

Grand Round Digestif 2017, Gustave Roussy Cancer Campus

Cancer colorectal non métastatique

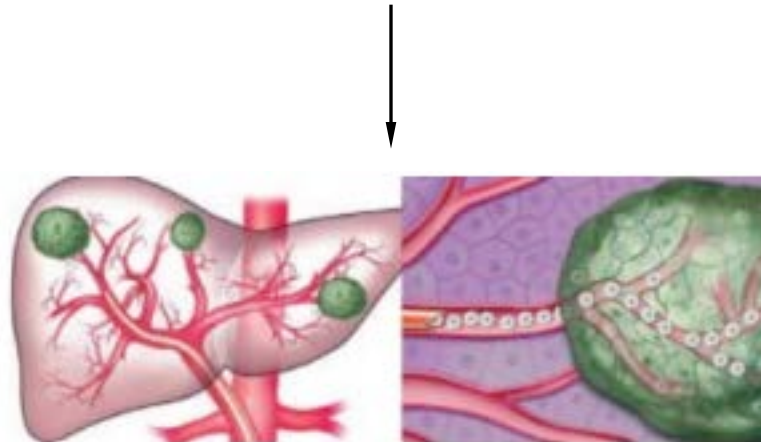
ADN tumoral circulant : Futur juge de paix en adjuvant ?

**Dr Léonor BENHAIM,
MD, PhD**

Origine

ADN tumoral circulant plasmatisque

Proviens aussi bien du primitif que des lésions secondaires



Lyse des cellules tumorales circulantes et/ou des tumeurs en place ?

Quelques rappels techniques

- **La concentration** totale d'ADN circulant (tumoral ou non) dans le plasma:
 - est faible ^{1,2} (témoins 5ng/ml, CCR 100-400ng/ml)
 - varie en fonction des activités physiques (sport, fièvre....) et de certaines pathologies (drépanocytose...)
- **La sensibilité** de détection d'ADN tumoral dépend de la méthode utilisée
- **Avantage:**
Détection plus rapide et moins chère que les cellules tumorales circulantes

Extraction

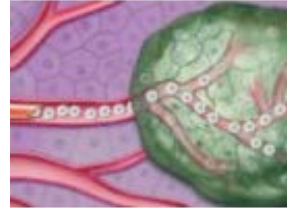


**Manuelle ou automatisée
(12h environ)
7ml**

Extraction automatisée
en des concentrations
plus faibles

Rq: 100% des tissus tumoraux
présentent 1 ou 2 loci hyper
méthyles

Analyse



1/ Séquençage: Ras,
Braf, APC.....



2/ Séquençage: Ras,
Braf, APC,



Hyperméthylation¹
Wnt, NPY, PENK,
.....

metDNA+
80% stade IV, 45%
stade III

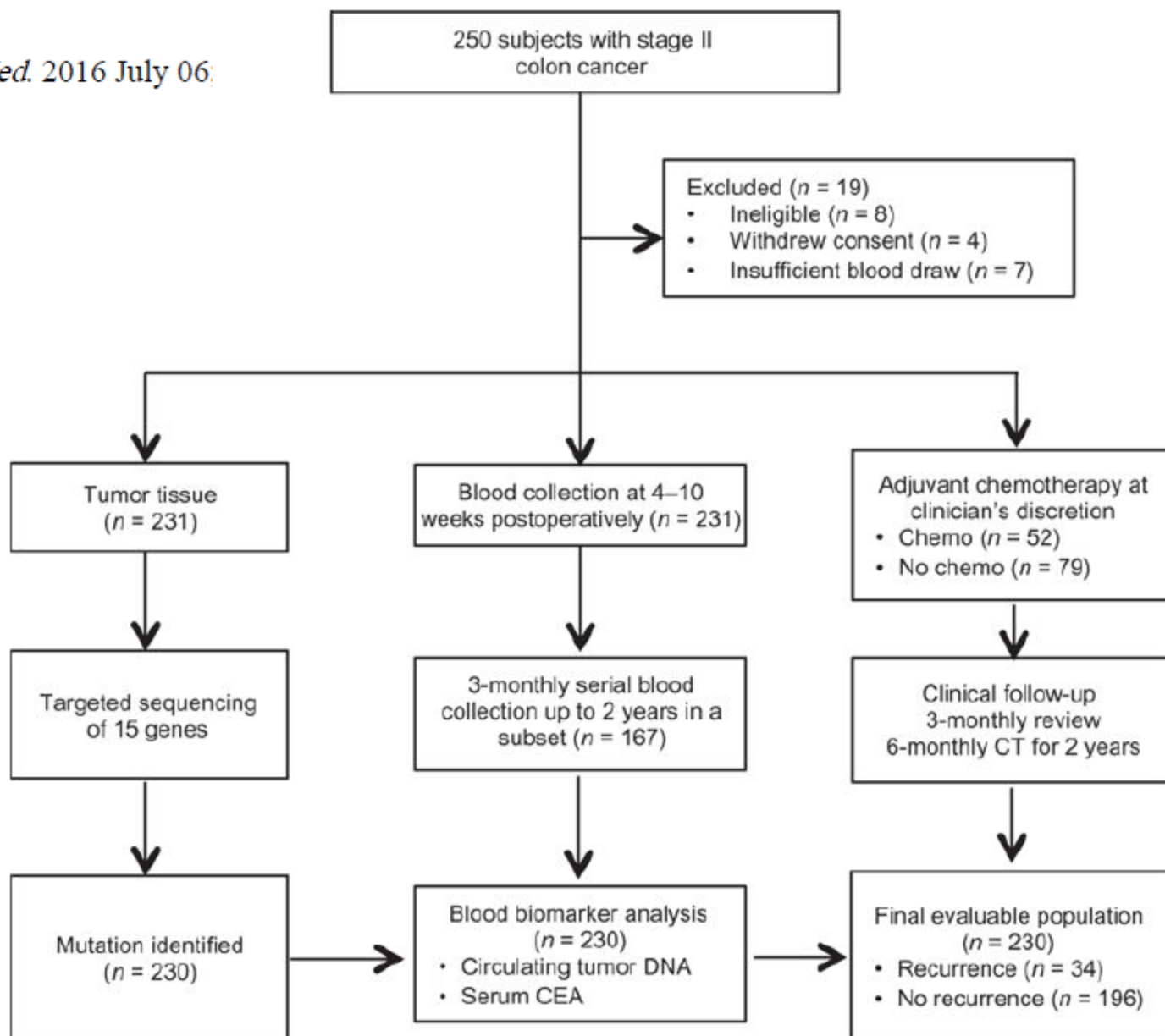
Des résultats en situation métastatique: pronostic et ou prédictif

	Ancillaire	Ligne	n. pts	Technique	ctDNA%	Conclusion
Tabernero, 2016 Lancet Oncol.	CORRECT	>2	503	Beaming		Concentration est associée à la réponse au régorafenib
Garlan 2017 Clin Cancer Res.	Prospectif	1 ou 2	82	Picodroplet digital PCR	77%	Concentration baseline est associée à OS Variation associée à la réponse au ttt
Vidal 2017 Ann Oncol	Rétrospectif	1	115	Beaming	93%	Variation associée à la réponse au ttt
Berger 2017 Plos One	Rétrospectif	1	27	Picodroplet	99%	Concentration baseline est associée à OS Variation associée à la réponse au ttt
Reinert 2016 Gut	Rétrospectif	Post-op	11	NGS	50%	100% sens et spé détection de récidence
Tie 2015 Ann Oncol	Rétrospectif	1	53	15 gènes	98%	Concentration est associée à la réponse

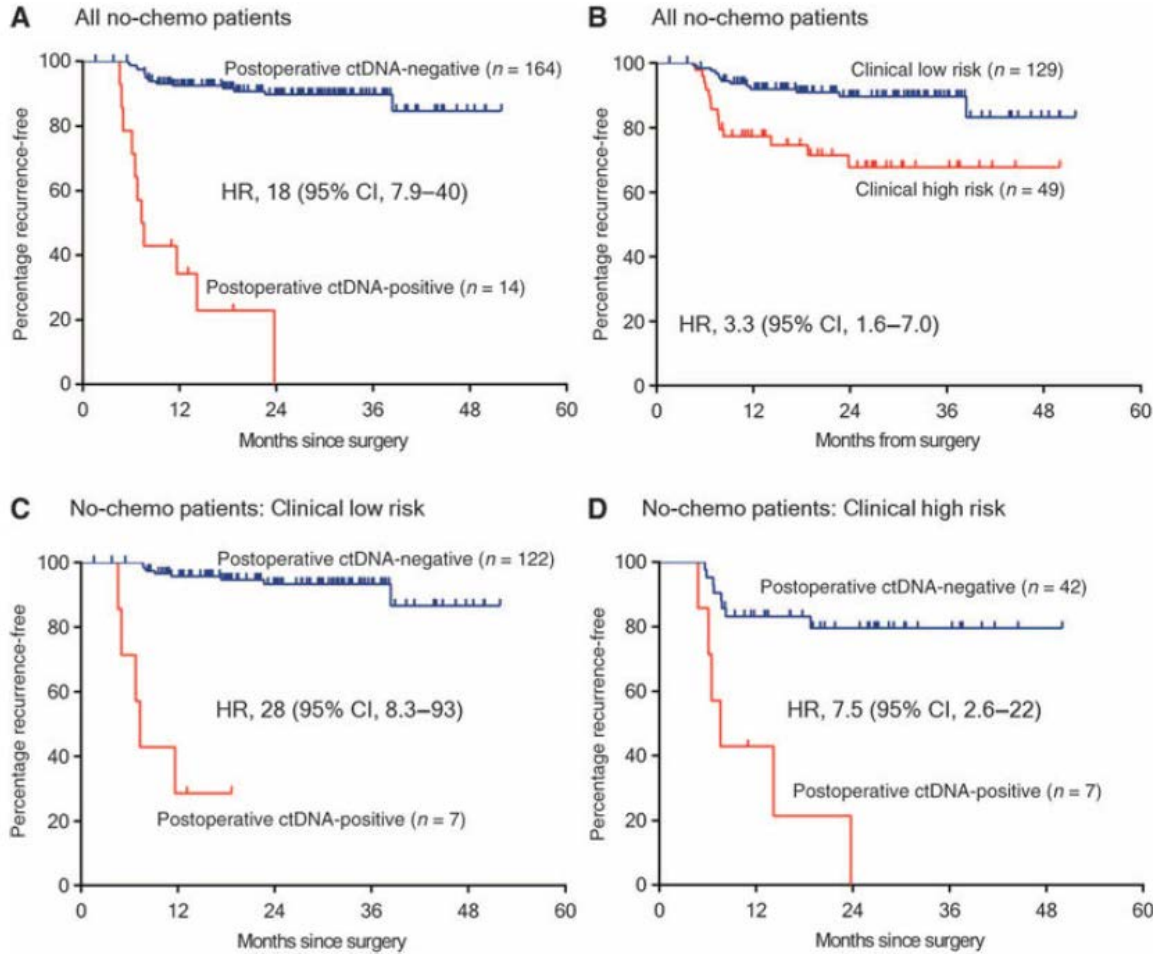
Des résultats après chirurgie

	n. pts		Avant ttt	Conclusion	Après chirurgie	Conclusion
Tie ASCO 2017	159	Rectum	77%	Non prédictif	12% (19pts)	11 des 19 pts ctDNA + ont rechutés 58% 12 des 140 pts ctDNA- ont rechutés 8%
Overman ASCO 2017	59	Métastases hépatiques	80%	Non prédictif	44%	Survie sans récurrence à 2 ans: 0% ctDNA+ 47% ctDNA+

Jeanne Tie

Sci Transl Med. 2016 July 06;

