

Fiche info

Les principales mutations du cancer colorectal

L'identification d'anomalies génétiques au sein des cellules cancéreuses constitue aujourd'hui une information très précieuse permettant d'orienter le diagnostic, la classification, le choix et la surveillance du traitement pour un nombre croissant de cancers. Les mutations du gène *RAS* sont retrouvées dans près de la moitié des cancers colorectaux et leur recherche est donc primordiale pour la prise en charge thérapeutique et le choix d'une thérapie ciblée appropriée.

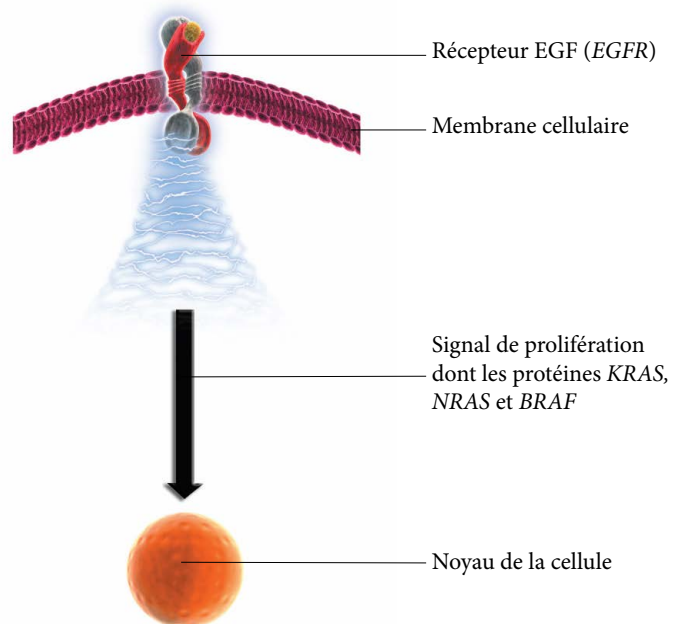
Les protéines *RAS*, qu'est-ce que c'est ?

Les protéines *RAS* sont des enzymes localisées sur la face interne de la membrane plasmique des cellules. Elles sont une composante essentielle de la voie de signalisation en aval du récepteur membranaire à l'EGF (l'*EGFR* de l'anglais *Epidermal Growth Factor Receptor*). Cette voie de signalisation consiste à envoyer un signal de croissance au noyau de la cellule, et sa dérégulation est associée à une croissance tumorale incontrôlée. Le développement des anticorps monoclonaux anti-EGFR a constitué une avancée importante dans la prise en charge des patients atteints de **cancer colorectal métastatique**.

Cependant, plusieurs études ont montré que seules les personnes dont la tumeur ne présentait pas de mutations du gène *RAS* étaient susceptibles de bénéficier de ces traitements. La détermination du statut mutationnel *RAS* aidera donc les médecins à déterminer les traitements auxquels vous serez le plus susceptible de répondre.

Les mutations du gène *RAS*

Les mutations du gène *RAS* sont fréquemment retrouvées dans les cancers colorectaux et elles conduisent généralement à une activation de la voie de signalisation de l'*EGFR*.



Il existe deux principaux types de mutations du gène *RAS* :

- Les mutations *KRAS*, retrouvées chez 39,2 % des patients atteints de cancer colorectal en 2013 ;
- Les mutations *NRAS*, retrouvées chez 7,4 % des patients.

Les protéines *KRAS* et *NRAS* étant situées en aval de la voie de signalisation *EGFR*, leurs mutations sont associées à une inefficacité des traitements anti-*EGFR*.

Les mutations de *BRAF*

Une autre mutation est retrouvée chez 10 % des tumeurs colorectales, il s'agit de la **mutation du gène *BRAF***, qui code pour la protéine *BRAF* faisant aussi partie de la voie de signalisation de l'*EGFR*.

Ainsi, la liste des tests de biologie moléculaire accompagnant le diagnostic du cancer colorectal métastatique concerne les mutations de *KRAS*, *NRAS* et *BRAF*.

■ **Le statut MSI ou instabilité des microsatellites**

Les microsatellites sont des petites séquences d'ADN dispersées dans le génome. Ils ont la particularité d'être très facilement mutés lors de la division cellulaire. Dans une cellule normale, le mécanisme de réparation de l'ADN va corriger ces erreurs. Mais dans 10 à 15 % des cas de cancer colorectal, ce système de réparation est défaillant. On parle de tumeur MSI.

La détermination du **statut MSI** est réalisée par comparaison de la longueur de séquences de 5 microsatellites entre l'ADN tumoral et l'ADN non tumoral. Si 2 microsatellites ou plus présentent des différences de longueurs (instabilité), la tumeur est nommée MSI-H (MSI élevé ou MSI-High en anglais). Si une seule instabilité est détectée, la tumeur est dite MSI-L (MSI faible ou MSI-Low en anglais). Si aucune anomalie n'est mise en évidence, la maladie est MSS (microsatellites stables).

Le statut MSI est un facteur pronostic favorable de la maladie et est associé à une meilleure réponse à la chimiothérapie.

■ **Comment rechercher les mutations ?**

La pratique de la **recherche des mutations fait intervenir des techniques de biologie**

moléculaire. Elle est réalisée à partir d'échantillons tumoraux prélevés lors d'une biopsie ou de la chirurgie si celle-ci a eu lieu. L'analyse se fait par séquençage du gène cible qui permet de déterminer la présence ou l'absence d'une mutation recherchée.

■ **Les plateformes de génétique moléculaire**

La recherche des mutations est réalisée au sein de 28 plateformes de génétique moléculaire des cancers réparties sur toute la France et soutenues par l'Institut National du Cancer (INCa).

Ces plateformes ont pour vocation de réaliser les tests moléculaires innovants pour l'ensemble des patients de leur région, quel que soit l'établissement de prise en charge (hôpital, centre de lutte contre le cancer ou clinique privée). L'échantillon à analyser est envoyé à la plateforme par le laboratoire d'anatomopathologie de l'établissement.

La question de... ?

David D., 69 ans

« À la suite de mon diagnostic de cancer colorectal, mon médecin m'a prescrit un test moléculaire afin de déterminer le meilleur traitement possible. Quel est le délai d'obtention des résultats ? »

Les tests moléculaires font appel à des techniques de laboratoire nécessitant un temps certain de préparation et d'analyse. Dans le cas du cancer colorectal, le délai moyen de réalisation de ces tests moléculaires est de 11 jours.

À cela, s'ajoutent le délai d'acheminement des échantillons de l'hôpital à la plateforme de génétique moléculaire en charge des analyses et le délai de retour des résultats au médecin.

En prenant en compte toutes les étapes, de la prescription à la réception des résultats, le délai moyen est de 18 jours, répondant aux recommandations de l'Institut National du Cancer qui préconise un délai de 2 à 3 semaines.



En savoir +

■ **Fiches Info Roche :**

- L'essentiel sur le cancer colorectal : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/comprendre-cancer.html>
- Le statut BRAF : <https://www.roche.fr/fr/patients/info-patients-cancer/diagnostic-cancer/diagnostic-cancer-de-la-peau.html>

■ **INCa :**

- Mutations des gènes KRAS et NRAS dans le cancer colorectal métastatique
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-tests-moleculaires/Les-tests-ou-marqueurs-determinant-l-acces-a-des-therapies-ciblees>
- Missions et localisation des plateformes
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>

■ **Fondation ARCAD : Aide et Recherche en Cancérologie Digestive** - <https://www.fondationarcad.org/>

■ **Cancer Info** : 0 805 123 124 - <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo>