

# La cellule tumorale

# Cancer

- **dérèglement des mécanismes qui régissent le comportement normal de la cellule :**
  - **prolifération cellulaire anarchique ininterrompue**
  
- **altérations géniques :**
  - **oncogènes**
  - **gènes suppresseurs de tumeurs**

# Propriétés des cellules tumorales

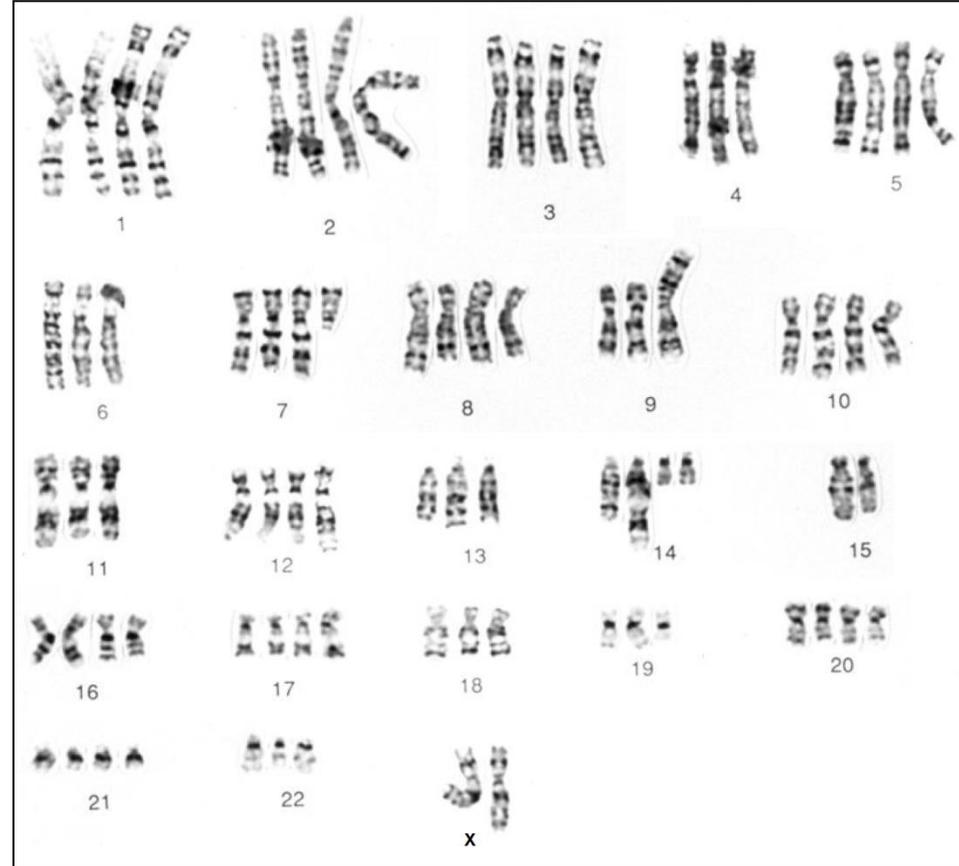
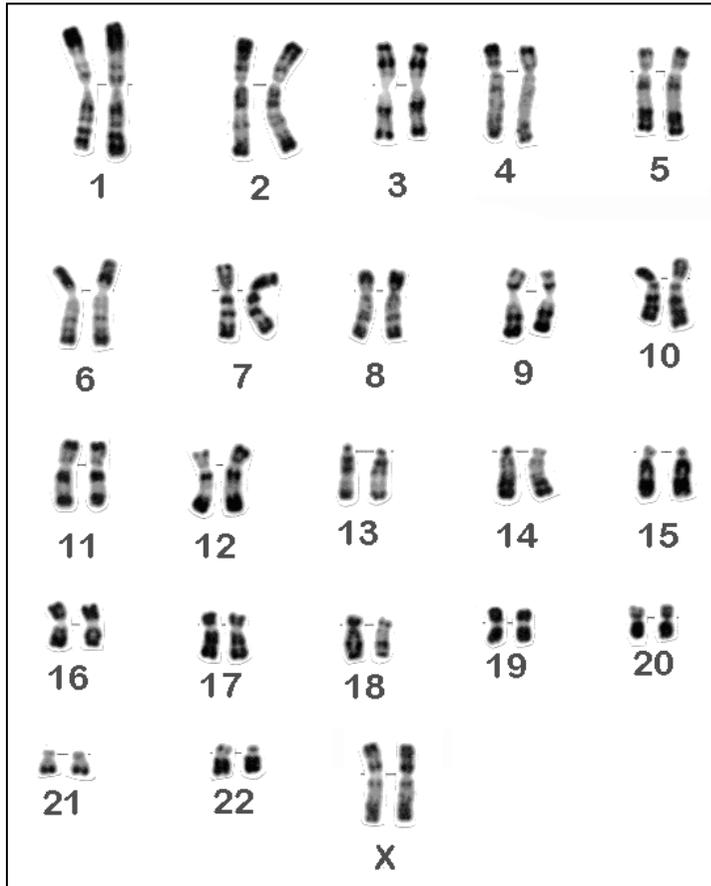


- ✓ capacité de réplication limitée
- ✓ sensibles à l'apoptose
- ✓ inhibition de contact
- ✓ besoins de facteurs de croissance
- ✓ soumises au contrôle cycle cellulaire
- ✓ croissance en milieu solide



- ✓ capacité de réplication illimitée
- ✓ résistant à l'apoptose
- ✓ perte de l'inhibition de contact
- ✓ diminution des besoins en facteurs de croissance
- ✓ perte du contrôle du cycle cellulaire
- ✓ croissance en milieu semi-solide
- ✓ *in vivo* : néo-angiogénèse
- ✓ altérations géniques +++

# Caryotype normal et tumoral



D'après G. G. Hillman et al, BMC Cancer, 2007

# Types de tumeurs

## Tumeur bénigne



confinée à son point d'origine

## Tumeur maligne



envahissement des tissus voisins

## Classification des tumeurs selon le type de cellules dont elles proviennent

- cellules épithéliales : carcinome, épithéliomas (90% des tumeurs)
  - poumon, sein, prostate, colon....
- cellules hématopoïétiques : (8% des tumeurs)
  - leucémies, lymphomes, myélomes
- tissus conjonctifs (muscle, os, cartilage...) : sarcomes
- tissus neuro-ectoblastiques
- tumeurs embryonnaires

# Cancérogenèse et tumorigenèse

initiation

promotion

progression

radiations

chimie

virus

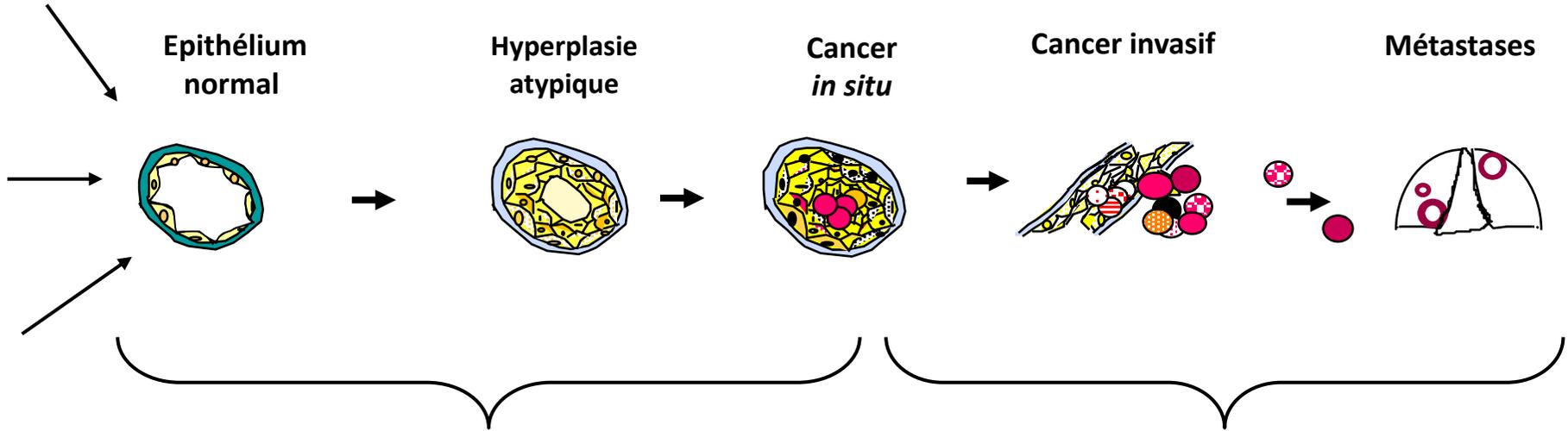
Epithélium  
normal

Hyperplasie  
atypique

Cancer  
*in situ*

Cancer invasif

Métastases



cancérogenèse

tumorigenèse

# Etapes de la tumorigenèse

initiation

radiations

chimie

virus

Epithélium normal

promotion

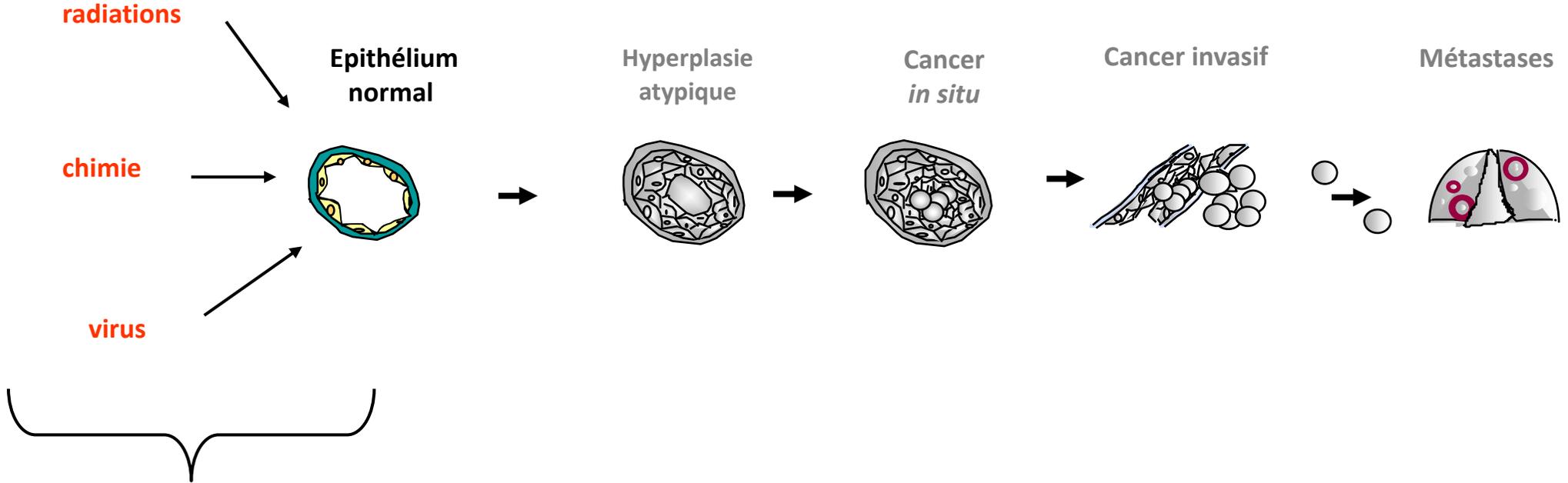
Hyperplasie atypique

Cancer *in situ*

progression

Cancer invasif

Métastases



- lésion irréversible de l'ADN

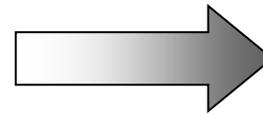
# Carcinogènes chimiques

« agents génotoxiques »

## Structures et origines variées

- hydrocarbures polycycliques aromatiques (combustion incomplète du pétrole, du charbon, des aliments, du tabac...)
  - benzopyrènes et dérivés
- amines aromatiques (colorants, caoutchouc, tabac, gaz d'échappement, pyrolyse ..)
- nitrosamines, nitrosamides, nitrosurées (aliments, boissons, cosmétiques, tabac...)
- l'aflatoxine B1 (grains et céréales mal stockés),

La mutation irréversible produite est le résultat d'une interaction entre le génotoxique chimique et un nucléotide de l'ADN

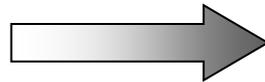


La lésion définitive de l'ADN sera transmise aux cellules filles.

# Effet des radiations

## Rayonnements UV

Les bases pyrimidiques adjacentes (thymine et cytosine) sont les sites les plus réactifs de l'excitation de l'ADN par des photons UVC et UVB



formation de dimères pyrimidiques

## Rayonnements ionisants

- formation de radicaux libres qui donnent des lésions irréversibles
- lésions simples brins ou doubles brins

# Virus oncogènes

Connus depuis le début du 20<sup>ème</sup> siècle : virus du sarcome de Rous (poulet)

## Chez l'homme

- virus à ARN :
  - HTLV1 (rétrovirus)
  - VHC (flaviviridae)
  
- virus à ADN :
  - VHB (hepnaviridae)
  - HPV (papovaviridae)
  - EBV (herpesviridae)

## Mécanismes d'initiation

- Insertion dans le génome et activation d'oncogènes
  
- Synthèse de protéines virales inhibant des gènes suppresseurs de tumeurs

# Gènes touchés lors de l'initiation

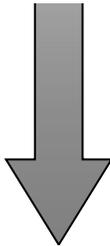
**activation**



**gain de fonction**



**mode dominant**



**oncogènes  
(proto-oncogènes)**

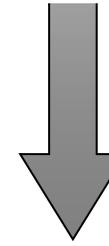
**désactivation**



**perte de fonction**



**mode récessif**

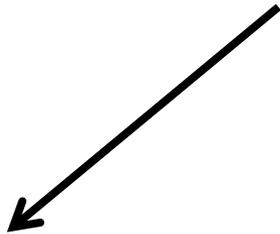


**gènes suppresseurs de tumeurs  
« anti-oncogènes »**

# Oncogènes

très conservés au cours de l'évolution

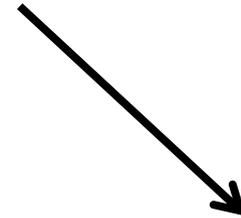
assurent des fonctions clés dans la cellule



signalisation cellulaire



prolifération



différenciation

Facteurs de croissance : EGF, VEGF, IGF2, PDGF...

Récepteurs de facteurs de croissance : EGFR (HER1), HER2...

Protéines de transduction (protéines G, protéines kinases) : ras, src, abl...

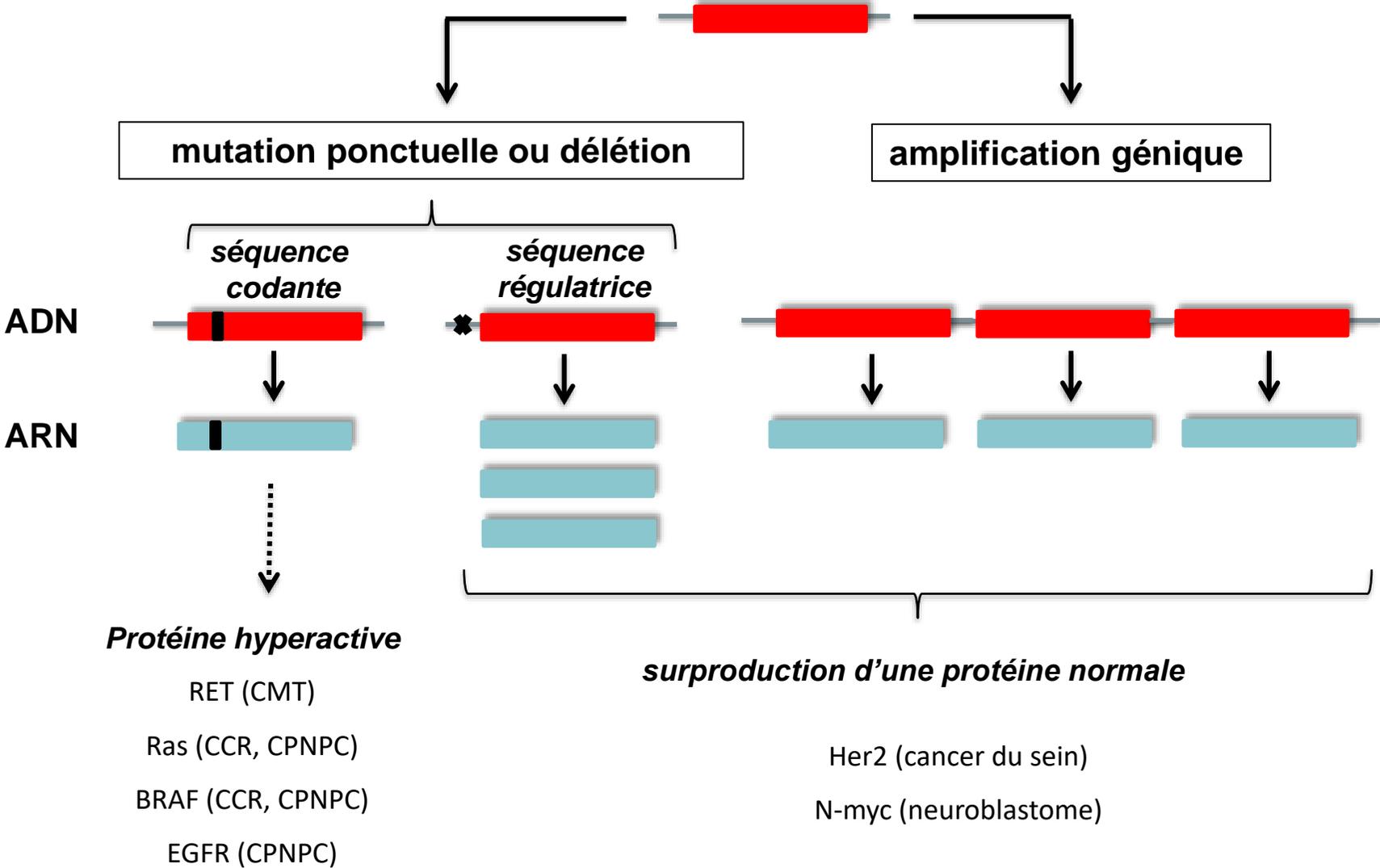
Facteurs de transcription nucléaires : myc, erbA, fos, jun...



