

# Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



*Vous avez quitté la plateforme de France Université Numérique.  
Aucune donnée personnelle ne sera récupérée.*

**Pour démarrer cette séquence, veuillez cliquer sur "Ecran suivant"**

Certaines diapositives facultatives sont signalées par une croix orange :  
leur contenu est un peu plus complexe et ne sera pas au programme des évaluations.



UNIVERSITÉ  
**PARIS DESCARTES**

UNIVERSITÉ  
**PARIS NORD**

**UPEC**  
Connaissance - Action

UNIVERSITÉ  
PARIS-EST CRÉTEIL  
VAL DE MARNE



# Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



Bienvenue !



*Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon, l'exemple de l'EGFR*

**Docteur Hélène Blons  
Biologiste moléculaire  
Hôpital Européen Georges Pompidou  
Université Paris Descartes**

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



*Les objectifs de cette séquence sont les suivants :*

1

Faire le lien entre  
**altérations moléculaires**  
et **cancérogenèse**  
**pulmonaire**

2

Faire le lien entre  
**identification d'altérations**  
**génétiques** et thérapie  
ciblée (personnalisée) dans  
le cancer du poumon

3

Comprendre qu'**une tumeur est un modèle dynamique** au sein duquel les cellules évoluent parallèlement aux **modifications de leur profil mutationnel**



*La durée de votre formation est estimée à 21 minutes*

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



1

## Partie I

- . Introduction
- . Classification des cancers du poumon
- . Mutations somatiques et cancer du poumon

2

## Partie II

- . Le récepteur à l'EGF
- . L'EGFR / EGFR muté et activation de la prolifération
- . Nature des mutations du récepteur à l'EGF
- . Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec un CBNPC EGFR muté
- . Mutations de l'EGFR et prise en charge

3

## Partie III

- . Evolution du profil mutationnel au cours du temps
- . Notion dynamique moléculaire et ADN tumoral circulant

Cliquez sur suite pour découvrir l'étape suivante

# Introduction



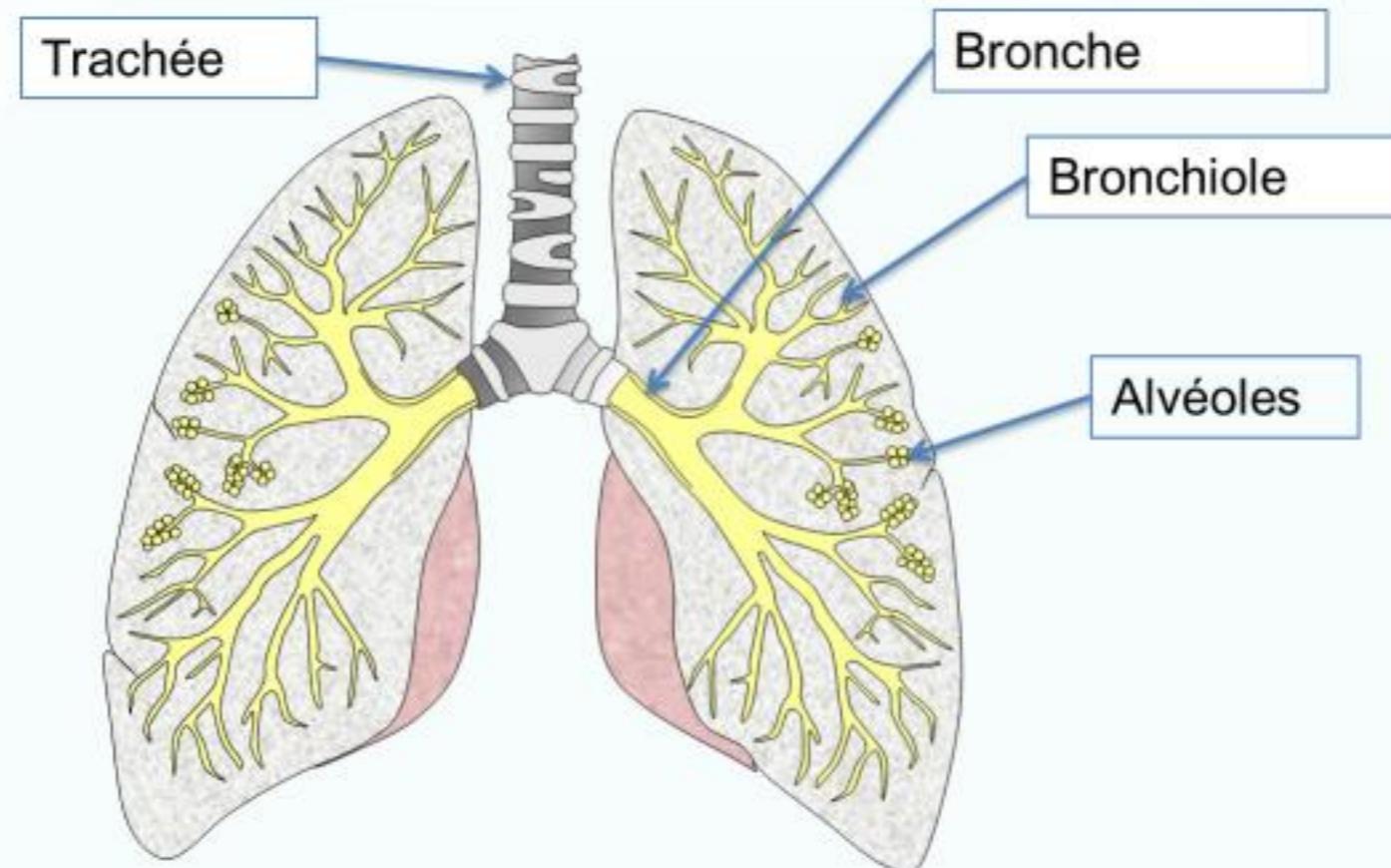
## Epidémiologie (données France-INCa)

- ✓ 1 millions de cas par an / monde – 40000 en France
- ✓ 2ème cancer chez l'homme, 3ème chez la femme / France
- ✓ Nombre de cas en diminution chez l'homme et augmentation chez les femmes (évolution de la consommation de tabac)
- ✓ 30000 décès par an

## Facteurs de risques

- ✓ Tabac (rôle prédominant dans 85% des cas de cancers du poumon chez l'homme et 60% chez la femme)
- ✓ Professionnels (amiante, rayonnements ionisants, radon, silice, métaux, hydrocarbures aromatiques polycycliques..)

# Partie I : Le poumon



95% des tumeurs du poumon

80% : CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules)

CBPC (cancer  
bronchique à petites  
cellules) 20%

## Partie I : Classification des tumeurs du poumon



80% : CBNPC (cancer bronchique non à petites cellules)

Epidermoïdes

**Adénocarcinomes**

Cellules du revêtement  
des bronches

Cellules du revêtement  
Alvéolaire et des petites bronches

TABAC

TABAC

Cellule souche épithéliale

# Partie I : Altérations génétiques et cancer du poumon

## Séquençage haut débit

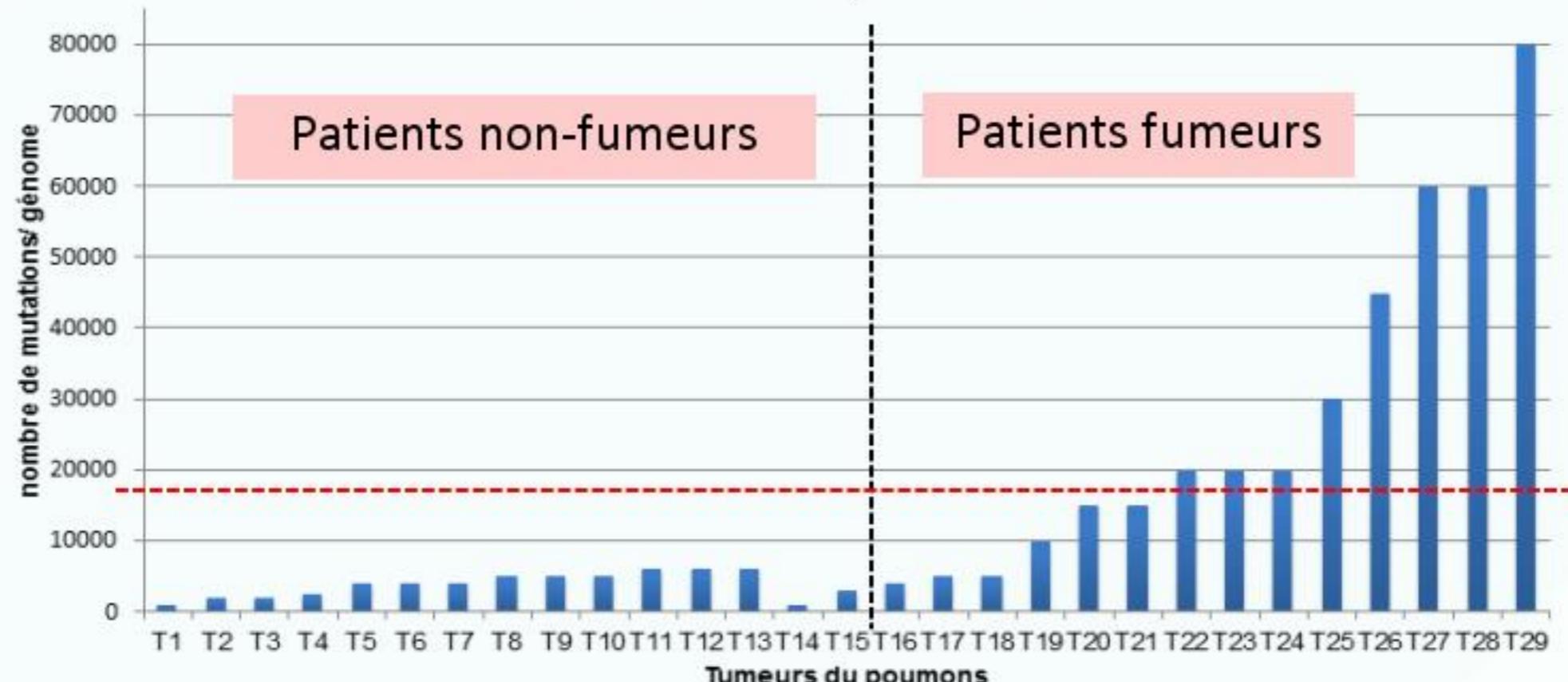


Le génome de grandes séries de cancers est séquencé

Un génome : 23 paires de chromosomes; 3.4 milliard de bases

Un exome : régions codantes du génome (gènes>protéines) : moins de 2% du génome

### Mutations identifiées par séquençage du génome de cellules de cancer du poumon

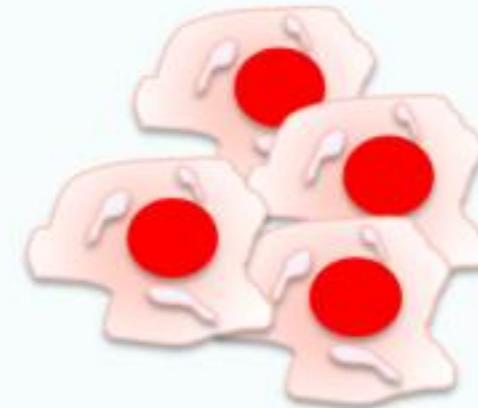


Ramaswamy Govindan, Cell, 2012

#### Référence bibliographique

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

Partie I : Altérations génétiques et cancer du poumon  
Oncogènes et thérapie ciblée



