


Université Claude Bernard  
Lyon 1



## Biologie du cancer

### Marqueurs tumoraux sériques

### Oncologie moléculaire


Pr Jonathan LOPEZ

Sémio Bio - FGSM2

**Item 291** : Cancérogénèse, oncogénétique


**Item 292** : Diagnostic des cancers : signes d'appel et investigations paracliniques, caractérisation du stade, pronostic

**Item 293** : Le médecin préleveur de cellules ou de tissus pour les examens d'anatomie et de cytologie pathologiques



Faculté de Médecine  
Lyon-Est



1



## Objectifs d'enseignements (rangs A et B)

- Mécanisme de la cancérogénèse
- Signes biologiques d'un cancer
- Marqueurs tumoraux circulants
- Analyses moléculaires des tumeurs
- (Prélèvements pour les analyses moléculaires)

- (Syndromes de prédisposition génétique au cancer)
- (Principe des techniques de biologie moléculaire)

Faculté de Médecine  
Lyon-Est

2

**Les référentiels**  
Collège national de Biochimie et Biologie Moléculaire Médicale (CNBBMM)  
Coordonnateurs: Pr Anne BARLIER et Pr Bernard SABLONNIERE

**ECNi**  
**EDN**

**Médecine moléculaire**  
2<sup>e</sup> édition

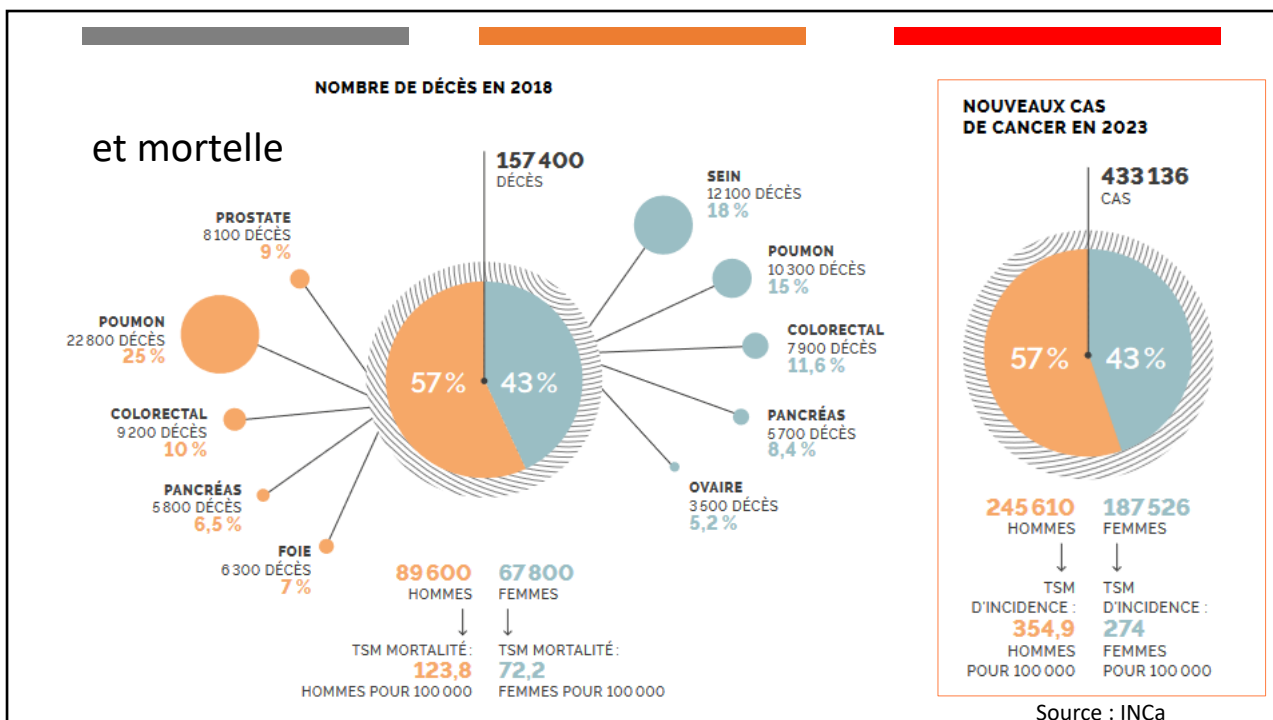
En accord avec les biologistes médicaux de la discipline

- 40 items de connaissances hiérarchisés
- Programme du référentiel national R2C
- Préparation des EDN
- Des tableaux et figures pour y voir plus clair
- Des fiches FLASH à la fin de chaque item

ellipses

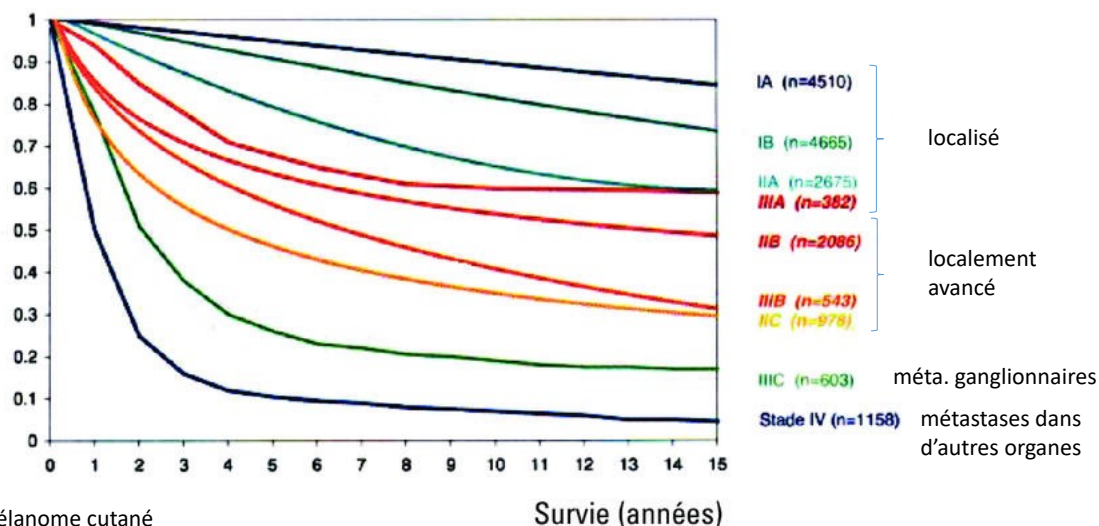
Collège national de  
Biochimie et  
Biologie  
Moléculaire  
Médicale

3



4

## La prise en charge précoce a un impact majeur sur la survie



5

## Le cancer

- Signes d'appels cliniques  $\Rightarrow$  **examens paracliniques complémentaires dont biologie et imagerie**
- **Marqueurs sériques ou moléculaires** dont les résultats doivent être intégrés  $\Rightarrow$  **RCP**
- **Diagnostic par le pathologiste** sur prélèvement tissulaire
- **Chirurgie, radiothérapie, traitements systémiques**

6

## Signes d'appels biologiques

- **Syndrome inflammatoire** : CRP, ferritine, hyperleucocytose
- Syndrome cachectique : **dénutrition**
- Anémie ferriprive (KC digestifs+++), hypercoagulabilité (estomac/pancréas)
- **Syndrome de masse tumorale** : PAL/Ca<sup>++</sup> si méta os, transaminases si atteinte hépatique, cholestase obstructive, symptômes neurologiques si tumeur cérébrale...
- **Syndrome paranéoplasique** : sécrétion hormones par la tumeur (ex : PTH-rp)
- **Auto-immunité** systémique

7

## PLAN

### 1/ Marqueurs tumoraux sériques

### 2/ Oncologie moléculaire

- Oncogenèse
- Oncogénétique
- Génétique somatique (des tumeurs)

8

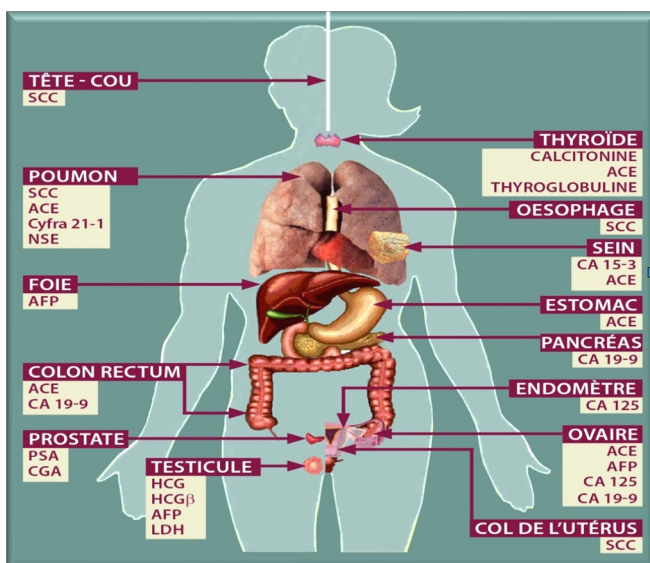
## Marqueurs tumoraux circulants

- Molécule exprimée par la tumeur et libérée dans un liquide biologique où il peut être quantifié
- **Marqueur tumoral idéal = sensible (TOUS) et spécifique (QUE) n'existe pas**

Marqueurs	Type tumoral	Depistage	Valeur diagnostique	Faux positif	Valeurs pronostique	Monitoring
ACE	Colon +	-	+/-	Bénins: Tabagisme, OI Pathologie Inflammatoire Malins: sein, tumeurs GI	+	+
Ca 15-3	Sein	-	+/-	-Bénins: < 50 -Malins: ovaire, digestif Utérus prostate	+	+
Ca 19-9	Tumeurs GI +/- ovariennes	-	+/-	-Bénins: maladies inflammatoires, hépatite chronique, cirrhose, pancréatite chronique -Malins: estomac, colon, endomètre	+	+
Ca 125		-	+/-	-Bénins: Grossesse, Tumeurs ovariennes bénignes, Endométriose, Inflammation des séreuses, Cirrhose, hépatite -Malins: Endocol utérin et endomètre, trompe, Digestives: pancréas, colon, voies biliaires, Métastases péritonéales	+	+

9

## Marqueurs tumoraux circulants



Doser les 2 MT la 1<sup>ère</sup> fois et ne garder ensuite que le plus exprimé

J.-M. Riedinger et al

10

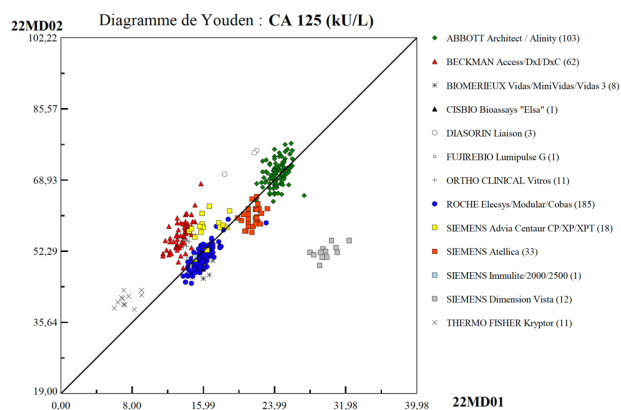
## Marqueurs tumoraux circulants

- Un marqueur tumoral  $\neq$  constante biologique « traditionnelle »
- Interprétation à partir d'un **seuil décisionnel qui varie en fonction de l'objectif recherché**
- **Suivi: notion de cinétique beaucoup plus que de seuil** (calcul de  $\frac{1}{2}$  vie, Nadir , temps de doublement ...)

