

Une "DNAémie" pour guider les traitements oncologiques

Dr Thibaud Kössler

L'[article du jour](#) est sorti dans le NEJM cette année, en même temps qu'il a été présenté dans le plus grand congrès d'oncologie.

Le cancer du côlon représente 8% des cancers en suisse par année. Les trois premiers stades sont guérissables alors que le dernier est palliatif.

Stade I: 15% polype
Stade II: 30% polype traverse la paroi
Stade III: 30% ganglions atteints
Stade IV: 25% Stade métastatique

Après la chirurgie, il existe un risque de micro-métastases, qui est déterminé par la pathologie, selon la présence d'embolies tumorales dans les vaisseaux ou les nerfs.

Le cancer de stade II est à haut risque de récurrence si la tumeur est au stade T4, soit une tumeur envahissant l'organe adjacent, si le curage ganglionnaire est insuffisant (<12 ggs), ou si plusieurs facteurs de risque du groupe intermédiaire sont cumulés.

En cas de risque intermédiaire, une analyse moléculaire a lieu pour déterminer si les microsatellites sont stables ou instables. Comme dans le syndrome de Lynch, des microsatellites instables (MSI) sont favorables, et cela épargne au patient une chimiothérapie adjuvante.

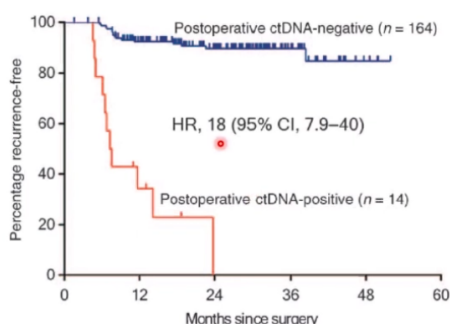
La majorité des patients reçoivent néanmoins une thérapie adjuvante, en mono- ou bithérapie selon leur catégorie de risque.

Mais ce n'est qu'un calcul de risque, et peu de patients bénéficient vraiment de la chimiothérapie: 18% récidivent malgré celle-ci et 80% n'en n'auraient pas eu besoin.

La recherche s'est donc tournée vers le sang pour analyser les rejets tumoraux dans la circulation, à travers la biopsie liquide.

Le sujet du jour se concentre sur la recherche dans le sang de mutations propres au cancer du côlon: Le ctDNA (ADN tumoral circulant), ou la DNAémie.

Cet examen a trois usages principaux: le diagnostic précoce, la surveillance des cancers métastatiques pour adapter le traitement selon les mutations (remboursé en suisse dès mars), et l'évaluation de la maladie résiduelle après la chirurgie - ce qui nous intéresse aujourd'hui.



Dans le cancer de stade II, la présence vs l'absence de ctDNA est bien plus puissante pour déterminer le risque de récurrence, comparé au calcul de risque mentionné plus haut. ([Tie et al, 2016](#))

A tel point que des groupes de chercheurs refusent de randomiser des patients ctDNA + entre traitement et placebo, pour des raisons d'éthique.

L'étude du jour, DYNAMIC, est une étude de phase 2, de non-infériorité.

Inclusion: stade II, résection complète, patients traitables, à ~8 semaines de la chirurgie.

Intervention:

- Deux échantillons de sang sont prélevés à 4 et 7 semaines, analysés en même temps.
- Deux bras à ratio 2:1 sont formés: 153 patients suivent le traitement standard, et 302 sont traités en fonction de leur status ctDNA → observation vs chimiothérapie

Critère de jugement primaire: risque de récurrence à deux ans.

Les caractéristiques de la population sont équilibrées entre les deux bras....selon le calcul de risque clinique, 40% des patients sont à haut risque.

Le test

La tumeur réséquée est séquencée à la recherche de 15 sites typiquement mutés dans le cancer du côlon, afin de déterminer une signature unique du cancer de chaque patient.

Puis, les deux échantillons sont analysés à la recherche de cette signature.

L'ensemble de ces analyses prend 3 semaines.

Résultats

La marge de non-infériorité est fixée à une différence de 8% entre les deux prises en charge. Malgré une différence stable sur le temps, celle-ci n'est pas atteinte à 24 mois, ce qui indique qu'une prise en charge n'est pas inférieure à l'autre...

Bon... cliniquement, la différence de survie sans récurrence entre les deux groupes est minime... à trois ans, elle est de 0.7% ...ce qui n'est pas pertinent cliniquement..

Par contre, on observe une désescalade importante de traitement dans le groupe analysé par biopsie liquide, avec 50% qui n'ont pas eu besoin de chimiothérapie.

Tous les sous-groupes analysés montrent cette tendance à moins de chimiothérapie lors de biopsie liquide, sauf pour les personnes > 70 ans qui semblent sous-traitées dans le traitement standard.

Interprétation

La chimiothérapie adjuvante guidée par ctDNA permet un traitement personnalisé où le bénéfice est maintenu tout en permettant une désescalade de traitement.

Limites

- La récurrence à 2 ans n'est pas un temps standardisé, c'est plutôt 3 ans. De plus, en cas de chimiothérapie, la récurrence peut tarder. Les chiffres ne sont pas encore mûrs.

- La chimiothérapie doit commencer au plus tôt. Ici, elle commence à 8-10 semaines de la chirurgie, alors que les recommandations internationales sont de commencer à 4 semaines max.
- Le ctDNA positif n'est pas randomisé dans le bras expérimental, pas de traitement vs observation, ce qui ne permet pas de déterminer si la chimiothérapie change vrmt le devenir de ces patients. Quelques études prospectives sont en cours..

Ce test va très clairement devenir un test de référence en Suisse dans les 5-10 années, et il faut déterminer quelle plateforme va en faire la gestion.

(Questions)-réponses:

- Il y a un gain à combiner les deux analyses de risques, DNAémie et clinique. En cas de divergence, l'orateur se baserait sur la DNAémie.
- Il y a un conflit d'intérêts relativement important chez les auteurs, mais qui n'a pas d'impact direct sur l'étude... l'un a déterminé la séquence des 15 mutations les plus typiques dans le cancer du côlon (Ph,D. Vogelstein) et l'autre a reçu de grands financements pour produire un test qui dépiste 10 cancers à la fois (Ph,D. Papadopoulos).

C'est pourquoi un test universitaire serait des plus essentiels, afin de pouvoir suivre où va notre ADN..



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
 Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch