

Chroniques génomiques

Biopsies liquides, une révolution en cancérologie ?

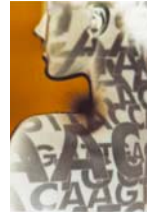
Bertrand Jordan



J'ai déjà abordé dans ces chroniques le développement des tests « non invasifs » analysant l'ADN d'intérêt à partir d'un simple prélèvement sanguin, que ce soit pour le diagnostic prénatal de la trisomie 21 [1] ou pour le suivi des cancers [2]. Ce type d'approche rencontre actuellement un large écho en cancérologie [3], et donne déjà lieu à plusieurs applications commerciales : il semble donc que le moment soit venu de faire un nouveau point sur cette technologie, sur ses performances et ses domaines d'application.

Les charmes de la « biopsie liquide »

Le principe est connu : une tumeur libère souvent dans la circulation sanguine un peu de son ADN (provenant vraisemblablement de cellules tumorales en apoptose) ainsi que quelques cellules tumorales (CTC, *circulating tumour cells*). L'analyse de l'ADN tumoral, directement à partir du plasma ou après isolement des CTC, peut renseigner sur la nature des mutations présentes dans la tumeur et donc guider le choix du traitement, sans qu'il soit nécessaire de procéder à une biopsie de tissu qui est souvent délicate, notamment pour les cancers du poumon. Bien que les quantités d'ADN tumoral soient faibles (de l'ordre de quelques ng par ml en général), et que l'ADN cellulaire normal provenant de lymphocytes soit souvent majoritaire, la précision des données obtenues par séquençage de nouvelle génération (NGS) permet d'identifier les mutations présentes dans l'ADN tumoral¹. Une telle « biopsie liquide » présente à l'évidence de nombreux avantages, d'autant plus qu'elle peut être répétée au cours du traitement pour suivre l'évolution du génome tumoral : il n'est donc pas étonnant que cette technique suscite de nombreuses publications et une intense activité commerciale. Plusieurs entreprises proposent actuellement des tests, celle qui a le plus de recul est sans doute



Guardant Health² qui commercialise depuis plus d'un an un test

baptisé « Guardant360 ». Celui-ci examine 68 gènes dans l'ADN tumoral extrait d'un prélèvement sanguin ; d'après l'entreprise, il est en accord avec les résultats d'une biopsie classique dans 97 % des cas, et détecte en moyenne plus de trois mutations par malade dont l'une au moins peut être ciblée (*actionnable*, susceptible d'un traitement ciblé) dans 75 % des cas. Ces chiffres impressionnants (donnés pour le cancer du poumon) sont sûrement optimistes (voir plus loin) mais, d'après la firme, sont liés à son procédé de préparation d'échantillon et d'analyse bioinformatique (appelé *digital sequencing*) qui réduirait fortement le taux d'erreurs [11] (→). D'autres entreprises ont lancé récemment des batteries de tests non invasifs visant le cancer du poumon (*Personal Genome Diagnostics*³) ou les cancers du sang (*NeoGenomics*⁴), pour ne citer que ces deux-là : plusieurs dizaines de firmes sont déjà présentes sur ce marché [4]. Sur le plan technique, l'ADN tumoral circulant et les CTC sont à peu près également représentés, mais la tendance récente semble plutôt favoriser l'ADN circulant bien que certaines entreprises poursuivent en parallèle les deux approches.

UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille, Université/EFS/CNRS, Espace éthique méditerranéen, hôpital d'adultes la Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 05, France ;
CoReBio PACA, case 901, parc scientifique de Luminy, 13288 Marseille Cedex 09, France.
bertrand.jordan@univ-amu.fr
brjordan@orange.fr

(→) Voir le Dossier technique de O. Caen et al., m/s n° 2, février 2015, page 180

¹ La situation est similaire à celle du diagnostic prénatal non invasif où l'ADN fœtal ne représente généralement que 10 % de l'ADN plasmatique.

