

Prospective Study of Perioperative Circulating Tumor DNA Dynamics in Patients Undergoing Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases.

Auteurs : Timothy E. Newhook, MD, Michael J. Overman, MD, Yun Shin Chun, MD, Arvind Dasari, MBBS, MD, Ching-Wei D. Tzeng, MD, Hop S. Tran Cao, MD, Victoria Raymond, MS, Christine Parseghian, MD, Benny Johnson, DO, Yujiro Nishioka, MD, PhD, Yoshikuni Kawaguchi, MD, PhD, Abhineet Uppal, MD, Timothy J. Vreeland, MD, Ariel Jaimovich, PhD, Elsa M. Arvide, PA-C, Jenilette V. Cristo, PA-C, Steven H. Wei, BA, MPH, MS, Kanwal P. Raghav, MD, Van K. Morris, MD, Jeffrey E. Lee, MD, Scott Kopetz, MD, PhD, and Jean-Nicolas Vauthey, MD.

Résumé de l'article

Dans cette étude publiée récemment dans *Annals of Surgery*, Newhook et al. ont étudié l'influence de l'ADN tumoral circulant dans la prise en charge des patients opérés de métastases hépatiques de cancer colorectal (MHCCR) (1). L'objectif principal était l'étude de la cinétique de l'ADN tumoral circulant et des mutations somatiques sur la survie après résection de MHCCR. Les objectifs secondaires étaient l'évaluation de l'impact de la chirurgie sur la cinétique évolutive de l'ADN tumoral circulant ainsi que l'impact de la détection de ce dernier en termes de survie.

C'est une étude prospective et monocentrique dont les inclusions se sont déroulées de janvier 2013 à mars 2017. Au total, 56 patients ont été inclus, 52 ont été opérés et 4 exclus du fait d'un défaut de qualité dans les analyses. Un total de 48 patients ont donc été inclus dans l'étude. La majorité des patients (88%) avaient reçu une chimiothérapie pré-opératoire, le plus souvent (54%) de type FOLFOX ou XELOX à raison d'un nombre médian de 4 cures.

Le schéma de prise en charge de la tumeur primitive n'était pas un critère d'exclusion ou de non-inclusion bien qu'une stratégie inversée par prise en charge hépatique première des MHCCR synchrones était privilégiée. Ainsi, ont été inclus au même titre, les patients nécessitant une chirurgie hépatique en un ou deux temps +/- associé à une embolisation portale. Enfin, 52% des patients ont reçu une chimiothérapie adjuvante post-opératoire. Les critères d'exclusion étaient : la résection R2, la non-résécabilité après le premier temps hépatique et l'extension extra-hépatique de la maladie carcinologique en dehors de la présence de nodule pulmonaire non typiques de lésions secondaires.

Les mutations somatiques (RAS ; TP53 ; SMAD4 ; FBXW7) étaient détectées par Next-Generation Sequencing (NGS) à partir d'un prélèvement fixé de la tumeur primitive et/ou des lésions hépatiques. L'ADN tumoral circulant était analysé en pré-opératoire (médiane à J-4) et en post-opératoire (médiane à J18). Les analyses étaient faites en aveugle et trois méthodes de définition de la positivité de l'ADN tumoral circulant ont été réalisées.

Un total de 34 patients (70.8%) avait un ADN tumoral circulant détectable en pré-opératoire et 18 patients (37.5%) en post-opératoire. Parmi ces 34 patients, plusieurs profils de patients ont ainsi été définis : les patients avec un ADN détectable en pré- et post-opératoire « +/+ » (15 patients, 44%), les patients avec un ADN détectable en pré-opératoire et non détectable en post-opératoire « +/- » (19 patients, 56%).

Parmi les 14 patients ayant un ADN tumoral circulant non détectable en pré-opératoire les patients avec un ADN non détectable en pré-opératoire et détectable en post-opératoire « -/+ » (3 patients, 6,3%) et les patients sans ADN détectable en pré- et post-opératoire « -/- » (11 patients, 21.2%).

Le suivi médian de cette cohorte était de 56 mois, la survie sans récurrence médiane de 10 mois et la survie globale de 58 mois. La récurrence post-opératoire concernait 34 patients (71%) dont 26 patients (54%) dans les 12 mois post-opératoires. La détection pré-opératoire de l'ADN tumoral circulant n'était pas associée à la survie sans récurrence et la survie globale. En revanche la présence d'ADN tumoral circulant en post-opératoire était associée de manière significative à la survie sans récurrence (7,5 mois versus 33 mois, $P=0,005$) et la survie globale (42 mois versus non atteint, $P = 0.015$). A noter que la survie globale médiane chez les patients n'ayant pas d'ADN circulant détecté en post opératoire n'a pas été atteinte du fait d'un suivi trop court au sein de l'étude. En concordance avec ces résultats, l'analyse dynamique de l'ADN tumoral circulant péri-opératoire objectivait une survie globale et une survie sans récurrence significativement plus élevée pour les profils « -/- » et « +/- » que les profils « +/+ ».

En analyse univariée, la présence de MHCCR bilatérales était significativement plus associée à la détection de l'ADN circulant tumoral post-opératoire ($P=0,009$). Aussi, les patients ayant un ADN tumoral circulant positif en post-opératoire recevaient plus souvent une chimiothérapie adjuvante et avaient un niveau médian plus élevé d'antigène carcinoembryonnaire (ACE) post-opératoire (3,2 vs 1,9 ng/mL, $P = 0,04$). A noter que les analyses ont été réalisées en univarié du fait du faible effectif de cette cohorte.

Les paramètres associés à une diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale qui ressortent de manière significative dans ce travail sont, en analyse univariée, la présence de MHCCR ($HR = 2,32$) et la détection post-opératoire de l'ADN tumoral circulant ($HR=3,23$).

Concernant les mutations somatiques, elles concernaient 81% des patients. Les plus fréquemment identifiées étaient la mutation APC (56%), la mutation TP53 (54%) et RAS (48%), elles étaient identifiées aussi bien chez les patients avec un ADN tumoral circulant en pré-opératoire et post-opératoire. Enfin, la présence de ces mutations n'était pas associée à la détection de l'ADN tumoral circulant de manière significative.

Les auteurs concluent à l'intérêt d'un dosage « dynamique » de l'ADN tumoral circulant à savoir en pré- et post-opératoire afin de mieux stratifier le risque de récurrence et de définir le pronostic des patients ayant des MHCCR résécables. En effet, les dosages seuls pré- ou post-opératoires n'ont que peu d'intérêt. En revanche, la clairance post-opératoire de l'ADN tumoral circulant est associée à un meilleur pronostic. La mesure de l'ADN tumoral circulant apporterait des résultats plus précis et fiables que la détection des mutations tumorales somatiques, ouvrant ainsi la porte à une prise en charge plus personnalisée et non invasive.

Commentaire

Les patients porteurs de MHCCR ont un taux de récurrence post-opératoire élevé (60 à 80% à trois ans) (2,3). L'identification des profils de patients les plus à risque permettrait ainsi d'entreprendre une prise en charge thérapeutique plus adaptée dans la prévention de la récurrence.

L'ADN tumoral circulant est différencié de l'ADN circulant sain par la présence de mutations oncogènes, semblables aux mutations retrouvées sur la tumeur dont les fragments d'ADNtc sont issus. La recherche d'ADN tumoral circulant est une technique qui se développe actuellement dans de nombreux cancers : poumon, colorectal, sein, pancréas, etc. L'ADN tumoral circulant s'impose progressivement comme un marqueur très sensible dans le suivi des patients en étant corrélé de manière significative à la masse tumorale résiduelle et la récurrence post-opératoire des malades métastatiques ou non (4). A ce jour, les études concernant l'ADN tumoral circulant concernent de petites cohortes hétérogènes et se concentrent, pour la plupart, sur la détection pré- ou post-opératoire sans s'intéresser à la dynamique et l'évolution des dosages (5).

Si la valeur pronostique de la positivité post-opératoire de l'ADN tumoral circulant est bien connue à travers plusieurs études, la négativation des dosages en post-opératoire est pour la première fois démontrée comme facteur de bon pronostic dans ce travail (2,5). Les résultats de cette étude incitent à proposer un nouvel objectif dans la prise en charge chirurgicale des MHCCR à savoir la négativation de l'ADN tumoral circulant en post-opératoire.

On regrette cependant l'absence de suivi plus rapproché dans le dosage de l'ADN tumoral circulant notamment au moment du diagnostic et plus à distance dans le suivi post-opératoire. En effet, la mesure pré-opératoire a pu être influencée par l'administration d'une chimiothérapie ou non et l'éventuelle prise en charge chirurgicale de la tumeur primitive. Néanmoins, la valeur du dosage pré-opératoire n'avait pas de valeur significative dans ce travail, contrastant avec les données de la littérature. A ce titre, certains auteurs tendraient même à recommander d'opérer les MHCCR de patients ayant un ADN tumoral circulant négatif en pré-opératoire après chimiothérapie.

Les résultats rapportés dans ce travail restent concordants avec les données actuelles de la littérature. En effet, bien qu'encore expérimental, l'ADN tumoral circulant apparaît comme un marqueur très sensible dans l'évaluation de la récurrence avec une valeur prédictive positive élevée (2-7).

La prise en compte des mutations somatiques tumorales était énoncée dans les objectifs de ce travail. Bien que les résultats ne soient pas significatifs quant à la détection de l'ADN tumoral circulant, une conclusion de la part des auteurs à ce propos aurait été intéressante.

Les points forts de ce travail avancés par les auteurs étaient : un suivi prolongé et la prise en compte des mutations somatiques. Aussi, l'utilisation de trois méthodes de détection de l'ADN tumoral circulant et leur comparaison a probablement permis une meilleure détection d'ADN tumoral circulant permettant ainsi l'obtention de résultat plus fiable. Les auteurs n'ont cependant pas précisé si la positivité de l'ADN tumoral circulant devait être obtenue par les trois mesures ou une seule. Enfin, on peut ajouter comme point fort de cette étude le caractère prospectif de celle-ci.

