

JUN 2010

# Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées

COLLECTION  
Rapports & synthèses

ACTIVITÉ DES PLATEFORMES  
DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE  
POUR ASSURER UN ACCÈS  
OPTIMAL AUX THÉRAPIES CIBLÉES

ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES ET  
MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT  
CLINIQUE

ANTICIPER L'ARRIVÉE DES  
NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES

L'Institut National du Cancer est l'agence nationale sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre le cancer en France.

Ce document est téléchargeable sur le site :

[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

CE DOCUMENT S'INSCRIT DANS LA MISE EN ŒUVRE  
DU PLAN CANCER 2009-2013.

## Mesure 21

### **Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations.**

**action 21.2** Développer les plateformes de génétique moléculaire des cancers et l'accès aux tests moléculaires.

Ce document doit être cité comme suit : © *Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées.* Collection Rapports & synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, juin 2010.

Il peut être reproduit ou diffusé librement pour un usage personnel et non destiné à des fins commerciales ou pour de courtes citations. Pour tout autre usage, il convient de demander l'autorisation auprès de l'INCa en remplissant le formulaire de demande de reproduction disponible sur le site Internet [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) ou auprès du département communication institutionnelle de l'INCa à l'adresse suivante : [publication@institutcancer.fr](mailto:publication@institutcancer.fr).

# TABLE DES MATIÈRES

---

I. CONTEXTE .....	4
II. ACTIVITÉ DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLECULAIRE POUR ASSURER UN ACCÈS OPTIMAL AUX THÉRAPIES CIBLÉES .....	6
II.1. Les tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée .....	6
II.2. Une dynamique d'accès aux tests moléculaires dans les plateformes .....	7
II.3. La mise en place d'un programme d'assurance qualité .....	8
III. ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES ET MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE .....	9
III.1. Le cancer du poumon .....	9
III.2. Le cancer colorectal .....	11
III.3. Le mélanome .....	12
IV. ANTICIPER L'ARRIVÉE DE NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES .....	13

Ce programme s'inscrit dans la mise en œuvre de la mesure 21 du Plan cancer 2009-2013 :



Mesure 21 : Garantir un égal accès aux traitements et aux innovations.

▶ **Action 21.2** : Développer les plateformes de génétique moléculaire des cancers et l'accès aux tests moléculaires.

## I. CONTEXTE

La mise en évidence d'altérations moléculaires dans les cellules cancéreuses a permis, en décrivant mieux la maladie, d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, puis de développer des thérapies ciblées contre celles-ci. L'exemple princeps est l'imatinib, utilisé pour le traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique ou de leucémie aiguë lymphoblastique et dont les cellules tumorales sont porteuses d'une translocation de BCR-ABL. Par ailleurs, la mise en évidence d'autres altérations moléculaires permet d'expliquer la résistance de certains patients à des thérapies ciblées, malgré la présence de la cible dans leur tumeur. La mutation de *KRAS* permettant de prédire la non réponse à Erbitux® et à Vectibix® dans le cancer colorectal en est un exemple. La caractérisation moléculaire de la tumeur devient ainsi un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique, qui ne repose plus seulement sur le type et le stade de la maladie. Elle permet un accès optimal aux thérapies ciblées : pour prescrire un traitement aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier, pour ne pas prescrire un traitement inutile, toxique et coûteux.

Les altérations moléculaires spécifiques mises en évidence dans les cellules tumorales peuvent permettre également d'orienter ou de préciser le diagnostic de la maladie ou encore de fournir des éléments pronostiques, orientant la prise en charge des patients.

