

Y'a-t-il une place pour une détection rapide de matériel biologique circulant pour le diagnostic du cancer du sein métastatique et l'orientation thérapeutique en l'absence de maladie macroscopique ?

C. Chedeville¹, C. Bousrih¹, N. Epailard¹, N. Joyon², P. Dartigues², N. Bigé³, F. Danlos⁴, M. Oulhen⁵, L. Cassard⁶, N. Chaput⁶, A. Italiano⁷, B. Pistilli¹, F. Farace⁵, S. Delaloge¹, J. Ribeiro¹

1. Gustave Roussy, Department of Medical Oncology, F-94805, Villejuif, France.
2. Department of Pathology, Gustave Roussy Cancer Campus, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805, Villejuif, France.
3. Département Interdisciplinaire d'Organisation du Parcours Patient, Médecine Intensive Réanimation, Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805, Villejuif, France.
4. Drug Development Department (DITEP), Gustave Roussy - Cancer Campus, Villejuif, France.
5. Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, "Rare Circulating Cells" Translational Platform, CNRS UMS3655 - INSERM US23 AMMICA, Villejuif, France.
6. Laboratory of Immunomonitoring in Oncology, Gustave Roussy Cancer Campus, CNRS-UMS 3655 and INSERM-US23, Villejuif, France; Faculty of Pharmacy, University Paris-Saclay, Chatenay-Malabry, France; Laboratory of Genetic Instability and Oncogenesis, UMR CNRS 8200, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Villejuif, France.
7. Department of Medical Oncology, Institut Bergonié, University of Bordeaux, INSERM, Unité ACTION U1218, Bordeaux, France.

1. RATIONNEL

- L'émergence des biopsies liquides (BL), qui permettent la détection de différentes molécules circulantes, comme les cellules tumorales circulantes (CTCs) ou l'ADN tumoral circulant (ctDNA), dans le sang et d'autres fluides corporels, représente une avancée en oncologie et apportent un nouveau regard sur la caractérisation des cancers.
- Leurs applications s'étendent déjà à une grande variété de situations cliniques.
- Nous proposons leurs utilisations comme aide diagnostique pour un cas clinique complexe.

2. CAS CLINIQUE

Femme, 37 ans

2021 Mai : Diagnostic d'un carcinome mixte lobulaire et canalaire, cT3N3M0, grade II, Luminal B (RH fort/HER2 faible) du sein droit

- Chimiothérapie néo-adjuvante (EC100 x 4 suivi Paclitaxel x 12)
- Mastectomie droite et curage axillaire : ypT1c(m) ypN0(i+)(sn). RCB-I. Carcinome canalaire infiltrant de 15 et 2 mm.
- Radiothérapie paroi + aire ganglionnaire CMI, sus et sous-claviculaire
- Hormonothérapie (Létrozole + agoniste LH-RH)
- Analyse constitutionnelle panel sein/ovaire n'a révélé aucune anomalie (NGS).

2023 Juin : Gêne alimentaire œsophagienne. EOGD négative.

2023 Juillet : Consultation d'oncologie avancée devant une asthénie extrême. Hospitalisée pour un tableau clinique de microangiopathie thrombotique (MAT) d'étiologie indéterminée et de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) accompagnée d'une insuffisance hépatique.

Évaluation Étiologique de la MAT et de la CIVD

| Test | Résultats | Interprétation | Délai de rendu des résultats |
|--------------------------------------|---|---|------------------------------|
| Activité ADAMTS-13 | Normale | Exclut PTT | 24h |
| Sérologies virales* | Négatives | Écarte l'étiologie virale | 1-2 semaines |
| Bilan auto-immun** | Négatif | Écarte maladie auto-immune | 1-2 semaines |
| Myélogramme | Absence d'argument cytologique en faveur d'une thrombopénie centrale. | Écarte une hémopathie, peu en faveur de métastases médullaires majeures | 24h |
| CA15.3 | 1500 | Quasi pathognomonique de métastases du cancer du sein | 24h |
| Bilan iconographique (Scanner TAP) | Pas de lésions suspectes | | 24h |
| Biopsie médullaire et autre biopsies | Impossibilité de réalisation (Thrombopénie Grade 4) | | ----- |

- Absence de maladie macroscopique décelable
- Impossibilité de réaliser une biopsie (thrombopénie Grade 4)

Hypothèse diagnostique : MAT paranéoplasique

Comment prouver la récurrence métastatique ?