11

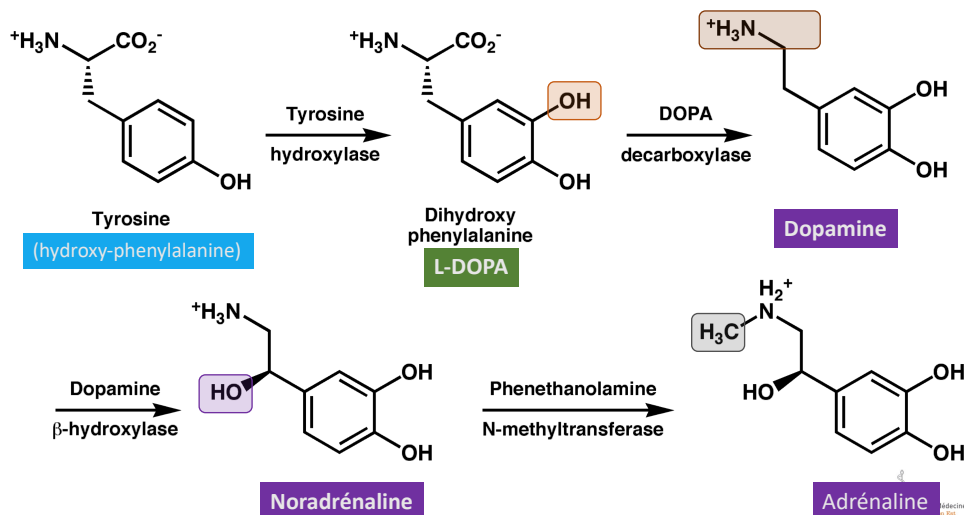
## Marqueurs tumoraux circulants

- **Immunodosages**
- **Techniques non comparables**  
**→ toujours suivre dans le même labo**



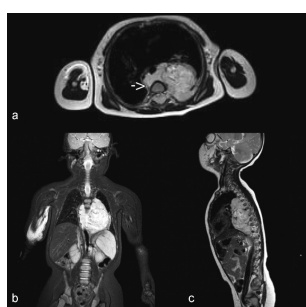
12

## Marqueurs tumoraux circulants : catécholamines



13

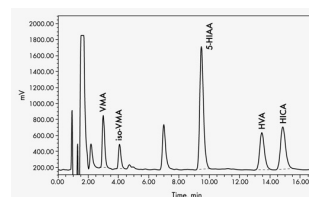
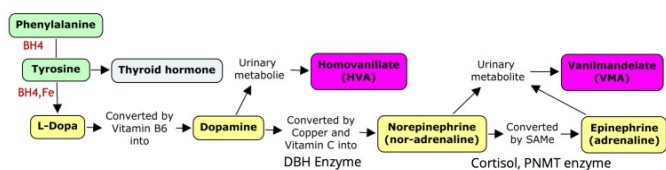
## Marqueurs tumoraux circulants : catécholamines



Neuroblastomes sécrètent de la DOPAMINE et/ou de l'ADRENALINE ou NORADRENALINE



Dosage de leurs **métabolites urinaires HVA (homovanillate) et VMA (vanilmandelate)**



14

## Marqueurs tumoraux au DEPISTAGE

Tableau 1 : Implications des différents facteurs de variations sur le dosage du PSA

- **Pas suffisamment sensible**
- **Risque important de faux positifs** générant des examens complémentaires et de l'inquiétude

Facteurs de variations	Effet sur le PSA	Recommandations
Toucher rectal	Oui	Attendre quelques jours
Massage prostatique	Oui	Attendre 3 jours
Echographie prostatique endorectale	Non	
Adénome de la prostate	Oui	Voir plus bas
Ejaculation	Oui	Attendre 2 jours
Prostatite	Oui	Attendre 6 à 8 semaines
Fibroscopie vésicale / Sondage urinaire	Non	
Rétention aiguë d'urine	Oui	Attendre 7 jours
Variations diurnes, activités physiques	Non	
Biopsies prostatiques	Oui	Attendre 6 semaines
Réséction endoscopique prostatique	Oui	Attendre 6 semaines

15

## Marqueurs tumoraux au DEPISTAGE

- Seulement dans des **populations à risque**
  - Calcitonine chez les patients mutés RET (cancers médullaires de la thyroïde, CMT)
  - CA125 chez patientes mutées BRCA (cancers ovaire)
  - AFP chez les porteurs d'hépatites virales (hépatocarcinome)
- **PAS de dépistage systématique**

16



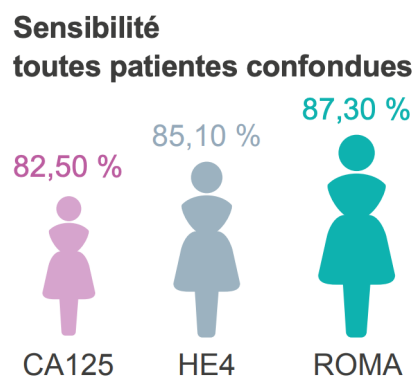
## Marqueurs tumoraux au DIAGNOSTIC

- **Limité, chez malades symptomatiques**
- **Ne pas faire toute la batterie des MT...**
- Taux au diagnostic = **reflet masse tumorale**  
(si très élevé probabilité +++ de métastases à distance)
- Exemples
  - Calcitonine dans les CMT
  - hCG et chaîne bêta libre dans les tumeurs germinales/trophoblastiques
  - AFP dans hépatocarcinomes/hépatoblastomes
  - HVA/VMA urinaires dans les neuroblastomes

17

## Marqueurs tumoraux au DIAGNOSTIC

- **HE4 et score ROMA** dans le cancer de l'ovaire  
(algorithme associant CA125, HE4 et statut ménopausique)
- ⇒ **probabilité de malignité d'une masse pelvienne**
- ⇒ **VPNeg à 99% si score de risque faible**



Selon une étude sur 1975 patientes  
(meta analyse Dayani et al.)

18

## Marqueurs tumoraux pour évaluer la REPONSE

- Intérêt +++
- Demi-vie de décroissance
- Nadir

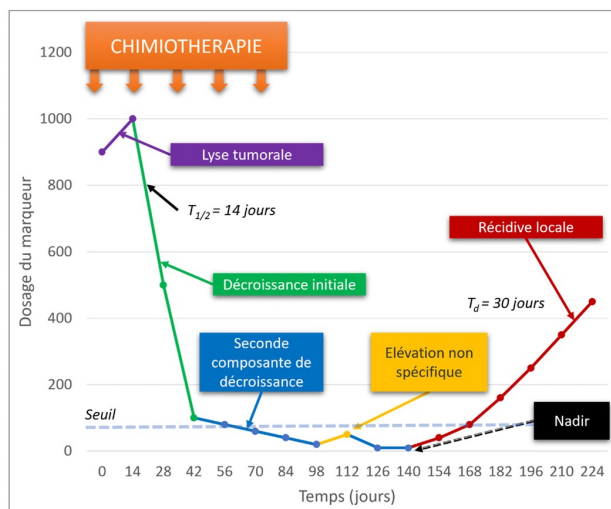


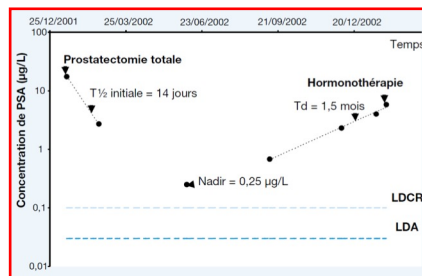
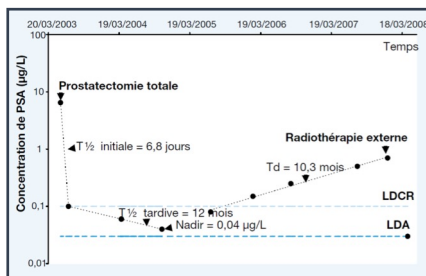
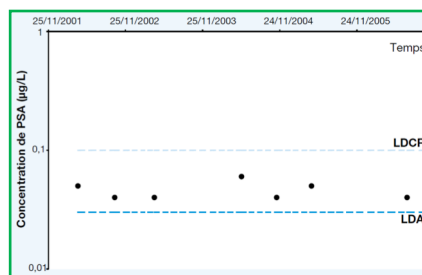
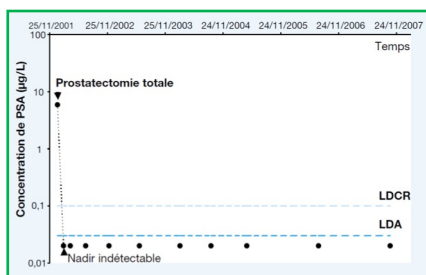
FIGURE 1  
Exemple de la cinétique d'un biomarqueur tumoral  
 $T_{1/2}$  : demi-vie ;  $T_d$  : temps de doublement

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03525850>

19

## Marqueurs tumoraux pour le SUIVI

Td = temps de doublement



20

## Dans la vraie vie...

Créatinine	71 µM
ALAT	200 U/L
ASAT	101 U/L
GGT	362 U/L
ACE	11 µg/L
CA125	82 kU/L
CA19.9	142 kU/L
NSE	9 kU/L
AFP	17 789 µg/L
CYFRA	5 µg/L

ACE	< 5 (15) µg/L
CA 125	< 35 (300) kU/L
CA 19.9	< 37 (300) kU/L
NSE	< 25 (40) µg/L
AFP	< 10 (30) µg/L
CYFRA	< 3 (7) µg/L/L

Patient de 61 ans, fumeur, alcoolique, cirrhose hépatique, papillome des fosses nasales admis pour des épistaxis à répétition.

Franche élévation de l'AFP compatible avec la présence d'un cancer :  
 Hépatocarcinome (+++)

- Cancer du pancréas
- K pulmonaire épidermoïde
- Cancer testiculaire
- Adénocarcinome pulmonaire
- Hépatocarcinome

D'après R. MOLINA, TM Workshop, 5-5/09/2014

21

## Dans la vraie vie...

Créatinine	140 µM
ALAT	79 U/L
ASAT	78 U/L
GGT	157 U/L
BIIT	30 µM

ACE	8 µg/L
CA 125	29 kU/L
CA 19.9	243 kU/L

ACE	< 5 (15) µg/L
CA 125	< 35 (300) kU/L
CA 19.9	< 37 (300) kU/L

Patient de 74 ans, ancien fumeur porteur d'une cirrhose.