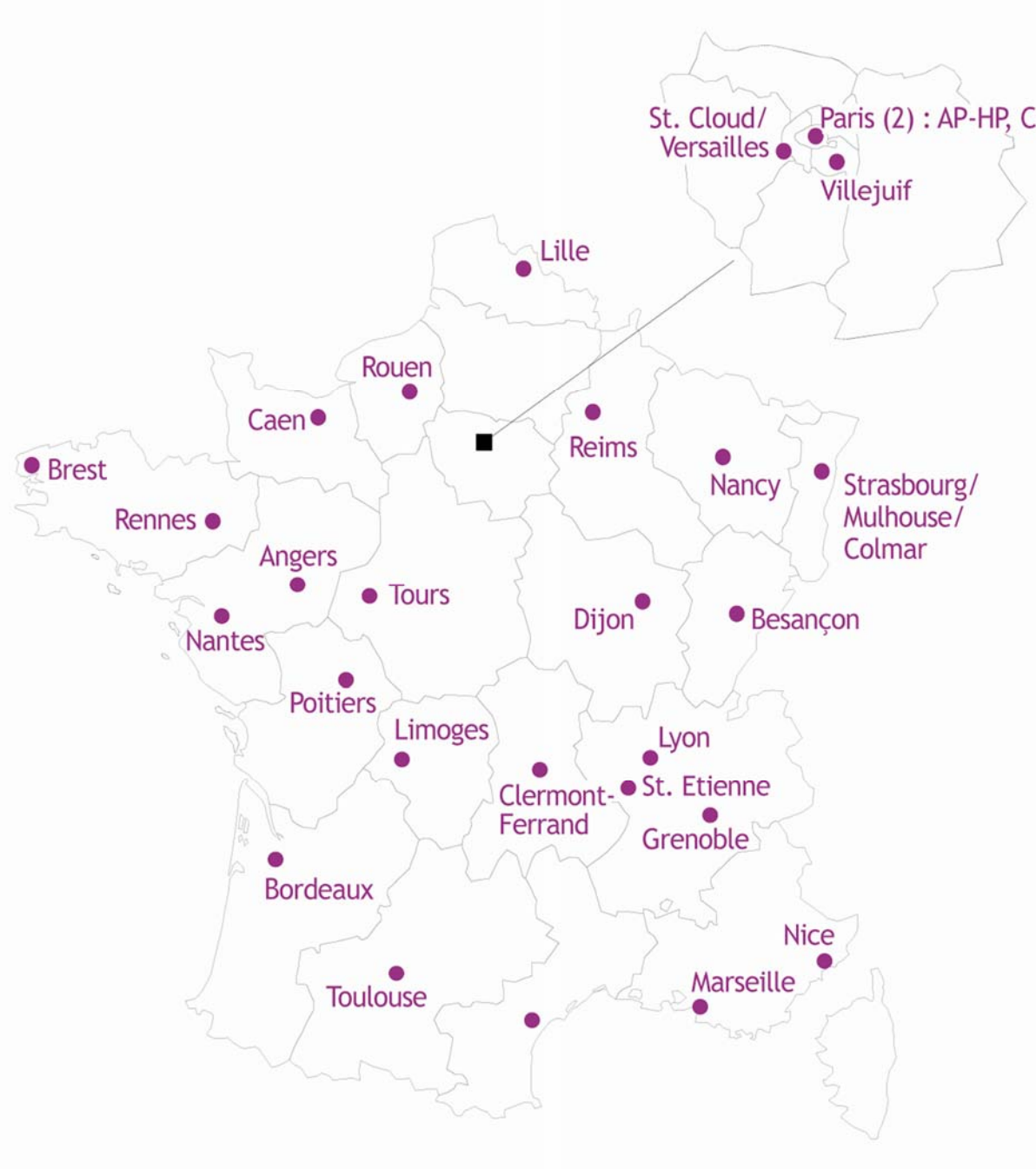
Dans ce contexte, l'INCa a mis en place un programme spécifique dès 2006 afin de soutenir la structuration de la génétique moléculaire. Deux appels à projets nationaux ont été réalisés en 2006 et 2007 pour soutenir le développement de plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Ces appels à projets s'inscrivaient dans une démarche d'inventaire et de reconnaissance de la discipline et visaient à structurer ce dispositif en cancérologie. Les plateformes retenues à l'issue de ces deux appels à projets ont reçu 4,7 M€ pour des crédits d'équipement. Dans une deuxième phase et pour permettre un meilleur fonctionnement, des crédits assurance maladie ont été attribués en 2007 et en 2008 pour un montant de 4,0 M€, afin de permettre le recrutement de personnel non médical.

