

**Avertissement:** Notes prises en écoutant l'enregistrement du colloque sur le site [http://www.medhyg.ch/mh/applications\\_medicales/colloques\\_hug](http://www.medhyg.ch/mh/applications_medicales/colloques_hug) (voilà ce que c'est que de partir en vacances...)

Mardi 23 octobre 2012

Hôpital cantonal de Genève

## Marqueurs moléculaires dans le cancer colorectal

Prof. A. Roth

D'abord ne pas confondre les «marqueurs pronostics» qui prédisent la survie et les «marqueurs prédictifs» qui prédisent la réponse thérapeutique.

Parfois comme dans le cancer du sein avec les marqueurs ER ou HER2 ça se superpose, mais ce n'est pas toujours le cas...

Par exemple, dans le cancer colorectal (CRC) il existe un récepteur transmembranaire appelé K-Ras (prononcez «Kérasse») qui est un des premiers signaux suivant la voie d'activation de l'EGFR (Epithelial growth factor).

Le Cetuximab (qui est un anticorps monoclonal anti EGFR), diminue la prolifération cellulaire, à condition que K-Ras soit non muté (c'à d. «Wild Type»)

Si K-Ras est muté, on a beau bloquer l'EGFR, il tourne pour son propre compte et c'est inutile de donner l'anticorps.

Dans ce cas là, l'analyse de K-Ras permet de prédire la réponse thérapeutique:

- Wild type: ça marche
- Mutated type: ça ne marche pas...

De plus le Cetuximab entraîne des effets secondaires de type acnéiforme assez sérieux chez 1/3 des patients.

En identifiant si K-Ras est muté ou non, on évite des effets secondaires inutiles si de toute façon le traitement ne sert à rien...

Maintenant en ce qui concerne le traitement adjuvant, c'est à dire le traitement administré après une chirurgie pour diminuer le risque de rechute, on aimerait bien pouvoir mieux identifier les patients à risque élevé de rechutes pour pouvoir leur réserver ce traitement adjuvant plutôt que de traiter tout le monde systématiquement après une chirurgie (en réalité c'est plus compliqué que ça...on ne traite que certaines classes TNM...on y reviendra...).

Il faut dire qu'un traitement adjuvant pour le CRC c'est quand même 6 mois de chimiothérapie donc ce n'est pas rien...

Pour mieux cibler les patients à risque de rechutes on a:

- l'instabilité des microsatellites
- la perte d'expression du SMAD4

Pour le 1<sup>er</sup>, on se souviendra que lorsque le DNA est répliqué il y a des zones où la machine fait des erreurs, qui normalement sont «gommées» par des enzymes de réparation.

Parfois ces enzymes sont absentes, et il s'agit du syndrome de Lynch, qui ne touche que 3-4% des CRC, parfois il y a une instabilité sporadique qui peut être mise en évidence et ceci concerne 10-15% des CRC.

Dans le jargon des spécialistes MSI-H veut dire «High» donc instable, alors que MSI-L veut dire «Low» donc stable.

Pour le 2<sup>e</sup>, SMAD4 joue un rôle important dans la synthèse du TGFbeta qui elle même joue un rôle important dans l'inhibition de la croissance cellulaire incontrôlée.

Lorsqu'il y a SMAD4-LOE c'est à dire «loss of expression» c'est plutôt pas bien...

Lorsque l'on couple la présence ou l'absence de ces 2 marqueurs au système TNM de classification des tumeurs on obtient une analyse plus fine qui permet mieux de cibler ceux qui vont bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante car de mauvais pronostic, aussi bien que ceux à qui on peut épargner une chimiothérapie inutile et coûteuse car de toutes façon leur pronostic est plutôt bon.

Ces déterminations se font par immunohistochimie et non sont pas aussi compliquées que l'on pourrait le penser à prime abord...

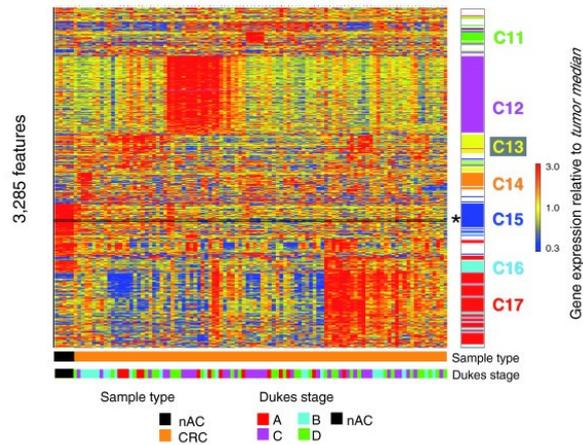
Maintenant ça se complique...on essaie d'intégrer l'histoire de BRAF qui est un gène qui produit une protéine qui pour faire simple agit après K-Ras dans la cascade de l'EGFR...

Parfois BRAF est normal (Wild type) et la survie est supérieure à 2 ans, et parfois BRAF est muté et le pronostic est mauvais avec une survie inférieure à 8 mois.

Pour compliquer encore il existe des patients dont le BRAF a une biologie de «muté» alors qu'ils ne le sont pas. On les appelle les «Mutated like».

Les mutations ponctuelles n'expriment qu'une facette du fonctionnement cellulaire...

Voilà pourquoi on arrive au thème du «profil d'expression génomique»....qui sont des tableaux qui ressemblent à ça....



En étudiant des milliers de gènes à la fois avec des micropuces (microarrays) on parvient à avoir une idée beaucoup plus précise du fonctionnement cellulaire global, à classer les différentes tumeurs avec des facteurs prédictifs et pronostics beaucoup plus «pointus».

Autrefois un profil d'expression génomique coûtait quelques milliers de francs....maintenant pour 600\$ on nous le fait...

Ce n'est pas pour demain, mais on nous l'annonce pour après demain, soit dans 5-10 ans..chaque tumeur sera évaluée individuellement selon son profil d'expression génomique et un traitement adapté sera proposé...

Pour le moment c'est K-Ras, SMAD4 et BRAF...mais la liste s'allonge de jour en jour ...

Bonne reprise pour les vacanciers....on ne relâche pas l'effort pour les autres... bientôt Noël...



et bientôt la Course du Duc

# ENTRAÎNEMENTS DE COURSE À PIED POUR SENIORS

## DATES

Tous les jeudis à 14h30  
du 13 septembre au 29 novembre 2012

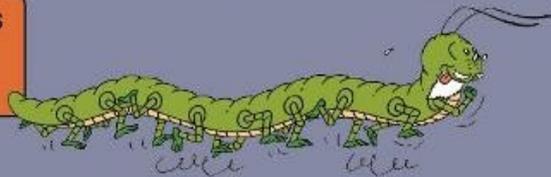


## LIEU

Centre sportif du Bout-du-Monde  
Route de Vessy 12 à Champel

## PARTICIPANTS

Entraînements destinés aux personnes  
âgées de plus de 60 ans et adaptés au  
niveau de forme et d'âge de chacun.

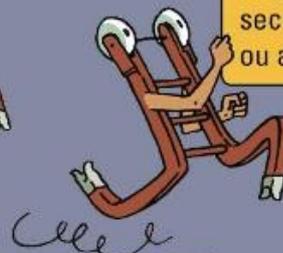
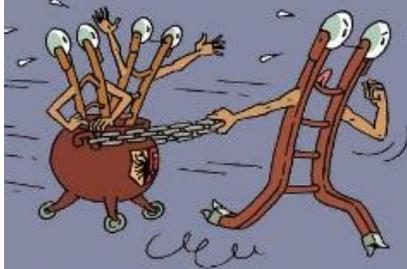


## ENCADREMENT

Assuré par les spécialistes de la physiologie  
de l'effort du centre ATHLETICA.

## RENSEIGNEMENTS

Plus d'infos sur  
[www.santescalade.ch](http://www.santescalade.ch)  
ou par e-mail:  
[secr@escalade.ch](mailto:secr@escalade.ch)  
ou au 079 509 20 08



## PARTICIPATION

La participation est gratuite.

## TRANSPORTS

Accès TPG:  
arrêt Bout-du-Monde, lignes 11 - 21  
Parking du centre sportif à disposition

ORGANISATION Association **sant "e" scalade**  
Case postale 6479 - 1211 Genève 6

EN COLLABORATION AVEC



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
transmis par le laboratoire MGD

[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)