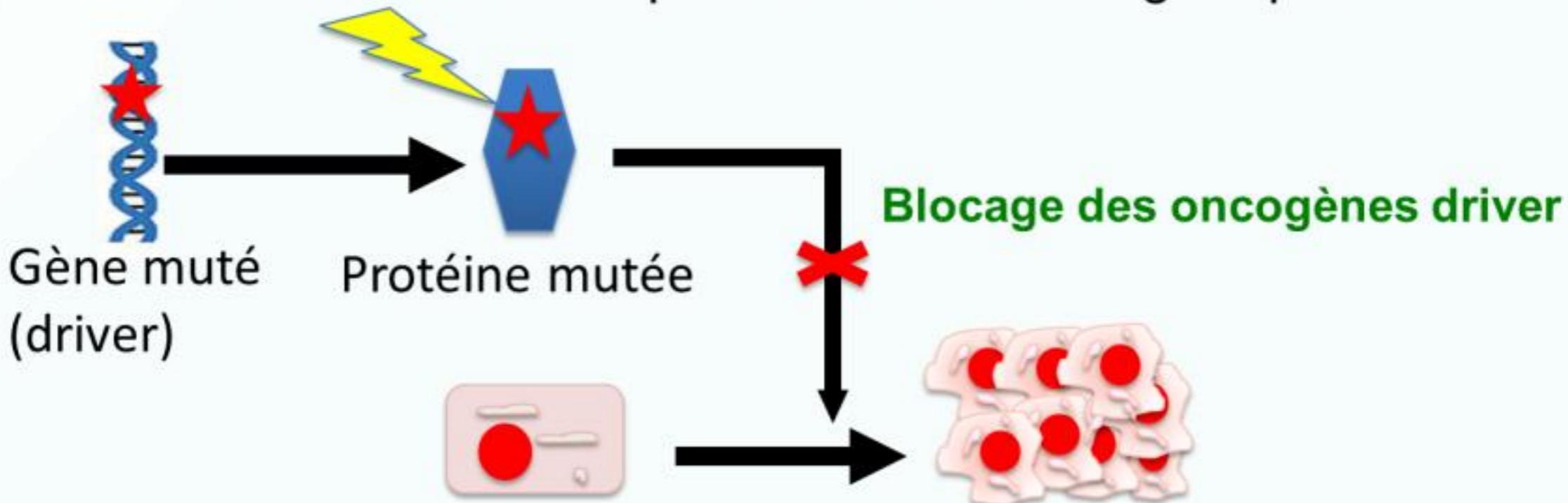
**Altérations génétiques**

★ : Mutation driver

Partie I : Altérations génétiques et cancer du poumon  
Oncogènes et thérapie ciblée



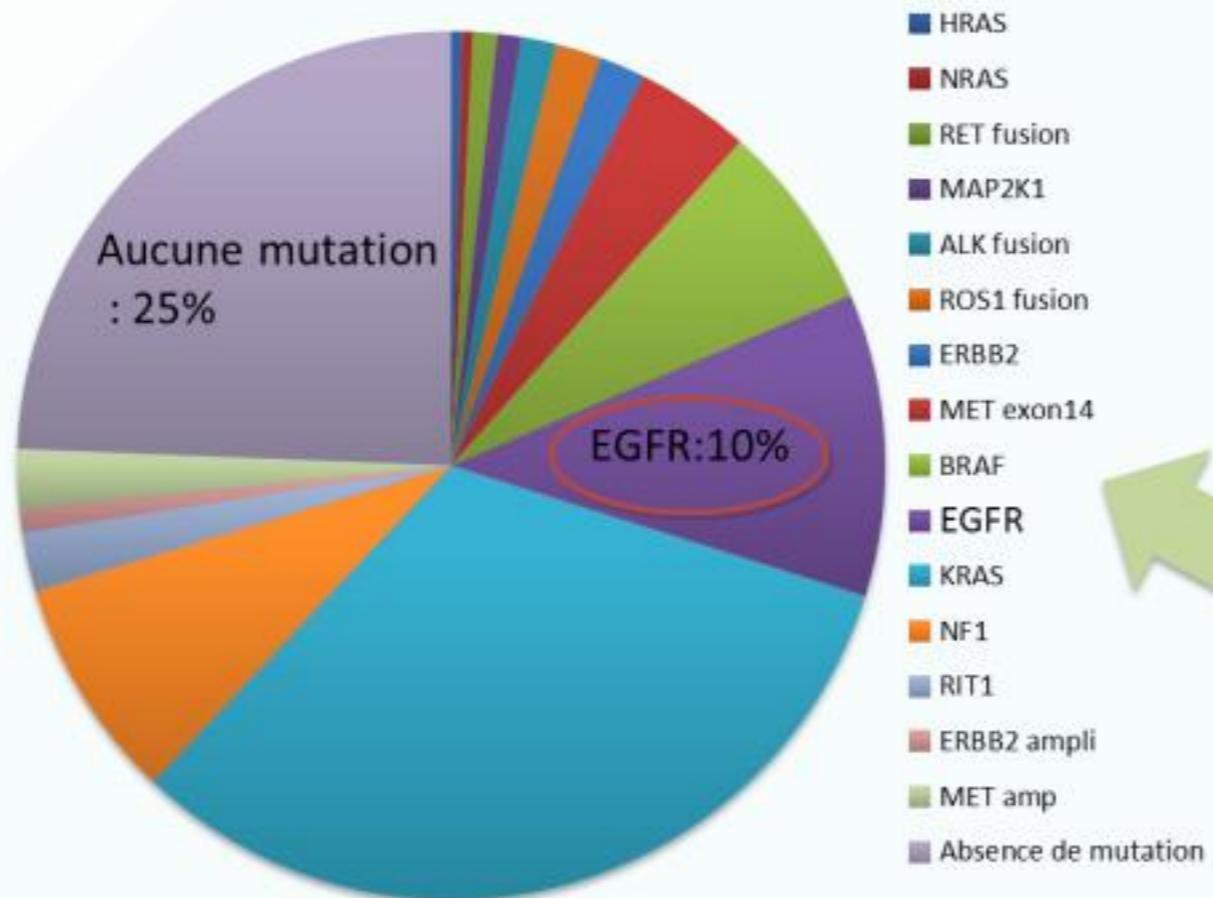
Médicament bloquant un driver oncogénique



