

Projet de Thèse d'Université

Intérêt pronostique de la mesure de l'ADN tumoral Circulant d'une cohorte de patients atteints d'un cancer des Voies AéroDigestives Supérieures de stades III et IV, traités par RADiothéRapie à visée curative avec ou sans traitement concomitant

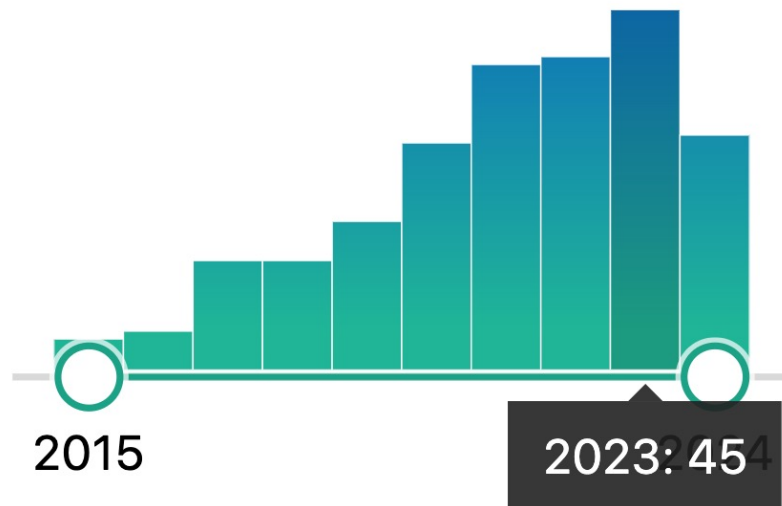
« CIRADOR »

Docteur Nicolas MARTZ

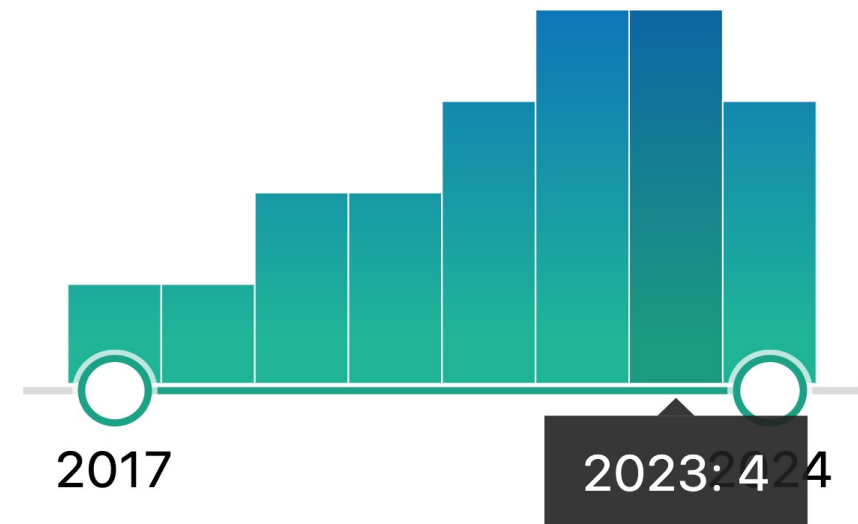
Directeur de thèse : M. le Professeur Alexandre HARLE
Co-directeur de thèse : M. le Docteur Aurélien LAMBERT

Rationnel

Intérêt croissant dans la littérature pour évaluation de l'impact de l'ADNtc dans la prise en charge des patients traités par radiothérapie.



Publications annuelles sur l'ADNtc et la radiothérapie (source: PubMed)



Publications annuelles sur l'ADNtc et la radiothérapie dans les cancers de la tête et du cou (source: PubMed)

➔ Reflète une zone de recherche non encore explorée

Rationnel

- Carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (VADS) : 7^{ème} cause de cancer [1].
- **Moins de 60%** de ces patients sont indemnes de la maladie à 3 ans [1-3] .
- Essais d'intensification (immunothérapie ou inhibiteurs de tyrosine kinase) :
Pas d'amélioration de la survie sans progression (PFS) [2-3].
→ Nécessité d'améliorer la sélection des patients pouvant en bénéficier.
- Piste prometteuse : Evaluation de la maladie résiduelle minimale (MRD) par mesure de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) [4-5].

[1] Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS- ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. nov 2020;31(11):1462-75.

[2] Burtneß B, Haddad R, Dinis J, Trigo J, Yokota T, de Souza Viana L, et al. Afatinib vs Placebo as Adjuvant Therapy After Chemoradiotherapy in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 1 août 2019;5(8):1170-80.

[3] Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. avr 2021;22(4):450-62.

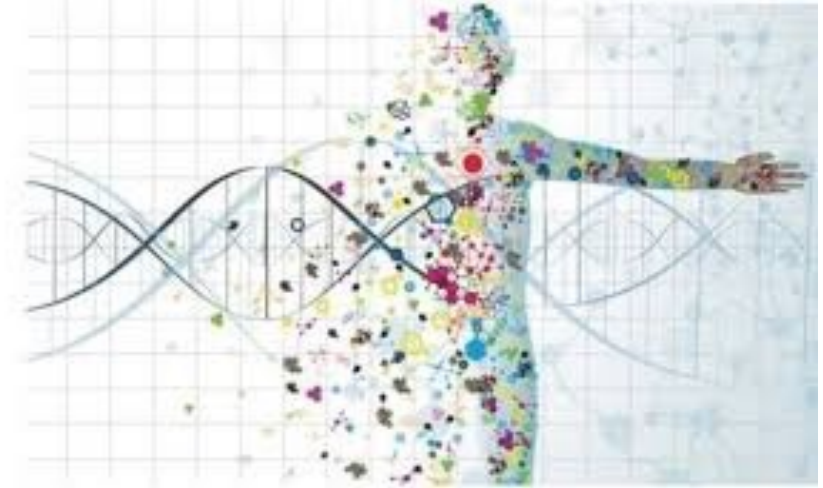
[4] Corcoran, R. B., & Chabner, B. A. (2018). Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment. New England Journal of Medicine, 379(18), 1754-1765.

[5] Honoré N, Marcke C van, Galot R, Helaers R, Ambroise J, Maanen A van, et al. Tumor-agnostic plasma assay for circulating tumor DNA detects minimal residual disease and predicts outcome in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol. 1 déc 2023;34(12):1175-86.

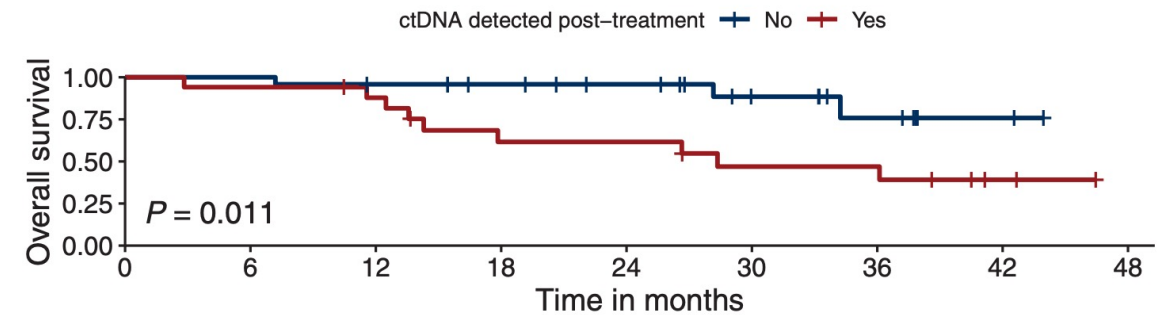
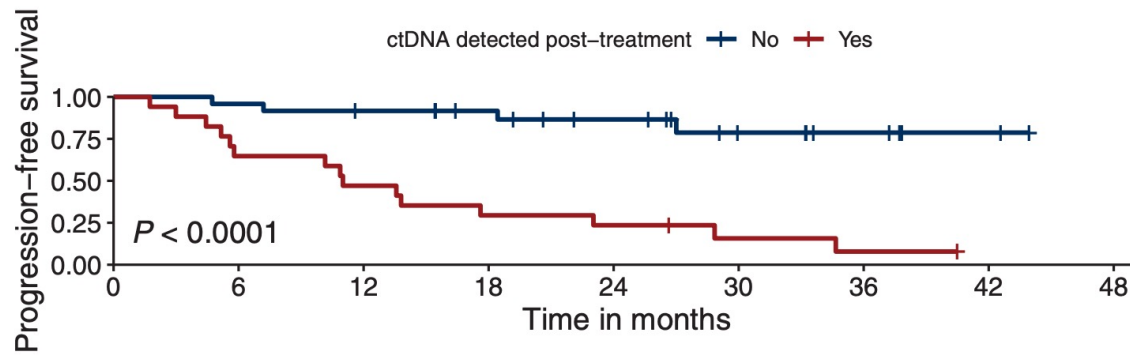
Rationnel