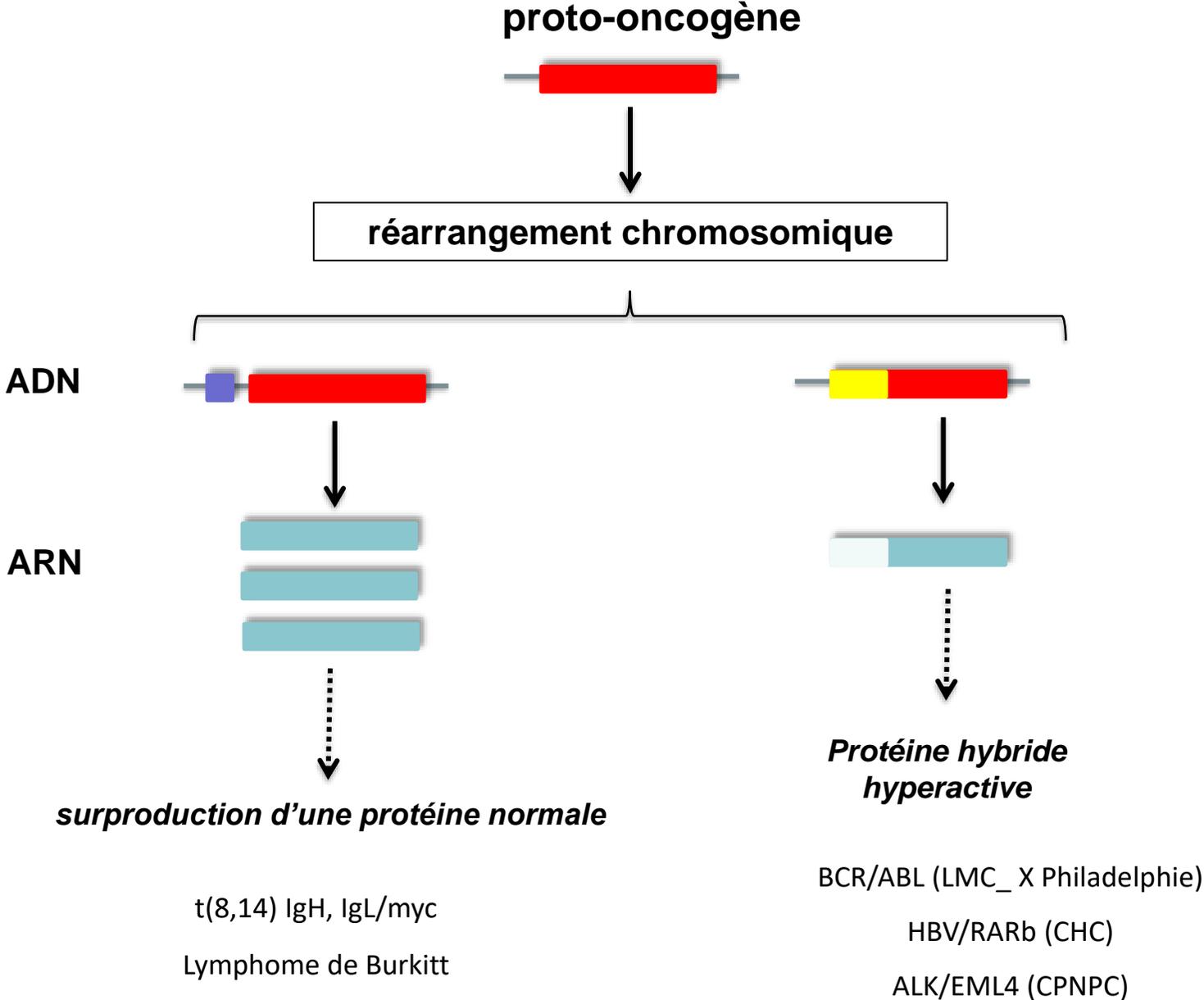
Gain de fonction

# Mécanismes d'activation des oncogènes

proto-oncogène



# Mécanismes d'activation des oncogènes



# Gènes suppresseurs de tumeurs

Gènes impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire (« gatekeepers ») :

- P53, pRb, p27...

réintroduction de l'allèle normal  réversion du phénotype tumoral

Gènes impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome cellulaire (« caretakers ») :

- hMSH, hMLH, CHK2, BRCA1, ATM...

réintroduction de l'allèle normal  pas de réversion du phénotype tumoral.

## Inactivation des gènes suppresseurs :

**double  
altération**



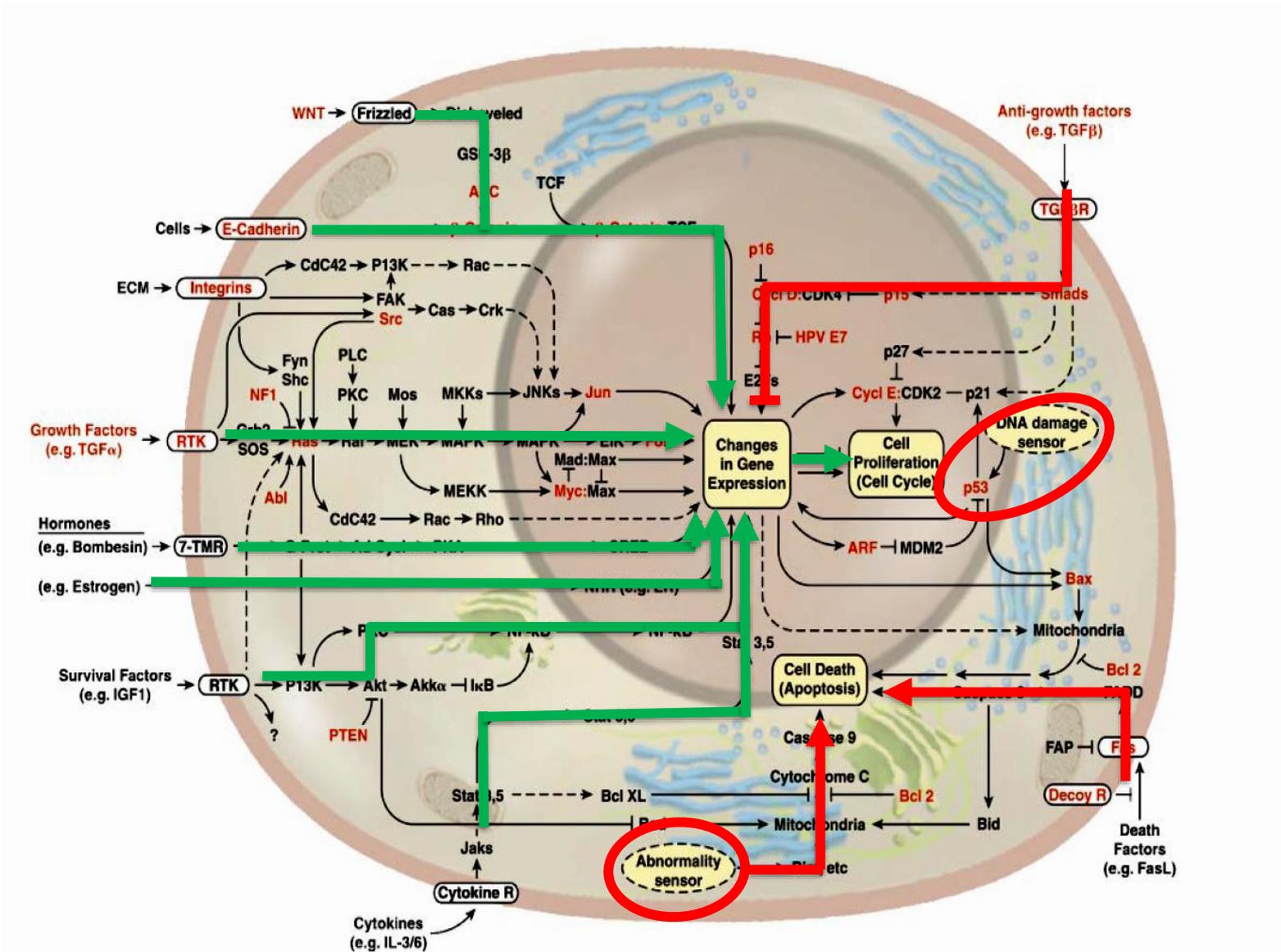
**gène inactif au  
niveau des 2 allèles**



**accumulation de  
lésions génétiques**

( mutations, délétions,  
anomalies de la mitose ... )

# Impact sur la signalisation cellulaire



# Etapes de la tumorigenèse

initiation

promotion

progression

radiations

chimie

virus

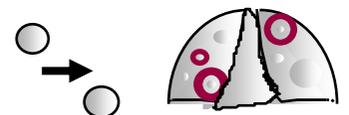
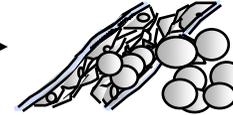
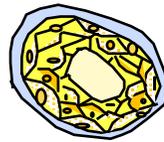
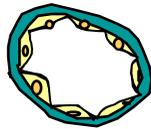
Epithélium normal

Hyperplasie atypique

Cancer *in situ*

Cancer invasif

Métastases



• lésion irréversible de l'ADN

- prolifération contrôlée
- différenciation
- sénescence
- apoptose
- exposition prolongée à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée

# Promotion

L'initiation n'est pas suffisante pour provoquer un cancer, mais le risque de voir apparaître de nouvelles mutations transmissibles dans une cellule initiée, augmente avec le nombre de divisions cellulaires.

Un agent promoteur va activer, pendant des années, la prolifération de cellules initiées, facilitant l'apparition d'une nouvelle mutation dont l'action va s'ajouter à la première.

## Exemples d'agents promoteurs

- la nutrition
- alcool
- hormones (estrogènes, androgènes...)
- infections (bilharziose, paludisme...)
- ...

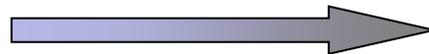
# Estrogènes et cancer du sein

## Données des études épidémiologiques

- puberté précoce
- ménopause tardive
- âge de la première grossesse > 30-35 ans
- absence d'allaitement
- obésité, alcool
- THS

**facteurs de risque**

**rôle des estrogènes**



**prolifération des cellules  
épithéliales mammaires**

# Etapes de la tumorigenèse

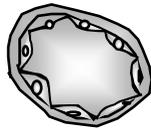
## initiation

radiations

chimie

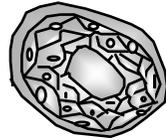
virus

Epithélium normal



## promotion

Hyperplasie atypique

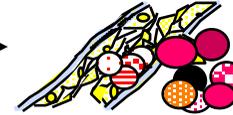


Cancer *in situ*



## progression

Cancer invasif



Métastases



• lésion irréversible de l'ADN

• prolifération contrôlée  
• différenciation  
• sénescence  
• apoptose  
• exposition prolongée, à une substance qui entretient et stabilise la lésion initiée

• autosuffisance en facteurs de croissance  
• insensibles aux antiprolifératifs  
• échappent à l'apoptose  
• angiogénèse  
• invasives  
• métastatiques

# Étapes de la progression tumorale

- dégradation de la membrane basale
- migration tumorale
- envahissement du stroma
- formation du stroma tumoral



**invasion locale**

- apport en oxygène
- apport en métabolites
- élimination des déchets



**angiogenèse**

- intravasation
- "homing"
- extravasation



**invasion à distance**

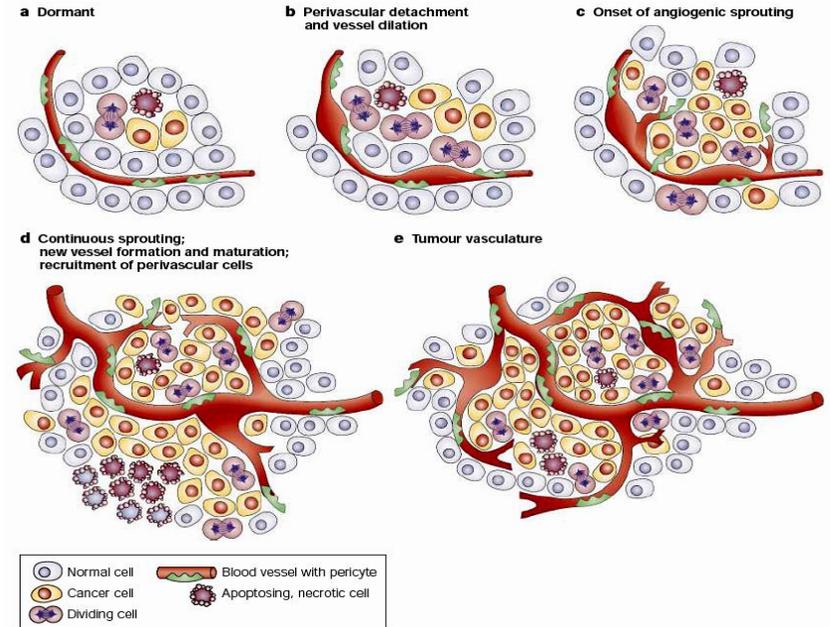
- "seed and soil"



**métastases**

# Angiogenèse tumorale

- variabilité des mécanismes ++
- vasodilatation et perméabilité de capillaires pré-existants
- dégradation de la membrane basale
- migration des cellules endothéliales (chémotactisme angiogénique)
- multiplication et assemblage lâche
- vaisseaux en perpétuelle croissance, borgnes
- organisation chaotique, architecture irrégulière, tortueuse, dilatée
- réseau avec de nombreuses fuites, hémorragique
- intégration de cellules tumorales aux parois des vaisseaux



