

LA BIOPSIE LIQUIDE POUR LA DÉTECTION DE LA MALADIE RÉSIDUELLE MINIMALE COMME MÉTHODE DE SUIVI APRÈS UN TRAITEMENT CURATIF EN ONCOLOGIE SOLIDE

Rapport d'évaluation

Alexandra Zanchi
Rachid Aniss Mesli
Catherine Gervais
Daniela Ziegler

Antoine Desilets
Alexandre Pellan Cheng
Marc-Alexandre Olivier
Alfons Pomp
Simon Deblois



Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ce document est également offert en format PDF sur le site Web du CHUM.

Auteurs : Alexandra Zanchi, M. Sc.
Rachid Aniss Mesli, M. Sc
Catherine Gervais, B. SC. A
Daniela Ziegler, MSI
Antoine Desilets, MD, M. Sc
Alexandre Pellan Cheng, Ph. D.
Marc-Alexandre Olivier, MD
Alfons Pomp, MD, FRCSC, FACS
Simon Deblois, M.A., M. Sc., DESS (gestion)

Pour se renseigner sur cette publication ou sur toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS)
Centre hospitalier de l'Université de Montréal
Bureau B06.8057
1050, rue Saint-Denis
Montréal (Québec) H2X 3J3
Téléphone : 514 890-8000, poste 36132
Télécopieur : 514 412-7460
Courriel : detmis.chum@ssss.gouv.qc.ca

Comment citer ce document :

« Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS), Centre hospitalier de l'Université de Montréal. *La biopsie liquide pour la détection de la maladie résiduelle minimale comme méthode de suivi après un traitement curatif en oncologie solide*. Rapport d'évaluation. Préparé par Alexandra Zanchi, Rachid Aniss Mesli, Catherine Gervais, Daniela Ziegler, Antoine Desilets, Alexandre Pellan Cheng, Marc-Alexandre Olivier, Alfons Pomp et Simon Deblois. Août 2026 ».

ISBN 978-2-89528-184-9

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
MISSION.....	6
REMERCIEMENT	7
RÉSUMÉ	8
SUMMARY	9
ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES	10
1 INTRODUCTION.....	12
1.1 Rappel physiologique.....	12
1.1.1 Cancer du poumon non à petites cellules.....	12
1.1.2 Cancer épidermoïde opérable de la tête et du cou.....	13
1.1.3 Cancer de la vessie infiltrant le muscle	13
1.1.4 Mélanome cutané	13
1.2 Description de la technologie	14
1.2.1 La PCR numérique en gouttelettes (ddPCR)	15
1.2.2 Le séquençage de nouvelle génération (NGS).....	15
1.2.3 Approche utilisant le profil tumoral.....	16
1.2.4 Approche agnostique du profil tumoral.....	16
1.2.5 Modèle causal décrivant le contexte d'emploi de la biopsie liquide.....	17
1.2.6 Modèle logique opérationnel associé à l'emploi de la biopsie liquide pour les indications précitées.....	18
1.3 Questions de recherche.....	19
2 MÉTHODOLOGIE DE LA REVUE RAPIDE DE LA LITTÉRATURE.....	19
2.1 Stratégie de recherche documentaire, sélection des études et extraction des données.....	19
2.2 Critères d'inclusion.....	19
2.2.1 Types de devis méthodologiques	19
2.2.2 Indications visées.....	20
2.2.3 Participants	20
2.2.4 Type d'intervention à l'étude.....	20
2.2.5 Comparateurs	20
2.2.6 Résultats attendus	20
2.3 Critères d'exclusion	20
2.4 Appréciation de la qualité méthodologique.....	21
2.5 Type de synthèse proposé.....	21
3 MÉTHODOLOGIE DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE.....	21
3.1 Objectif et portée de l'analyse.....	21
3.2 Indications et cohortes.....	21
3.3 Sources des données.....	21
3.3.1 Données cliniques et populationnelles.....	21
3.3.2 Données financières et coûts.....	22
3.3.3 Ratio de statut MRM positif.....	22

3.3.4	Adhésion au traitement et données de survie.....	22
3.3.5	Autres variables cliniques et financières.....	23
3.3.6	Population incidente et projection.....	23
3.4	Scénarios de l'analyse.....	23
3.4.1	Scénario de statu quo.....	23
3.4.2	Scénario avec détection de la MRM par biopsie liquide de l'ADNtc.....	23
3.5	Calcul de l'impact budgétaire.....	23
3.6	Exclusions.....	24
3.7	Analyses de sensibilité déterministes.....	24
4	RÉSULTATS ASSOCIÉS À LA REVUE RAPIDE DE LA LITTÉRATURE.....	24
4.1	Sélection des études.....	24
4.2	Niveau de la preuve.....	26
4.2.1	Cancer du poumon non à petites cellules.....	26
4.2.2	Cancer épidermoïde opérable de la tête et du cou.....	30
4.2.3	Cancer de la vessie infiltrant le muscle.....	30
4.2.4	Mélanome cutané.....	30
4.3	Présentation des résultats.....	30
4.4	Détection de la MRM par ADNtc et NGS pour le CPNPC.....	30
4.4.1	Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM dans les cancers du poumon – Résultats cliniques.....	40
4.4.2	Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour les cancers du poumon – Résultats diagnostiques.....	42
4.5	Détection de la MRM par ADNtc et NGS pour les cancers de la tête et du cou.....	43
4.5.1	Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour les cancers de la tête et du cou – Résultats cliniques.....	48
4.5.2	Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour les cancers de la tête et du cou – Résultats diagnostiques.....	49
4.6	Détection de la MRM par ADNtc et NGS pour les cancers de la vessie infiltrant le muscle.....	49
4.6.1	Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour les cancers de la vessie infiltrant le muscle – Résultats cliniques.....	53
4.7	Détection de la MRM par ADNtc et NGS pour le mélanome cutané.....	53
4.7.1	Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour le mélanome cutané – Résultats cliniques.....	58
4.7.2	Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour le mélanome cutané – Résultats diagnostiques.....	59
5	RÉSULTATS DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE.....	59
6	DISCUSSION.....	64
6.1	Efficacité clinique.....	64
6.2	Performance diagnostique.....	66
6.3	Impact budgétaire.....	68
7	CONCLUSION.....	68
8	LACUNES À COMBLER DANS L'ÉTAT DES CONNAISSANCES.....	69
9	RECOMMANDATIONS.....	70
10	RÉFÉRENCES.....	70

ANNEXE 1 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	77
ANNEXE 2 – RÉFÉRENCES ET SCÉNARIOS PROPRES À L'ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE	80
ANNEXE 3 – LISTE DES ÉTUDES EXCLUES, PAR MOTIF D'EXCLUSION	85

Liste des figures et tableaux

Figure 1 – Modèle contextuel causal décrivant le contexte d'emploi de la biopsie liquide	17
Figure 2 – Modèle logique opérationnel associé à l'emploi de la biopsie liquide pour les indications précitées	18
Figure 3 – Diagramme PRISMA de sélection des études incluses dans la revue rapide de la littérature.....	25
Figure 4 – Structure du modèle d'impact budgétaire	60
Figure 5 – Incidence des paramètres clés sur les résultats de la cohorte 1 (CPNPC)	62
Figure 6 – Incidence des paramètres clés sur les résultats de la cohorte 2 (CETC)	62
Figure 7 – Incidence des paramètres clés sur les résultats de la cohorte 3 (mélanome cutané)	63
Figure 8 – Incidence des paramètres clés sur les résultats de la cohorte 4 (CVIM).....	63
Tableau 1 – Évaluation de la qualité de la preuve des revues systématiques et des méta-analyses avec AMSTAR-2	27
Tableau 2 – Évaluation de la qualité de la preuve des études observationnelles avec CASP.....	28
Tableau 3 – Caractéristiques générales des études de synthèse sur le cancer du poumon	32
Tableau 4 – Caractéristiques générales des études observationnelles sur le cancer du poumon	32
Tableau 5 – Résultats primaires et secondaires extraits des études de synthèse sur le cancer du poumon	35
Tableau 6 – Résultats primaires et secondaires extraits des études sur le cancer du poumon	36
Tableau 7 – Caractéristiques générales extraites des études sur le cancer de la tête et du cou	44
Tableau 8 – Résultats primaires et secondaires extraits des études sur le cancer de la tête et du cou.....	45
Tableau 9 – Caractéristiques générales extraites des études sur le CVIM.....	51
Tableau 10 – Résultats primaires et secondaires extraits des études sur le CVIM	52
Tableau 11 – Caractéristiques générales extraites des études observationnelles sur le mélanome cutané.....	55
Tableau 12 – Résultats primaires et secondaires extraits des études sur le mélanome cutané.....	56
Tableau 13 – Impact budgétaire par cohorte en dollars canadiens.....	60

MISSION

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a pour mission de conseiller les décideurs du CHUM dans leurs choix de technologies et de modes d'intervention en santé, en basant sa méthodologie sur les données probantes, les pratiques les plus efficaces dans le domaine de la santé et l'état des connaissances actuelles. En outre, en conformité avec la mission universitaire du CHUM, elle travaille à diffuser les connaissances acquises au cours de ses évaluations, tant au sein de la communauté du CHUM qu'à l'extérieur, contribuant ainsi à l'implantation d'une culture d'évaluation et d'innovation.

En plus de s'associer aux médecins, aux pharmaciens, aux membres du personnel infirmier et aux autres professionnels du CHUM, l'UETMIS travaille de concert avec la communauté de pratique. Cette dernière est composée des unités d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé des autres centres hospitaliers universitaires, de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ainsi que du Réseau universitaire intégré de santé de l'Université de Montréal (RUIS de l'UdeM).

L'UETMIS participe également au processus permanent d'amélioration continue de la performance clinique. Elle travaille de concert avec l'équipe de la gestion de l'information à élaborer des tableaux de bord permettant une évaluation critique et évolutive des secteurs d'activités cliniques. L'UETMIS propose des pistes de solution contribuant à accroître la performance clinique par une analyse des données probantes et des lignes directrices cliniques, de même que des pratiques exemplaires. Cette démarche est réalisée en collaboration avec les gestionnaires (administratifs et cliniques).

REMERCIEMENT

L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) remercie sept des coauteurs de ce rapport, soit M^{me} Alexandra Zanchi, M. Rachid Aniss Mesli, M^{me} Catherine Gervais, D^r Antoine Desilets, M. Alexandre Pellan Cheng, D^r Marc-Alexandre Olivier et M^{me} Daniela Ziegler.

M^{me} Alexandra Zanchi est ingénieure en biotechnologies. Elle a collaboré à la présente évaluation de technologie dans le cadre de son stage de maîtrise en évaluation des technologies de la santé à l'École de santé publique de l'Université de Montréal. M^{me} Zanchi a collaboré à l'évaluation du devis de recherche et est la première auteure de la revue rapide de littérature de ce rapport.

M. Rachid Aniss Mesli et M^{me} Catherine Gervais sont économistes, respectivement agent de planification, de programmation et de recherche et cheffe de service au Centre d'opérationnalisation du coût par parcours de soins et services (CO-CPSS) du CHUM. Ils ont défini la méthodologie et effectué l'analyse d'impact budgétaire.

D^r Antoine Desilets, M. Alexandre Pellan Cheng et D^r Marc-Alexandre Olivier ont été consultés en tant qu'experts de la biopsie liquide dans le cadre de ce projet d'évaluation. Ils ont collaboré à l'élaboration du devis de recherche, à la définition et à la validation des paramètres de l'analyse d'impact budgétaire ainsi qu'à la vérification finale du contenu de ce rapport.

- Le D^r Antoine Desilets est oncologue médical et hématologue, professeur adjoint de clinique à l'Université de Montréal, chercheur régulier à l'axe Cancer du Centre de recherche du CHUM (CRCHUM) et codirecteur du Programme Guy Lafleur en oncologie de précision.
- M. Alexandre Pellan Cheng est ingénieur biomédical, professeur à l'École de technologie supérieure (ÉTS) de Montréal, chercheur régulier à l'axe Cancer du CRCHUM et codirecteur d'un laboratoire de recherche en biopsie liquide développant des tests sanguins de nouvelle génération pour la détection précoce et le suivi du cancer.
- Le D^r Marc-Alexandre Olivier est médecin résident et doctorant en biologie moléculaire à l'Université de Montréal au sein de l'axe Cancer du CRCHUM. Ses intérêts de recherche portent sur le vieillissement cellulaire et ses applications translationnelles en oncologie.

M^{me} Daniela Ziegler est bibliothécaire au Centre de documentation du CHUM. Elle a élaboré la stratégie de recherche bibliographique employée dans le cadre de la revue rapide de littérature, en collaboration avec quatre des coauteurs (AZ, AD, APC et SD).

Divulgence de conflit d'intérêts

Aucun conflit à signaler.

RÉSUMÉ

Le suivi post-thérapeutique des patients atteints de cancers solides traités selon une visée curative repose actuellement sur l'évaluation clinique et l'imagerie, malgré des taux de récurrence encore élevés pour plusieurs des cancers étudiés. Dans ce contexte, la biopsie liquide fondée sur l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) suscite un intérêt croissant comme méthode de détection de la maladie résiduelle minimale (MRM) après un traitement à visée curative. Ce rapport d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) généré par le Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) vise à évaluer l'efficacité clinique, la performance diagnostique et l'impact budgétaire de cette technologie dans les cancers du poumon, de la tête et du cou, et de la vessie infiltrant le muscle de même que le mélanome cutané. Il s'agit de cancers pour lesquels les traitements périopératoires sont associés à un fardeau clinique, économique et sociétal important ainsi qu'à un risque de toxicité significative, sans qu'il existe actuellement de méthode éprouvée permettant de stratifier avec précision le risque de récurrence. À cette fin, une revue rapide de la littérature et une analyse d'impact budgétaire ont été effectuées.

La revue rapide de la littérature inclut deux revues systématiques avec méta-analyse et treize études observationnelles. Dans un souci de reproductibilité, le processus de sélection des études est détaillé en annexe. Dans l'ensemble des indications étudiées, la détection d'une MRM par ADNtc est associée de façon cohérente à une diminution de la survie sans récurrence et, dans plusieurs contextes, de la survie globale. Les études rapportent également une détection plus précoce de la récurrence par rapport aux méthodes standards de suivi clinique et radiologique, avec un délai jugé cliniquement pertinent. Toutefois, malgré des performances analytiques robustes et une sensibilité de détection prometteuse, l'hétérogénéité des approches analytiques, des devis d'études, des stratégies de suivi (jalons fixes ou surveillance longitudinale) et des indicateurs de résultats, combinée à des effectifs souvent limités et à un risque de biais faible à modéré, ne permet pas de confirmer à ce jour l'utilité clinique de la biopsie liquide à un haut niveau de preuve par rapport aux approches de suivi standards.

En parallèle, l'analyse d'impact budgétaire réalisée dans le contexte du CHUM suggère que l'introduction de la biopsie liquide pourrait générer des économies nettes sur un horizon de trois ans. Ces économies reposent principalement sur une réduction du recours aux traitements adjuvants coûteux chez les patients sans MRM détectable, mais dépendent encore de conditions d'application en pratique réelle. Actuellement, les données soutiennent la poursuite d'évaluations cliniques et économiques, notamment par des projets pilotes et des études prospectives de haute qualité, avant toute implantation généralisée.

SUMMARY

The post-treatment surveillance of patients with solid tumours treated with curative intent currently relies on clinical assessment and imaging, despite persistently high recurrence rates for several cancer types. In this context, liquid biopsy based on the analysis of circulating tumour DNA (ctDNA) has attracted increasing interest as a method for detecting minimal residual disease (MRD) following an initial curative-intent treatment. This Health Technology Assessment (HTA) report, produced by the Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), aims to evaluate the clinical effectiveness, diagnostic performance, and budgetary impact of this technology in lung cancer, head and neck cancer, muscle-invasive bladder cancer, and cutaneous melanoma. While these malignancies are associated with substantial clinical, economic, and societal burdens, and perioperative treatments carry a significant risk of toxicity, there is no current validated method to accurately stratify recurrence risk. A rapid review of the literature and a budget impact analysis were conducted.

The rapid literature review included two systematic reviews with meta-analyses and thirteen observational studies. The study selection process is detailed in an appendix. Detection of MRD by ctDNA was consistently associated with reduced recurrence-free survival and, in several settings, reduced overall survival. The studies also reported earlier detection of recurrence compared with standard clinical and radiological follow-up methods, with a lead time considered clinically meaningful. Nonetheless, in spite of a robust analytical performance and promising detection sensitivity, the heterogeneity in analytical approaches, study designs, follow-up strategies (fixed time points versus longitudinal monitoring), and outcome measures, (combined with often limited sample sizes and a low to moderate risk of bias), does not yet confirm the clinical utility of liquid biopsy at a strong level of evidence relative to standard surveillance approaches.

The budget impact analysis conducted in the CHUM setting suggests that the introduction of liquid biopsy could generate net savings over a three-year period. These savings are primarily driven by a reduction in the use of costly adjuvant therapies among patients without detectable MRD, but they remain dependent on real-world application. At present, the available evidence supports continuing clinical and economic evaluation, particularly through pilot projects and high-quality prospective studies, before any widespread implementation is considered.

ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

ADNtc	Acide désoxyribonucléique (ADN) tumoral circulant
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality – Agence pour la recherche et la qualité en santé
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AMC	Agence des médicaments du Canada
AMSTAR	Measurement tool to assess systematic reviews – outil d'évaluation méthodologique d'études systématiques
ASC	Aire sous la courbe
CASP	Critical Appraisal Skills Program – Outils du Programme de compétences en évaluation critique
CETC	Cancer épidermoïde de la tête et du cou
cfDNA	Cell-free DNA – ADN extracellulaire
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CNV	Copy Number Variation – variabilité du nombre de copies
CPNPC	Cancer du poumon non à petites cellules
CPPC	Cancer du poumon à petites cellules
CR	Cystectomie radicale
CRT	Chimioradiothérapie
CT	Chimiothérapie
CVIM	Cancer de la vessie infiltrant le muscle
ddPCR	PCR numérique en gouttelettes
ETMIS	Évaluation des technologies et modes d'intervention en santé
FDA	Food and Drug Administration – Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux
HQO	Health Quality Ontario – Qualité des services de Santé Ontario
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPCI	Inhibiteur de point de contrôle immunitaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MRM	Maladie résiduelle minimale
MRM-	Maladie résiduelle minimale négative
MRM+	Maladie résiduelle minimale positive
NGS	Séquençage de nouvelle génération
PCR	Polymerase Chain Reaction – réaction en chaîne par polymérase
PET	Positron emission tomography
PICO	Population, intervention, comparateur, résultats attendus (outcomes)
QUADAS	Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies – échelle de qualité méthodologique

RIM	Radioimmunothérapie
RR	Rapport de risque
RT	Radiothérapie
SG	Survie globale
SSM	Survie sans maladie
SSMD	Survie sans métastases distantes
SSP	Survie sans progression
SSR	Survie sans récurrence
TA	Thérapie adjuvante ou traitement adjuvant
TEP	Tomographie par émission de positons
TEP-CT	Tomographie par émission de positons couplée
TNA	Traitement néoadjuvant
VPH	Virus du papillome humain
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

1 INTRODUCTION

D'ici 2030, on s'attend à diagnostiquer un total de 22,2 millions de nouveaux cas de cancer dans le monde (1), ce qui représente un défi de taille pour les systèmes de santé à chaque étape du parcours de soins en oncologie. Malgré cette augmentation, le pronostic de survie des patients s'est amélioré grâce à une diminution progressive de la mortalité liée au cancer. Cela reflète les avancées majeures en matière de diagnostic précoce et de traitements périopératoires permettant de diminuer le risque de récurrence et d'augmenter la survie globale (2, 3). Ces approches incluent notamment des traitements néoadjuvants (c.-à-d. des traitements systémiques administrés avant une intervention à visée curative, comme une opération), ainsi que des traitements adjuvants (c.-à-d. des traitements systémiques administrés après un traitement à visée curative). Ces progrès thérapeutiques reposent notamment sur une meilleure compréhension du cancer comme maladie génomique hétérogène, qui a mené au développement d'approches de médecine personnalisée et de précision, incluant la biopsie liquide, avec un potentiel d'amélioration des issues cliniques chez les patients (1). L'émergence de ces approches transforme rapidement les paradigmes actuels de prise en charge en oncologie et contribue à l'amélioration des résultats cliniques globaux (4).

Le présent rapport d'évaluation vise à présenter une revue rapide de la littérature pertinente à la détection de la maladie résiduelle minimale (MRM) par l'analyse de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) en contexte de suivi post-traitement à visée curative, comme biomarqueur de récurrence dans les cancers du poumon, de la tête et du cou, et de la vessie ainsi que le mélanome cutané. Ces indications ont été retenues en raison de l'évolution rapide des paradigmes de traitement périopératoire, incluant l'intégration croissante de l'immunothérapie néoadjuvante, avec ou sans immunothérapie adjuvante, dans un contexte associé à des coûts importants pour les systèmes de santé ainsi qu'à un risque considérable de toxicité pour les patients. Ces cancers présentent également plusieurs similarités biologiques et thérapeutiques, notamment une forte exposition à des carcinogènes environnementaux, une charge mutationnelle tumorale souvent élevée et une sensibilité relative à l'immunothérapie, soutenant la pertinence d'une évaluation transversale des approches de détection de la MRM par ADNtc.

Ce rapport vise à évaluer l'efficacité clinique, la performance diagnostique et le profil d'innocuité de la détection de la MRM évaluée par biopsie liquide de l'ADNtc par rapport aux approches standards de suivi post-thérapeutique en oncologie. En outre, ce rapport présente une analyse de l'impact budgétaire associé à l'utilisation de cette technologie dans la perspective d'une éventuelle implantation au sein du CHUM.

Ce projet fait suite à une demande de la direction adjointe, innovations et partenariats, du Centre de recherche du CHUM (CRCHUM).

1.1 Rappel physiologique

La présente analyse porte sur quatre indications pour lesquelles un besoin clinique significatif est perçu concernant la surveillance et la prise en charge des récurrences cancéreuses, soit le cancer du poumon, de la tête et du cou, et de la vessie ainsi que le mélanome.

1.1.1 *Cancer du poumon non à petites cellules*

Le cancer du poumon est le cancer dont l'incidence est la plus élevée chez les hommes et le deuxième plus fréquent chez les femmes, après le cancer du sein (5). Il était responsable de plus de 2,6 millions de nouveaux diagnostics et de plus de 1,8 million de décès à l'échelle mondiale en 2024 (5). On estime que 32 900 personnes recevront un diagnostic de cancer du poumon ou des bronches au Canada en 2026 et que 19 300 personnes en mourront (6). Ces données représentent 13 % de tous les nouveaux cas de cancer et 22 % des décès par cancer estimés au Canada en 2026 (6). Selon les statistiques de la Société canadienne du cancer, la survie nette à cinq ans demeurerait limitée à 22 % en date de 2023 (7) et de 10 % à 50 % des patients ayant subi une opération à visée curative présentent une récurrence (8). Au Québec, le cancer du poumon représente 16,9 % des nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2025 (9). Le cancer du poumon se subdivise principalement en cancer du

poumon non à petites cellules (CPNPC) et en cancer du poumon à petites cellules (CPPC), le CPNPC représentant environ 85 % des diagnostics et des décès associés à cette maladie (10, 11).

Malgré des traitements à visée curative, incluant notamment une opération avec ou sans traitements périopératoires, le risque de récurrence demeure élevé. Cette réalité suggère la persistance fréquente d'une maladie résiduelle microscopique non détectable par les approches conventionnelles d'évaluation. Ainsi, l'identification précoce des patients à risque de récurrence et l'optimisation des stratégies de surveillance post-thérapeutique demeurent des enjeux majeurs en pratique clinique (12).

1.1.2 Cancer épidermoïde opérable de la tête et du cou

Le cancer de la tête et du cou représente le septième cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale, avec plus de 800 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année (13). Au Canada, en 2025, on répertoriait environ 8 100 nouveaux cas et 2 200 décès attribuables à ces cancers (14). Le cancer épidermoïde de la tête et du cou (CETC) constitue de loin la forme histologique la plus fréquente.

Au moment du diagnostic, plus de 60 % des patients présentent une maladie localement avancée ou métastatique, associée à un pronostic défavorable. Malgré les progrès réalisés en matière de diagnostic, de traitement et de surveillance, les gains en survie globale sont demeurés limités au cours des dernières décennies. Après un traitement initial à visée curative des formes localement avancées, une récurrence locorégionale survient chez environ 60 % des patients, tandis que des métastases à distance sont observées chez jusqu'à 30 % des patients, avec ou sans récurrence locale associée (15). Parmi les CETC, les tumeurs de la cavité orale figurent parmi les sous-types les plus fréquents et sont principalement traitées par une approche chirurgicale à visée curative, dans un paradigme thérapeutique intégrant désormais de façon croissante l'immunothérapie périopératoire (16).

Dans ce contexte, l'amélioration des résultats cliniques repose non seulement sur la détection précoce de la maladie initiale, mais également sur l'identification précoce des récurrences, en particulier des récurrences métastatiques, afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques et de surveillance (15).

1.1.3 Cancer de la vessie infiltrant le muscle

Au Canada, on estimait qu'environ 12 600 nouveaux cas de cancer de la vessie seraient diagnostiqués en 2025 et qu'environ 2 500 personnes en décèderaient (17). Au Québec, cette maladie représentait 5,4 % des nouveaux diagnostics de cancer en 2025 (9). À l'échelle mondiale, plus de 570 000 nouveaux cas de cancer de la vessie sont diagnostiqués chaque année, dont environ 25 % correspondent à des cancers de la vessie infiltrant le muscle (CVIM) (18).

Le CVIM est une maladie hétérogène présentant des trajectoires évolutives variables selon les caractéristiques cliniques, pathologiques et moléculaires des patients (19). Malgré des traitements à visée curative, environ 50 % des patients atteints de CVIM développent une récurrence métastatique létale dans les deux à trois ans suivant un traitement à visée curative (20). Par ailleurs, seuls 20 à 40 % des patients présentent une réponse pathologique complète à la chimiothérapie néoadjuvante (21).

Dans ce contexte, la détection précoce d'une récurrence métastatique ainsi que l'identification des patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement systémique périopératoire représentent des enjeux importants afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques et d'améliorer le pronostic des patients.

1.1.4 Mélanome cutané

Au Québec, le mélanome représentait 4,2 % des nouveaux diagnostics de cancer en 2025 (9) et sa survie nette à 5 ans au Canada était estimée à 89 % (22). Toutefois, bien que le mélanome cutané ne représente qu'environ 5 % des cancers de la peau, il est responsable d'une proportion considérable des décès liés à ces cancers (23).

Le mélanome cutané localement avancé constitue une maladie biologiquement hétérogène, associée à des risques de récurrence variables selon le stade et les caractéristiques tumorales. Par exemple, le risque de rechute est estimé à environ 39 % chez les patients au stade IIIA, comparativement à près de 70 % au stade IIIC (24, 25). Comme pour le CVIM, les systèmes de stadification basés sur l'histopathologie sont limités dans leur capacité à définir de manière optimale le risque de récurrence, puisque des rechutes peuvent survenir même aux stades les plus précoces de la maladie (24).

À l'heure actuelle, les méthodes conventionnelles de détection d'une récurrence après un traitement à visée curative reposent principalement sur l'imagerie de surveillance et les biopsies tissulaires, lorsque celles-ci sont possibles. Cependant, l'analyse tissulaire présente des limites et des contraintes, telles que l'hétérogénéité inter et intra-tumorale, les évolutions dynamiques sous traitement, le risque de complications liées au prélèvement invasif, ainsi que la disponibilité limitée de matériel biologique (19). L'imagerie radiologique, incluant la tomodensitométrie (CT), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons couplée au CT (TEP-CT), est couramment utilisée pour la surveillance. Toutefois, elle ne permet de détecter que des récurrences macroscopiques, c'est-à-dire déjà associées à une charge tumorale suffisamment importante pour être visible à l'imagerie, limitant ainsi sa capacité à identifier une maladie résiduelle microscopique à un stade précoce (26). Par conséquent, des biomarqueurs sanguins sensibles et fiables sont essentiels en clinique pour la détection précoce de la MRM après un traitement définitif (27).

Dans ce contexte, le développement de biomarqueurs capables de mieux stratifier le risque de récurrence et d'identifier les patients les plus susceptibles de bénéficier d'un traitement adjuvant représente un enjeu majeur en oncologie. De tels biomarqueurs pourraient contribuer à optimiser les stratégies de surveillance et de traitement, à améliorer les résultats cliniques des patients et à favoriser une utilisation plus efficiente des ressources en santé.

1.2 Description de la technologie

La biopsie liquide, un terme introduit par Pantel et Alix-Panabières (28), est une technique diagnostique minimalement invasive basée sur un prélèvement sanguin et permettant d'établir le profil moléculaire tumoral. Cette analyse peut être effectuée à différents moments de la trajectoire thérapeutique d'un patient, y compris au début du traitement ou au cours de son évolution, afin de capturer l'hétérogénéité génomique dynamique propre à chaque patient (1). Les échantillons de biopsie liquide contiennent différents types d'analytes qui, une fois isolés, offrent un aperçu complet des caractéristiques de la tumeur. Parmi les différents analytes utilisés, on trouve l'ADN tumoral circulant (ADNtc). Bien que ce dernier ne représente qu'une petite fraction de l'ADN circulant acellulaire (*cell-free DNA*, ou cfDNA) dérivé de la tumeur, il est le plus couramment exploité pour la biopsie liquide (29). L'ADNtc correspond à une fraction minoritaire du cfDNA et est libéré par les tumeurs malignes dans la circulation sanguine ou d'autres fluides corporels (30). Le profil mutationnel de l'ADNtc est souvent très proche de celui observé dans la tumeur primaire correspondante (31), ce qui permet une analyse fiable des altérations moléculaires tumorales ainsi qu'une évaluation plus globale de l'hétérogénéité clonale et de l'évolution tumorale sous pression thérapeutique.

En effet, cet analyte possède de larges applications cliniques en tant que biomarqueur prédictif, pronostique, préventif et diagnostique (32). Il présente également un intérêt majeur dans la surveillance de la récurrence des tumeurs solides et le suivi du traitement par son rôle dans la détection de la MRM. La MRM correspond à la persistance d'un faible nombre de cellules tumorales résiduelles après un traitement à visée curative, ces dernières pouvant demeurer indétectables par les approches conventionnelles, mais susceptibles d'être à l'origine d'une récurrence clinique ultérieure. Les tests de MRM basés sur la quantification de l'ADNtc pourraient donc bénéficier aux patients atteints de tumeurs solides grâce à leur capacité à confirmer l'existence d'une MRM durant la période postopératoire et prédire la progression tumorale avec plusieurs mois d'avance par rapport aux méthodes conventionnelles, comme l'imagerie diagnostique (1). Finalement, ces tests de détection de la MRM pourraient également permettre le suivi dynamique de biomarqueurs pour déterminer la pertinence et à l'efficacité des traitements systémiques adjuvants, ainsi que l'émergence de mécanismes de résistance thérapeutique (33).

Les tests fondés sur l'analyse de l'ADNtc visant à orienter les décisions thérapeutiques et les modalités de suivi font actuellement l'objet d'une évaluation croissante dans les cancers solides localisés, et ce, dans un large éventail de types tumoraux (24). Au Québec, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande déjà l'utilisation de la biopsie liquide comme outil de profilage moléculaire dans le CPNPC de stade avancé pour l'identification d'altérations moléculaires actionnables associées aux thérapies ciblées (34). De plus, certaines applications cliniques de suivi par ADNtc, particulièrement dans le contexte des CPNPC porteurs de mutations *EGFR*, ont été approuvées par la Food and Drug Administration (FDA) (35).

De fait, la biopsie liquide permet des prélèvements fréquents, peu invasifs et plus sensibles pour suivre en temps réel la dynamique tumorale, évitant ainsi le recours à des interventions chirurgicales répétées (36). Non seulement cette approche réduit-elle l'inconfort des patients et les risques procéduraux, mais elle améliore également l'adhésion aux protocoles de surveillance. Un avantage majeur de la biopsie liquide est aussi sa capacité à capturer l'hétérogénéité tumorale et l'évolution clonale au fil du temps (37). Contrairement aux biopsies tissulaires statiques, qui fournissent une information localisée et ponctuelle, la biopsie liquide offre une évaluation dynamique et en temps réel des pressions de sélection induites par les traitements et des mécanismes de résistance émergents (38).

Toutefois, après un traitement à visée curative dans les cancers localisés, l'ADNtc peut être présent à des concentrations extrêmement faibles, rendant la détection de la MRM particulièrement complexe lorsque les échantillons plasmatiques ne contiennent que quelques copies d'ADNtc (39). Cette réalité nécessite le recours à des méthodes analytiques hautement sensibles ayant démontré un potentiel élevé pour le suivi longitudinal des réponses thérapeutiques, la détection de la MRM, l'évaluation pronostique et l'orientation des décisions thérapeutiques (40-42).

Ces méthodes d'analyse se divisent principalement en deux catégories : les méthodes basées sur la PCR, telles que la PCR numérique en gouttelettes (ddPCR), et le séquençage de nouvelle génération (NGS). Ces technologies présentent des caractéristiques distinctes en matière de sensibilité, de spécificité et d'étendue de détection des altérations moléculaires (43).

1.2.1 La PCR numérique en gouttelettes (ddPCR)

La PCR numérique en gouttelettes (ddPCR) consiste à répartir l'échantillon d'ADN en millions de microgouttelettes eau-huile avant l'amplification PCR traditionnelle. Ainsi, chaque gouttelette ne contient soit aucun fragment de gène ciblé, soit une seule copie. Après amplification, chaque microgouttelette est analysée individuellement (43).

Principaux avantages :

- Débit élevé
- Utilisation efficace des réactifs
- Compatibilité avec le séquençage unicellulaire (44)

Principales limites :

- Défis techniques pour la génération et la stabilité des gouttelettes
- Nécessité de disposer d'une instrumentation microfluidique spécialisée (44)

1.2.2 Le séquençage de nouvelle génération (NGS)

La technologie du NGS permet quant à elle le séquençage parallèle de millions de petits fragments d'ADN. Les séquences obtenues sont ensuite assemblées à l'aide d'outils bio-informatiques afin de reconstituer rapidement et précisément de grandes structures génétiques. Les techniques de NGS permettent de détecter aussi bien des mutations connues que de nouvelles mutations, des fusions géniques, des variations du nombre de copies (CNV), la charge mutationnelle ou encore l'instabilité des microsatellites (45).

Principaux avantages :

- Technologie de séquençage à haut débit permettant une analyse génomique complète de l'ADNtc, incluant la détection de mutations somatiques, de CNV et, selon la plateforme utilisée, de modifications épigénétiques
- Sensibilité et spécificité importantes
- Possibilité de réaliser un séquençage du génome ou de l'exome entier
- Source d'informations essentielles sur l'évolution tumorale et les mécanismes de résistance (46)

Principales limites :

- Coût élevé
- Expertise bio-informatique spécialisée requise
- Interprétation des données complexe (46)

Les caractéristiques de ces méthodes d'analyse permettent donc de s'adapter aux contextes dans lesquels elles sont utiles pour répondre aux configurations cliniques, aux résultats attendus et au matériel disponible. Cependant, leur généralisation à grande échelle dans un contexte clinique de pratique courante nécessite une adaptation organisationnelle et financière à mesurer.

Enfin, deux méthodes d'analyse sont décrites dans la littérature pour l'analyse de l'ADNtc dans un cadre de surveillance de la récurrence chez certains patients dont la tumeur solide a été traitée de façon définitive.

1.2.3 Approche utilisant le profil tumoral

Les approches basées sur le profil tumoral (*tumor-informed*) reposent sur l'analyse préalable d'un échantillon tumoral afin d'identifier les altérations moléculaires spécifiques à la tumeur du patient. Celles-ci sont ensuite recherchées dans l'ADNtc issu des prélèvements sanguins de suivi, y compris au moyen de tests personnalisés conçus à partir du profil moléculaire tumoral initial (47). Dans ce contexte, les méthodes utilisant la ddPCR permettent une détection hautement sensible de variants spécifiques, même en présence d'un excès important d'ADN non tumoral pouvant dépasser un facteur de 1000 (32). Toutefois, les approches *tumor-informed* reposent également de façon croissante sur le NGS, incluant le séquençage pangénomique de l'ADNtc, afin de concevoir des profils moléculaires personnalisés et adaptés à chaque patient. Des plateformes telles que RaDaR® (NeoGenomics, Inc.) ou Signatera™ (Natera Inc.), utilisées dans plusieurs études incluses dans cette revue, reposent notamment sur cette approche personnalisée de suivi moléculaire.

1.2.4 Approche agnostique du profil tumoral

Les approches indépendantes du profil tumoral, ou agnostiques (*tumor-agnostic*) ne reposent pas sur une connaissance préalable des mutations spécifiques de la tumeur du patient. Elles évaluent l'ADNtc à l'aide de panels prédéfinis d'altérations génomiques ou épigénomiques associées au cancer, en appliquant une stratégie analytique standardisée à l'ensemble des patients (48). Ces approches reposent généralement sur le NGS d'un large spectre de gènes fréquemment mutés dans les cancers, ou sur le séquençage du génome entier (32). Elles permettent d'étudier de façon plus globale l'évolution des caractéristiques génétiques du patient.

Les approches basées sur le profil tumoral présentent généralement une sensibilité et une spécificité supérieures pour la prédiction de la récurrence, grâce à leur conception personnalisée basée sur le profil tumoral du patient. Cependant, ces méthodes sont limitées par la nécessité d'un séquençage tissulaire préalable et par des coûts plus élevés. À l'inverse, les approches indépendantes du profil tumoral offrent une applicabilité plus large, car elles reposent uniquement sur une analyse plasmatique, bien que leur sensibilité soit relativement plus faible. Toutefois, les avancées technologiques, notamment les approches multi-omiques, renforcent les performances de la détection de la MRM par ADNtc et contribuent à améliorer l'efficacité des deux stratégies (49).

La revue rapide effectuée dans le cadre de ce projet inclut des données portant sur les deux approches en utilisant le NGS pour détecter la MRM par l'analyse de l'ADNtc dans la phase de surveillance de la récurrence après un traitement à visée curative pour les quatre indications décrites.

1.2.5 Modèle causal décrivant le contexte d'emploi de la biopsie liquide

La figure 1 présente un modèle causal visant à faciliter la compréhension du contexte d'utilisation de la biopsie liquide comme méthode de surveillance oncologique après un traitement à visée curative. Ce modèle compare un parcours clinique intégrant l'emploi de la biopsie liquide aux approches conventionnelles de suivi, notamment l'imagerie médicale et la biopsie tissulaire.

Ce modèle illustre les problèmes et les risques des méthodes de suivi actuelles, tout en mettant en évidence les gains potentiels associés à l'utilisation de la biopsie liquide dans le suivi des patients ayant reçu un traitement à visée curative. En synthétisant les principaux avantages de la biopsie liquide en comparaison à l'imagerie médicale et à la biopsie tissulaire seules, ce modèle vise à soutenir le raisonnement clinique et organisationnel entourant son intégration éventuelle dans les trajectoires de soins oncologiques.

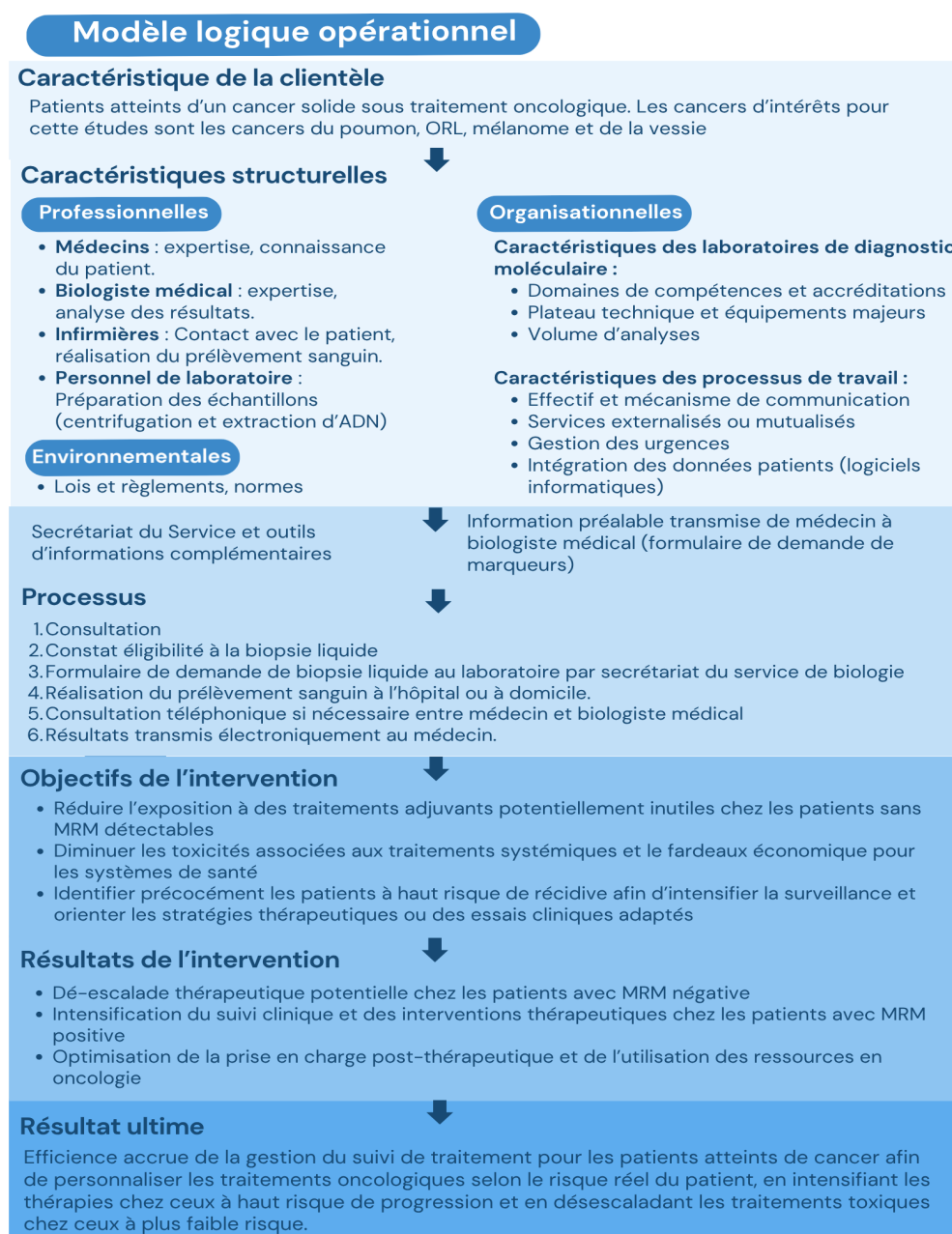
Figure 1 – Modèle contextuel causal décrivant le contexte d'emploi de la biopsie liquide



1.2.6 Modèle logique opérationnel associé à l'emploi de la biopsie liquide pour les indications précitées

La figure 2 décrit un modèle logique opérationnel. Ce dernier détaille les éléments structuraux, humains et processuels qui encadrent l'utilisation de la biopsie liquide comme méthode de suivi de la récurrence chez les patients oncologiques ayant subi un traitement à visée curative. Il décrit les caractéristiques de la clientèle et les caractéristiques organisationnelles devant être en place ainsi que les acteurs professionnels impliqués dans le processus d'utilisation de la biopsie liquide. Finalement, il précise le processus d'intervention, constitué de six étapes, puis énonce les objectifs de l'intervention et les résultats attendus dans l'éventualité de l'implantation de cette technologie en pratique clinique.

Figure 2 – Modèle logique opérationnel associé à l'emploi de la biopsie liquide pour les indications précitées



1.3 Questions de recherche

Pour les quatre indications :

- Quelle est l'efficacité clinique de la biopsie liquide en comparaison des méthodes de suivi standards pour détecter la MRM après un traitement à visée curative, même en l'absence de signes cliniques ou radiologiques ?
- Quelle est la performance diagnostique des tests de détection de la MRM par l'analyse de l'ADNtc relative par l'intermédiaire des prélèvements par biopsie liquide à haute sensibilité comparativement aux autres méthodes, soit les procédures d'imagerie répétées et la biopsie, pour la confirmation pathologique de la récurrence ?
- Quels sont les répercussions budgétaires pour le CHUM de l'introduction de la biopsie liquide dans la trajectoire de suivi post-thérapeutique pour la détection de la MRM, comparativement aux pratiques actuellement en place ?

Afin de répondre à ces questions, une revue rapide de la littérature et une analyse d'impact budgétaire ont été effectuées. La méthodologie propre à chacune sera décrite dans les deux sections qui suivent.

2 MÉTHODOLOGIE DE LA REVUE RAPIDE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Stratégie de recherche documentaire, sélection des études et extraction des données

Une stratégie de recherche documentaire a été élaborée par une bibliothécaire spécialisée, Daniela Ziegler (DZ), avec la collaboration du premier et du deuxième auteur du rapport ainsi que de deux experts (Antoine Desilets et Alexandre Pellan Cheng). Les bases de données électroniques suivantes ont été consultées : MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid), EBM Reviews (Ovid) et Scopus (Elsevier). Pour compléter la recherche en incluant les essais cliniques, ClinicalTrials.gov a été utilisé. De plus, 36 sources d'évaluation des technologies en santé ont été consultées. Une recherche a également été effectuée sur Google Scholar, et les 50 premières références ont été importées. Les stratégies de recherche apparaissent en annexe de ce rapport.

Les résumés de conférences, les lettres, les éditoriaux, les notes et les commentaires ont été exclus. La recherche a été limitée aux articles publiés de 2015 à aujourd'hui. Les doublons ont été supprimés dans EndNote (DZ), en utilisant la méthode rapportée par W. Bramer (50). La sélection des études a été effectuée de façon indépendante par Alexandra Zanchi et Simon Deblois, avec l'aide de Covidence. Une déduplication additionnelle a été faite dans Covidence. L'extraction des données tirées de ces études a été effectuée par Alexandra Zanchi et validée par Simon Deblois.

2.2 Critères d'inclusion

2.2.1 Types de devis méthodologiques

- Revues systématiques avec ou sans méta-analyse
- Essais à répartition aléatoire
- Études observationnelles prospectives et rétrospectives
- Rapports d'ETMIS
- Études qualitatives
- Études de synthèse
- Littérature grise pertinente aux questions d'évaluation

2.2.2 Indications visées

- Cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC)
- Cancer épidermoïde opérable de la tête et du cou (CETC)
- Cancer de la vessie infiltrant le muscle (CVIM)
- Mélanome cutané

2.2.3 Participants

- Adultes (≥ 18 ans) présentant l'une des quatre indications et ayant subi un traitement à visée curative, principalement chirurgical.

2.2.4 Type d'intervention à l'étude

- Biopsie liquide à haute sensibilité dans le cadre de cancers solides : prélèvement sanguin à intervalles définis pour analyser la quantité d'ADNtc par NGS, puis comparaison à la MRM afin de détecter précocement d'éventuelles rechutes du cancer ou une progression sous le seuil de sensibilité des techniques d'imagerie de référence en pratique clinique actuelle.

2.2.5 Compareurs

- Dans un objectif de suivi après un traitement à visée curative, les compareurs pour chacune des indications visées sont les méthodes standards de suivi : l'imagerie, l'examen clinique et les analyses sanguines ou les techniques de séquençage alternatives (p. ex. PCR), selon les types de cancer et leur stade.

2.2.6 Résultats attendus

Efficacité clinique

- Survie globale (SG)
- Survie sans récurrence (SSR)
- Délai de détection précoce (lead time) médian par rapport aux standards cliniques
- Taux de récurrence
- Pertinence clinique du traitement adjuvant

Performance diagnostique

- Sensibilité
- Spécificité
- Valeur prédictive positive (VPP)
- Valeur prédictive négative (VPN)

2.3 Critères d'exclusion

- Langue autre que le français ou l'anglais
- Date de parution antérieure à 2015
- Articles dont le texte n'est pas intégral
- Patients pédiatriques
- Absence d'évaluation dans le suivi du traitement
- Études de cas
- Éditoriaux
- Résumés de conférences

2.4 Appréciation de la qualité méthodologique

L'outil AMSTAR 2 a été employé afin d'apprécier la qualité méthodologique des revues systématiques et des méta-analyses incluses dans cette revue rapide (51). Celui-ci a été choisi en raison de son caractère récent et du fait qu'il reflète les meilleures pratiques actuelles de recherche. L'analyse critique de la qualité méthodologique des études observationnelles pronostiques a été réalisée avec l'outil CASP (52). Il a été choisi pour sa pertinence dans l'évaluation de la validité, des résultats et de l'applicabilité des études qui suivent des groupes de patients dans le temps. L'appréciation de la qualité de la preuve des études incluses a été effectuée par Alexandra Zanchi et validée par Simon Deblois.

2.5 Type de synthèse proposé

Compte tenu de l'échéancier de ce projet d'évaluation, il a été convenu d'effectuer une revue rapide de la littérature publiée dans des revues scientifiques avec comité de pairs. En raison de l'hétérogénéité observée quant aux caractéristiques des études incluses, une revue rapide narrative des revues systématiques, des méta-analyses et des études observationnelles a été effectuée, eu égard aux quatre indications pathologiques précitées.

3 MÉTHODOLOGIE DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE

3.1 Objectif et portée de l'analyse

Une analyse d'impact budgétaire (AIB) a été réalisée afin d'estimer les conséquences financières associées à l'ajout de l'analyse de l'ADNtc comme test de détection de la MRM pour orienter les décisions de traitement adjuvant de certains cancers. Le modèle suppose que le résultat de l'analyse de l'ADNtc guide la décision de traiter : les patients avec un statut MRM positif (MRM+) reçoivent un traitement d'IPCI adjuvant, tandis que les patients avec un statut MRM négatif (MRM-) n'en reçoivent pas. La perspective retenue est celle de l'établissement de santé et de services sociaux, soit le CHUM. L'impact budgétaire, présenté sur un horizon de trois ans (2026, 2027 et 2028), est jugé approprié pour prévoir les effets à court terme de l'implantation de la technologie.

3.2 Indications et cohortes

Les indications concernées par l'analyse de l'ADNtc ont été regroupées en quatre cohortes distinctes, sélectionnées par un groupe d'hémo-oncologues et des membres de l'équipe d'ETMIS du CHUM sur la base de la robustesse des données d'efficacité clinique disponibles :

- **Cohorte 1** : CPNPC
- **Cohorte 2** : CETC
- **Cohorte 3** : mélanome cutané
- **Cohorte 4** : CVIM

3.3 Sources des données

3.3.1 Données cliniques et populationnelles

Les cohortes ont été constituées à partir d'une extraction réalisée le 10 février 2026 à même la base de données SARDO CHUM (tableau A-1, annexe 2), une application spécialisée en oncologie qui permet de maintenir un registre local de cancer structuré et exhaustif. Les informations cliniques pertinentes aux patients de chaque cohorte et à leurs traitements proviennent de cette solution informatique. Le test de détection de la MRM par

biopsie liquide de l'ADNtc n'étant pas encore disponible au CHUM, il n'a pas été possible d'utiliser les bases de données clinico-administratives locales à des fins descriptives pour évaluer l'incidence de cette technologie.

3.3.2 Données financières et coûts

Les informations financières relatives au coût d'achat des médicaments ont été partagées par le Département de pharmacie et le Centre intégré de cancérologie du CHUM (CICC). Les coûts d'achat de l'analyse de l'ADNtc, du matériel et de la main-d'œuvre nécessaire à la réalisation du test ont été fournis par l'équipe OptiLab du CHUM.

Les coûts de main-d'œuvre associés à l'analyse de l'ADNtc (technicien(ne) de laboratoire : 2224; infirmier(-ère) : 2471) sont estimés selon le plus grand échelon de la grille salariale applicable, majoré de 30 % pour tenir compte des charges sociales patronales. Les coûts de main-d'œuvre ne sont pas inclus dans l'analyse de base, puisqu'on suppose que les activités liées à l'analyse de l'ADNtc sont intégrées aux opérations courantes, sans mobilisation de ressources additionnelles. L'incidence de l'inclusion de ces coûts salariaux fait l'objet d'un scénario d'analyse de sensibilité distinct (voir Notes sur les analyses de sensibilité AS-4, annexe 2).

Les coûts des effets indésirables (EI) des médicaments sont issus des évaluations de l'Agence des médicaments du Canada (AMC) jugées transférables au contexte québécois en l'absence de données locales spécifiques. Les valeurs unitaires utilisées dans l'AIB sont regroupées dans les tableaux A-2 et A-3 présentés à l'annexe 2.

3.3.3 Ratio de statut MRM positif

Le ratio du statut MRM positif représente la proportion de patients pour lesquels l'analyse de l'ADNtc détecte une MRM après une opération. En l'absence de données locales (le test n'étant pas encore disponible au CHUM), ces ratios ont été estimés à partir de la littérature scientifique disponible pour chaque indication. Le nombre de valeurs publiées par indication demeure toutefois faible, et ces estimations reposent sur des populations et des méthodes de détection hétérogènes : l'incertitude considérable qui les entoure ne permet donc pas d'établir des intervalles de confiance propres à chaque cohorte.

Pour cette raison, plutôt que de dériver des bornes statistiques par cohorte, une fourchette commune et délibérément large a été appliquée uniformément à toutes les cohortes dans le cadre d'une analyse de sensibilité déterministe : un ratio MRM+ de 25 % (borne inférieure) et de 75 % (borne supérieure). Ces valeurs ont été retenues parce qu'elles encadrent largement l'ensemble des estimations centrales par indication (qui s'échelonnent de 34 % à 56 %), tout en établissant une marge d'incertitude substantielle de part et d'autre. Elles ne constituent pas des estimations du taux réel propre à une indication; elles visent à quantifier l'influence de cette analyse sur le budget net. Les sources, les valeurs retenues et les bornes sont présentées au tableau A-4 de l'annexe 2.

3.3.4 Adhésion au traitement et données de survie

L'adhésion au traitement est modélisée à partir de la SSP propre à chaque indication et à chaque traitement en l'absence de données directes. La SSP est utilisée comme valeur de substitution de la proportion de patients qui compléteront l'ensemble des cycles de traitement prévus : on considère qu'un patient progressant avant la fin du traitement ne complète pas les cycles restants, réduisant ainsi les coûts attribuables à ces derniers.

La SSP retenue pour le scénario de base (statu quo) est celle de l'indication et du traitement correspondant, telle que rapportée dans la littérature (tableau A-5, annexe 2). Pour le scénario intégrant l'analyse de l'ADNtc, deux SSP distinctes sont utilisées selon le résultat du test :

- **Patients MRM+** : la SSP issue d'articles rapportant spécifiquement les patients MRM+ sous IPCI est appliquée.
- **Patients MRM-** : la SSP issue d'articles rapportant spécifiquement les patients MRM- sans IPCI est appliquée.

Lorsque des données de SSP directes sont disponibles pour une indication donnée, elles sont utilisées. En l'absence de données directes, une valeur de substitution issue d'une classe thérapeutique similaire est appliquée. Les sources, les hypothèses et les références sont présentées au tableau A-5 de l'annexe 2.

3.3.5 *Autres variables cliniques et financières*

Le choix des traitements, des dosages et du nombre de cycles de traitement pour chaque indication a été fourni par le groupe d'héματο-oncologues du CHUM et est présenté au tableau A-6 de l'annexe 2. Le calcul des quantités de produits administrés a été réalisé en utilisant un poids moyen de 76 kg et une surface corporelle moyenne de 1,70 m² pour un adulte.

3.3.6 *Population incidente et projection*

La population cible a été estimée à partir de la volumétrie réelle des patients adultes du CHUM qui sont admissibles à un traitement comprenant une immunothérapie néoadjuvante et qui ont reçu un diagnostic correspondant à l'une des quatre indications, entre janvier 2020 et décembre 2024 (voir la section Introduction).

La taille de la population incidente annuelle projetée pour 2026, 2027 et 2028 est estimée à partir de la moyenne des 3 années historiques les plus récentes disponibles. Cette approche réduit la sensibilité de l'estimation aux fluctuations annuelles ponctuelles. Une analyse de sensibilité est réalisée en faisant varier la population autour de cette moyenne avec un écart-type de ± 2 par rapport aux données historiques annuelles, afin de cerner l'incertitude liée à la variabilité interannuelle observée (voir Notes sur les analyses de sensibilité AS-2, annexe 2).

Il est à noter que chaque patient incident intègre sa cohorte respective en cours d'année, selon la durée réelle des cycles de traitement, afin de refléter une consommation progressive des ressources. Le modèle ne tient pas compte des différences entre les patients selon l'âge, le sexe, les comorbidités ou les indices de défavorisation. La population est traitée comme un groupe homogène.

3.4 *Scénarios de l'analyse*

3.4.1 *Scénario de statu quo*

Dans le scénario de référence (statu quo), l'ensemble des patients admissibles reçoit les traitements adjuvants selon les pratiques cliniques actuelles propres à chaque indication, telles que décrites au tableau 1 de l'annexe 2. Aucune analyse de l'ADNtc n'est administrée.

3.4.2 *Scénario avec détection de la MRM par biopsie liquide de l'ADNtc*

Dans le scénario intégrant la biopsie liquide, tous les patients admissibles reçoivent une analyse de l'ADNtc postopératoire. Le modèle suppose que le résultat de l'analyse de l'ADNtc influence directement la décision thérapeutique, en orientant les patients vers des stratégies différenciées :

- **MRM+** : traitement d'immunothérapie adjuvant équivalent au scénario de statu quo;
- **MRM-** : aucun traitement d'immunothérapie adjuvant n'est administré.

L'analyse centrale suppose une introduction parfaite de l'analyse de l'ADNtc à 100 % de la population admissible dès la première année de l'horizon temporel (2026). Ce taux d'adoption est soumis à une analyse de sensibilité (voir Notes sur les analyses de sensibilité AS-3, annexe 2).

3.5 *Calcul de l'impact budgétaire*

Pour chaque cohorte, la population incidente annuelle est estimée, puis projetée sur l'horizon de trois ans. Les patients sont intégrés au modèle en cours d'année, en fonction de la durée réelle des cycles de traitement, afin de refléter une consommation progressive des ressources.

Pour chaque scénario et chaque cohorte, les coûts totaux sont estimés en multipliant les volumes de ressources consommées (médicaments, analyse de l'ADNtc, effets indésirables) par leurs coûts unitaires respectifs. L'adhésion au traitement est modélisée par la SSP par sous-groupe, telle que décrite à la section 3.4. Pour chaque année de l'horizon temporel, un impact budgétaire annuel est calculé pour le scénario de statu quo et pour le scénario intégrant la biopsie liquide.

L'impact budgétaire net correspond à la différence de coûts entre les deux scénarios. Les résultats sont présentés de manière agrégée sur l'horizon de trois ans et par cohorte.

3.6 Exclusions

La portée de l'AIB est limitée à la portion de traitement pharmacologique curatif de la trajectoire de soins et de services. Les éléments suivants ont été exclus :

- Activités cliniques ou médicales liées à une opération
- Traitements néoadjuvants administrés avant l'opération
- Autres traitements concomitants (p. ex. radiothérapie, chimiothérapie)
- Hospitalisations, visites à l'urgence ou interventions de suivi durant ou après les cycles de traitement

Les données de facturation médicales n'ont pas été utilisées, ces coûts étant pris en charge en dehors du budget de fonctionnement de l'établissement. Ces exclusions sont jugées cohérentes avec la perspective retenue et peu susceptibles de modifier substantiellement les conclusions de l'analyse.

3.7 Analyses de sensibilité déterministes

Des analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées afin d'évaluer la robustesse des résultats face à l'incertitude entourant les hypothèses clés du modèle (tableau A-7, annexe 2). Ces analyses portent sur les paramètres jugés les plus incertains ou ayant le plus d'influence sur les résultats, notamment la taille de la population, le ratio de patients MRM+, les modalités d'implantation de la biopsie liquide, les coûts associés à l'intervention et certaines hypothèses cliniques

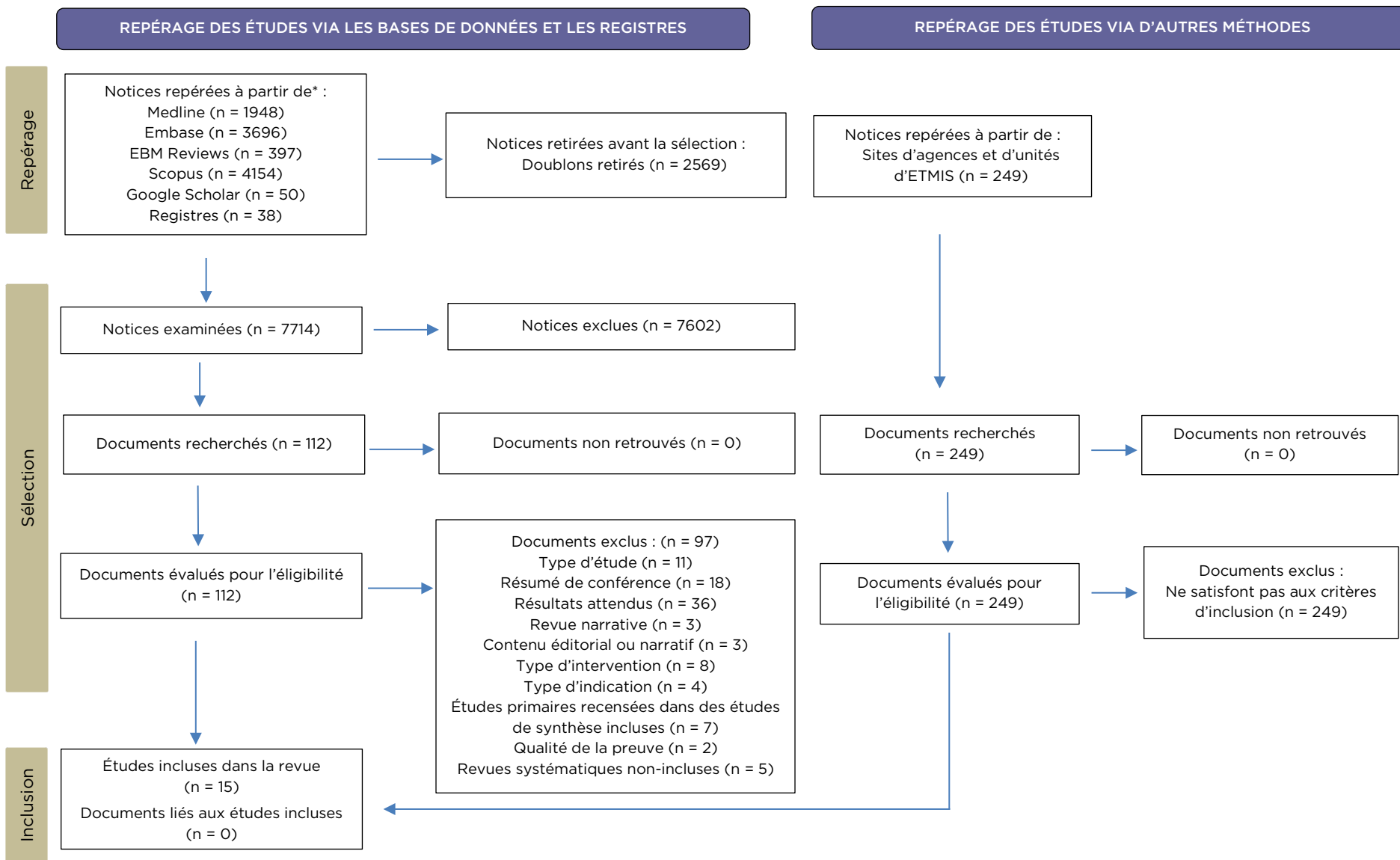
4 RÉSULTATS ASSOCIÉS À LA REVUE RAPIDE DE LA LITTÉRATURE

4.1 Sélection des études

La recherche bibliographique complète a été effectuée initialement le 20 octobre 2025 et s'est terminée le 1^{er} décembre 2025. L'application de la stratégie de recherche bibliographique a permis de relever 10 532 références dans les quatre bases de données indexées citées au point 2.1. Après le retrait des doublons, 7511 références ont été examinées, puis 112 études ont été parcourues dans leur intégralité. L'application des critères de sélection a permis d'exclure 97 de ces études. Seules les deux revues systématiques avec méta-analyse les plus récentes ont été incluses (12, 53).

