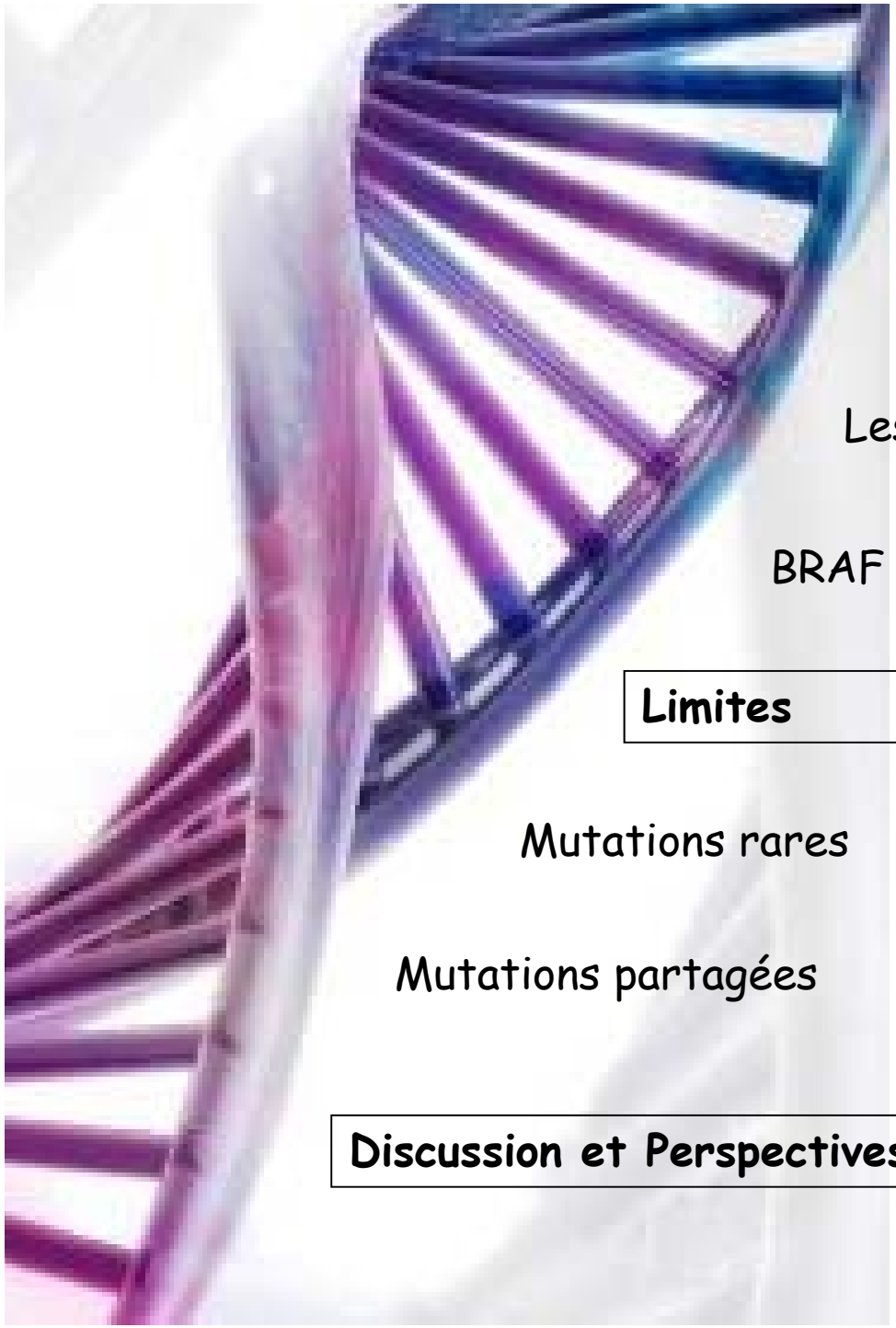
**30èmes Journées Pédagogiques et Scientifiques de l'AE2BM**
11 & 12 sept 2014 - Lyon

# Intérêts et limites de la médecine de précision en Oncologie

***Benoît BUSSER*** bbusser@chu-grenoble.fr



**Intérêt des Marqueurs compagnons en Oncologie**

Généralités

Les marqueurs compagnons en dermatologie

BRAF V600E en tant que cible thérapeutique

**Limites**

Mutations rares

Mutations partagées

**Discussion et Perspectives**

# Les thérapies ciblées en Oncologie

**Nouvelles thérapies, nouvelles pratiques**

Molécules ciblant UN évènement moléculaire
- Oncogénique
- Sous groupe de patients

*« Groupe de patients dont la maladie tumorale est classée, non plus uniquement selon des critères cliniques, radiologiques et anatomopathologiques traditionnels,*
mais aussi selon des critères biologiques ou moléculaires caractéristiques de la transformation tumorale »

La caractérisation moléculaire de la tumeur devient un critère déterminant dans le choix de la stratégie thérapeutique

Thérapies Ciblées

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

# Les tests de génétique moléculaire pour l'accès aux thérapies ciblées en France en 2010

Source : ecancer.fr

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

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

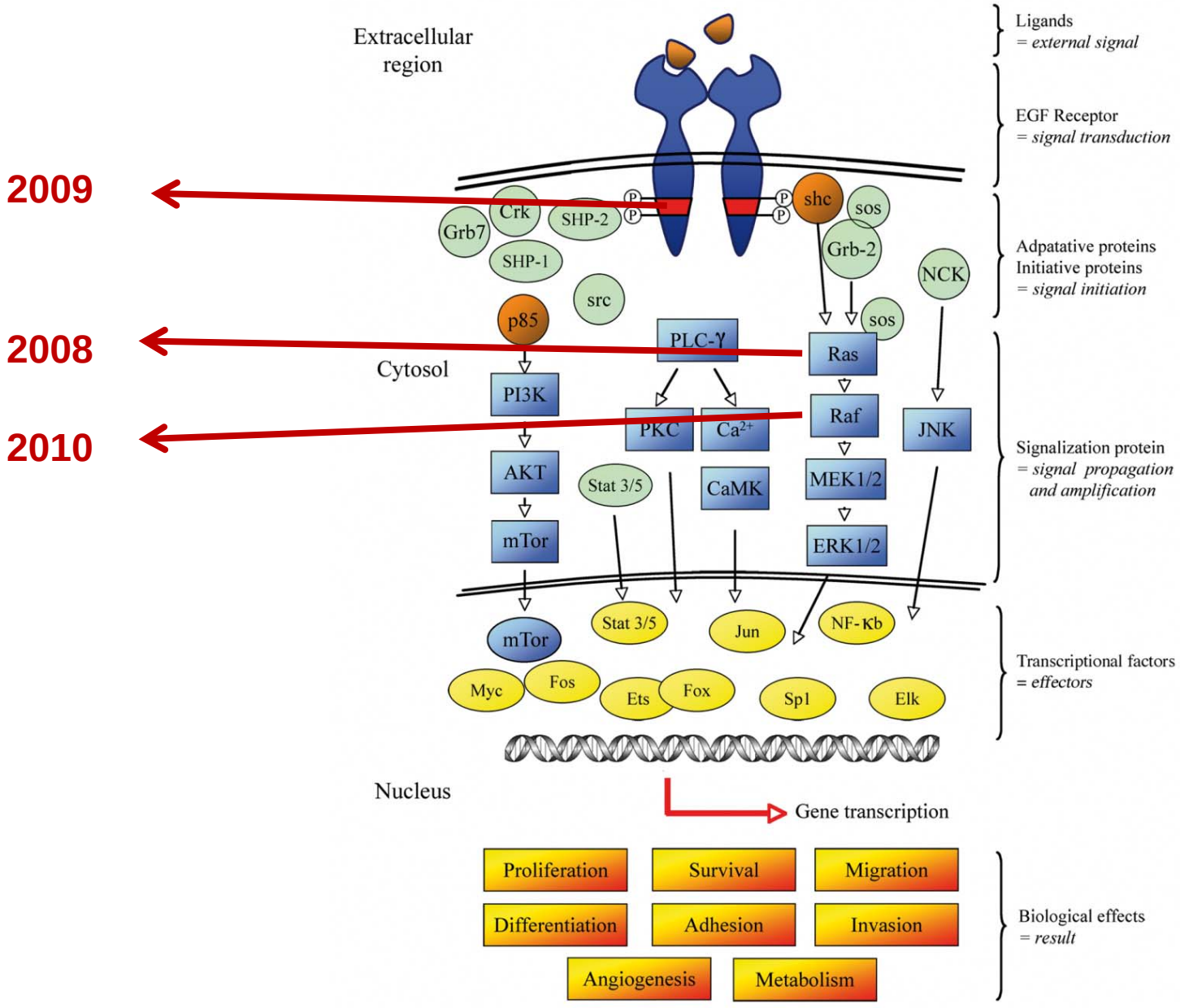
Action 21.2 : Développer les plateformes de génétique moléculaire des cancers et l'accès aux tests moléculaires.

# 28 PLATEFORMES HOSPITALIÈRES DE GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE DES CANCERS POUR EFFECTUER LES EXAMENS MOLÉCULAIRES INNOVANTS

RECHERCHE DE MUTATIONS
par séquençage de l'ADN tumoral

INSTITUT NATIONAL DU CANCER

# Recherche de mutations par les PGMC : La voie EGFR




Busser B., et al. BBA rev cancer 2011

# Biologie du mélanome : Altérations génétiques

| Type de gène | Gène | Fréquence (%) |
|---|---|---|
| Oncogènes | BRAF | 50–55% muté |
| | NRAS | 15–30% muté |
| | AKT3 | surexprimé |
| | KIT | ~ 25 % muté |
| Suppresseurs Tumeur | CDKN2A | 30–70% (dél, muté ou éteint) |
| | PTEN | 5-20% (dél, muté) |
| | APAF-1 | 40 % (éteint) |
| | p53 | 10 % (perdu, muté) |
| Autres | Cyclin D1 | 6-44% amplifié |
| | MITF | 10-16% amplifié |

Gray-Schopfer, V. et al. NATURE|Vol 445|22 February 2007|**doi:10.1038/nature05661**

# Biologie du mélanome : molécules ciblées

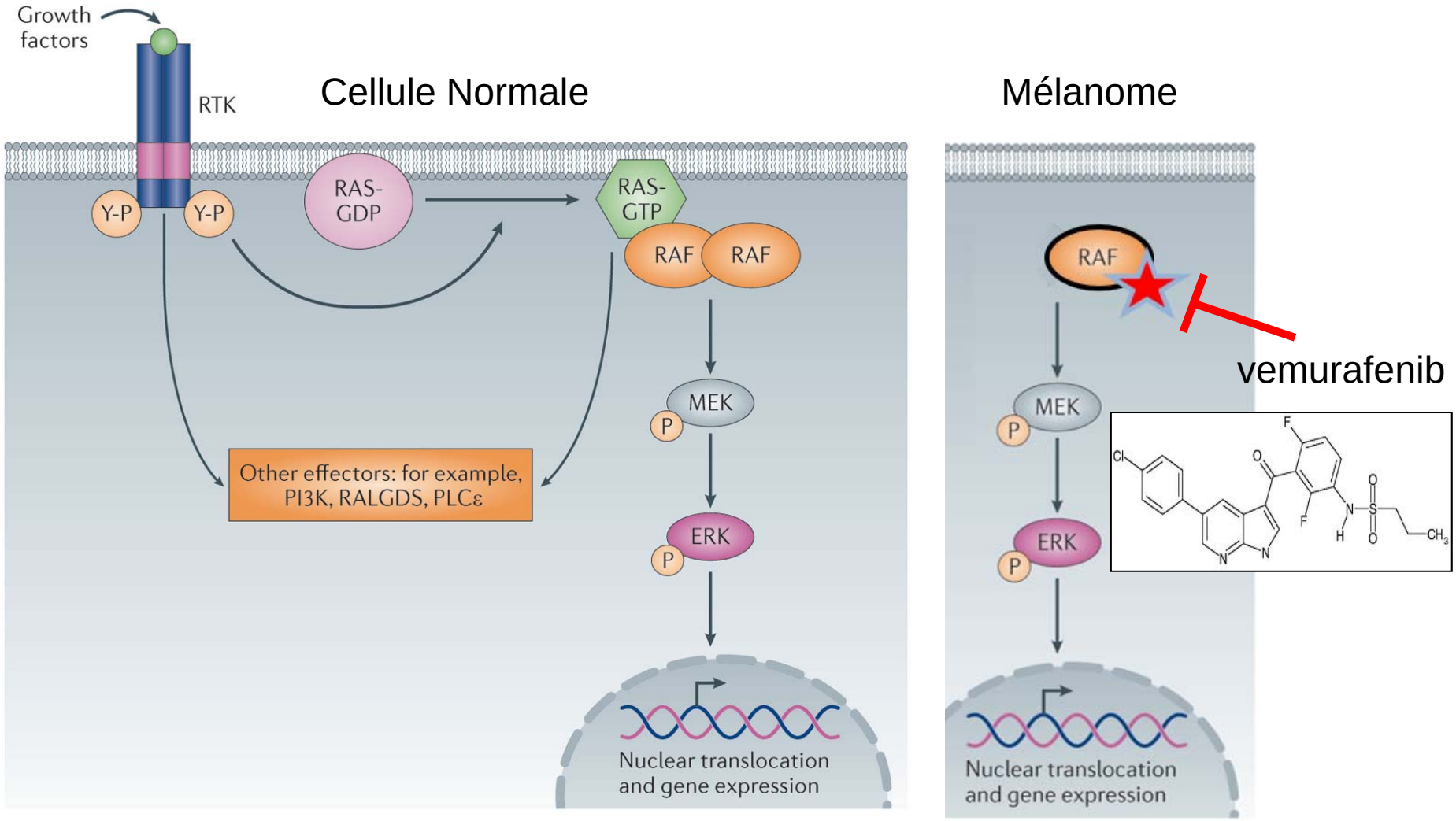
**Table 2 | Selected drugs for targeted melanoma therapy**

| Drug | Function | Target(s) |
|---|---|---|
| BAY 43-9006 (sorafenib) | Kinase inhibitor | VEGFR, PDGFR, Raf kinases |
| CHIR-265 | Kinase inhibitor | Raf kinases, VEGFR |
| PD0325901 | Kinase inhibitor | MEK |
| AZD6244 | Kinase inhibitor | MEK |
| Oblimersen | Antisense oligonucleotide | Bcl-2 |
| SU11248 (sunitinib) | Kinase inhibitor | VEGFR, PDGFR, Kit, FLT3 |
| SU5416 (semaxanib) | Kinase inhibitor | VEGFR |
| AG013736 | Kinase inhibitor | VEGFR, PDGFR, Kit |
| PD0332991 | Kinase inhibitor | Cdk4/6 |
| CCI-779 (temsirolimus) | mTOR inhibitor | mTOR, PTEN/PI(3)K/Akt pathway |
| RAD001 (everolimus) | mTOR inhibitor | mTOR, PTEN/PI(3)K/Akt pathway |
| R115777 (tibifarnib) | Farnesyl transferase inhibitor | Ras |
| PS-341 (bortezomib, velcade) | Proteasome inhibitor | NF-κB |
| BMS-345541 | Kinase inhibitor | IκB |
| Vitaxin | Humanized antibody to $\alpha_v\beta_3$ | $\alpha_v\beta_3$ integrin |
| EMD 121974 (cilengitide) | Angiogenesis inhibitor | Integrin |
| 17AAG | Hsp90 inhibitor | Hsp90 |
| ZSTK474 | PI(3)K inhibitor | PI(3)K |

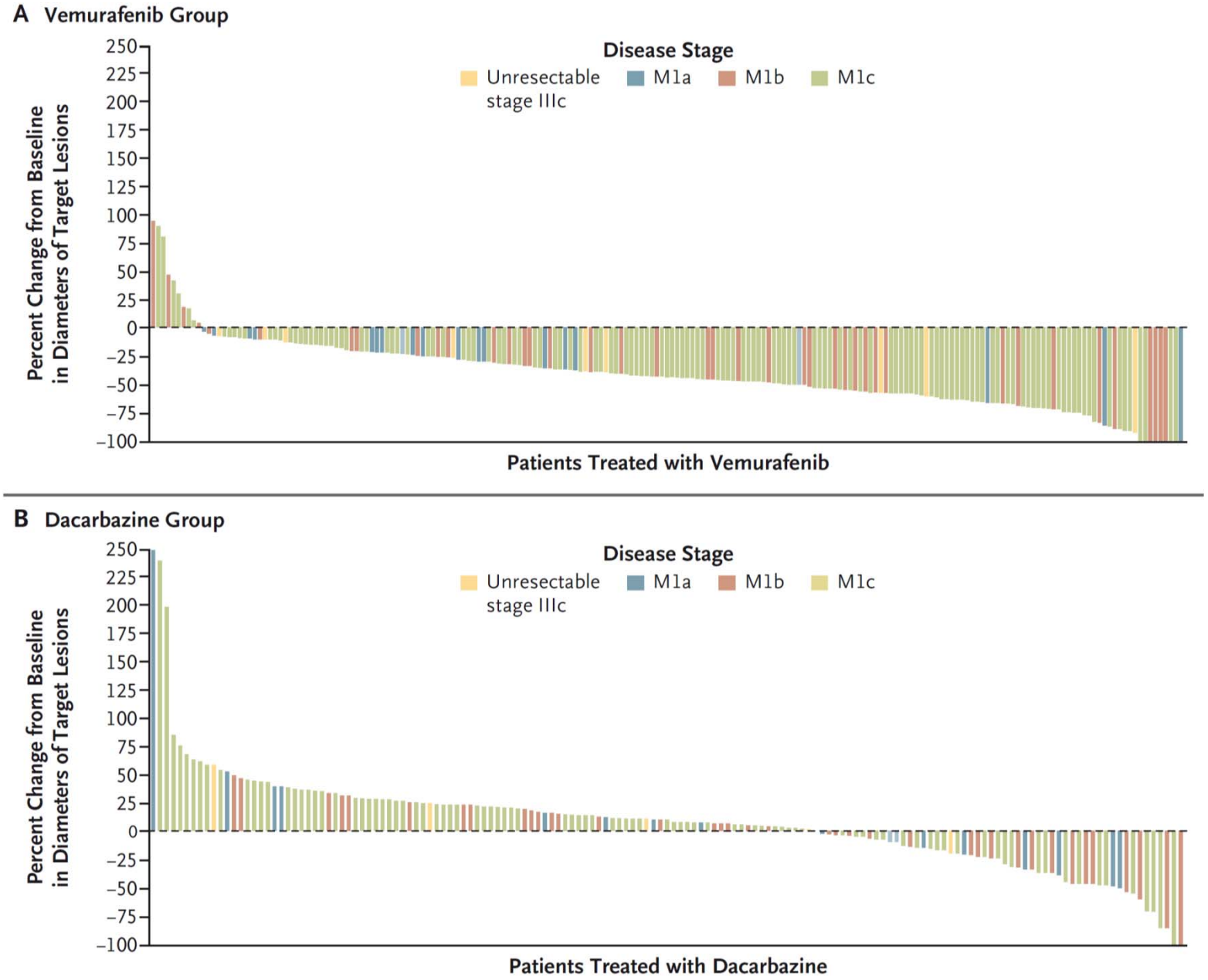
FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3; PDGFR, PDGF receptor; VEGFR, VEGF receptor.

Gray-Schopfer, V. et al. NATURE|Vol 445|22 February 2007|**doi:10.1038/nature05661**

# BRAF, sa mutation V600E, son inhibition




Nature Reviews | Drug Discovery


A Vemurafenib Group
Disease Stage
Unresectable stage IIIc
M1a
M1b
M1c
Percent Change from Baseline in Diameters of Target Lesions
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
−25
−50
−75
−100
Patients Treated with Vemurafenib
B Dacarbazine Group
Disease Stage
Unresectable stage IIIc
M1a
M1b
M1c
Percent Change from Baseline in Diameters of Target Lesions
250
225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
−25
−50
−75
−100
Patients Treated with Dacarbazine

# AMM vemurafenib

## 2 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 2.1. Principe actif

Vemurafenib

### 2.2. Indication

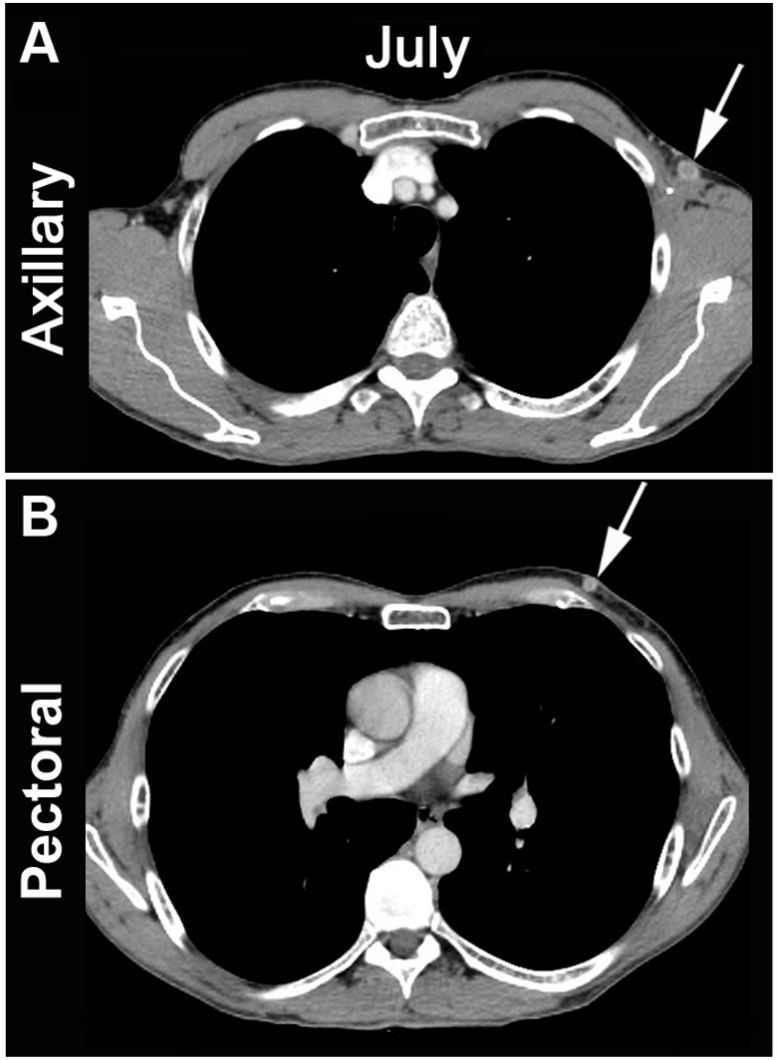
« ZELBORAF est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600. »

