

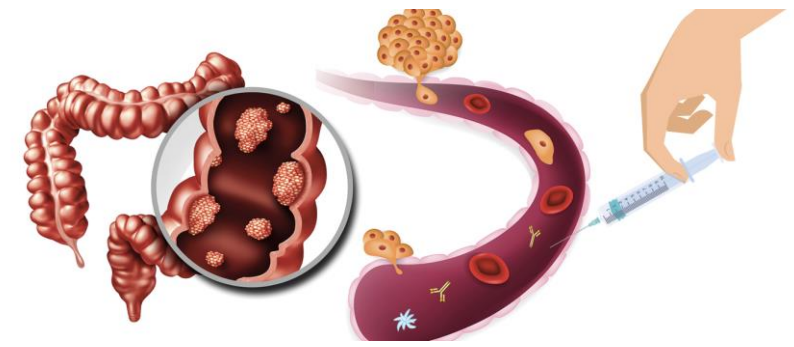
19<sup>ème</sup> journées de l'hôpital Cochin  
Mai 2023

# Applications de la biopsie liquide en oncologie digestive

Dr Anna PELLAT  
Hôpital Cochin  
[anna.pellat@aphp.fr](mailto:anna.pellat@aphp.fr)



# Définition



Biopsie liquide VS biopsie solide (histologie)

**Ensemble d'examens réalisés à partir des liquides corporelles (**sanguins**, urinaires ou autre) dont l'objectif est d'aider au diagnostic, au traitement et au suivi des cancers**

- 2 avantages potentiels:
  - ✓ Pour le patient: remplacer un examen invasif, parfois douloureux ou désagréable, à risque de complications => **simple prélèvement sanguin !**
  - ✓ Pour le médecin: disposer d'une évaluation précise du cancer tenant compte de l'hétérogénéité tumorale, et de la répéter
- 3 outils :
  - ✓ ADN tumoral circulant
  - ✓ Cellules tumorales circulantes
  - ✓ ARN tumoral circulant

# Physiopathologie

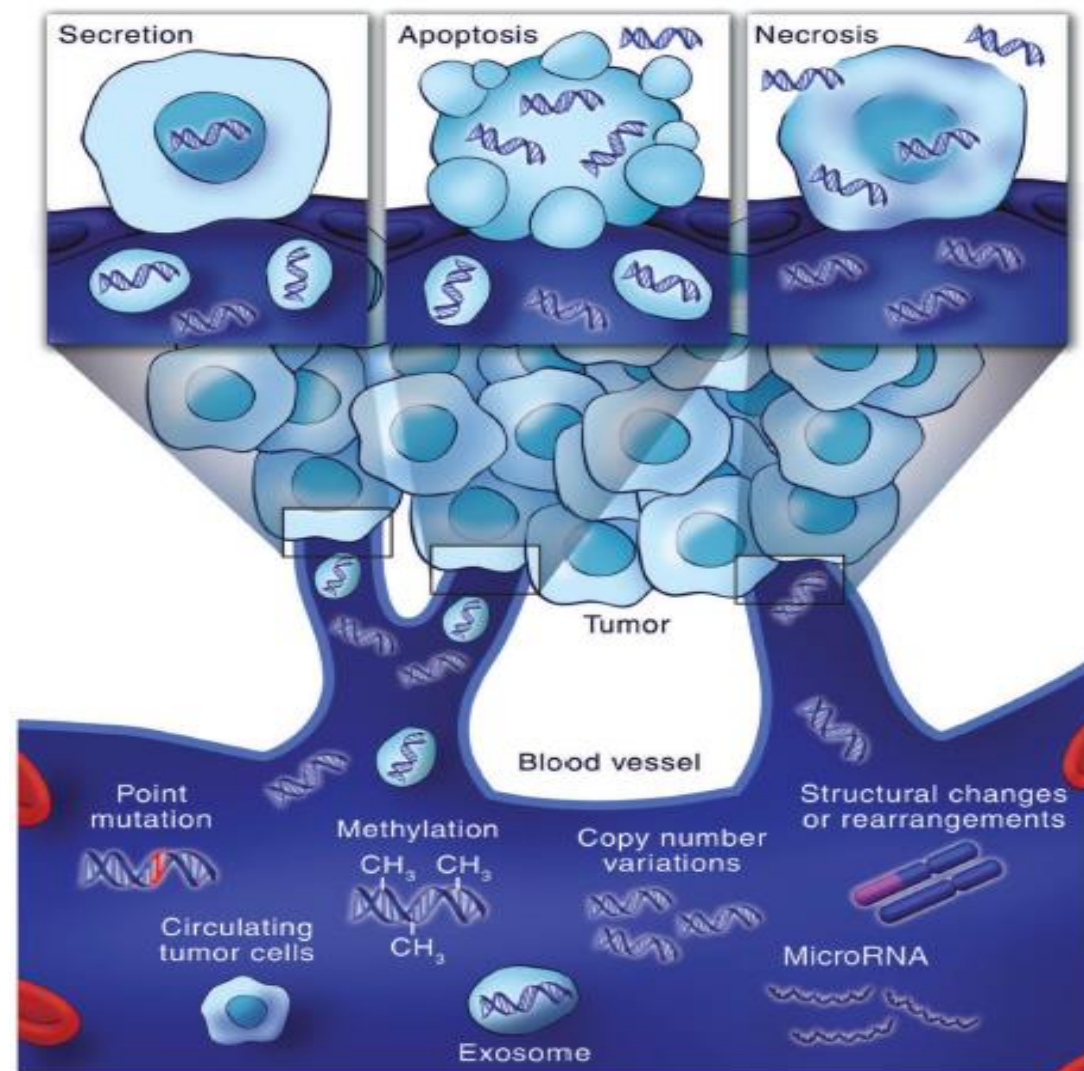
Cellules tumorales

Dissémination métastatique

Cellules tumorales circulantes entières (ADN+ARN)

ADN tumoral circulant

Micro ARN tumoral circulant



# Cellules tumorales circulantes (CTC)

- Rationnel: expression de **marqueurs épithéiaux** théoriquement non trouvés dans les compartiments dérivés du mésenchyme (sang, moelle osseuse).
- Deux étapes pour la détection:
  - 1/Enrichissement** en CTC (immunosélection positive des cellules exprimant un marqueur membranaire épithélial EpCAM, filtration selon la taille cellulaire...)
  - 2/Détection** moléculaire (ARNm liés à des fonctions épithéliales) ou cytologique (immunomarquage ciblant des antigènes épithéiaux)
- Principales limitations: Hétérogénéité des techniques, sensibilité et spécificité

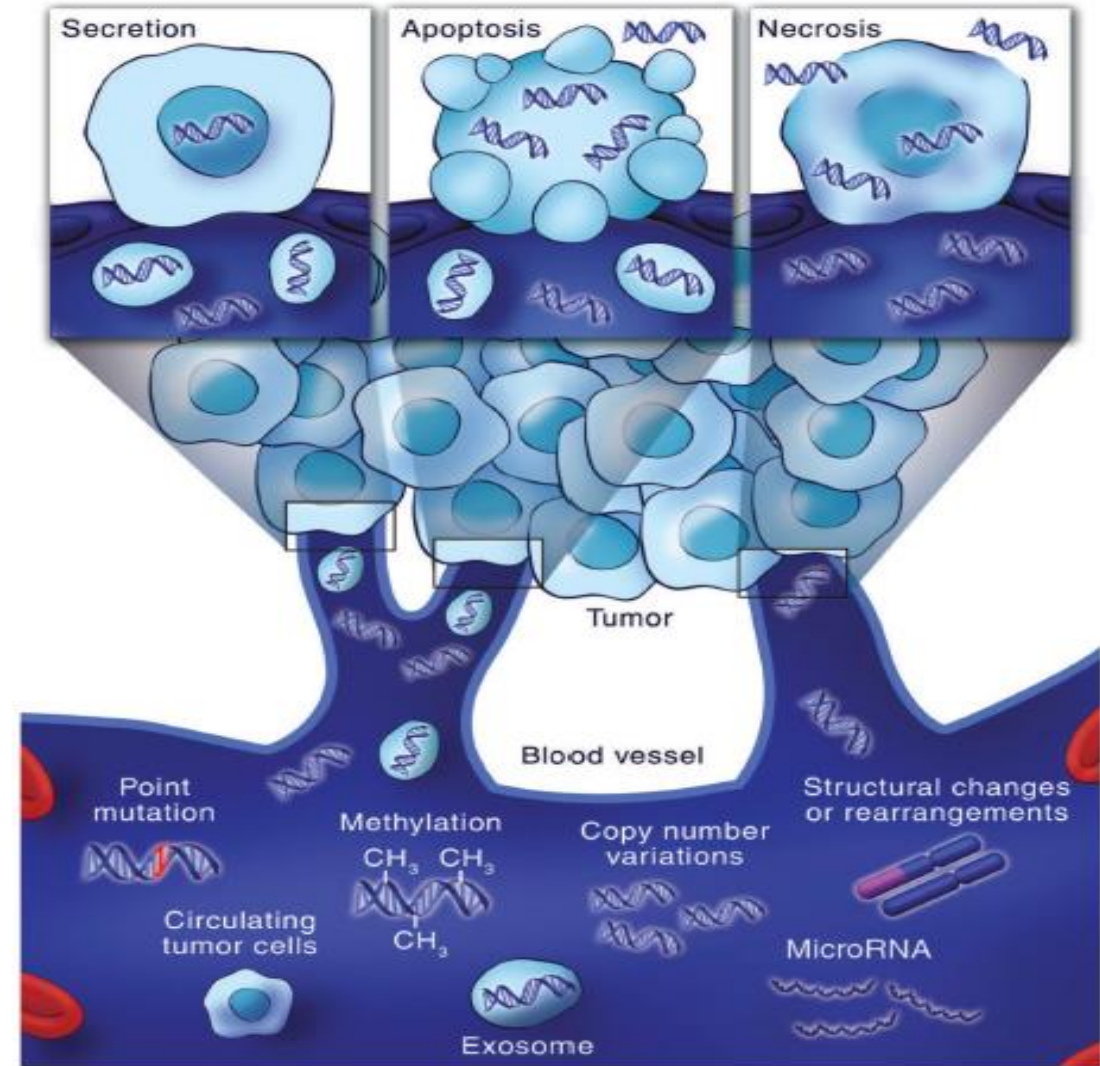
# ADN tumoral circulant (ADNtc)