**Tumours are wounds that never heal !**

# Facteurs angiogéniques naturels

## Protéines

- **VEGF**

-  $\alpha$ FGF

- angiogenine

-  $\beta$ FGF

- EGF

- GCSF

- Hepat. GF

- IL8

- PGF

- PDGF

- TGF  $\alpha$

- TNF  $\alpha$

- produit par tout type de tumeur

- augmente la perméabilité capillaire

- favorise la migration des cellules endothéliales

- augmente la synthèse des enzymes protéolytiques

- rôle dans la maturation et la survie des cellules endothéliales

## Petites molécules

- adenosine

- 1-butyryl-glycerol

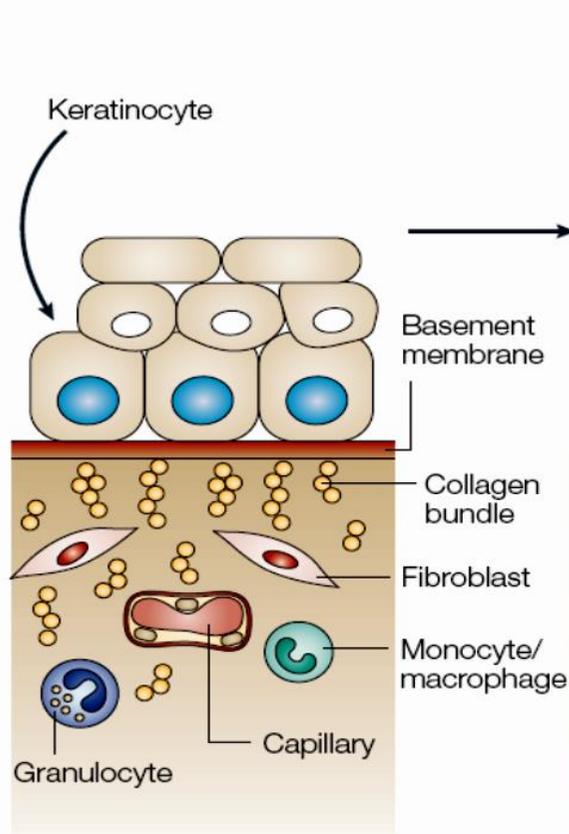
- nicotinamide

- Prostaglandines E1 et E2

# Destruction de la membrane basale

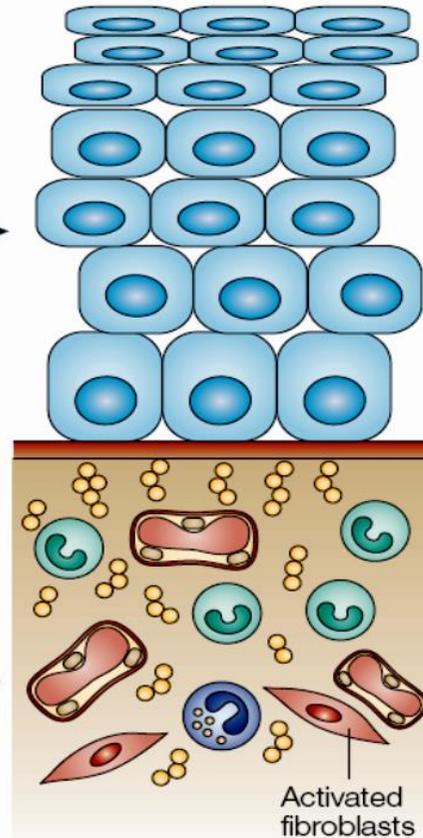
## a Normal epithelium

Quiescent stroma



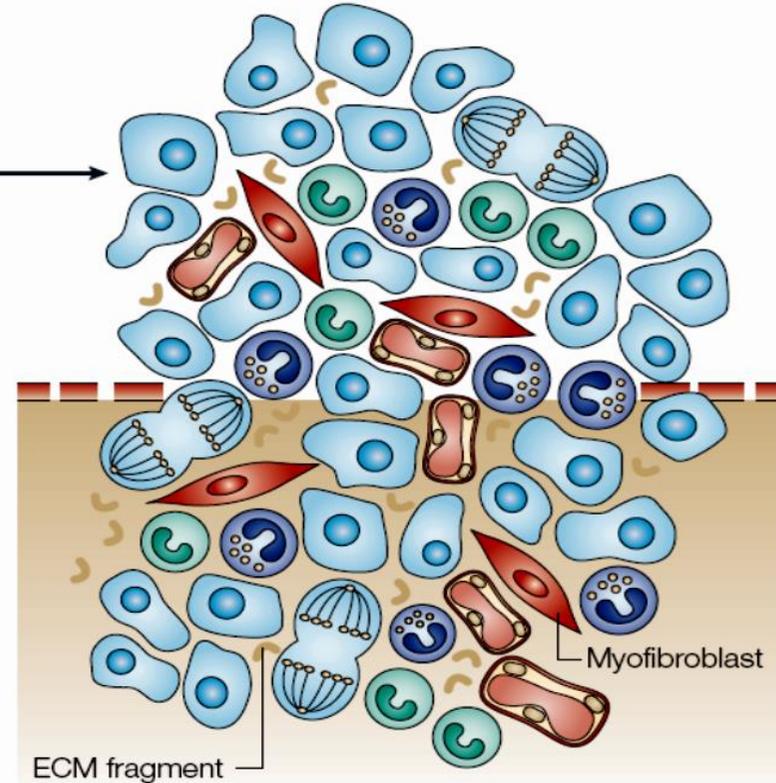
## b Pre-malignant dysplasia

Activated stroma, wound granulation tissue



## c Carcinoma

Reactive tumour stroma



Mueller, Nature Reviews Cancer, 2004

**L'invasion tumorale nécessite une dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire**

# Crosstalk entre cellules tumorales et stromales

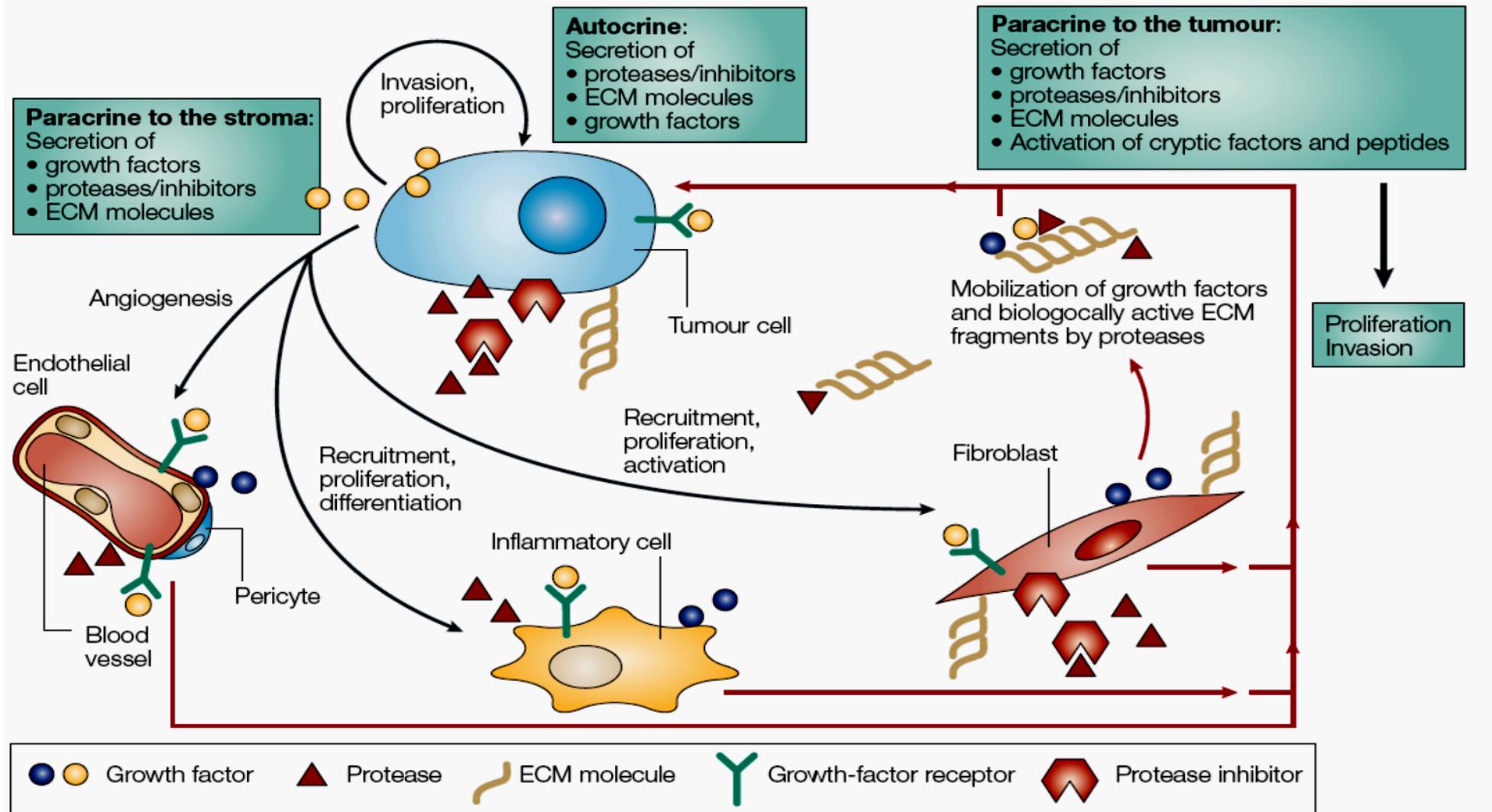
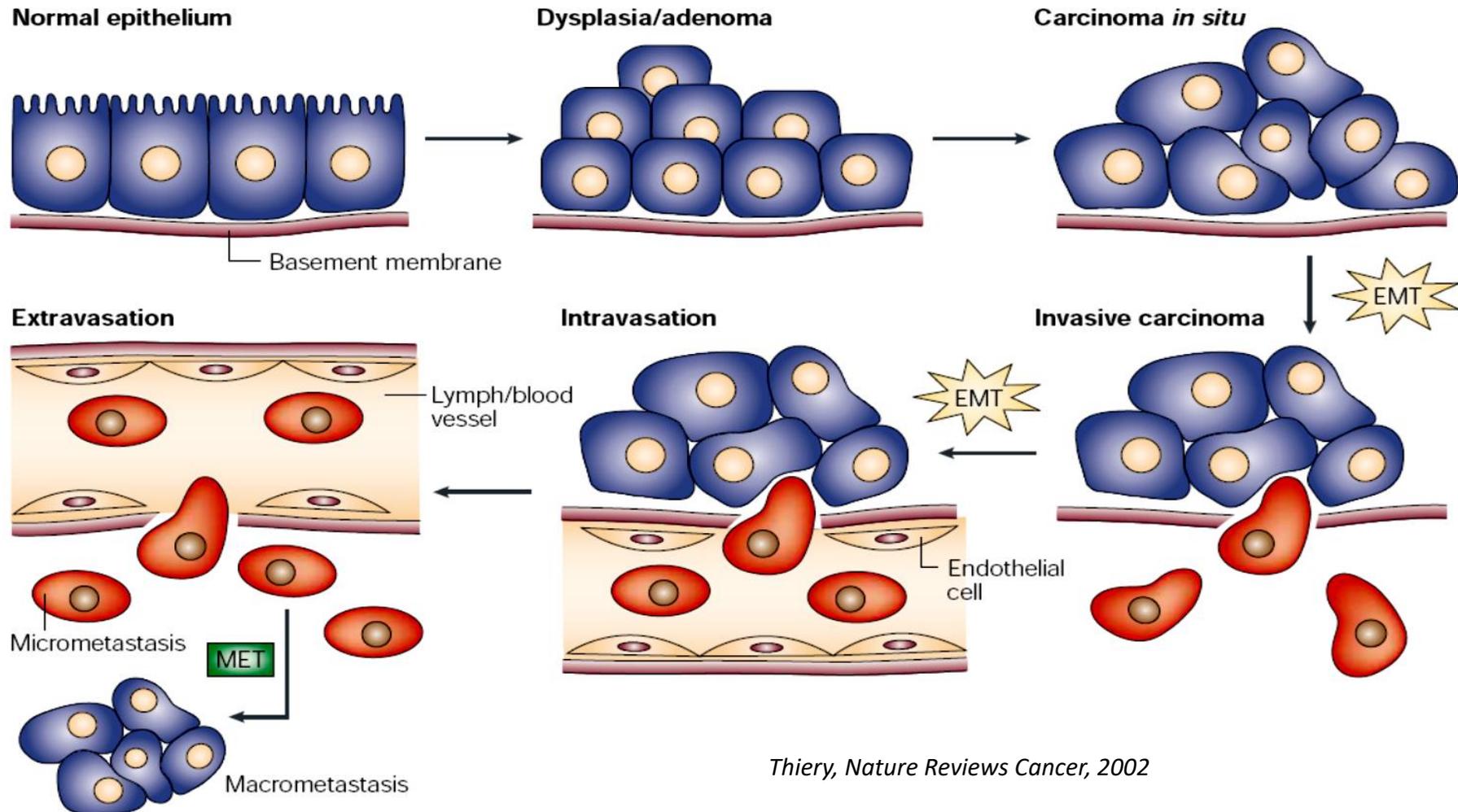
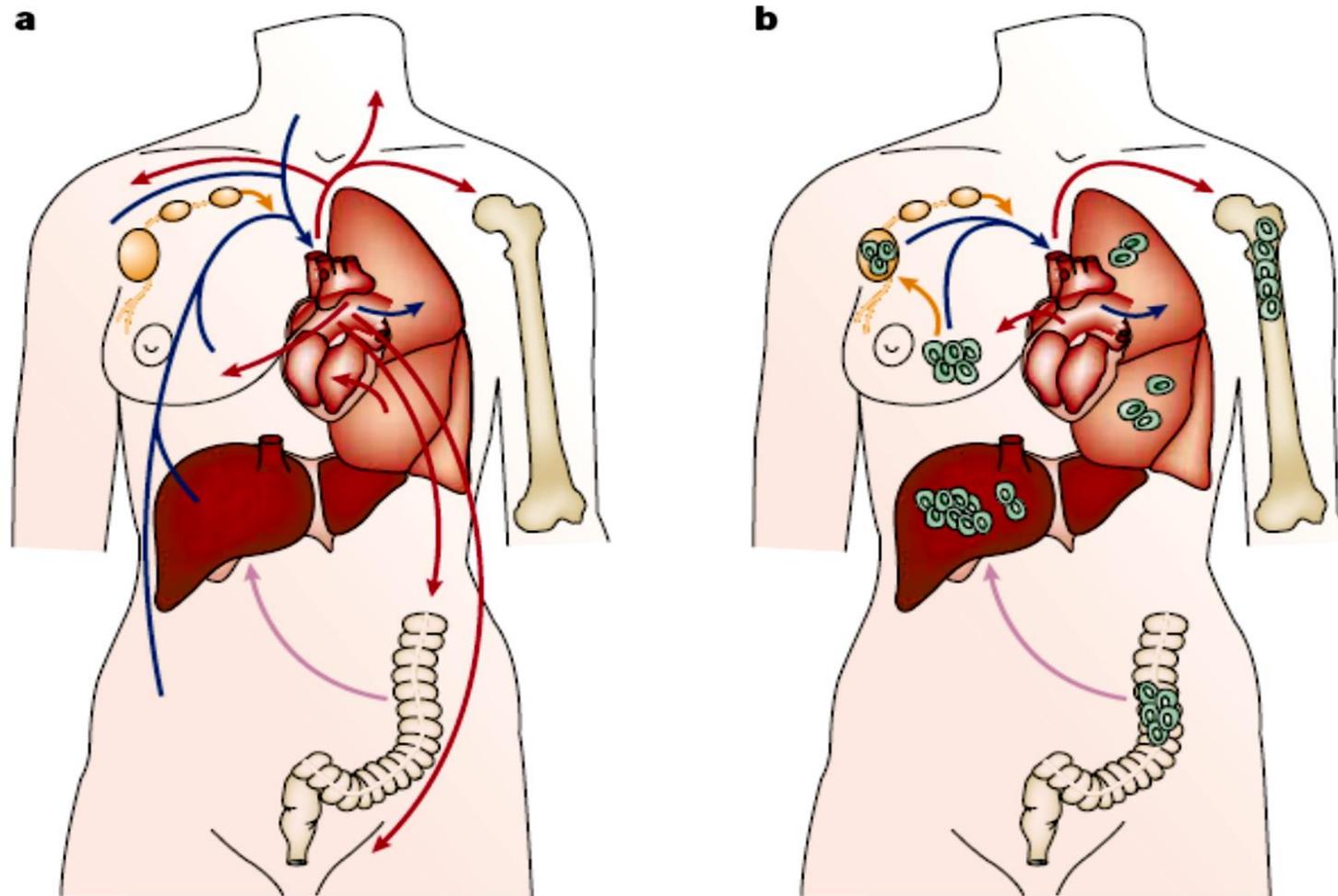


Figure 3 | **Crosstalk between tumour cells and their activated stromal surroundings.** Tumour cells activate their stromal

# Transition Epithéliale-Mésenchymateuse et Mésenchymateuse-Epithéliale au cours de la progression tumorale

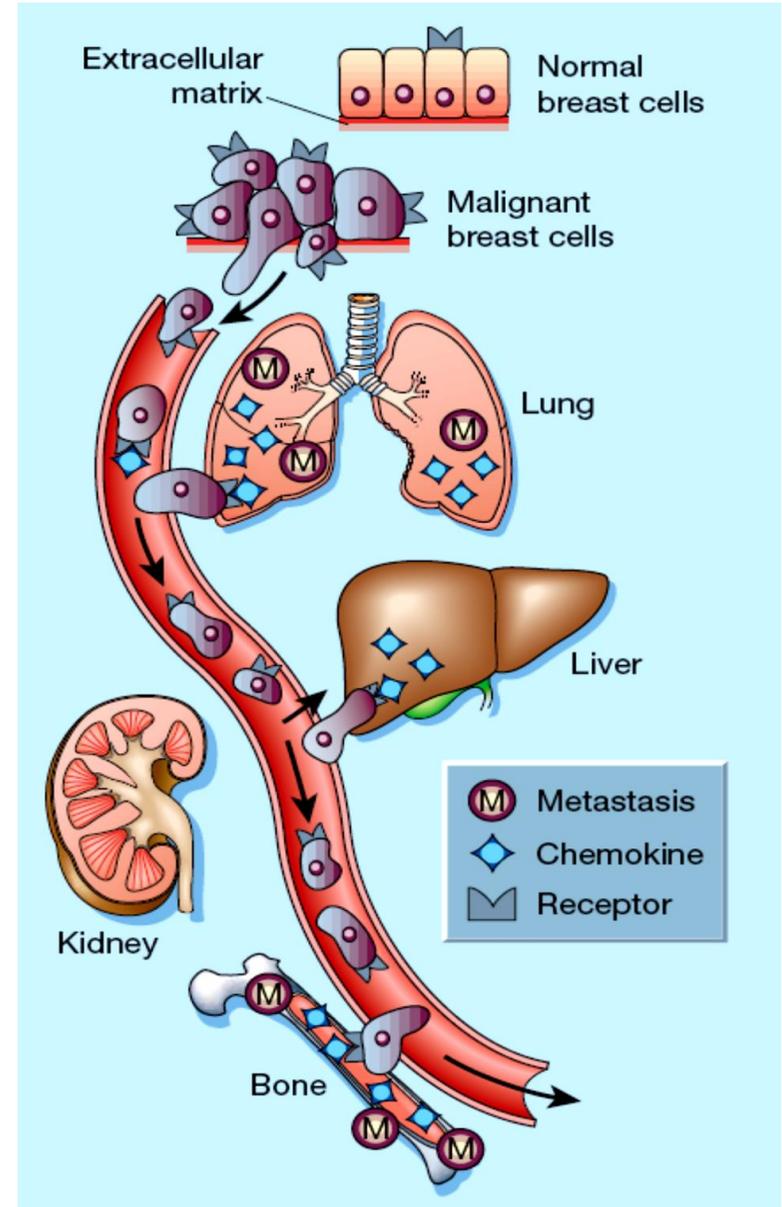


# Dissémination vasculaire des cellules tumorales

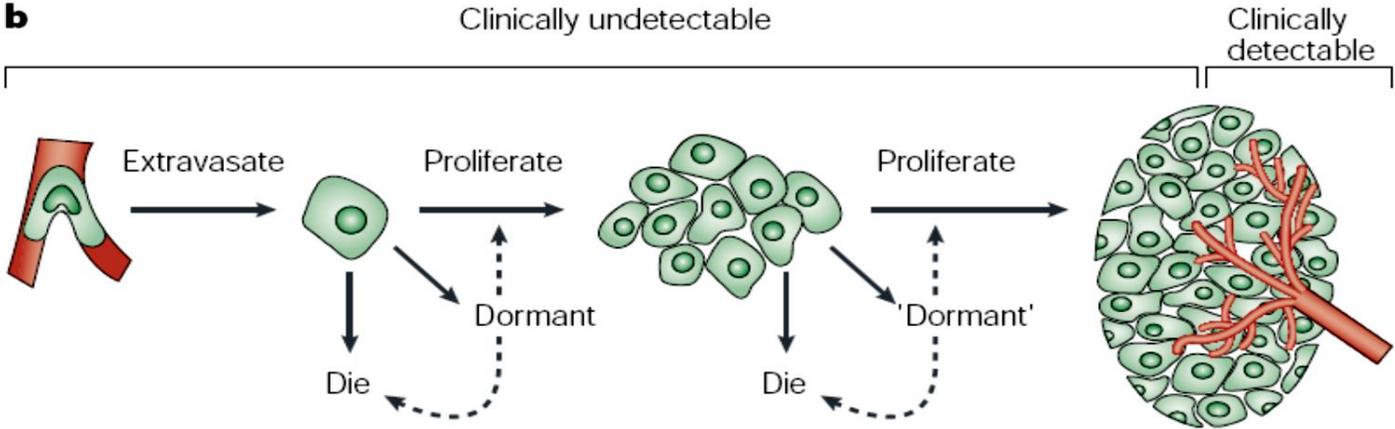
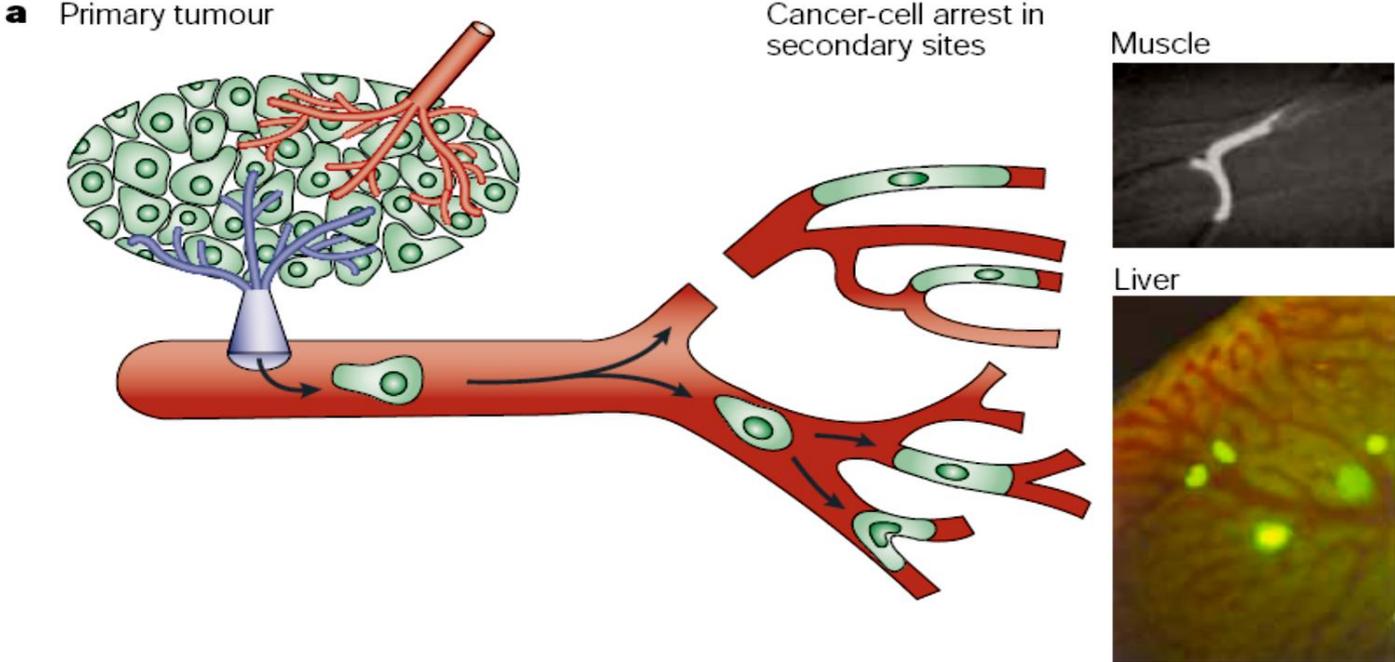


# Localisation métastatique

Métastase révélatrice	Tumeur primitive
Foie	digestif, sein ovaire, poumon
Poumon	sein, digestif, bronches, testicule, sarcome
Os	sein, prostate, rein, thyroïde, bronches
Cerveau	bronches, sein, digestif



# Le processus métastatique



Chambers, Nature Reviews Cancer, 2002

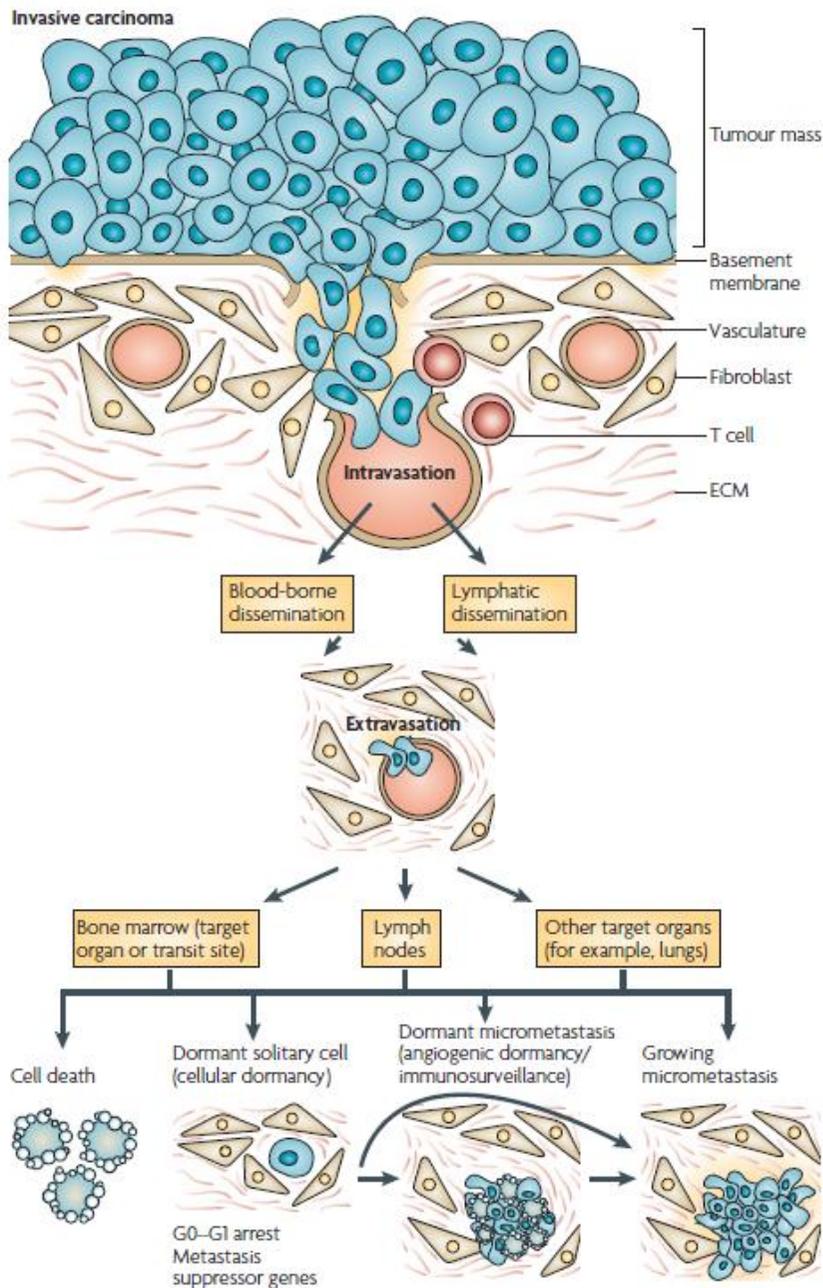
# Le paradigme de la graine et du terreau

1889 : Stephen Paget : " seed and soil "

*" An attempt is made in this paper to consider metastasis in malignant disease, and to show that the distribution of the secondary growths is not a matter of chance.*

*What is it that decides which organs shall suffer in a case of disseminated cancer ?*

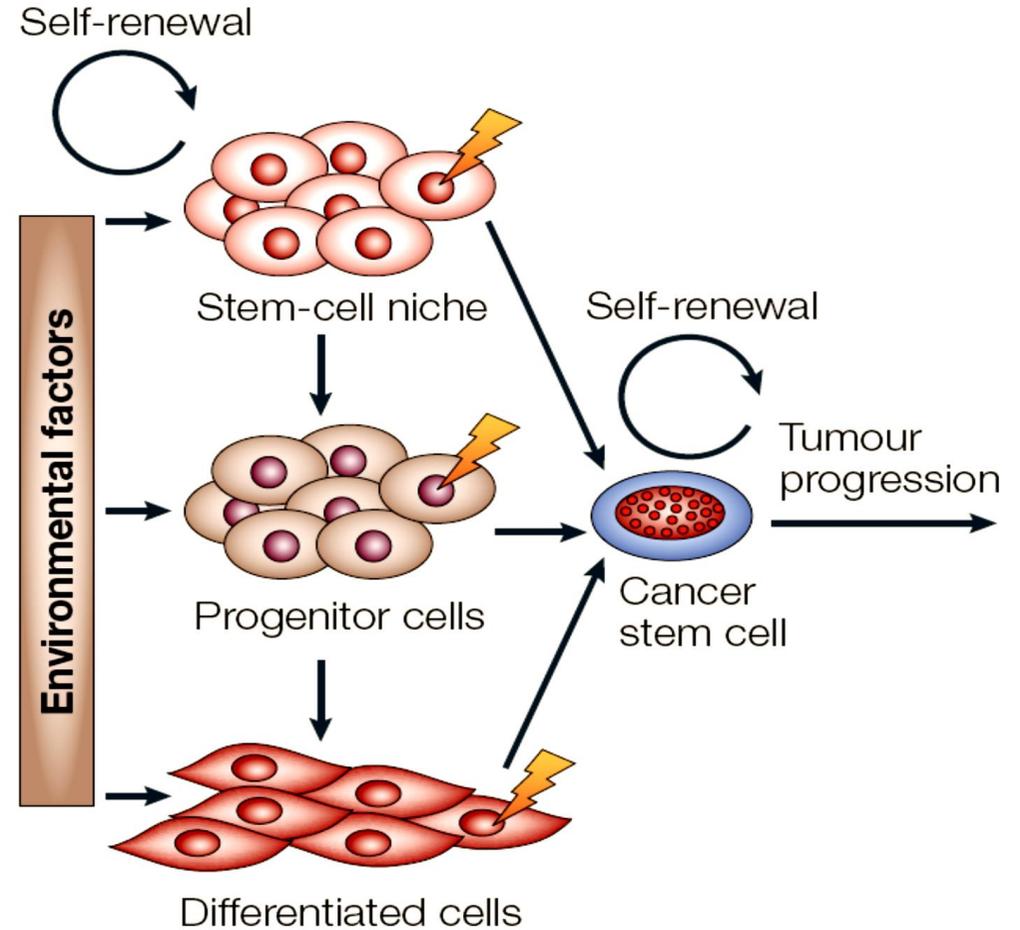
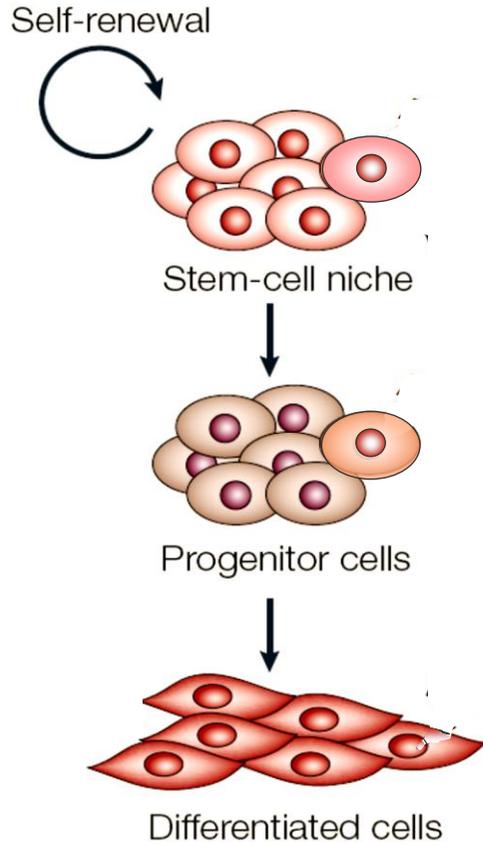
*When a plant goes to seed, its seed are carried in all directions; but they can only live and grow if they fall on congenial soil "*



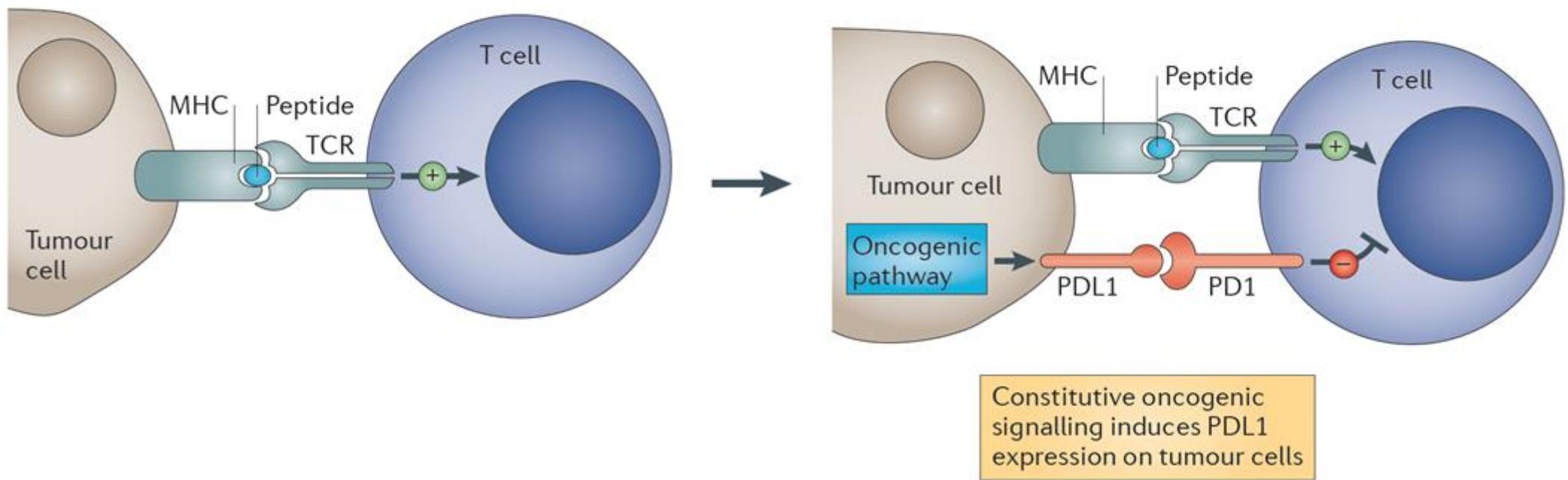
Aguirre-Ghiso , Nature Reviews Cancer, 2007

- compatibilité entre cellule métastatique et le tissu "receveur"
- le mécanisme métastatique est heureusement peu efficace
- la dormance des micrométastases peut être très longue
- qu'est ce qui réveille ces micrométastases dormantes ?  
- angiogenèse ?....

# Cellules souches cancéreuses



# Points de contrôle du système immunitaire (immune checkpoints )



D'après Pardoll DM, Nature Reviews Cancer 2012

# Facteurs génétiques

Concernent  $\approx$  5%-10% des cancers

Exemples de cancers familiaux avec anomalie génétique identifiée

- 5 à 10 % des cancers du sein (BRCA1, BRCA2)
- 10 à 15 % des cancers colorectaux
  - non polyposiques (hMSH2, hMLH1)
  - polyposiques (APC)
- Néoplasie Endocrine Multiple de type II (RET)
- Rétinoblastome (Rb)

Susceptibilités ethniques

Conseil génétique



prévention, surveillance

# Facteurs environnementaux

## Alimentaires

Cancer du sein en Europe et USA



1 femme sur 10

Cancer du sein en Asie



1 femme sur 50

Immigrés asiatiques aux USA



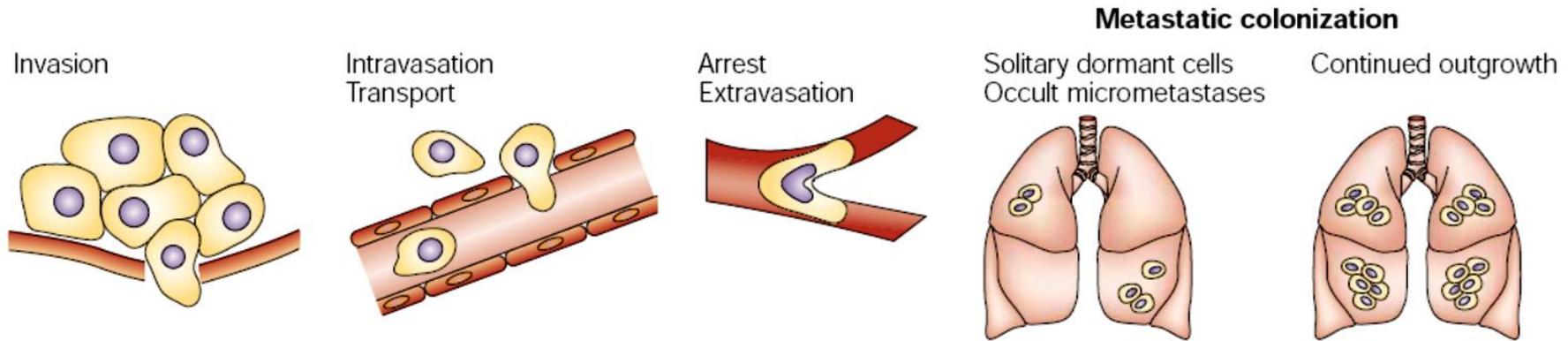
1 femme sur 10

## Exercice physique

## Tabac

- 
- 
- 
-

# Conclusion



*D'après Steeg, Nature Reviews Cancer, 2003*

Le cancer est un processus multi-étapes, mettant en jeu différentes activités cellulaires depuis une prolifération intense, en passant par des activités spécifiques nécessaires à la progression tumorale.

Toutes sont des cibles thérapeutiques potentielles identifiées ou à identifier.

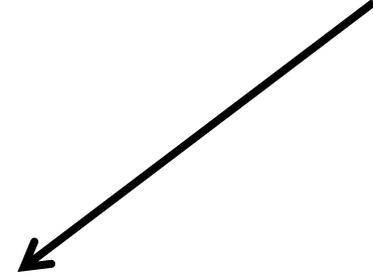
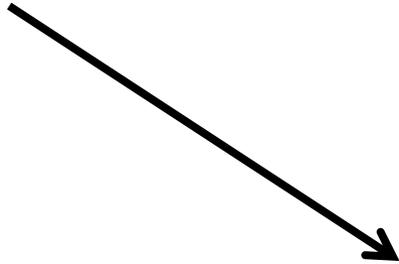
# Diagnostic et identification des cibles moléculaires

# Démarche diagnostique

dépistage

signes d'appel

découverte fortuite



**cytoponction – biopsie**  
(radioguidée ou non)



anatomo-pathologiste



**diagnostic**

# Rôle de l'anatomo-pathologiste

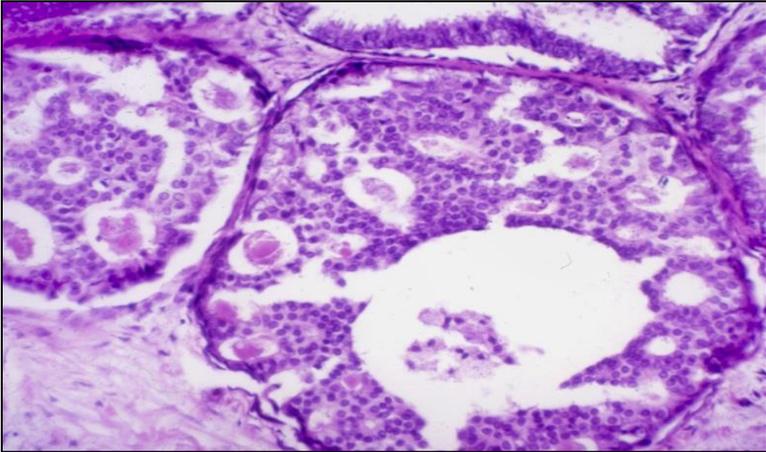
- affirmer la présence de cellules tumorales (biopsies)
- typer la tumeur après exérèse (**TNM**) : M : métastases
  - mesurer sa taille (T)
  - évaluer son niveau de différenciation (grade)
  - examiner les ganglions (N)
  - donner le stade
- examen des marges tumorales



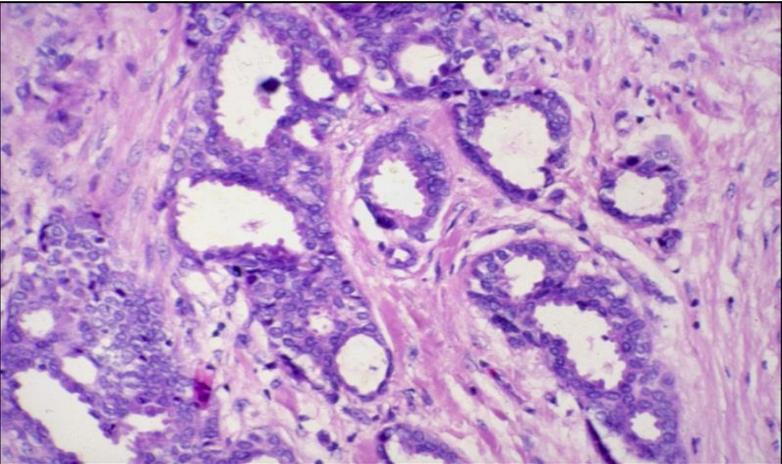
# Exemples du sein



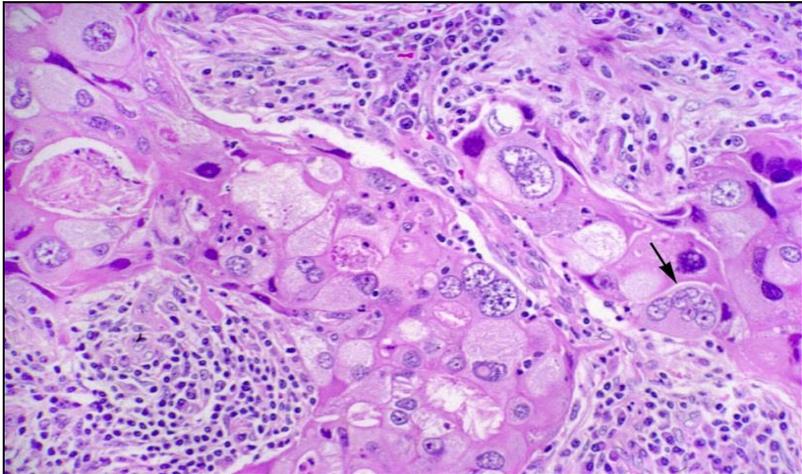
Canal normal



Cancer canalaire in situ



Cancer canalaire invasif



Cancer canalaire peu différencié

# Marqueurs tumoraux tissulaires

## Différents types de marqueurs tissulaires

### Utiles au diagnostic

- spécificité tissulaire

### Utiles au pronostic

- propriétés tumorales :

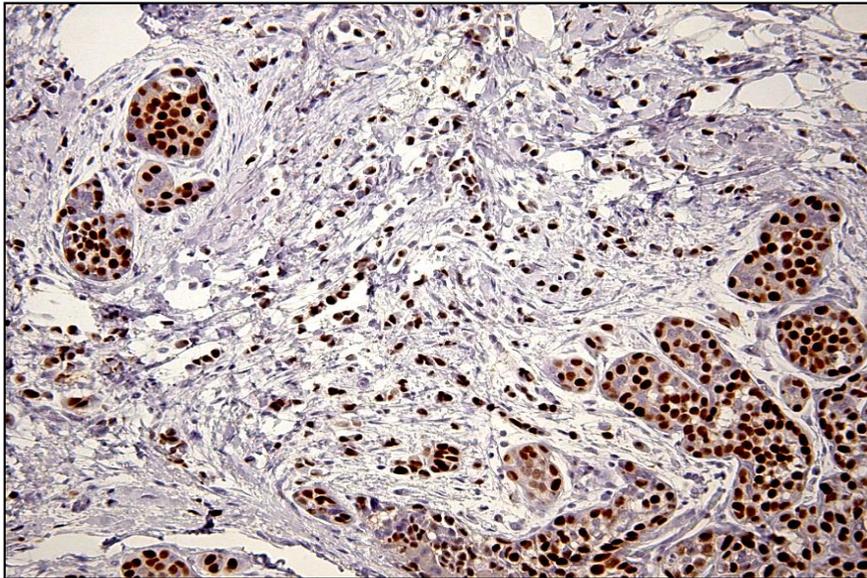
{ différenciation  
prolifération  
potentiel métastatique  
réponse thérapeutique

# Marqueurs tissulaires dans les cancers du sein

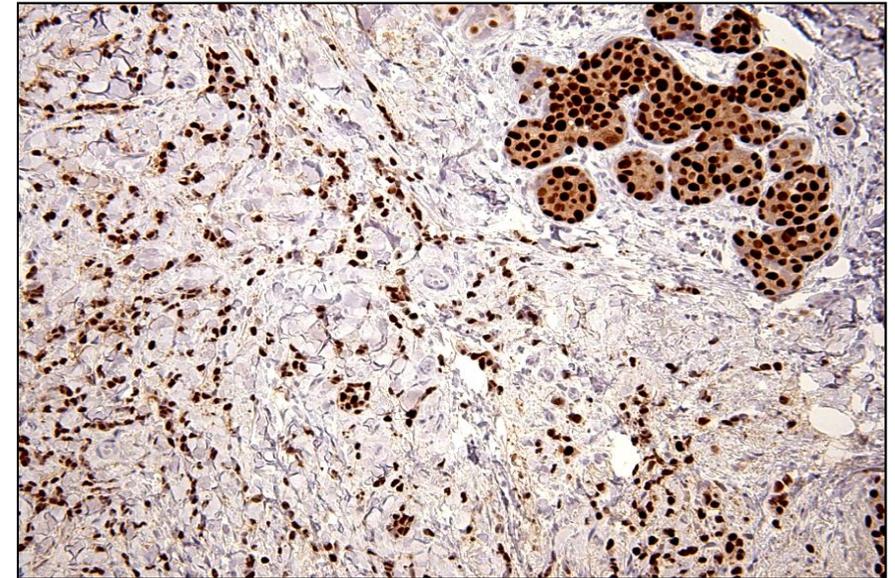
## Marqueurs de différenciation

- Les récepteurs des oestrogènes et de la progestérone

"dosage" immunohistochimique sur coupes histologiques



RE



RP



Marqueurs de bon pronostic

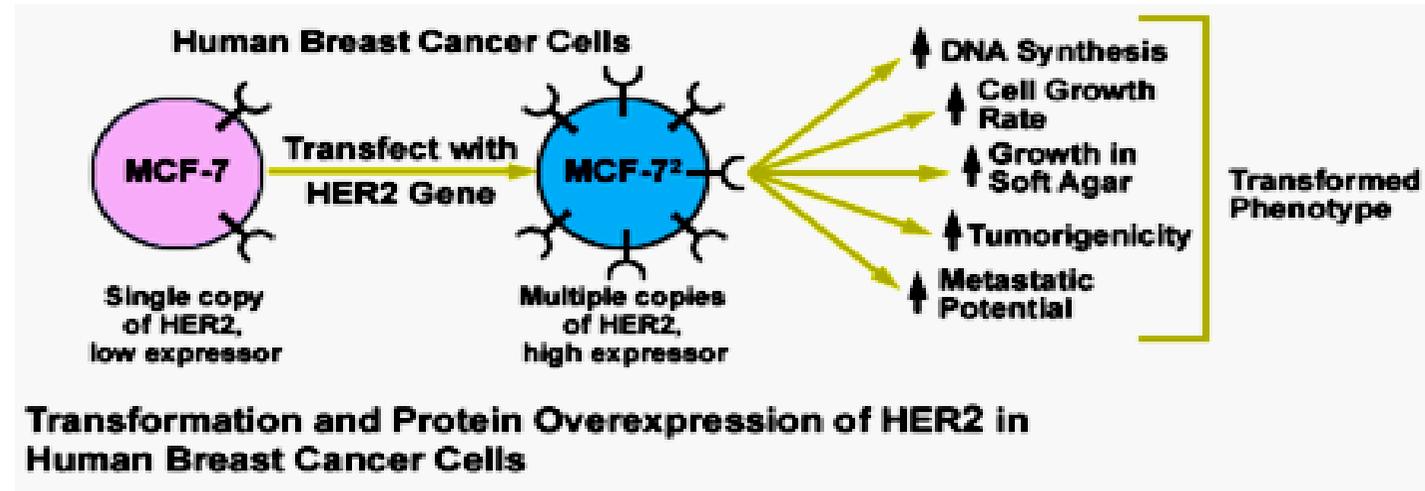
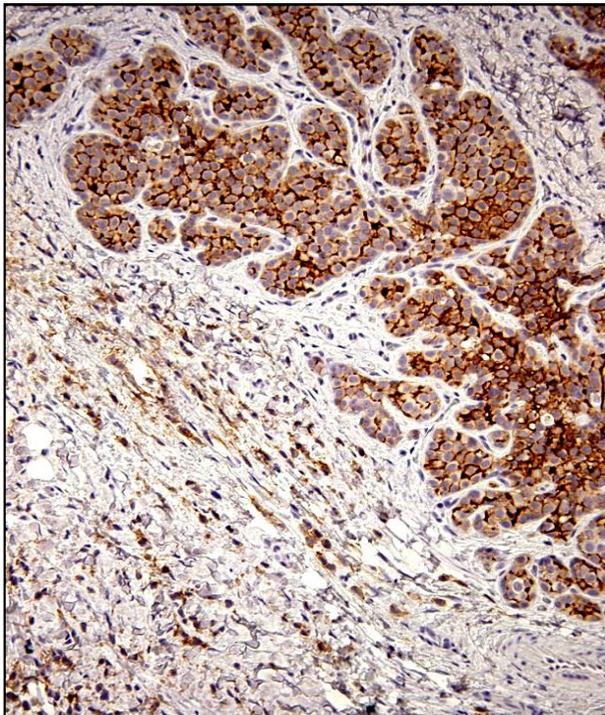
Marqueurs de réponse thérapeutique aux antioestrogènes

# Marqueurs tissulaires dans les cancers du sein

Marqueurs de réponse thérapeutique :

HER2

HER2 et cellules tumorales mammaires

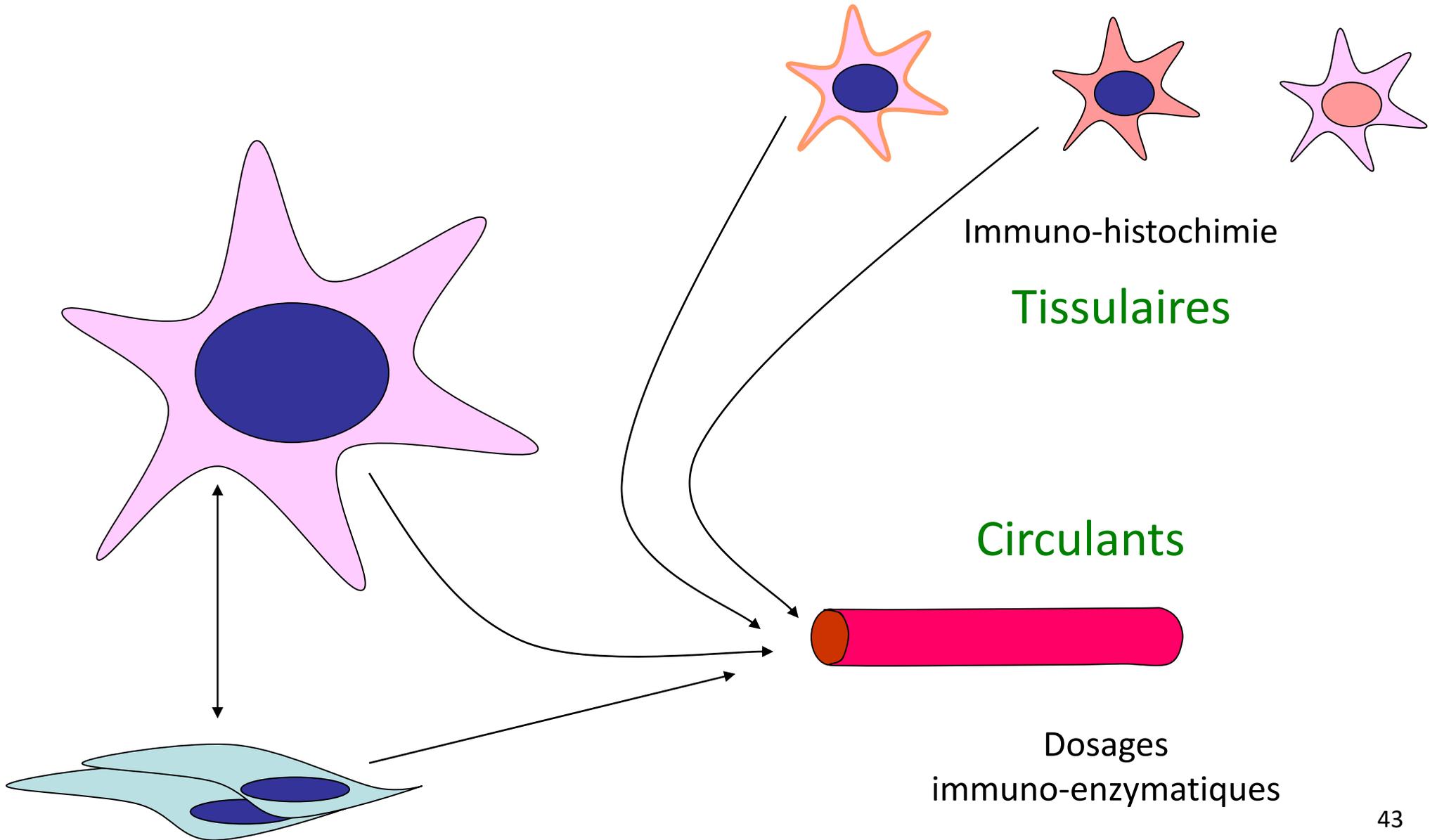


Si sur expression +++



Trastuzumab (HERCEPTIN®)

# Marqueurs tumoraux circulants



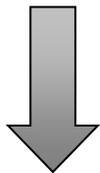
# Nature et fonctions des marqueurs tumoraux

## Tissulaires

- Récepteurs hormonaux
- Protéases
- Protéines du cycle cellulaire
- Facteurs apoptotiques

## Fonctions

- Différenciation
- Prolifération
- Potentiel métastatique



Rôle dans la carcinogenèse

## Circulants

- Hormones
- Enzymes
- Cytokératines
- Protéines d'adhésion
- Glycoprotéines membranaires
- Protéines de transport...

