

## À propos des auteurs



### **Mairi Lucas, M.D.**

La D<sup>re</sup> Mairi Lucas a terminé son fellowship en oncologie médicale du sein au BC Cancer Vancouver et est oncologue médicale traitant les tumeurs malignes du sein et gynécologiques au *BC Cancer* de Surrey. Elle est également professeure adjointe de clinique à l'Université de Colombie-Britannique (UBC).

**Affiliation de l'autrice** : Département d'oncologie médicale, BC Cancer, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada.



### **Stephen K. L. Chia, M.D., FRCPC**

Le D<sup>r</sup> Chia est professeur titulaire à la division d'oncologie médicale, chef de la division d'oncologie médicale de l'Université de la Colombie-Britannique (UBC) et oncologue médical au *BC Cancer, Vancouver Cancer Centre*. Il exerce à plein temps une pratique clinique axée sur le cancer du sein et le développement de nouveaux médicaments. Il est président du groupe des tumeurs du sein pour la C.-B et chef du département de recherche clinique. Il est également coprésident du site sur les maladies du sein pour le Groupe canadien d'essais sur le cancer (CCTG) et membre du *NCI Breast Steering Committee*. Le D<sup>r</sup> Chia est reconnu au niveau national et international pour ses travaux de recherche sur le cancer du sein. Il se concentre sur les essais cliniques et la recherche translationnelle. Il a publié plus de 185 articles évalués par des pairs. Il a été directeur de rédaction de sujet du *British Journal of Cancer*. Il est l'auteur actuel de *UpToDate for Prognostic and Predictive Factors in Metastatic Breast Cancer*. Il est bénéficiaire de nombreuses subventions évaluées par des pairs et est actuellement titulaire de la bourse *Michael Smith Research HPI*.

**Affiliation de l'auteur** : Département d'oncologie médicale, BC Cancer, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada.

# Le rôle de l'ADN tumoral circulant dans le cancer du sein : son utilité pronostique et clinique

Mairi Lucas, M.D.  
Stephen K. L. Chia, M.D., FRCPC

## Introduction

Le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez les femmes à l'échelle mondiale, avec une morbidité et une mortalité importantes<sup>1</sup>. Le traitement actuel du cancer du sein, tant au stade précoce qu'au stade métastatique, repose sur une biopsie de la tumeur et sur la détection immunohistochimique des récepteurs hormonaux (RH) (récepteurs œstrogènes [RO] et récepteurs de la progestérone [RP]) et de l'expression du récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, *human epidermal growth factor receptor-2*)<sup>1</sup>. Bien que des recherches importantes aient été entreprises au fil des ans pour établir de nouveaux biomarqueurs pronostiques et prédictifs dans le cancer du sein, la plupart d'entre eux n'ont pas démontré d'utilité clinique significative. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est de plus en plus utilisé dans divers types de cancer dans le cadre de la médecine de précision. Dans cet article, nous examinerons les rôles actuels de l'ADNtc dans le pronostic du cancer du sein et son utilité clinique dans la prise de décision thérapeutique aux stades précoces et avancés de la maladie.

## Aspects techniques

Les cellules cancéreuses peuvent rejeter des fragments d'ADN dans la circulation lors de la décomposition des cellules tumorales par apoptose et nécrose<sup>2</sup>. L'ADN tumoral circulant est constitué de courts fragments d'ADN qui peuvent être détectés et analysés dans le sang, ce qui permet une approche peu invasive potentielle pour le suivi de la maladie et l'évaluation de la réponse au traitement<sup>2</sup>.

Plusieurs approches peuvent être utilisées pour la détection de l'ADNtc. Les approches dites agnostiques impliquent des tests généraux pour

de multiples mutations avec un panel de gènes prédéterminé, tandis que les approches basées sur la tumeur sont des tests individualisés basés sur les mutations/altérations observées dans la tumeur de l'individu<sup>2</sup>.