Augmentation discrète de l'ACE pouvant s'expliquer par l'âge, l'insuffisance rénale & le tabagisme.

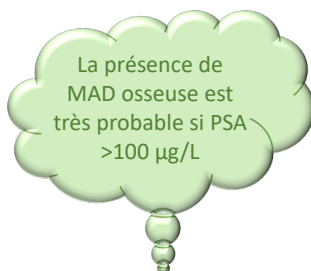
Augmentation discrète du CA19-9 pouvant s'expliquer par l'ictère et la cholestase.

- Élévation non spécifique
- Pas de cancer
- Cancer pancréatique
- Cancer colique
- Cancer du foie

D'après R. MOLINA, TM Workshop, 5-5/09/2014

22

## Dans la vraie vie...



Découverte d'un PSA à 1 760 ng/ml chez un patient de 62 ans présentant des douleurs lombaires, un déficit moteur du membre supérieur gauche et des paresthésies des membres inférieurs.

Le TR retrouve une petite prostate indurée.

Scanner TAP : atteinte osseuse diffuse sous la forme de lésions ostéocondensantes sur l'ensemble du rachis, du sacrum et du bassin.

- Tumeur occulte
- Tumeur limitée à la prostate
- Extension extra capsulaire
- Envahissement des ganglions
- Métastase à distance**

23

## Dans la vraie vie...

### PSA

06/2014 : 1,2 µg/L  
 07/2014 : 2,3 µg/L  
 08/2015 : 4,1 µg/L  
 09/2016 : 7,7 µg/L  
 10/2016 : 14,6 µg/L

Ce patient est mis sous hormonothérapie après réalisation d'une radiothérapie antalgique.

Après obtention d'un nadir mesuré à 0,11 ng/ml le 23 janvier 2014 le PSA réaugmente.

Échappement hormonal. **Le temps de doublement du PSA est très court => traitement palliatif pas CT**

- Simple surveillance
- Radiothérapie de rattrapage
- Hormonothérapie
- Chimiothérapie**
- Abstention thérapeutique

24

## Fiche Flash : bonnes pratiques de prescription des marqueurs tumoraux

- ☞ Doser le(s) MT avant traitement pour avoir une **valeur de référence** afin d'étudier l'évolution ultérieure
- ☞ Interpréter le résultat d'un dosage de MT avec des données histologiques, cliniques et radiologiques
- ☞ Ne pas modifier la stratégie thérapeutique à la lumière d'un seul dosage, **répéter les dosages** pour avoir le **temps de doublement**
- ☞ Faire doser le(s) MT dans le même laboratoire et avec la **même technique** pour éviter les variations inter-techniques
- ☞ Toujours garder à l'esprit
  - ☑ Qu'un taux normal de marqueur n'exclut pas un cancer
  - ☑ Qu'un taux élevé de MT ne signe pas toujours un cancer

25

## PLAN

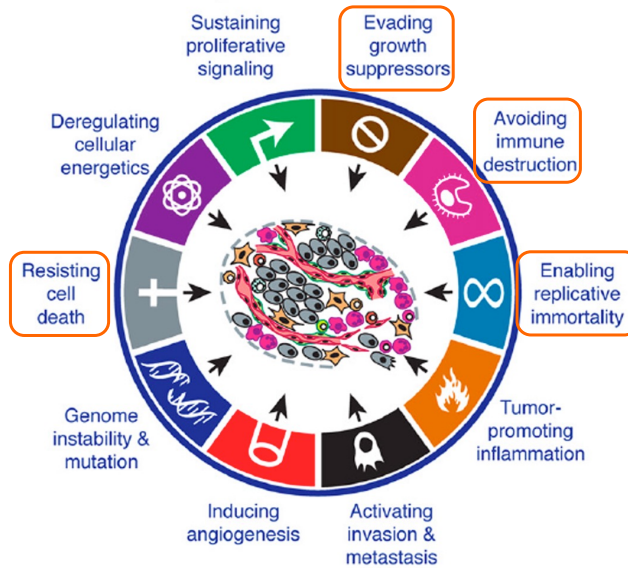
### 1/ Marqueurs tumoraux sériques

### 2/ Oncologie moléculaire

- Oncogenèse
- Oncogénétique
- Génétique somatique (des tumeurs)

26

## Oncogenèse : avantages sélectifs

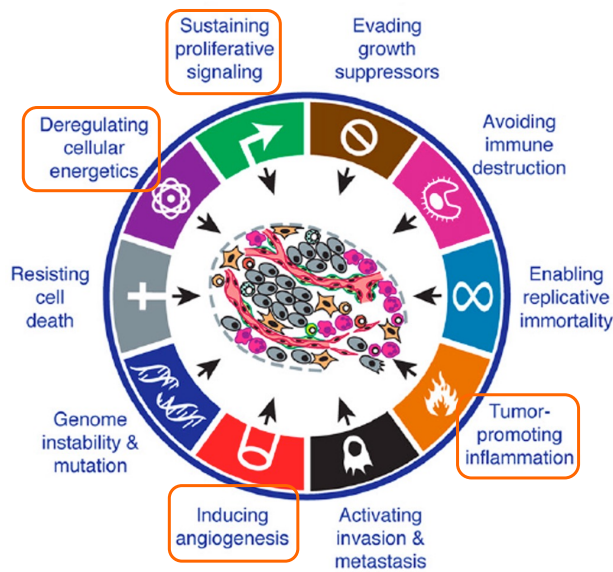


Echapper à l'élimination

Hanahan et al. Cell. 2011

27

## Oncogenèse : avantages sélectifs

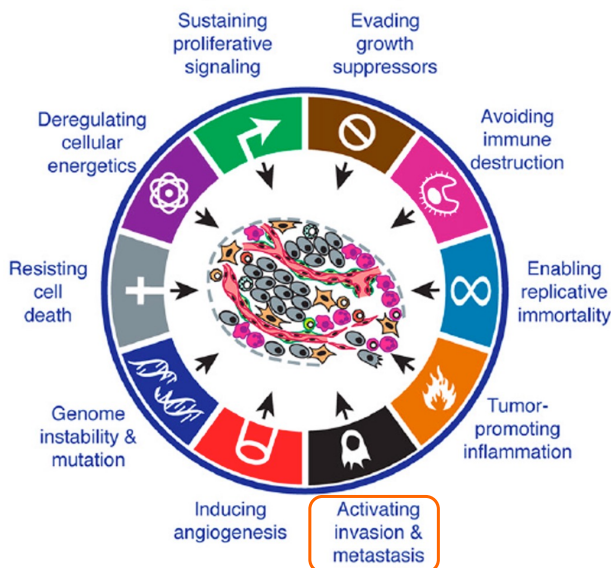


Favoriser leur croissance

Hanahan et al. Cell. 2011

28

## Oncogenèse : avantages sélectifs

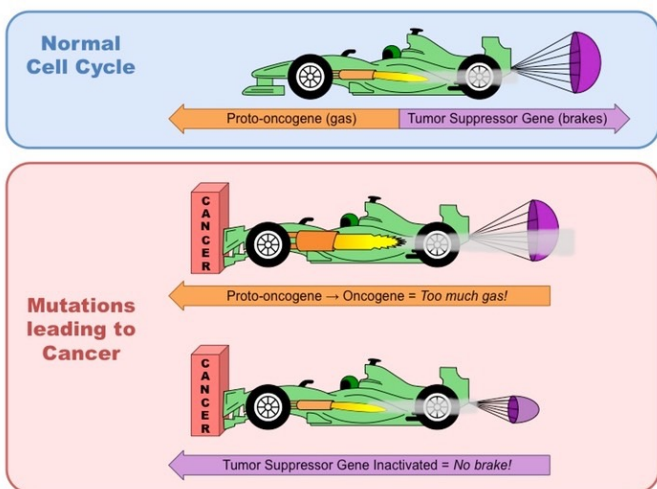


Envahir de nouveaux territoires

Hanahan et al. Cell. 2011

29

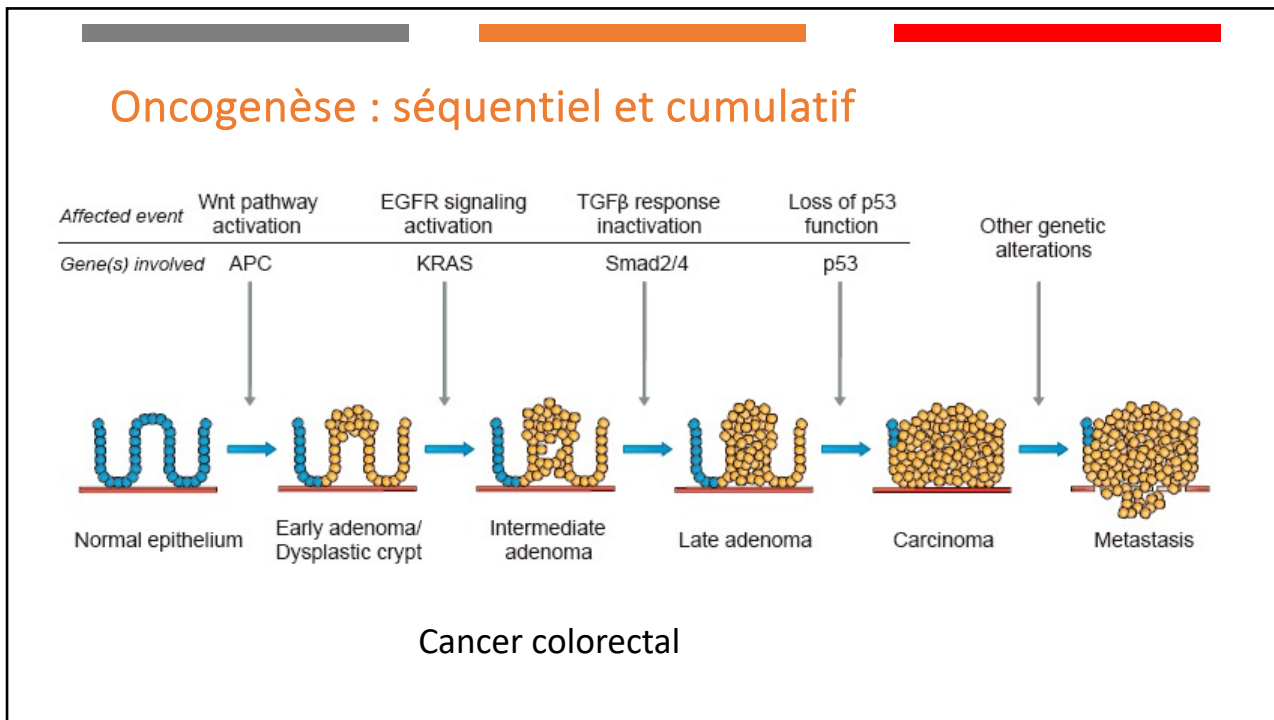
## Oncogenèse : oncogènes vs suppresseurs de tumeurs



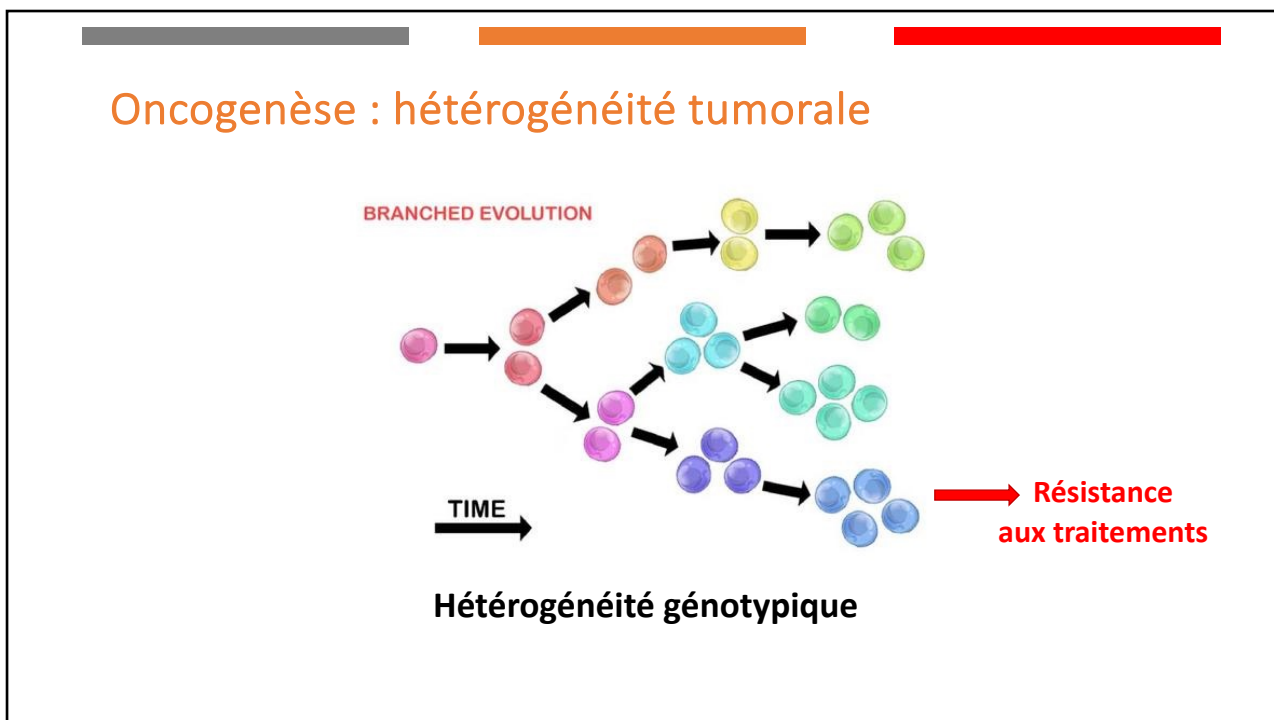
**SEQUENTIEL et CUMULATIF**  
 ≈ 5 évènements "oncogéniques"  
 au sein d'une même cellule ⇔  
**CANCER**

<https://ib.bioninja.com.au/standard-level/topic-1-cell-biology/16-cell-division/cancer-development.html>

30



31



32



## PLAN

### 1/ Marqueurs tumoraux sériques

### 2/ Oncologie moléculaire

- Oncogenèse
- Oncogénétique
- Génétique somatique (des tumeurs)

33

## Oncogénétique

- La **très grande majorité des cancers sont sporadiques**
- Histoire familiale dans 10-20% des cas à l'interrogatoire
  - ➔ **5-10% correspondent à des syndromes de prédisposition génétique liées à des altérations constitutionnelles**
- Identification d'une **mutation chez le « cas index »**
  - ➔ **« test prédictif » aux apparentés asymptomatiques**

34

## Oncogénétique

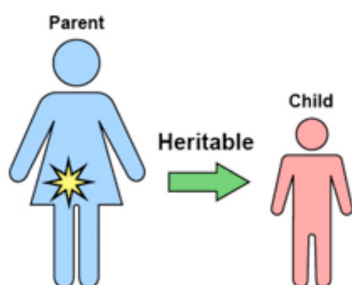
- Somatic mutations**
- Occur in *nongermline* tissues
  - Cannot be inherited



Nonheritable

Mutation in tumor only  
(for example, breast)

- Germline mutations**
- Present in egg or sperm
  - Can be inherited
  - Cause cancer family syndrome



Mutation in  
egg or sperm

All cells  
affected in  
offspring

Adapted from the National Cancer Institute and the American Society of Clinical Oncology

35

## Oncogénétique

### SOMATIQUE

- Analyse **dans le tissu atteint**
- **Non transmissible**
- **Hétérogénéité** en fonction du % de cellules atteintes dans le prélèvement analysé
- Une même altération moléculaire peut avoir des **conséquences fonctionnelles différentes** suivant l'organe

⇒ prise en charge  
du **PATIENT**

### GERMINAL = CONSTITUTIONNEL

- Analyse **dans n'importe quelle cellule nucléée**  
⇒ leucocytes +++, fibroblastes, etc
- **Transmissible** à la génération suivante
- **Toutes les cellules portent la même altération à la même fréquence** (0, 50 ou 100%)

⇒ **CONSEIL  
GENETIQUE**

36

## Oncogénétique : consentement éclairé

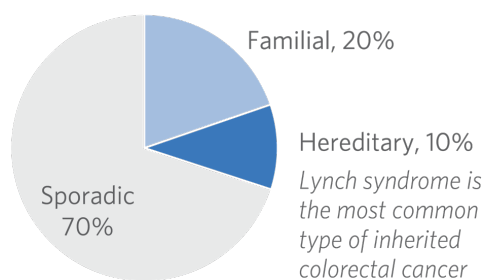


**Consentement éclairé obligatoire**  
(obligation d'informer ses apparentés si résultat positif)

37

## Oncogénétique : cancers colorectaux

### COLORECTAL CANCER

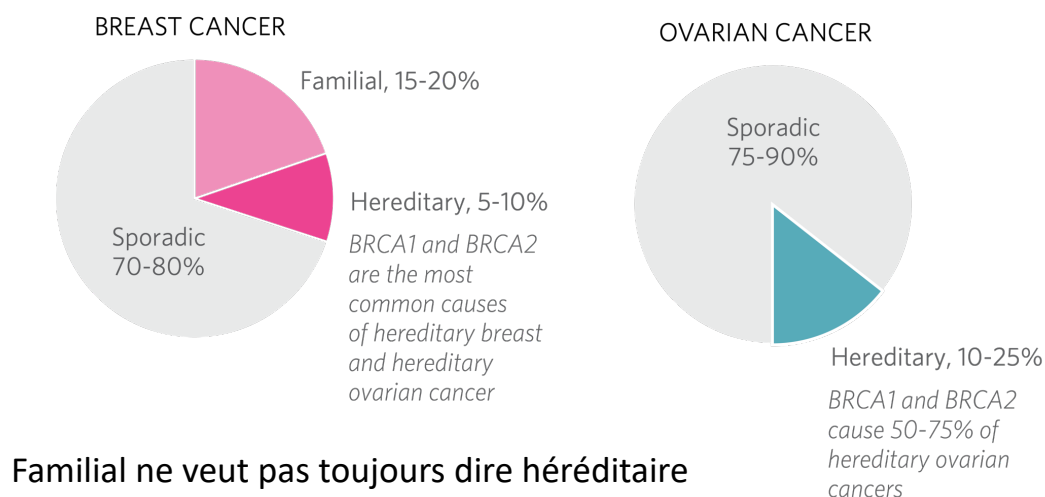


Risques cumulatifs avant 75 ans	Syndrome de Lynch	Population générale
Cancer colorectal	♀ : 24-52% ♂ : 28-75%	♀ : 3,5% ♂ : 4,6%
Cancer de l'endomètre	27-71%	1,5%
Cancer de l'estomac	2-13%	< 1%
Cancer de l'ovaire	3-13%	1,3%
Cancer des voies urinaires	1-12%	< 1%
Cancer de l'intestin grêle	4-7%	< 1%

Familial ne veut pas toujours dire héréditaire

38

## Oncogénétique : syndrome sein/ovaire



39

## Oncogénétique : gènes de prédisposition aux cancers

### Panel INCa de 27 gènes → **filtrage bioinformatique**

- **Hereditary Breast and Ovary Cancer** : ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, FAM 175A, MRE11A, NBN, PALB2, PIK3CA, RAD50, RAD51C, RAD51D, TP53 and XRCC2
- **Lynch Syndrome**: EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 and PMS2CL
- **Intestinal Polyposis Syndrome**: MUTYH, PTEN and STK11
- **Familial adenomatous polyposis**: APC

40

## PLAN

### 1/ Marqueurs tumoraux sériques

### 2/ Oncologie moléculaire

- Oncogénèse
- Oncogénétique
- **Génétique somatique (des tumeurs)**

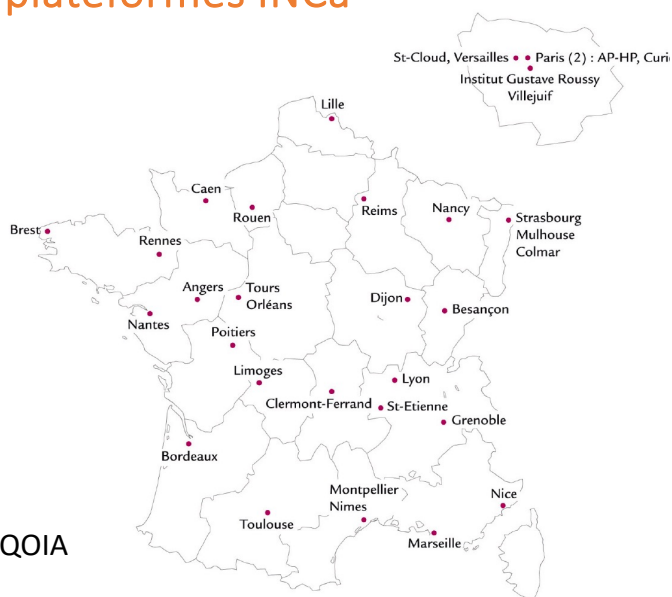
41

## Génétique tumorale : plateformes INCa



28 Plateformes hospitalières  
de génétique moléculaire  
des cancers (CHU/CLCC)

- ⇒ Laboratoires privés
- ⇒ Plateformes AURAGEN/SEQOIA



42

## Génétique tumorale : des technologies complémentaires

- **SNV/Indels**
  - ciblées : Sanger, PCR avec sondes
  - globales : **DNA-seq**
- **Amplifications/délétions**
  - ciblées : MLPA, FISH, QPCR
  - globales : **DNA-seq**, CGH array
- **Translocations/fusions**
  - ciblées : RT-PCR, FISH
  - globales : **RNA-seq**
- **Expression**
  - ciblées : Nanostring
  - globales : **RNA-seq**
- **Méthylation**
  - ciblées : PCR spécifiques pyroséquençage
  - globales : **Méthyl-seq**

→ Flux ciblés (urgence) et globaux  
→ Flux ADN et ARN

43

## Génétique tumorale : délai de rendu

- Tri des patients pour prise en charge thérapeutique **en 1<sup>ère</sup> ligne** = pas de temps à perdre (pression +++ des cliniciens)
- Tests rapides en moins de 3 jours (BRAF, EGFR, ...)
- DNA et RNA-seq en moins de 15 jours



44

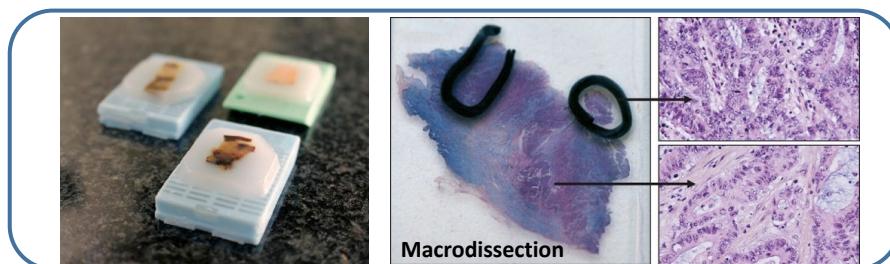
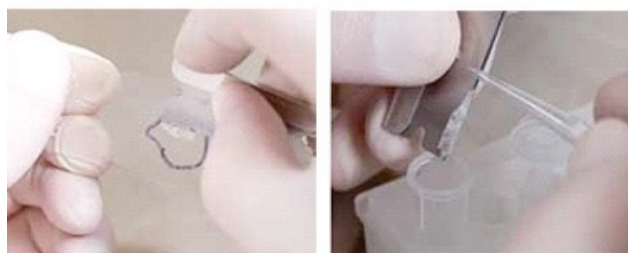
## Génétique tumorale : indications

- Participer au **diagnostic**, en complément de paramètres cliniques et anapath
- Stratifier les patients en fonction de leur **pronostic**
- Déterminer **l'accès à un traitement personnalisé** (thérapie ciblée, immunothérapie...)
- Permettre le **suivi de la maladie résiduelle** et de **l'émergence de résistance**



45

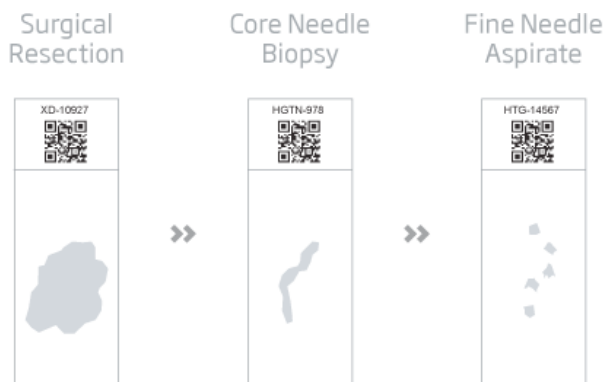
## Génétique tumorale : tissu et/ou biopsie liquide

Partenariat avec les **PATHOLOGISTES**

→ Enrichir en  
cellules tumorales

46

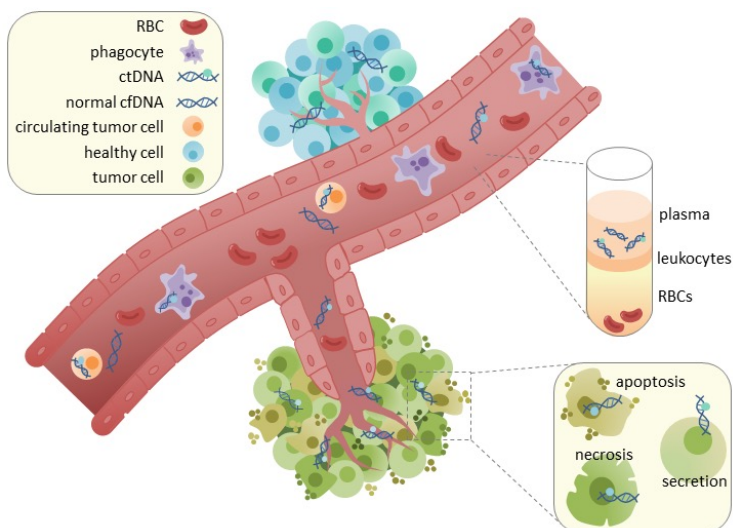
## Génétique tumorale : tissu et/ou biopsie liquide



**Souvent très peu de matériel**  
 pour l'anapath (IHC) + la biomol (fusions, mutations, ...)  
 ⇨ **co-extraction ARN + ADN et techniques haut-débit**

47

## Génétique tumorale : tissu et/ou biopsie liquide

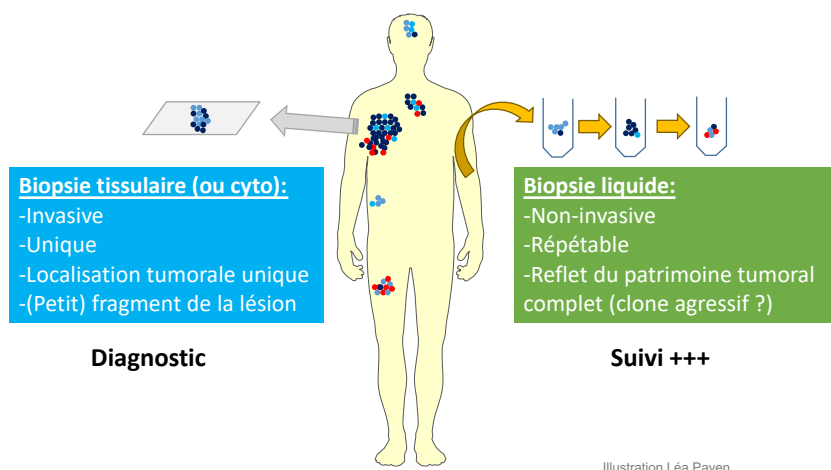


<https://european-biotechnology.com/up-to-date/latest-news/news/liquid-biopsy-identifies-residual-breast-cancer.html>

48



## Génétique tumorale : tissu et/ou biopsie liquide



49

## Génétique tumorale : au diagnostic

- **Sarcomes**
  - Tumeur maligne du tissu conjonctif ou des tissus qui en dérive comme les cartilages ou les os, des muscles ou du système nerveux périphérique

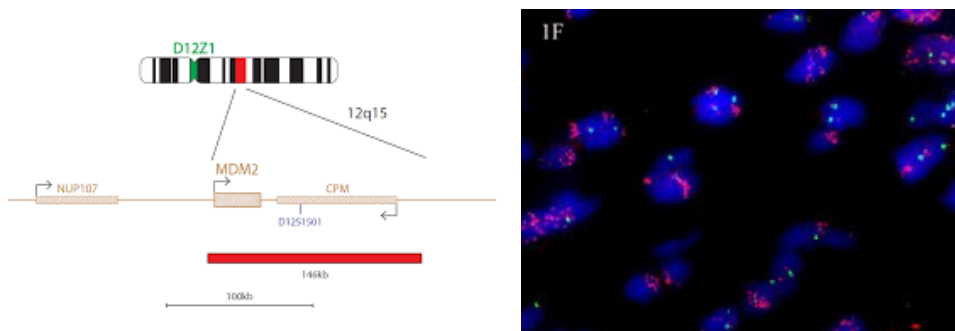


50

## Génétique tumorale : au diagnostic

### ■ Sarcomes

- Amplification de MDM2

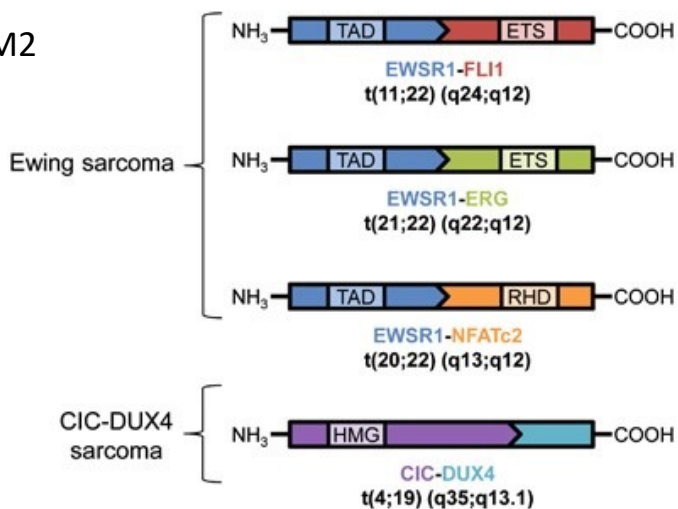


51

## Génétique tumorale : au diagnostic

### ■ Sarcomes

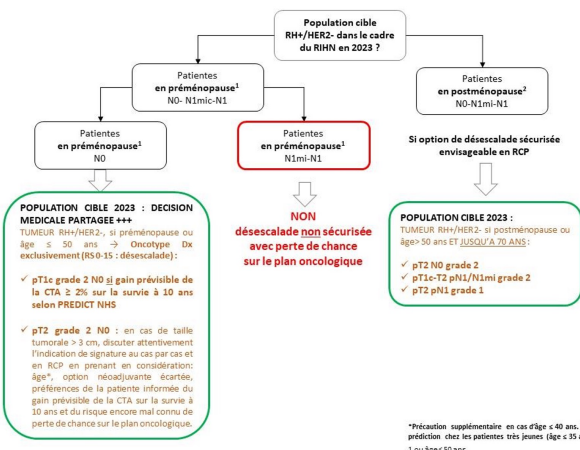
- Amplification de MDM2
- Transcrits de fusions pathognomoniques



