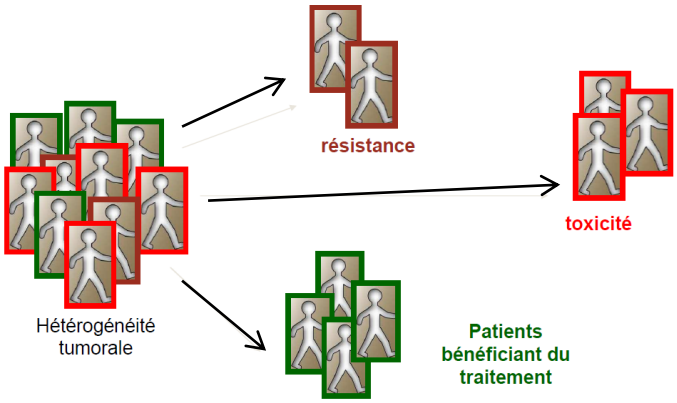
Exemple : en pratique :

Au niveau du génome, on observe des altérations (ex : altération des gènes suppresseurs de tumeurs) ou des amplifications (augmentation du nombre de copies) → au niveau du transcriptome, on observe des altérations des facteurs de transcription → au niveau du protéome, par immunohistochimie, on observe des altérations des protéines.

3) Pourquoi identifier les altérations moléculaires des cancers?

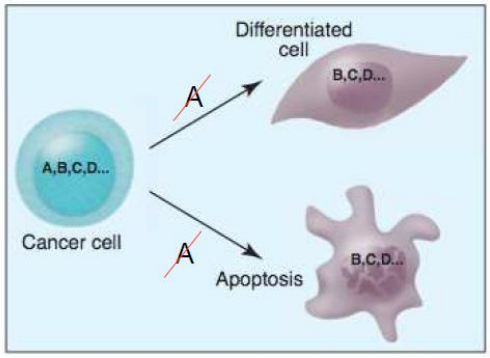
Pour :
- définir de nouvelles classifications des cancers, non plus en fonction des caractéristiques anatomo-pathologiques mais de leurs altérations biologiques.
- générer des prédicteurs moléculaires qui peuvent impacter le pronostic.
- effectuer un tri moléculaire des tumeurs permettant de personnaliser le traitement en fonction de la biologie de la tumeur.

Connaître l'identité de la tumeur, c'est « mieux connaitre l'ennemi qu'on a à combattre »



Hétérogénéité tumorale au niveau moléculaire : proposer le traitement le plus adapté à la tumeur = thérapeutique ciblée ≠ chimiothérapie
Certains patients pourront bénéficier d'un traitement, d'autres y seront résistants (→ leur proposer un autre traitement), alors que ce même traitement pourra être toxique pour d'autres (pharmacogénétique : patient ± sensible au traitement)

♥ 4) L'addiction oncogénique



La cellule tumorale va acquérir de nombreuses altérations, driver (majeures pour la prolifération) puis additionnelles (moins importantes).
Les cellules cancéreuses ont tellement modifié leur métabolisme qu'elles sont devenues dépendantes de certains facteurs/oncogènes. En remodifiant ces facteurs, on pourra faire retrouver à la cellule son phénotype normal.

Exemple : cette cellule a ses gènes A, B, C, D mutés. Si on enlève l'altération du gène A, cette cellule pourra de nouveau se différencier ou entrer en apoptose.

➔ L'addiction oncogénique est le talon d'Achilles du cancer : **la cellule cancéreuse devient dépendante**, « addicte » **d'un ou quelques oncogènes** pour maintenir sa survie et son phénotype tumoral.

Targeted oncogene	Cancer cell line[a]
Her-2/neu	Breast
Cyclin D1	Esophagus Colon Pancreas Squamous Nasopharynx
K-ras^{mut}	Pancreas
K-rasv^{12}	Pancreas
β-Catenin	Colon
Cyclin E	Liver
Mutant B-Raf	Melanoma
MITF	Melanoma

Les preuves du concept ont été montrés sur des lignés cellulaires : HER2 amplifié dans le cancer du sein : si HER2 est retiré, la tumeur arrête sa croissance.
De même pour RAS dans le cancer du pancréas.

Target	Disease	Agent	Regimen
HER-2	Breast[a]	Trastuzumab	Combination
BCR/ABL	Chronic myeloid leukemia[a]	Imatinib	Monotherapy
C-KIT	Gastrointestinal stromal tumor[a]	Imatinib	Monotherapy
EGFR	NSCLC[a]	Gefitinib, erlotinib	Monotherapy
EGFR	Head and neck, colorectum[a]	Cetuximab	Combination
EGFR	Pancreas[a]	Erlotinib	Combination
VEGF	Breast, colorectum[a], kidney	Bevacizumab	Combination
VEGFR, B-Raf	Kidney[a]	Sorafenib	Monotherapy

Des modèles chez la souris démontrent le même effet de dépendance en invalidant les gènes importants.

Utilisation en clinique :
Trastuzumab dans le cancer sur sein
Imatinib dans la leucémie myéloïde chronique

I – Généralités sur le cancer du poumon

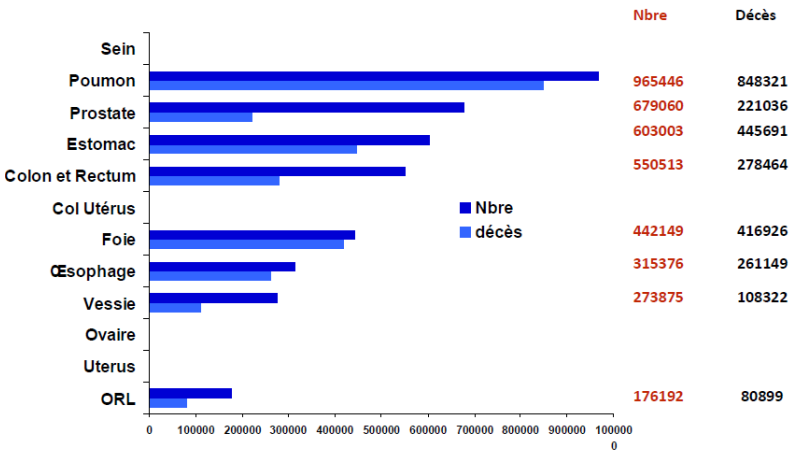
A – Épidémiologie

• C'est un cancer fréquent avec de grosses disparités géographiques, surtout liées au tabagisme
- 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 car augmentation actuelle de la consommation tabagique

• En France :
- 1990 : Le cancer du Poumon est la 10ème cause de décès par maladie
- en 2000: 1ère cause de décès par cancer
27 164 décès par an (18,1% des décès dus à un cancer)
en fréquence, 4ème rang des cancers

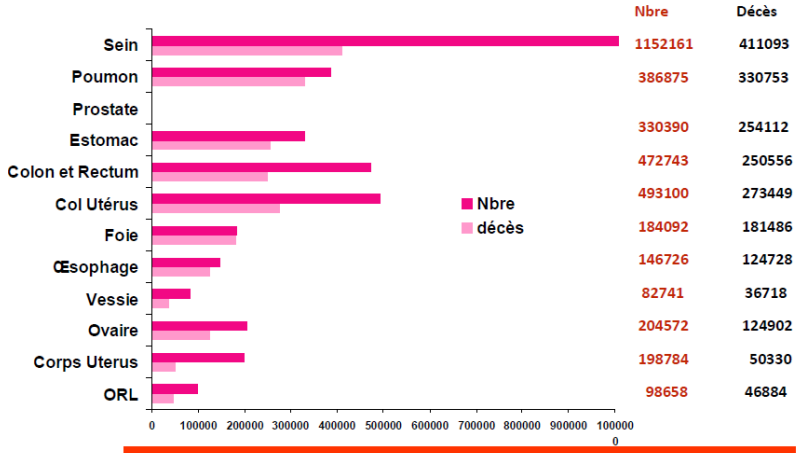
• L'âge moyen de survenue est de 67 ans chez l'homme et 68 ans chez la femme



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

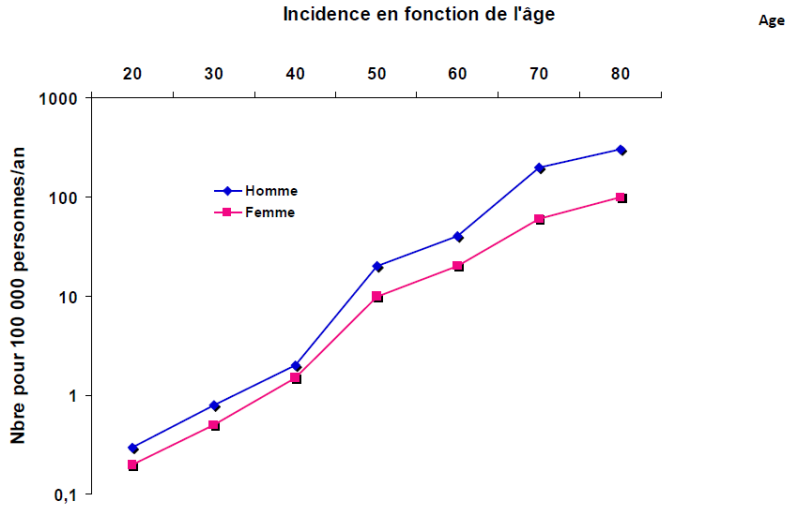
1) Dans le monde :

Le cancer du poumon est très létal : presque tous les patients décèdent.
Pronostic du cancer de la prostate bien meilleur.

