



LA BIOPSIE LIQUIDE EN ONCOLOGIE

La biopsie liquide (BL) fait généralement référence à l'analyse génétique de l'ADN tumoral libre circulant (ADNtc) et de l'ARN tumoral circulant (ARNtc) rejetés par les tumeurs dans le sang périphérique ou d'autres liquides biologiques comme le liquide céphalorachidien, les épanchements et l'urine. Il est en effet possible d'identifier des variants de séquence et des variants de nombre de copies spécifiques à une tumeur, ainsi que des fusions de gènes, dans le plasma de patients atteints de cancer, ce qui pourrait permettre un traitement personnalisé des patients¹.

Actuellement, les BL sont principalement utilisées pour l'analyse des variants *PIK3CA* ciblables chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique à récepteurs hormonaux positifs (HR+) ainsi que pour l'identification des mutations de résistance chez les patients atteints d'un cancer du poumon présentant une mutation de l'*EGFR* et traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase. En l'absence de tissu approprié fixé au formol et inclus en paraffine (FFPE), le génotypage des BL peut permettre d'identifier des altérations potentielles ciblables et donc de définir un traitement adapté. Le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommande désormais des tests moléculaires plasmatiques chez tous les patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules au moment du diagnostic, si aucun tissu adéquat n'est disponible pour le génotypage. L'analyse génétique d'une BL permet de mieux représenter l'hétérogénéité génomique d'une tumeur qu'une biopsie effectuée sur un seul site, ce en raison de l'excrétion d'acides nucléiques libres issus de différentes zones de la tumeur et/ou de différents sites métastatiques. L'utilisation clinique du génotypage basé sur la BL pourrait bientôt se développer, car les essais cliniques ont montré leur potentiel dans la détection de la maladie résiduelle minimale, dans le choix des traitements adjuvants, le dépistage précoce des récurrences de cancer et le suivi de la réponse au traitement².

Le succès du génotypage de la BL dépend de la quantité d'ADNtc présente dans le plasma, laquelle est influencée par la charge tumorale, la localisation de la tumeur, ainsi que par le type de tumeur. On ne connaît pas la proportion d'ADNtc par rapport à l'ADN libre total provenant de cellules non tumorales. L'échec de la détection d'une altération d'un gène pilote (*driver*) pourrait donc être dû à un résultat faussement négatif en raison d'un faible taux d'ADNtc. Dans ce type de cas, il est recommandé de répéter le génotypage des tissus FFPE.

Méthode et résultats

Le sang périphérique doit être prélevés dans des tubes (Streck) Cell-Free DNA BCT® CE, qui stabilisent l'ADN acellulaire et empêchent la libération d'ADN génomique pendant plusieurs jours, évitant ainsi la dilution de l'ADNtc dans l'ADN génomique. Après extraction des acides nucléiques libres, le séquençage de nouvelle génération (NGS) est réalisé à l'aide du test Oncomine™ Precision Assay sur la plateforme de séquençage Genexus™ (Thermo Fisher).

Le test de précision Oncomine recherche les mutations hotspots dans 45 gènes, les altérations du nombre de copies dans 14 gènes et les fusions de gènes dans 19 gènes pilotes potentiels (la liste complète des gènes est fournie ci-dessous). À titre d'exemple, la BL réalisée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HR positif peut révéler des variants de séquence pouvant être ciblés de *PIK3CA*, *ERBB2* et/ou *ESR1*, fournir des informations sur l'amplification de *ERBB2/HER2* ou les fusions de gènes *NTRK*, et détecter des variants de gènes qui pourraient permettre l'inclusion de patients dans des essais cliniques. Le rapport contient une description détaillée des variants, de leur signification clinique et des options potentielles de thérapie ciblée de même qu'une liste d'essais cliniques pertinents actuels, le cas échéant.

Points clés

- Prélèvement : deux tubes de sang dans des tubes (Streck) Cell-Free DNA BCT® CE, expédiés à température ambiante à MEDISYN Bioggio.
- Les tubes Streck peuvent être commandés directement auprès de MEDISYN
F-CH : commandes.ch@medisyn.ch
D-CH : customerservice.ch@medisyn.ch
I-CH : info.ticino@medisyn.ch
- Méthode d'analyse : NGS utilisant le test Oncomine Precision Assay (Thermo Fisher)

Rappel

- Délai : 5 à 10 jours.
- Facturation conformément à TARMED : position TARMED 37.0570 (6x).
- Coûts couverts par l'assurance maladie de base.
- Le test ne peut pas être utilisé pour évaluer l'éligibilité à un traitement par inhibiteur de PARP chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (p. ex. *BRCA1*, *BRCA2*) ne sont pas inclus dans le panel.

Applications

- Analyse des variants *PIK3CA* ciblables chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HR positif
- Analyse des mutations de résistance *EGFR* chez les patients atteints d'un cancer du poumon connu pour une mutation de l'*EGFR*
- Génotypage par BL chez les patients atteints de tumeurs solides (carcinomes colorectaux, NSCLC, carcinomes mammaires) afin de trouver des cibles médicamenteuses potentielles si aucun tissu FFPE approprié n'est disponible.

Modifications génétiques détectées par la biopsie liquide et susceptibles d'avoir un impact sur le traitement

Type de tumeur	Modification génétique	Thérapie ciblée
Toutes le tumeurs solides	Fusions <i>NTRK</i>	Larotrectinib
Cancer du sein	Mutation <i>PIK3CA</i> Amplification <i>ERBB2/HER2</i>	Alpelisib Thérapie ciblée HER2
Cancer colorectal	Toutes les mutations <i>RAS</i> Amplification <i>ERBB2/HER2</i>	Résistance à la thérapie anti-EGFR Thérapie ciblée HER2
Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC)	Mutations <i>BRAFV600</i> Mutations <i>EGFR</i> Mutations <i>ERBB2</i> Mutation <i>KRAS</i> p.G12C Mutations avec un saut de l'exon 14 de <i>MET</i> Fusions <i>ALK</i> Fusions <i>NTRK</i> Fusions <i>RET</i> Fusions <i>ROS1</i>	Dabrafenib + Trametinib Osimertinib et autres inhibiteurs TK Conjugués anticorps-médicaments Sotorasib Capmatinib, Tepotinib Alectinib et autres inhibiteurs ALK Larotrectinib Selpercatinib et autres inhibiteurs RET Entrectinib, Crizotinib

Littérature :

- 1: Rodriguez J et al. *Oncol Ther* (2021) 9:89-110. doi.org/10.1007/s40487-021-00144-6.
- 2: Pascual J et al. *Annals of Oncology* (2022) 33(8):750-768. doi.org/10.1016/j.annonc.2022.05.520.

Liste des gènes analysés

Hotspots					CNVs		Fusions inter/intra-géniques	
AKT1	CHEK2	FGFR3	KIT	NTRK3	ALK	FGFR1	ALK	ROS1
AKT2	CTNNB1	FGFR4	KRAS	PDGFRA	AR	FGFR2	NTRK2	RSPO2
AKT3	EGFR	FLT3	MAP2K1	PIK3CA	CD274	FGFR3	BRAF	MET
ALK	ERBB2	GNA11	MAP2K2	PTEN	CDKN2A	KRAS	NTRK3	RSPO3
AR	ERBB3	GNAQ	MET	RAF1	EGFR	MET	ESR1	NRG1
ARAF	ERBB4	GNAS	MTOR	RET	ERBB2	PIK3CA	NUTM1	NTRK1
BRAF	ESR1	HRAS	NRAS	ROS1	ERBB3	PTEN	FGFR1	AR
CDK4	FGFR1	IDH1	NTRK1	SMO			RET	EGFR
CDKN2A	FGFR2	IDH2	NTRK2	TP53			FGFR2	MET
							FGFR3	

Exemple de résultat possible
Variants d'importance diagnostique, pronostique ou thérapeutique selon l'ESMO/NCCN

Gène	Variant	Classification ACMG, AMP/ASCO/CAP	Classification ESCAT	Cible médicamenteuse
PIK3CA	p.E545K (pathogénique) NM_006218.4 : c.1633G>A MAF : 24.1%	IA	IA	Thérapie ciblée avec inhibiteurs de PIK3
ESR1	Aucun variant pathogénique/probablement pathogénique mis en évidence			
ERBB2	Aucun variant pathogénique/probablement pathogénique mis en évidence Aucun gain de copie mis en évidence			

Lucerne, janvier 2023

Responsables MEDISYN SA

Dr. med. Ines Raineri

FMH Pathologie générale, Responsable de la pathologie moléculaire

Dr. sc.nat. Giuditta Filippini

FAMH Génétique médicale, Responsable de la génétique Tessin

Dr. phil. Nadia Fiandanese, PhD

Dr. D. phil. Michael Morris

FAMH Génétique médicale, Directeur de la génétique