Les plateformes regroupent plusieurs laboratoires, pouvant appartenir à des établissements différents, permettant d'offrir aux patients l'ensemble des techniques indispensables de génétique moléculaire pour toutes les pathologies concernées.

Elles ont pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de la région, quelque soit l'établissement où ils sont pris en charge, CHU, CLCC, CH ou établissement privé. Il s'agit donc d'organiser un maillage territorial suffisant pour que les prélèvements tumoraux parvenant dans les laboratoires habituels d'anatomopathologie ou d'hématocytologie puissent être pris en charge rapidement dans une plateforme avec laquelle il existe des liens organisés.

Les 28 plateformes (figure 1) ainsi soutenues transmettent un rapport d'activité annuel à l'INCa permettant de réaliser une synthèse nationale et de suivre le dispositif ainsi mis en place. Les bilans de l'activité 2007 et 2008 sont en ligne sur le site de l'INCa ([www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)). Les données 2009 vont être publiées prochainement.

Figure 1 : Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers



## II. ACTIVITÉ DES PLATEFORMES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE POUR ASSURER UN ACCÈS OPTIMAL AUX THÉRAPIES CIBLÉES

L'activité des plateformes peut être regroupée en fonction de l'utilisation des marqueurs dans la prise en charge des patients :

- les marqueurs prédictifs déterminant l'accès à une thérapie ciblée ;
- les marqueurs orientant le processus diagnostique ;
- les marqueurs participant au diagnostic, en complémentarité de paramètres cliniques, morphologiques, biologiques ;
- les marqueurs pronostiques orientant la stratégie de traitement du patient ;
- les marqueurs permettant le suivi de la maladie résiduelle.

La suite du document s'intéressera aux tests prédictifs pour l'accès aux thérapies ciblées.

### II.1. Les tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée

Depuis 2001, plusieurs thérapies ciblées ont reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) restreinte à un groupe de patients présentant des altérations moléculaires spécifiques (tableau 1).

Tableau 1 : Tests effectués par les plateformes de génétique moléculaire en 2009 pour la prescription de thérapies ciblées

Biomarqueur	Pathologie	Molécule prescrite	Date de l'AMM
Translocation de BCR-ABL : 1- Détection de BCR-ABL 2- Quantification de BCR-ABL 3- Mutation d'ABL	Leucémie myéloïde chronique  Leucémie aiguë lymphoblastique	Imatinib (Glivec®)  1- Prescription de l'imatinib (Glivec®) 2- Suivi de la maladie résiduelle  3- Résistance à l'imatinib et prescription d'un traitement de seconde ligne : dasatinib ou nilotinib	Imatinib : novembre 2001 Dasatinib : novembre 2006 Nilotinib : novembre 2007
Mutations de cKIT et de PDGFRA	GIST	Imatinib (Glivec®)	Mai 2002
Amplification de HER2	Cancer du sein	Trastuzumab (Herceptin®) Lapatinib (Tyverb®)	Trastuzumab : août 2000 Lapatinib : juin 2008
Amplification de HER2	Cancer de l'estomac	Trastuzumab (Herceptin®)	Décembre 2009
Mutation de KRAS	Cancer colorectal	Panitumumab (Vectibix®) Cetuximab (Erbix®)	Panitumumab : décembre 2007 Cetuximab : juillet 2008
Mutation d'EGFR	Adénocarcinome du poumon	Gefitinib (Iressa®)	Juin 2009

Alors que le développement des anticorps monoclonaux anti-récepteurs à l'EGF (EGFR) a constitué une avancée importante dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal métastatique, plusieurs études ont montré que seuls les patients dont la tumeur ne présentait pas de mutation du gène *KRAS* étaient susceptibles de bénéficier de ce traitement. Dans ce contexte, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a autorisé l'utilisation du cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) et du panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>) uniquement pour les patients dont la tumeur porte la forme non mutée du gène *KRAS*, rendant ainsi la recherche de mutations de ce gène indispensable avant toute prescription de ces deux traitements antitumoraux.