En l'absence de chimiothérapie adjuvante n=171

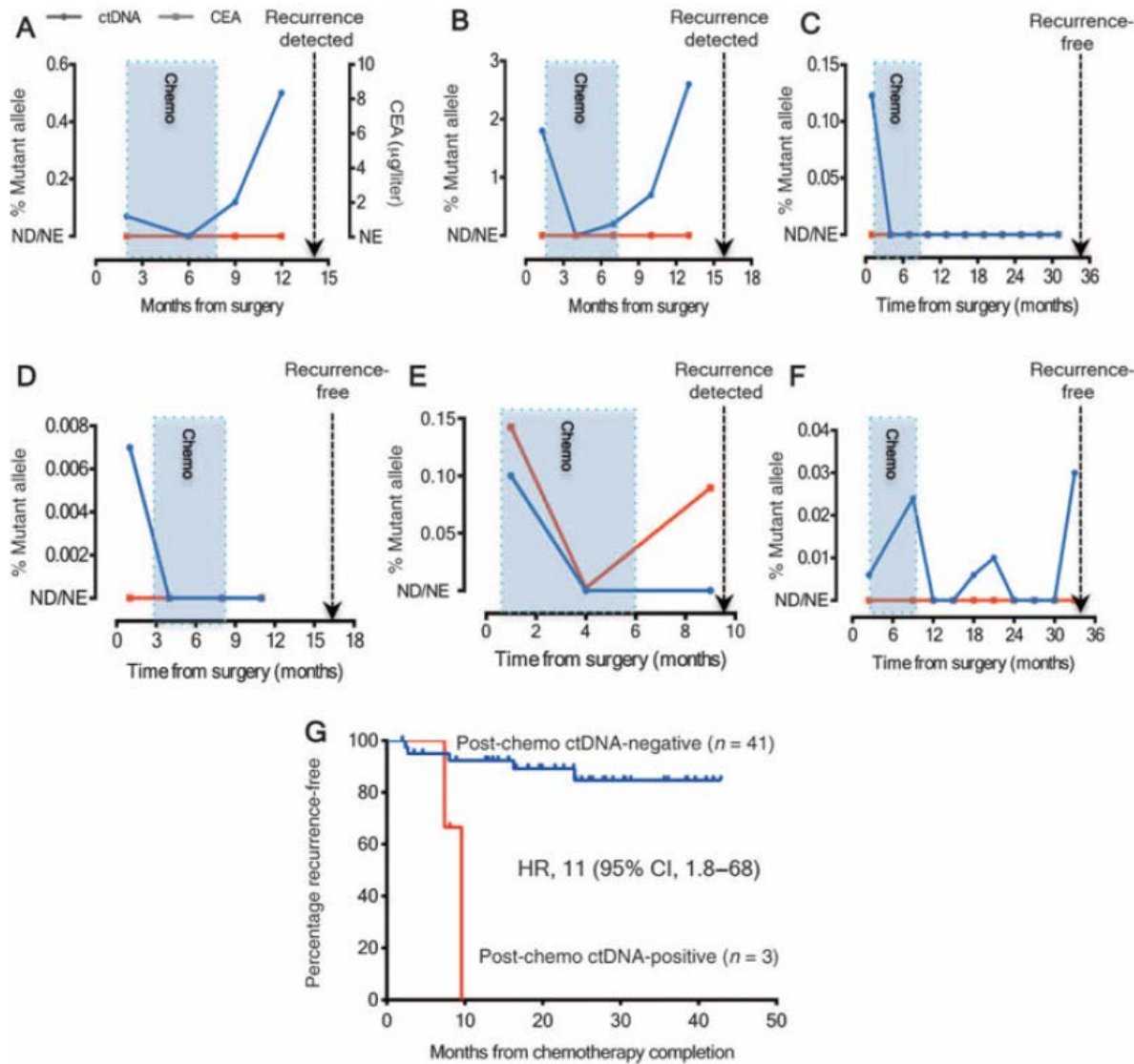


Pas de corrélation entre le stade histopronostic (haut/bas risque) et la détection de ctDNA

Récidive:

- 78,6% (11/14) des ctDNA+
- 9,8% des ctDNA-

En cas de chimiothérapie adjuvante n=52



6 pts avec ctDNA+ avant début de chimiothérapie

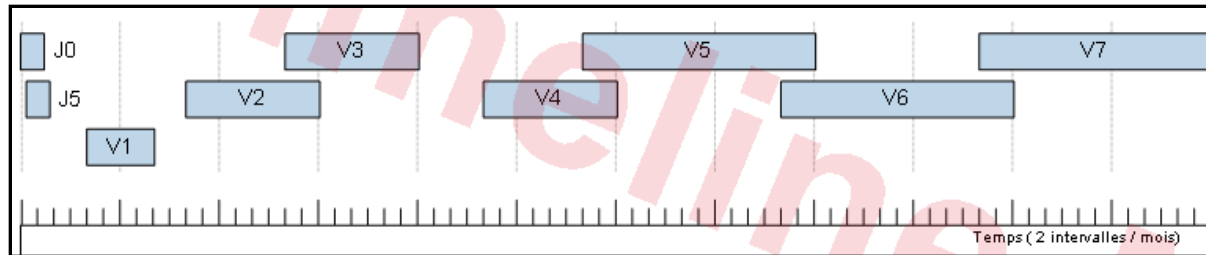
1 pts avec ctDNA+ après chimiothérapie (négativation initiale 5/6)

2 pts avec réapparition précoce de ctDNA (négativation réelle 3/6)

Les 3 restant ctDNA+ sont en récidence.

Protocole prospectif, PHRC 2004 (Algécols)

185 patients inclus



**CCR stade II et III, pas de chimiothérapie
ni de radiothérapie préopératoire, 36 mois de suivi.**

Résultats: ctDNA péri-opératoire

Numéro Patient :	Stade	Chimioth. Adjuvante	Récidive	Mutation J0	Mutation J5	Mutation V
17	T3N1	Oui	Non	Non	Non	Non
18	T3N0	Non	Non	Non	Non	Non
24	T4N0	Non	Non	Non	Non	Non
28	T3N0	Non	Non	Non	Non	Non
29	T3N1	Oui	Non	Non	Non	Non
33	T4N0	Oui	Non	Non	Non	Non
101	T4N0	Oui	Non	Non	Non	Non
104	T3N2	Oui	Non	Non	Non	Non
108	T3N1	Non	Non	Non	Non	Non
112	T3N0	Non	Non	Non	Non	Non
122	T3N0	Non	Non	Non	Non	Non
133	T3N0	Non	Non	Non	Non	Non
134	T4N1	Oui	Non	Non	Non	Non
135	T3N0	Oui	Non	Non	Non	Non
142	?	?	Non	Non	Non	Non
145	T3N1	Oui	Non	Non	Non	Non
149	T3N0	Oui	Non	Non	Non	Non
158	T4N0	Non	Non	Non	Non	Non
144	T4N2	Oui	Oui à J5	Non	Oui	?
146	T4N1	Oui	Oui à V2	Oui	Non	Oui à V2 ;V3
155	T3N1	Oui	Oui à V3	Oui	Non	Oui à V3
159	T4N1	Non	Oui à V1	Non	Non	Non

22 patients

Survie sans récurrence

ctDNA-: 95%

ctDNA+ (13%):0%

Après chirurgie

Détection possible de ctDNA même en cas de faible masse tumorale

Sensibilité reste à affiner mais spécificité de 100%

La détection d'ADN tumoral préopératoire est pronostique

La détection d'ADN tumoral post-opératoire est prédictive de la récurrence quel que soit le stade

La détection d'ADN tumoral post-opératoire est de l'ordre de

5 à 10% dans les stades II

20 à 30% dans les stades III

40 à 60% dans les stades IV

La détection d'ADN tumoral post-opératoire est prédictive de récurrence

Après chimiothérapie adjuvante

Entre 0 et 70% de négativation de ctDNA

Autour de 50% de récurrence malgré le traitement adjuvant

Sans chimiothérapie adjuvante

Entre 70 et 80% de récurrence

Résultats d'Algecol seront présentés prochainement pour affiner ces résultats

Perspectives

- Dans les stades II
 - Décider si traitement adjuvant est légitime
 - Eviter les toxicités inutiles
- Améliorer la détection de la récurrence
 - Notamment en cas de doute sur une récurrence locale
- Monitoring de la réponse au ttt adjuvant

Perspectives

- Randomiser la chimiothérapie adjuvante des patients de stade II en fonction du statut ctDNA
 - Projet en cours
 - En collaboration avec Allemagne « Circulate »
 - Unicancer-prodige

Merci de votre attention