Preuve de la récurrence métastatique :

- Cellules tumorales circulantes: 35.000/7.5mL
- ctDNA/Biopsie Liquide : fraction tumorale élevée (33%) et des mutations des gènes PIK3CA, BRAF, FGFR1, KRAS, PTEN et CDH1 compatible avec l'origine mammaire

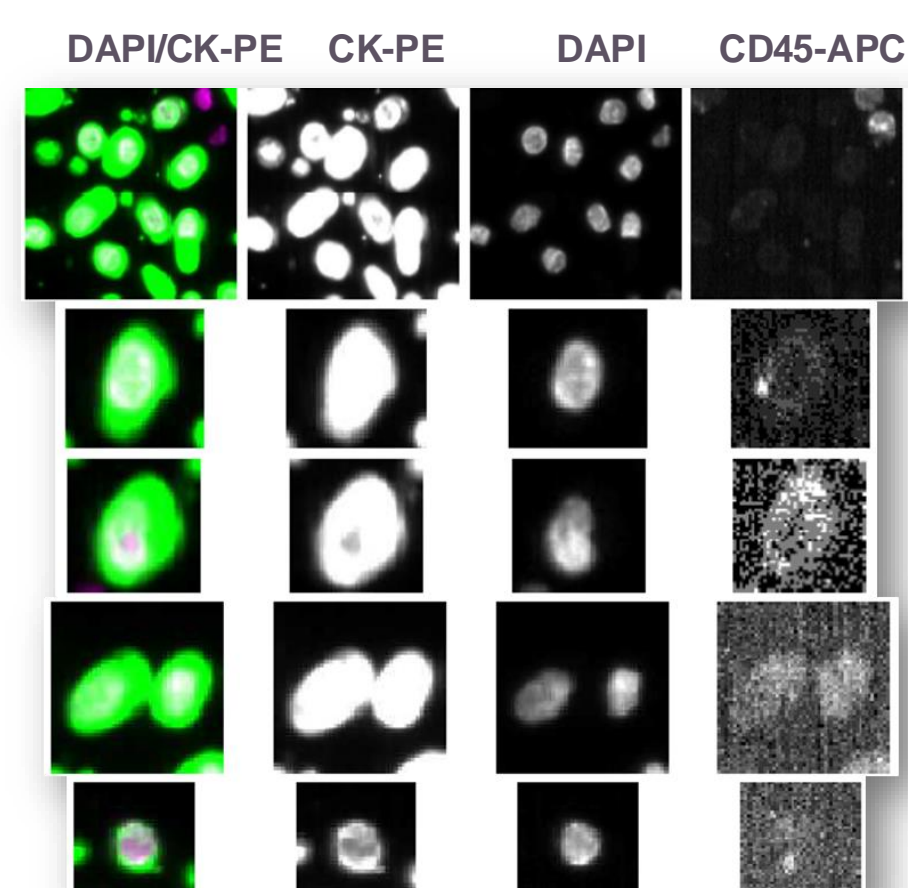
Début d'une chimiothérapie en urgence par Paclitaxel

3. MÉTHODES

Analyse biologique circulante – Biopsie Liquide:

- Cellules tumorales circulantes (CTC) → Cell Search
- ADN tumoral dans le sang (ctDNA) → Foundation One Liquid CDx

| Gene | Mutation | Frequency |
|----------------|---------------|-----------|
| PIK3CA | C901F | 20.9% |
| BRAF | G469A | 0.37% |
| FGFR1 | N546K | 19.8% |
| KRAS | G12R | 0.34% |
| PTEN | E75V/25 | 0.38% |
| | R130G | 0.34% |
| | Q245* | 2.2% |
| CDH1 | R545V/3 | 25.3% |
| EMSY (C1orf30) | amplification | Detected |

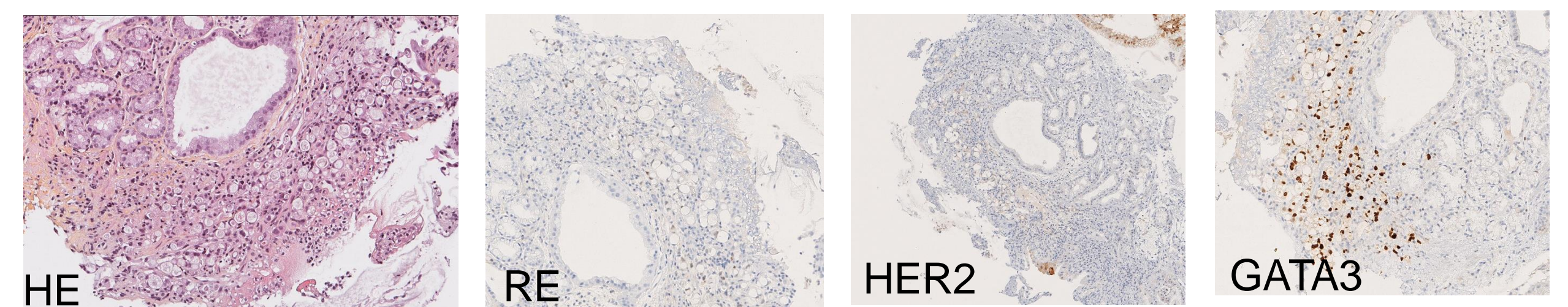


Aout 2023, 1^{ère} Biopsie liquide ctDNA et CTCs

4. ÉVOLUTION

2024 Septembre (1 mois après début Paclitaxel) :

- EOGD : Œsophagite érosive grade A de Savary. Gastrite diffuse érythémateuse non érosive. Biopsies étagées aléatoires : Adénocarcinome peu différencié à cellules en bague à chaton, CK7+, GATA3+, TRPS1+, RE 30%, compatibles avec l'origine mammaire.



2023 Décembre :

- Aspect de réponse partielle sur le plan clinique et biologique.
- Tolérance au traitement** : Neuropathie périphérique de grade 4
- CTC : diminution (416/7.5 mL)
- ctDNA : diminution de la fraction tumorale (<1.0%)

Début d'un traitement d'entretien par Fulvestrant, Abemaciclib et Enantone

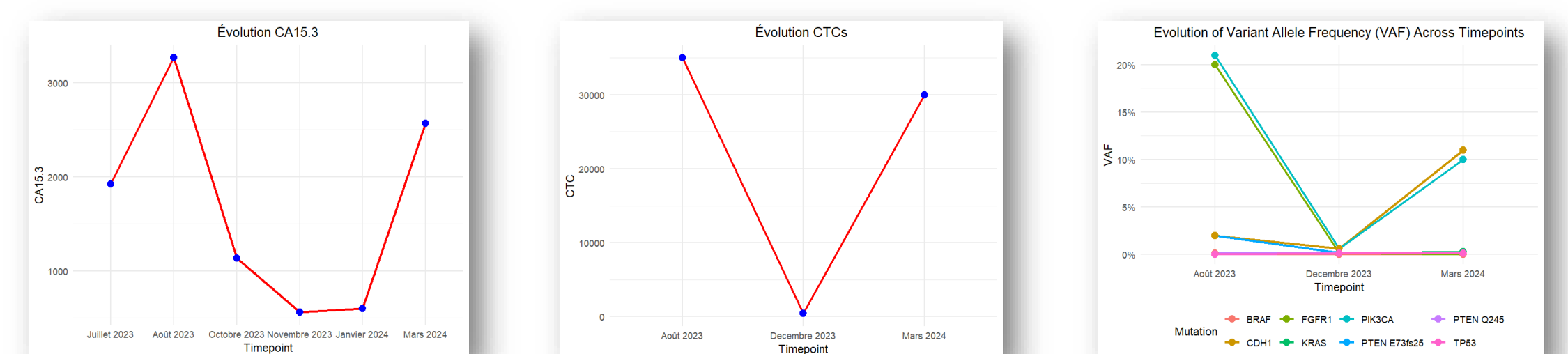
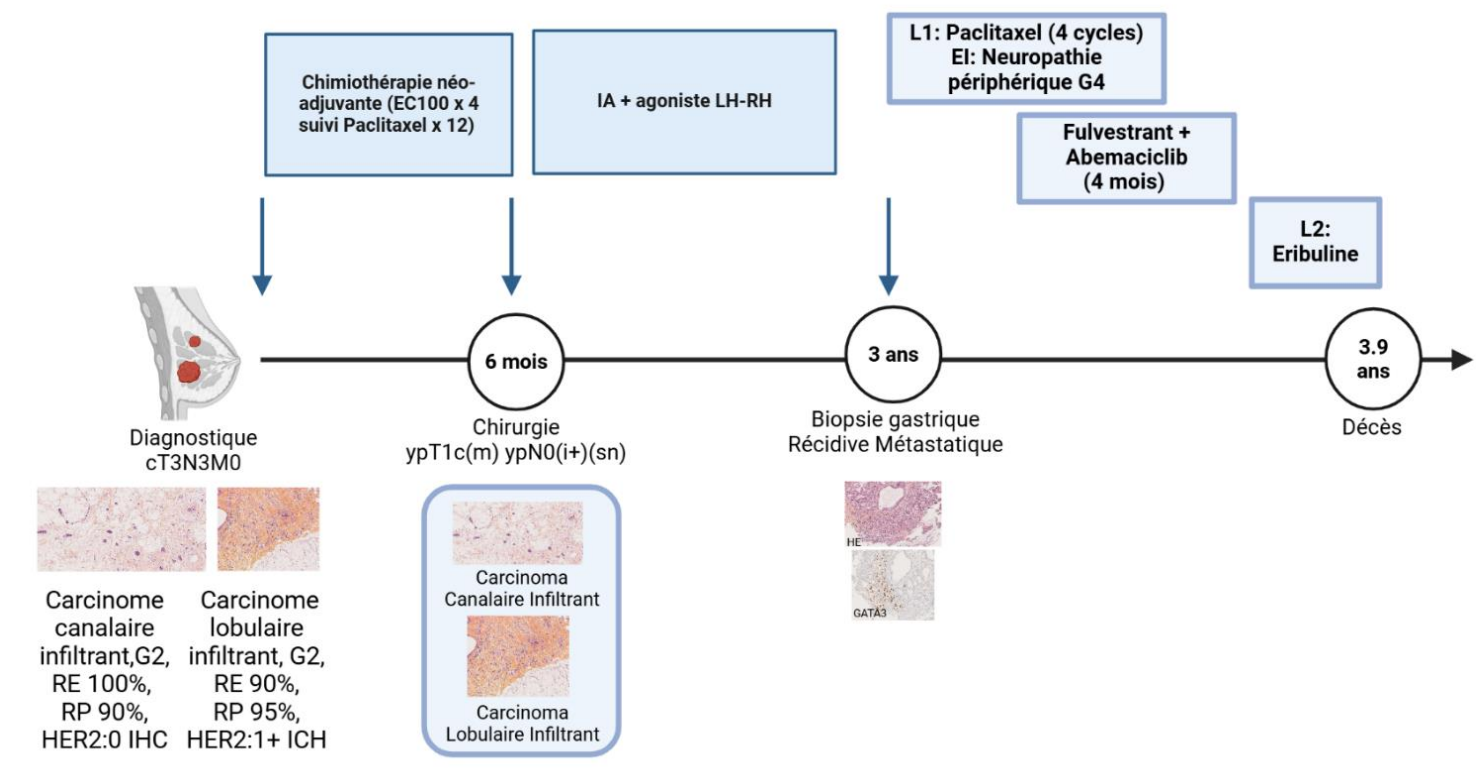
2024 Mars :