52

# Génétique tumorale : au pronostic

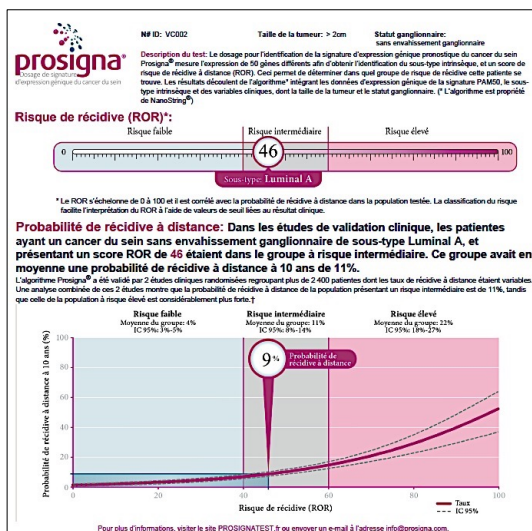
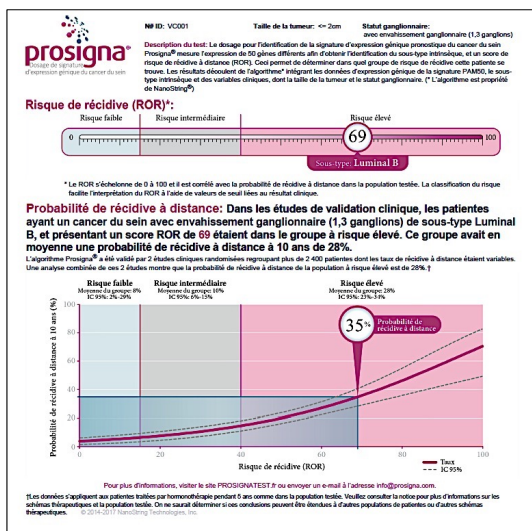
## ■ Cancers du sein : signatures d'expression géniques



**Désescalade (pas de chimiothérapie adjuvante) pour des tumeurs de petites tailles ?**

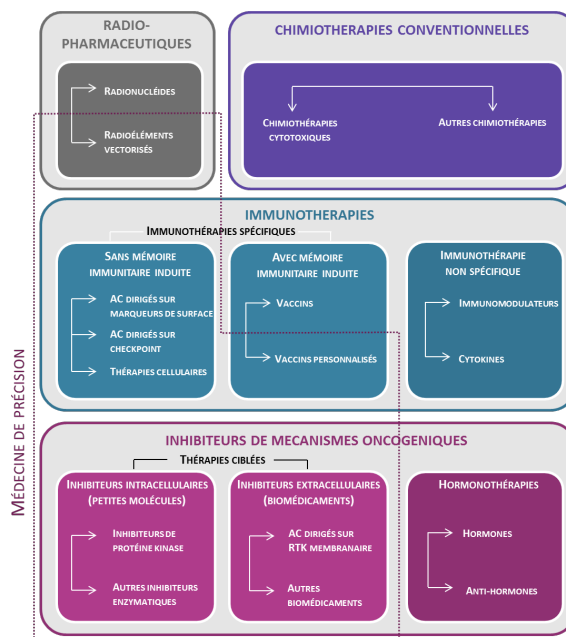
\*Précaution supplémentaire en cas d'âge < 40 ans. PREDICT prédiction chez les patientes très jeunes (âge < 35 ans) 1 ou âges 50 ans

# Génétique tumorale : au pronostic



## Oncologie de précision

- Radiothérapie interne vectorisée
- Immunothérapies
- Thérapies ciblées



<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Medecine-de-precision-les-therapies-ciblees>

55

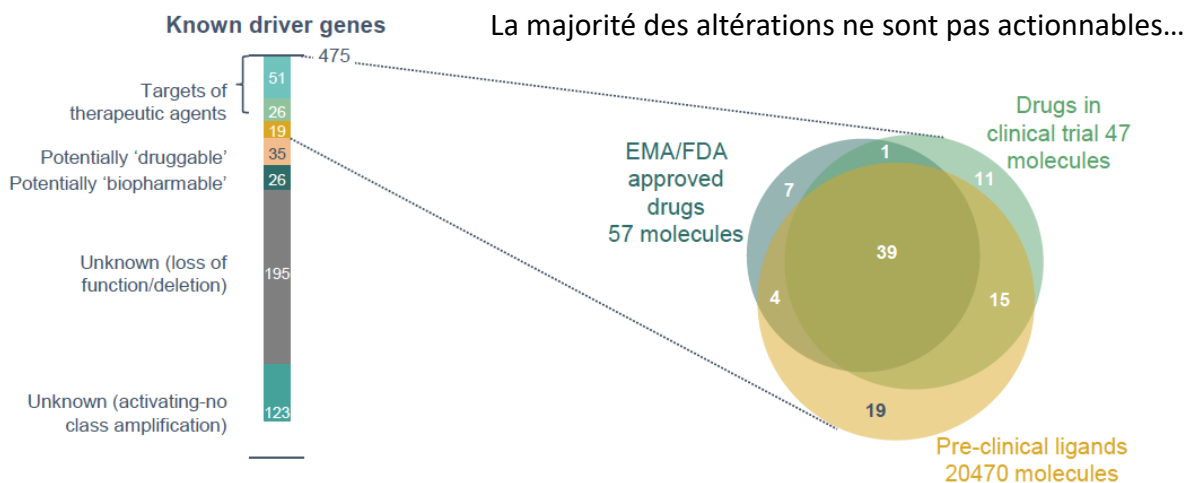
## Oncologie de précision : thérapies ciblées

PATHOLOGIE	BIOMARQUEUR	NOMBRE DE PATIENTS TESTÉS	POURCENTAGE DE TESTS POSITIFS <sup>6</sup> »	THÉRAPIES CIBLÉES ASSOCIÉES
Cancer du sein	Amplification d' <i>HER2</i>	8 866	18,4 %	Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib
Cancer de l'estomac	Amplification d' <i>HER2</i>	814	18,2 %	Trastuzumab
Cancer colorectal	Mutations de <i>KRAS</i>	22 011	44,2 %	Panitumumab Cetuximab
	Mutations de <i>NRAS</i>	18 085	4,7 %	
GIST	Mutations de <i>KIT</i>	1 189	61,6 %	Imatinib
	Mutations de <i>PDGFRα</i>	1 004	17,4 %	
Cancer du poumon	Mutations d' <i>EGFR</i>	24 558	10,5 %	Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimertinib
	Translocation d' <i>ALK</i>	21 183	3,2 %	Crizotinib Ceritinib
	Translocation de <i>ROS1</i>	5 414	1,3 %	Crizotinib
Mélanome	Mutation de <i>BRAF V600</i>	5 534	34,8 %	Vemuratenib Dabrafenib Cobimetinib Trametinib
Leucémies	Détection de <i>BCR-ABL</i>	7 453	16,6 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib Ponatinib
	Mutations d' <i>ABL</i>	785	21,5 %	

Des altérations variées et peu fréquentes...

56

## Oncologie de précision : thérapies ciblées



Rubio-Perez et al (2015) Cancer Cell 27(3):382-96

57

## Oncologie de précision : thérapies ciblées

### Welcome to OncoKB™

MSK's Precision Oncology Knowledge Base  
An FDA-Recognized Human Genetic Variant Database\*

875  
Genes

7810  
Alterations

139  
Cancer Types

141  
Drugs

Search Gene / Alteration / Cancer Type / Drug / Genomic Variant

Therapeutic Levels

Diagnostic Levels

Prognostic Levels

FDA Levels

● Level 1  
FDA-approved drugs  
53 Genes

● Level 2  
Standard care  
29 Genes

● Level 3  
Clinical evidence  
31 Genes

● Level 4  
Biological evidence  
27 Genes

● Level R1/R2  
Resistance  
11 Genes

Powered by the clinical expertise of Memorial Sloan Kettering Cancer Center

When using OncoKB™, please cite: Suehnholz et al., Cancer Discovery 2023 and Chakravarty et al., JCO PO 2017.  
\*FDA recognition of OncoKB™ is for the content that is clearly marked

Traitement validé  
pour cette altération  
dans ce type tumoral

RCP moléculaire

Résistance à un  
traitement validé

58

## Oncologie de précision : thérapies ciblées

Condition de prescription des médicaments nécessitant une analyse moléculaire (<http://ema.europa/eu>)

CETUXIMAB (ERBITUX®) is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (*EGFR*)-expressing, *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer:

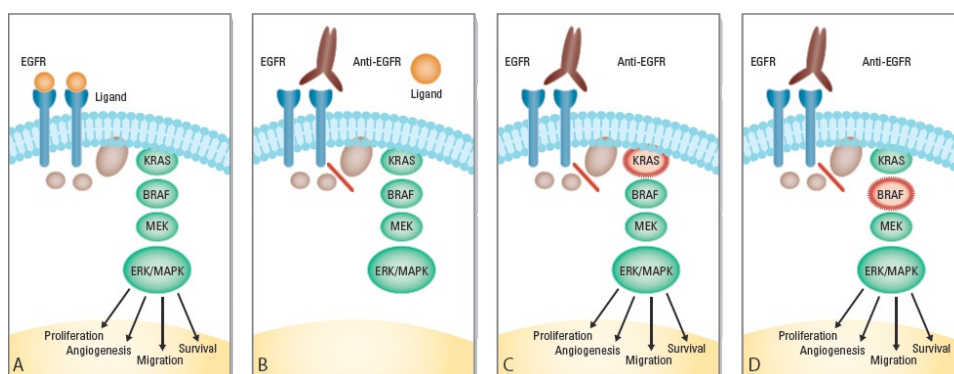
- in combination with chemotherapy
- as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan.

PANITUMUMAB (VECTIBIX®) is indicated as monotherapy for the treatment of patients with *EGFR* expressing metastatic colorectal carcinoma with **non-mutated (wild-type) *KRAS*** after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens.