Afin d'aider à une première phase de mise en œuvre des analyses *KRAS* par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire, l'INCa a débloqué un budget exceptionnel de 2,5 millions d'euros en fin d'année 2008. En contrepartie, les plateformes se sont engagées à réaliser gratuitement le test pour l'ensemble des patients de leur région et à dédommager les cabinets d'anatomopathologie qui adressent les prélèvements.

Pour le cancer du poumon, les patients avec une mutation activatrice du gène de l'EGFR (facteur de croissance épidermique) sont les plus susceptibles de bénéficier du traitement par deux inhibiteurs de l'EGFR, le gefitinib et l'erlotinib<sup>1</sup>. En avril 2009, l'EMA a donné une autorisation de mise sur le marché pour le gefitinib réservée aux patients atteints d'une forme avancée ou métastatique et dont la tumeur porte une mutation activatrice de l'EGFR. L'INCa a alloué un budget exceptionnel de 1,7 million d'euros en 2009 afin qu'elles effectuent ce test gratuitement et dédommagent les pathologistes qui transmettent les prélèvements.

## II.2. Une dynamique d'accès aux tests moléculaires dans les plateformes

À ce jour, des thérapies ciblées prescrites en fonction du résultat d'un biomarqueur sont disponibles pour des pathologies fréquentes comme le cancer du sein, le cancer colorectal ou encore le cancer du poumon (tableau 2). Ces tests moléculaires doivent donc être réalisés chez un grand nombre de patients. Il est à noter que la réalisation du test préalablement au traitement permet de traiter uniquement les malades sensibles au médicament et évite un traitement inutile et coûteux aux autres malades<sup>2</sup>.

Tableau 2

Pathologie	Biomarqueur	Nb de tests 2007	Nb de tests 2008
LMC/LAL	Quantification BCR-ABL	19 717 (6 700 patients)	20 751 (7 410 patients)
GIST	Mutations cKIT	701	830
Cancer du sein	Amplification HER2		5 420
Cancer colorectal	Mutations <i>KRAS</i>	1 100*	10 000 <sup>#</sup>
Cancer du poumon	Mutations EGFR		1 200*

\* Avant l'AMM

<sup>#</sup> AMM mi 2008

<sup>1</sup> Document INCa : « Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées ».

<sup>2</sup> La réalisation de ces tests dans le cancer du colon a démontré un ratio coût efficacité élevé. Blank PR *et al.*, J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e16549).

Ainsi, environ 15 % des cancers du sein s'accompagnent d'une surexpression de HER2. Le trastuzumab est un anticorps qui cible le récepteur HER2. Cette molécule, développée dans le traitement du cancer du sein métastatique, est aussi efficace dans le traitement adjuvant du cancer du sein. La recherche de l'amplification de ce gène doit donc être effectuée d'emblée chez toutes les patientes à qui un diagnostic de cancer du sein vient d'être posé. Elle est mise en évidence par immunohistochimie (IHC) en première intention. En cas de tumeur présentant un score 2+ en IHC, une recherche complémentaire de l'amplification du gène par des techniques d'hybridation *in situ* est nécessaire : plus de 5 400 recherches d'amplification de HER2 ont été effectuées en 2008<sup>3</sup>. Le trastuzumab a été récemment enregistré dans les cancers métastatiques de l'estomac et la recherche d'HER2 va être réalisée dans cette pathologie par les mêmes techniques. L'estimation du nombre de typages dans les cancers de l'estomac est d'environ 800 par an.

Sur la base des rapports trimestriels transmis à l'INCa par les plateformes dans le cadre du financement spécifique de l'INCa en 2009 pour le test KRAS, *18 000 tests KRAS ont été effectués en 2009*. Si on se réfère aux 1 100 tests effectués en 2007, l'activité a été multipliée par 16 en seulement deux ans. Les plateformes sont donc capables d'effectuer une montée en charge très forte de leur activité. 60 % des prescriptions provenaient d'établissements extérieurs à la plateforme (CH et établissements privés), ce qui montre que les plateformes effectuent effectivement ces tests pour l'ensemble des patients du territoire.