Historiquement, pour les approches agnostiques, le même test d'ADNtc était utilisé pour chaque patiente atteinte d'un cancer du sein, sans qu'il soit nécessaire de connaître au préalable les mutations de la tumeur primaire<sup>2</sup>. En recherchant plusieurs mutations, cette approche permet de détecter des altérations génomiques *de novo* ou acquises qui pourraient être en corrélation avec la résistance au traitement et constituer des cibles thérapeutiques potentielles. Cette approche peut par conséquent jouer un rôle plus important dans le contexte métastatique en détectant des mutations émergentes ou activatrices qui se sont développées au fil du temps<sup>2</sup>. Toutefois, cette technique nécessite généralement une fraction tumorale plus élevée d'ADN total anacellulaire et peut donc avoir une sensibilité plus faible<sup>2</sup>. Un autre aspect à prendre en compte avec certaines approches tumorales agnostiques est le risque de faux positifs dus à l'hématopoïèse clonale de potentiel (ou de signification) indéterminé(e) (de l'anglais CHIP, *clonal hematopoiesis of indeterminate potential*). Des mutations dans les cellules souches hématopoïétiques surviennent dans le cadre normal du vieillissement, et ces mutations peuvent être confondues avec des mutations tumorales. Des analyses supplémentaires sur les globules blancs et la couche leucocytaire peuvent aider à expliquer et à corriger ces mutations CHIP<sup>2</sup>.

Avec les méthodes d'analyse basées sur la tumeur, la tumeur du patient est séquencée soit par séquençage de l'exome complet (de l'anglais WES, *whole exome sequencing*), soit par séquençage du génome complet (de l'anglais WGS, *whole genome sequencing*) et un test de

Technique	Description
<b>Analyse basée sur les amplicons</b>	<p>Dans le séquençage de nouvelle génération (SNG) d'amplicons, des fragments d'ADN spécifiques de gènes de certaines régions génomiques susceptibles de contenir des mutations tumorales sont amplifiés (amplicons) avant le SNG. Cette technique est souvent combinée à des signatures ADN (barcodes) moléculaires uniques pour réduire les erreurs. Cette technique peut être utilisée à la fois dans les tests agnostiques de tumeur ou dans les tests personnalisés de tumeur<sup>2,3</sup>.</p> <p>Cette technique peut généralement être réalisée avec un flux de travail simple permettant un rendement élevé. Cela peut toutefois se faire au détriment d'une sensibilité plus faible pour les mutations à faible fréquence par rapport à la ddPCR. La sensibilité dépend cependant du test.</p>
<b>Analyse par hybridation de l'ADN</b>	<p>Des régions spécifiques de l'ADN sont « capturées » par hybridation à l'aide de sondes spécifiques aux régions à étudier. Les molécules non ciblées sont éliminées par lavage, ce qui signifie que la bibliothèque restante est enrichie pour les régions d'intérêt. Cette technique peut être utilisée à la fois dans les tests agnostiques de tumeur ou dans les tests personnalisés de tumeur<sup>2,3</sup>.</p> <p>Elle peut être plus sensible que le SNG basé sur les amplicons; cependant, elle nécessite souvent un flux de travail plus coûteux et plus complexe.</p>
<b>Analyse par méthylation de l'ADN</b>	<p>Les profils de méthylation de l'ADN sont spécifiques à chaque type de cellule. En utilisant des techniques telles que la conversion au bisulfite, il est possible de détecter et d'amplifier les profils de méthylation spécifiques au cancer<sup>2,3</sup>.</p>
<b>ddPCR (Digital Droplet PCR) (PCR numérique en gouttelettes)</b>	<p>L'échantillon d'ADN est divisé en une émulsion de plusieurs gouttelettes et la réaction de PCR est faite dans chacune des gouttelettes. L'analyse individuelle de chaque gouttelette augmente la sensibilité et la reproductibilité.</p>
<b>« BEAMing » (billes magnétiques)</b>	<p>Les fragments d'ADN sont émulsifiés en gouttelettes avec des billes magnétiques dotées d'amorces conçues pour cibler les régions d'intérêt, de manière similaire à la ddPCR, permettant l'amplification par PCR au sein des gouttelettes individuelles<sup>2,3</sup>.</p>

**Tableau 1.** Techniques utilisées pour les analyses de l'ADNtc; avec l'aimable autorisation de Mairi Lucas, M.D. et de Stephen Chia M.D.

**Abréviations :** **BEAM** : *beads, emulsion, amplification and magnetics* (amplification par billes magnétiques en émulsion), **ADNtc** : ADN tumoral circulant, **dd** : droplet digital (numérique en gouttelettes), **SNG** : séquençage de nouvelle génération, **PCR** : *polymerase chain reaction* (amplification en chaîne par polymérase).

l'ADNtc individualisé est créé pour une série de variants. Cette étape supplémentaire de séquençage et de développement d'un test individualisé peut rendre cette approche plus longue que les approches non spécifiques à la tumeur. Les tests basés sur les tumeurs sont toutefois souvent plus sensibles pour détecter la récurrence moléculaire de la maladie, bien qu'ils puissent passer à côté de mutations émergentes au fil du temps<sup>2</sup>. Ces caractéristiques rendent ces

approches plus utiles dans les premiers stades de la maladie, pour détecter les récurrences précoces<sup>2</sup>.

La quantité d'ADNtc dans le sang total est généralement faible. Par conséquent, différentes techniques sont utilisées pour amplifier ce signal, ce qui contribue à la sensibilité du test (**Tableau 1**)<sup>2,3</sup>.

## L'ADNtc dans le cancer du sein de stade précoce

### Valeur pronostique de l'ADNtc

La surveillance actuelle des patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce comprend les antécédents cliniques, l'examen clinique des seins, la mammographie annuelle et d'autres examens d'imagerie en fonction des symptômes. Les essais cliniques antérieurs n'ont pas démontré d'amélioration de la survie globale (SG) lorsque des examens d'imagerie plus intensifs étaient utilisés dans le but de détecter plus tôt une maladie métastatique<sup>1</sup>. L'utilisation de l'ADNtc suscite un intérêt croissant en raison de sa sensibilité et de sa spécificité pour surveiller les récurrences chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce et, par conséquent, à réagir potentiellement plus tôt<sup>4</sup>.

Dans l'une des premières et des plus grandes études évaluant l'ADNtc à cette fin, Garcia-Murillas *et al.* ont utilisé des techniques d'amplification en chaîne par polymérase numérique (dPCR) personnalisées en fonction de la tumeur pour détecter l'ADNtc à des moments prédéterminés chez 101 patientes atteintes d'un cancer du sein qui avaient subi une chirurgie, sans preuve clinique de maladie métastatique<sup>4</sup>. Dans tous les sous-types de cancer du sein, la détection de l'ADNtc était associée à une récurrence de la maladie (rapport de risque instantané [RRI] : 25,2; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 6,7 à 95,6; valeur  $p < 0,001$ ), avec un délai médian de 10,7 mois avant la confirmation radiologique de la maladie métastatique<sup>4</sup>. Bien que les patientes dont l'ADNtc était indétectable (négatif) aient été moins susceptibles de rechuter, 6 patientes (21,6 %) ont quand même connu une rechute, dont 3 avec une récurrence cérébrale uniquement<sup>4</sup>. La barrière hématoencéphalique a longtemps été désignée pour expliquer la raison pour laquelle le cerveau est un site sanctuaire pour les métastases et elle peut également entraîner une diminution de la détection de l'ADNtc chez les patientes présentant uniquement des métastases cérébrales<sup>4</sup>.

D'autres études ont montré que l'ADNtc est un facteur pronostique pour tous les sous-types de cancer du sein et qu'il permet de détecter plus tôt une récurrence que l'imagerie conventionnelle<sup>5,6</sup>. Dans une étude de Coombes *et al.*, 49 patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce ont été suivies à l'aide de l'ADNtc en utilisant une approche basée sur la tumeur. Parmi les patientes

ayant rechuté, 89 % (16/17) avaient un ADNtc détectable, la détection de l'ADNtc ayant eu lieu en moyenne 8,9 mois avant la rechute clinique<sup>5</sup>. Il convient toutefois de noter que dans les études dans lesquelles l'ADNtc est analysé et détecté en temps réel, les études d'imagerie déclenchées détectent souvent des signes de maladie métastatique à ce moment précis.

Le traitement néoadjuvant du cancer du sein est désormais recommandé dans les cas de cancer du sein HER2+ avec une tumeur de > 2 cm ou avec des ganglions positifs, ainsi que dans les cas d'un cancer du sein triple négatif avec une maladie de stade T2 ou plus<sup>1</sup>. Plusieurs essais ont montré les implications pronostiques de l'obtention d'une réponse pathologique complète (RPC) après une chimiothérapie (CT) néoadjuvante dans ces sous-types<sup>1</sup>. Chez les patientes qui n'atteignent pas une RPC, le traitement adjuvant peut être intensifié pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein<sup>1</sup>. Chez 196 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stade localisé qui présentaient une maladie résiduelle après la CT néoadjuvante, la détection d'ADNtc après la CT a été associée à une survie sans récurrence à distance (SSRD) significativement plus défavorable (médiane, 32,5 mois contre non atteinte; RRI : 2,99; IC à 95 % : 1,38 à 6,48; valeur  $p : 0,006$ ) et à une survie globale comparable à ceux dont l'ADNtc est resté négatif<sup>6</sup>.

Dans une analyse exploratoire de l'essai I-SPY2, dans lequel des analyses de l'ADNtc basés sur la tumeur ont été effectuées avant la chimiothérapie néoadjuvante, pendant le traitement et avant la chirurgie chez des patientes présentant un cancer du sein de stade précoce à haut risque<sup>7</sup>. Les patientes qui n'ont pas obtenu de RPC mais qui affichaient un ADNtc indétectable après la chimiothérapie néoadjuvante ont présenté un taux de récurrence similaire à celui des patientes ayant obtenu une RPC, suggérant que l'ADNtc pourrait être plus informatif en ce qui concerne le pronostic que la réponse pathologique complète<sup>7</sup>. Cela a également été confirmé par une étude qui a montré que la détection d'ADNtc peut permettre de mieux identifier les personnes les plus à risque de récurrence dans les catégories de score de charge tumorale résiduelle (*Residual Cancer Burden, RBC*) pour le cancer du sein triple négatif. La positivité de l'ADNtc a été associée à une survie globale à 3 ans inférieure (50 % contre 86 %, valeur  $p : 0,002$ ) par rapport à la maladie sans ADNtc détectable chez les personnes atteintes d'une maladie avec un score RBC II, avec une

tendance à des résultats plus défavorables chez les personnes atteintes d'une maladie avec un ADNtc positif/RCB III<sup>8</sup>.

### Utilité clinique au stade précoce

Comme l'ont souligné les études ci-dessus, l'ADNtc peut avoir une valeur pronostique. Ce qui reste cependant incertain et qui n'a pas été suffisamment examiné en tant qu'objectif principal dans le cadre de grands essais cliniques randomisés, c'est de savoir si cette information modifie la pratique clinique et, plus important encore, si elle altère de manière significative l'issue de la maladie pour la patiente.

L'essai MonarchE a évalué l'utilisation de l'abémaciclib chez des patientes atteintes d'une maladie de stade précoce, RH+, HER2- et à haut risque de récurrence. Dans cette étude, une cohorte de patientes a été identifiée avec suffisamment de tissu tumoral primaire disponible pour effectuer un séquençage de l'exome complet (WES) et créer par la suite un test personnalisé basé sur la tumeur (test *ctDNA Signatera TM* - *Natera Inc.*) afin d'évaluer l'utilité de l'ADNtc dans le cadre de cette étude<sup>9</sup>. Sur les 910 patientes examinées, 8 % avaient un ADNtc détectable au départ<sup>9</sup>. De ce groupe, 59 % sont restées ADNtc positif (détectable) de manière persistante durant le traitement adjuvant par l'abémaciclib, tandis que 41 % des patientes ont obtenu un ADNtc négatif, soit indétectable<sup>10</sup>. Les patientes qui avaient un ADNtc positif au départ ont présenté un taux de survie sans maladie invasive (SSMI) plus faible de 20 % (IC à 95 % : 12,5 à 82,0) à 4 ans, contre 79,1 % (IC à 95 % : 76,4 à 82) pour le groupe présentant un ADNtc négatif au départ (valeur  $p < 0,001$ )<sup>10</sup>. Il est important de noter que les taux d'événements de SSMI variaient entre les personnes qui étaient positives à l'ADNtc de façon constante et celles qui sont devenues négatives à l'ADNtc avec respectivement, 100 % et 42 % de cas qui ont présenté un événement<sup>10</sup>. La valeur pronostique de l'ADNtc a également été observée au sein du groupe de patientes dont l'ADNtc est resté négatif, avec seulement 14 % d'événements de SSMI contre 93 % dans le groupe dont l'ADNtc est devenu positif au fil du temps<sup>10</sup>. La majorité des événements chez les patientes dont l'ADNtc était positif étaient des récurrences à distance<sup>10</sup>. Cela met encore davantage en évidence la capacité pronostique de l'ADNtc, mais suggère également que l'abémaciclib pourrait permettre à certaines patientes d'éliminer l'ADNtc et de réduire leur risque de récurrence du cancer. Le délai

entre la détection de l'ADNtc et les événements SSMI était variable, mais relativement court, soit de 7 mois (fourchette de 0 à 48), chez les patientes initialement négatives à l'ADNtc et qui sont devenues positives. On ignore encore si l'introduction ou la modification d'un traitement, au moment de la détection de l'ADNtc sans preuve clinique de maladie métastatique, a une incidence sur les résultats<sup>10</sup>.