**EGFR-expressing *KRAS* wild-type metastatic colorectal cancer**

59

## Oncologie de précision : thérapies ciblées

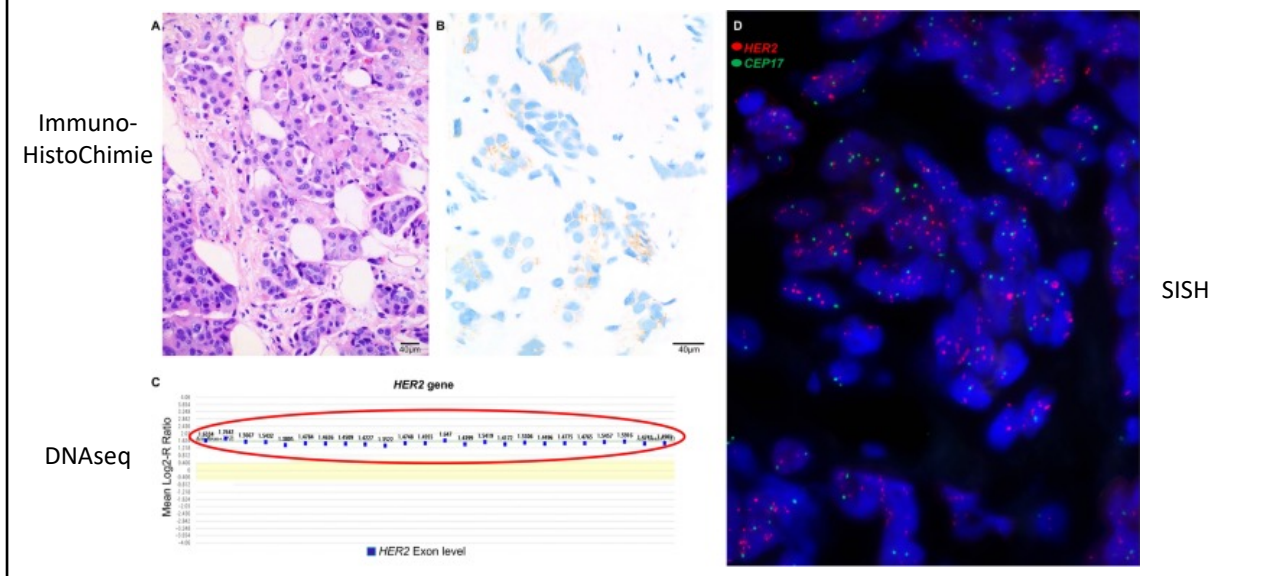


⇒ Thérapie **anti-EGFR inefficace**  
car activation de la voie des MAPK en aval

60

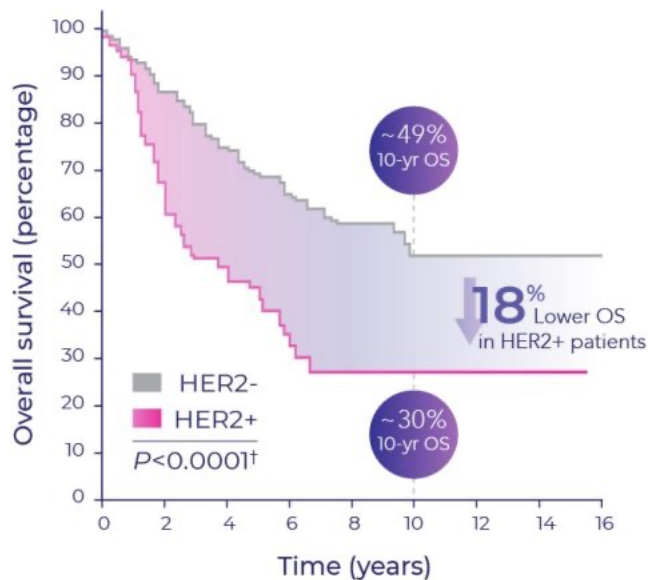
## Oncologie de précision : thérapies ciblées

Ex : surexpression d'HER2



61

## Oncologie de précision : thérapies ciblées



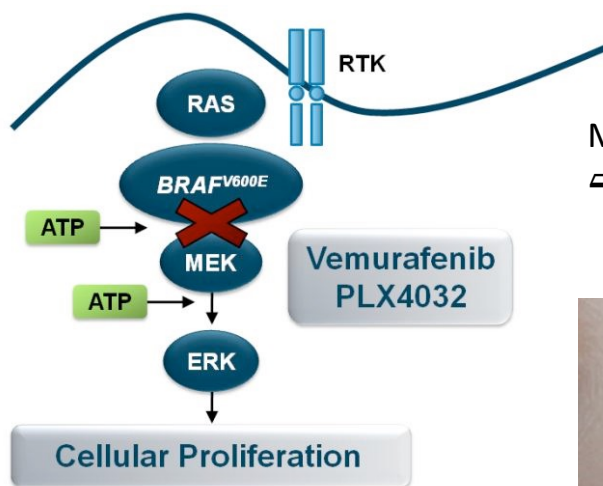
Anti-HER2 dans les cancers du sein HER2+

<https://www.herceptin.com/hcp/adjuvant-breast-cancer/about-herceptin/what-herceptin-treats.html>