De même, *3 000 tests EGFR ont déjà été réalisés au cours du premier trimestre 2010* par les plateformes de génétique moléculaire (pour 55 % de prescriptions extérieures aux établissements de la plateforme). On estime qu'environ 10 000 patients sont atteints d'un adénocarcinome du poumon chaque année. Les objectifs devraient donc être atteints à la fin de l'année 2010<sup>4</sup>.

Des financements spécifiques sont prévus dans le cadre du Plan cancer 2009-2013, pour prendre le relais des financements conjoncturels INCa.

### II.3. La mise en place d'un programme d'assurance qualité

En apportant une information décisive dans le choix du traitement des patients, les tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée ont un impact thérapeutique majeur. Il est donc indispensable de s'assurer de leur qualité afin d'éviter au maximum tout faux positif ou faux négatif qui pourrait limiter les chances du patient ou l'exposer à des effets secondaires inutiles.

À cet effet, l'INCa met en place en 2010 un programme d'assurance qualité selon deux axes :

- la rédaction d'un document sur les bonnes pratiques pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides. Celui-ci s'attachera à décrire les bonnes pratiques en ce qui concerne le prélèvement (type de prélèvement/fixation du prélèvement/matériel utilisé/données nécessaires/établissement du pourcentage de cellules tumorales), les mutations à rechercher dans le cadre des AMM concernées, la validation de la méthode et les résultats (délais de rendu des résultats/éléments devant figurer dans le compte rendu/ résultats non interprétables). Sa rédaction est en cours de finalisation et sa publication est prévue avant la fin de l'année 2010 ;
- la mise en place d'un programme de contrôle qualité. Celui concernera les 28 plateformes pour la phase analytique de l'analyse. Des programmes de contrôles qualité de la phase préanalytique seront aussi mis en place pour les pathologistes.

---

<sup>3</sup> Le test HIS HER2 pour le cancer du sein a été inscrit en 2009 à la nomenclature des actes médicaux et est remboursé.

<sup>4</sup> Dans ce premier groupe de malades le délai médian de réalisation du test a été de 10 jours (extrêmes 3-30), un délai compatible avec la décision de prescription qui peut en découler.

### III. ALTÉRATIONS MOLÉCULAIRES ET MOLÉCULES EN DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

Au-delà des thérapies ciblées ayant déjà reçu une autorisation de mise sur le marché pour un groupe spécifique de patients, plusieurs thérapies ciblant d'autres altérations moléculaires sont en cours de développement clinique pour une même localisation tumorale. Pour chaque type de cancer, cela définit ainsi un catalogue de biomarqueurs émergents dont la détermination sera très prochainement indispensable à la prise en charge des patients.