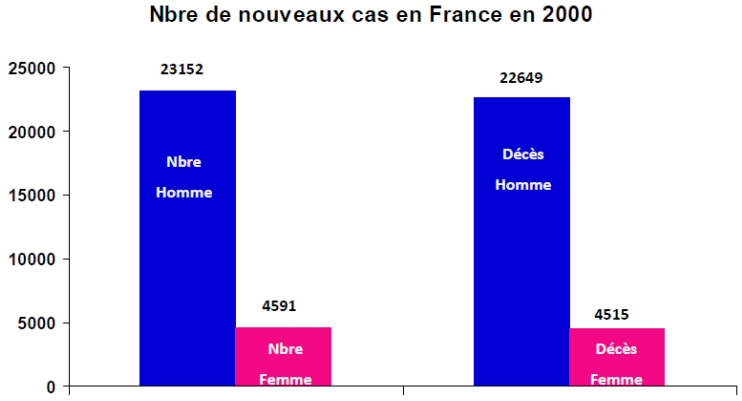


Nbre et décès par cancer dans le monde en 2002 chez la femme

Chez la femme, le cancer du poumon est moins fréquent mais est aussi très létal, contrairement au cancer du sein.

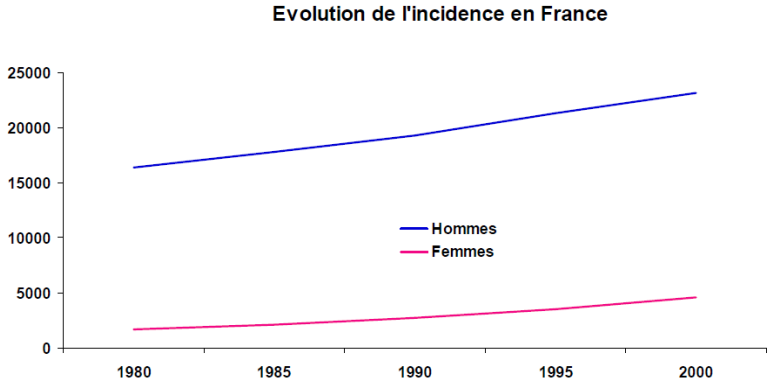


L'incidence du cancer du poumon augmente avec l'âge et avec le tabagisme.



2) En France :

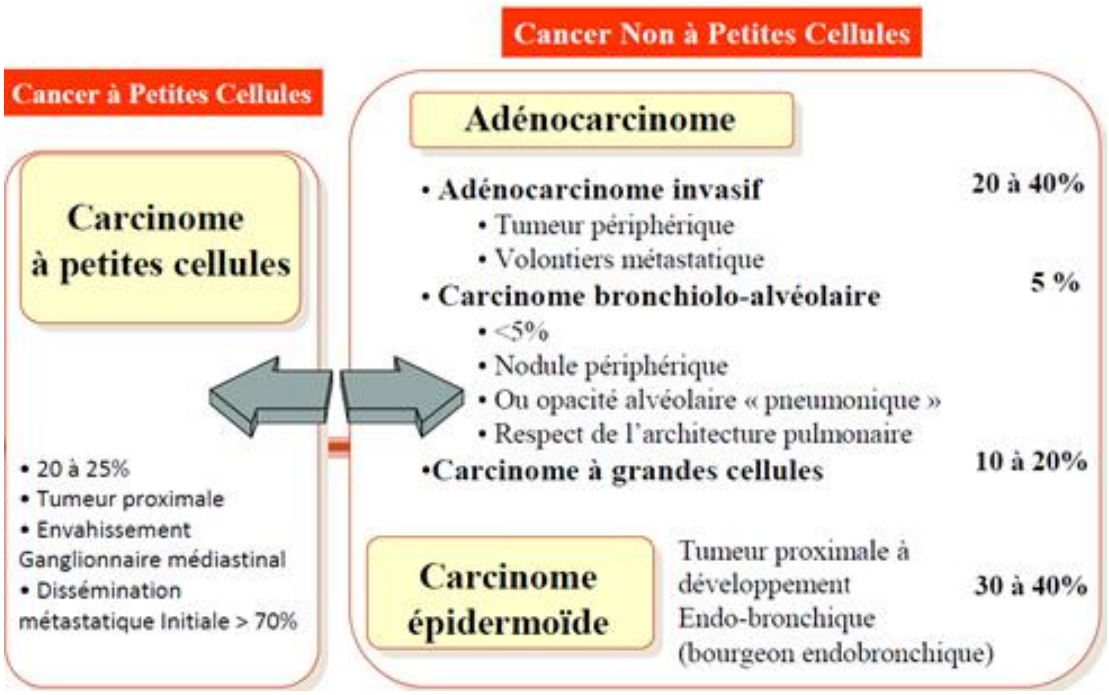
Différence homme-femme en termes de nombre et en décès



Augmentation chez l'homme.
Augmentation plus rapide chez la femme car ont commencé à fumer plus tard.

➔ problème de santé publique

B – Les types histologiques des cancers du poumon



Les cancers à petites cellules représentent 20 à 25% des cancers du poumon. Pas d'impact thérapeutique sur ces cancers, contrairement aux cancers non à petites cellules.

C – Facteurs de risque des cancers du poumon

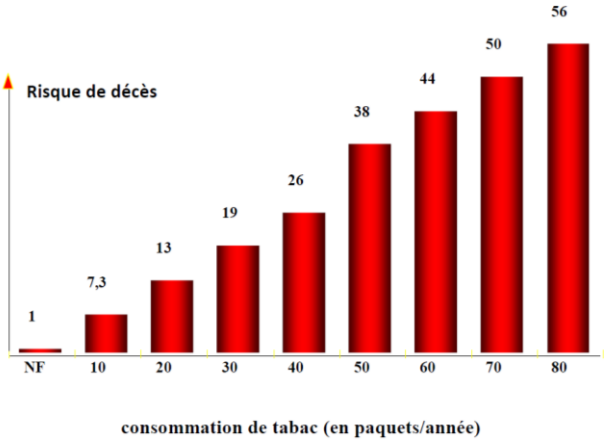
• **<u>Tabac</u> = 90-95%**

• Autres causes :
- expositions professionnelles : <u>amiante</u>, arsenic, silice...
- carcinogènes environnementaux : radon, <u>diesel</u>...
- <u>sexe, ethnie, hérédité</u>...
- alimentaires : régime pauvre en légumes verts et fruits frais. (controversé)

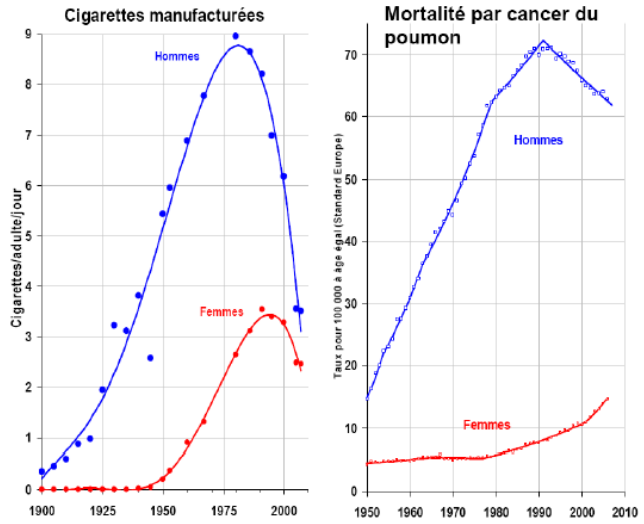
<u>1) le tabagisme</u>

3 facteurs sont associés au risque de survenue de cancer du poumon :
- le nombre total de cigarettes fumées
- la durée du tabagisme
- l'âge de début (à consommation égale)

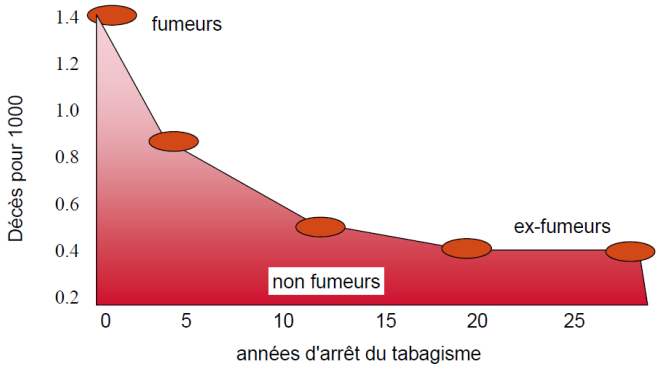
	Risques relatifs de KP	
Cigarettes/jour	Homme	Femme
Non-fumeurs	1.0	1.0
1-9	4.6	1.3
10-19	8.6	2.4
20-30	14.7	4.9
> 30	18.7	7.9



Plus on fume, plus le risque de cancer du poumon augmente, aussi bien chez l'homme que chez la femme.
Ex : avec un paquet par jour, le risque est multiplié par 13.