L'essai DARE, qui est en cours, a recruté et suivi des patientes présentant une maladie à risque élevé avec RO+ sous traitement endocrinien adjuvant, avec un dépistage en série de l'ADNtc tous les 6 mois à l'aide d'un test basé sur la tumeur (test *Signatera TM ctDNA* - *Natera Inc.*)<sup>11</sup>. Cette étude a aléatoirement réparti les patientes dont le test d'ADNtc est devenu positif entre la poursuite du traitement actuel et le passage au palbociclib et au fulvestrant<sup>11</sup>. Le taux de positivité à l'ADNtc lors du premier test était de 3,8 %, et le taux de détection de l'ADNtc à tout moment chez les patientes ayant subi des tests en série était de 7,2 %<sup>11</sup>. Une analyse intermédiaire a montré que 5 (16,7 %) patientes dont la maladie était positive à l'ADNtc présentaient également une maladie asymptomatique à l'imagerie<sup>11</sup>. L'intervalle optimal entre les tests d'ADNtc n'est pas encore connu, ni si cet intervalle varie selon les sous-types de cancer du sein. Les résultats concernant la survie sans maladie sont attendus et devraient, espérons-le, apporter un éclairage supplémentaire sur l'utilité clinique de l'ADNtc dans le cancer du sein, en ce qui concerne le traitement de la maladie positive à l'ADNtc, en l'absence de preuve radiologique de maladie métastatique. Plus important encore, le paramètre d'évaluation de ce type d'études d'intervention devrait être la survie globale, afin de surmonter le problème du biais de dépassement du temps.

L'essai c-TRAK TN était un essai multicentrique de phase II qui intégrait une surveillance prospective de l'ADN circulant avec un test basé sur la tumeur (*Thermo Fisher Custom TaqMan Assay Design Tool*) tous les 3 mois, et ce, jusqu'à un an après la fin du traitement adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein de stade précoce triple négatif<sup>12</sup>. Les patientes dont l'ADNtc est devenu positif et dont l'imagerie de stadification était négative ont été randomisées pour être soit observées, soit traitées par pembrolizumab<sup>12</sup>. En l'espace de 12 mois, 27,3 % des patientes sont devenues positives à l'ADNtc, mais parmi les patientes randomisées dans le groupe pembrolizumab, 72 % présentaient

une maladie métastatique à l'imagerie au moment de la détection de l'ADNtc<sup>12</sup>. Cela met à nouveau en évidence deux questions importantes concernant la détection de l'ADNtc dans le cancer du sein précoce : premièrement, la sensibilité du test, et deuxièmement, la nécessité de clarifier l'intervalle optimal entre les tests.

Enfin, l'essai ZEST était un essai de phase III évaluant le niraparib chez des patientes atteintes d'un cancer du sein porteur de la mutation BRCA, RO+, HER2- ou un cancer du sein triple négatif, avec un ADNtc détectable après la fin du traitement choisi, mais sans preuve radiologique de maladie<sup>13</sup>. L'essai ZEST a été fermé prématurément en raison d'un faible taux de randomisation : seuls 8 % des patientes sélectionnées étant positives à l'ADNtc, et 49 % de ces patients présentant des signes radiologiques de récurrence au moment du test positif de l'ADNtc<sup>14</sup>. Ces 40 patientes ont été randomisées pour recevoir soit un placebo, soit du niraparib, et le bras niraparib a présenté un intervalle sans récurrence plus long. Étant donné le petit nombre de patientes, cet essai n'était pas suffisamment puissant pour évaluer l'efficacité du niraparib<sup>14</sup>.

D'autres études sont en cours pour évaluer l'utilité clinique de l'ADNtc dans le cancer du sein de stade précoce.

## L'ADNtc dans le cancer du sein métastatique

### Aspects pronostiques de l'ADNtc dans le cancer du sein métastatique

Dans le cancer du sein de stade précoce, on se concentre sur la détection précoce de l'ADNtc ou de la récurrence moléculaire en absence de signes manifestes de maladie métastatique à l'imagerie. Alors que dans le cancer du sein métastatique, l'ADNtc est détectable chez la majorité des patientes<sup>15</sup>.

Comme dans le cas du stade précoce, une augmentation de la fraction d'ADNtc dans le cadre métastatique est associée à des résultats plus défavorables<sup>15,16</sup>. Dans l'essai LOTUS qui a évalué l'ipatasertib – un inhibiteur oral de l'AKT – en association avec le paclitaxel en 1<sup>re</sup> intention pour le cancer du sein triple négatif métastatique. Une fraction élevée d'ADNtc a été associée à une survie sans progression plus faible, quel que soit le groupe de traitement<sup>17</sup>. Une revue systématique et une méta-analyse de Dickinson *et al.* a

examiné 75 études qui analysaient les données de l'ADNtc et les résultats de survie chez les patientes atteintes de cancer du sein métastatique<sup>16</sup>. Dans cette méta-analyse, la détection d'altérations spécifiques de l'ADNtc était associée à une réduction significative de la survie (RRI : 1,40; IC à 95 % : 1,22 à 1,58;  $p$  : < 0,001), et cette association était cohérente pour tous les sous-types de cancer du sein (RH+, HER2+ et triple négatif)<sup>16</sup>.

### Utilité clinique dans le cancer du sein métastatique

Des études antérieures ont montré que la détection de cellules tumorales circulantes est associée à un risque plus élevé de récurrence<sup>18</sup>. Cependant, les études qui ont ajusté le traitement pour le contexte d'une maladie métastatique en fonction des cellules tumorales circulantes n'ont pas montré d'amélioration des résultats<sup>18</sup>. Par conséquent, bien que la valeur pronostique de l'augmentation de l'ADNtc dans le contexte d'une maladie métastatique ait été démontrée<sup>16,17</sup>, il n'est pas certain que le fait de modifier le traitement en fonction de cette valeur – plutôt que de la progression de l'imagerie conventionnelle – conduise à une amélioration de la survie globale. L'utilité clinique de la détection de l'ADNtc dans le cancer du sein métastatique est actuellement liée à sa capacité à détecter des mutations spécifiques dans les cellules tumorales qui correspondent à des thérapies ciblées.

Le paysage mutationnel du cancer du sein métastatique n'est pas statique et évolue avec le temps avec l'émergence de différents sous-clones. La répétition des biopsies tumorales des sites métastatiques progressifs peut aider à identifier de nouvelles mutations et à orienter les options de traitement. Cependant, une biopsie peut ne pas représenter toutes les cellules malignes en raison de l'hétérogénéité des sites métastatiques<sup>19</sup>. Le test de l'ADNtc peut fournir des informations plus détaillées sur le paysage mutationnel de la maladie et de la clonalité en fonction de la fréquence des allèles des variants des diverses altérations génomiques disséminées<sup>19</sup>.

L'essai LOTUS a montré une concordance de 100 % entre l'ADNtc et le séquençage des tissus chez les patients présentant des mutations *PIK3CA* ou *AKT1*, ce qui suggère que l'ADNtc pourrait être un excellent test non invasif pour évaluer ces mutations plutôt que de procéder à d'autres biopsies tissulaires, en particulier pour

ces mutations spécifiques pour lesquelles des traitements ciblés sont disponibles<sup>17</sup>.

L'essai plasmaMATCH était un essai ouvert et multicentrique visant à évaluer la précision du test de l'ADNtc dans le cancer du sein avancé et la capacité de ce test à sélectionner les patientes pour une thérapie ciblée en fonction des altérations de l'ADNtc détectées<sup>20</sup>. Les tests de l'ADNtc ont été effectués à l'aide de deux technologies différentes, la dPCR et le séquençage ciblé avec un panel de 73 gènes (*Guardant360-Guardant Health*). Lorsque cela était possible, les résultats ont également été comparés à ceux d'une biopsie tissulaire<sup>20</sup>. Il y avait une concordance de 96 à 99 % dans l'identification des mutations de l'ADNtc par dPCR et séquençage ciblé<sup>20</sup>. Il convient toutefois de souligner qu'il y avait une plus grande discordance pour les résultats de l'ADNtc concernant les mutations à faible fréquence allélique, ce qui peut refléter la sensibilité du test<sup>20</sup>. Lorsque les résultats de l'ADNtc par dPCR ont été comparés au séquençage des tissus provenant de biopsies récentes et anciennes, la sensibilité de l'ADNtc était respectivement de 98 % et 85 %<sup>20</sup>. Des mutations ont été identifiées par l'ADNtc chez 51,1 % des patients et 34,5 % présentaient une mutation pouvant être ciblée et admissible aux cohortes de traitements<sup>20</sup>. Les résultats des patientes porteuses de mutations pouvant être ciblées qui ont intégré les cohortes de traitements étaient similaires à ceux des études précédentes impliquant des analyses tissulaires, ce qui confirme la validité clinique des analyses de l'ADNtc pour l'identification des mutations en tant qu'alternative aux analyses tissulaires<sup>20</sup>.

L'essai INAVO120 a évalué l'activité de l'inavolisib – un inhibiteur de la protéine phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase (PI3K) – chez des patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique à RH+, HER2- avec mutation *PIK3CA*<sup>21</sup>. Le test de l'ADNtc et le séquençage de la biopsie tumorale (à l'aide du test de mutation *PIK3CA*, F. Hoffmann-La Roche Ltd) ont été autorisés pour l'identification des mutations, ce qui souligne la confiance clinique dans l'analyse de l'ADNtc pour identifier avec précision cette mutation. Des échantillons appariés d'ADNtc obtenus avant et pendant le traitement ont été comparés et ont montré une réduction de la fréquence allélique de la mutation *PIK3CA*, ce qui laisse supposer que l'ADNtc pourrait jouer un rôle de marqueur de la réponse précoce à la maladie<sup>21</sup>.

## Conclusion et discussion

---

En conclusion, l'ADNtc peut détecter des récidives moléculaires dans le cancer du sein à un stade précoce avant les techniques d'imagerie conventionnelles. Les patientes peuvent devenir positives à l'ADNtc à différents moments de leur parcours de traitement, avec un certain délai avant la rechute radiologique chez une partie d'entre elles. Avec de multiples essais utilisant différents calendriers et plateformes d'analyses, l'approche optimale en termes de calendrier et de type de test reste à définir clairement. Le délai entre la détection de l'ADNtc et la progression radiologique peut varier selon les sous-types de cancer du sein et, plus important encore, en fonction de la sensibilité du test, qui devra être prise en compte dans les approches de détection de l'ADNtc. Le rôle de l'ADNtc dans la pratique clinique du cancer du sein de stade précoce évolue, car on ne sait pas encore si le ou les traitements systémiques après détection de rechutes moléculaires conduisent à l'élimination de l'ADNtc détectable et améliorent les résultats plutôt que de contribuer simplement au biais de dépassement.

L'ADNtc démontre une forte capacité pronostique dans le contexte métastatique, car l'augmentation des niveaux d'ADNtc précède souvent la progression radiologique. Cependant, son utilité clinique pour orienter les changements de traitement évolue en tant que pratique standard établie. Le test de l'ADNtc devient courant dans la pratique clinique où l'acquisition de tests et l'accès à des agents ciblés correctement appariés sont disponibles. En cas de maladie métastatique, les analyses de l'ADNtc peuvent offrir une alternative non invasive aux biopsies tissulaires pour identifier les mutations et peuvent fournir des informations plus complètes sur la clonalité, les marqueurs de résistance au traitement et les cibles potentielles de traitement.

Enfin, si l'ADNtc s'est révélé être un outil précieux pour le suivi des maladies, des essais cliniques plus solides sont nécessaires pour établir son rôle définitif dans l'orientation des décisions de traitement et l'amélioration de la survie à long terme des patientes atteintes d'un cancer du sein avant qu'il ne s'impose davantage dans la pratique clinique quotidienne.