² www.guardanthealth.com

³ www.personalgenome.com

⁴ www.neogenomics.com

Une évaluation plus réaliste

Si l'on en croit ses promoteurs, la biopsie liquide serait donc tout à fait fiable. On comprend cet enthousiasme, surtout si l'on pense au foudroyant succès commercial des tests non invasifs pour la trisomie 21 [2]. Une toute récente étude de l'*Association for Molecular Pathology*, publiée en mai 2015 [5], est beaucoup plus réservée. Elle souligne les différences de performance selon le type de tumeur envisagé et insiste sur la nécessité d'études plus larges pour examiner l'utilité clinique de ces diagnostics. De même, l'entreprise *Foundation Medicine*, un des acteurs les plus importants dans le domaine des tests sur des panels de gènes, a exprimé un fort scepticisme sur le degré de corrélation entre biopsies tissulaires et biopsies liquides. Elle a montré, lors de récents congrès [4], l'absence d'ADN tumoral circulant chez une fraction notable des malades portant une tumeur, ainsi que plusieurs cas de discordance entre ADN circulant et ADN tumoral obtenu par biopsie. Ces discordances peuvent dans certains cas fournir une information intéressante (voir plus loin), mais elles compliquent notablement l'analyse des données... *Foundation Medicine* travaille néanmoins à la mise au point de tels tests, en exploitant à la fois l'ADN tumoral circulant et les CTC, mais les présente plus comme un complément aux biopsies tissulaires que comme une alternative. La nécessité d'un examen approfondi des avantages et inconvénients de cette approche est soulignée par la récente formation d'un consortium européen appelé Cancer-ID⁵, financé par le programme public/privé *Innovative Medicine Initiatives*⁶. Le but de Cancer-ID est de définir les protocoles et de valider les tests utilisant l'approche « biopsie liquide » pour la cancérologie – ce qui montre bien le chemin restant à faire.

Quels domaines d'application pour aujourd'hui et pour demain ?

La biopsie liquide reste donc un *work in progress*, mais on peut néanmoins envisager ses différents champs d'application, déjà illustrés par des exemples assez concluants.

Le plus séduisant, et celui qui sera sans doute mis en œuvre le plus rapidement, est le suivi des cancers en cours de traitement. Dans le schéma généralement envisagé, une biopsie tissulaire définit les anomalies présentes dans l'ADN tumoral et, dans l'idéal, suggère une thérapie ciblée, combinée éventuellement avec une thérapie plus classique (chimiothérapie, radiothérapie) ou l'un des nouveaux traitements agissant sur la réponse immunitaire. L'analyse de l'ADN tumoral circulant permet alors de suivre régulièrement l'évolution des cellules tumorales, de voir la réduction du nombre de celles qui portent l'anomalie ciblée, la montée en puissance d'espèces au départ minoritaires et, éventuellement, l'apparition de nouvelles mutations. C'est un outil précieux qui devrait permettre de savoir quand le traitement ciblé risque de devenir inefficace et quelle nouvelle approche il faudrait alors envisager. La possibilité réelle de mettre en œuvre à grande échelle un tel procédé a fait l'objet d'un article récent [6], et son emploi en recherche clinique a également été rapporté pour évaluer l'apparition de résistances [7] ou pour la détection

précoce de métastases [8]. Reste, là aussi, à procéder à des études de validation plus étendues, à démontrer une réelle utilité clinique, mais on voit bien que cette approche devrait faciliter la détection précoce de métastases, la modification rationnelle de la thérapie, et aider à éviter le surtraitement par un agent qui n'est plus efficace. Ces tests répétés ne demandent qu'un simple prélèvement sanguin, et sont peut-être plus révélateurs sur la dynamique de la tumeur qu'une biopsie tumorale qui en donnerait une image figée. L'analyse de l'ADN circulant peut aussi être pratiquée après ablation de la tumeur, pour vérifier l'absence d'ADN tumoral qui signe une résection complète. Tout cela demande à être précisé, mais on peut parier que ce suivi va devenir de plus en plus courant.

Peut-on imaginer que la biopsie liquide remplace complètement l'approche classique ? Cela semble peu probable : l'analyse d'un échantillon tumoral, même de petite taille, sera presque toujours moins acrobatique que celle d'un ADN tumoral mêlé à un fort excès d'ADN normal dans un prélèvement sanguin, ou que l'isolement de très rares cellules tumorales circulantes dont l'identification n'est pas sans aléas. Bien sûr, si le prélèvement est quasiment impossible, comme parfois pour le poumon, la biopsie liquide offrira une alternative – mais on ne sera pas à l'abri des faux négatifs dus à la faible quantité d'ADN tumoral relâché par une tumeur de petite taille. Elle aura peut-être une utilité pour la caractérisation de petits nodules pulmonaires repérés par scanner, pour lesquels on hésite à pratiquer une biopsie invasive et souvent infructueuse.