Courbes de consommation de tabac // courbes de mortalité par cancer du poumon.
La mortalité par cancer du poumon chez la femme continue d'augmenter.



Quand on arrête de fumer, le risque diminue très rapidement, mais sans revenir au risque des non-fumeurs.

Ex : après 5 ans d'arrêt, le risque est divisé par 2.

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, addiction :
  - nicotine (=nitrosamine)

	Type de toxicité
Monoxyde de carbone	Toxique
Benzène	Cancérogène
Formaldéhyde	Cancérogène
3-Vinylpyridine	Suspect cancérogène
Cyanide d'hydrogène	Toxique
Hydrazine	Suspect cancérogène
Oxydes d'azote (NOx)	Toxique
N-nitrosodiméthylamine	Suspect cancérogène
N-nitrosopyrrolidine	Suspect cancérogène

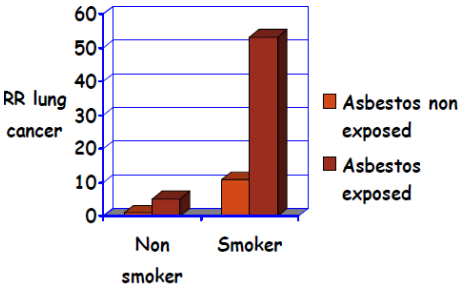
Phase Solide Particulaire	Type de toxicité
Goudrons	Cancérogène
Nicotine	Toxique
Phénol	Promoteur
Catéchol	Suspect cancérogène
O-Toluidine	Cancérogène
2-Naphthylamine	Cancérogène
4-Aminobiphényl	Cancérogène
Benz(a)anthracène	Cancérogène
Benzo(a)pyrène	Cancérogène
Quinoléine	Cancérogène
N-nitrosonornicotine	Suspect cancérogène
nor nitrosocotinine	Suspect cancérogène
N-nitrosodiéthanolamine	Suspect cancérogène
Cadmium	Cancérogène

De nombreux composés sont carcinogènes, dans le courant principal (ce qu'on fume) et dans le courant secondaire (ce qui est rejeté), dans la phase gazeuse et dans la phase solide (particules).

Selon les personnes, ce sont des toxines différentes qui agissent sur des cellules différentes, d'où l'hétérogénéité de cancer du poumon.

Le tabagisme passif augmente également le risque, mais moins que le tabagisme : le risque relatif est de 1,26 (contre 13 pour le tabagisme)

2) l'amiante

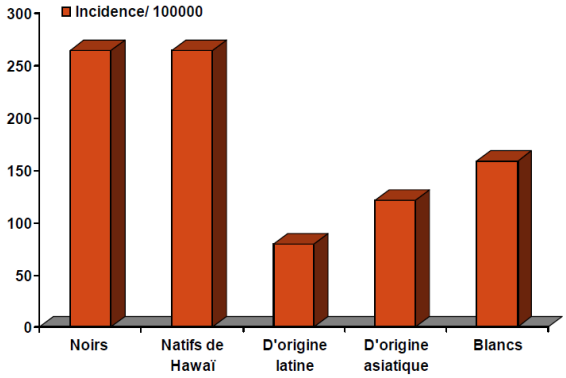


	ASBESTOS	
SMOKING	No	Yes
No	1.0	5.2
Yes	10.8	53.2

♥ En cas d'**association amiante+tabac, les risques** ne s'additionnent pas mais **se multiplient.**

Ex : risque de 5 pour amiante sans tabac
risque de 53 pour amiante avec tabac

3) l'ethnie



À tabagisme égal, le risque de cancer est différent selon l'origine ethnique : on parle de prédisposition ethnique : risque plus important pour les Noirs et les natifs d'Hawaï.

4) le sexe

À tabagisme égal, les hommes ont un risque plus important que les femmes de développer un cancer du poumon (17,1 contre 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.

5) prédisposition familiale

Il existe une augmentation du risque d'hérédité familiale de cancer du poumon chez les femmes, les non-fumeurs et dans le cancer épidermoïde.

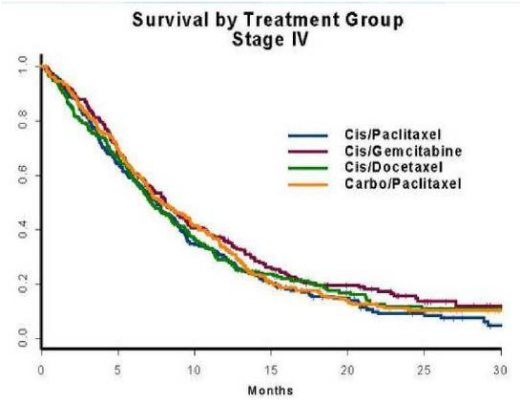
➔ **L'exposition à des risques différents explique qu'il existe une multitude de cancers du poumon différents, avec des anomalies génétiques très différentes.**

II – L'adénocarcinome bronchique muté EGFR

A – Traitements systémiques en oncologie

• De 1970 à 2000 :

- l'hormonothérapie ayant pour cible les récepteurs hormonaux. Elle n'est pas utilisée dans le cancer du poumon.
- pour les cancers métastasés : la chimiothérapie ayant pour cible l'ADN ou le fuseau mitotique. Agit sur les cellules cancéreuses et les cellules normales.



Courbes de survie de différentes chimiothérapies :

À 7 mois, environ la moitié des patients sont décédés quelque soit le traitement utilisé.

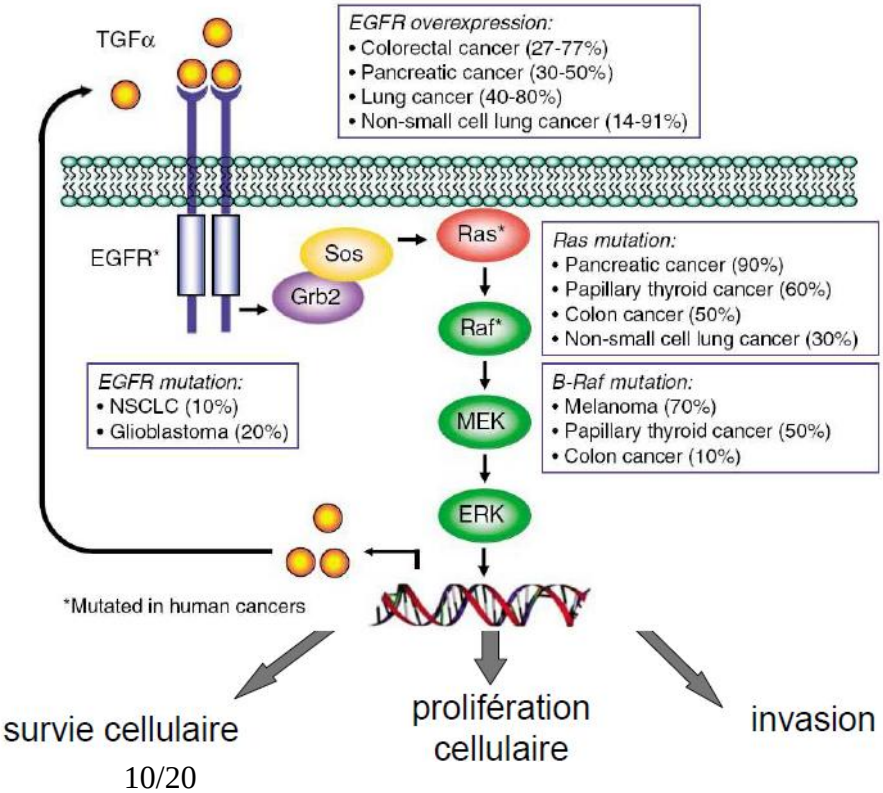
➔ malgré l'arrivée de nouvelles chimiothérapies, pas de réel progrès en 20 ans ; l'efficacité reste limitée.

• De 2000 à aujourd'hui :

- les « thérapies ciblées » bloquant les voies d'activation qui conduisent à la prolifération tumorale. Elles ciblent l'anomalie, et agissent également sur les récepteurs des cellules normales mais de façon moins importante que la chimiothérapie. C'est une révolution thérapeutique car bénéfice en survie.

B – Les thérapies ciblées

1) La voie de l'EGF



Le récepteur à l'EGF (EGFR = HER1) est un récepteur transmembranaire de la famille des récepteurs aux facteurs de croissance, avec un domaine de liaison à son ligand en extra-cellulaire, et une activité tyrosine kinase en intra-cellulaire.