★ : Mutation driver

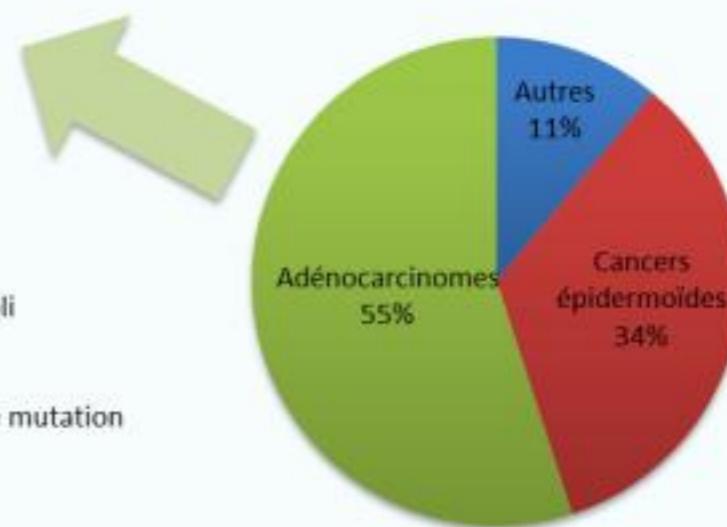
# Partie I : Altérations génétiques et cancer du poumon

## Classification moléculaire



Classification moléculaire

CBNPC



Classification histologique

D'après: Evolving genomic classification of NSCLC. Li T et al: J Clin Oncol 2013; 31: 1039–1049 et Colisson et al (TCGA) 2014.,

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



1

## Partie I

- . Introduction
- . Classification des cancers du poumon
- . Mutations somatiques et cancer du poumon

2

## Partie II

- . Le récepteur à l'EGF
- . L'EGFR / EGFR muté et activation de la prolifération
- . Nature des mutations du récepteur à l'EGF
- . Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec un CBNPC EGFR muté
- . Mutations de l'EGFR et prise en charge

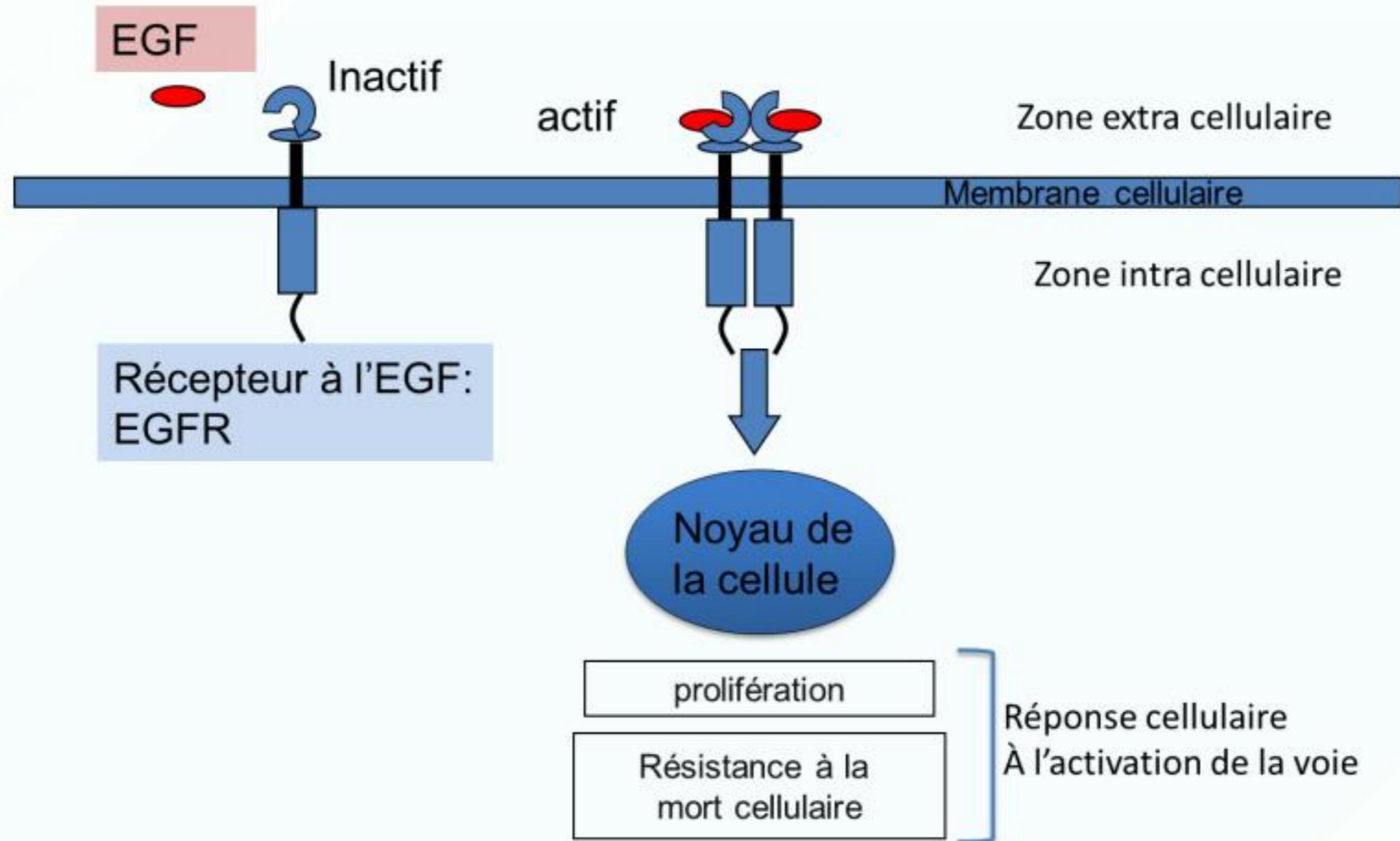
3

## Partie III

- . Evolution du profil mutationnel au cours du temps
- . Notion dynamique moléculaire et ADN tumoral circulant