## Auteur correspondant

Stephen K. L. Chia, M.D., FRCPC

Courriel : schia@bccancer.bc.ca

## Divulgations des liens financiers

M. L. : Aucune déclarée.

S. C. : Aucune déclarée.

## Références

1. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-82.
2. Panet F, Papakonstantinou A, Borrell M, Vivancos J, Vivancos A, Oliveira M. Use of ctDNA in early breast cancer: analytical validity and clinical potential. *NPJ Breast Cancer.* 2024;10(1):50.
3. Moding EJ, Nabet BY, Alizadeh AA, Diehn M. Detecting Liquid Remnants of Solid Tumors: Circulating Tumor DNA Minimal Residual Disease. *Cancer Discov.* 2021;11(12):2968-86.
4. Garcia-Murillas I, Chopra N, Comino-Méndez I, Beaney M, Tovey H, Cutts RJ, et al. Assessment of Molecular Relapse Detection in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(10):1473-8.
5. Coombes RC, Page K, Salari R, Hastings RK, Armstrong A, Ahmed S, et al. Personalized Detection of Circulating Tumor DNA Antedates Breast Cancer Metastatic Recurrence. *Clin Cancer Res.* 2019;25(14):4255-63.
6. Radovich M, Jiang G, Hancock BA, Chitambar C, Nanda R, Falkson C, et al. Association of Circulating Tumor DNA and Circulating Tumor Cells After Neoadjuvant Chemotherapy With Disease Recurrence in Patients With Triple-Negative Breast Cancer: Preplanned Secondary Analysis of the BRE12-158 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(9):1410-5.
7. Magbanua MJM, Swigart LB, Wu HT, Hirst GL, Yau C, Wolf DM, et al. Circulating tumor DNA in neoadjuvant-treated breast cancer reflects response and survival. *Ann Oncol.* 2021;32(2):229-39.
8. Stecklein SR, Kimler BF, Yoder R, Schwensen K, Staley JM, Khan QJ, et al. ctDNA and residual cancer burden are prognostic in triple-negative breast cancer patients with residual disease. *NPJ Breast Cancer.* 2023;9(1):10.
9. Loi S, Johnston SRD, Arteaga CL, Graff SL, Chandarlapaty S, Goetz MP, et al. Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *J Clin Oncol.* 2024;42(17\_suppl):LBA507-LBA.
10. Sherene Loi SRDJ, Carlos L. Arteaga, Stephanie L. Graff, Sarat Chandarlapaty, Matthew P. Goetz, Christine Desmedt, Hironobu Sasano, Deli Liu, Vanessa Rodrik-Outmezguine, Anthony Sireci, Cynthia Sandoval, Helen H Won, Lacey M Litchfield, Nicholas C. Turner, editor Prognostic utility of ctDNA detection in the monarchE trial of adjuvant abemaciclib plus endocrine therapy (ET) in HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer (EBC). *ASCO; 2024; Chicago, USA.*
11. Puzstai L, Kalashnikova E, Hobbs E, Brown-Glaberman U, Mita M, Klein P, et al. Abstract PS06-02: Circulating tumor DNA (ctDNA) monitoring of estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative (ER+/HER2-) high risk breast cancer during adjuvant endocrine therapy. *Cancer Res.* 2024;84:PS06-2.
12. Turner NC, Swift C, Jenkins B, Kilburn L, Coakley M, Beaney M, et al. Results of the c-TRAK TN trial: a clinical trial utilising ctDNA mutation tracking to detect molecular residual disease and trigger intervention in patients with moderate- and high-risk early-stage triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2023;34(2):200-11.
13. Turner N, Cescon D, Loibl S, Janni W, Rugo H, Balmaña J, et al. Abstract OT2-24-02: ZEST: Randomized phase III study evaluating efficacy and safety of niraparib in patients with HER2-negative BRCA-mutated or triple-negative breast cancer with detectable circulating tumor DNA after definitive therapy. *Cancer Res.* 2022;82:OT2-24.
14. Turner N. Circulating tumor DNA surveillance in ZEST, a randomized, phase 3, double-blind study of niraparib or placebo in patients w/ triple-negative breast cancer or HER2+ BRCA-mutated breast cancer with molecular residual disease after definitive therapy. *SABC; San Antonio Texas 2024.*
15. Sant M, Bernat-Peguera A, Felip E, Margelí M. Role of ctDNA in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(2).
16. Dickinson K, Sharma A, Agnihotram R-KV, Altuntur S, Park M, Meterissian S, et al. Circulating Tumor DNA and Survival in Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open.* 2024;7(9):e2431722-e.
17. Wongchenko MJ, Kim SB, Saura C, Oliveira M, Lipson D, Kennedy M, et al. Circulating Tumor DNA and Biomarker Analyses From the LOTUS Randomized Trial of First-Line Ipatasertib and Paclitaxel for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2020;4:1012-24.
18. Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3483-9.
19. Appierto V, Di Cosimo S, Reduzzi C, Pala V, Cappelletti V, Daidone MG. How to study and overcome tumor heterogeneity with circulating biomarkers: The breast cancer case. *Semin Cancer Biol.* 2017;44:106-16.
20. Turner NC, Kingston B, Kilburn LS, Kernaghan S, Wardley AM, Macpherson IR, et al. Circulating tumour DNA analysis to direct therapy in advanced breast cancer (plasmaMATCH): a multicentre, multicohort, phase 2a, platform trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1296-308.
21. Jhaveri KL, Accordino MK, Bedard PL, Cervantes A, Gambardella V, Hamilton E, et al. Phase I/Ib Trial of Inavolisib Plus Palbociclib and Endocrine Therapy for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42(33):3947-56.