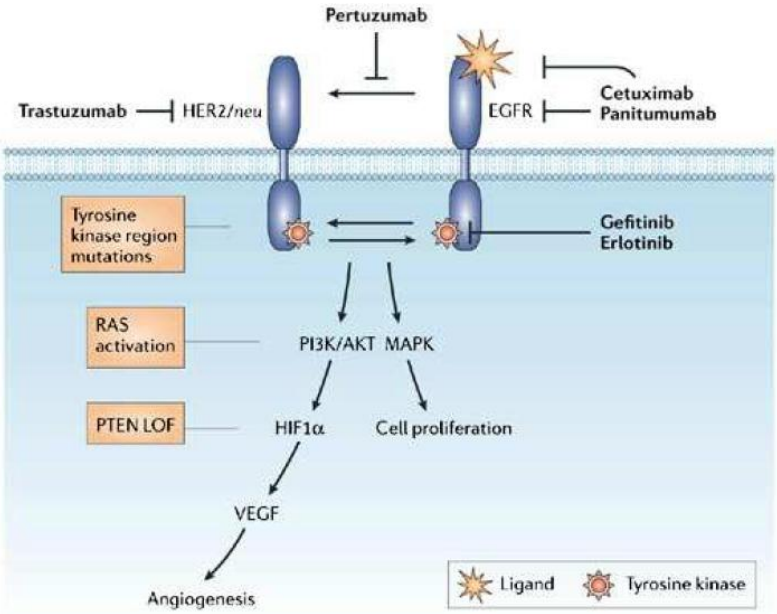
Cette voie est prépondérante dans le cancer du poumon par altérations à différents niveaux :

- ♥ surexpression de l'EGFR par augmentation de ses ARNm, dans 40 à 80% des cancers du poumon.
- mutation du domaine à activité tyrosine kinase, dans 10% des cancers du poumon non à petites cellules (NSCLC).

➔ **activation constitutionnelle**

Voie driver :
Fixation du ligand à son site de liaison → changement de conformation d'EGFR → dimérisation avec l'EGFR le plus proche → autophosphorylation d'EGFR par son domaine à activité tyrosine kinase → transduction du signal aux seconds messagers (tels que RAS) et cascade de phosphorylation → activation de nombreuses voies de signalisation → invasion, prolifération, survie.
Cette voie fait partie des addictions oncogéniques. Le but de la thérapeutique sera donc de la bloquer.

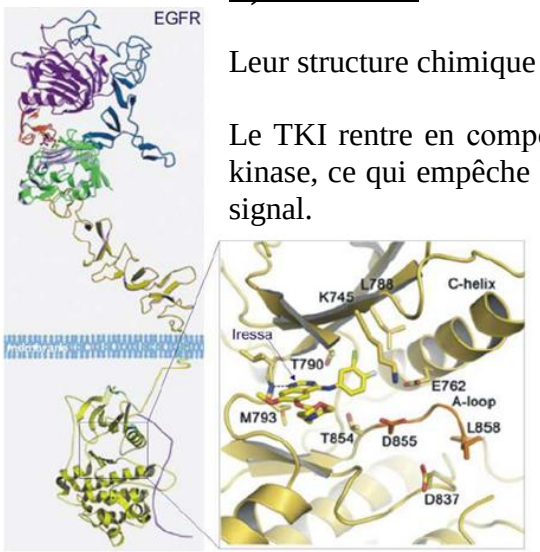
Comment bloquer cette voie?



- en bloquant le récepteur par des anticorps anti-EGFR (utilisés dans le cancer du côlon), pour empêcher la fixation du ligand.

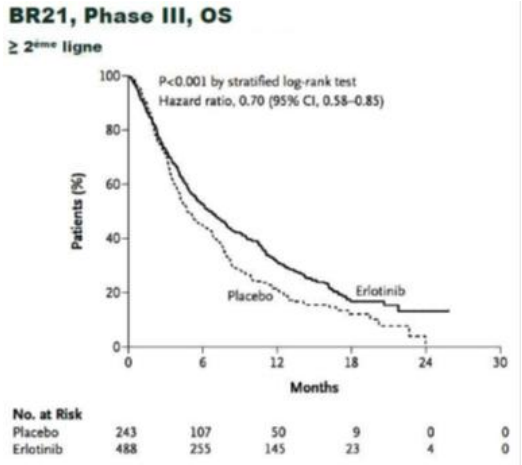
- en bloquant l'activité tyrosine kinase par les Tyrosines Kinases Inhibitor = TKI, pour empêcher la phosphorylation

2) Les TKI

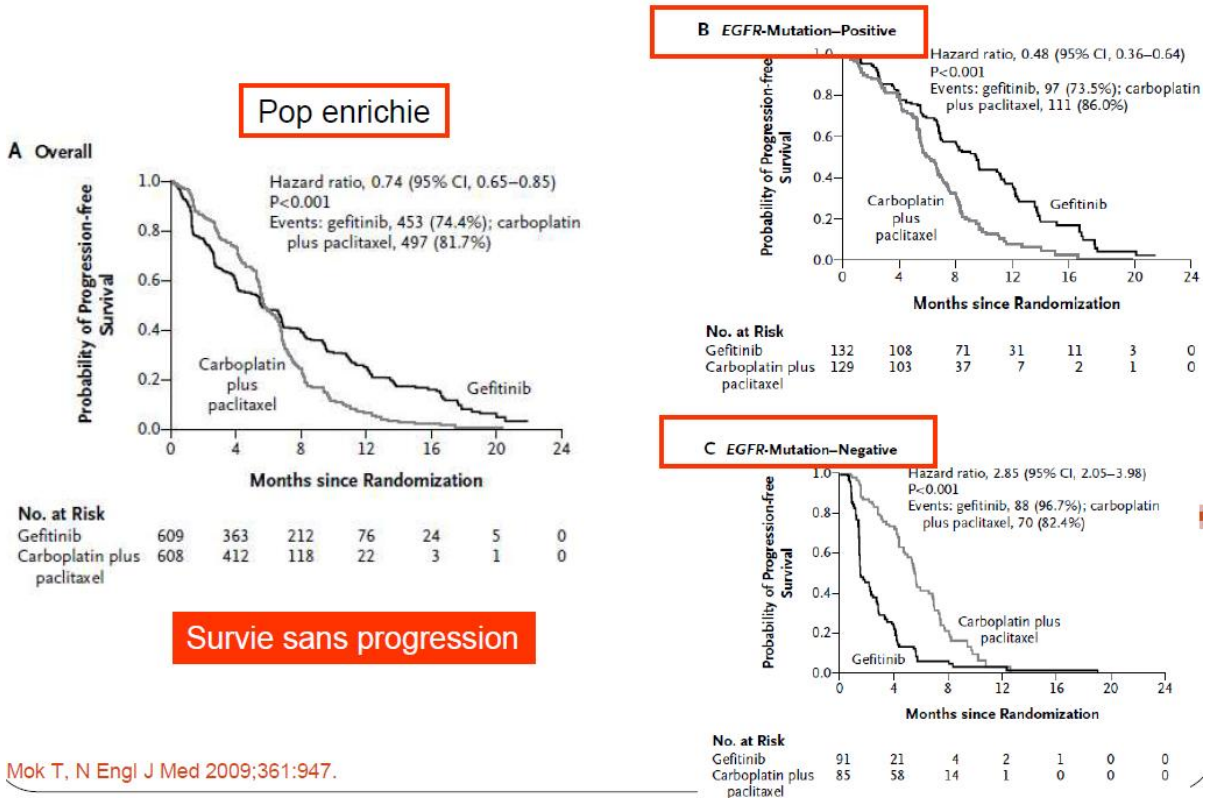


Leur structure chimique est apparentée à l'ATP.

Le TKI rentre en compétition avec l'ATP dans la poche ATP du domaine tyrosine kinase, ce qui empêche la phosphorylation de ce domaine et donc la transduction du signal.



Comparaison d'un traitement bloquant l'EGFR et d'un placebo → augmentation de la survie avec le traitement, surtout chez les femmes, les adénocarcinomes, les non-fumeurs et les patients asiatiques.
Par la suite, on va donc restreindre les études à ces populations ayant des facteurs prédictifs de réponse = populations enrichies

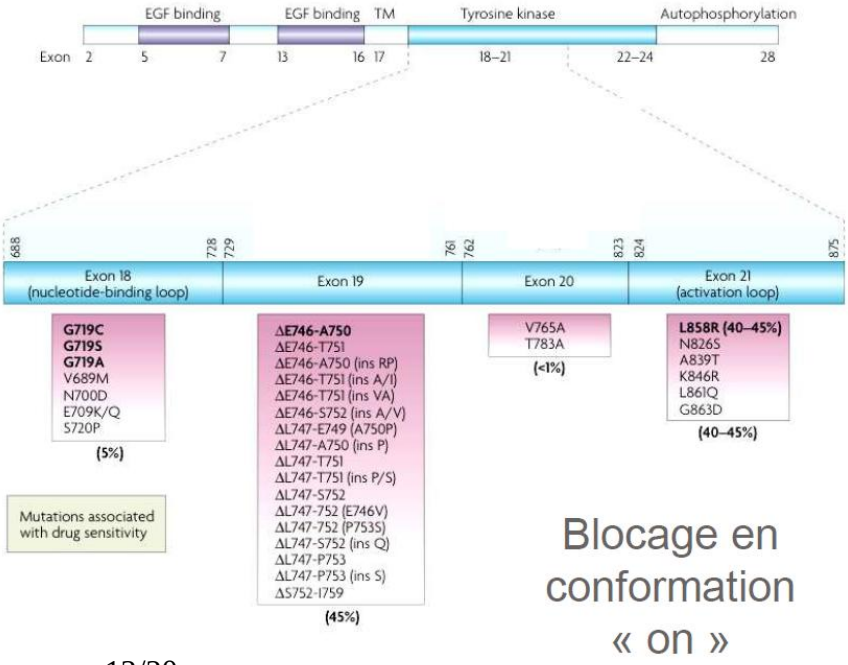


Comparaison du traitement bloquant l'EGFR à une chimiothérapie : le traitement bloquant l'EGFR est plus efficace que la chimiothérapie.

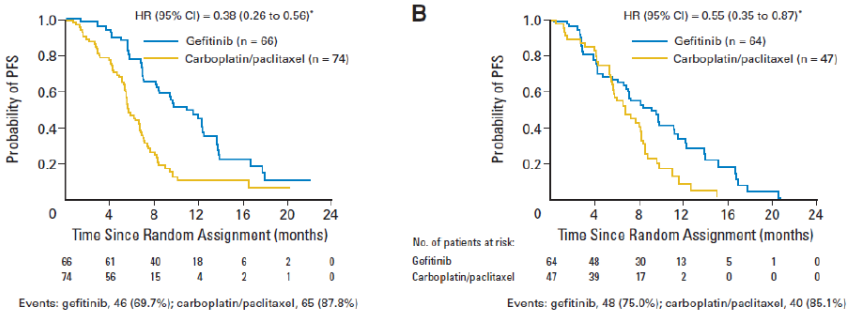
Pourquoi le traitement est-il plus efficace pour **les femmes, les adénocarcinomes, les non-fumeurs et les patients asiatiques**?

On observe du point de vue moléculaire qu'ils **ont plus souvent une mutation d'EGFR**, actif en permanence, responsable de la prolifération cellulaire.
Chez les non-fumeurs : mutations d'EGFR dans 40% des cas ≠ fumeurs : 7% des cas
Chez les Asiatiques : mutations d'EGFR dans 30-50% des cas ≠ Caucasiens : 10-17% des cas
Dans les adénocarcinomes : mutations d'EGFR dans 16% des cas ≠ non-adénocarcinomes : 3% des cas
Chez les femmes : mutations d'EGFR dans 17% des cas ≠ hommes : 6% des cas

Chez les patients qui n'ont pas de mutation d'EGFR, leur pronostic est meilleur avec la chimiothérapie.



En regardant d'un peu plus près, on observe que les mutations d'EGFR se situent **dans le domaine tyrosine kinase**, en particulier au niveau de :
- l'exon 21 : L858R (lysine remplacée par une arginine en position 858) dans 40-45% des cas
- l'exon 19 : délétions en phase → pas de décalage du cadre de lecture donc pas de codon stop prématuré : la protéine est complète mais il lui manque quelques acides aminés au milieu ; dans 45% des cas.

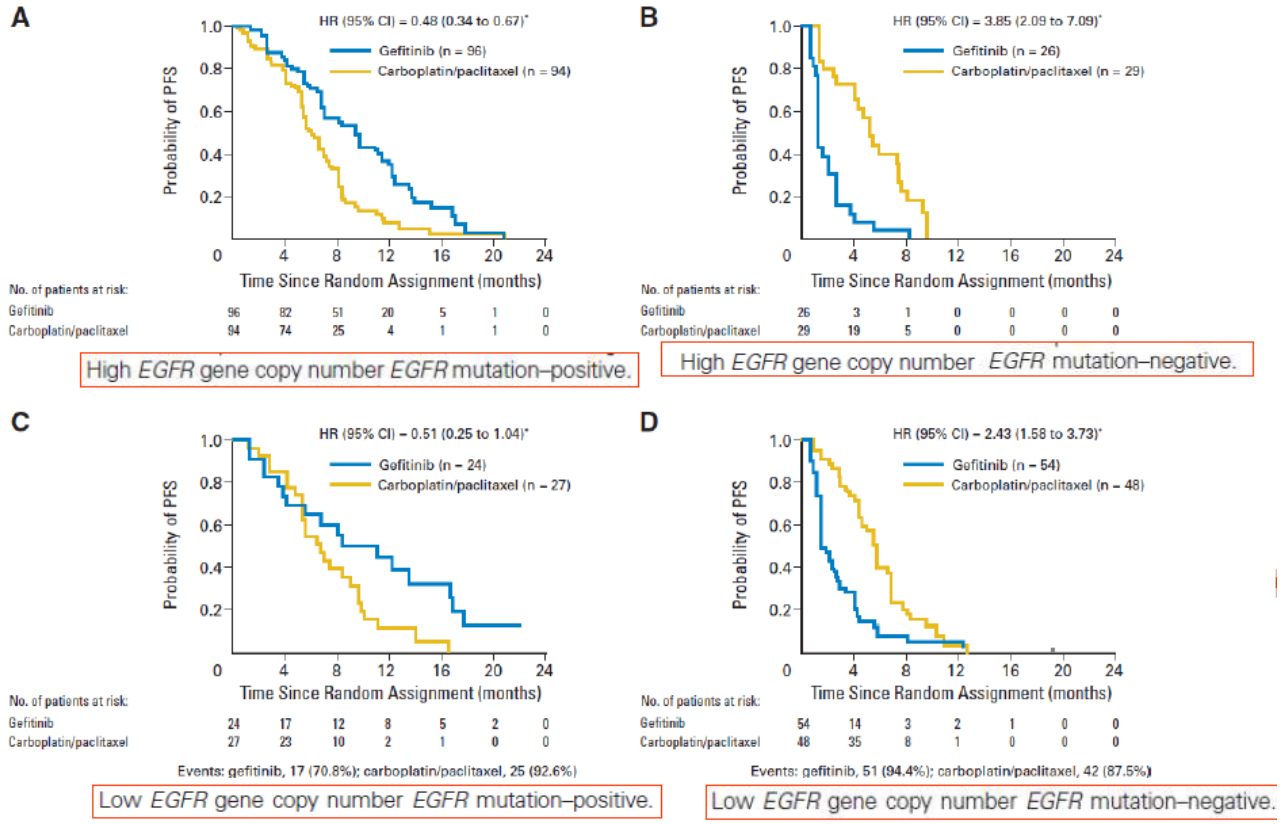


Déletion exon 19

L858R

La mutation de ces exons rendrait les patients plus sensibles au traitement (?)

3) Est-ce la surexpression de l'EGFR et/ou sa mutation qui est importante dans les cancers du poumon ?



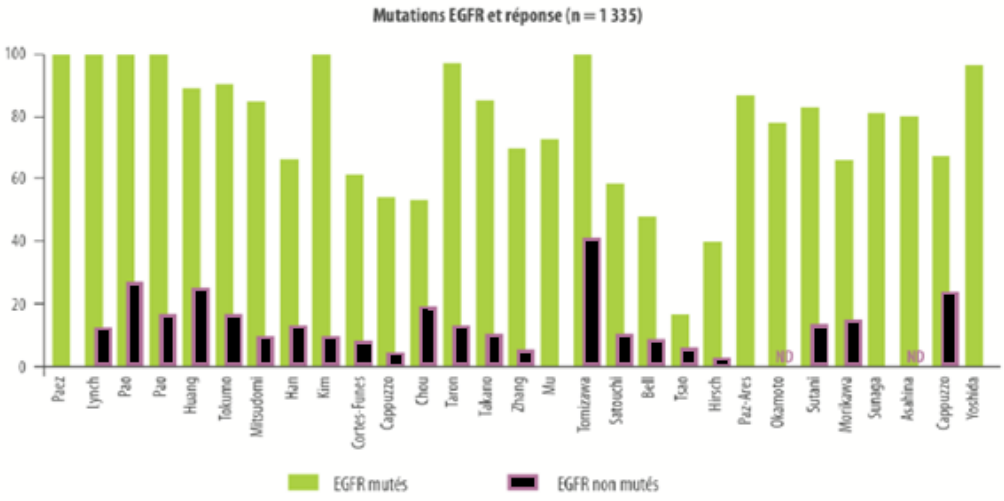
Les patients ayant beaucoup d'EGFR + mutation → bonne réponse au traitement
Les patients ayant beaucoup d'EGFR sans mutation → mauvaise réponse au traitement
Les patients ayant peu d'EGFR + mutation → bonne réponse au traitement
Les patients ayant peu d'EGFR sans mutation → mauvaise réponse au traitement

➔ **dans le cancer du poumon, importance de la mutation activatrice de l'EGFR et <u>non</u> de sa surexpression.**

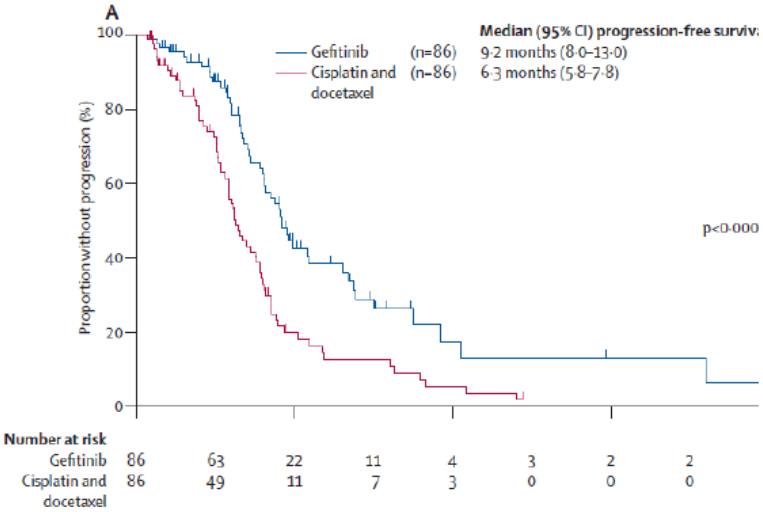
4) Pourquoi les TKI fonctionnent-ils ?