- Dolleur abdominale
- Scanner TAP : apparition d'un œdème sous muqueux digestif diffus allant des parois gastriques jusque au côlon sigmoïde. Risque de perforation.
- Progression clinique, biologique et iconographique avec récurrence de la MAT paranéoplasique.
- ctDNA : majoration de la fraction tumorale à 19%
- CTC : augmentation (30.000/7.5mL)

Début d'un traitement de 2^{ème} Ligne par Eribuline

2024 Avril :

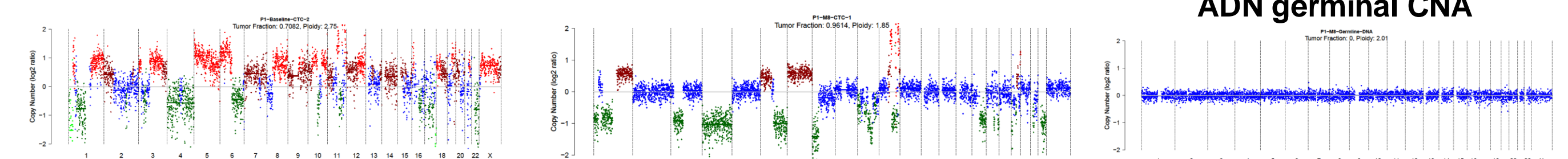
- La patiente décède des suites d'une hémorragie intra-abdominale



5. EXPLORATIONS

Analyse des CNA sur des CTCs uniques

Profils de contrôle ADN germlinal CNA



Questions:

- Signature immunitaire ou pro-inflammatoire liée à la MAT / Identification des voies de signalisation impliquées dans la thrombogénèse
- Profilage des CTCs - Prédiction de la réponse au traitement - ADCs
- Utilisation du ctDNA/LB-RECIST peut permettre une inclusion plus rapide de ces patients dans les essais cliniques (en particulier pour ceux présentant des tumeurs difficilement mesurables par les méthodes d'imagerie traditionnelles)

6. CONCLUSION

- L'analyse des CTCs combinée à celle de ctDNA constitue une ressource potentiellement utile au diagnostic d'un cancer et à son orientation thérapeutique en l'absence de lésion macroscopique biopsiable ou dans le cas d'une présentation clinique atypique.
- Nous anticipons que, dans le futur, en plus des informations quantitatives déjà fournies, les informations qualitatives issues du profilage des CTCs et du ctDNA contribueront de manière cruciale à orienter et optimiser la prise de décision thérapeutique.