

Quels biomarqueurs d'avenir ? Le point de vue des internes en oncologie à l'issue du congrès de l'ESMO 2016

Marie Auvray¹, Marc-Antoine Benderra¹, Marie Bretagne¹, Sara Faouzi¹, Loïc Lebellec¹, Linda Majhoubi¹, Mathilde Saint-Ghislain¹, Stéphane Vignot²

Reçu le 17 mai 2017

Accepté le 13 juin 2017

Disponible sur internet le :

1. Association pour l'enseignement et la recherche des internes en oncologie (AERIO), 149, avenue du Maine, 75014 Paris, France
2. Institut Jean-Godinot, département d'oncologie médicale, avenue du Général-Koenig, 51100 Reims, France

Correspondance :

Marie Auvray, AERIO, 149, avenue du Maine, 75014 Paris, France.
auvray.marie@gmail.com

Mots clés

Biomarqueurs

Prédictif

Pronostic

ADN tumoral circulant

Profil génomique

Médecine personnalisée

■ Résumé

Depuis l'avènement du biomarqueur HER2 permettant l'accès à un traitement par trastuzumab, nous observons une explosion des travaux autour des biomarqueurs, dans laquelle il ne faut pas négliger la pression économique liée aux coûts de développement de nouveaux produits, afin de mieux sélectionner les molécules à développer et les patients pouvant en bénéficier. La médecine personnalisée prend chaque année un peu plus de place dans la prise en charge globale de nos patients et la recherche d'indicateurs spécifiques, « à la carte », est devenue incontournable. L'identification rapide des modifications oncogéniques, leur ciblage thérapeutique ainsi que l'anticipation des mécanismes de résistance ou de toxicité sont un défi. Des marqueurs sanguins protéiques au profilage génomique tumoral en passant par les nouveaux marqueurs en imagerie médicale, cliniciens, chercheurs et patients, sont tous à la recherche du Graal. Cet article synthétise les réflexions d'internes en oncologie à l'issue d'un travail conduit au décours du congrès de l'ESMO qui s'est déroulé à Copenhague en octobre 2016. L'objectif est d'identifier les questions d'actualité et les pistes de demain.

Keywords

Biomarkers

Predictive

Prognosis

Circulating tumor DNA

Genomic profile

Personalized medicine

■ Summary

What biomarkers for the future? The point of view of the residents in oncology after the ESMO 2016 Congress

Since the advent of the HER2 biomarker allowing access to treatment with trastuzumab, we observe an explosion in research for biomarkers, in which the economic pressure linked to the costs of developing new products must not be overlooked, in order to better select the molecules to be developed and the patients who can benefit from them. Personalized medicine takes a little more space each year in the overall care of our patients and the search for specific indicators, has become unavoidable. Rapid identification of oncogenic changes, their therapeutic targeting and

the anticipation of resistance or toxicity mechanisms is a challenge. From blood markers, proteins to tumor genomic profiling and new markers in medical imaging, clinicians, researchers, and patients all are looking for the Holy Grail. This article synthesizes oncology resident's reflexions during the ESMO congress which took place in Copenhagen from 7 to 11 October 2016. The aim was to select the most relevant or promising results for future clinical practice.

Nouveaux positionnements de biomarqueurs déjà connus

HER2 dans le cancer colorectal

Récemment, l'amplification HER2 a été identifiée comme une potentielle cible thérapeutique dans le cancer colique métastatique (la double inhibition par trastuzumab-lapatinib a montré un potentiel bénéfique dans les cancers colorectaux HER2 positifs, dans l'étude HERACLES [1]). La valeur pronostique des amplifications HER2 n'est pas établie pour les cancers de stade non métastatique, ce qui a conduit à l'analyse présentée par Taieb sur 2559 patients de stade III inclus dans l'étude PETACC8 [2] dans laquelle 64 (3,8 %) des patients étaient HER2 positif. 17 mutations étaient identifiées (1 %), dont les plus fréquentes étaient p.V842I (5 patients), p.V777L (3 patients), p.L755S (3 patients). En analyse univariée et après ajustements (traitement, statut RAS, grade, classification pTpN), les modifications de HER2 ont été associées avec une récurrence plus rapide (HR : 1,55 [IC95 % : 1,02 ; 2,36] $p = 0,04$) et une survie globale plus courte (HR : 1,57 [0,99 ; 2,5] $p = 0,05$), ce qui ouvrirait la possibilité d'évaluer l'efficacité d'une thérapie ciblée anti-HER2 adjuvante chez ces patients.