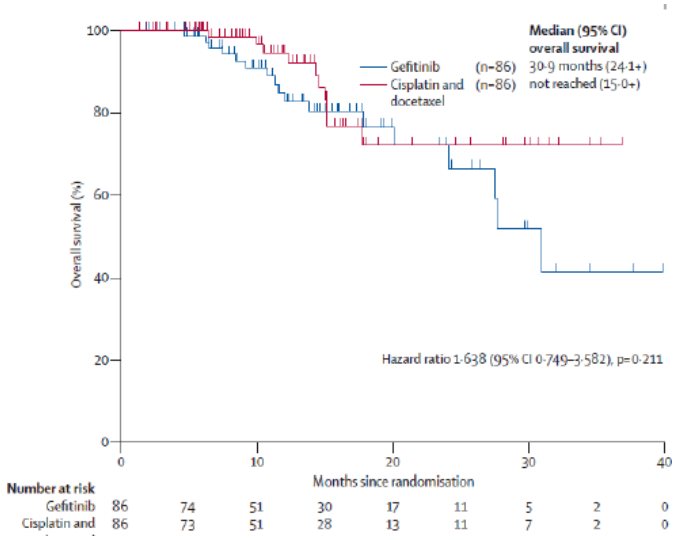
• La mutation de l'EGFR dans le cancer du poumon est typiquement l'**addiction oncogénique** : l'activation constitutive de la voie de l'EGF est nécessaire à la prolifération de la cellule tumorale.
Si on s'oppose à l'activation de cette voie (par TKI), pas de survie de la tumeur.

• Les TKI se fixent dans la poche à ATP. Les mutations activatrices modifient la conformation de cette poche. Or, **les TKI** ont la propriété de mieux **se fixer dans les poches mutées**.



Mais la **mutation d'EGFR** n'est **pas suffisante** pour répondre au traitement. En effet, ces différentes études montrent que la réponse au traitement n'est pas toujours de 100% avec EGFR muté (en gris).
A l'inverse, la mutation d'EGFR n'est **pas nécessaire** pour répondre au traitement. En effet, certains patients (≈10%) avec EGFR non muté répondent au traitement (en noir).

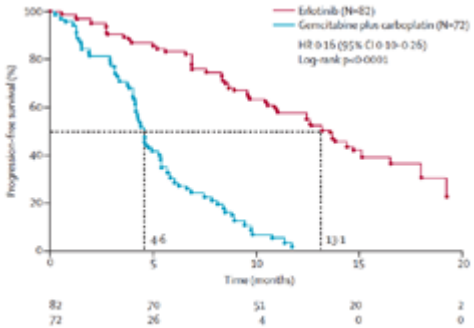


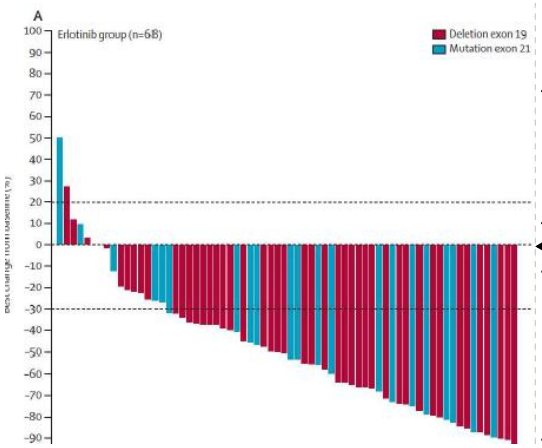


Comparaison entre chimiothérapie et traitement ciblé chez des patients avec EGFR mutés.
Chez ces patients, le traitement ciblé est plus efficace, mais encore peu utilisé en pratique.

Étude réalisée chez des Asiatiques :
Meilleure survie avec le traitement ciblé.

Même résultat lors d'une étude réalisée chez des Caucasiens.





Quelques patients n'ayant pas répondu au traitement
(augmentation de la taille de la tumeur)

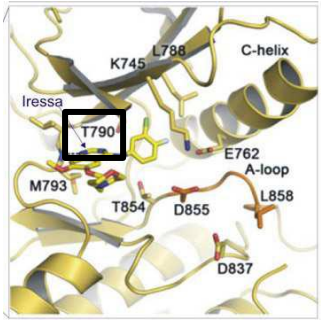
← Taille de la tumeur au début du traitement

Régression de la tumeur après traitement
(en % de la taille d'origine).
En moyenne, régression de 30%. Mais pas de guérison.

5) Pourquoi certains patients ne répondent pas au traitement ? Les mécanismes de résistance aux TKI

• Les modifications du génome tumoral sont dynamiques : certaines apparaissent pendant le traitement.

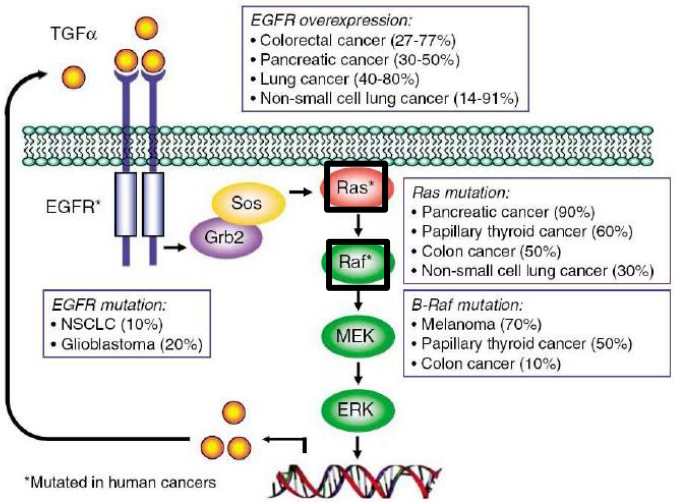
• La cellule tumorale s'adapte à la pression de sélection : elle peut lever le blocage de l'EGFR = résistance au traitement → mutations de résistance de l'EGFR



Ex : la plus fréquente : la **mutation T790M** ≈50% : cette mutation déforme la poche ATP et empêche ainsi TKI de s'y fixer → non réponse au TKI

➔ Par le TKI, on observe donc une diminution des mutations activatrices de l'EGFR (sur lesquelles TKI agit), mais le contingent résistant aux TKI va croitre.

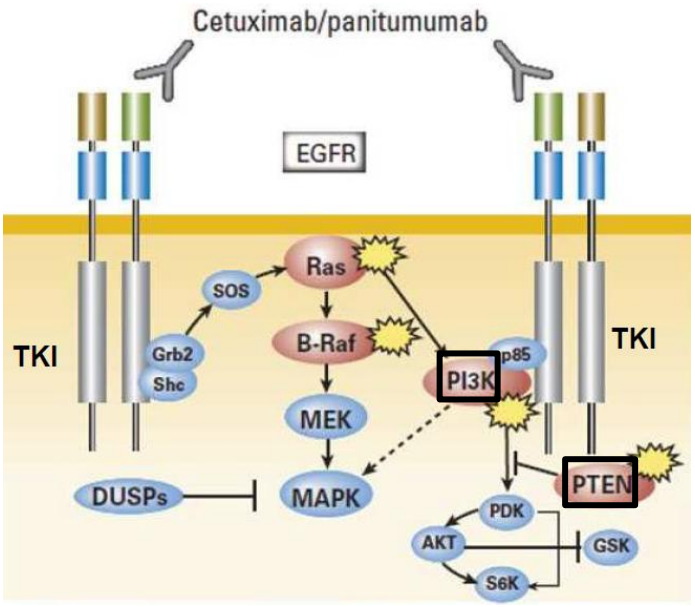
Traitement : TKI-EGFR irréversibles.



• *Mécanisme en évaluation (non prouvé in vivo).* Modification de la voie de signalisation en aval d'EGFR : **mutation activatrice de RAS (ou B-RAF)** → activation de la voie, indépendamment de ce qui se passe en amont.

En cas de cancer du poumon, on recherche donc

- s'il y a mutation d'EGFR pour savoir si le patient va bénéficier du traitement TKI.
- s'il y a mutation activatrice de K-RAS (ou B-RAF) ; cette recherche est systématique.



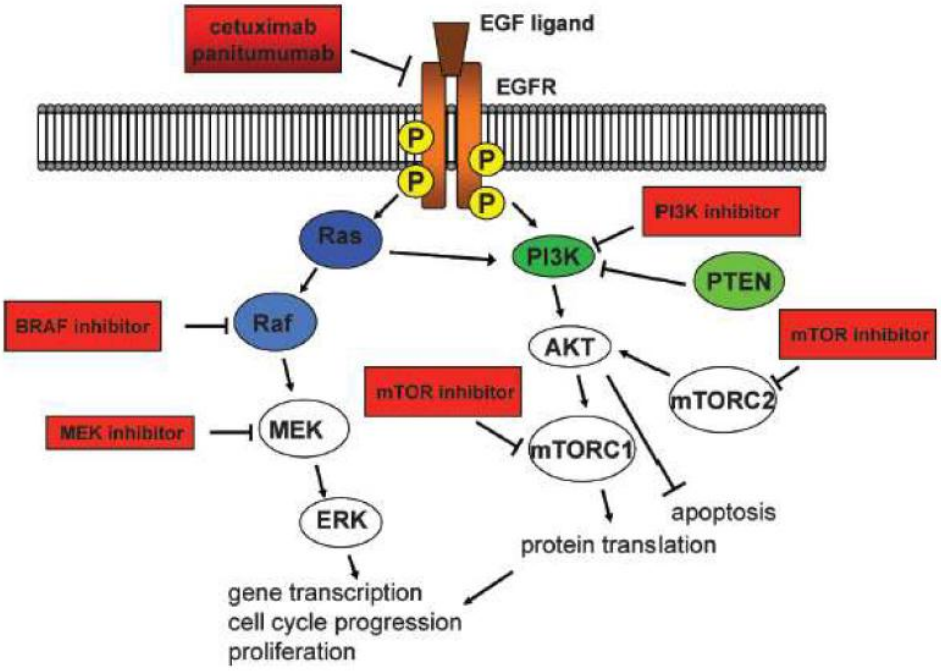
• *Mécanisme en évaluation.* Les voies de signalisation sont redondantes : plusieurs voies impliquant RAS sont responsables de la survie cellulaire : la voie de l'EGF est connectée à la voie de la PI3K-AKT.

Modification de la voie de signalisation en aval d'EGFR : **mutation activatrice de PI3K** → activation de la voie, indépendamment de ce qui se passe en amont.

En cas de cancer du poumon, on recherche donc également systématiquement s'il y a mutation activatrice de PI3K.

Traitement : Ac-anti-IGFR.

• *Mécanisme en évaluation.* PTEN est le frein de la PI3K. On peut donc également avoir une **perte de PTEN** responsable de l'activation constitutive de la voie.



• Amplification de c-met et hétérodimérisation HER3 ≈20%.
Traitement : C-met inhiteurs ; Ac-anti-HER ?

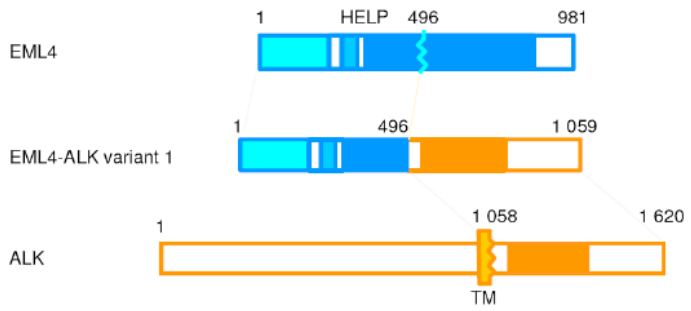
De nombreuses molécules sont donc développer pour cibler les acteurs qui sont mutés.
Ex :- inhibiteurs de B-RAF, de MEK, de PI3K...

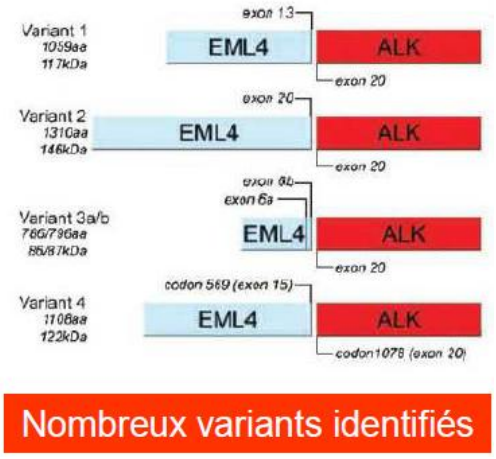
➔ les altérations de résistance d'un traitement peuvent devenir les cibles thérapeutiques de nouveaux médicaments : combinaison thérapeutique.

III – L'adénocarcinome avec translocation de ALK

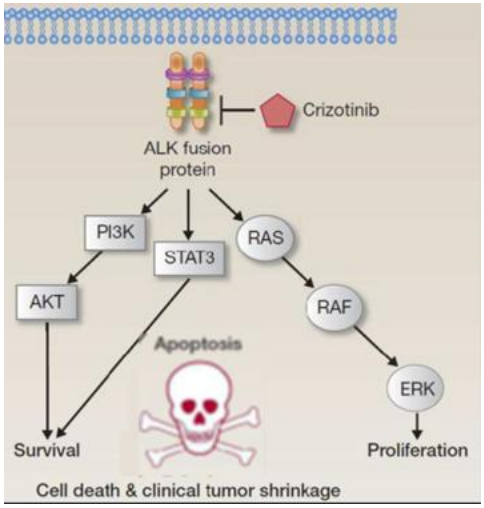
ALK apparait dans le développement et n'est normalement pas exprimé chez l'adulte.
Cette protéine possède un domaine tyrosine kinase.

Dans certaines pathologies comme le lymphome, ALK est transloqué et fusionné à EML4 ce qui provoque la fusion en anti-sens de 2 gènes normaux du chromosome 2. Selon le point de cassure, on obtient des EML4-ALK différents. Cela provoque la dimérisation constitutive de ces récepteurs et donc leur phosphorylation en permanence, comme vu précédemment avec l'EGFR.

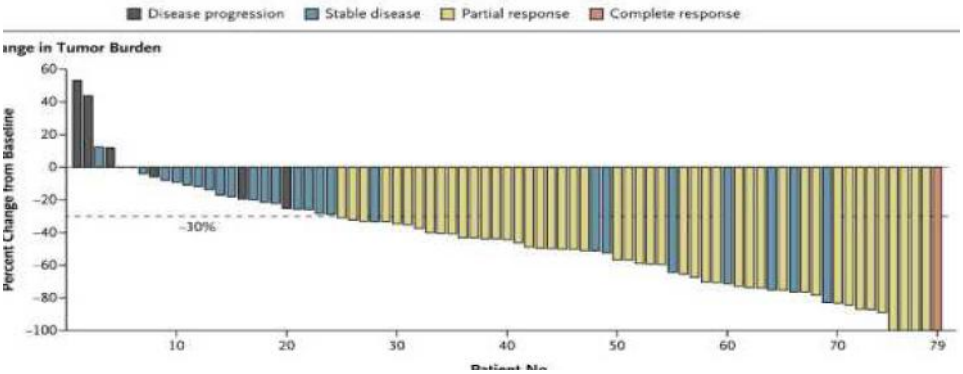




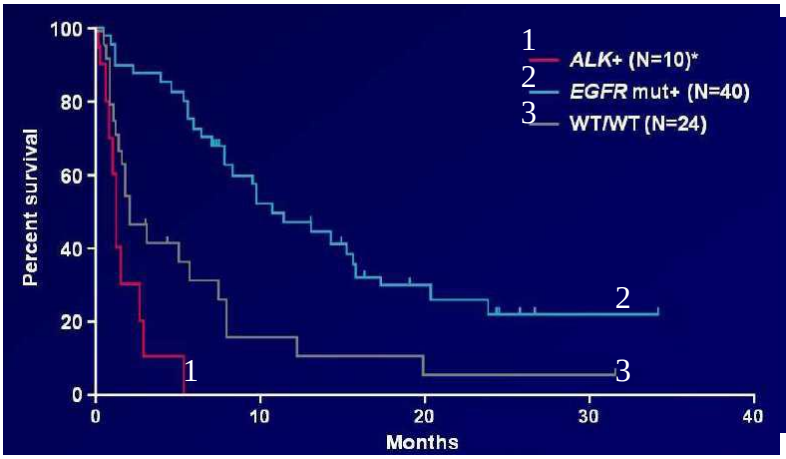
Ces translocations sont peu fréquentes (3-7%) et **exclusives des mutations EGFR** (les patients ayant EGFR mutés ne peuvent pas avoir ces translocations).
Elles sont surtout retrouvées dans les adénocarcinomes, chez les hommes, et chez les non-fumeurs ou peu fumeurs.

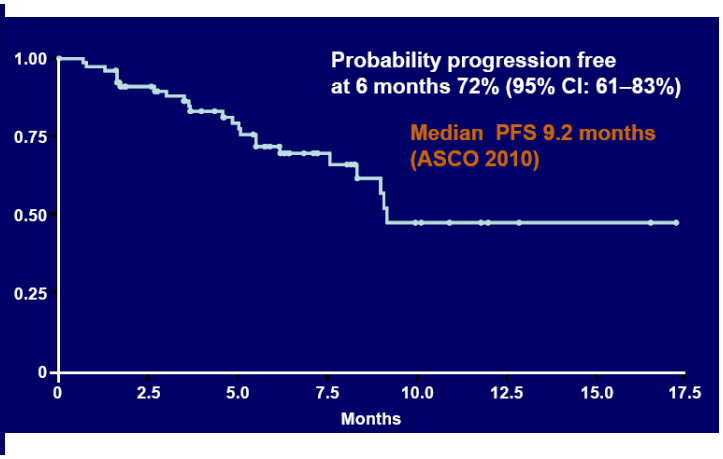


Traitement très récent (essais en 2010) : **Crizotinib**.
Il inhibe l'activité tyrosine kinase constitutive qui résulte de la translocation.

