

Coup de cœur - Vendredi 3 juin 2016

Eric Dansin

Département de Cancérologie Générale, CLCC Oscar Lambret. Lille

e-Dansin@o-lambret.fr

Mots-clés : Cancer bronchique, ADNtc

ADN tumoral circulant dans le cancer bronchique, le nouveau stéthoscope de l'oncologie thoracique...

Johnson ML : Blood-based molecular testing : ready for the prime time ?

Avant le plat principal que sont les communications orales et les posters, voici déjà une mise en bouche ne manquant pas de piquant avec la présentation de M.L. Johnson, du Sarah Cannon Research Institute, positionnant les analyses d'ADN tumoral circulant (ADNtc) comme l'outil essentiel en oncologie thoracique pour les décennies à venir. L'orateur décrivait cette technique biologique comme le stéthoscope de l'avenir... Il est vrai que l'ADNtc fait déjà partie de l'arsenal diagnostique pour la recherche des mutations activatrices d'EGFR et l'identification de la mutation T790M comme mécanisme de résistance acquise sous thérapies ciblées TKI-EGFR. Cette technique peut représenter dans les deux cas une alternative aux profils génomiques sur biopsies tumorales qui s'avèrent parfois non réalisables et/ou non analysables [1]. Dans ce contexte, l'oratrice évoquait d'une part les différentes techniques utilisables pour les analyses d'ADNtc et d'autre part les évolutions toutes proches sur le monitoring, par ADNtc, des patients atteints de cancer bronchique. Dans le domaine complexe des techniques d'analyse d'ADNtc, la connaissance, sinon en détails au moins dans les grandes lignes, des différentes techniques, de leurs performances en termes de sensibilité et de spécificité et de leurs coûts peut être utile aux cliniciens (tableaux 1 et 2). Les avantages des biopsies liquides plasmatiques sont nombreux (tableau 3). Le monitoring par détection de l'ADN circulant devient une réalité soulignée lors de la session. En effet, une méthode de détection rapide des mutations d'EGFR et de KRAS par dd-PCR dans le cancer bronchique vient d'être validée de façon prospective chez 180 patients atteints de cancer bronchique par l'équipe du Dana Farber [2]. Les auteurs rapportent des résultats remarquables en termes de spécificité et de valeur prédictive positive et des scores satisfaisants en termes de sensibilité de la technique dd-PCR (tableau 4). Les taux d'ADNtc muté augmentent avec le nombre de sites métastatiques et sont également corrélés avec la réponse tumorale (figure 5). La possibilité d'un monitoring par ADNtc avait déjà été étudiée dans le cancer du sein (sur une série limitée de 30 patientes) avec des résultats impressionnants quant à la supériorité de l'ADNtc pour prévoir la progression tumorale par rapport au marqueur CA 15-3 et aux cellules tumorales circulantes (CTC) (figure 6) [3]. Au tour du cancer bronchique de bénéficier sous peu (et sous réserve de validation supplémentaire...) du monitoring par ADNtc plasmatique voire urinaire si on se réfère à la présentation à venir du 7 juin de Wakelee et al [4].

Liens d'intérêts : L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt avec cet article.

Références

- [1] Meric-Bernstam F, et al. *J Clin Oncol*. 2015;33:2753-62.
[2] Sacher AG, et al. *JAMA Oncol*. 2016 Apr 7; sous presse:
[3] Dawson SJ, et al. *N Engl J Med*. 2013;368:1199-209.
[4] Wakelee HA, et al. *Abstr 9001, JCO 34*. 2016;

Illustrations

Tableau 1: ADNtc, techniques de détection (1/2).

Principes de détection	Méthode	Commentaires
PCR quantitative	PCR-RT (Real-Time) ARMS/Scorpion PCR PCR spécifique d'allèle mutant	Faible coût, facilité d'utilisation
PCR digitale	BEAMing PCR digitale en gouttes (Droplet digital PCR ddPCR) PCR digitale microfluidique	Sensibilité la plus élevée, ciblage génomique limité
NGS (séquençage de nouvelle génération)	Hybrid capture based NGS CAPP-Seq TAm-Seq	Sensibilité élevée, ciblage génomique large

Tableau 1. ADNtc, techniques de détection (1/2)

Tableau 2 : ADNtc, comparaison des techniques de détection (2/2).

Méthode de détection	Nom commercial (liste non exhaustive)	Sensibilité	Spécificité	Coûts (USD)	Délais (jours)
NGS (séquençage de nouvelle génération)	Guardant 360	> 85 %	99,99 %	5600	14
	Foundation ACT®	> 95 %	99 %	5800	14
PCR digitale	Biodesix	> 85 %	100 %	1800	3
PCR quantitative + Sanger	Biocept	97 %	99,5 %	1900	7
PCR quantitative + NGS	Trovagene	93 %	99 %	1800	1

Tableau 2. ADNtc, comparaison des techniques de détection (2/2)

Tableau 3 : ADNtc plasmatique: avantages des biopsies liquides.

- Faciles, non invasives, renouvelables
- Permettent un monitoring en temps réel
- Identifient les altérations génomiques
- Révèlent l'émergence de résistances moléculaires
- Intègrent l'hétérogénéité tumorale

Tableau 3. ADNtc plasmatique: avantages des biopsies liquides

Tableau 4 : Résultats de l'analyse d'ADNc plasmatique par dd-PCR.

Mutation	Spécificité	VPP	Sensibilité
EGFR Exon 19 del & L858R	100 %	100 %	79 %
EGFR Exon 19	100 %	100 %	82 %
EGFR L858R	100 %	100%	74 %
EGFR T790M	63 %	79 %	77 %
KRAS G12X	100 %	100 %	64 %

Tableau 4. Résultats de l'analyse d'ADNc plasmatique par dd-PCR

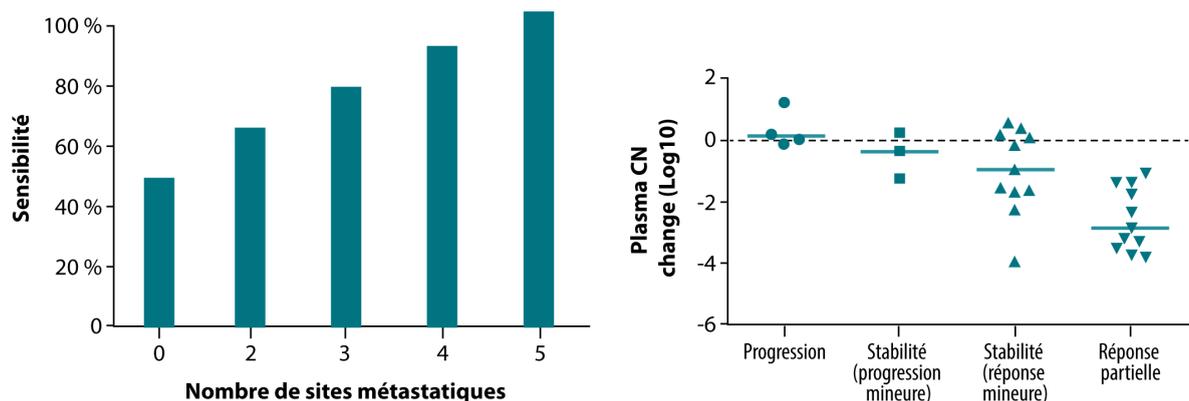


Figure 5. Taux d'ADNc et corrélations cliniques

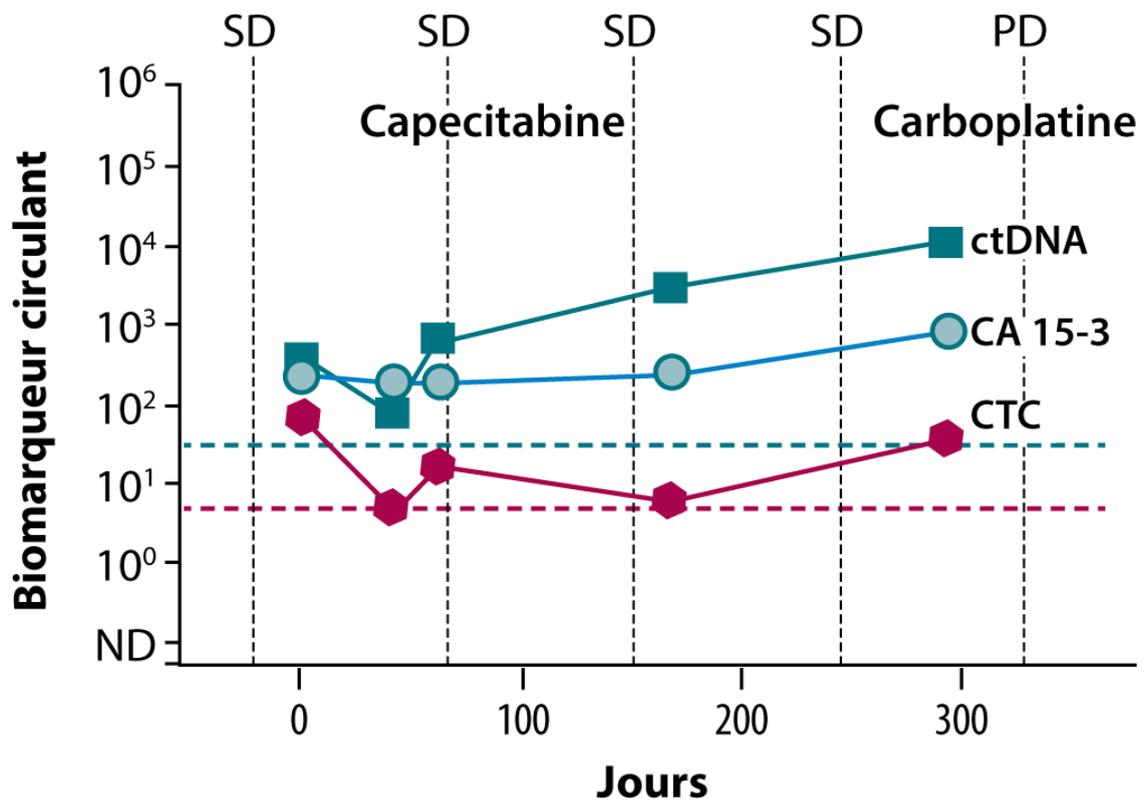


Figure 6. Monitoring par ADNtc dans un cas de cancer mammaire