Évaluation de l'ADN tumoral circulant : au-delà des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC)

L'ADN tumoral circulant correspond à des fragments d'ADN rejetés après la mort des cellules tumorales et n'a pas de rôle biologique connu. Il peut être détecté par la présence d'altérations génétiques ou épigénétiques spécifiques à la tumeur. La variation de la concentration en ADN tumoral circulant a pu être associée à la réponse aux thérapies antitumorales, par exemple pour le suivi du cancer du sein [3], ou encore à l'évaluation de la résistance aux traitements dans le suivi de tumeurs colorectales [4]. Puis son analyse moléculaire a émergé comme un biomarqueur sanguin spécifique et sensible dans la détection de mutations, initiales ou secondaires, notamment dans le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) [5]. La question des discordances potentielles entre prélèvements sanguin et tissulaire mérite d'être considérée avec attention. L'étude de Barrera et al. [6] a pu montrer un taux de concordance de 90 % entre les échantillons de tissus et de sang analysés par FISH et PCR pour les altérations des gènes *EGFR*, (L858R, Del19 et T790M), *KRAS* et *ALK* chez des patients atteints de CPNPC avancé au diagnostic ou ayant développé une résistance à un inhibiteur de l'EGFR. Il semble donc confirmé que l'utilisation de cette technologie non

invasive pourrait maintenant être utilisée en routine pour surveiller l'évolution de la maladie en temps réel.

Si la prise en charge des CBNPC a clairement été pilote dans la diffusion des applications cliniques des biopsies liquides, de nouvelles données émergent maintenant dans d'autres localisations dont notamment les cancers digestifs pour lesquels une session plénière a été entièrement consacrée à ces questions. Corcoran et al. [7] ont rapporté les résultats d'une étude évaluant l'efficacité thérapeutique chez 134 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) BRAF V600E muté (5 à 10 % des CCRm) de différentes combinaisons d'inhibiteur de BRAF dabrafenib (D), d'inhibiteur de MEK trametinib (T), et d'anticorps monoclonal anti-EGFR panitumumab (P). Cette étude intégrait une analyse de biomarqueurs : le taux de phosphorylation de ERK (pERK) sur des fragments tumoraux, la quantification de l'ADN tumoral circulant (ADNtc), ainsi que la recherche de mutations BRAF, KRAS, NRAS et PIK3CA. La médiane de survie sans progression était de 3,4 mois pour D + P, 2,8 mois pour T + P, et non atteinte pour D + T + P. Dans ce dernier groupe de 91 patients, il a été rapporté un taux de contrôle de la maladie de 86 % dont 21 % de réponse objective avec un profil de toxicité acceptable. En effet, il était essentiellement retrouvé une asthénie, des troubles digestifs (diarrhées, nausées) et une toxicité cutanée essentiellement de grade 1-2 pour l'association D + T + P mieux supportée que l'association T + P (18 % de grade 3-4). Il était par ailleurs présenté les premiers résultats d'analyse moléculaire pour lesquels il est intéressant de noter qu'une réduction de plus de 70 % de la concentration de l'ADNtc a été observée chez 12 des 14 patients traités par D + T + P analysés à ce jour (6 d'entre eux présentaient une réponse partielle). Le taux d'ADNtc a augmenté chez 10 de ces patients lors de la progression. Parmi les 12 patients avec une réponse, 7 (58 %) présentaient des mutations RAS dans l'ADNtc apparues lors de la progression tandis qu'elles n'étaient pas détectables au départ. Les dosages de l'ADNtc dans les CCRm BRAF V600E permettraient donc de suivre la réponse aux thérapies engagées et de prédire une rechute. Les auteurs ont souligné que les mutations RAS préexistantes et nouvellement détectées étaient des mécanismes potentiels de résistance.

Actualités autour des cellules tumorales circulantes (CTC)

L'identification, la détection et la quantification de cellules tumorales circulantes représentent un autre progrès technologique dans le suivi des pathologies cancéreuses.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5697263>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5697263>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)