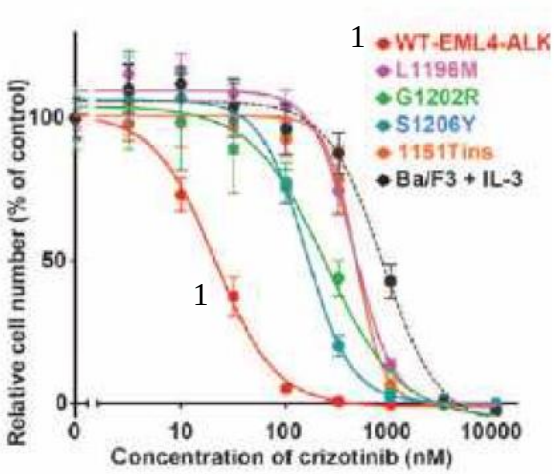


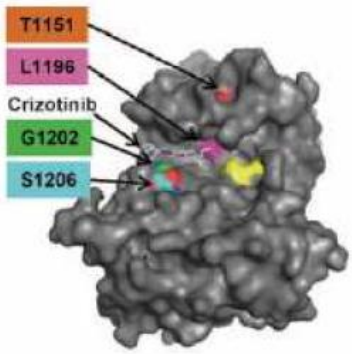
Très efficace +++. Quelques patients résistants au traitement.
→ Suite à ces résultats, le traitement a été rendu disponible, sans essais de phase III comparatifs (entre le traitement standard et le Crizotinib).





Sans traitement, les patients ayant la translocation ALK ont le moins bon pronostic (à gauche)
Avec Crizotinib, le pronostic augmente++ : à 10 mois, la moitié des patients sont encore vivants (à droite)



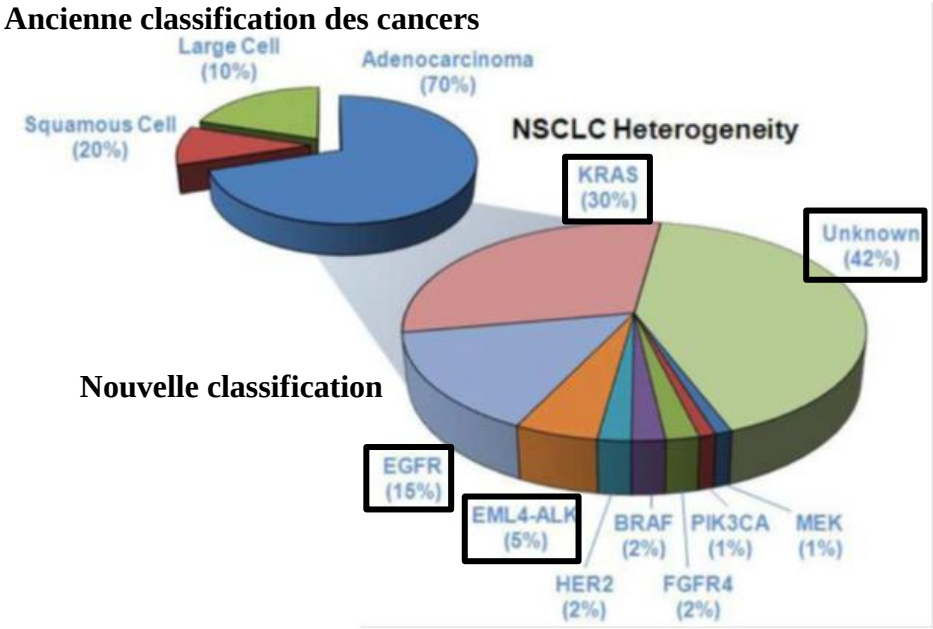


Cependant, là encore, les cellules cancéreuses vont s'habituer et s'adapter au traitement en mutant → le traitement sera moins efficace.

Démonstration sur des lignées cellulaires :
1 : Lignées ayant ALK transloqué.
Les autres lignées sont des lignées auxquelles on a rajouté des mutations.
Les lignées mutées ont besoin de plus de Crizotinib pour inhiber leur croissance = le traitement est moins efficace.

Conclusion

Ancienne classification des cancers



Nouvelle classification

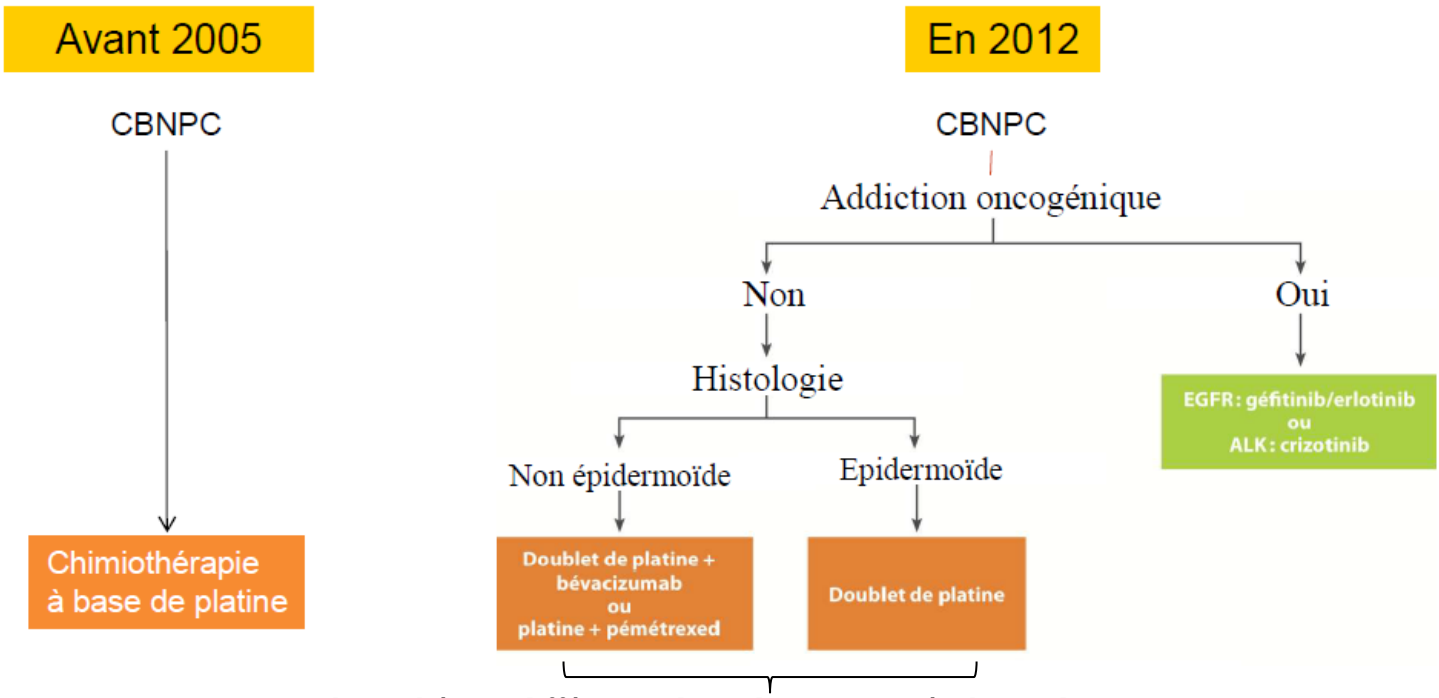
Oncogene	Effective inhibitor
KRAS	None
EGFR	Gefitinib or erlotinib
ALK	TAE684
MET	PF-2341066
PDGFR	Sunitinib
ROS	CEL-1869
ERBB2	Lapatinib (GW572016)
BRAF	PLX4032
PIK3CA	GDC-0941
MEK1	AZD6244 or PD-325901

Risque que certains inhibiteurs agissent aussi sur d'autres voies.
KRAS est la mutation la plus fréquente mais il n'y a pas d'inhibiteur de KRAS connu à ce jour.
➔ des associations de thérapies ciblées en cours d'évaluation → de nouvelles avancées attendues.

Dans le cancer du côlon, on utilise des Ac-anti-EGFR (empêche la fixation du ligand) et non des TKI. Mais les mutations de KRAS résistent à cet anticorps car KRAS est en aval.

Démembrement des cancers non à petites cellules (CBNPC) grâce à la biologie moléculaire :

- anomalie spécifique (mutation, translocation...)
- pronostic spécifique
- traitement spécifique
- mécanismes de résistance aux traitements spécifiques



Chimiothérapie différente selon si le cancer est épidermoïde ou non
(importance de l'histologie et de l'anapath)

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

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 » ?

Nombre de marqueurs en continuelle augmentation.

→ **Problématiques**:
- qualité suffisante du prélèvement pour l'analyse (fixation, nécrose, richesse tumorale)
- quantité suffisante pour toutes les analyses (poumon, nombre de marqueurs)
- **assurer l'égal accession aux tests sur tout le territoire: plateformes de génomique labellisées INCa** (institut national du cancer) → rationnaliser la recherche à visée théranostique (diagnostique et thérapeutique) des mutations : charte des plateformes hospitalières.