Cliquez sur suite pour découvrir l'étape suivante

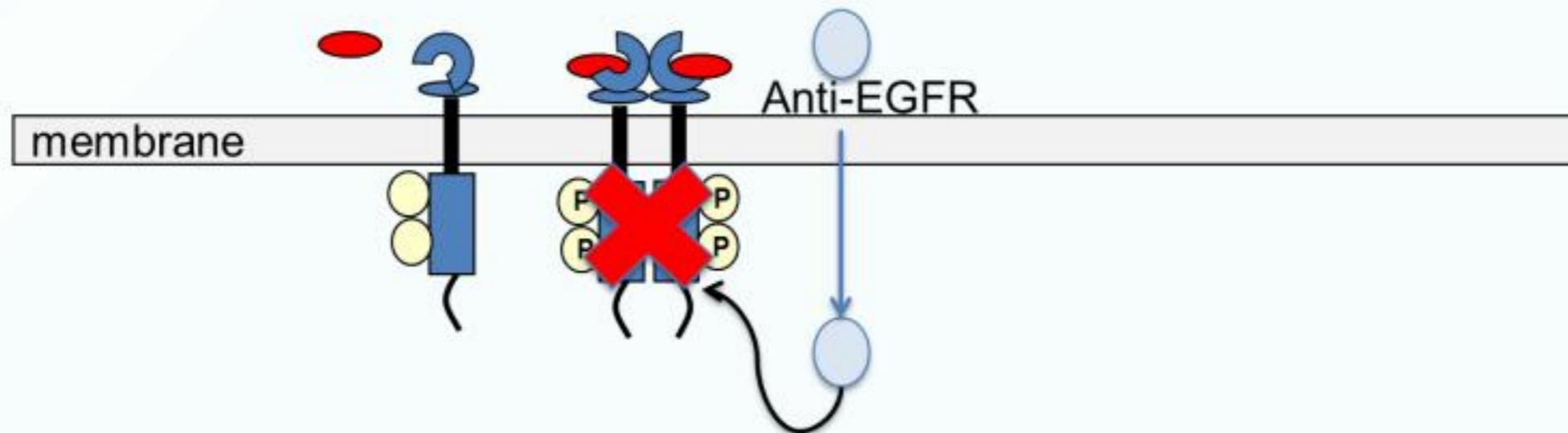
## Partie II : Le Récepteur à l'EGF



## Partie II : L'EGFR/EGFR muté et activation de la prolifération (1)

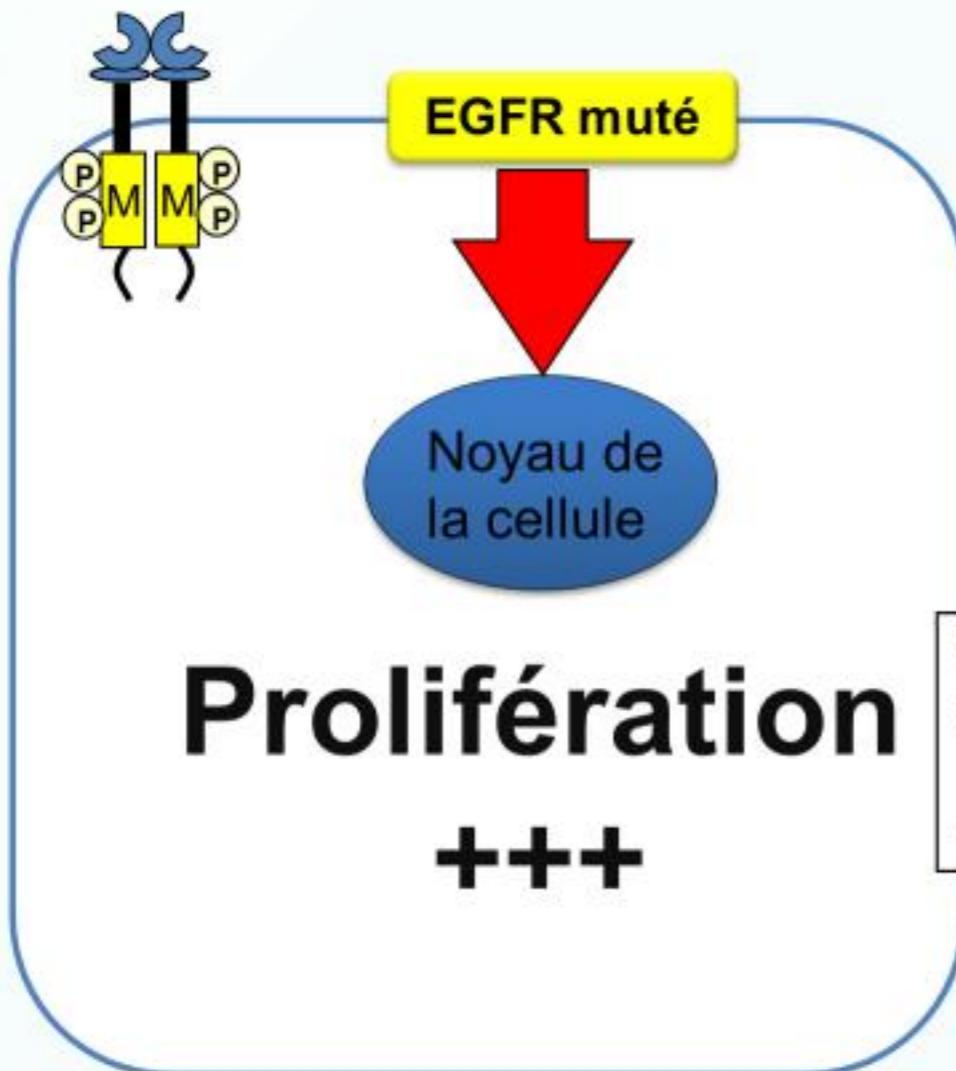
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

Thomas J. Lynch et al. N ENGL J MED 350; 2129-2139, 2004



- Essai de traitement par inhibiteur de l'EGFR (2004)
- Objectif : réduire la croissance des cellules en inhibitant le récepteur
- Résultat : seuls certains patients répondent
- L'analyse moléculaire de la tumeur de ces patients montre l'existence d'une **Mutation de l'EGFR**

## Partie II : L'EGFR/EGFR muté et activation de la prolifération (2)

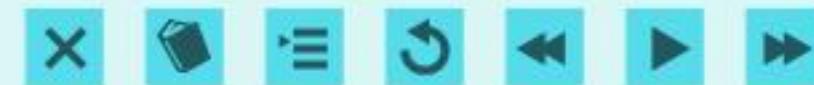


- L'activation des voies de signalisation en aval est indépendante du ligand (EGF)
- L'activation de la prolifération est dérégulée