Les limitations de l'étude avancés par les auteurs étaient le faible effectif et l'absence de suivi longitudinal du dosage de l'ADN notamment aux moments des chimiothérapies et/ou de la récurrence. En effet, la persistance de l'ADN tumoral circulant après chimiothérapie apparaît comme un marqueur de mauvais pronostic et de maladie résiduelle. Aussi, la « réapparition » de l'ADN tumoral circulant au moment de la récurrence serait un argument de plus en faveur de l'utilisation de ce dernier dans le suivi carcinologique des patients.

L'un des points faibles de l'étude à souligner est l'absence de précision quant à la prise en charge de la tumeur primitive et la nécessité d'une chirurgie hépatique en 2 temps avec embolisation portale. On peut supposer que, la tumeur primitive en place, la masse tumorale soit plus importante augmentant ainsi la probabilité de détection d'ADN tumoral circulant.

Du fait du faible effectif de cette étude, une analyse multivariée n'a pas pu être réalisée. De plus, si les effectifs étaient plus conséquents, les auteurs auraient pu constituer des sous-groupes de patients (tumeur primitive en place ou non et hépatectomie en deux temps ou non) qui auraient pu apporter plus de précisions aux résultats et éviter certains biais.

Enfin, il faut souligner l'hétérogénéité dans la prise en charge des patients qui n'ont pas tous reçu de chimiothérapie néo-adjuvante et/ou adjuvante ou encore des protocoles différents. En effet certaines études rapportent une négativation de l'ADN tumoral circulant au décours de la chimiothérapie. Cette population peu uniforme vient diminuer la validité interne de l'étude.

Ce travail ouvre les portes à de nombreuses études sur des plus larges cohortes quant à l'utilisation des mesures d'ADN tumoral circulant dans la prise en charge des MHCCR. Son intérêt est certain mais les modalités de dosages et les temps

auxquels les réaliser restent peu définis. La reproductibilité de ce travail vient se heurter aux pratiques propres à chaque centre et au plateau technique disponible.

Conclusion

En conclusion, la mesure de l'ADN tumoral circulant reste à ce jour expérimentale. Sa valeur pronostique élevée et son caractère non invasif en font un marqueur de suivi prometteur dans la prise en charge des patients atteints de MHCCR résécables. D'autres études avec de plus grands effectifs et une population plus homogène seront nécessaires afin de confirmer ces résultats et amener nos pratiques de suivi à changer et apporter de nouveaux objectifs thérapeutiques que sont la clairance de la maladie macroscopique et biologique par la négativation de l'ADN tumoral circulant.

Points faibles :

- Faible effectif
- Manque de mesures répétées de l'ADN tumoral circulant
- Absence de précision quant à la prise en charge de la tumeur primitive et le type d'hépatectomie
- Prise en charge hétérogène des patients

Forces :

- Étude prospective
- Utilisation de trois méthodes de détection de l'ADN tumoral circulant
- Prise en compte des mutations somatiques

Lecture recommandée / Références

1. Newhook TE, Overman MJ, Chun YS, Dasari A, Tzeng CWD, Cao HST, et al. Prospective Study of Perioperative Circulating Tumor DNA Dynamics in Patients Undergoing Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* mai 2023;277(5):813.
2. Bolhuis K, Van 'T Erve I, Mijns C, Delis – Van Diemen PM, Huiskens J, Komurcu A, et al. Postoperative circulating tumour DNA is associated with pathologic response and recurrence-free survival after resection of colorectal cancer liver metastases. *EBioMedicine.* août 2021;70:103498.
3. Wang DS, Yang H, Liu XY, Chen ZG, Wang Y, Fong WP, et al. Dynamic monitoring of circulating tumor DNA to predict prognosis and efficacy of adjuvant chemotherapy after resection of colorectal liver metastases. *Theranostics.* 2021;11(14):7018-28.
4. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 1 déc 2019;5(12):1710.
5. Wang R, Zhao A, Cao N, Li Z, Zhang G, Liu F. The value of circulation tumor DNA in predicting postoperative recurrence of colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* août 2020;35(8):1463-75.
6. Bidard FC, Kiavue N, Ychou M, Cabel L, Stern MH, Madic J, et al. Circulating Tumor Cells and Circulating Tumor DNA Detection in Potentially Resectable Metastatic Colorectal Cancer: A Prospective Ancillary Study to the Unicancer Prodiges-14 Trial. *Cells.* 28 mai 2019;8(6):516.
7. He Y, Ma X, Chen K, Liu F, Cai S, Han-Zhang H, et al. Perioperative Circulating Tumor DNA in Colorectal Liver Metastases: Concordance with Metastatic Tissue and Predictive Value for Tumor Burden and Prognosis. *Cancer Manag Res.* mars 2020;Volume 12:1621-30.