## Fonctions

- Connues (hormones, enzymes...)
- ? Antigènes de tumeurs



Rôle / cancer ?

# Utilisation des MTc

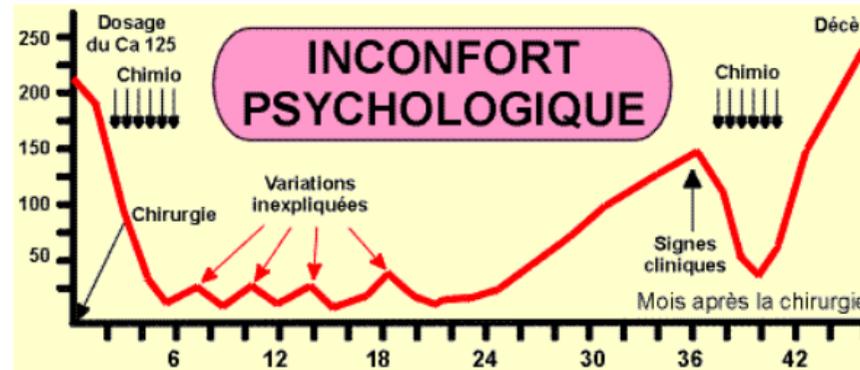
- 1- Dépistage dans une population asymptomatique : **très rare**
- 2- Aide au dépistage/diagnostic dans une population symptomatique ou à risque : **rare**
- 3- Apport pronostique : **tous mais intérêt faible**
- 4- Contrôle de l'efficacité thérapeutique et dépistage des récurrences/métastases : **tous**

# Principaux marqueurs de suivi par cancer

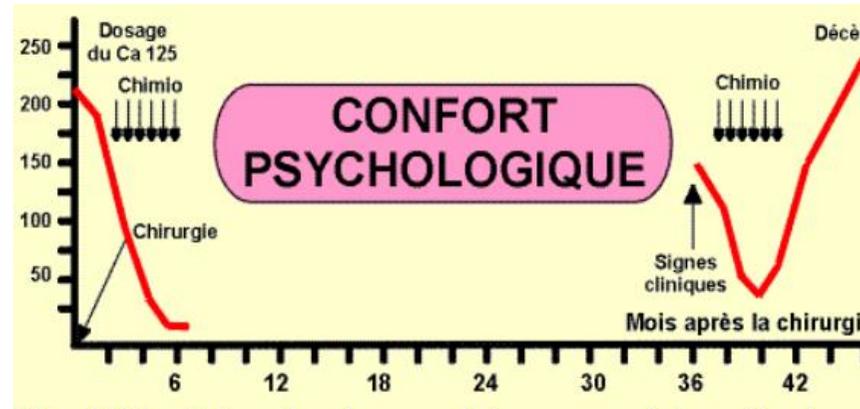
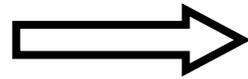
MARQUEUR	VALEURS USUELLES	CANCER
CT (calcitonine)	< 10 ng/ml	• cancer médullaire de la thyroïde
AFP	< 15 ng/ml	• carcinome hépatocellulaire • tumeurs germinales testiculaires
HCG et βHCG libre	< 0,4 ng/ml < 0,2 ng/ml	• tumeurs placentaires • tumeurs germinales testiculaires
PSA	< 2,5 à 4 ng/ml	• cancer de la prostate
CA 19-9	< 33 à 37 U/ml	• cancer du pancréas • cancer de l'estomac
Cyfra 21-1	<3,3 ng/ml	• cancer du poumon non à petites cellules
NSE	< 12,5 ng/ml	• tumeurs neuroendocrines • cancer du poumon à petites cellules
ACE	< 2,5 à 5 ng/ml	• cancer gastro-intestinaux
CA-125	< 35 U/ml	• cancer de l'ovaire
CA 15-3	< 30 U/ml	• cancer du sein
TG (thyroglobuline)	< 29 ng/ml	• cancer différencié de la thyroïde

# Suivi biologique : pour qui et quand ?

Suivi clinique, radio et  
CA 125



Suivi clinique et radio



[www.oncoprof.net](http://www.oncoprof.net)

- FNCLC ne le recommande pas dans le suivi de récurrence.

# Marqueurs du cancer de la prostate (dépistage ?)

## PSA : Prostate Specific Antigen

Sérine-protéase = Human kallikrein 3

Substrat : fibronectine et séménogéline sécrétées par les vésicules séminales

Fonction : liquéfaction du coagulum séminal

Régulé par les androgènes

**3g d'adénome = 1ng/ml PSA**

**1g de cancer = 3ng/ml PSA**

### Normales :

Avant 50 ans < 2,5 ng/ml

50-59 ans < 3,5 ng/ml

60-69 ans < 4,5 ng/ml

70-79 ans < 6,5 ng/ml

Conditions de dosages :

après toucher rectal ?, activité sexuelle ?, vélo ?

### PSA circule sous trois formes :

- libre

- lié à des inhibiteurs :

α1 antichymotrypsine

α2 macroglobuline



PSA total

### PSA libre/PSA total :

PSA total entre 4 et 10ng/ml

PSA libre > 25% bénin

< 15% malin ?



**Spécifique d'organe !**

# Marqueurs moléculaires : Génétique Moléculaire des Cancers

**Au niveau somatique** : recherche dans la tumeur d'une cible thérapeutique ou d'un mécanisme d'inactivation de la thérapeutique ciblée → *oncogénétique somatique*

**Au niveau constitutionnel** : recherche de facteurs génétiques affectant l'efficacité thérapeutique voire induisant la toxicité → *pharmacogénétique*

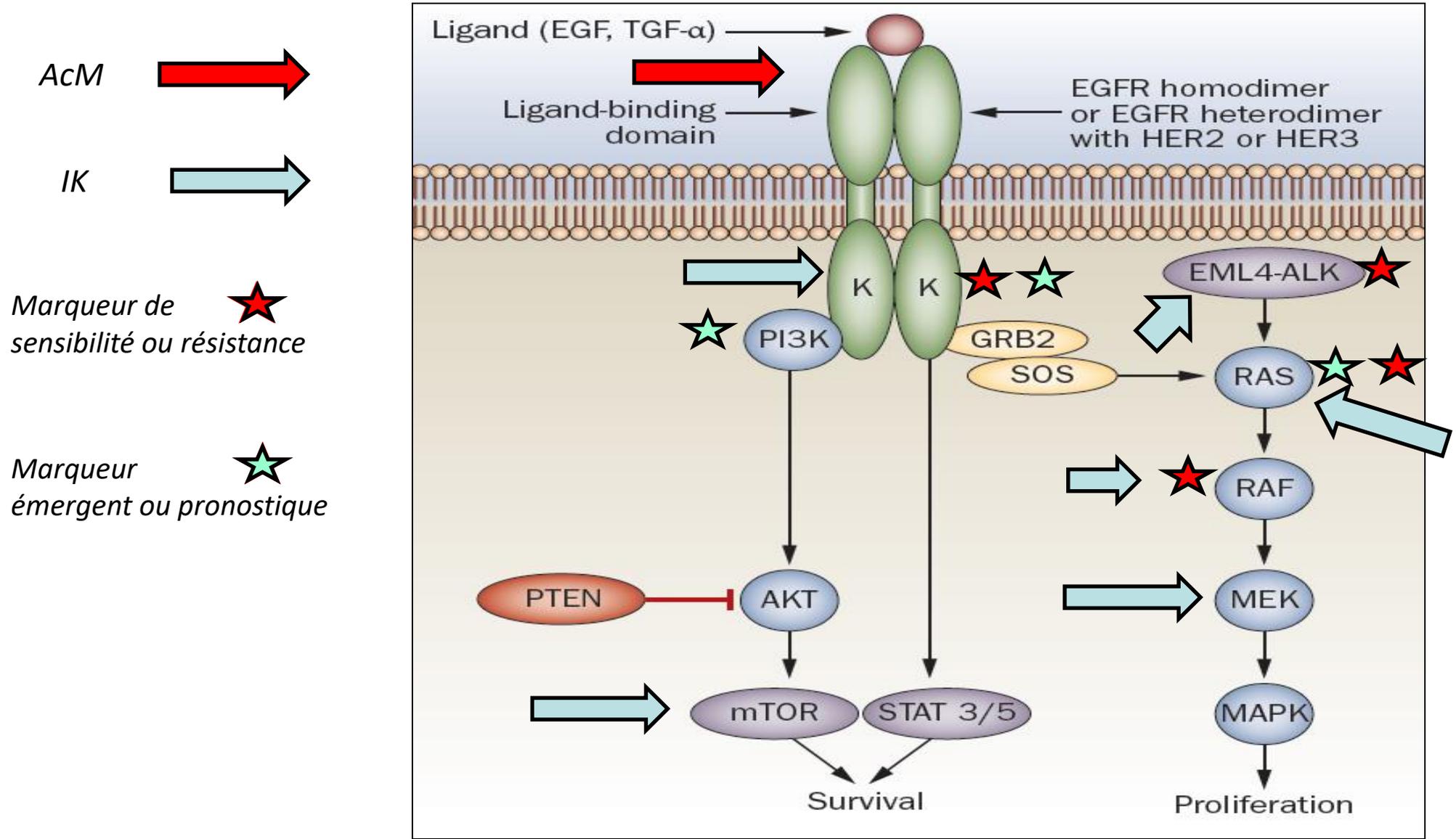
# Les thérapies ciblées : une définition ?

**INCA** : Traitement à l'aide de médicaments qui, selon leur cible, visent à freiner ou à bloquer la croissance de la cellule cancéreuse, en l'affamant, en provoquant sa destruction, en dirigeant le système immunitaire contre elle ou en l'incitant à redevenir normale. On parle aussi de thérapeutique ou de traitement ciblé.

*Hormonothérapie : première thérapie ciblée en cancérologie*

*(cible : ensemble d'organes-cibles pourvus des récepteurs correspondants à une hormone donnée)*

# Signalisation cellulaire de l'EGFR et thérapies ciblées



(d'après Janku et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2010)

***Prise en charge de la prescription d'Ac anti  
EGFR dans les cancers colorectaux***

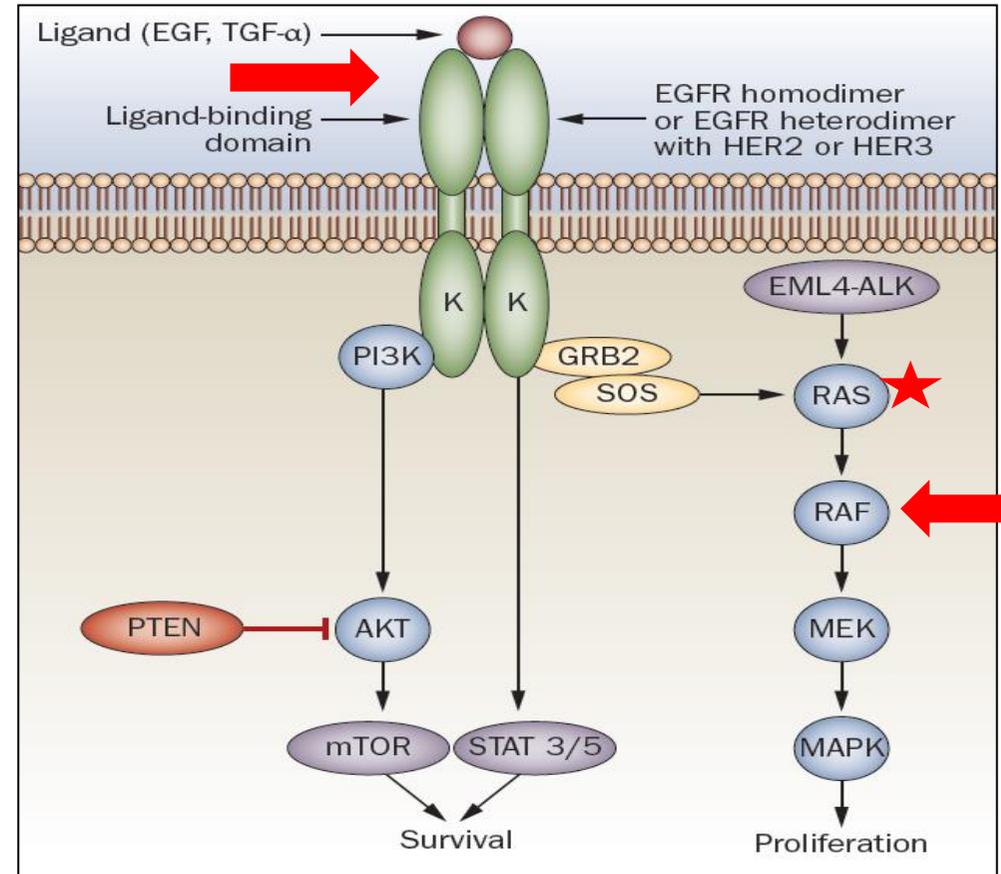
# Les molécules et leur cible

**Cetuximab (Erbix®)** : indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec **gène RAS de type sauvage** exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR).

**Panitumumab (Vectibix®)** : est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec un **statut RAS non muté (type sauvage)**

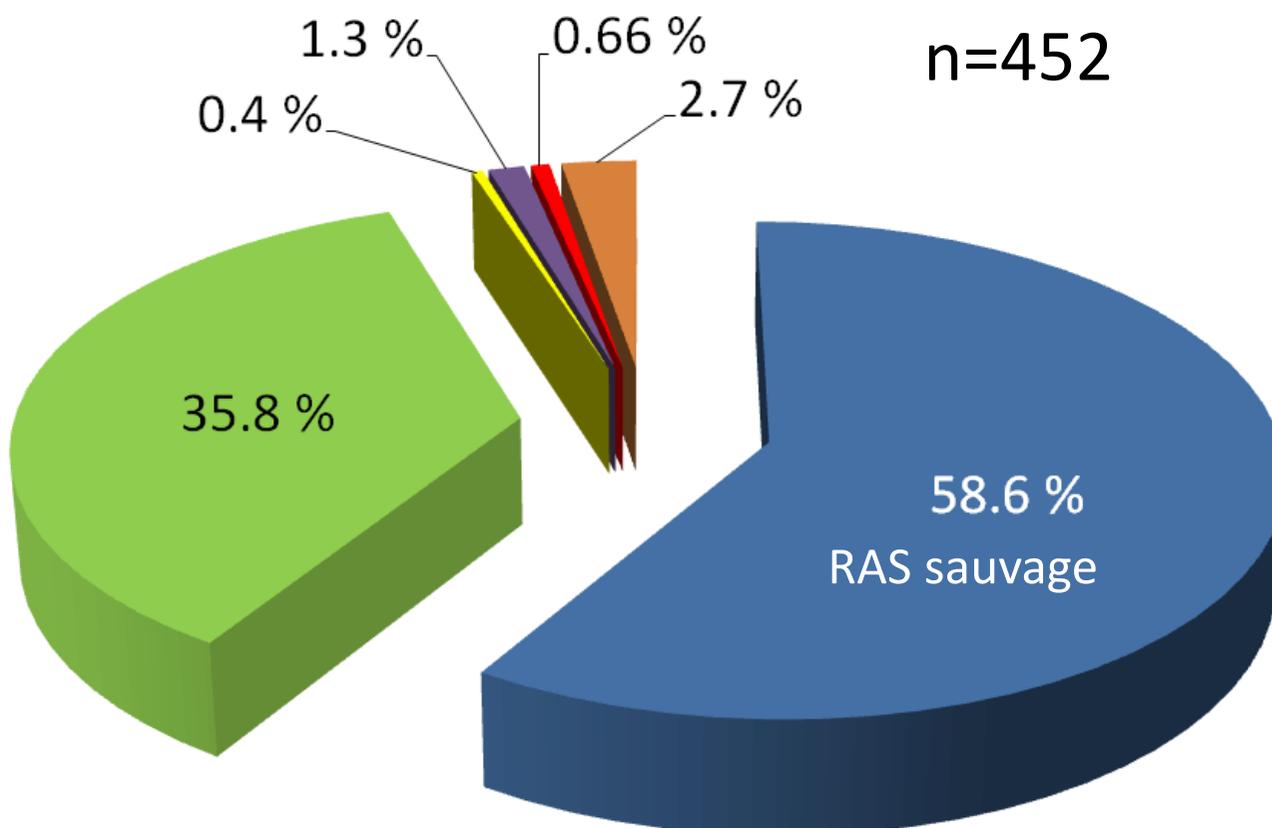
**Depuis 2022 :**

**Encorafenib (Braftovi®)** : est indiqué en association au **Cetuximab**, dans le traitement de patients adultes atteints de cancer colorectal (CCR) métastatique porteur d'une **mutation BRAF V600E**, ayant reçu un traitement systémique antérieur



(d'après Janku et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2010)

# Résultats mutations RAS



## KRAS

- Exon 2
- G12D (62)
  - G12V (33)
  - G12C (14)**
  - G12S (9)
  - G12A (8)
  - G12R (3)
  
  - G13D (30)
  - G13R (1)
  - G13V (1)

- Exon 3
- Q61H (1)
  - Q61R (1)

- Exon 4
- A146P (3)
  - A146T (2)
  - A146V (1)

## NRAS

- Exon 2
- G12D (2)
  - G12A (1)

- Exon 3
- Q61K (4)
  - Q61L (3)
  - Q61R (3)
  - Q61H (2)

- Exon 4
- Non muté

***Prise en charge de la prescription  
d'Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK) dans  
les carcinomes pulmonaires***

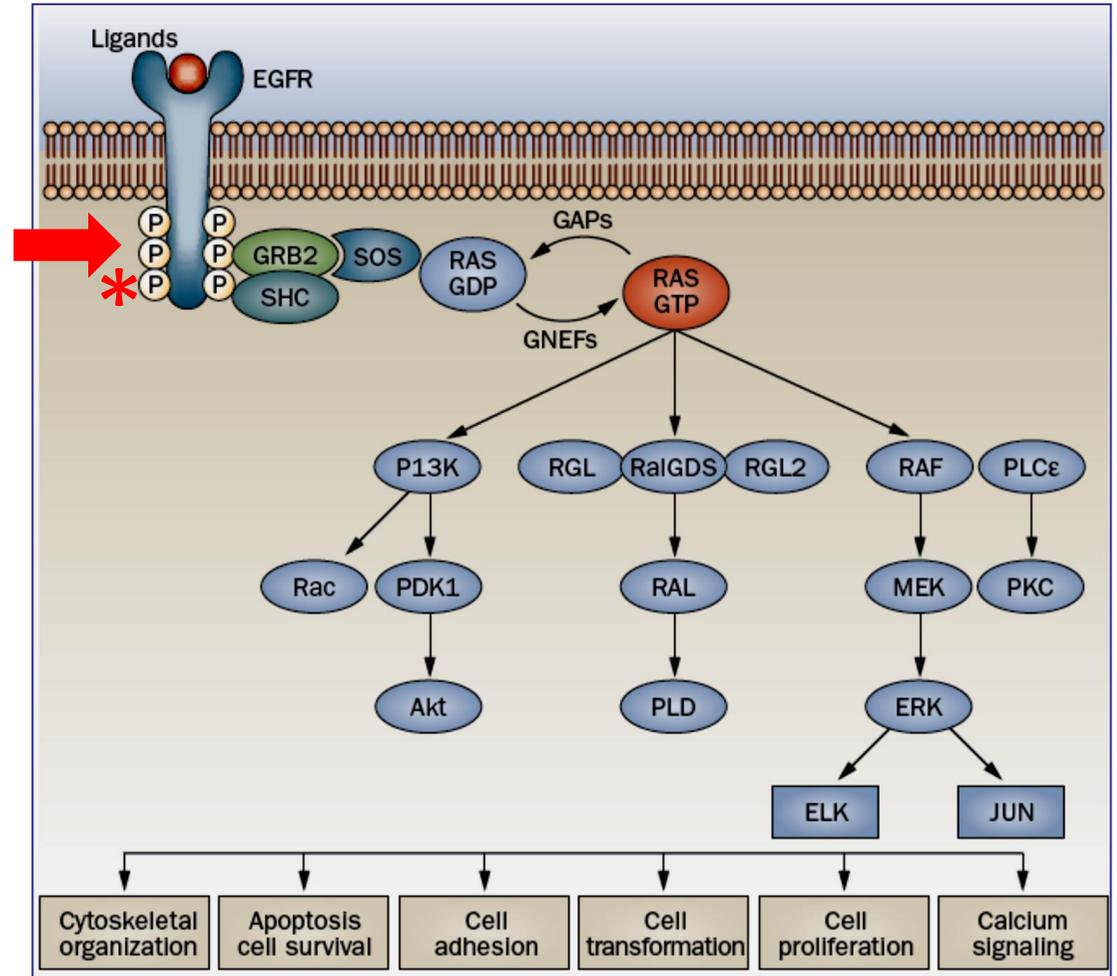
En 2015

## ITK prescrits dans les carcinomes pulmonaires

**Erlotinib (Tarceva®)** : en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

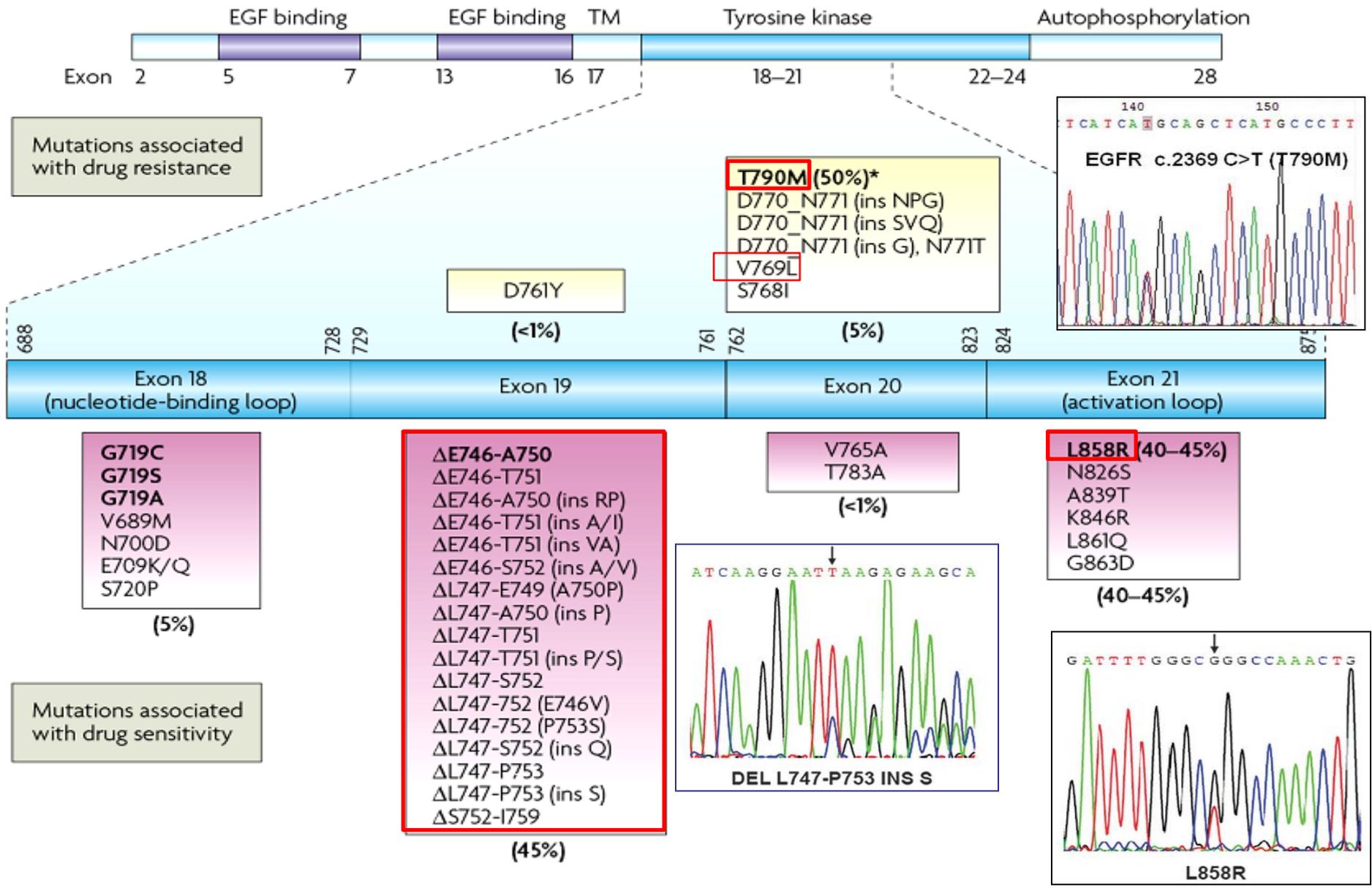
**Géfitinib (Iressa®)** : indiqué chez les adultes dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR.

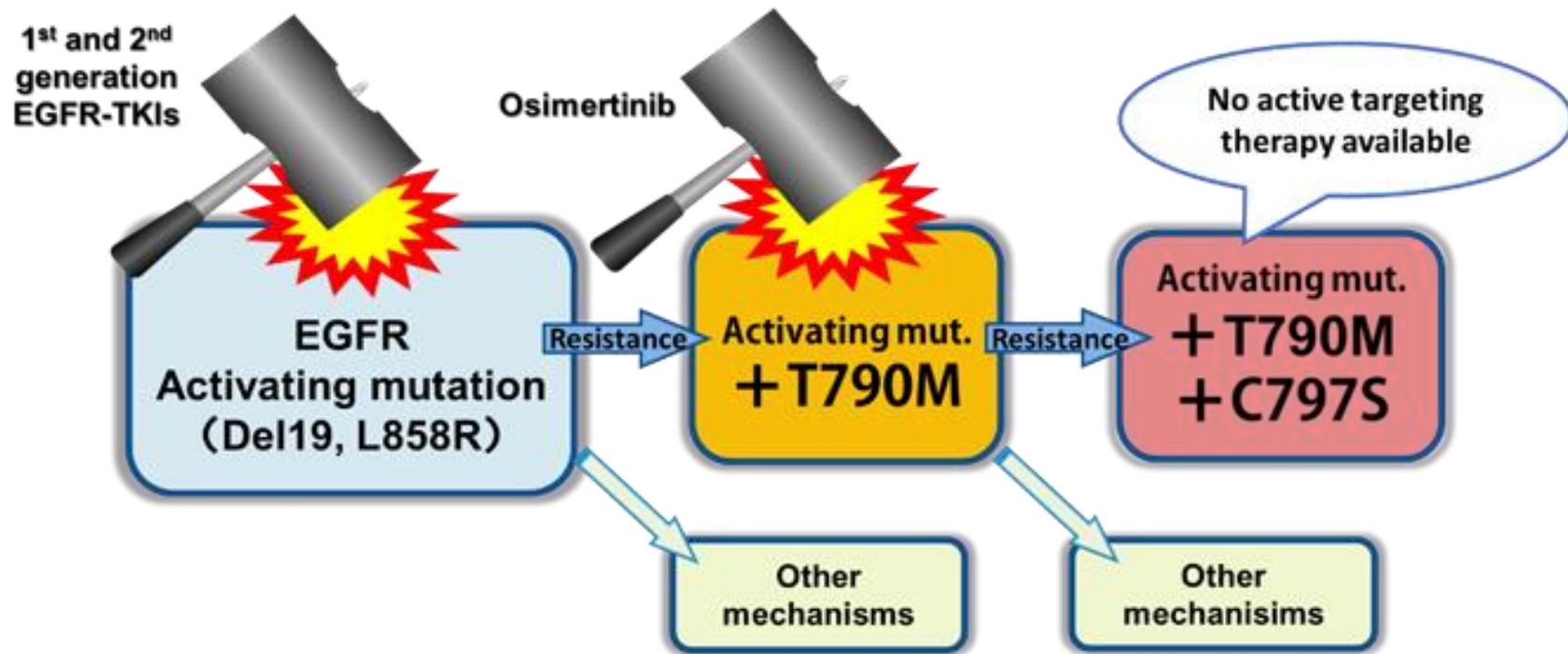
**Afatinib (Giotrif®)** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI anti atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une mutation activatrice de l'EGFR (+HER2 !).



Normanno et al, Nat Rev Clin Oncol, 2009

# Mutations activatrices/résistances de EGFR





# Les molécules et leurs cibles (2023)

**Erlotinib (Tarceva®), Géfitinib (Iressa®)** : en première ligne de traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer bronchique non à petites cellules chez les patients présentant des mutations activatrices de l'EGFR.

**Afatinib (Giotrif®)** : en monothérapie dans le traitement des patients adultes naïfs de TKI atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique qui présente une mutation activatrice de l'EGFR (+HER2 !).

**Osimertinib (Tagrisso®)** :

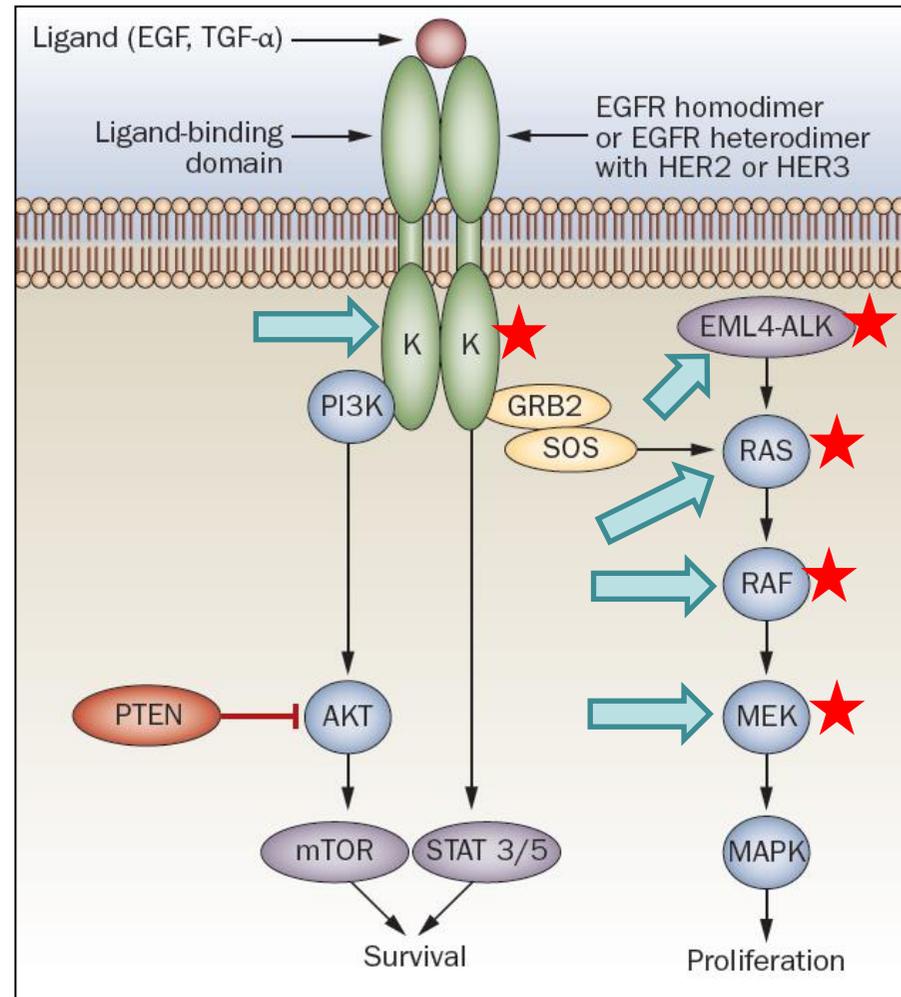
traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutation EGFR T790M.

**Crizotinib (Xalkori®)** : traitement du cancer du poumon non à petites cellules de type adénocarcinome avancé (localement ou métastatique) chez des patients pré-traités présentant un réarrangement du gène ALK (ALK positif), (ATU ROS1)

**Alectinib (Alecensa®)** : traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé ALK-positif (réarrangement du gène anaplasique lymphoma kinase), en première ligne ou chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib.

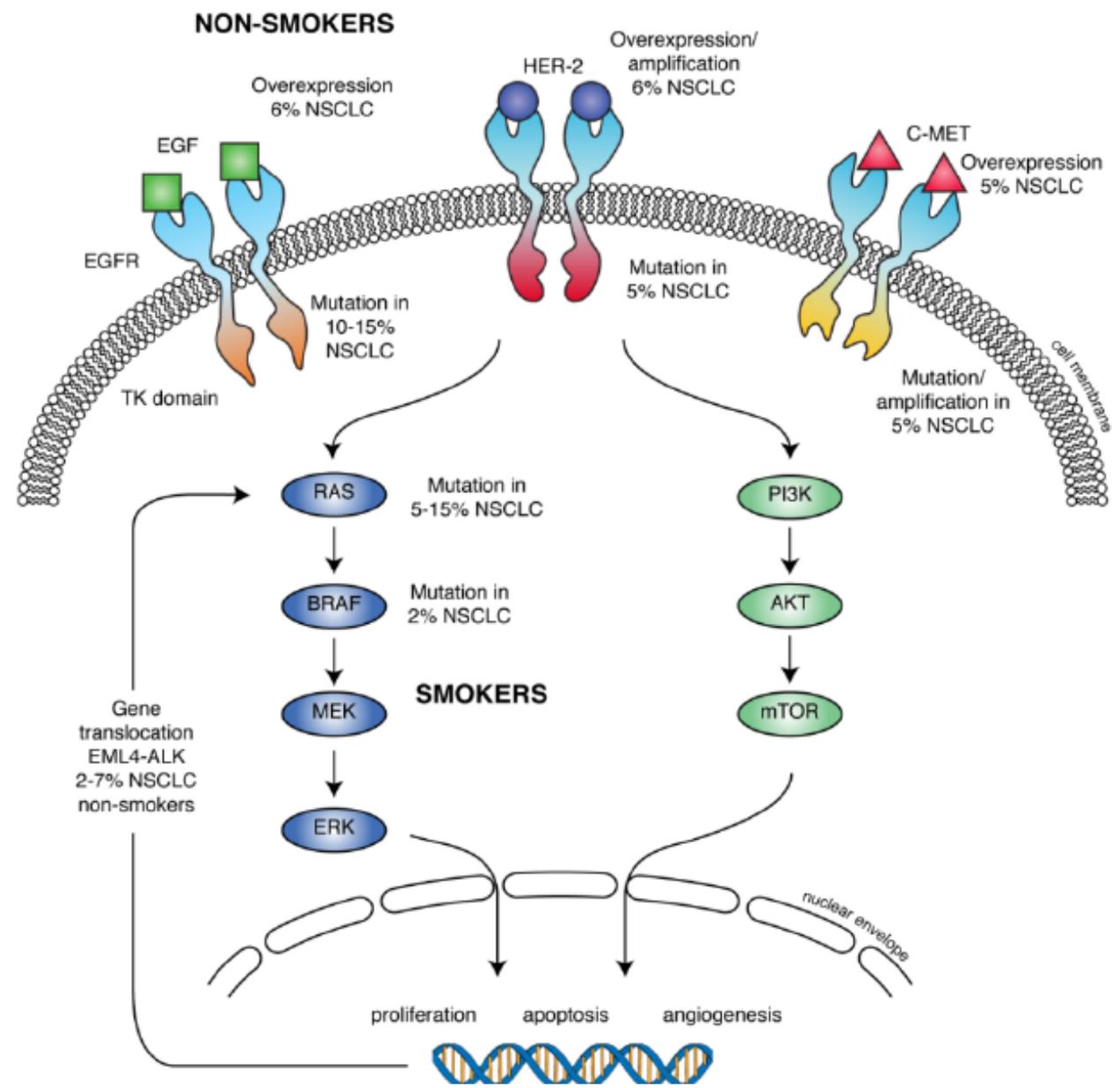
**Dabrafénib (Tafinlar®) / Tramétinib (Mekinist®)** : chez les patients porteurs d'une mutation BRAF V600E, en 2ème ligne de traitement et plus après échec de la chimiothérapie et/ou immunothérapie

**Sotorasib** : indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) KRAS p.G12C muté métastatique, prétraités.

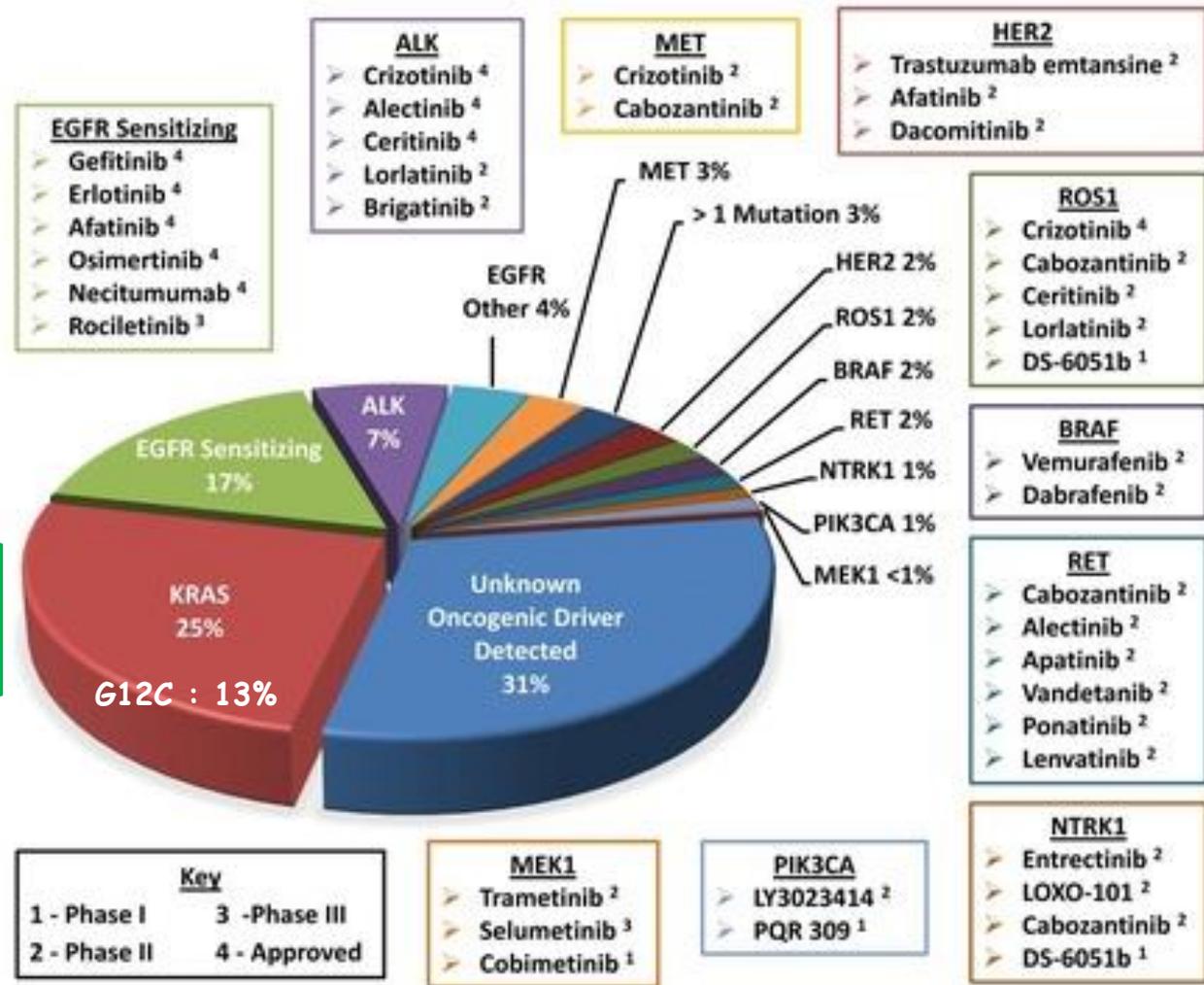


(d'après Janku et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2010)

# Mutations dans les cancers du poumon



**Kras G12C**  
 ➤ Sotorasib.



***Recherche d'anomalies moléculaires dans  
les mélanomes***

# Anomalies moléculaires dans les mélanomes

- *40% des patients atteints de mélanome ont des cellules tumorales porteuses de la mutation BRAF V600E.*
- *des mutations de KIT sont présentes avec des fréquences variables selon le sous-type tumoral :*
  - *36 à 39 % respectivement pour les types acral et mucosal*
  - *28 % pour les mélanomes dus à une exposition solaire chronique*
  - *0 % chez ceux sans exposition solaire*
  - *anti c-KIT (imatinib, nilotinib, sunitinib, dasatinib) en phase II/III*
- *mutations dans les exons 2 et 3 de NRAS (25%) : Protocoles de phase I/II*

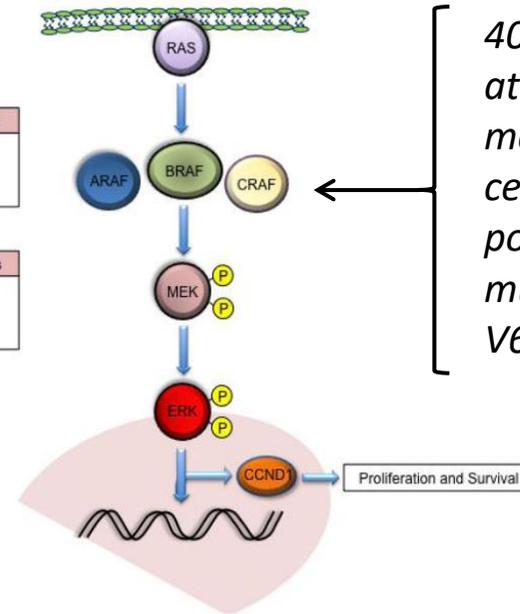
# Thérapies ciblées et mélanomes

## Molécules ayant l'AMM :

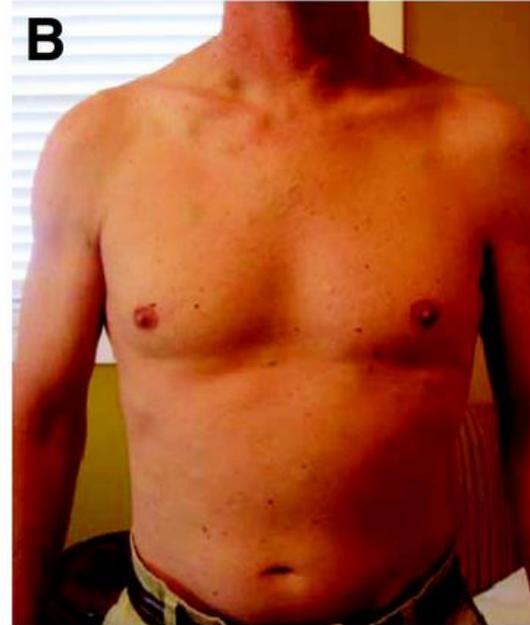
- vemurafenib (Zelboraf®)
- dabrafenib (Tafinlar®)
- encorafenib (Braftovi®)
  
- trametinib (Mekinist®)
- cobimetinib (Cotellic®)
- binimetinib (Mektovi®)

RAF inhibitors  
vemurafenib  
dabrafenib  
AZ628  
SB590885

MEK inhibitors  
trametinib  
AZD6244  
PD0325901  
CI-1040



Before



15 weeks

# *En pratique*

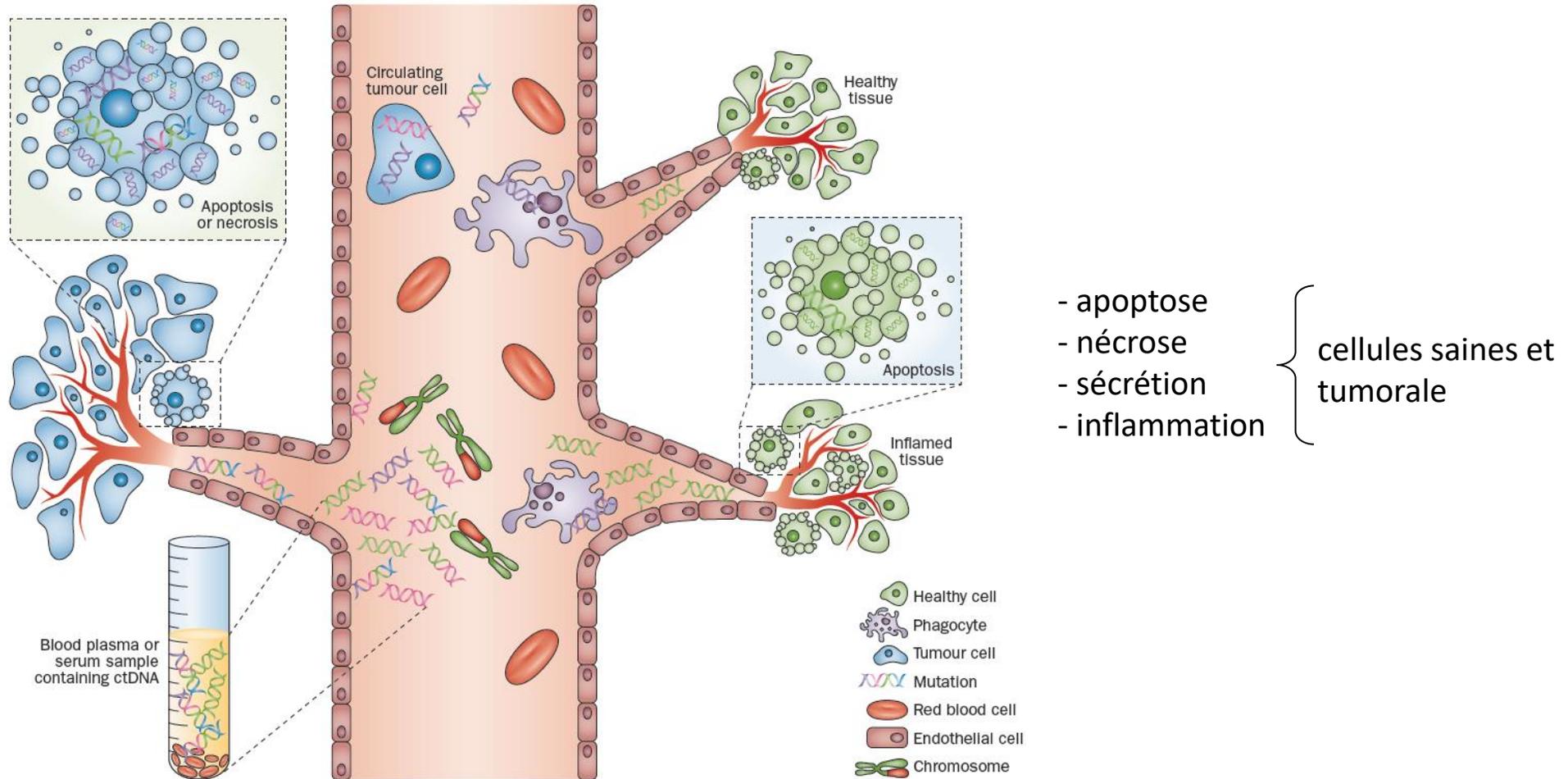
- **NGS (next generation sequencing)**
  - séquençage exhaustif des tumeurs...
  - l'analyse moléculaire massive en parallèle
- **ADN tumoral circulant (biopsie liquide)**
  - répétabilité, simplicité
  - recherche de mutations
  - intérêt pronostique ?
  - dépistage ?

# *En perspective*

- **Cellules tumorales circulantes**
  - répétabilité
  - approche moléculaire ?
  - intérêt pronostique ?
  - dépistage ?

# ADN libre circulant : origine

- La présence d'acides nucléiques dans le plasma est connue depuis 1948.
- La libération spontanée d'ADN par des lymphocytes humains a été observée *in vitro* depuis 1975.



(Crowley et al. Nat Rev Clin Oncol. 2013)

# Stratégie thérapeutique

## Basée sur les facteurs pronostiques

- stade tumoral
- marqueurs de réponse thérapeutique
- état du patient (age, condition physique...)

## Thérapeutiques à visée curative :

- chirurgie en première intention (si possible)
- traitement *néo-adjuvant* (administré **avant** la chirurgie)
- traitement *adjuvant* (administré **après** la chirurgie)

(*néo-adjuvant et adjuvant* : chimiothérapie, thérapie ciblée, radiothérapie)

## Thérapeutiques à visées palliatives (non curative) :

- administrées dans le cadre d'une maladie métastatique, non curable.

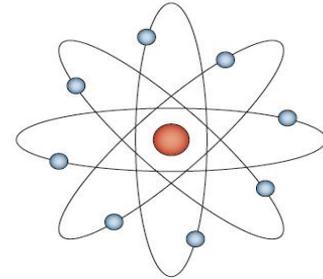
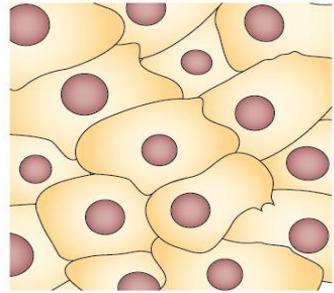
**Plusieurs lignes thérapeutiques seront amenées à se succéder au cours du traitement si l'évolution de la maladie le nécessite.**

# Pour conclure ...

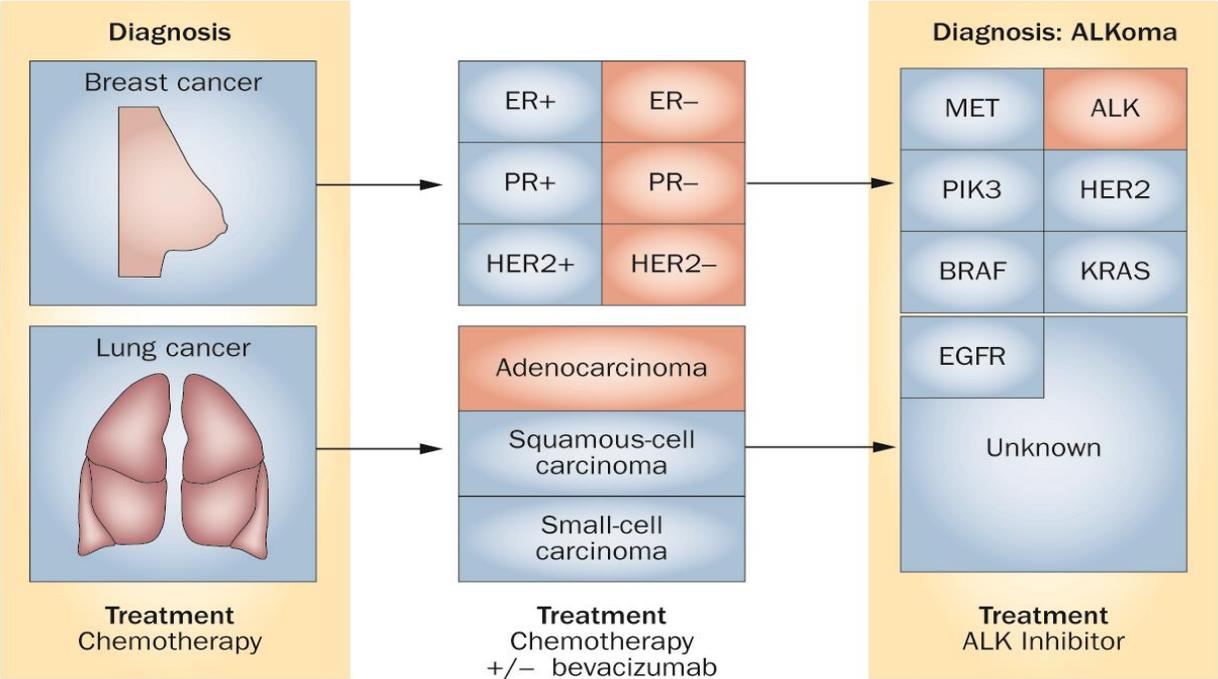
1980s Anatomical classification → 1990s-2000s Histological classification → 2010s Molecular classification



**Old model**  
Origin of tumour dictates therapy



**New model**  
Molecular signature dictates therapy



(Munoz et al, Nat. Rev. Clin. Oncol. 2012)