

Sous la direction de Jean-Louis Merlin

# Les biomarqueurs moléculaires en oncologie



# **Les biomarqueurs moléculaires en oncologie**

**Springer**

*Paris*

*Berlin*

*Heidelberg*

*New York*

*Hong Kong*

*Londres*

*Milan*

*Tokyo*

Sous la direction de :  
Jean-Louis Merlin

# **Les biomarqueurs moléculaires en oncologie**

 Springer

Jean-Louis Merlin  
Unité de biologie des tumeurs  
Institut de Cancérologie de Lorraine  
& Université de Lorraine  
6, avenue de Bourgogne  
54519 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex  
jl.merlin@nancy.unicancer.fr

ISBN 978-2-8178-0444-6 Springer Paris Berlin Heidelberg New York  
© Springer-Verlag France, 2014

Springer-Verlag est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant le paiement des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc. même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

*Maquette de couverture* : Nadia Ouddane  
*Mise en page* : S-PAO Service – Caroline Trabouyer – Saint-Galmier



# Sommaire

<b>Avant-propos : le biomarqueur idéal existe-t-il ?</b>	
<i>J.-L. Merlin</i> .....	vii

## **PARTIE 1. LES BIOMARQUEURS MOLÉCULAIRES EN ONCOLOGIE**

<b>1. Génétique moléculaire des cancers : dualité hôte-tumeur</b>	
<i>J. Robert</i> .....	3
<b>2. Validation des biomarqueurs, niveau de preuve et essais cliniques adaptatifs</b>	
<i>E. Luporsi</i> .....	19
<b>3. Biomarqueurs, recherche translationnelle et essais cliniques précoces</b>	
<i>M. Robert, M. Campone, J.-S. Frenel</i> .....	29

## **PARTIE 2. GÉNÉTIQUE TUMORALE, DIAGNOSTIC MOLÉCULAIRE ET THÉRAPIES CIBLÉES**

<b>4. Diagnostic moléculaire des tumeurs solides</b>	
<i>G. Manceau, P. Laurent-Puig</i> .....	39
<b>5. Diagnostic moléculaire des hémopathies malignes</b>	
<i>P. Cornillet-Lefebvre, A. Quinquenel, B. Gaillard</i> .....	57
<b>6. Plateformes de génétique moléculaire des cancers</b>	
<i>F. Nowak</i> .....	81

## **PARTIE 3. SUSCEPTIBILITÉ INDIVIDUELLE, POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE ET RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE**

<b>7. Pharmacogénétique, réponse et toxicité de la chimiothérapie</b>	
<i>A. Morel, E. Gamelin, M. Boisdrion Celle</i> .....	93
<b>8. Pharmacogénétique et thérapies ciblées</b>	
<i>G. Milano, M.-C. Étienne-Grimaldi</i> .....	107

<b>9. Susceptibilité individuelle et toxicité de la radiothérapie</b> <i>J. Lacombe, O. Riou, J. Solassol, A. Mangé, M. Ozsahin, D. Azria.....</i>	<b>115</b>
---	------------

#### **PARTIE 4. BIOMARQUEURS ET INNOVATIONS DIAGNOSTIQUES**

<b>10. Ganglions sentinelles</b> <i>F. Godey.....</i>	<b>131</b>
<b>11. ADN tumoral circulant</b> <i>M. Lion, A. Harlé, J.-L. Merlin.....</i>	<b>149</b>
<b>12. Imagerie moléculaire</b> <i>B. Collin, A. Cochet, O. Humbert, J.-M. Vrigneaud, A. Oudot, A. Lalande, P.M. Walker, F. Denat, F. Brunotte, P. Fumoleau.....</i>	<b>159</b>

# Avant-propos : le biomarqueur idéal existe-t-il ?

Depuis une dizaine d'années, la cancérologie vit une évolution sans précédent avec la mise en place de biomarqueurs de diagnostic moléculaire permettant d'individualiser les traitements des patients atteints de cancer. La personnalisation thérapeutique occupe une place particulière en cancérologie et il est important de rappeler que chez un patient atteint de cancer, la réponse à un traitement médicamenteux peut dépendre à la fois de ses caractéristiques génétiques constitutionnelles, mais également des caractéristiques génétiques de sa tumeur. Prendre en considération ces deux aspects doit permettre d'optimiser la personnalisation thérapeutique en assurant une efficacité optimale et une toxicité contrôlée. L'utilisation de biomarqueurs constitue une réelle innovation diagnostique. Elle a deux conséquences majeures : elle permet tout d'abord d'améliorer les taux de réponse aux traitements et la survie des patients en assurant une meilleur rapport efficacité/toxicité. La seconde conséquence est de contribuer à une meilleure maîtrise des dépenses de santé en évitant la prescription de médicaments dont l'absence d'efficacité peut être prédite. Cette innovation diagnostique a nécessité la mise en place et le déploiement de structures spécialisées réunissant l'anatomie et la cytologie pathologique, disciplines historiques impliquées dans le diagnostic des cancers, et la biologie moléculaire. Cette nouvelle activité est assurée par un réseau de plateformes hospitalières régionales, labellisées par l'Institut National du Cancer, garantissant l'accès de l'ensemble de la population française à ces actes diagnostiques spécialisés. La mise en œuvre des plateformes de génétique moléculaire des cancers a été un point important du 1<sup>er</sup> plan Cancer dès 2003. Leur mise en activité a été effective et soutenue par le 2<sup>e</sup> plan Cancer et l'efficacité du réseau mis en place a été soulignée comme un grand succès au niveau international. L'annonce récente du 3<sup>e</sup> plan Cancer insiste sur l'égalité d'accès aux innovations thérapeutiques et diagnostiques pour l'ensemble de notre population. Les biomarqueurs y trouvent une place centrale. Devant le développement croissant de thérapies nécessitant un diagnostic moléculaire, ces plateformes doivent faire face à une activité croissante et s'adapter très rapidement aux évolutions médico-scientifiques. Elles doivent également être à la recherche des innovations les plus récentes pour répondre aux besoins de la communauté médicale, au service de la population.



En matière d'innovation, une attention toute particulière est portée à la recherche et à la validation de biomarqueurs accessibles directement à partir d'un prélèvement sanguin constituant le concept de « biopsie liquide ». Une autre approche reposerait sur l'utilisation de techniques d'imagerie moléculaires obtenues de manière non invasive. L'aboutissement de ce concept permettrait la mise en place d'analyses réalisables dans des délais réduits et pouvant être réitérées au cours du suivi des patients. Dans tous les cas, les biomarqueurs identifiés devront être validés et atteindre un niveau de preuve avant d'être proposés en application diagnostique. Devant la complexité des phénomènes biologiques mis en jeu au cours de l'oncogenèse et de l'évolution tumorale, il apparaît évident qu'au regard des attentes des cliniciens et des patients, « le biomarqueur idéal » demeure un mythe et que seule l'intégration d'un nombre croissant d'informations biologiques et génétiques, permettra d'envisager une prise en charge personnalisée d'un patient intégrant l'ensemble de ces notions. Une définition des biomarqueurs et leur déclinaison dans les domaines de la génétique tumorale, du polymorphisme génétique avec leurs conséquences sur les thérapies du cancer sont présentées dans cet ouvrage. Les biomarqueurs innovants en matière de diagnostic et d'imagerie y sont également abordés incluant les dernières avancées dans le domaine des ganglions sentinelles, des cellules circulantes ou de l'imagerie moléculaire. Cet ouvrage collectif pratique s'adresse à tous les praticiens impliqués dans la prise en charge de patients atteints de cancer, mais aussi aux enseignants, aux chercheurs, aux internes et étudiants. Je souhaite partager avec ces lecteurs le plaisir que j'ai eu à coordonner son édition.

*Pr Jean-Louis MERLIN  
Institut de Cancérologie de Lorraine et Université de Lorraine*

Sous la direction de Jean-Louis Merlin

## Les biomarqueurs moléculaires en oncologie

La notion de biomarqueurs est de plus en plus utilisée en oncologie. Elle consiste à identifier des éléments biologiques pouvant avoir une utilité diagnostique, pronostique et thérapeutique. Les biomarqueurs sont au cœur du nouveau Plan Cancer et représentent une évolution majeure en oncologie ouvrant la voie de la personnalisation thérapeutique.

Une définition des biomarqueurs et leur déclinaison dans les domaines de la génétique tumorale, du polymorphisme génétique avec leurs conséquences sur les thérapies du cancer sont présentées dans cet ouvrage. Les biomarqueurs innovants en matière de diagnostic et d'imagerie y sont également abordés incluant les dernières avancées dans le domaine des ganglions sentinelles, des cellules circulantes ou de l'imagerie moléculaire.

Cet ouvrage collectif pratique s'adresse à tous les praticiens impliqués dans la prise en charge de patients atteints de cancer, mais aussi aux enseignants, aux chercheurs, aux internes et aux étudiants.

45 € T.T.C.

ISBN : 978-2-8178-0444-6



› [springer.com](http://springer.com)