Cellules tumorales

Anomalies identiques au cancer:

- Mutations ponctuelles
- Amplification
- Réarrangement
- Méthylation

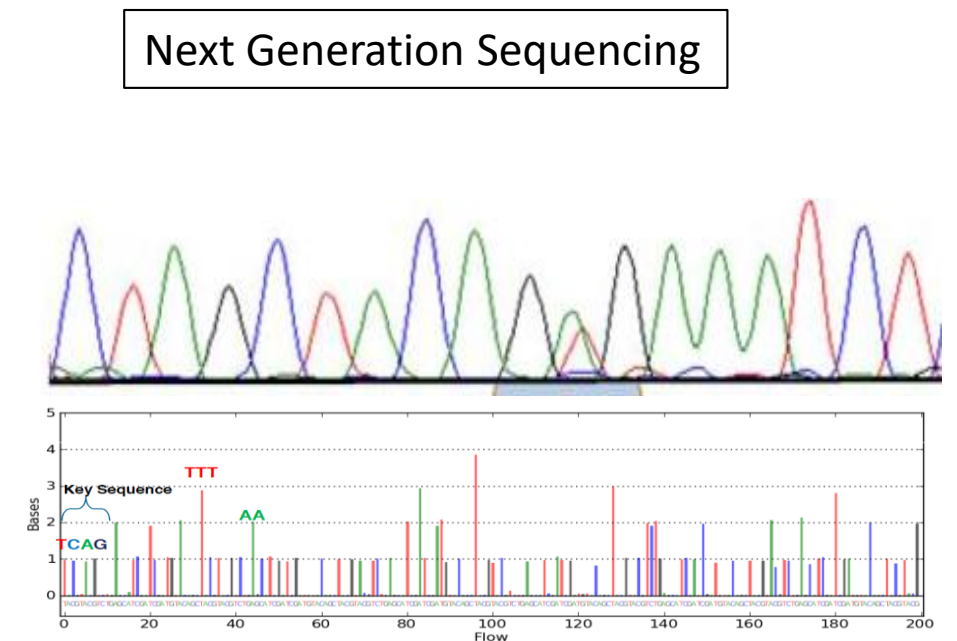
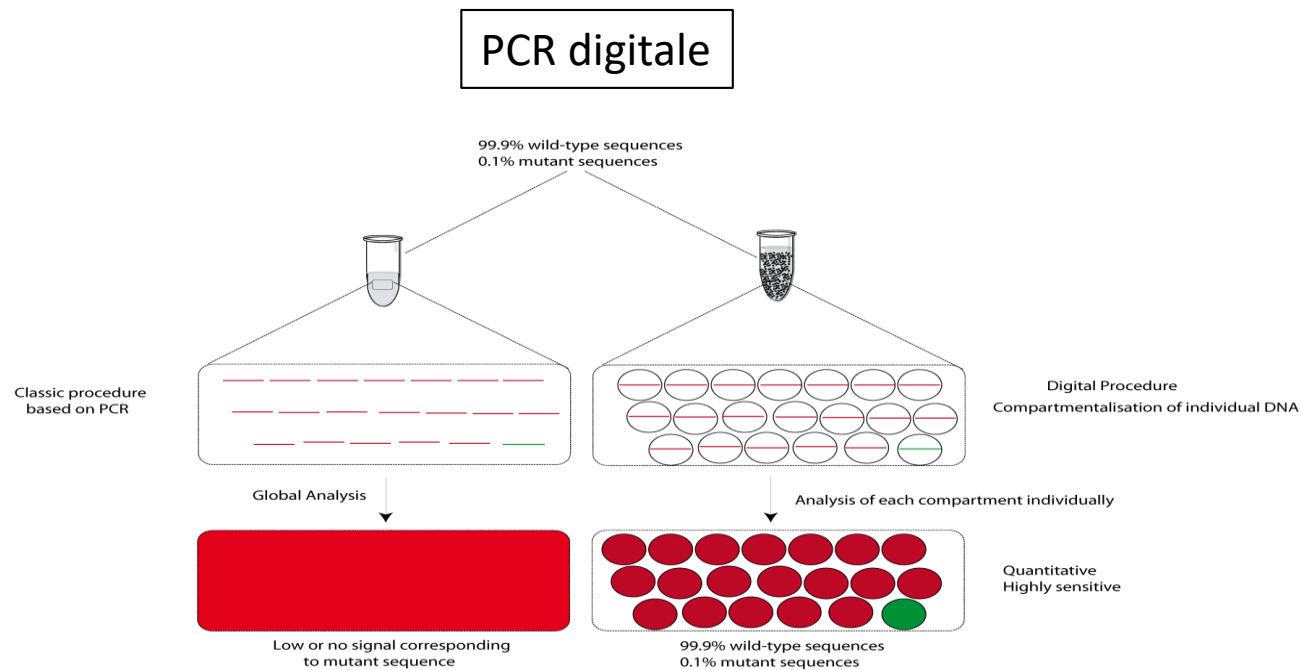
ADN tumoral circulant



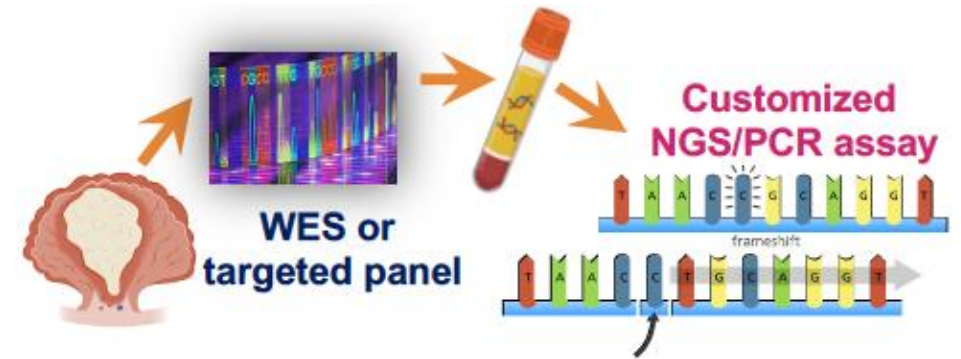
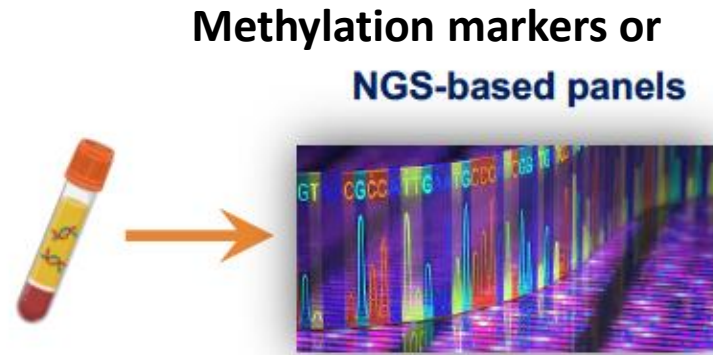
# Quelle méthode pour détecter l'ADNtc?

→ Principale limitation: Sensibilité !

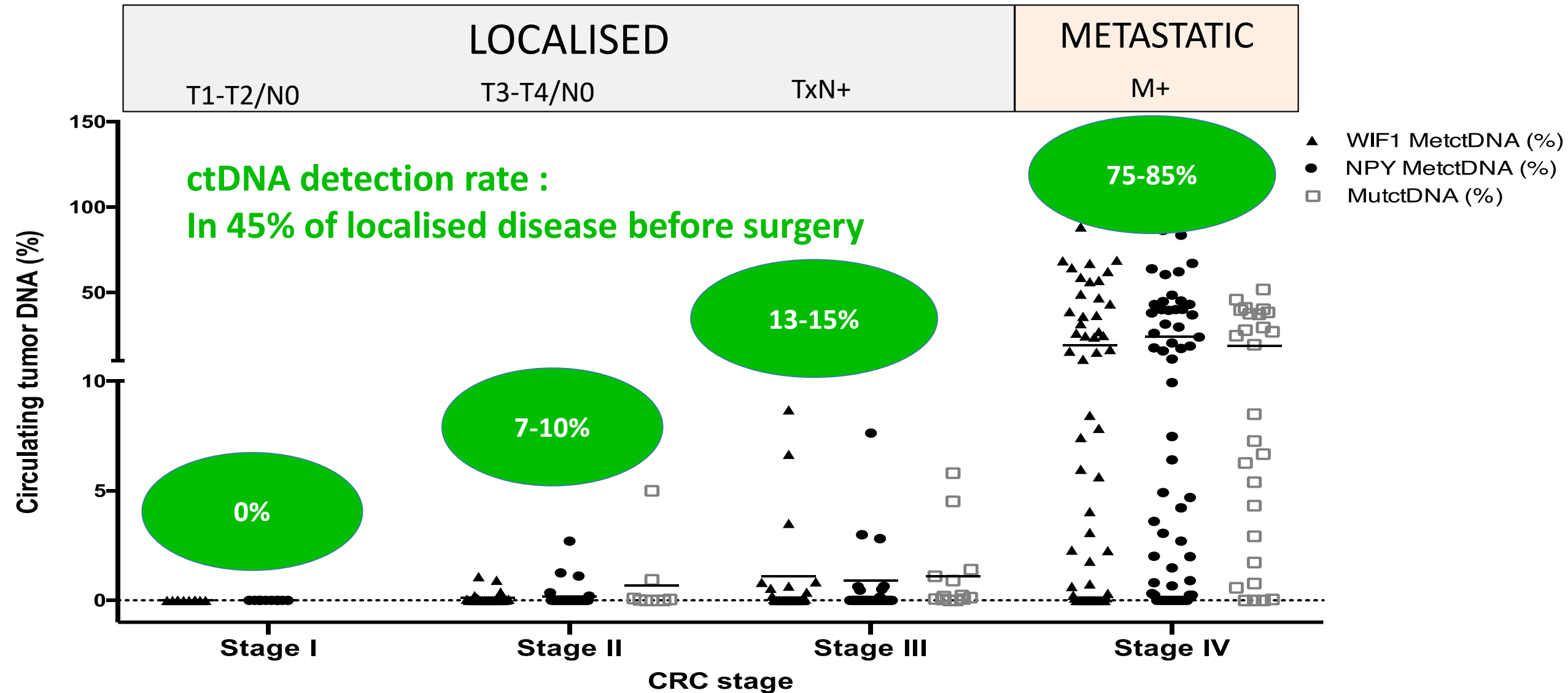
L'ADNtc peut représenter <1% de l'ADN libre circulant



# Approches pour le testing ADNtc



	Tumor Agnostic	Tumor Informed
<b>Méthodes</b>	Détecter des marqueurs de méthylation spécifiques ou des mutations de novo à partir du plasma (un test pour tous les patients)	Identifier la mutation dans le tissu tumoral <div style="text-align: center;">▼</div> Chercher les mutations dans le plasma
<b>Avantages</b>	Ne nécessite pas de tissu Rapidité d'exécution et résultats	Donne un profil moléculaire complet Théoriquement plus sensible
<b>Inconvénients</b>	Profilage théoriquement moins complet Théoriquement moins sensible	Besoin de tissu tumoral Long délai d'exécution Coût élevé
<b>Applications</b>	Le dépistage du cancer Mutations émergentes Profilage moléculaire non invasif	Détection maladie résiduelle ? Monitoring



Limites:

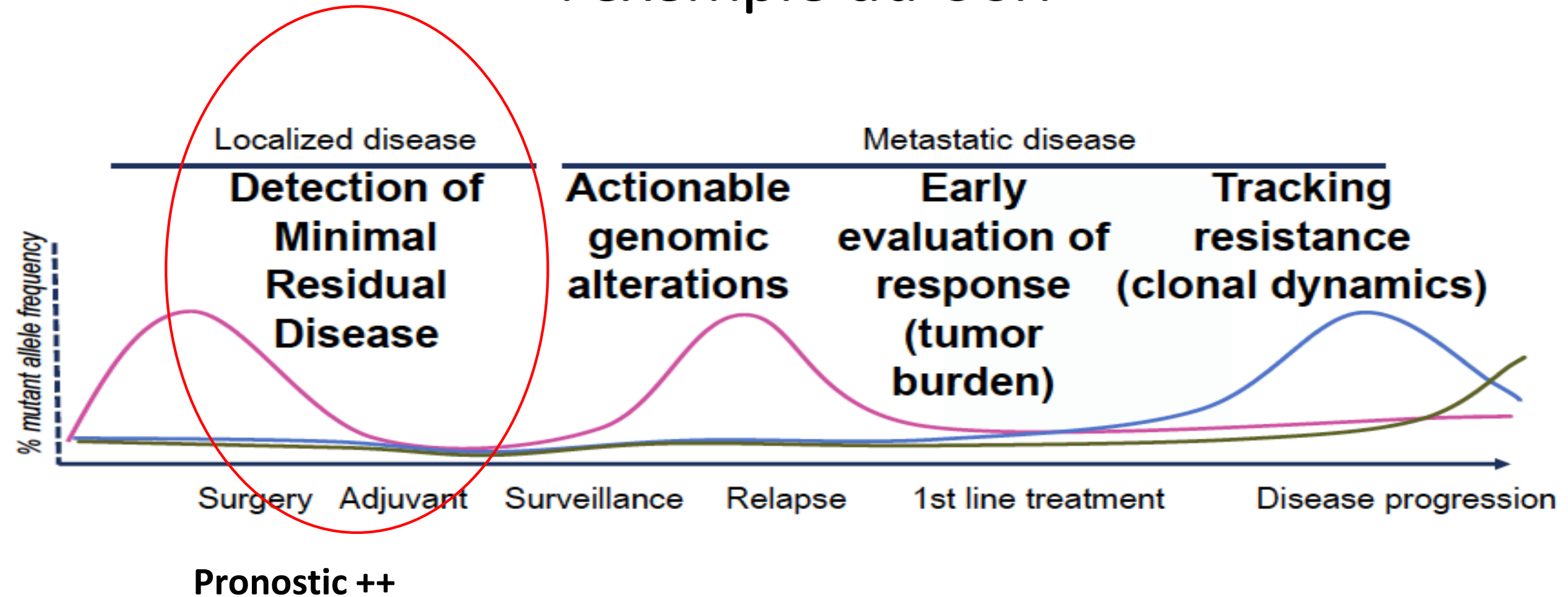
✓ Sensibilité pré mais aussi post résection



# Potentielles applications de la biopsie liquide: diagnostic précoce ou dépistage?

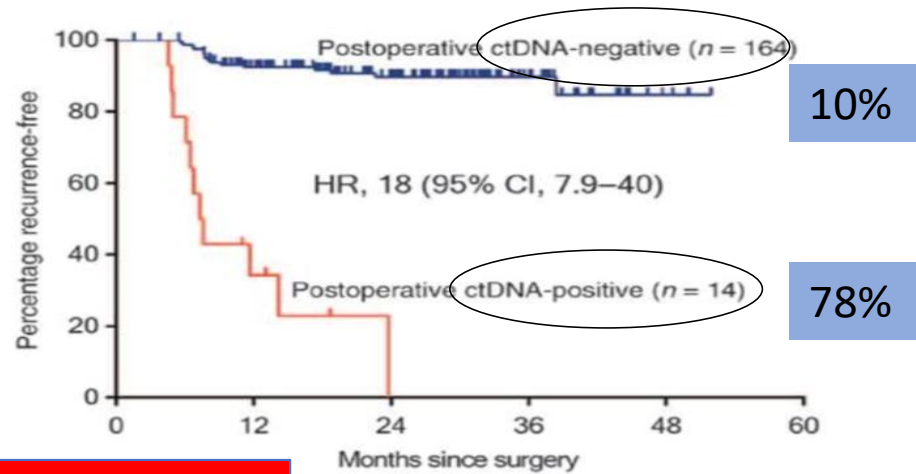
- Pas encore...
- Limité par
  - ✓ La sensibilité des techniques (lié au stade, sécrétion variable de l'ADNtc...)
  - ✓ Accès aux techniques
  - ✓ Tous les cancers ne sont pas « éligibles » à un dépistage organisé (prévalence basse)
  - ✓ Lésion précancéreuse ?
- Un avenir pour les populations à haut risque (dépistage individuel)?

# Potentielles applications de la biopsie liquide: l'exemple du CCR



# ADNtc post-opératoire et la récurrence

## Cancer colon Stade II

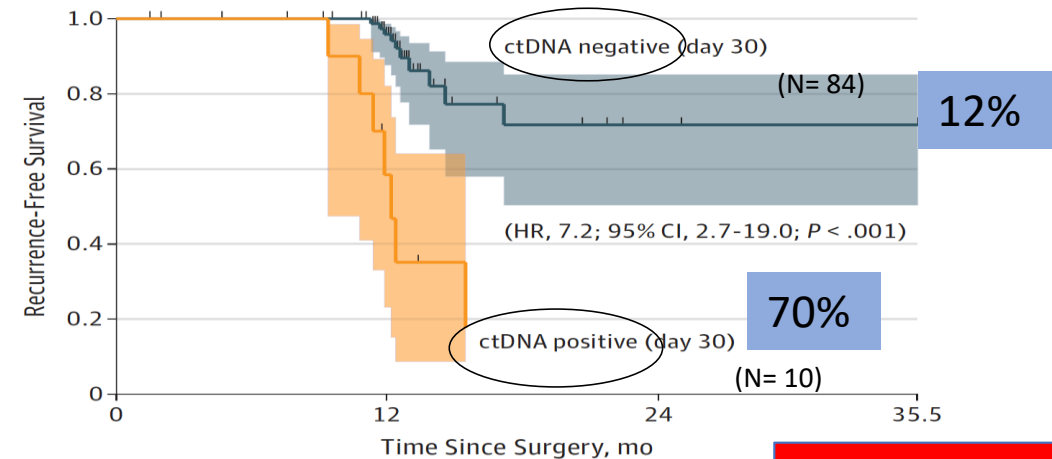


14 patients ADNtc +

Taux de récurrence

Tie et al. Sci Transl Med 2016

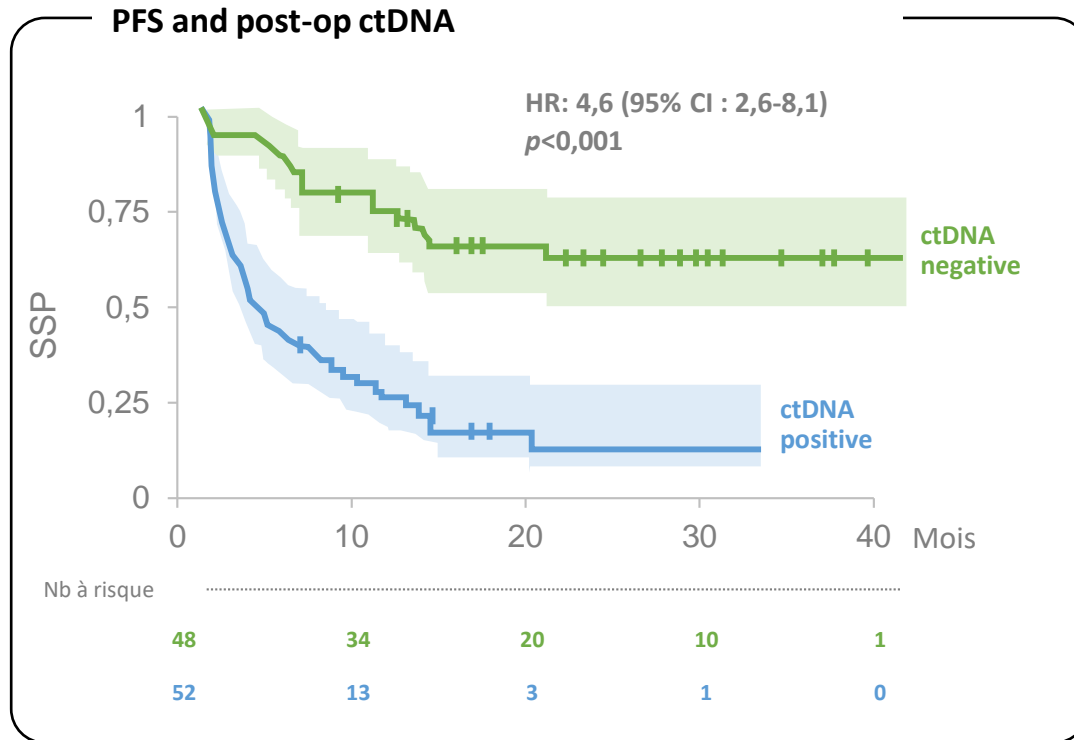
## CCR Stade I-III (5 patients with stade I)



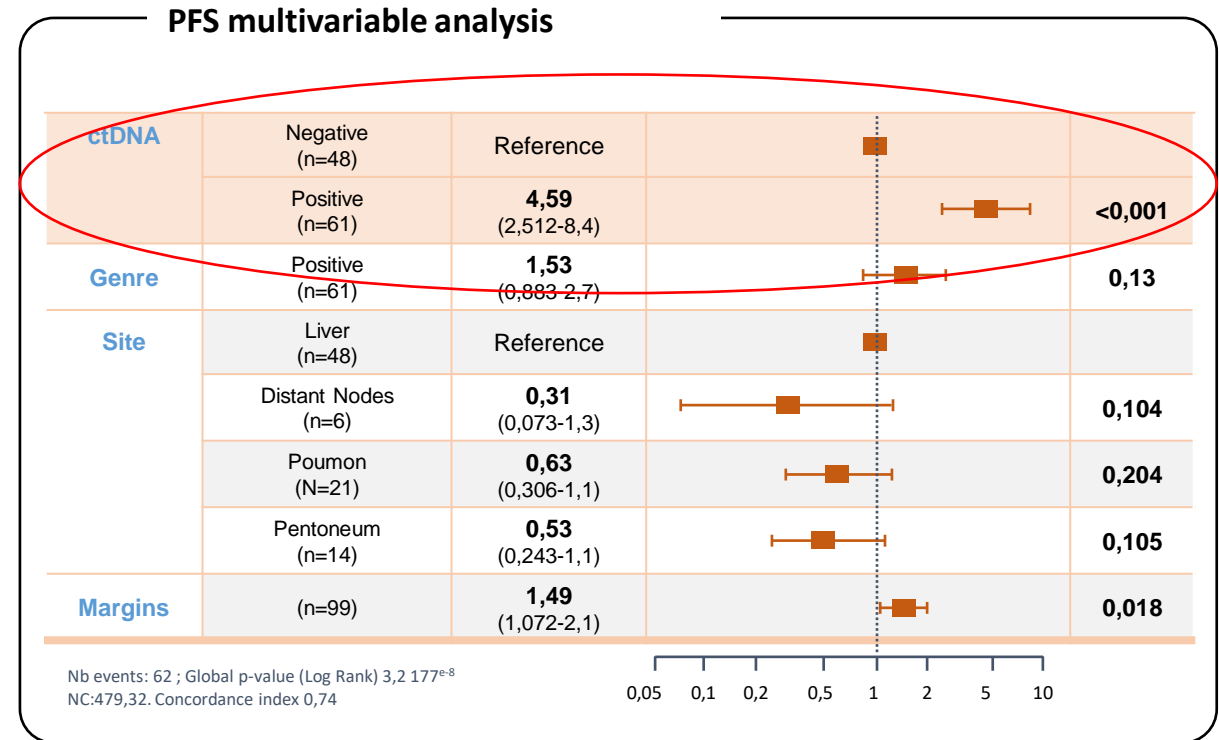
10 patients ADNtc +

Reinert et al., JAMA Oncol 2019

# ADNtc post-op de résection de métastases et la récidence



**52 patients ADNtc+**

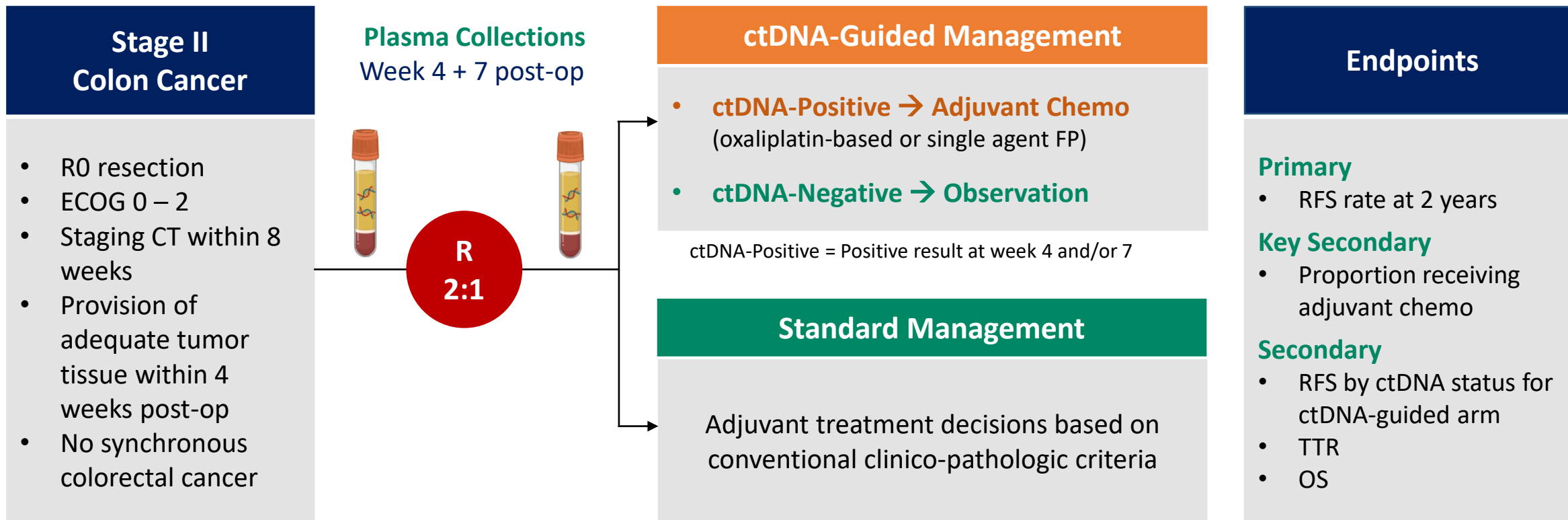


associée significativement à la survie sans progression en analyse multivariée (HR : 4,6 ; IC 95 : 2,5-8,4 ; p < 0,001).

# DYNAMIC Study Design: testing the test!

ACTRN12615000381583

## Phase II study



### Stratification Factors

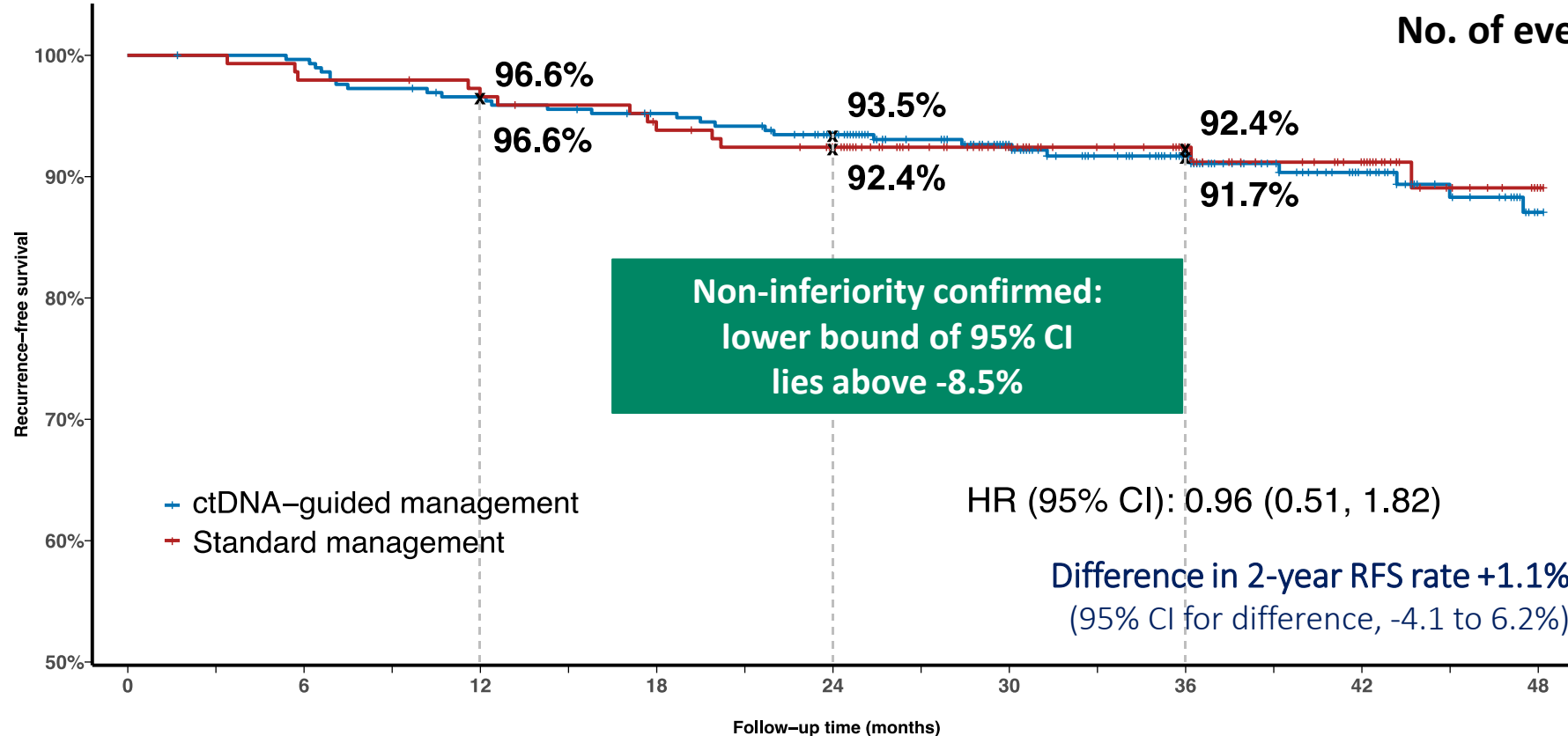
- T stage (T3 vs T4)
- Type of participating center (metropolitan vs regional)

### Surveillance:

- CEA → 3-monthly for 24M, then 6-monthly for 36M
- CT C/A/P → 6-monthly for 24M, then at 36M

# Recurrence-Free Survival

Median follow-up 37 mo  
No. of events = 43



Numbers at risk

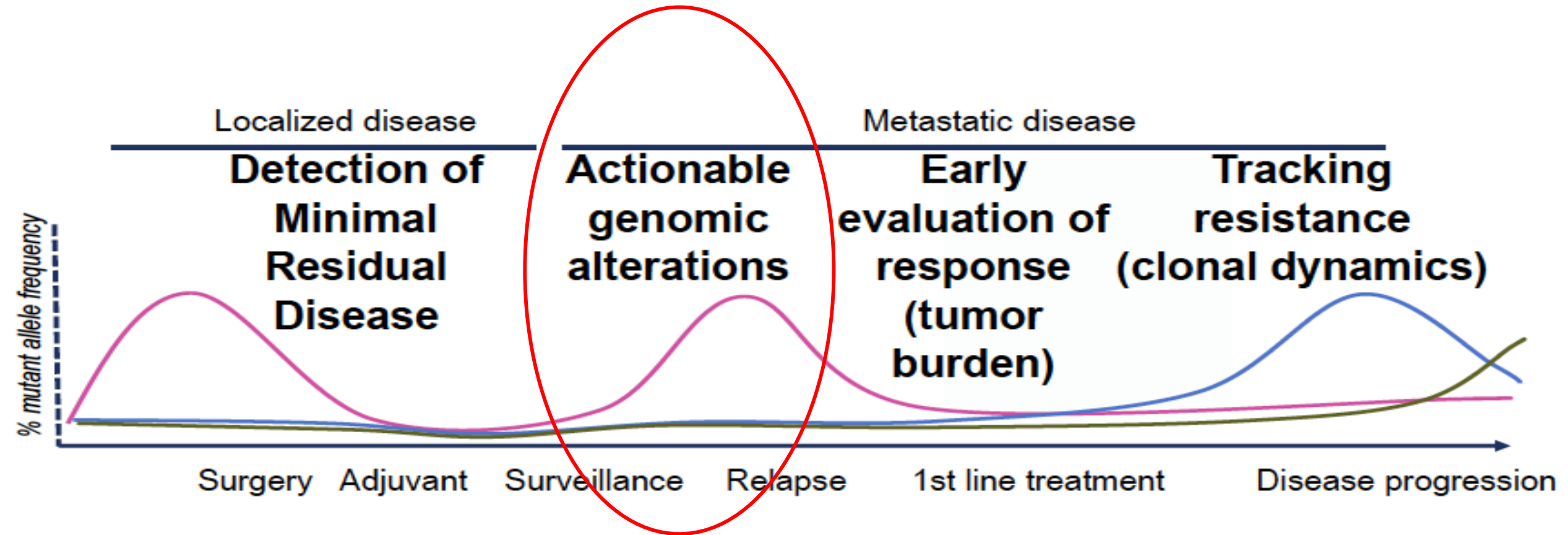
ctDNA-guided

294 292 281 273 259 207 155 109 64

Standard

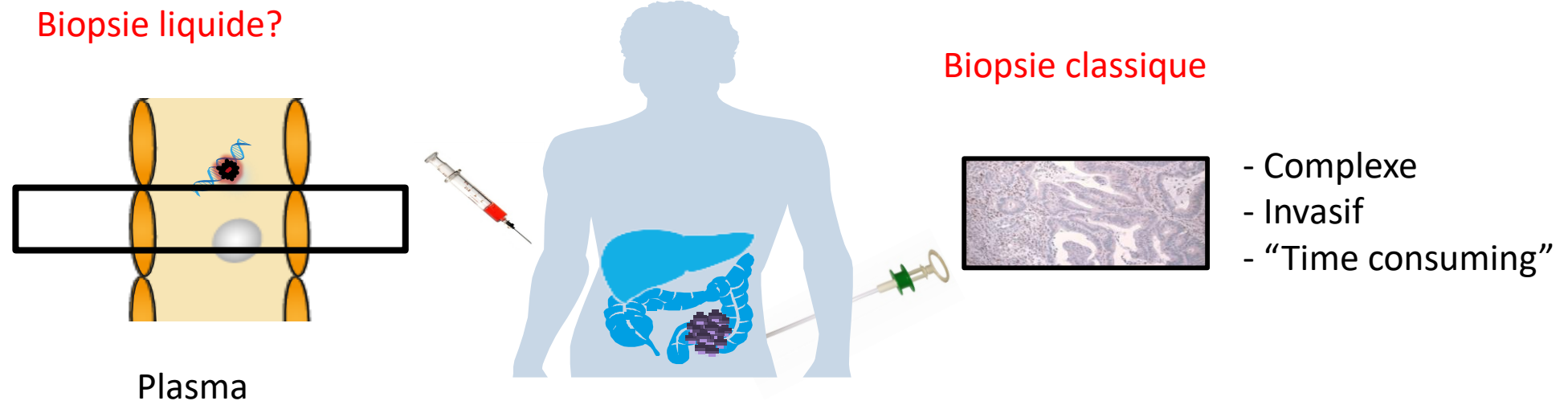
147 144 142 136 128 97 78 57 33

# Potentielles applications de la biopsie liquide



# Statut mutationnel RAS dans le CCRm

- Mutation RAS = contre-indication aux anti-EGFR en L1 du CCRm
- Comment évaluer le statut mutationnel de RAS?



Evaluer le statut mutationnel de RAS avec l'ADNtc?

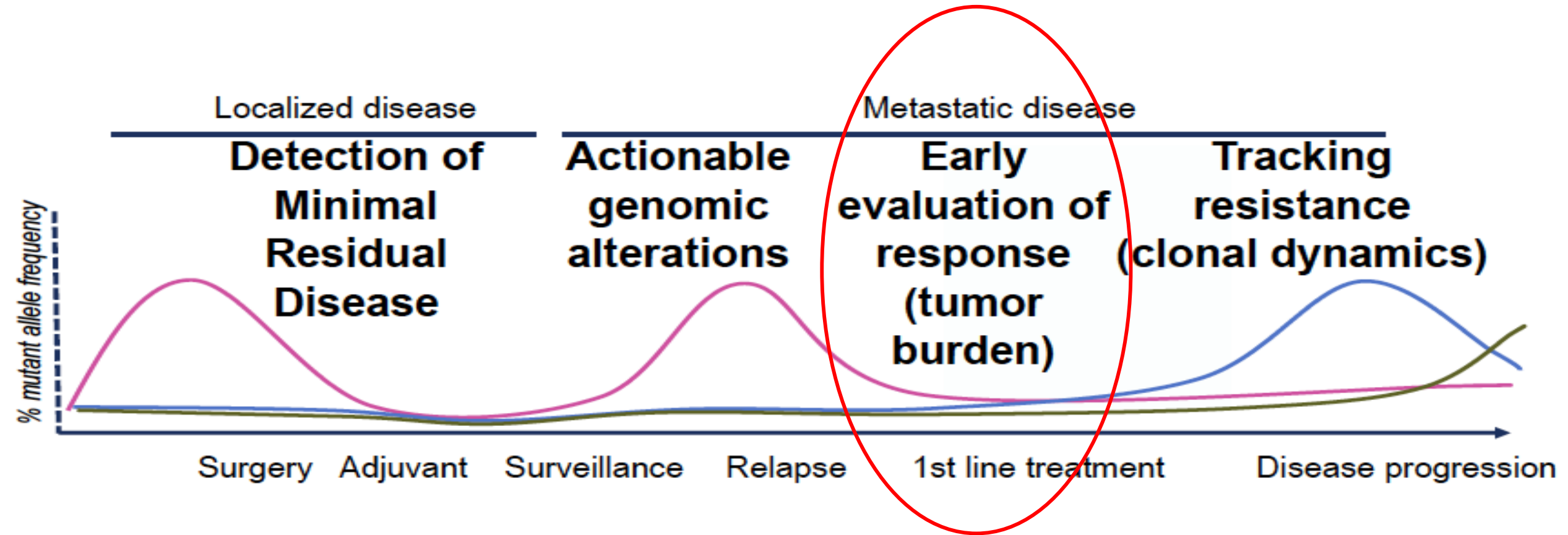


# Evaluation statut mutationnel de RAS dans le CCRm

## Tissu versus plasma

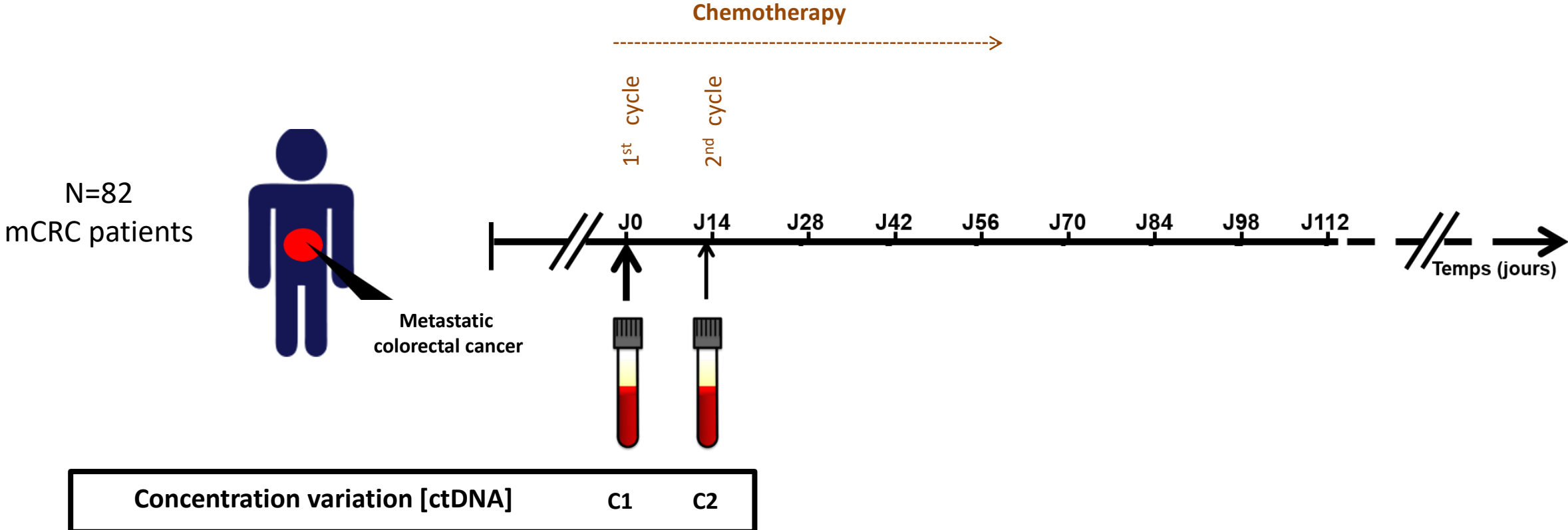
no of pts	ctDNA sequencing method	Overall Agreement	Sensitivity	Specificity	Reference
95	IntPlex	72%	92%	98%	Thierry. Nat Med 2014
206	SafeSeq	95%	87%	99%	Bettegowda. STM 2014
100	BEAMing and ddPCR	97%	95%	100%	Siravenga. Nat Med 2015
115	BEAMing	93%	96%	90%	Vidal. Ann Oncol 2017
146	BEAMing	90%	89%	90%	Grasselli. Ann Oncol 2017
92	BEAMing *	78%	70%	83%	Normanno. Ann Oncol 2018
412	AmpliSeq + methylation	95%	93%	98%	Bachet. Ann Oncol 2018
135	Idylla *	93%	64%	94%	Maurel. JCO PM 2018

# Potentielles applications de la biopsie liquide



# Early Evaluation of Circulating Tumor DNA as Marker of Therapeutic Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer Patients (PLACOL Study)

Fanny Garlan<sup>1</sup>, Pierre Laurent-Puig<sup>1,2</sup>, David Sefrioui<sup>3</sup>, Nathalie Siauve<sup>4</sup>, Audrey Didelot<sup>1</sup>, Nasrin Sarafan-Vasseur<sup>5</sup>, Pierre Michel<sup>3</sup>, Geraldine Perkins<sup>1,6</sup>, Claire Mulot<sup>1</sup>, H el ene Blons<sup>1,2</sup>, Julien Taieb<sup>6</sup>, Frederic Di Fiore<sup>7</sup>, Valerie Taly<sup>1</sup>, and Aziz Zaanani<sup>1,6</sup>



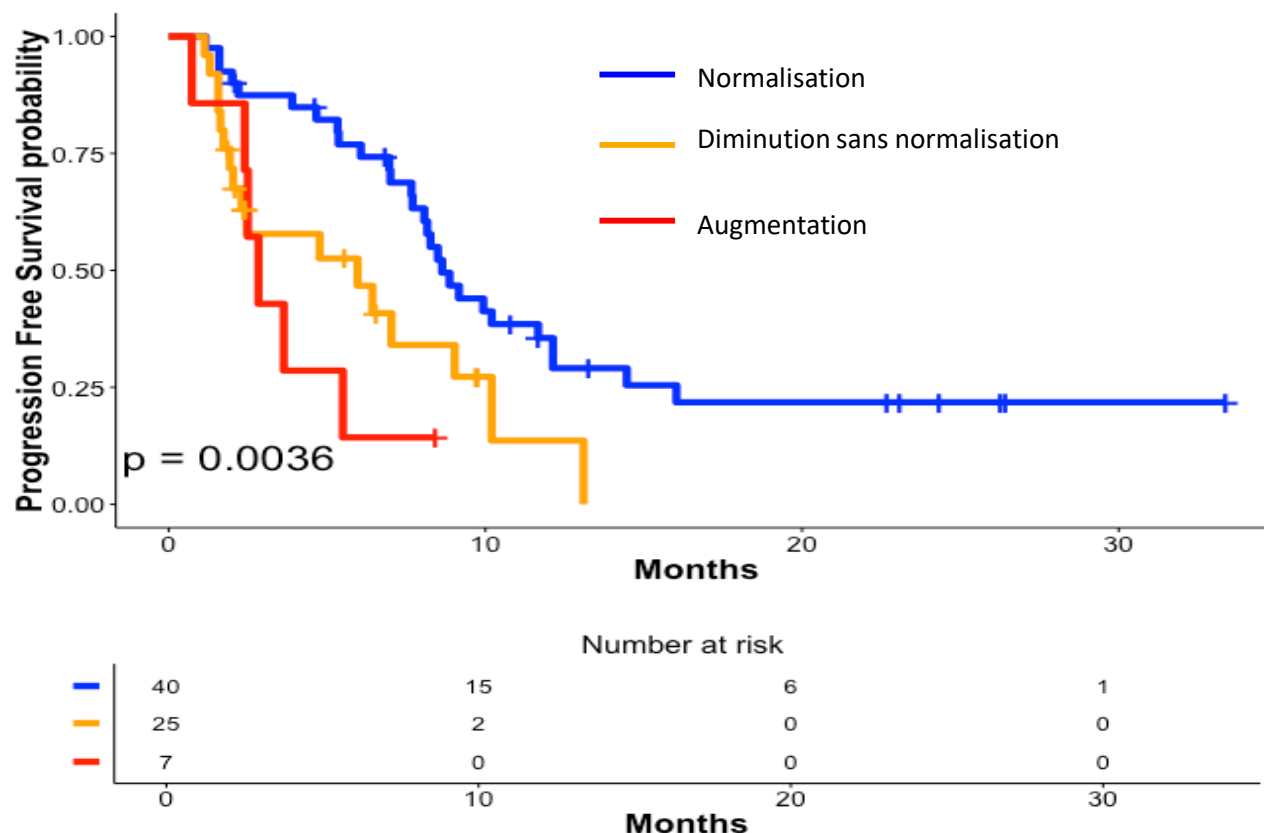
# Etude PLACOL

Variation de la concentration en ADNtc observée précocément durant le traitement (<1 mois)

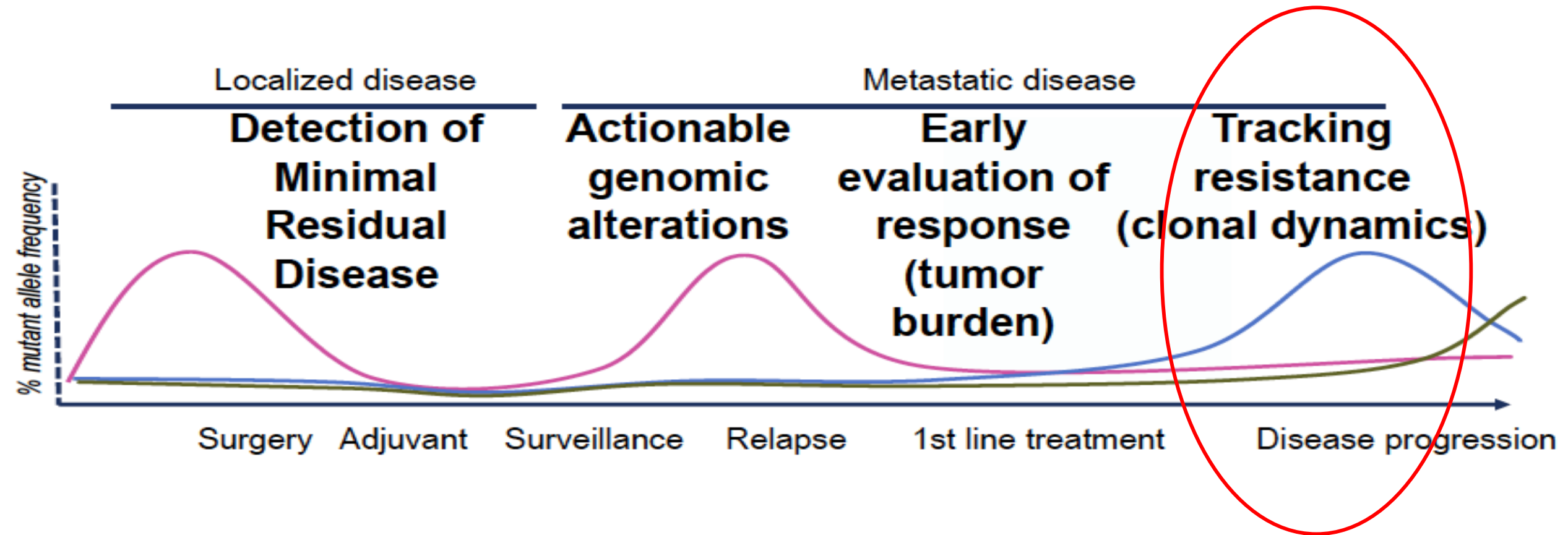
- 55% de normalisation
- 36% de diminution sans normalisation
- 9% d'augmentation



Type de variation précoce associée à la survie

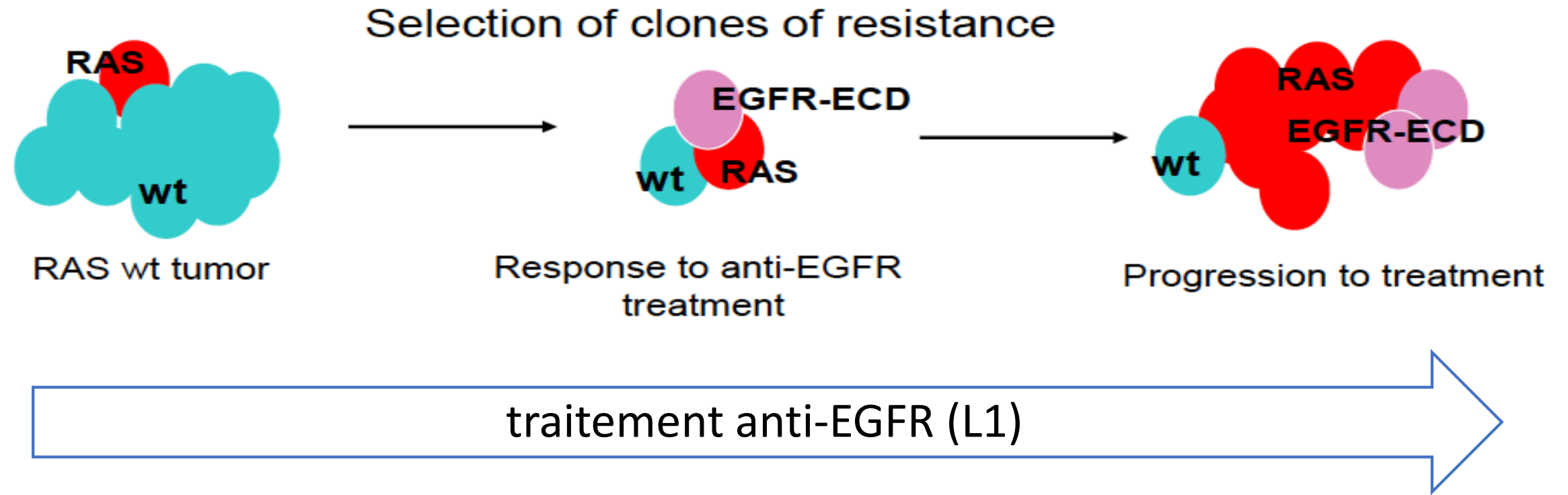


# Potentielles applications de la biopsie liquide



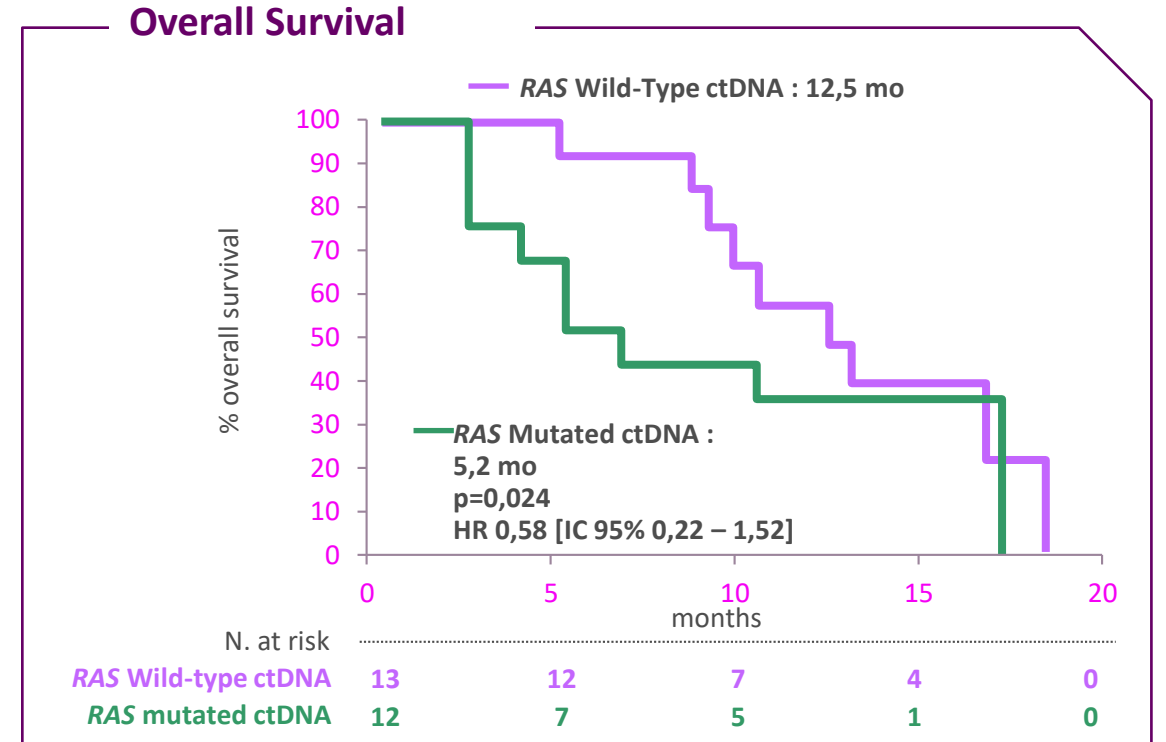
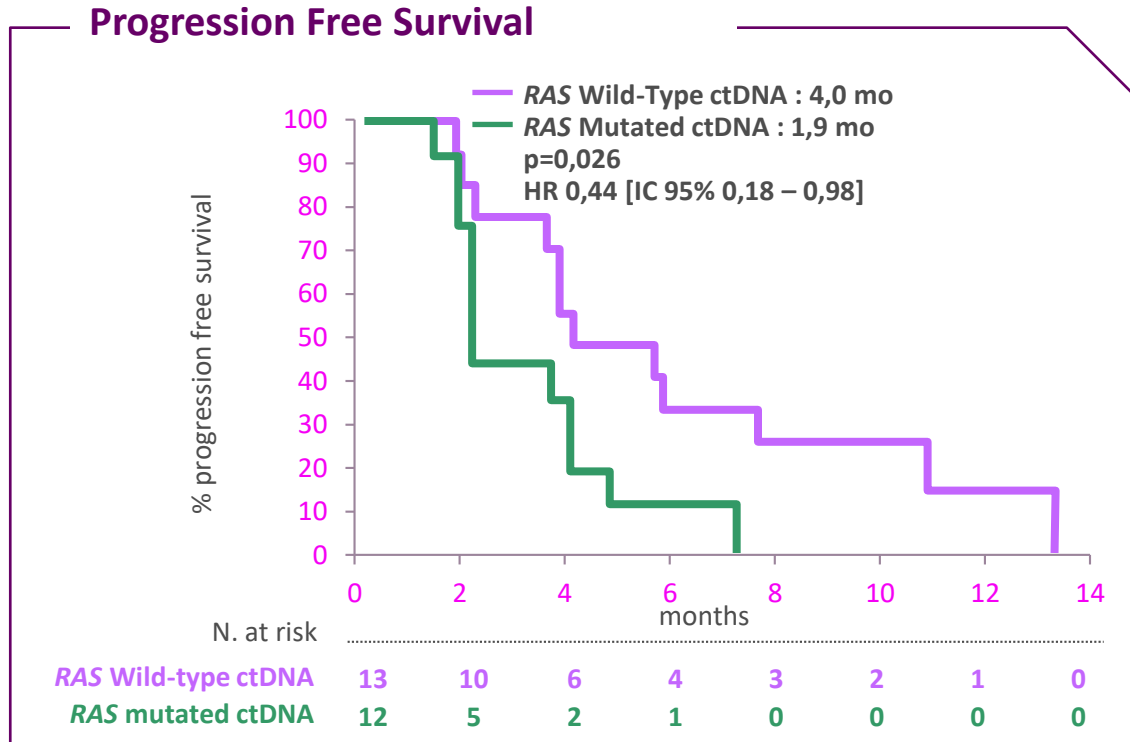
# Résistance aux anti-EGFRs

## Sélection thérapeutique



# Rechallenge des anti-EGFR: Etude de phase II CRICKET

*RAS ctDNA status predicts outcome in patients rechallenged with anti-EGFRs*



# Take home messages: applications



- ✓ **Dépistage** : Pas encore
- ✓ **Indicateur de récurrence précoce (CCR)**
- ✓ **Outil d'aide à la décision de traitement adjuvant ? (Essais en cours)**
  - La meilleure méthode d'évaluation reste à définir
  - **séries plus importantes sont nécessaires** pour confirmer ces résultats
- ✓ **Variation précoce de la concentration d'ADNtc sous traitement: prédiction efficacité du traitement (CCR)**
- ✓ **Capter facilement le profil moléculaire tumoral** (au début de prise en charge, sous traitement)
- ✓ Sélectionner les patients éligibles à un **rechallenge par anti-EGFR (CCR)**



Merci!