… limites

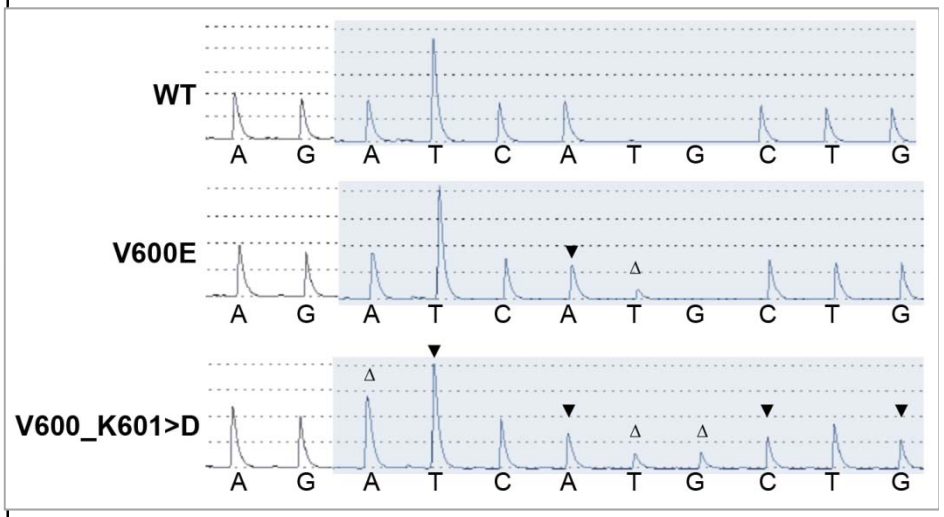
- Mutations non V600 ?
- Autre pathologie avec mutation V600 ?

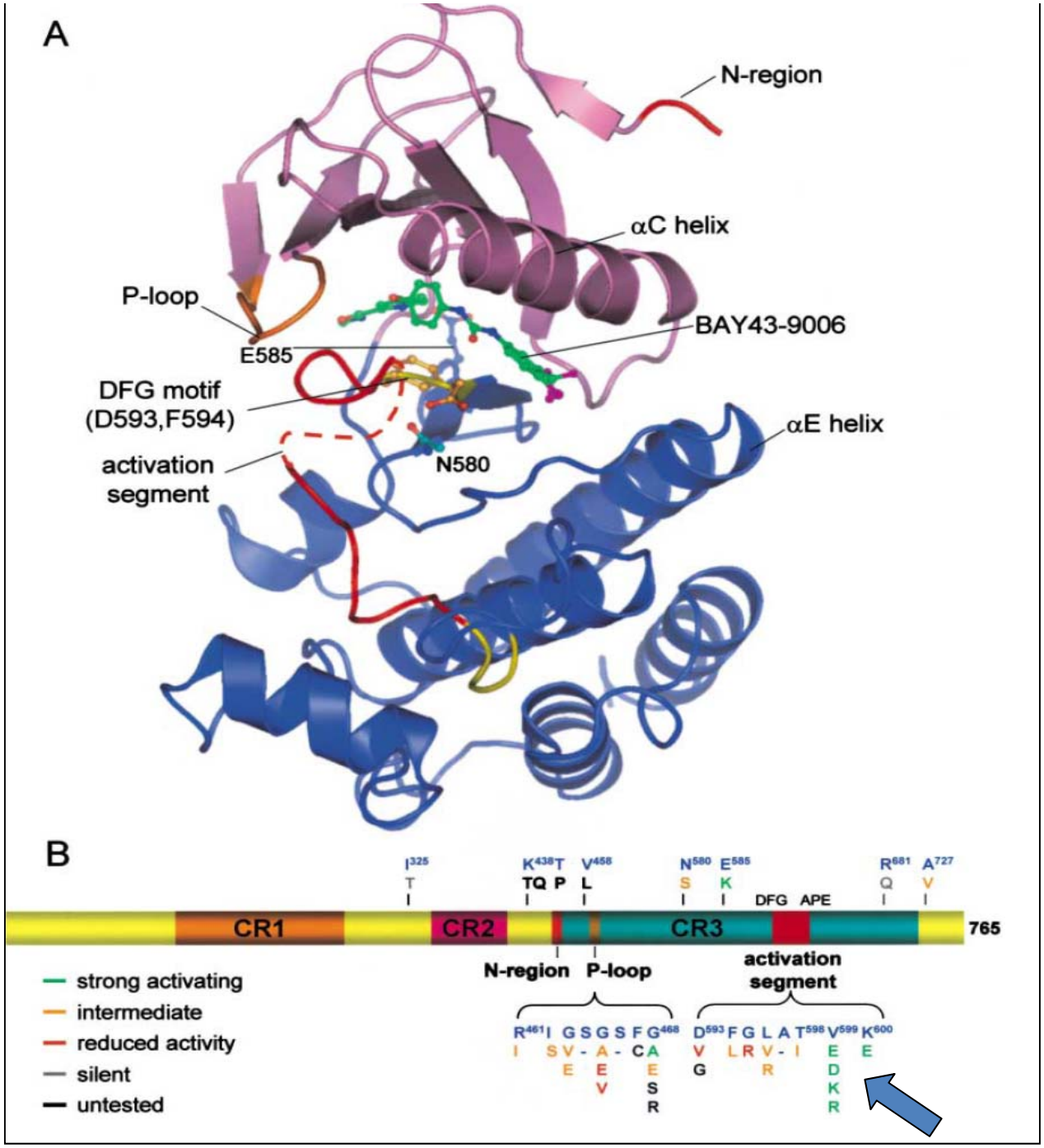
# Mutations non V600 (mutations rares)

## Patient 60 ans, Mélanome stade IV



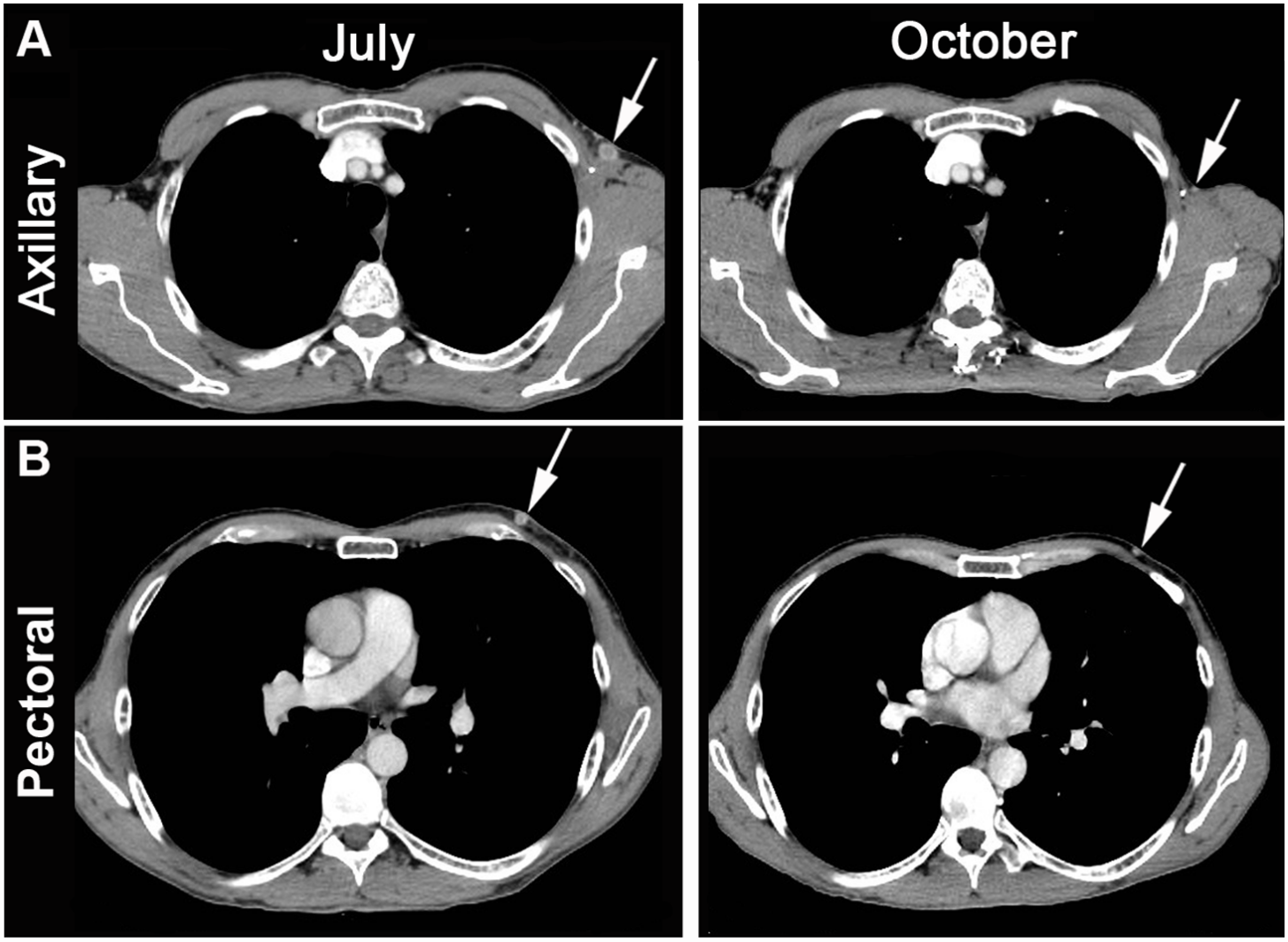

Séquençage BRAF






Wan et al. Cell, 2004

# Réponse prolongée sous vemurafenib




Busser B, et al., JAMA Dermatology, 2013

Mutations rares et thérapies ciblées :

-Pas d'études randomisées
-Pas toujours de rationnel de traitement

→ Maladies orphelines ?

# Mutations Partagées

| Localisation Tumorale | Transloc. *ALK* + Amp. ALK | Amp. *MET* | Transloc. *ROS* +Amp *ROS1* | Panel AcSéMol Mutation: Mut. *ALK* | Panel AcSéMol Mutation: Mut. *MET* | Panel AcSéMol Mutation: Mut. *BRAF* | Programme Acsé |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Colorectal | x | x | | | x | ~7% | AcSé Crizotinib ou AcSé Vemurafenib |
| Poumon non à petites cellules | x | x | x | | | ~6% | |
| Sein | x | x | | | | x | |
| Cholangiocarcinome | | | x | | | x | |
| Ovaire | | x | | | | x | |
| Rein | x | | | | x | | |
| Foie | | x | | | x* | | |
| Thyroïde | | | | x | x | ~70% | |
| Glioblastome | | x | x | | | x | |
| Neuroblastome | x | | | x | | | |
| Estomac | | x | | | | | AcSé Crizotinib |
| Tumeur myofibroblastique inflammatoire | x | | | | | | |
| Rhabdomyosarcome | x | | | | | | |
| Histiocytose | | | | | | x | AcSé Vemurafenib |
| Leucémie trichloleucocytes | | | | | | x | |
| Myélome Multiple | | | | | | x | |
| Prostate | | | | | | x | |

*** Panel AcSéMol Mutation seulement pour les cancers du foie pédiatriques**

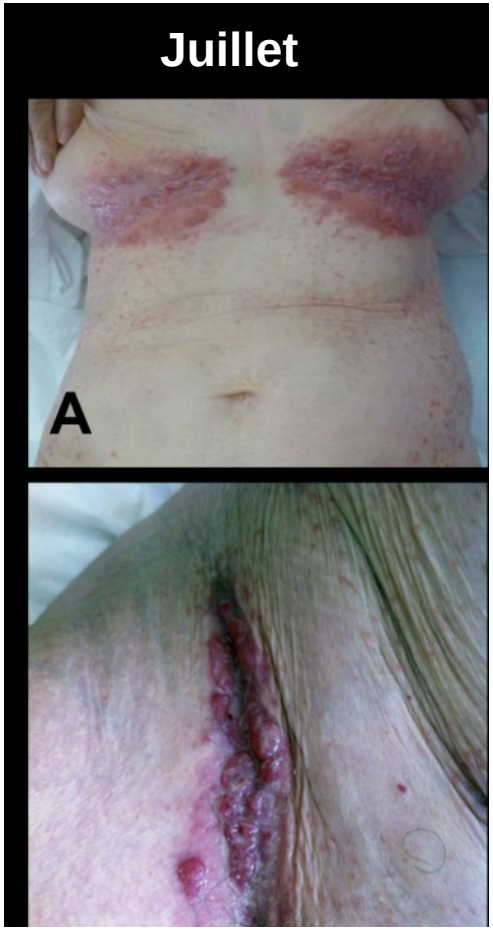
# 2 - Mutations Partagées

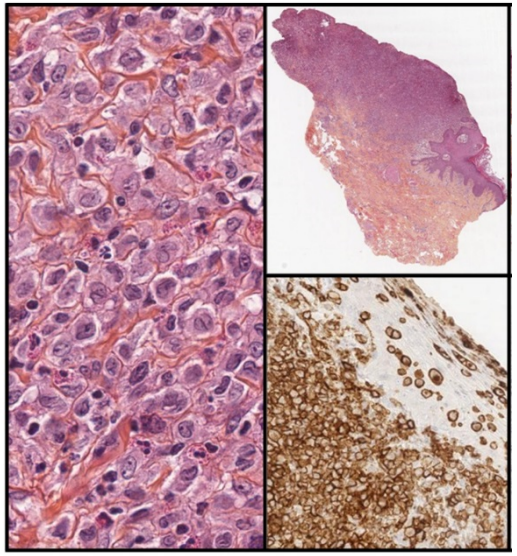
| | | | | Panel AcSéMol Mutation | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Localisation Tumorale** | **Transloc. *ALK* + Amp. ALK** | **Amp. *MET*** | **Transloc. *ROS* +Amp *ROS1*** | **Mut. *ALK*** | **Mut. *MET*** | **Mut. *BRAF*** | **Programme Acsé** |
| **Colorectal** | x | x | | | x | ~7% | **AcSé Crizotinib ou AcSé Vemurafenib** |
| **Poumon non à petites cellules** | x | x | x | | | ~6% | |
| **Sein** | x | x | | | | x | |
| **Cholangiocarcinome** | | | x | | | x | |
| **Ovaire** | | x | | | | x | |
| **Rein** | x | | | | x | | |
| **Foie** | | x | | | x* | | |
| **Thyroïde** | | | | x | x | ~70% | |
| **Glioblastome** | | x | x | | | x | |
| **Neuroblastome** | x | | | x | | | |
| **Estomac** | | x | | | | | **AcSé Crizotinib** |
| **Tumeur myofibroblastique inflammatoire** | x | | | | | | |
| **Rhabdomyosarcome** | x | | | | | | |
| **Histiocytose** | | | | | | ~50% | **AcSé Vemurafenib** |
| **Leucémie trichloleucocytes** | | | | | | x | |
| **Myélome Multiple** | | | | | | x | |
| **Prostate** | | | | | | x | |

*** Panel AcSéMol Mutation seulement pour les cancers du foie pédiatriques**

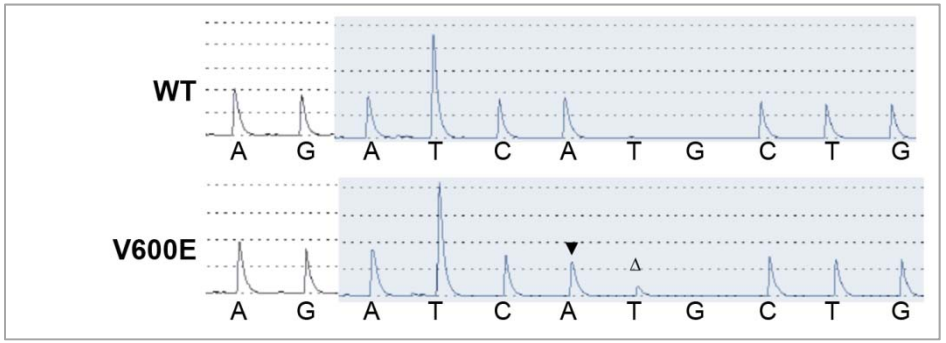
# Mutations Partagées

## Patiente 90 ans, Histiocytose Langerhansienne

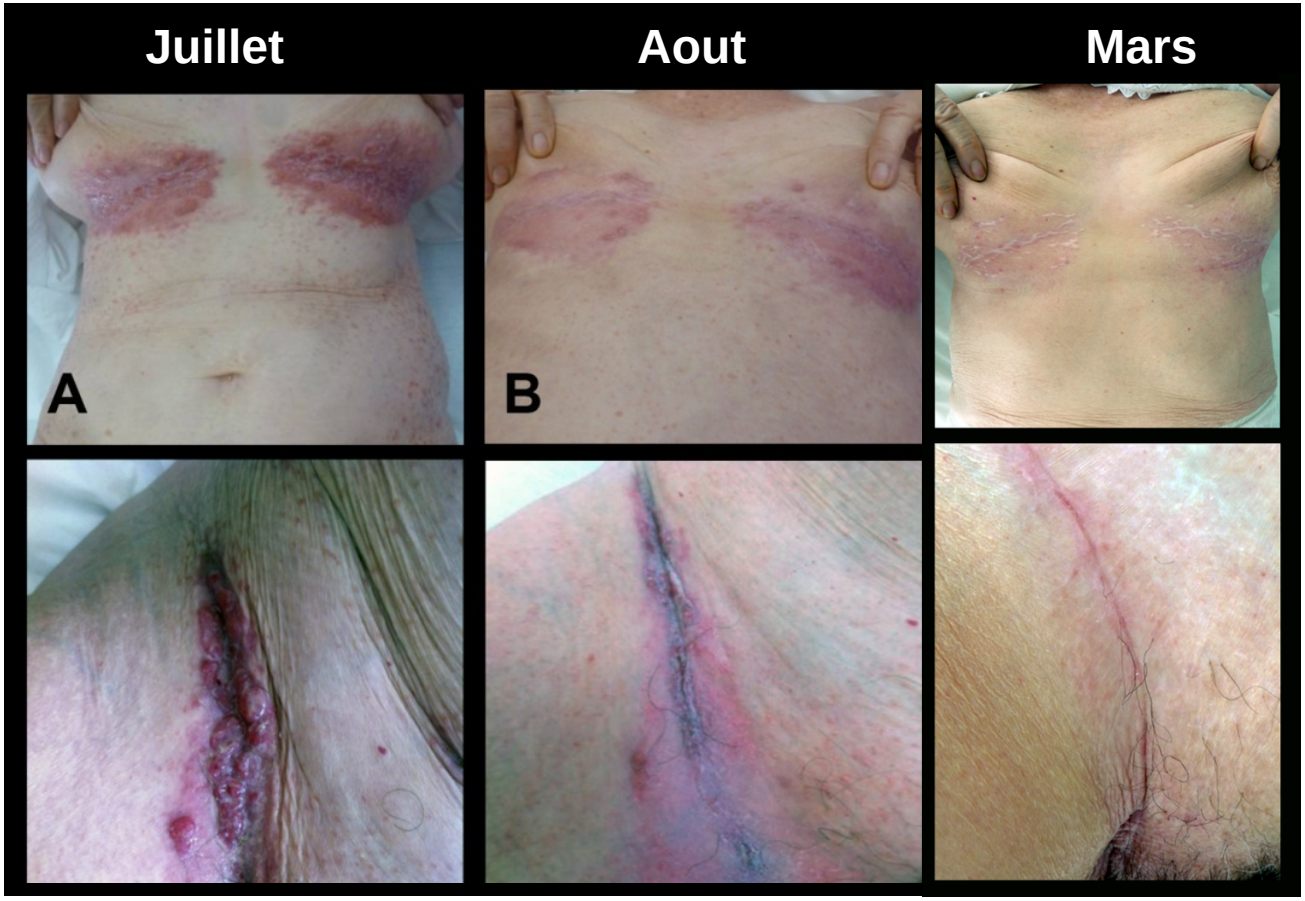


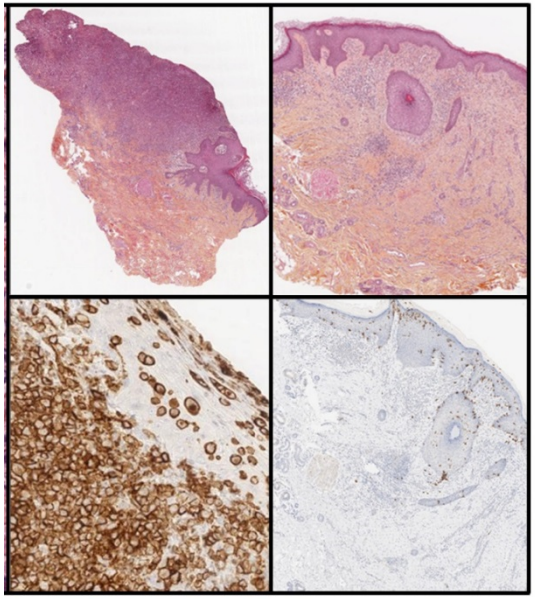



Séquençage BRAF



# Réponse immédiate sous vemurafenib



Charles J, et al. JAAD, 2014

## Anomalies génétiques partagées:

-Rationnel existe !

→ 1 anomalie = Thérapie ciblée

→ Etudes non-randomisées prospectives

… résultats "rapides" attendus

# CONCLUSIONS

- Disposer de matériel biologique (Tissu/sang)
- Choix des gènes à séquencer (druggables)
- Séquençage nouvelle génération (coûts)

Remerciements :

**Biochimie, CHU Grenoble**
Pr Patrice Faure, responsable du département de Biochimie Toxicologie Pharmacologie
Dr F de Fraipont, UM Biochimie des cancers et biothérapies
L'équipe technique de l'UM BCB

**Onco-Dermatologie, CHU Grenoble**
Pr MT Leccia, Pr J. Charles, Pr JC Beani, Dr I Templier, Dr A. Claeys

**Anapath, CHU Grenoble**
Pr S. Lantuejoul, Dr N. Pinel, Dr G. Fiandrino

**Inserm U823**
Dr JL Coll, responsable de l'équipe 5
Dr A. Hurbin

**CNRS ILM UMR 5306**
Dr L. Sancey