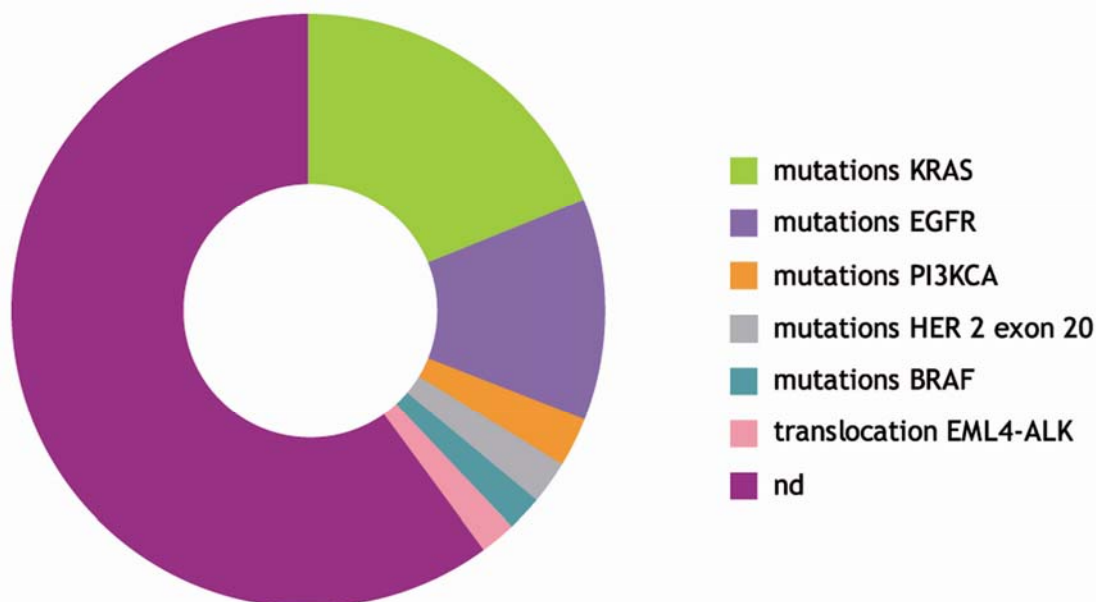
#### III.1. Le cancer du poumon

On estime que les mutations activatrices de l'EGFR sont présentes chez environ 12 % des patients d'origine européenne atteints d'un adénocarcinome du poumon. Il a été de plus montré que certaines mutations conféraient au contraire une résistance à l'erlotinib ou au gefitinib<sup>5</sup>.

Au-delà des mutations de l'EGFR, les données de la littérature ont identifié plusieurs altérations moléculaires dans le cancer du poumon non à petites cellules (figure 2). Certaines d'entre elles sont relativement fréquentes, comme les mutations du gène KRAS (environ 20 % des patients) ou les mutations du gène EGFR (environ 12 % des patients d'origine européenne avec un adénocarcinome). D'autres sont plus rares, comme la translocation d'EML4-ALK ou les mutations de HER2 qui concernent moins de 5 % des patients<sup>6</sup>. Au final, une altération moléculaire peut être identifiée chez environ 40 % des patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules.

Figure 2

CLASSIFICATION MOLÉCULAIRE DES CANCERS DU POUMON NON À PETITES CELLULES



<sup>5</sup> Document INCa : « Mutations de l'EGFR dans le cancer du poumon : mise en évidence d'une cible moléculaire permettant un accès spécifique aux thérapies ciblées ».

<sup>6</sup> COSMIC database et Solal *et al.* Nature. 2007 Aug 2; 448(7153):561-6.

Plusieurs molécules ciblant ces altérations moléculaires sont d'ores et déjà en phase clinique, certaines d'entre elles étant déjà en phase III (tableau 3).

Tableau 3

CANCER DU POUMON				
Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutations - activatrices de l'EGFR	Cible moléculaire	Gefitinib Erlotinib	Inhibiteurs réversibles de l'EGFR	AMM
		BIBW 2992	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase II : NCT00525148 Phase III : NCT00949650
		PF00299804/ PF299	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase III : NCT01000025 Phase II : NCT00548093
- de résistance primaire de l'EGFR	Cible moléculaire + [Résistance TKI-EGFR]	BIBW 2992	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase II : NCT00525148 Phase III : NCT00949650
		PF00299804/ PF299	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase III : NCT01000025 Phase II : NCT00548093
Mutations dans l'exon 20 de HER2	Cible moléculaire + [Résistance TKI-EGFR]	BIBW 2992	Inhibiteur irréversible de l'EGFR et de HER2	Phase II : NCT00730925
Translocations EML4-ALK <sup>7</sup>	Cible moléculaire + [Résistance TKI-EGFR]	PF-02341066	Double inhibiteur MET/ALK	Phase III : NCT00932893 Phase II : NCT00932451
Mutations KRAS	Prédictif de la réponse + [Résistance TKI-EGFR et TKI EGFR irréversibles]	AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00890825
	Prédictif de la réponse + [Résistance TKI-EGFR et TKI EGFR irréversibles]	GSK1120212	Inhibiteur de MEK	Phase I : NCT00955773
	Prédictif de la réponse + [Résistance TKI-EGFR et TKI EGFR irréversibles]	Ridaforolimus (AP 23573, Deforolimus)	Inhibiteur de mTOR	Phase II : NCT00818675

Suite >>>

<sup>7</sup> Les résultats présentés à l'ASCO en 2010 montrent un taux de réponse de 57 % chez les 82 patients évalués, tous porteurs de la translocation et préalablement traités par chimiothérapie. Bang Y *et al.* J Clin Oncol 28:7s, 2010 (suppl; abstr 3).