62



## Oncologie de précision : thérapies ciblées

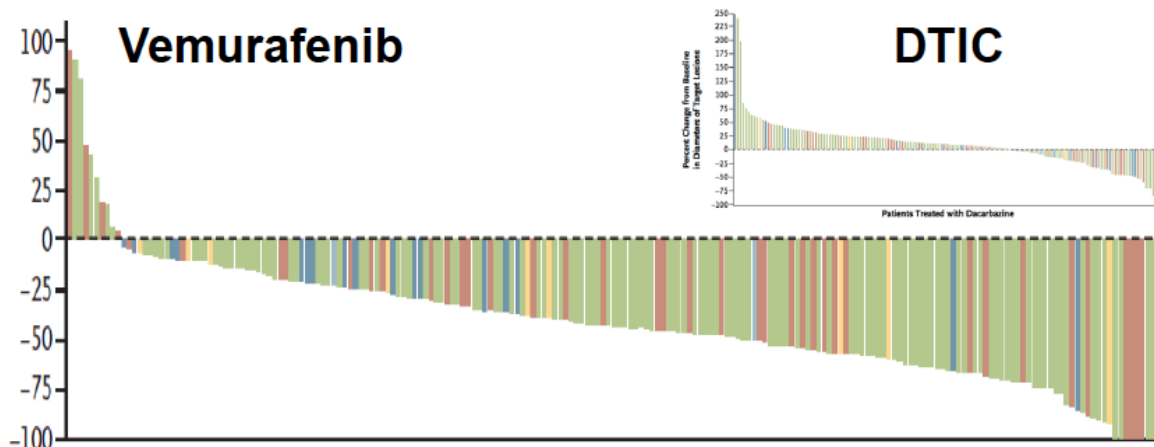


Mutation de BRAF  
 ⇒ Activation de la  
 voie des MAPK



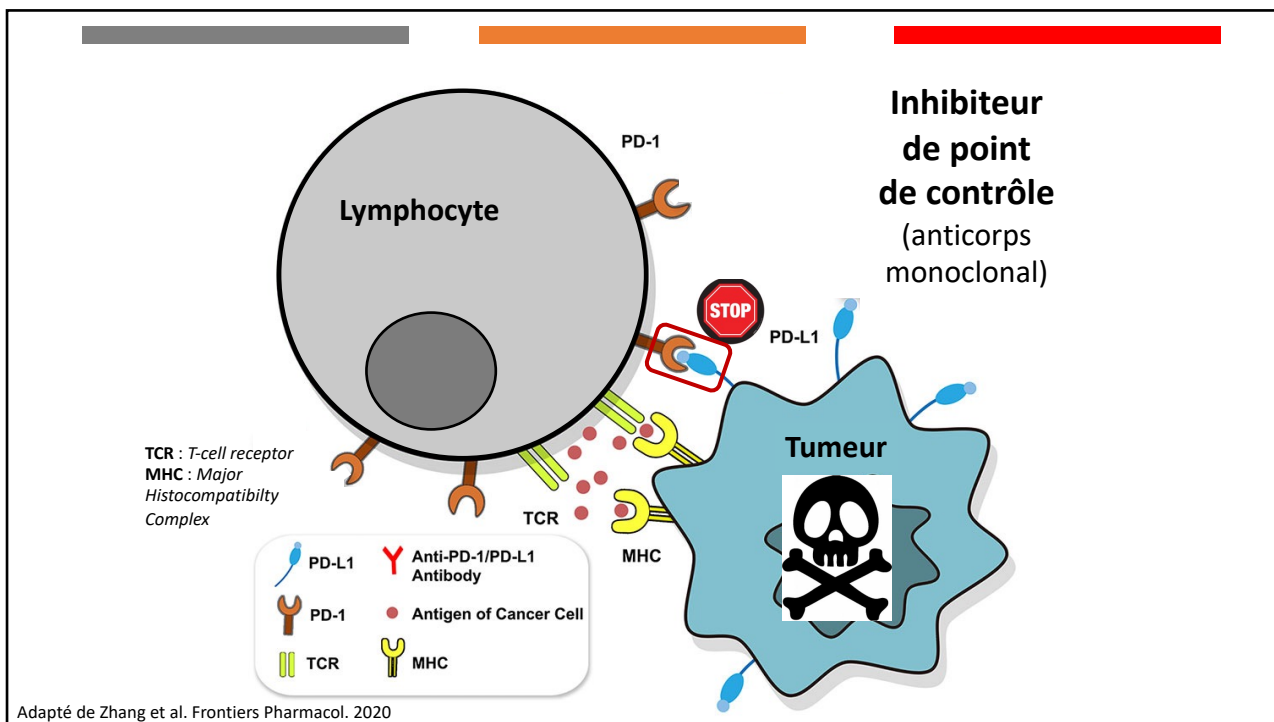
63

## Oncologie de précision : thérapies ciblées

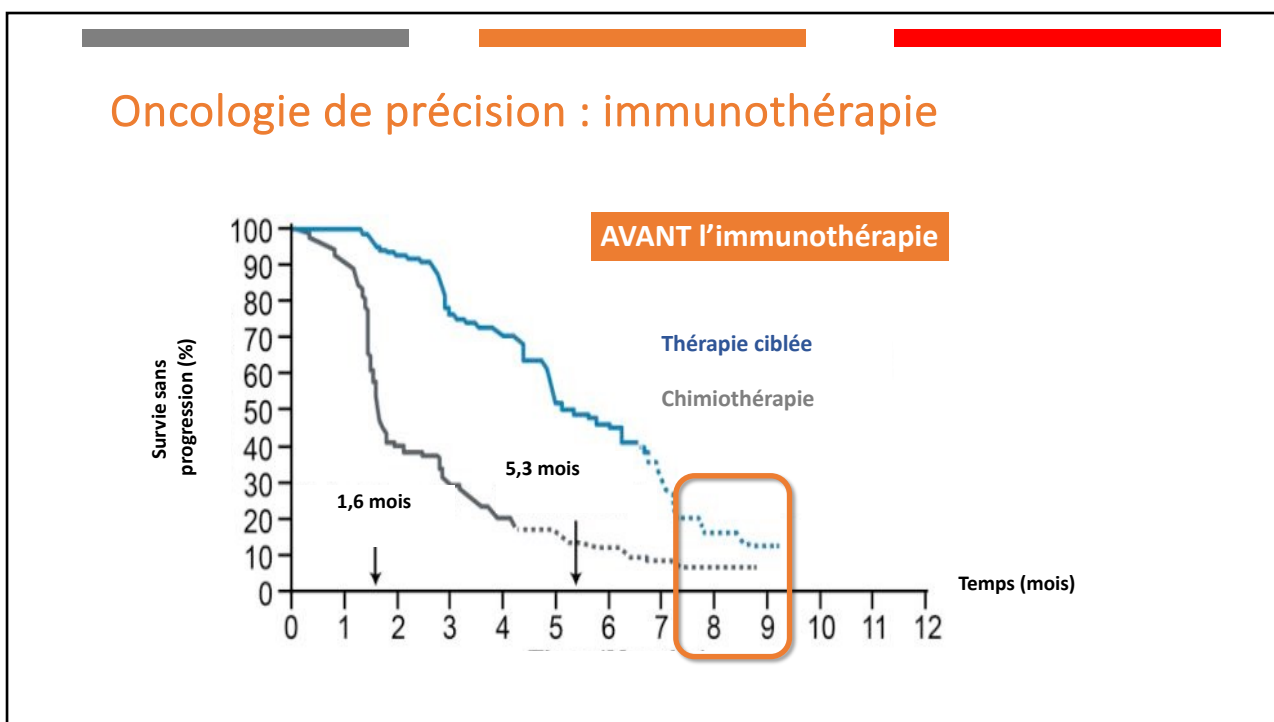


64



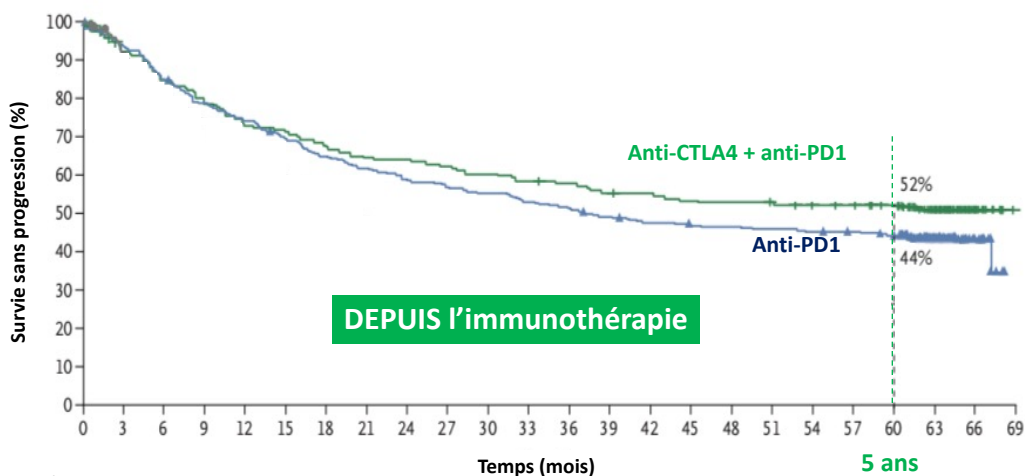


65



66

## Oncologie de précision : immunothérapie

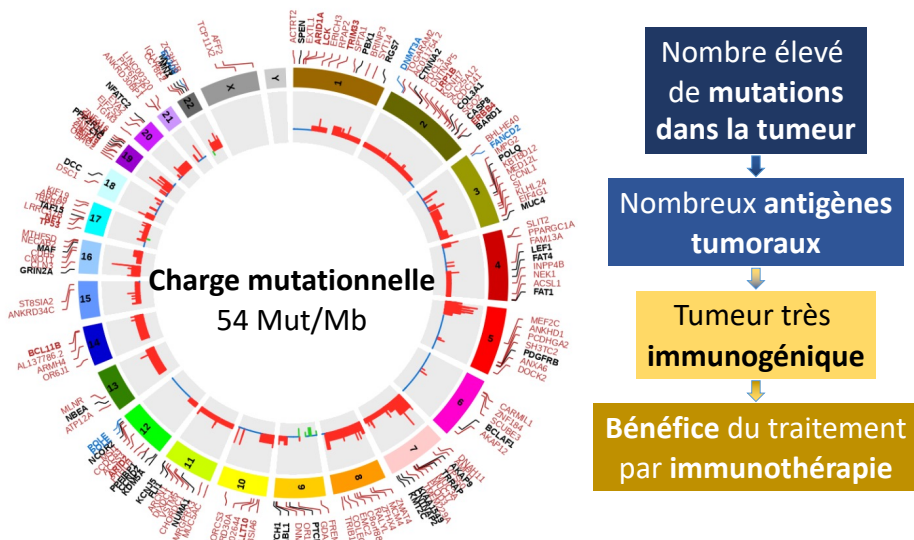


Chapman et al. NEJM. 2011

Larkin J. et al. NEJM 2018

67

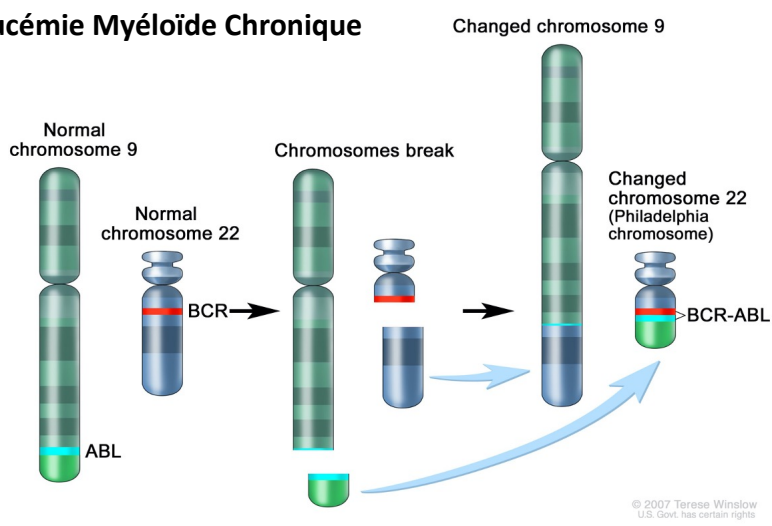
## Oncologie de précision : immunothérapie



68

## Génétique tumorale : au suivi

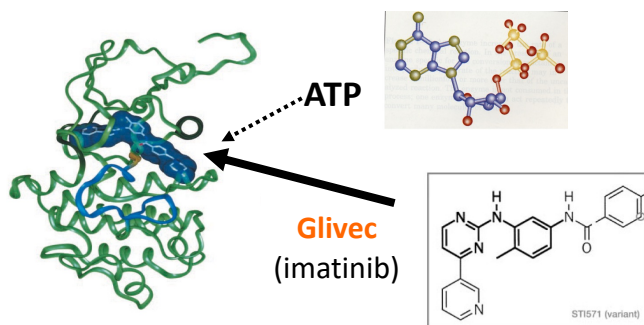
### Leucémie Myéloïde Chronique



69

## Génétique tumorale : au suivi

### La première thérapie ciblée (2001)

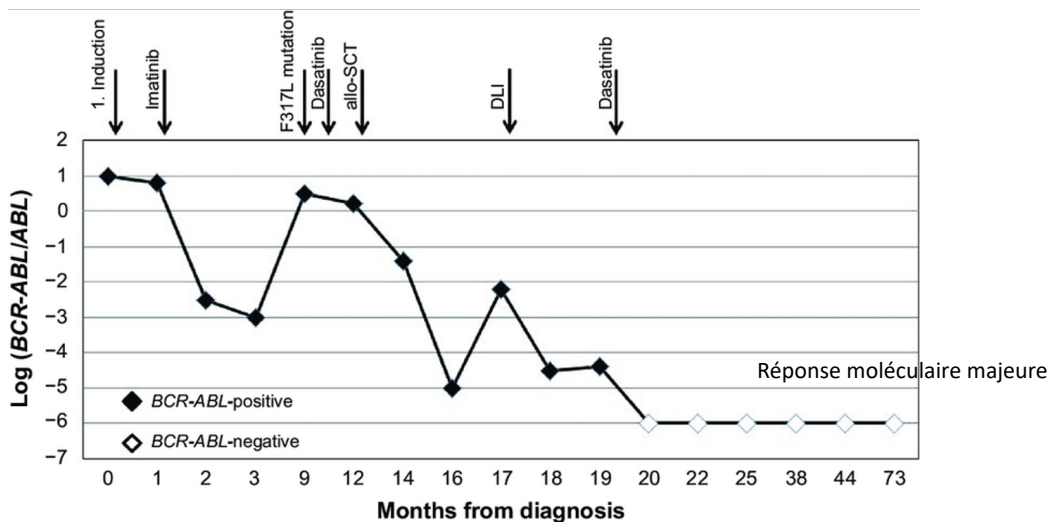


⇒ Survie globale sous imatinib: 88%

70

## Génétique tumorale : au suivi

### Quantification du transcrit BCR-ABL



71

## Génétique tumorale : au suivi

Orientation du traitement de 2<sup>nd</sup>e ligne

		Coefficient de multiplication des IC <sub>50</sub> (non muté = 1)			
		Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
P-Loop	Parental	38,31	10,78	> 50	38,43
	Sauvage	1	1	1	1
	L248V	2,97	3,54	5,11	2,8
	G250E	4,31	6,86	4,45	4,56
	Q252H	0,81	1,39	3,05	2,64
	Y253F	0,96	3,58	1,58	3,23
C-Helix	E255K	9,47	6,02	5,61	6,69
	E255V	5,53	16,99	3,44	10,31
	D276G	0,60	2,18	1,44	2,00
	E279K	0,95	3,55	1,64	2,05
Région de fixation ATP (site de contact avec la drogue)	V299L	26,1	1,54	8,65	1,34
	T315I	45,42	17,50	75,03	39,41
SH2-contact zone de fixation du substrat ALOOP	F317L	2,42	2,60	4,46	2,22
	M351T	0,70	1,76	0,88	0,44
	F359V	0,93	2,86	1,49	5,16
	L384M	0,47	1,28	2,21	2,33
	H396P	0,43	2,43	1,07	2,41
	H396R	0,81	3,91	1,63	3,10
	G398R	1,16	0,35	0,69	0,49
	F486S	2,31	8,10	3,04	1,85
	Sensible		≤ 2		
	Résistant modéré		2,01-4		
Résistant		4,01-10			
Très résistant		> 10			

72

## Fiche Flash : marqueurs tumoraux moléculaires

- ☞ sur **tissu et/ou sur biopsie liquide**
- ☞ Indications des analyses moléculaires
  - ☞ Aide au **diagnostic**
  - ☞ Evaluation du **pronostic**
  - ☞ **Oncologie de précision** (thérapies ciblées, immunothérapie)
  - ☞ **Suivi** sous traitement, adaptation du traitement de 2<sup>nd</sup>e ligne
- ☞ La prise en charge d'un patient atteint de cancer est un **travail d'équipe** : chirurgiens, oncologues, radiothérapeutes, radiologues, biologistes, pathologistes, pharmaciens...

73

**“CANCER IS CONTINUOUSLY  
ADAPTING, THEREFORE WE  
HAVE TO DO SO AS WELL.”**

Le cancer s'adapte continuellement,  
à nous de faire de même.

Willyard C. Cancer therapy : an evolved approach. Nature. 2016

74