- Biopsie liquide :

- Fragments d'environ 160 paires de bases [1-3].
- Nombreuses informations :
 - Signatures génomiques et épigénomiques
 - Mesure de la MRD



- Etude de Honoré et al. : Détectabilité de l'ADNtc dans les 12 semaines suivant la fin du traitement [4].



[1] Fan HC, Blumenfeld YJ, Chitkara U, Hudgins L, Quake SR. (2010). Analysis of the Size Distributions of Fetal and Maternal Cell-Free DNA by Paired-End Sequencing. *Clinical Chemistry*, Volume 56, Issue 8, 1 August 2010, Pages 1279–1286

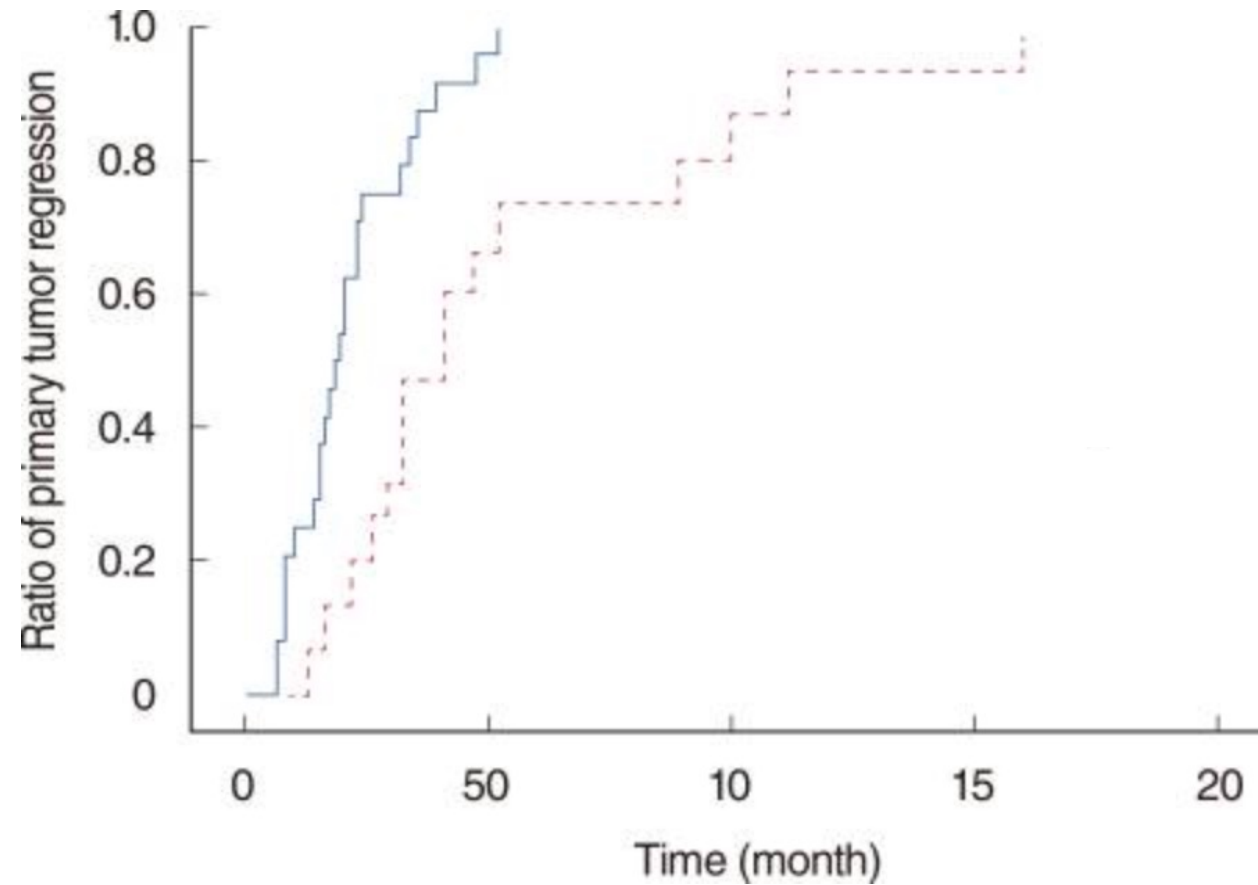
[2] Corcoran, R. B., & Chabner, B. A. (2018). Application of cell-free DNA analysis to cancer treatment. *New England Journal of Medicine*, 379(18), 1754-1765.

[3] Wan, J. C., Massie, C., Garcia-Corbacho, J., Mouliere, F., Brenton, J. D., Caldas, C., ... & Rosenfeld, N. (2017). Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nature Reviews Cancer*, 17(4), 223-238.

[4] Honoré N, Marcke C van, Galot R, Helaers R, Ambrose J, Maanen A van, et al. Tumor-agnostic plasma assay for circulating tumor DNA detects minimal residual disease and predicts outcome in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol*. 1 déc 2023;34(12):1175-86.

Rationnel

- Relation entre taille tumorale et cinétique de l'ADNtc (26-25) :



Problématiques identifiées

- Meilleur moment pour évaluer la MRD n'est pas connu.
- La détection précoce de l'ADNtc permettrait d'identifier les patients qui bénéficieraient d'un traitement adjuvant précoce ou d'une surveillance rapprochée.
- Mesure de l'ADNtc :
 - Soit par mesure nombre de copies portant une mutation tumorale
 - Soit par l'étude des motifs de méthylation de gènes impliqués dans le processus tumoral
 - MAIS les tests ont une sensibilité allant de 1 et 65 % et spécificité entre 80 et 100% selon les études dans le diagnostic de la maladie [1]
 - Précision des tests varie
- Nécessité d'échantillonnage en série pour : (A contrario de Honoré et al. [2])
 - Evaluation de la cinétique de la clairance de l'ADNtc
 - Evaluation de l'intérêt de la recherche de l'ADNtc comme marqueur de rechute précoce (avant les données d'imagerie)

[1] Pall, A.H.; Jakobsen, K.K.; Grønhøj, C.; von Buchwald, C. Circulating tumour DNA alterations as biomarkers for head and neck cancer: A systematic review. Acta Oncol. 2020, 59, 845–850.

[2] Honoré N, Marcke C van, Galot R, Helaers R, Ambroise J, Maanen A van, et al. Tumor-agnostic plasma assay for circulating tumor DNA detects minimal residual disease and predicts outcome in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol. 1 déc 2023;34(12):1175-86.

Questions de Recherche

Objectif principal :