>>> suite Tableau 3

Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutation de BRAF : V600E	Cible moléculaire	AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00888134
Mutations de PIK3CA	Cible moléculaire	NVP-BEZ235	Inhibiteur PI3K/mTOR	Phase I/II : NCT00620594 recherche du statut mutationnel pour les patients inclus

### III.2. Le cancer colorectal

Environ 40 % des patients atteints de cancer colorectal présentent une mutation du gène KRAS et environ 10 % présentent une mutation du gène BRAF. Ces mutations sont mutuellement exclusives. Alors que le panitumumab et le cetuximab montrent une efficacité uniquement chez les patients dont la tumeur porte la forme sauvage du gène KRAS, plusieurs molécules ciblant ces altérations moléculaires sont en phase clinique chez des patients dont la tumeur porte une mutation de BRAF ou de KRAS (tableau 4).

Tableau 4

CANCER COLORECTAL					
Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Laboratoire pharmaceutique	Essais cliniques en cours
Mutation de KRAS	Prédiction de la non réponse au traitement	Panitumumab Cetuximab	Anticorps anti-EGFR	Amgen Merck Serono	AMM
	Prédicatif de la réponse + [Résistance anti-EGFR]	XL281/ BMS-908662	Inhibiteur de RAF	Bristol-Myers Squibb	Phase I/II : NCT01086267
		MSC1936369B	Inhibiteur de MEK	EMD Serono	Phase I/II : NCT01085331
		AMG 479	Anti-IGF1-R	Amgen	Phase II : NCT00813605
		OSI-906	Inhibiteur d'IGF1-R	Osi Pharmaceuticals	Phase I/IB : NCT01016860
		AMG 655	Anti-Death Receptor-5	Amgen	Phase II : NCT00813605
Mutation de BRAF : V600E	Cible moléculaire	PLX4032/ RO5185426	Inhibiteur de BRAF	Plexxikon/ Roche	Phase I : NCT00405587
		AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	AstraZeneca	Phase II : NCT00888134
		XL281/ BMS-908662	Inhibiteur de RAF	Bristol-Myers Squibb	Phase I/II : NCT01086267

### III.3. Le mélanome

40 % des patients atteints de mélanome ont des cellules tumorales porteuses de la mutation BRAFV600E. De plus, des mutations de cKIT sont présentes chez des patients atteints de mélanome avec des fréquences variables selon le sous type tumoral (39 % pour le type mucosal, 36 % pour le type acral, 28 % pour les mélanomes dus à une exposition solaire chronique, mais 0 % chez ceux intervenant sans exposition solaire<sup>8</sup>).

Il n'existe pas à ce jour de thérapie ciblée disponible pour les patients atteints de mélanome. Cependant, plusieurs molécules sont en phase clinique chez les patients avec mutation de BRAF et l'une d'entre elles est en phase III. D'autre part, plusieurs inhibiteurs de cKIT (imatinib mesylate, nilotinib, sunitinib et dasatinib) ont déjà une AMM dans d'autres indications comme la leucémie myéloïde chronique ou les tumeurs stomales gastrointestinales. Des essais cliniques sont en cours pour une extension d'indications chez des patients atteints de mélanome et porteurs d'une mutation de cKIT.

Tableau 5

MÉLANOME				
Biomarqueur	Fonction du biomarqueur	Molécule	Activité de la molécule	Essais cliniques en cours
Mutation de BRAF : V600E	Cible moléculaire	PLX4032/ RO5185426	Inhibiteur de BRAF	Phase II : NCT00949702 Phase III : NCT01006980
		GSK2118436	Inhibiteur de BRAF	Phase I : NCT00880321
	Prédictif de la réponse	AZD6244/ ARRY-142886	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT00936221
		GSK1120212	Inhibiteur de MEK	Phase II : NCT01037127
Mutations de c-KIT	Cible moléculaire	Imatinib Mesylate	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT00470470
		Nilotinib	Inhibiteur de c-kit	Phase III : NCT01028222 Phase II : NCT01099514
		Sunitinib	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT00631618
Mutation L576P de c-KIT	Cible moléculaire + [résistance à l'imatinib, au nilotinib et au sunitinib]	Dasatinib	Inhibiteur de c-kit	Phase II : NCT00700882

<sup>8</sup> John A *et al.* JCO Sep 10 2006: 4340-4346.

## IV. ANTICIPER L'ARRIVÉE DE NOUVELLES THÉRAPIES CIBLÉES

De par le nombre de molécules en phase clinique ciblant des altérations spécifiques, le choix du traitement des patients sera orienté très bientôt par le résultat de la détermination d'un panel de biomarqueurs spécifique à chaque localisation tumorale. Certaines de ces molécules sont déjà en essai clinique de phase III et pourraient bénéficier d'une procédure d'enregistrement accélérée auprès des agences réglementaires américaine et européenne.

La recherche de ces altérations moléculaires par les plateformes de génétique moléculaire ne se fait pas sans difficultés liées à la validation de la technique utilisée mais aussi aux contraintes de la qualité du prélèvement et de la quantité de matériel disponible. Elle doit se faire dans des conditions d'assurance qualité optimisées, tout en assurant un délai de rendu des résultats compatible avec la prise en charge clinique. La détermination d'un panel de biomarqueurs, utilisant parfois des techniques différentes, va augmenter la difficulté de réalisation et va rendre plus critique la gestion des petits prélèvements (en particulier pour le cancer du poumon). Une phase de préparation est donc nécessaire.

Afin d'anticiper l'arrivée de ces nouvelles molécules et de les rendre disponibles le plus rapidement possible, l'INCa met en place un programme de détection prospective de ces biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, dans le cancer colorectal et dans le mélanome.

*Il s'agit, pour les 10 000 patients atteints d'un adénocarcinome du poumon chez lesquels la mutation de l'EGFR doit être cherchée chaque année, de rechercher aussi les mutations des gènes KRAS, BRAF, PI3KCA et HER2, ainsi que la translocation du gène EML4-ALK.*

*Dans le cancer colorectal, outre les mutations du gène KRAS, la mutation du gène BRAF et l'instabilité des microsatellites (MSI) seront aussi recherchées.* Le syndrome HNPCC (« Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer »), aussi nommé syndrome de Lynch, se caractérise par l'altération constitutionnelle d'un gène MMR (mismatch repair). Les tumeurs des personnes porteuses d'une mutation d'un gène MMR étant quasiment toujours de type MSI, la recherche de ce phénotype tumoral est une étape importante dans la sélection des individus candidats à une étude constitutionnelle des gènes MMR : on parle de « pré-criblage » somatique. En pratique, la recommandation est de rechercher ce phénotype pour tous les patients de moins de 60 ans (après cet âge, le phénotype MSI est le plus souvent lié à la sénescence).

*Dans le mélanome, plusieurs thérapies ciblées sont en cours d'essais cliniques de phase III chez les patients porteurs de mutations des gènes BRAF ou cKIT et pourraient être disponibles dans un avenir proche.*

Ce programme permettra aux plateformes d'être immédiatement opérationnelles le jour où des thérapies ciblées dirigées contre ces altérations seront disponibles pour les patients. Dans une première phase, les patients identifiés comme porteurs de ces altérations moléculaires pourront être orientés vers les essais cliniques de ces nouvelles thérapies ciblées. Ils pourront ainsi bénéficier d'un accès anticipé à ces molécules innovantes.

Les résultats présentés lors du récent congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) qui s'est tenu du 4 au 8 juin 2010 à Chicago, confirment la nécessité de ce programme, lancé dès 2006 par l'INCa et qui va maintenant s'étendre à de nouveaux bio-marqueurs.





Édité par l'Institut National du Cancer  
Tous droits réservés – SIREN : 185 512 777  
Conception/réalisation : INCa  
ISSN 1760-7728

Pour plus d'informations  
[www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

Réf. : BIOMPOUMONT10

Institut National du Cancer  
52, avenue André Morizet  
92513 Boulogne-Billancourt Cedex

Tél. : 01 41 10 50 00  
Fax : 01 41 10 50 20  
[diffusion@institutcancer.fr](mailto:diffusion@institutcancer.fr)