Enfin, certains envisagent déjà la recherche d'ADN tumoral dans le sang comme une modalité de détection très précoce du cancer. Rappelons que la pratique très répandue du diagnostic prénatal non invasif aux États-Unis a permis dans certains cas la détection d'anomalies dans l'ADN maternel aboutissant à un diagnostic de cancer [9]. Présentée comme le « Saint Graal » par les scientifiques de la firme *Personal Genome Diagnostics* lors du récent congrès de l'AACR (*American association for cancer research*) [4], cette approche ne me semble pourtant pas raisonnable. Par définition, il s'agirait d'une méthode de dépistage, éventuellement limitée à des populations à haut risque (on pense aux porteuses de mutations dans les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*⁷), ce qui suppose un test très performant en termes de sensibilité et de spécificité. Il est fort peu probable qu'une analyse recherchant un ADN tumoral circulant (sans connaître *a priori*, comme pour le suivi des tumeurs, la ou les mutations à détecter)

⁵ www.cancer-id.eu

⁶ www.imi.europa.eu/

⁷ *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs. La présence de mutations dans ces gènes rend une femme plus susceptible d'être un jour atteinte d'un cancer du sein ou de l'ovaire.

présente les performances requises. Et l'exemple de la généralisation d'un test fondé sur un biomarqueur peu performant comme le taux de PSA (*prostate-specific antigen*) pour le cancer de la prostate, avec ses conséquences néfastes en termes de surdiagnostic et de surtraitement, montre bien les inconvénients d'un dépistage aux performances insuffisantes [10].

Une révolution en marche

C'est donc pour le suivi de cancers en cours de traitement que la biopsie liquide va intervenir très rapidement. Elle arrive à son heure : l'hétérogénéité et le caractère évolutif des cancers (évolution spontanée, ou en réponse aux traitements) sont maintenant patents, et la nécessité d'un traitement fondé sur la composition de la tumeur au jour J (et non lors de la biopsie pratiquée quelques semaines ou mois auparavant) est aujourd'hui évidente [12] (→). La biopsie liquide, couplée à la banalisation des analyses par panel de gènes et à la baisse de leur coût, permet l'ouverture de la fenêtre nécessaire à la prise en compte de cette complexité. Cette nouvelle évolution va dans le sens d'une véritable médecine personnalisée ; néanmoins, sa mise en œuvre va encore augmenter l'importance du secteur des analyses génomiques dans la pratique hospitalière et poser de sérieux problèmes tant financiers qu'organisationnels. ♦

(→) Voir la Chronique oncogénomique de M. Billaud, m/s n° 12, décembre 2012, page 1116

SUMMARY

Liquid biopsies, a revolution in oncology?

The detection and analysis of circulating tumour DNA and/or circulating tumour cells in the blood of cancer patients open new possibilities for cancer characterisa-

tion and management. The approach has generated much commercial interest, but still requires more proof of clinical utility; it is however likely to play an important role in monitoring the evolution of cancer cells during therapy. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. En route vers l'enfant parfait ! *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 665-8.
2. Jordan B. L'invasion des tests non invasifs. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 107-8.
3. Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 579-86.
4. Ashford M. Promise of liquid biopsy as clinical tool continues to grow among cancer researchers. *GenomeWeb*, Apr 29, 2015 <https://www.genomeweb.com/cancer/promise-liquid-biopsy-clinical-tool-continues-grow-among-cancer-researchers>
5. Gold B, Cankovic M, Furtado LV, et al. Do circulating tumor cells, exosomes, and circulating tumor nucleic acids have clinical utility? A report of the Association for molecular pathology. *J Mol Diagn* 2015 ; 17 : 209-24.
6. Frenel JS, Carreira S, Goodall J, et al. Serial next generation sequencing of circulating cell free DNA evaluating tumour clone response to molecularly targeted drug administration. *Clin Cancer Res* 2015 Jun 17. pii: clincanres.0584.2015.
7. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* 2015 ; 21 : 795-801.
8. Olsson E, Winter C, George A, et al. Serial monitoring of circulating tumor DNA in patients with primary breast cancer for detection of occult metastatic disease. *EMBO Mol Med* 2015 May 18. pii: e201404913. doi: 10.15252/emmm.201404913.
9. Jordan B. Des résultats tout à fait inattendus. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 567-8.
10. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2014 ; 65 : 1046-55.
11. Caen O, Nizard P, Garrigou S, et al. PCR digitale en micro-compartiments. II. Apport pour la détection quantitative d'ADN tumoral circulant. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 180-6.
12. Billaud M. L'hétérogénéité intratumorale : un obstacle darwinien à la médecine personnalisée ? *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 1116-9.

TIRÉS À PART

B. Jordan

Bon de commande

À retourner à EDK, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex

Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **L'imagerie dans la prise en charge des cancers des voies aérodigestives supérieures** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |