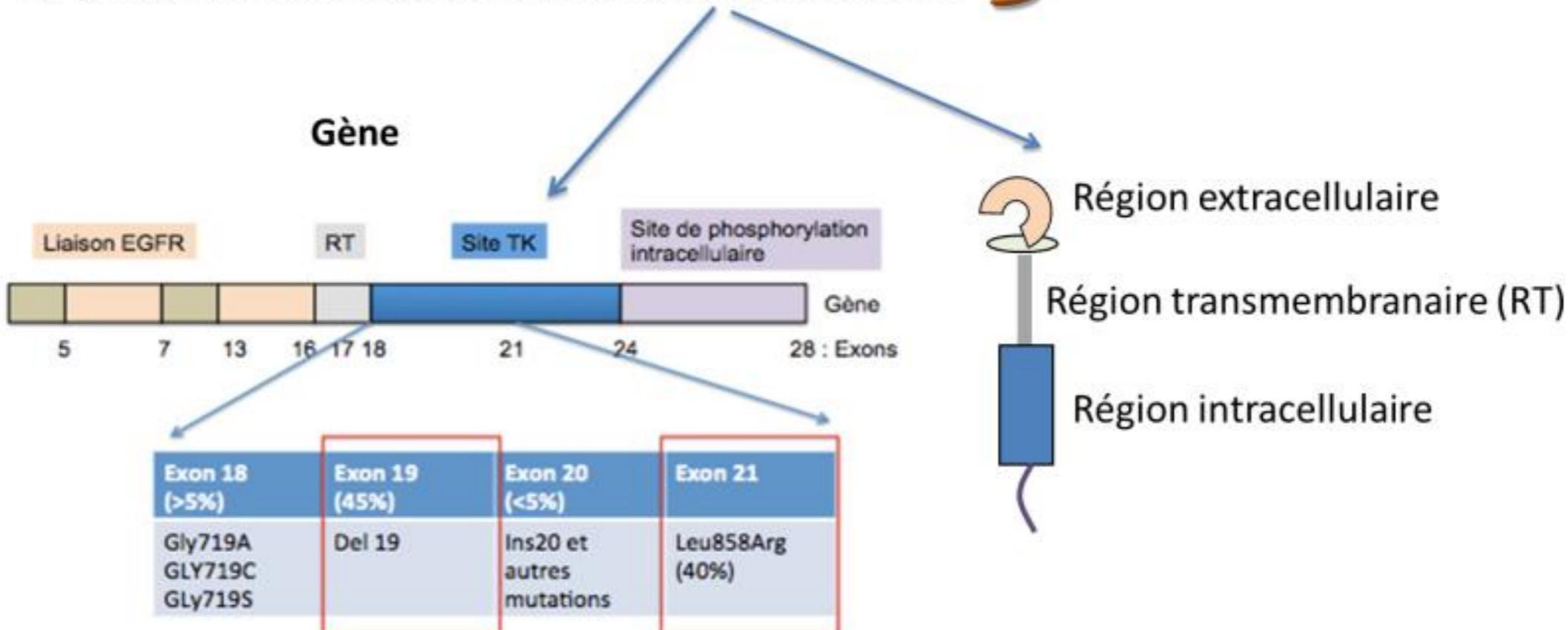
**Prolifération, survie cellulaire et mobilité cellulaire**

## Partie II : Nature des mutations du récepteur à l'EGF

(1)



- Les mutations de l'EGFR dans le cancers du poumon sont **localisées au niveau du site actif**



- Deux types de mutations représentent > 90% des mutations identifiées**
- > Mutations classiques du récepteur à l'EGF**

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

## Partie II : Nature des mutations du récepteur à l'EGF (2)



Fréquence de détection	Exon18	Exon19	Exon20	Exon21
Mutations Classiques >90%		Délétion au sein de l'exon19		Position 858
Mutations Rares				
Mutations Exceptionnelles	Mutations complexes (plus d'une mutation au sein de la tumeur)			

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

## Partie II : Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec un CBNPC EGFR muté



Une entité physio-pathologique particulière qui représente 10-15% des cancers chez les caucasiens et plus de 40% chez les asiatiques



Les cancers du poumon EGFR mutés sont :

- Des adénocarcinomes
- Des cancers se développant chez les patients non fumeurs
- Des cancers prédominants chez les femmes
- Des cancers plus fréquents dans les populations asiatiques
- Sont sensibles à un traitement par inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR dans la grande majorité des cas



Une mutation de l'EGFR est plus fréquemment identifiée dans les cas suivants :



Cancers de type épidermoïde



Adénocarcinomes



Patient fumeur



Patient non fumeur



Votre réponse est correcte.

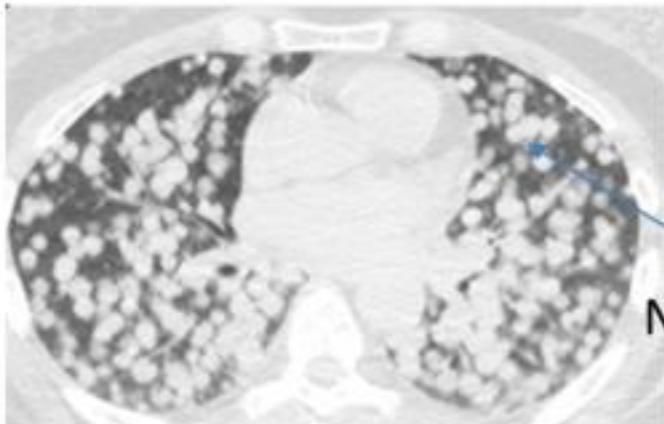
Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation



## Partie II : EGFR muté et prise en charge



### Scan avant inhibiteur de l'EGFR



Dr MP Revel, HEGP,  
Radiologie

Nodule tumoral



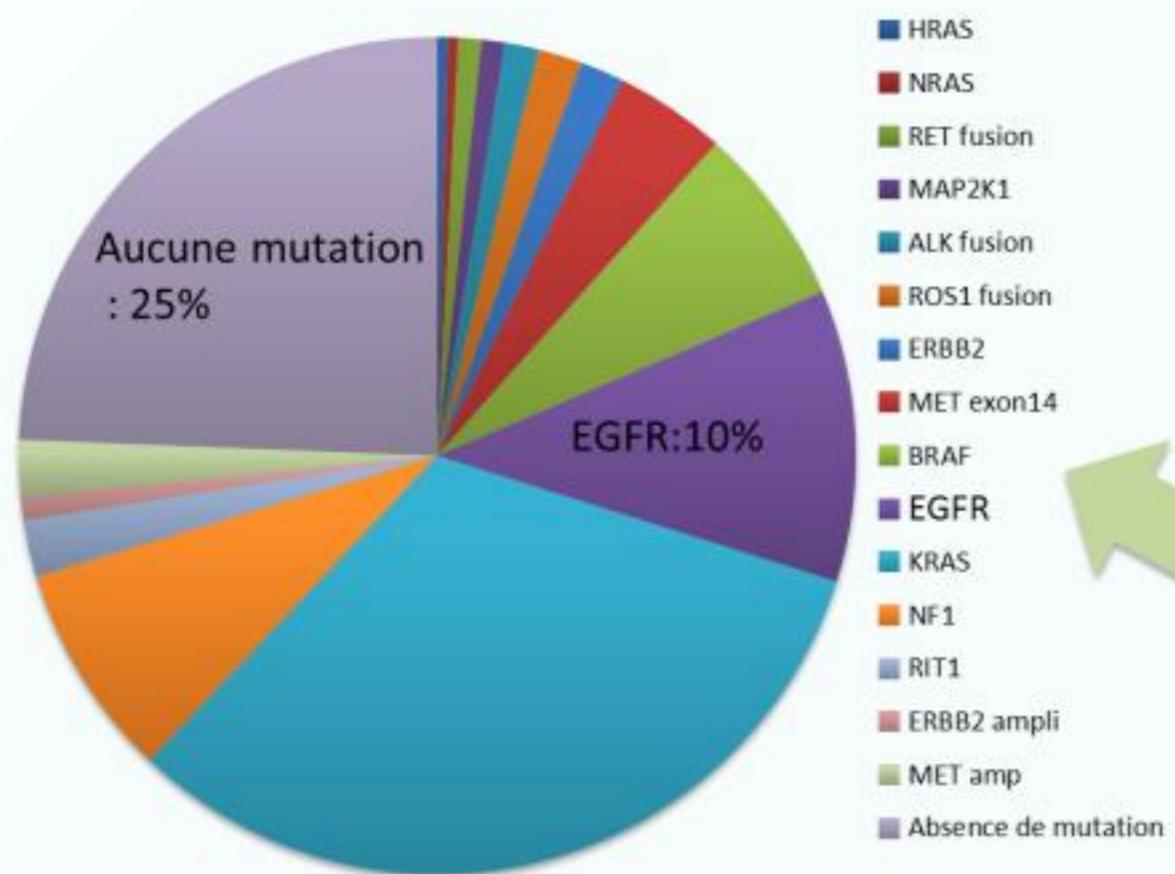
21/02/2008

- Les Médicaments Anti-EGFR sont souvent efficaces chez les patients ayant une tumeur EGFR mutée

### Scan après inhibiteur de l'EGFR

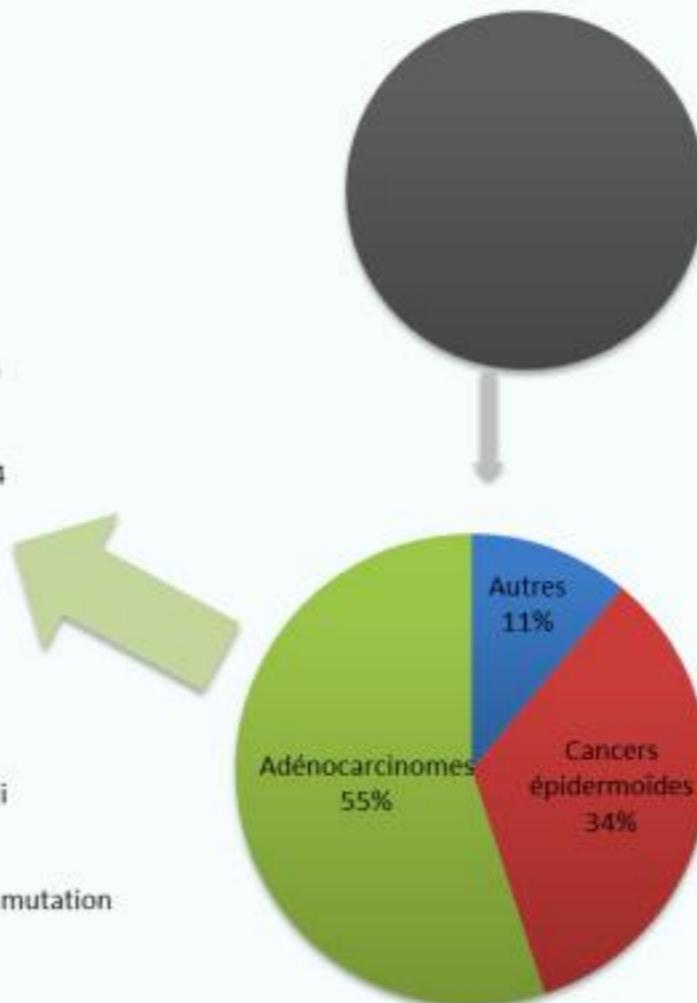
Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

## Partie II : Au delà de l'EGFR



Classification moléculaire

CBNPC



Classification histologique

D'après: Evolving genomic classification of NSCLC. Li T et al: J Clin Oncol 2013; **31**: 1039–1049 et Colisson et al (TCGA) 2014.,



1

## Partie I

- . Introduction
- . Classification des cancers du poumon
- . Mutations somatiques et cancer du poumon

2

## Partie II

- . Le récepteur à l'EGF
- . L'EGFR / EGFR muté et activation de la prolifération
- . Nature des mutations du récepteur à l'EGF
- . Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec un CBNPC EGFR muté
- . Mutations de l'EGFR et prise en charge

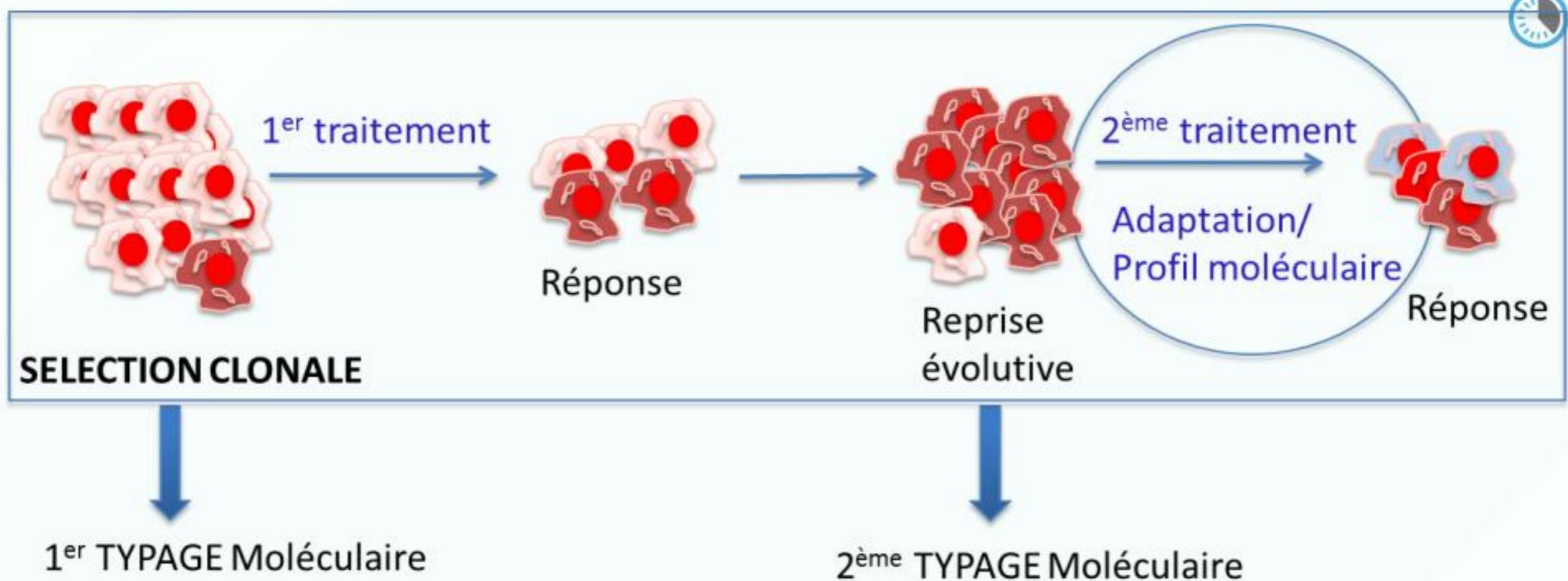
3

## Partie III

- . Evolution du profil mutationnel au cours du temps
- . Notion dynamique moléculaire et ADN tumoral circulant

Cliquez sur suite pour découvrir l'étape suivante

# Partie III : Evolution du profil mutationnel au cours du temps

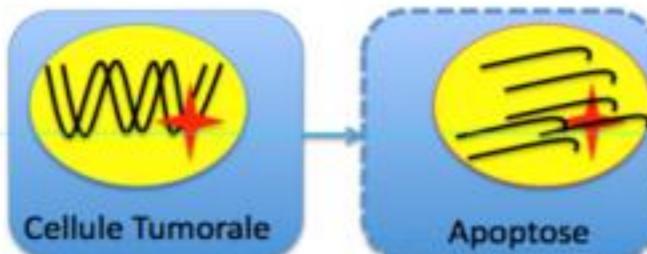


Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Partie III : Dynamique moléculaire et ADN tumoral circulant



Les altérations génétiques identifiées dans la tumeur peuvent permettre de suivre la présence d'ADN tumoral dans le sang .



ADN tumoral libéré dans le sang du patient

## Suivi de l'évolution sous traitement (réponse)

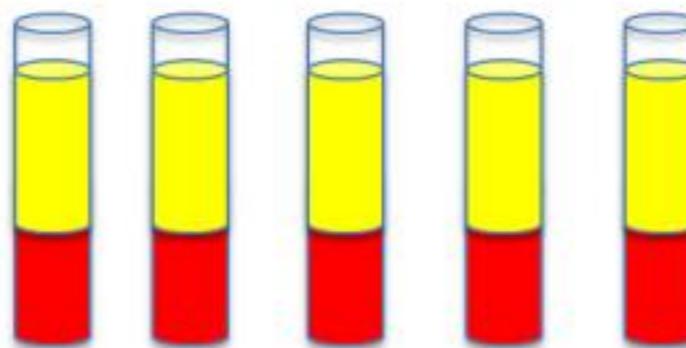
>Identifier des mutations de résistance secondaire

**SUIVI rebiopsie**



Analyse moléculaire du tissu tumoral

**SUIVI ADN tumoral circulant**



Suivi de l'évolution sous traitement (réponse)

Identifier des mutations de résistance secondaire

Cliquez sur le bouton "Ecran suivant" pour continuer votre formation

# Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



## Points essentiels (1)



Il existe plusieurs cancers du poumon définis sur le plan **Histologique** (architecture et aspect des cellules) et **Moléculaire** (typage génétique)



La charge mutationnelle est liée à l'exposition au tabac mais tous les cancers ne sont pas tabac induits



Les cancers du poumon avec mutation de l'EGFR forment un sous groupe particulier de cancer du poumon



Les mutations de l'EGFR sont activatrices et la prolifération cellulaire est dérégulée

# Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



## Points essentiels (2)



L'utilisation des médicaments anti-EGFR est restreinte aux patients métastatiques ayant une tumeur EGFR mutée (en 1ère ligne de traitement)



Au delà de l'EGFR, il est nécessaire aujourd'hui de caractériser les cancers du poumon sur un ensemble de gènes. Ce typage plus large est rendue accessible, par le développement des techniques de séquençage haut débit



Le profil mutationnel d'une tumeur n'est pas figé, il évolue au cours du temps



La caractérisation de l'ADNtc permet de suivre l'évolution de la maladie et dans certains cas de proposer une alternative basée sur l'identification d'une nouvelle altération

Vous pouvez passer à l'écran suivant.

# Biologie Moléculaire et Cancer du Poumon : l'exemple de l'EGFR



Merci d'avoir suivi ce cours.

Maintenant un diaporama commenté sur le  
**"Séquencage nouvelle génération"**