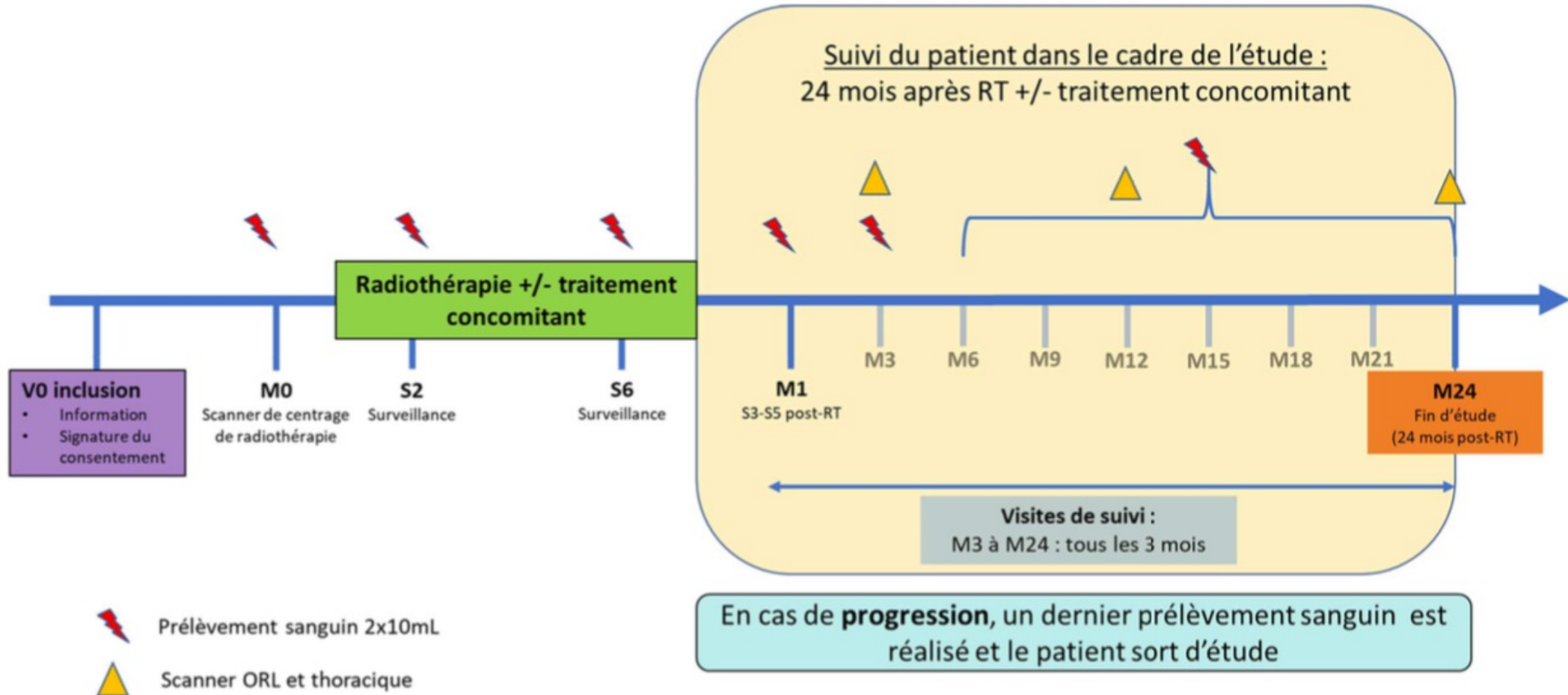
- Evaluer l'intérêt de la mesure de la quantité d'ADN tumoral circulant (ADNtc) à 1 mois comme facteur prédictif de la survie sans progression à 2 ans.

Questions de Recherche

Objectifs secondaires :

- Evaluer l'intérêt de la mesure de la quantité d'ADNtc à 1 mois comme facteur prédictif de la survie globale à 2 ans.
- Etudier la cinétique de l'évolution des quantités d'ADNtc au cours du traitement et au cours du suivi jusqu'à 2 ans.
- Evaluer les évolutions des quantités d'ADNtc au cours du traitement et du suivi comme facteur prédictif de la survie sans progression et de la survie globale à 2 ans.
- Décrire et comparer les caractéristiques clinico-pathologiques entre les patients selon les 2 groupes définis : les patients avec une diminution $\geq 85\%$ et ceux avec une diminution $< 85\%$ à 1 mois après le traitement.
- Analyser en sous-groupes les populations selon leur statut P16 et selon la présence ou non d'un traitement concomitant (chimiothérapie ou Cetuximab)
- Évaluer la réponse thérapeutique à 2 ans à partir des données cliniques et de l'imagerie

Schéma de l'étude



Calendrier

Base de Données

- Inclusions débutées en septembre 2024
- 5 centres avec un potentiel de 60 pts/an par centre + Ouverture d'un 6^{ème} centre prévu en janvier 2025
- 188 patients attendus
- Recueil ouvert sur 2 ans

Projet

- Soutenance attendue de la thèse sur article (3 articles minimum) à l'horizon de la 3e année d'inscription, soit en 2026-2027

Calendrier prévisionnel

