

Biopsie liquide et cibles thérapeutiques, enjeux actuels et futurs en oncologie thoracique

Maryline Allègra^{1,2,3}, Paul Hofman^{1,2,3,*}

1 Laboratoire de pathologie clinique et expérimentale, Hôpital Pasteur BP 69 – 30, avenue de la voie romaine, 06001 Nice cedex 01, Centre Hospitalo-Universitaire de Nice, Université de Nice Sophia Antipolis, France.

2 Biobanque Hospitalière (BB-0033-00025), Hôpital Pasteur, Nice, France.

3 FHU OncoAge, Hôpital Pasteur, Université Nice Côte d'Azur, Nice, France.

*Auteur correspondant : hofman.p@chu-nice.fr (P. Hofman).

RÉSUMÉ

La pratique des biopsies liquides (BL) révolutionne la prise en charge des patients atteints d'un cancer pulmonaire en phase métastatique. De nombreux oncologues utilisent désormais cette approche en pratique quotidienne, selon des indications bien précises, pour la détection des mutations activatrices ou de résistance de l'*EGFR*. Les tests réalisés à partir de l'ADN plasmatique ont été approuvés en cas de positivité comme pouvant être associés aux traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase en cas. Le réarrangement d'*ALK* identifié au niveau des tissus tumoraux est une autre cible d'intérêt essentiel dans les cancers pulmonaires puisqu'associée à un traitement pouvant être accessible pour les patients positifs. Par analogie avec l'*EGFR*, l'utilisation des BL pour détecter les altérations génomiques d'*ALK* (réarrangements ou mutations) a donc été rapidement envisagée. Très prometteuse, cette approche présente alors certaines limites et ne connaît pas encore une diffusion aussi importante que les tests sanguins ciblant l'*EGFR*. Hormis pour ces deux cibles thérapeutiques, les BL sont applicables pour l'évaluation du statut génomique d'autres gènes d'intérêt chez un patient atteint d'un cancer pulmonaire (*ROS1*, *RET*, *NTRK*, *MET*, *BRAF*, *HER2*, etc.). Cette évaluation peut être alors recherchée par une approche ciblée ou grâce à des techniques ciblant des panels plus ou moins complexes. Compte tenu de la multiplicité des cibles potentielles pour des essais cliniques, les techniques de séquençage de nouvelle génération appliquées à l'ADN circulant sont en plein essor. Cette revue fait le point sur l'apport des BL dans la prise en charge thérapeutique des cancers pulmonaires en phase métastatique, sur les limites actuelles de cette approche et aborde certaines perspectives.

ABSTRACT

Liquid biopsy and therapeutic targets, currents and futures challenges in thoracic oncology

The liquid biopsy (LB) concept has recently radically changed the clinical care of metastatic NSCLC patients. A high number of oncologists use now this approach in a daily routine, according to some indications for the detection of activating or resistant mutations. In this context, different tests made from plasma DNA have been approved as companion diagnostic tests for tyrosine kinase inhibitors treatment. *ALK* rearrangement identified in tumor tissue is also an essential target for an available specific treatment in late stages NSCLC. As for *EGFR*, the practice of LB has been rapidly developed for *ALK* genomic alteration assessment (rearrangements or mutations). However, this very promising approach demonstrates certain limitations, and probably does not show the same development observed for the blood tests made for *EGFR* status evaluation to date. Beside for *EGFR* and *ALK* status determination, LB can be used for looking some genomic alteration which can be present on other genes of interest (*ROS1*, *RET*, *NTRK*, *MET*, *BRAF*, *HER2*, etc.) in metastatic NSCLC patients. For all genes, the evaluation of the different genomic alteration can be search by using dedicated approach targeted one gene or by using different panels of genes. Since the number of potential molecular targets for new drugs and for including patients in clinical trial increased, the next generation sequencing technologies are currently developed to be used from blood samples. The purpose of this review is to summarize the role of the LB in the taking care of late stage lung cancer patients, but also its limitations. Finally some new perspectives are detailed.

- ▶ ALK
- ▶ biopsie liquide
- ▶ cancer pulmonaire
- ▶ EGFR
- ▶ médecine stratifiée

KEY WORDS

- ▶ ALK
- ▶ EGFR
- ▶ liquid biopsy
- ▶ lung cancer
- ▶ stratified medicine

© 2018 – Elsevier Masson SAS
Tous droits réservés.



► Introduction

La biopsie liquide (BL), terme employé en France par analogie au terme « *liquid biopsy* » des auteurs anglo-saxons, devrait certainement être remplacée par un terme plus compréhensible pour les patients et le grand public, comme par exemple celui de « test sanguin à visée tumorale ». Le mot biopsie [du grec ancien βίωσις, *bíos* (« vie ») et οφίς, *ópsis* (« vue »)] peut aussi prêter confusion, et le terme de « biopsie liquide » devrait être réservé *stricto sensu* à l'association d'une prise de sang et d'une analyse morphologique grâce à un examen microscopique des cellules tumorales isolées dans le sang. Ainsi ce terme ne devrait pas être utilisé pour les approches de détection des acides nucléiques circulants associées à des examens de biologie moléculaire, mais uniquement pour la mise en évidence des cellules tumorales circulantes (CTCs). Cependant dans un esprit de simplification, ce terme englobe toutes les techniques et est associé à des objectifs variables (dépistage, diagnostic, pronostic, et prédiction d'une réponse à une thérapie ciblée) [1].

La BL a fait son apparition en routine dans le cadre de la prise en charge des patients atteints d'un cancer [2-5]. Dans ce contexte toutefois, et notamment dans le cadre des cancers pulmonaires, il faut bien distinguer les applications de la BL dans des projets de recherche clinique et de développement, et celles entrant dans le cadre de l'offre de soins, avec un bénéfice immédiat pour les patients. C'est dans ce dernier contexte, que plusieurs cibles thérapeutiques peuvent être détectées à partir des acides nucléiques circulants. Cette revue détaille le potentiel et les applications théranostiques des BL chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules, ainsi que les limites et les perspectives de ce nouveau domaine.

► Les mutations de l'EGFR

Principale cible thérapeutique recherchée en pratique quotidienne sur une biopsie liquide chez les patients atteints d'un cancer pulmonaire non à petites cellules en phase métastatique

Les mutations activatrices ou de résistance de l'EGFR sont détectables sur des biopsies tissulaires ou sur des échantillons cytologiques tumoraux chez les patients porteurs d'un CPNPC métastatique et sont susceptibles de permettre un traitement ciblé par des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Les mêmes mutations sont détectables dans le sang, à partir d'ADN tumoral

circulant extrait du plasma de ces patients [6]. Cette mise en évidence autorise maintenant un traitement par ITK lors de la découverte de la maladie cancéreuse métastatique, sous réserves de l'impossibilité d'avoir accès à de l'ADN tissulaire ou cellulaire (patient fragile ne permettant pas le prélèvement, ADN tumoral de quantité ou de qualité insuffisante) [7,8]. Mais c'est surtout lors de la phase de progression tumorale ou de récurrence sous traitement par ITK que la BL peut permettre la mise en évidence d'une mutation de résistance de l'EGFR, et en particulier la mutation T790M sensible à des ITK de troisième génération [9]. Les recommandations internationales sont effet de commencer par faire une BL en cas de progression. Si

cette mutation de résistance est détectée conjointement à la mutation activatrice initialement mise en évidence, le patient est traité par ITK de dernière génération. En cas d'absence de détection d'une mutation de résistance et de mutation activatrice associée, il doit être alors réalisé une biopsie tissulaire pour rechercher une mutation de résistance. En cas de détection sur l'ADN plasmatique de la mutation activatrice initialement détectée sans mutation de résistance associée, une biopsie tissulaire est aussi souhaitable. Enfin la mise en évidence d'une mutation de résistance seule, doit conduire à une certaine prudence et

faire contrôler ce résultat par une autre méthode [8]. Globalement la sensibilité de mettre en évidence une mutation de l'EGFR dans le sang par rapport à une détection tissulaire est estimée entre 60 % et 70 %. Plusieurs techniques sont disponibles dont la sensibilité est variable. Les deux approches approuvées aux USA par la *Food Drug Administration*, sont la méthode COBAS (Roche Diagnostics) et la méthode Therascreen (Qiagen). Différentes méthodes très sensibles comme la PCR Digitale ou de nouvelles approches de séquençage sont prometteuses mais des études de validation sont nécessaires à réaliser dans chaque laboratoire avant leur mise en place [10-15].

► L'évaluation du statut ALK sur une biopsie liquide dans les CPNPC en phase métastatique

De façon similaire à l'EGFR, l'évaluation du réarrangement d'ALK peut se faire à partir d'une BL au moment de la découverte de la maladie à condition que la biopsie tissulaire ne puisse pas être réalisée ou que l'échantillon d'ARN soit qualitativement ou quantitativement insuffisant [16,17]. Plusieurs méthodes alors sont pro-

Le terme de « biopsie liquide » devrait être réservé *stricto sensu* à l'association d'une prise de sang et d'une analyse morphologique

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7645150>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7645150>

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