Les motifs d'exclusion apparaissent dans le diagramme PRISMA de la figure 3 et la liste des études exclues, par motif d'exclusion, se trouve en annexe. Il convient de noter que, parmi les études exclues, sept études primaires déjà incluses dans les deux revues systématiques retenues ont été exclues. Cinq revues systématiques plus anciennes ont aussi été exclues. Quinze études ont donc finalement été incluses dans cette revue rapide.

Figure 3 – Diagramme PRISMA de sélection des études incluses dans la revue rapide de la littérature



4.2 Niveau de la preuve

4.2.1 *Cancer du poumon non à petites cellules*

Les études de synthèse avec méta-analyse (12, 53) ont été jugées de qualité méthodologique faible, en tenant compte de l'appréciation effectuée à l'aide d'AMSTAR 2 (51). Le tableau 1 ci-dessous fait état des résultats de cette évaluation.

Les deux revues de synthèse comportent chacune quatre (12) ou cinq (53) critères non respectés et un (53) et six (12) critères partiellement respectés. Che et coll. (12) définissent clairement la question de recherche et utilisent des méthodes statistiques relativement robustes, mais l'incidence du risque de biais des études individuelles n'est pas assez approfondie ni discutée dans les conclusions; de plus, les étapes de revue des études incluses manquent de rigueur et de transparence. Lu et coll. (53) semblent avoir fait preuve de rigueur dans la sélection des articles et ont apprécié le risque de biais en utilisant l'outil QUADAS-2 (54). Cependant, ils n'analysent pas les répercussions potentielles du risque de biais, n'en discutent pas et ne précisent pas avoir enregistré le protocole et les méthodes de révision en amont de la réalisation de l'étude, ce qui soulève la question de la présence de biais de sélection des résultats.

Les études observationnelles ont été jugées de risque de biais faible à modéré, en tenant compte des critères de CASP (52). Le tableau 2 ci-dessous présente les résultats de cette évaluation. Les études définissent toutes la question de recherche de façon claire et mesurent l'issue de façon à minimiser les biais, rapportent les résultats lisiblement, ceux-ci étant cohérents avec la littérature scientifique. Cependant, le recrutement des cohortes est discutable pour de nombreuses études (55-57) et, bien que les facteurs confondants soient souvent mentionnés, leur prise en compte dans la conception de l'analyse et la présentation des résultats est mitigée. De plus, la rigueur concernant le suivi (26, 55-57) et sa durée (26, 55, 57, 58) pose problème pour la majorité des études. Un autre enjeu majeur concerne la précision des résultats, notamment en ce qui a trait à la largeur des intervalles de confiance (55, 56, 58).

Tableau 1 – Évaluation de la qualité de la preuve des revues systématiques et des méta-analyses avec AMSTAR-2

Étude	Question de recherche et critères d'inclusion pour PICO	Protocole et méthodes de révision préalablement faite	Justification de la sélection	Stratégie de recherche	Sélection des études en paire	Extraction des données en paire	Justification des exclusions	Description des études incluses	Appréciation du risque de biais	Déclaration des sources de financement des études incluses	Agrégation des résultats	Impact du risque de biais sur les résultats	Impacts du risque de biais sur l'interprétation des résultats	Appréciation de l'hétérogénéité	Appréciation du biais de publication	Appréciation des conflits d'intérêts
Critères d'AMSTAR 2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Che et coll. (2025)	Oui	Oui	Oui Partiel	Oui Partiel	Non	Oui	Non	Oui Partiel	Oui Partiel	Non	Oui Partiel	Oui Partiel	Non	Oui	Oui	Oui
Lu et coll. (2025)	Oui	Non	Non	Oui Partiel	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui

Tableau 2 – Évaluation de la qualité de la preuve des études observationnelles avec CASP

	Étude	Question de recherche claire et focalisée	Recrutement cohorte acceptable	Mesure de l'exposition pour minimiser les biais	Mesure de l'issue pour minimiser les biais	Identification des facteurs confondants	Prise en compte des facteurs confondants dans conception et analyse	Suivi suffisamment complet	Suivi suffisamment long	Résultats clairement rapportés	Précision des résultats	Plausibilité des résultats	Généralisation des résultats à la population locale	Corroboration des résultats avec d'autres études	Influence sur la pratique
	Questions CASP	1	2	3	4	5a	5b	6a	6b	7	8	9	10	11	12
Cancer du poumon	Fu et coll. (2023)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Ne sait pas	Ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
	Jun et coll. (2024)	Oui	Ne sait pas	Ne sait pas	Oui	Non	Non	Ne sait pas	Oui	Oui	Non	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui
	Nielsen et coll. (2024)	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Ne sait pas	Oui	Ne sait pas	Ne sait pas	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
	Rosenlund et coll. (2025)	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Ne sait pas	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
	Xia et coll. (2025)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui
Cancer de la tête et du cou	Honore et coll. (2025)	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Non	Ne sait pas	Oui	Non	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui
	Flach et coll. (2022)	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Ne sait pas	Ne sait pas	Non	Non	Oui	Non	Ne sait pas	Ne sait pas	Oui	Oui
	Marret et coll. (2025)	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui
	Lele et coll. (2024)	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Non	Oui	Non	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui
Cancer de la vessie infiltrant le muscle	Sfakianos et coll. (2025)	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Non	Oui	Ne sait pas	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui
	Ben-David et coll. (2025)	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Non	Oui	Ne sait pas	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui

	Étude	Question de recherche claire et focalisée	Recrutement cohorte acceptable	Mesure de l'exposition pour minimiser les biais	Mesure de l'issue pour minimiser les biais	Identification des facteurs confondants	Prise en compte des facteurs confondants dans conception et analyse	Suivi suffisamment complet	Suivi suffisamment long	Résultats clairement rapportés	Précision des résultats	Plausibilité des résultats	Généralisation des résultats à la population locale	Corroboration des résultats avec d'autres études	Influence sur la pratique
	Questions CASP	1	2	3	4	5a	5b	6a	6b	7	8	9	10	11	12
Mélanome	Genta et coll. (2024)	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Ne sait pas	Oui	Oui	Ne sait pas	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui
	Eroglu et coll. (2023)	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui	Oui	Oui	Ne sait pas	Non	Oui	Ne sait pas	Oui	Ne sait pas	Oui	Oui

4.2.2 Cancer épidermoïde opérable de la tête et du cou

Les quatre études observationnelles ont été jugées de risque de biais faible à modéré, en tenant compte de l'appréciation effectuée à l'aide de CASP (52). Le tableau 2 présente les résultats de cette évaluation. Les questions de recherche sont posées de façon à reconnaître facilement les PICO, mais la taille de la majorité des études est très faible (N = 17 pour Flach et coll. (59), N = 29 pour Lele et coll. (60), N = 43 pour Honoré et coll. (61)), ce qui implique une imprécision significative dans les résultats, dont les intervalles de confiance sont très larges (60, 62). De plus, la sélection des patients de Marret et coll. surreprésente les patients qui font une récurrence, engendrant des biais de sélection qui limitent la généralisabilité des résultats (62). Finalement, bien que les instruments de mesure de l'ADNtc soient pensés pour minimiser les biais, les études manquent de clarté concernant l'attrition (59-61).

4.2.3 Cancer de la vessie infiltrant le muscle

Les deux études observationnelles (63, 64) ont été jugées de risque de biais faible à modéré, en tenant compte de l'appréciation effectuée à l'aide de CASP (52). Le tableau 2 fait état des résultats de cette évaluation. Avec des questions de recherche claires et pouvant avoir une incidence sur la pratique clinique, elles ajustent toutes deux leurs résultats primaires avec l'aide d'une régression multivariée de Cox en fonction des facteurs de confusion cliniques importants et mesurent l'exposition à partir d'un test commercial validé (Signatera™). Cependant, elles se basent sur une analyse de cohorte rétrospective (64) et non randomisée (63, 64). Les durées de suivi sont relativement courtes dans les deux études et les pertes au suivi ne sont pas justifiées. Il est aussi question de la généralisation des résultats, qui, avec une approche basée sur le profil tumoral, nécessite une structure de traitement des données compliquant probablement l'accessibilité de cette méthode.

4.2.4 Mélanome cutané

Les deux études observationnelles (65) (24) ont été jugées de risque de biais modéré, en tenant compte de l'appréciation effectuée à l'aide de CASP (52). Le tableau 2 montre les résultats de cette évaluation. Les études définissent correctement la question de recherche, mais la nature rétrospective de l'étude d'Eroglu et coll. peut susciter un questionnement, compte tenu du potentiel biais de sélection lié à la configuration de l'étude (65). Les facteurs de confusion sont bien exprimés, et les analyses en tiennent compte par l'utilisation d'un modèle de régression. Eroglu et coll. ont séparé les patients en trois cohortes pour contrôler le contexte thérapeutique avec des stratifications par cohorte (65), mais le suivi des deux études est jugé relativement court et les pertes au suivi ne sont pas explicitement quantifiées ou justifiées. De plus, les résultats manquent de précision, avec des intervalles de confiance souvent larges (24). L'approche basée sur le profil tumoral remet aussi en cause la capacité à généraliser l'intervention décrite dans la pratique clinique courante.

4.3 Présentation des résultats

Les résultats concernant l'indication du CPNPC reposent sur une revue systématique et une méta-analyses (12, 53), dont les résultats attendus diffèrent par leur nature, ainsi que sur cinq études observationnelles (26, 55-58). Quatre études observationnelles ont été sélectionnées pour les CETC (59-62), et les indications de CVIM (63, 64) et de mélanome cutané comportent chacune deux études observationnelles. Il est à noter qu'une minorité de cas de cancer du poumon à petites cellules (CPNPC) sont inclus dans deux études observationnelles portant majoritairement sur des CPNPC (26, 66). Les résultats extraits des études recensées seront présentés par indication dans les sections qui suivent. Les tableaux 3 à 12 font état des caractéristiques générales de ces études et des résultats primaires et secondaires recensés. Ils sont présentés dans les sous-parties de leurs indications respectives.

4.4 Détection de la MRM par ADNtc et NGS pour le CPNPC

Les cancers du poumon étudiés ici sont les CPNPC de stade I à IV. Les patients ont reçu un traitement à visée curative qui peut être de plusieurs natures : opération radicale, chimioradiothérapie (CRT) ou radiothérapie (RT). Certains patients ont ensuite reçu un traitement adjuvant (26, 53, 55, 56, 58).

Une des cinq études observationnelles utilise une stratégie basée sur le profil tumoral et a nécessité l'analyse peropératoire de tissu tumoral (56). Trois études observationnelles font une analyse indépendante du profil tumoral et basée uniquement sur les prélèvements de plasma (55, 57, 58), tandis qu'une autre procède à une analyse indépendante du profil tumoral, mais utilise des échantillons de tissus tumoraux, en plus des échantillons de plasma (26). Les prélèvements de tissus ou de plasma ont lieu à des marqueurs temporels différents, appelés « jalons ». Trois études observationnelles utilisent une stratégie de suivi dite « par jalon repère » (*landmark MRD*), où les prélèvements s'effectuent à des moments définis dans le processus de soins (55-57). Deux études utilisent un jalon repère pour le premier prélèvement, avec une stratégie de suivi longitudinal (*serial MRD*), où les prélèvements sont effectués à des intervalles prédéterminés (26, 58).

La majorité des études effectuent un premier prélèvement avant le traitement à visée curative (55, 57, 58), puis juste après et de façon plus ou moins espacée pendant le suivi; cependant, deux études ne font pas le prélèvement prétraitement (26, 56). Le suivi médian des études observationnelles varie grandement, avec un suivi médian minimum de 16 mois (26) et un suivi médian maximum de 51,4 mois (58). Cette hétérogénéité dans les protocoles des études se retrouve dans les méta-analyses, qui sont décrites plus en détail dans les tableaux des caractéristiques générales des études.

Tableau 3 – Caractéristiques générales des études de synthèse sur le cancer du poumon

RÉFÉRENCE	DEVIS	TYPE D'ÉTUDES INCLUSES	NOMBRE D'ÉTUDE INCLUSES	TECHNIQUE DE BIOPSIE LIQUIDE UTILISÉE	TRAITEMENT CURATIF UTILISÉ	PARTICIPANTS	PATHOLOGIE	COMPARATEURS	TYPE DE SUIVI	TEMPS DE SUIVI MÉDIAN	NOMBRE DE GÈNES/ SNVS ÉTUDIÉS	STRATÉGIE TUMORALE
Che et coll. (2025) Chine	Méta-analyse	Études de cohortes prospectives et rétrospectives multicentriques ou unicentriques	10	8 études par NGS et 2 études par ddPCR	Chimioradiothérapie (1) ou chirurgie radicale (8) ou mixte (1)	1859 patients inclus	CPNPC stade I à III	Statut MRM	Suivi par jalon repère (3) ou longitudinal (5) ou mixte (2)	9,9 mois (0,1-54,2) à 35,2 mois (32,45-37,38)	ND	ND
	Études du 07/12/2017 à 18/08/2024			Échantillon de plasma sanguin								
Lu et coll. (2025) Chine	Revue systématique avec méta-analyse	Études observationnelles prospectives ou rétrospectives	30	NGS	Chirurgie radicale avec ou sans traitement TA ou NAT	3287 patients inclus	CPNPC stade I à III	Statut MRM	Par jalon repère (3)	9,9 mois (0,1-54,2) à 62 mois (2-77)	9 gènes à 769 gènes	Basé sur le profil tumoral (12)
	Études de 2019 à 2024			Échantillon de plasma sanguin uniquement					Suivi longitudinal (24)			Indépendant du profil tumoral (18)
									Non spécifié (3)			

Tableau 4 – Caractéristiques générales des études observationnelles sur le cancer du poumon

RÉFÉRENCE	DEVIS	PARTICIPANTS	RAPPORT H / F	NOMBRE D'ÉCHANTILLON PRÉLEVÉ	TRAITEMENT CURATIF UTILISÉ	TECHNIQUE DE BIOPSIE LIQUIDE UTILISÉE	NOMBRES DE GÈNES CIBLÉS	PATHOLOGIE	COMPARATEURS	TYPE DE SUIVI	TEMPS DE SUIVI MÉDIAN	STRATÉGIE TUMORALE
Fu et coll. (2023) Chine	Étude de cohorte prospective multicentrique 16/02/2017 à 24/04/2022	177 adultes	96 hommes	427	Chirurgie à visée curative suivie ou non d'un traitement adjuvant (TA) : chimiothérapie ou thérapie ciblée	NGS	338	Cancer non à petites cellules (CPNPC) et cancer à petites cellules (CPPC) de stade I à III	Statut MRM. Comparais on aux résultats d'imagerie	Jalon repère : 1 mois +/- 7 jours postopératoire	16 mois (1.0 – 52.8)	Indépendant du profil tumoral
			81 femmes			Échantillons de plasma sanguin et de tissu tumoral				Longitudinal : tous les 3 à 6 mois jusqu'à récurrence		

RÉFÉ- RENCE	DEVIS	PARTI- CIPANTS	RAPPORT H / F	NOMBRE D'ÉCHAN- TILLON PRÉLEVÉ	TRAITEMENT CURATIF UTILISÉ	TECHNIQUE DE BIOPSIE LIQUIDE UTILISÉE	NOMBRES DE GÈNES CIBLÉS	PATHO- LOGIE	COMPA- RATEURS	TYPE DE SUIVI	TEMPS DE SUIVI MÉDIAN	STRATÉ- GIE TUMO- RALE
Jun et coll. (2024) USA	Étude de cohorte prospective multicentrique basée sur un ECR phase 2. Dates non mentionnées	105 patients 38 patients avec échantillons disponibles	19 hommes	172	Chimiothérapie (CT) puis immunothérapie par inhibiteurs de checkpoints (CPI)	NGS	13	CNPC stade II et III localement avancé et non résécable	Statut MRM Imagerie médicale	Jalons repères: fin CT, avant premier jour du cycle 2 de CPI, fin traitement CPI	21,9 mois	Basé sur le profil tumoral
			19 femmes			Échantillons de plasma sanguin et de tissu tumoral						
Nielsen et coll. (2024) Allemagne	Étude de cohorte prospective de 03/2015 à 06/2021	56 patients	27 hommes	135	Chimioradiothé- rapie (CRT) à visée curative	CAPP Seq NGS	197	CNPC, CPPC, adénocar- cinome stade II à IV	Statut MRM Imagerie médicale	Jalons repè- res : avant CRT, 1,6 mois et 4,5 mois après la fin de CRT	ND	Indépen- dant du profil tumoral (agnostic)
			29 femmes			Échantillon de plasma sanguin						
Rosenlund et coll. (2025) Danemark	Étude de cohorte prospective multicentrique	45 patients	19 hommes	114	Traitements à visée curative : chirurgie (72%) avec ou sans TA (16%), RT (11%), CRT (18%)	CAPP Seq NGS	197	CPNPC, adé- nocarcinome Stades I à III	Statut MRM	Jalons repè- res : avant traitement; 0,5-4,5 mois post-traite- ment; 4,5-7,5 mois post- traitement	24 mois	Indépen- dant du profil tumoral (agnostic)
			26 femmes			Échantillon de plasma sanguin						
Xia et coll. (2025) Chine	Étude de cohorte prospective multicentrique de 27/09/2017 à 15/05/2020	223 patients	ND	2336	Chirurgie à visée curative suivie ou non d'une TA	NGS (Illumina)	769	CNPC stade I à III	Statut MRM	Jalons repè- res : avant chirurgie; 3 jours post- chirurgie; 1 mois post- chirurgie Suivi longitudi- nal : 3 à 6 mois pendant 3 ans	51,4 mois (17,9 - 65,8 mois)	Basé sur le profil tumoral
						Échantillon de plasma sanguin						

Les études incluses se concentrent sur une analyse de l'intérêt clinique de la détection de la MRM basée sur l'ADNtc pour prédire les récurrences des cancers lors de la surveillance après un traitement curatif, avec comme critères de résultats primaires la SG, la SSP ou la SSM ou la SSR, le délai de détection précoce médian par rapport à l'imagerie ainsi que la récurrence.

Bien que l'on retrouve les termes SSM, SSP et SSR pour décrire le même résultat dans diverses études, on considère ces trois termes comme équivalents dans leur définition, la récurrence représentant à la fois la progression et la maladie dans le contexte clinique particulier de cette revue de suivi après un traitement curatif. On utilise donc le terme SSR dans l'analyse, indépendamment de celui utilisé dans chaque étude. De plus, on emploiera le terme ADNtc-MRM, comme utilisé dans plusieurs études, pour désigner la MRM basée sur l'analyse d'ADNtc.

Cependant, certaines d'entre elles font aussi une analyse de la performance diagnostique des tests employés pour mesurer la MRM à partir de l'ADNtc, avec comme critères de résultats secondaires la sensibilité et la spécificité du test employé ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives (55, 57, 58). Les résultats des études seront donc présentés selon le type de résultats identifiés dans les études ainsi que dans les tableaux 5 et 6 ci-dessous.

Tableau 5 – Résultats primaires et secondaires extraits des études de synthèse sur le cancer du poumon

RÉFÉRENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICIPANTS	MARQUEURS TEMPORELS POUR DÉTECTION MRM	SURVIE SANS PROGRESSION (SSP)	SSP SELON LE TRAITEMENT CURATIF ET STATUT MRM	SSP SELON MOMENT DE DÉTECTION MRM	SURVIE GLOBALE (SG) 2 ÉTUDES	SURVIE SPÉCIFIQUE AU CANCER (SSC) 1 ÉTUDE
Che et coll. (2025) Chine	Déterminer le rôle prédictif de la maladie résiduelle moléculaire (MRM) basée sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) pour les résultats à long terme	CPNPC Stade I à III	CRT (1) ou chirurgie radicale (8) ou mixte (1)	1859 participants Échantillons des groupes de 40 à 387 participants	Jalon repère ou par suivi longitudinal	Statut MRM positif associé à SSP plus mauvais (RR de 11,19, IC de 95% (6,10–20,52), $P < 0,001$, $\text{Chi}^2 = 77,3\%$, $P < 0,001$)	Statut MRM positif associé à plus mauvais SSP Chirurgie: RR de 11,63, IC de 95% (5,59–24,21), $P < 0,001$ Chimioradiothérapie: RR de 5,56, IC de 95% (3,64–8,49), $P < 0,001$	Statut MRM positif associé à plus mauvais SSP dans les 2 modes de suivi Jalon repère : RR de 8,93, IC de 95% (5,78–13,81), $P < 0,001$ Longitudinal : RR de 17,52, IC de 95% (4,73–64,85), $P < 0,001$	Statut MRM positif associé à SG plus court : RR de 6,34, IC de 95% (2,27–17,74), $P < 0,001$, $\text{Chi}^2 = 53,1\%$, $P = 0,144$	Statut MRM positif associé à plus mauvais SSC (RR de 16,67, IC de 95% (10–25), $P < 0,001$)

RÉFÉRENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICIPANTS	MARQUEURS TEMPORELS POUR DÉTECTION MRM	SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ	RAPPORT DE COTES DIAGNOSTIQUE	VALEUR PRÉDICTIVE POSITIVE (VPP)	VALEUR PRÉDICTIVE NÉGATIVE (VPN)	AIRE SOUS LA COURBE (ASC)
Lu et coll. (2025) Chine	Évaluer la performance diagnostique des tests MRM basés sur l'ADNtc pour la détection des récurrences et la prédiction de la survie	CPNPC Stade I à III	Chirurgie radicale	3287 patients Échantillons des groupes de 20 à 330 participants	Par jalon repère ou par suivi longitudinal	Globale : 0,44 (IC de 95% (0,38–0,50)) Suivi longitudinal : 0,78 (IC de 95% (0,70–0,85)) Suivi par jalon repère : hétérogénéité significative $\text{Chi}^2 = 73,58\%$	Globale : 0,95 (IC de 95% (0,93–0,97)) Suivi longitudinal : 0,92 (IC de 95% (0,85–0,96)) Suivi par jalon repère : hétérogénéité significative $\text{Chi}^2 = 88,78\%$	Global : 16,06 (IC de 95% (10,57–24,41)) Suivi longitudinal : 41,31 (IC de 95% (17,07 – 99,98)) Suivi par jalon repère : hétérogénéité significative $\text{Chi}^2 = 100\%$	Globale : 0,70 (IC de 95% (0,61–0,79)) Suivi longitudinal : 0,76 (IC de 95% (0,69 – 0,84))	Globale : 0,79 (IC de 95% (0,71–0,87)) Suivi longitudinal : 0,84 (IC de 95% (0,77–0,92))	Global : 0,73 (IC de 95% (0,69–0,77)) Suivi longitudinal : 0,84 (IC de 95% (0,77–0,92))

Tableau 6 – Résultats primaires et secondaires extraits des études sur le cancer du poumon

RÉFÉ- RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICI- PANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN DE DÉTECTION AVANT IMAGERIE	SURVIE SANS MALADIE SSM OU SANS PROGRESSION SSP	RÉCIDIVE	SURVIE GLOBALE (SG)	SENSIBI- LITÉ	SPÉCIFI- CITÉ	VALEUR PRÉDIC- TIVE NÉGATIVE VPN	VALEUR PRÉDIC- TIVE POSITIVE VPP
Fu et coll. (2023) Chine	Évaluer l'utilité d'un panel NGS standardisé pour la détec- tion postopé- ratoire de la MRM.	CPNPC et CPPC	Chirurgie à visée curative suivie ou non d'une thérapie adjuvante : chimiothériapi e ou thérapie ciblée ou rien	177 patients éligibles	Jalon repère : 1 mois après la chirurgie (+ou-7 jours) Suivi longitu- dinal: tous les 3 ou 6 mois jusqu'à récurrence	6,6 mois (0,7-27,0 mois)	Jalon repère : patients ADNtc positifs présentent une réduction significative de la SSM (RR de 5,07, IC de 95% (2,33- 11,01), P<0,001) par rapport aux patients ADNtc négatifs	Jalon repère : Patients ADNtc- positifs ont un taux de récurrence significative- ment plus élevé (61,1% [22/36]) que les patients ADNtc-négatifs (14,5% [16/110])	Patients ADNtc posi- tif (au jalon repère ou suivi longi- tudinal) ont OS signifi- cativement inférieur aux patients ADNtc négatifs	Jalon repère : 57,9% (22/38) Suivi longitu- dinal : 73,2% (30/41)	Jalon repère : 87,0% (94/108) Suivi longitu- dinal : 81,6% (111/136)	Suivi longitu- dinal : 88,4%	ND
							Suivi longitudinal : patients ADNtc positifs présentent une réduction significative de la SSM (RR de 7,14, IC de 95% (3,6- 14,15), P<0,001) par rapport aux patients ADNtc négatifs	Suivi longitu- dinal : patients ADNtc-positifs ont un taux de récurrence signi- ficativement plus élevé (54,5% [30/55]) que les patients ADNtc- négatifs (9,0% [11/122])					
Jun et coll. (2024) USA	Caractériser la relation entre MRM évaluée par ADNtc et les issues cliniques pour déterminer si l'ADNtc permettrait d'identifier les patients qui n'ont pas besoin d'un an complet de TA.	CPNPC	CT suivi d'une CPI	38 patients	Jalons repères : fin CT, avant premier jour du cycle 2 de CPI, fin traitement CPI	4,8 mois	Patients avec ADNtc indétéc- table ou diminuant au jalon repère 2 ont une SSP à long terme significati- vement meilleure que ceux avec ADNtc détectable ou augmentant (RR de 14,43, IC de 95% (3,47-60,08), P=0,000006)	89% des patients qui n'ont pas développé de progression clinique n'avaient pas d'échantillon ADNtc positif 67% des patients ayant développé une progression clinique. Avaient au moins un échantillon ADNtc positif (P=0,002)	Patients avec ADNtc indétecta- ble ou diminuant au jalon repère 2 ont une SG significati- vement meilleure que ceux avec ADNtc détectable ou augmen- tant (RR de 40,41, IC de 95% (4,68-	ND	ND	ND	ND

RÉFÉ- RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICI- PANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN DE DÉTECTION AVANT IMAGERIE	SURVIE SANS MALADIE SSM OU SANS PROGRESSION SSP	RÉCIDIVE	SURVIE GLOBALE (SG)	SENSIBI- LITÉ	SPÉCIFI- CITÉ	VALEUR PRÉDIC- TIVE NÉGATIVE VPN	VALEUR PRÉDIC- TIVE POSITIVE VPP
									349,02), P=0,0000001)				
Nielsen et coll. (2024) Allemagne	Déterminer si la détection de l'ADNtc peut être utilisée pour identifier la MRM en condition clinique transférable à la pratique courante	CNPC, CPPC, adénocar-cinome	CRT	56 patients	Jalons repères : avant RCT, 1,6 mois et 4,5 mois après la fin de RCT	ND	Les patients avec un ADNtc détec- table à jalon 4,5 mois post RCT avaient une SSR significativement plus courte que ceux sans ADNtc détectable (RR de 4,1, IC de 95% (1,7-10), test du log-rank P=0,0009)	Présence de ctDNA détec- table à au moins un jalon repère après RCT signi- ficativement associée à réci- dive tumorale au cours de la période de suivi, (RC de 4,3, IC de 95% (1,3-16), test exact de Fisher P=0,015)	ND	Jalon 4,5 mois post RCT: 60% 1,6 mois ou 4,5 mois post RCT: 68%	Jalon 4,5 mois post RCT: 79% 1,6 mois ou 4,5 mois post RCT: 68%	ND	ND
Rosenlund et coll. (2025) Danemark	Évaluer la vali- dité clinique d'un panel NGS prêt à l'emploi avec approche agnostique pour détecter la MRM, prédire des récurrences chez CPNPC traités avec une intention curative et trouver le moment de détection optimal	CNPC, adénocar -cinome	Chirurgie +/- TA, RT, CRT	45 patients	Jalons repères : avant traitement (T0); 0,5-4,5 mois post- traitement (T1); 4,5-7,5 mois post- traitement (T2)	ND	Avant traitement : Présence de ADNtc non significativement associée à une SSR plus courte (RR de 1,3, IC de 95% (0,44-4), test du log-rank P=0,61)	Avant traitement : Présence de ADNtc non significative- ment associée à une probabilité plus élevée de récurrence tumo- rale dans les 24 mois suivant le traitement (RC de 1,34, IC de 95% (0,26-6,71), test Fisher P=0,0728)	ND	A T1 : 35,7% A T2 : 50%	A T1 : 92,9% A T2 : 92,9%	A T1 : 74,3% A T2 : 89,7%	A T1 : 71,4% A T2 : 60%
							Post traitement T1 : Présence de ADNtc significati- vement associée à une SSR plus courte (RR de 4, IC de 95% (1,3-12), test log-rank P=0,0086)	Post traitement T1 : Présence de ADNtc signifi- cativement associée à une probabilité plus élevée de réci- dive tumorale dans les 24 mois suivant le traite- ment (RC de					

RÉFÉ- RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICI- PANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN DE DÉTECTION AVANT IMAGERIE	SURVIE SANS MALADIE SSM OU SANS PROGRESSION SSP	RÉCIDIVE	SURVIE GLOBALE (SG)	SENSI- BILITÉ	SPÉCIFI- CITÉ	VALEUR PRÉDIC- TIVE NÉGATIVE VPN	VALEUR PRÉDIC- TIVE POSITIVE VPP
								6,83, IC de 95% (0,92-83,5), test de Fisher P=0,0313)					
							Post traitement T2: Présence de ADNtc significati- vement associée à une SSR plus courte (RR de 10, IC de 95% (2-52), test log-rank P=0,00059	Post traitement T2: Présence de ADNtc signifi- cativement associée à une probabilité plus élevée de réci- dive tumorale dans les 24 mois suivant le traitement (RC de 11,4, IC de 95% (0,94-193), test de Fisher P=0,0287					
							Post traitement (global): Présence de ADNtc au moins une fois post traitement significativement associée à une SSR plus courte (RR de 3, IC de 95% (1,1-8,2), test log-rank P=0,021	Post traitement (global) : détec- tion de ADNtc au moins une fois post-traite- ment significati- vement associée à une probabilité plus élevée de récidive tumo- rale dans les 24 mois suivant le traitement RC de 4,67, IC de 95% (0,93-27,4), Test Fisher P=0,0353					
Xia et coll. (2025) Chine	Évaluer si l'ADNtc périopératoire peut servir de biomarqueur pour la détec- tion précoce	CNPC Stade I à III	Chirurgie à visée curative suivie ou non d'une TA	223 patients	Jalons repères: avant chirurgie; 3 jours post- chirurgie; 1 mois post- chirurgie	ND	MRM postopé- ratoire positive significativement associée à une SSR plus courte (RR de 19,5, IC de	La négativité de l'ADNtc après rechute signi- ficativement associée à une SG plus favora- ble après la	ND	ND	ND	MRM postopé- ratoire : 90,1% MRM post TA : 90,3%	MRM postopé- ratoire : 90,0% MRM post TA : 100%

RÉFÉ- RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICI- PANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN DE DÉTECTION AVANT IMAGERIE	SURVIE SANS MALADIE SSM OU SANS PROGRESSION SSP	RÉCIDIVE	SURVIE GLOBALE (SG)	SENSIBI- LITÉ	SPÉCIFI- CITÉ	VALEUR PRÉDIC- TIVE NÉGATIVE VPN	VALEUR PRÉDIC- TIVE POSITIVE VPP
	de la MRM et pour la pré- diction de la rechute post- opératoire						95% (9,6-9,6), P<0,001)	rechute (RR de 0,4, IC de 95% (0,1-0,9), P=0,029)					
							MRM post-TA positive significati- vement associée à une SSR plus courte (RR de 28,2, IC de 95% (13,4-59,3), P<0,001)	La médiane de SG après rechute est 40,9 mois pour les patients ADNtc négatifs post- rechute, contre 19,4 mois pour ceux ADNtc positifs					

4.4.1 Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM dans les cancers du poumon – Résultats cliniques

Survie sans récurrence

Une revue systématique publiée en juin 2025 (12) a évalué le rôle prédictif de la MRM par l'analyse de l'ADNtc sur les résultats cliniques à long terme des patients atteints de CPNPC de stade I à III. Plusieurs indicateurs s'expriment par des rapports de risque (RR). Issus de 10 études et de 1859 patients, ces résultats ont démontré qu'un statut MRM+ prédisait de façon statistiquement significative une survie sans récurrence (SSR) plus courte (RR = 11,19, IC 95 % : 6,10-20,52, $p < 0,001$).

Les résultats de SSR présentés dans l'étude de synthèse sont cohérents avec ceux des études observationnelles incluses, mais les ordres de grandeur des rapports de risque varient, reflet d'une certaine hétérogénéité dans la conception des études observationnelles. Une étude incluant des patients atteints de CPNPC ou de CPPC de stade I à III (26) conclut que les patients MRM+ ont une réduction statistiquement significative de la SSR par rapport aux patients ayant une MRM indétectable à 1 mois postopératoire (Fu et coll. : RR = 5,07; IC à 95 % : 2,33-11,01; $p < 0,001$ par jalon repère et RR = 7,14; IC à 95 % : 3,6-14,15; $p < 0,001$ par suivi longitudinal) (26). Ces mêmes résultats semblent montrer une meilleure prédiction de la récurrence par la stratégie de suivi longitudinal. Une autre étude sur le CPNPC de stade I à III (56) arrive à la même conclusion (Jun et coll. : RR = 14,43, IC à 95 % : 3,47-60,08, $p = 0,000\ 002$). Deux études traitant des cancers CPNPC, CPPC et adénocarcinomes de stade I à IV (57, 55) et une troisième étude traitant des mêmes pathologies, mais de stade I à III (58), obtiennent, à des jalons temporels comparables, des résultats statistiquement significatifs associant aussi un statut MRM+ à une SSR plus courte.

Quels que soient la stratégie de suivi, le type de cancer du poumon étudié, l'approche utilisée ou le jalon repère temporel choisi pour effectuer les prélèvements, toutes les études observationnelles incluses concluent, comme la méta-analyse, à une association statistiquement significative entre une MRM détectable et une survie sans récurrence plus courte que chez les patients ayant une MRM par analyse de l'ADNtc indétectable lors du suivi. Cependant, les ordres de grandeur des rapports de risque obtenus dans les études sont très variables et reflètent l'hétérogénéité dans la conception des études présentées. De plus, la présence de certains cas de cancers CPPC dans deux études observationnelles (26, 66) pourrait représenter une limitation potentielle dans l'analyse des données récoltées, compte tenu des différences biologiques, pronostiques et thérapeutiques importantes entre ces deux indications.

Survie globale

Les analyses concernant la SG des patients sont elles aussi en faveur de l'emploi de l'ADNtc pour la détection de la MRM comme biomarqueur prédictif d'une survie globale moindre. En effet, deux études observationnelles concluent, comme la revue systématique, que les patients ADNtc positifs (au jalon repère ou au suivi longitudinal) ont une SG significativement inférieure aux patients ADNtc négatifs, bien que la largeur des intervalles de confiance diminue la précision des études (Che et coll. : RR = 6,34; IC 95 % : 2,27-17,74; $p < 0,001$; Jun et coll. : RR = 40,41, IC à 95 % : 4,68-349,02; $p = 0,000\ 000\ 1$) (12, 26, 56). La faiblesse de la puissance statistique peut s'expliquer par la taille limitée des échantillons. En effet, Jun et coll. incluent 38 patients dans leur étude, tandis que Fu et coll. incluent 177 patients. Une étude sur 223 patients a aussi évalué la pertinence de l'ADNtc dans la prédiction du pronostic du patient après une récurrence et a conclu que l'absence d'ADNtc après une récurrence était associée à une survie globale légèrement plus favorable (RR = 0,4; $P = 0,029$) (58).

Probabilité de récurrence

Certaines études se sont aussi intéressées à l'analyse de la récurrence selon le statut MRM des patients en phase de suivi. Deux études de cohorte montrent que la présence d'ADNtc détectable au moins une fois post-traitement est significativement associée à une probabilité plus élevée de récurrence tumorale avec un rapport de cote (RC) respectif de 4,3 (IC à 95 % : 1,3-16; test exact de Fisher : $p = 0,015$) (57) et 4,67 (IC à 95 % : 0,93-27,4; test exact de Fisher : $p = 0,035\ 3$) (55).

Au moyen d'un indicateur de résultat différent, Jun et coll. calculent que 67 % ($p = 0,002$) des patients ayant développé une progression clinique ont eu au moins un échantillon d'ADNtc positif post-traitement.

La revue systématique chinoise compare la stratégie de suivi par jalon repère à celle du suivi longitudinal. Bien que les deux approches montrent un risque significatif de récurrence, elle suggère que la détection longitudinale de la MRM a montré une plus grande valeur prédictive que l'approche par jalon repère (12) (suivi longitudinal : $RR = 17,52$; détection par jalon : $RR = 8,93$). A contrario, Fu et coll. concluent en faveur de leur approche par jalon repère plutôt que par le suivi longitudinal (26). Sans utiliser de rapport de risque, cette dernière étude observe un taux de récurrence plus élevé chez les patients ADNtc-positifs suivis par jalon repère que chez les patients ADNtc-positifs suivis de façon longitudinale, soit respectivement 61,6 % versus 54,5 % (26).

Comparaison des stratégies de suivi et des approches thérapeutiques

Une autre étude chinoise sur 223 patients se positionne aussi en faveur du jalon temporel (58). En effet, elle conclut que le statut MRM étudié après la fin du traitement adjuvant présentait un rapport de risque plus élevé chez l'ensemble des patients atteints de CPNPC par rapport au statut MRM étudié de façon postopératoire. Elle fait la même analyse concernant le rapport de risque post-traitement adjuvant plus élevé dans les sous-groupes de patients atteints d'un adénocarcinome de stade II ou III ou porteurs de mutations ciblées. Ses résultats suggèrent donc que le statut MRM après traitement complet peut prédire la rechute de la maladie avec une efficacité supérieure à celle du statut MRM postopératoire (58).

Comparant aussi les résultats selon l'approche thérapeutique employée, l'étude de synthèse suggère que l'effet pronostique était plus fort chez les patients ayant subi une opération que chez ceux ayant reçu une CRT ($RR = 11,63$, IC 95 % : 5,59-24,21, $p < 0,001$ versus $RR = 5,56$, IC 95 % : 3,64 – 8,49, $p < 0,001$) (12).

Orientation des thérapies adjuvantes

L'étude observationnelle chinoise LUNGCA propose plus largement une analyse de l'intérêt des thérapies adjuvantes (TA) dans le parcours de soins des patients avec des profils de MRM différents (58). Parmi les patients recevant une TA, elle remarque que ceux avec un profil d'ADNtc passant de positif à négatif ou maintenu négatif présentent des taux de rechute respectifs de 0 % et 20 %, tandis que les patients avec un profil positif ou évoluant de négatif à positif ont tous fait une récurrence (58). L'étude observationnelle de Jun et coll. fait un constat similaire en mesurant de façon longitudinale le taux d'ADNtc de patients effectuant une TA. Cette étude conclut que les patients ayant des taux d'ADNtc nuls ou en baisse ont une SSR significativement plus longue que ceux ayant un ADNtc augmentant ($RR : 14,43$; IC à 95 % : 3,47 – 60,08; $p = 0,000\ 02$) (56). Ces résultats soulignent également le rôle de la MRM basée sur l'ADNtc dans l'orientation des décisions thérapeutiques pour les patients atteints de cancer du poumon.

Délai de détection précoce médian par rapport aux standards cliniques

Finalement, deux études s'intéressent au délai médian de détection de la récurrence par rapport à la détection par les suivis standards. Cette mesure estime le gain de temps réalisé grâce à la détection de la récurrence par MRM par rapport à celui par le suivi clinique, aujourd'hui considéré comme le standard de référence. Elles montrent une avance médiane variable sur la détection allant de 4,8 mois (56) à 6,6 mois (26) par la méthode utilisant l'ADNtc – MRM comme biomarqueur par rapport à l'imagerie.

À travers la survie sans récurrence, la survie globale, les analyses de récurrence stratifiée par statut MRM et le délai médian de détection précoce par rapport à la détection clinique standard, toutes les études présentées montrent un bénéfice à utiliser la MRM basée sur l'ADNtc comme biomarqueur pour détecter la récurrence après un premier traitement curatif. Bien que les résultats soient en faveur de l'utilisation de la MRM par la détection de l'ADNtc, il est difficile de comparer les résultats des études entre elles en raison de l'hétérogénéité dans leurs structures et leurs stratégies. Il serait pertinent de faire consensus sur un protocole de suivi standardisé pour faciliter la mise en commun des résultats de chaque étude et leur comparaison.

4.4.2 Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour les cancers du poumon – Résultats diagnostiques

Une seconde revue systématique publiée en octobre 2025 (53) se penche sur la performance diagnostique des tests MRM basée sur l'ADNtc pour la détection des récidives et la prédiction de la survie des patients atteints de CPNPC de stade I à III et ayant subi une résection chirurgicale à visée curative. Regroupant 30 études, cette méta-analyse conclut que la MRM basée sur l'ADNtc fournit des informations pronostiques significatives sur le plan statistique pour la détection de la récidive postopératoire.

Sensibilité et spécificité

Concernant la sensibilité et la spécificité du test employé, l'étude de synthèse conclut que la surveillance longitudinale permet une meilleure sensibilité (longitudinale : 0,78, IC 95 % : 0,70-0,85; jalon : 0,44, IC 95 % : 0,38-0,50) que le suivi par jalon (53). Elle rapporte aussi l'aire sous la courbe (ASC) des différentes stratégies de suivi. Cet indicateur mesure la capacité du test à distinguer correctement l'état ADNtc positif de l'état ADNtc négatif. Plus cette probabilité augmente, moins la capacité du test à distinguer ces deux états est due au hasard. Cet indicateur de performance montre une performance diagnostique globale très élevée pour les deux stratégies de suivi (ASC longitudinale : 0,91; IC à 95 % : 0,88-0,93; ASC jalon : 0,73; IC à 95 % : 0,69-0,77), tout en maintenant une spécificité élevée (longitudinale : 0,92; IC à 95 % : 0,85-0,96; jalon : 0,95; IC à 95 % : 0,93-0,97) (53). La sensibilité et la spécificité varient également selon la stratégie de suivi employée dans les différentes études observationnelles. Dans deux études, l'approche longitudinale permet d'avoir une sensibilité plus grande, tandis que l'approche par jalon repère présente une meilleure spécificité (26, 57). Par jalon repère, la sensibilité se situe à 37,5 % (55), tandis que par suivi longitudinal, elle varie entre 68 % (57) et 73,2 % (26). Par jalon repère, la spécificité se situe à 79 % (57), tandis qu'elle se situe entre 68 % (57) et 81,6 % (26) avec le suivi longitudinal. Ces différences s'expliquent par l'hétérogénéité des caractéristiques des études incluses, dont les moments choisis pour prélever l'échantillon, le type de test utilisé et l'échantillon de patients inclus, qui apportent des facteurs de différences à considérer dans l'analyse de ces résultats.

L'étude de synthèse compare aussi la sensibilité et la spécificité selon la stratégie employée : basée sur le profil tumoral ou indépendante du profil tumoral (53). Elle constate qu'elles comportent des avantages complémentaires. La stratégie basée sur le profil tumoral a une spécificité plus élevée avec l'approche longitudinale de 0,96 (IC à 95 % : 0,85 – 0,99) versus 0,88 (IC à 95 % : 0,78 – 0,94) avec l'approche indépendante du profil tumoral. Cette observation est renforcée par la stratégie basée sur le profil tumoral avec une approche de suivi par jalon de 0,97 (IC à 95 % : 0,95 – 0,99) versus 0,93 (IC à 95 % : 0,89 – 0,96) avec une stratégie indépendante du profil tumoral. La stratégie indépendante du profil tumoral offre quant à elle une plus grande sensibilité avec l'approche par jalon, soit de 0,44 (IC à 95 % : 0,36 – 0,52), versus 0,42 (IC à 95 % : 0,33 – 0,52) avec la stratégie dépendante du profil tumoral. Cette observation est d'autant plus vraie avec l'approche longitudinale, où la sensibilité par l'approche basée sur le profil tumoral est plus importante que celle par l'approche agnostique (0,79; IC à 95 % : 0,64-0,89, versus 0,76; IC à 95 % : 0,67-0,83) (53).

Valeurs prédictives positives et négatives

La valeur prédictive négative est formulée dans trois études (26, 55, 58) avec une estimation très similaire. Dans l'approche longitudinale, elle atteint 88,4 % (26), tandis qu'en approche par jalon, sa valeur maximale est de 89,7 % (55) et de 90,3 % (58) aux jalons éloignés du traitement.

Deux études se penchent sur la valeur prédictive positive par jalon et proposent une valeur maximale de 71,4 % (55) et 100 % (58) au jalon repère le plus près de la fin du traitement (55).

Ces résultats illustrent les nombreuses stratégies cliniques possibles et leur influence sur les résultats obtenus. Ils permettent de mettre en avant l'importance du choix des paramètres de l'étude dans la configuration optimale des résultats. Il est nécessaire de mettre ces résultats en perspective avec la réalité clinique sur le terrain pour considérer la généralisation des protocoles en pratique courante.

4.5 Détection de la MRM par ADNtc et NGS pour les cancers de la tête et du cou

Les quatre études incluses se concentrent sur le CETC dont les cohortes sont composées de patients atteints de tumeurs locales et avancées, mais résécables. Cependant, une étude observationnelle basée sur 17 patients est plus restrictive et n'inclut que des cancers de la tête et du cou dont le développement n'est pas lié au virus du papillome humain (VPH) (59). Les autres études ont des cohortes mixtes (VPH positifs et VPH négatifs) allant de 29 à 43 patients (60-62). Toutes les études incluses cherchent à évaluer l'ADNtc comme biomarqueur pronostique pour la détection de la MRM après un traitement à intention curative dans un contexte de surveillance de la récurrence. Deux études n'incluent que les patients ayant subi une opération radicale primaire avec ou sans traitement adjuvant (TA) (59, 62), tandis que les deux autres études incluent aussi les traitements de CT, de CRT (60) et radioimmunothérapie (RIT) (61). Les quatre études utilisent des approches basées sur le profil tumoral nécessitant un séquençage initial de la tumeur à l'aide d'un prélèvement de tissu tumoral pour produire un panel personnalisé de la tumeur de chaque patient, à partir duquel ils comparent les échantillons obtenus après le traitement.

Mais Marret et coll. utilisent une méthode hybride supplémentaire comprenant le panel personnalisé basé sur le profil tumoral et un panel général permettant d'identifier de nouvelles mutations et de rendre compte de l'hétérogénéité tumorale au cours du suivi (62). L'analyse de l'ADNtc est réalisée sur des échantillons de plasma récoltés selon une stratégie de suivi par jalon repère (62) (61) ou de façon mixte : par jalon repère pour le prélèvement per-traitement et le premier prélèvement post-traitement, puis de façon longitudinale pendant le reste du suivi auprès du patient (60) ainsi qu'en cas de récurrence (59). Avec un suivi médian allant de 12,2 mois (59) à 41 mois (62), elles ont toutes comme comparateurs communs les standards cliniques de surveillance de la récurrence par imagerie. Les caractéristiques sont détaillées dans le tableau 7 ci-dessous.

Tableau 7 – Caractéristiques générales extraites des études sur le cancer de la tête et du cou

RÉFÉ- RENCE	DEVIS	PARTICI- PANTS	RAPPORT H / F	NOMBRE D'ÉCHAN- TILLONS PRÉLEVÉS	TRAITEMENT CURATIF UTILISÉ	TECHNIQUE DE BIOPSIE LIQUIDE UTILISÉE	NOMBRES DE GÈNES CIBLÉS PAR NGS	PATHOLOGIE	COMPARA- TEURS	TYPE DE SUIVI	TEMPS DE SUIVI MÉDIAN	STRATÉGIE TUMORALE
Honore et coll. (2025) Belgique	Étude de cohorte rétrospective unicentrique de 02/2019 à 01/2023	43 patients	33 hommes 10 femmes	85 échantillons	Traitement primaire à visée curative : chirurgie (4); RT (3); RCT (34); RIT (2)	NGS (Signatera) Échantillon de plasma sanguin et tissu tumoral	16 SNVs	SCCHN localement avancé (LA) de la tête et du cou Stade I à IV	Statut MRM Standards cliniques de surveillance de la récurrence	Jalons repères : pré- traitement; dans les 12 semaines post- traitement	16 mois (1-42 mois)	Basé sur le profil tumoral
Flach et coll. (2022) Allemagne	Étude de cohorte prospective unicentrique	17 patients	13 hommes 4 femmes	ND	Chirurgie primaire à visée curative avec ou sans AT (15/17)	NGS (RaDaR) Échantillon de plasma sanguin et tissu tumoral	48 SNVs	SCCHN p16 négatif Stade III à IVb	Statut MRM Standards cliniques de surveillance de la récurrence	Jalons repères : 1 à 4 jours pré- chirurgie; 2-7 jours post- chirurgie Longitudinal: suivi postopé- ratoire	371 jours (292-532 jours) soit 12,2 mois (9,6 - 17,5 mois)	Basé sur le profil tumoral
Marret et coll. (2025) France	Étude de cohorte rétrospective de 17/01/2017 à 12/07/2019	41 patients	33 hommes 8 femmes	ND	Chirurgie primaire à visée curative avec ou sans AT : RT (16) ou CRT (12)	NGS Échantillon de plasma sanguin et tissu tumoral	40 gènes	SCCHN non métastatique	Statut MRM Standards cliniques de surveillance de la récurrence	Jalons repères : chirurgie; dans les 14 semaines postopéra- toires; à 6 mois de suivi; à récurrence	41 mois (IQR, 40- 50 mois)	Basé sur le profil tumoral
Lele et coll. (2024) USA	Étude de cohorte rétrospective de 08/2021 à 01/2023	29 patients	22 hommes 6 femmes	ND	Traitement à visée curative (CR + AT ou CRT)	NGS (Signatera) Échantillon de plasma sanguin et tissu tumoral	ND	SCCHN des muqueuses Stade I à IV	Statut MRM Standards cliniques de surveillance de la récurrence	Jalons repères : 1, 3, 6, 9 et 12 mois après la fin du traitement définitif	16 mois (6-43 mois)	Basé sur le profil tumoral

Tout comme les études sur les cancers du poumon, les études incluses portant sur les cancers de la tête et du cou se concentrent sur une analyse de l'intérêt clinique de la détection de la MRM basée sur l'ADNtc pour prédire les récurrences des cancers lors de la surveillance après le traitement curatif, avec comme critères de résultats primaires la survie globale (SG), la survie sans récurrence (SSR), le délai médian de détection précoce par rapport au standard clinique ainsi que la récurrence. Cependant, certaines d'entre elles font aussi une analyse de la performance diagnostique des tests employés pour mesurer la MRM à partir de l'ADNtc, avec comme critères de résultats secondaires la sensibilité et la spécificité du test employé ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives (59, 60, 62). Les résultats des études seront donc présentés selon le type de résultats obtenus dans les études ainsi que dans le tableau 8 récapitulatif ci-dessous.

Tableau 8 – Résultats primaires et secondaires extraits des études sur le cancer de la tête et du cou

RÉFÉ- RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITE- MENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICI- PANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN SUR LA DÉTECTION CLINIQUE DE LA RÉCIDIVE	SURVIE SANS RÉCIDIVE SSR	TAUX DE RÉCIDIVE	SURVIE GLOBALE (SG)	SENSIBI- LITÉ	SPÉCIFI- CITÉ	TEMPS DE SURVIE SANS RÉCIDIVE MÉDIAN	VALEUR PRÉDIC- TIVE POSITI- VE (VPP)	VALEUR PRÉDIC- TIVE NÉGATI- VE (VPN)
Honore et coll. (2025)	Évaluer la capacité d'un test ADNtc personnalisé, basé sur le profil tumoral, à détecter la MRM chez des patients atteints de SCCHN localement avancé	SCCHN localement avancé (LA) de la tête et du cou Stade I à IV	Traitement à visée curative : chirurgie (4); RT (3); RCT (34); RIT (2)	43 patients	Jalons repères : pré- traitement; dans les 12 semaines post- traitement	7 mois (3,6-7,1 mois)	Post-traitement : ADNtc positif significativement associée à un risque plus élevé de récidive dans l'année suivant le traitement (RR de 5,64, IC de 95% (1,39-22,9), P=0,01)	25,6% de récidive dans les 2 ans suivant le traitement 100% des patients ayant un échantillon post traitement ADNtc positif ont fait une récidive avant la fin du suivi (4/4 patients) contre 21% pour les patients ADNtc négatifs	Post- traitement : ADNtc positif significative- ment associée à une SG plus courte (RR de 3,38, IC de 95% (1,16- 35,2), P=0,034)	Pré- traitement 97,6% (42/43) Fenêtre MRM : 27% (3/11)	ND	Groupe ADNtc positif : 13,2 mois Groupe ADNtc négatif : non atteinte	ND	ND
Flach et coll. (2022)	Déterminer si la détection du ctDNA postopératoire peut servir de biomarqueur de l'exérèse tumorale chirurgicale complète Évaluer le potentiel de l'analyse personnalisée du ctDNA pour une détection précoce de la rechute pour la planification thérapeutique	SCCHN p16 négatif Stade III à IVb	Chirurgie primaire à visée curative avec ou sans AT (15/17)	17 patients	Jalons repères : 1 à 4 jours pré- chirurgie; 2- 7 jours post- chirurgie Longitudi- nal : Suivi postopéra- toire	Compris entre 3,55 et 8,31 mois (108-253 jours)	ND	100% des patients avec un ADNtc positif ont fait une récidive avant la fin du suivi (5/5 patients)	ND	100%	100%	ND	ND	ND

RÉFÉ- RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITE- MENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICI- PANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN SUR LA DÉTECTION CLINIQUE DE LA RÉCIDIVE	SURVIE SANS RÉCIDIVE SSR	TAUX DE RÉCIDIVE	SURVIE GLOBALE (SG)	SENSIBI- LITÉ	SPÉCIFI- CITÉ	TEMPS DE SURVIE SANS RÉCIDIVE MÉDIAN	VALEUR PRÉDIC- TIVE POSITI- VE (VPP)	VALEUR PRÉDIC- TIVE NÉGATI- VE (VPN)
Marret et coll. (2025)	Évaluer la pertinence de l'ADNtc comme biomarqueur de l'hétérogé- néité intratu- morale (ITH) et de la MRM	SCCHN non métastasi- que	Chirurgie primaire à visée curative avec ou sans TA	41 patients	Jalons repères : chirurgie; dans les 14 semaines post-opéra- toires; à 6 mois de suivi; à récurrence	9.9 mois (IQR, 8,0- 14,5 mois)	Dans les 14 semaines post- opératoires : La MRM était un puissant prédicteur de la SSR (RR de 4,4, IC de 95% (1,8- 10,7), P=0,0009) Ajusté aux variables pronostic : (RR de 3,0, IC de 95% (1,1-7,9), P=0,03)	76% de récurrence dans la période de suivi médian (41 mois)	Dans les 14 semaines post-opéra- toires : La MRM était sta- tistiquement significatif d'une SG plus courte (RR de 4,5, IC de 95% (1,2-17,1), P=0,03)	À chirurgie : 51% (IC 95% : 35- 67%) 21/41	100% (IC de 95% (69- 100))	ND	100% (IC de 95% (80- 100))	50% (IC de 95% (27-73))
							6 mois post- opératoires : La MRM était statistiquement significatif d'une SSR plus courte (RR de 11,0; IC de 95% (2,6- 46,2), P=0,001)	100% des patients avec un ADNtc positif ont fait une récurrence avant la fin du suivi (5/5 patients)	6 mois post- opératoires : La MRM n'était pas statisti- quement significatif d'une SG plus courte (RR de 2,3; IC de 95% (0,3-16,7), P=0,4)	À récur- rence : 68% (IC de 95% (45-86), 15/22				
Lele et al. (2024)	Évaluer la pertinence de l'ADNtc comme méthode com- plémentaire pour aider à dépasser les limites de la PET et sélec- tionner les patients présentant un risque élevé de récurrence	SCCHN des muqueuses Stade I à IV	Traitement à visée curative (CR + AT ou CRT)	29 patients	Jalons repères : 1, 3, 6, 9 et 12 mois après la fin du traitement définitif	ND	Détection d'ADNtc après traitement définitif associée à un risque plus élevé de récurrence (RR de 9,94; IC de 95% (1,56- 63,3), p=0,015)	100% (7/7 patients) des patients avec un ADNtc positif ont fait une récurrence avant la fin du suivi contre 8% (2/24) pour les ADNtc négatifs	Basé sur ADNtc : 95% pour les patients ADNtc négatifs et 50% pour les patients ADNtc positifs - non signifi- catif (RR de 1,22; IC de 95% (0,11- 13,3), P=0,09)	ADNtc : 78% PET : 78%	ADNtc : 100% PET : 68%	Groupe ADNtc positif : 14 mois Groupe ADNtc négatif : non atteinte (RR de 15,0; IC de 95% (3,04- 73,6), P<0,001)	ADNtc : 100% PET : 54%	ADNtc : 91% PET : 86%

RÉFÉ- RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITE- MENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICI- PANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN SUR LA DÉTECTION CLINIQUE DE LA RÉCIDIVE	SURVIE SANS RÉCIDIVE SSR	TAUX DE RÉCIDIVE	SURVIE GLOBALE (SG)	SENSIBI- LITÉ	SPÉCIFI- CITÉ	TEMPS DE SURVIE SANS RÉCIDIVE MÉDIAN	VALEUR PRÉDIC- TIVE POSITI- VE (VPP)	VALEUR PRÉDIC- TIVE NÉGATI- VE (VPN)
									Basé sur PET : 100% vs 67% - significatif (RR de 9,94; IC de 95% (1,56- 63,3), P=0,042)					

4.5.1 Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour les cancers de la tête et du cou – Résultats cliniques

Survie sans récurrence

Trois études apprécient le lien entre la présence de MRM signalée par l'analyse d'ADNtc et la survie sans récurrence (SSR) des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou après leur traitement à visée curative (60-62). Bien que les analyses aient été faites à des jalons repères différents, toutes les études incluses suggèrent qu'une MRM positive caractérisée par un résultat d'analyse ADNtc positif en suivi post-traitement définitif est significativement associée à un risque plus élevé de récurrence.

Les études présentent des rapports de risque (RR; en anglais, *hazard ratio*, HR) du même ordre de grandeur (Honoré et coll. : RR = 5,64 dans les 12 semaines postopératoires (61); Marret et coll. : RR = 11,0 dans les 6 mois postopératoires (62); Lele et coll. RR : 9,94, tous jalons confondus (60)).

Deux études calculent aussi la SSR médiane et la comparent entre les patients ADNtc positifs et les patients ADNtc négatifs. Les patients ADNtc positifs ont une SSR médiane de 13,2 mois (61) et de 14 mois ($p < 0,001$) (60) contre une SSR médiane non atteinte pendant le suivi pour les patients ADNtc négatifs. Dans les quatre études, tous les patients avec un ADNtc positif après le traitement ont fait une récurrence avant la fin du suivi, contre respectivement 21 % (61), 8 % (60) et 0 % (59, 62) pour les patients avec un ADNtc négatif dans Honoré et coll., Lele et coll., Flach et coll. ainsi que Marret et coll.

Survie globale

Ces trois mêmes études se penchent aussi sur l'analyse de la survie globale (SG). Les études Honoré et coll. (61) et Marret et coll. (62) suggèrent respectivement, et de façon statistiquement significative, qu'un ADNtc positif dans les 12 semaines et 14 semaines après la fin du traitement était associé à une SG plus courte avec un rapport de risque de 3,38 (IC à 95 % : 1,16-35,2; $p = 0,034$) (61) et 4,5 (IC à 95 % : 1,2-17,1; $p = 0,03$) (62). Cependant, ce résultat n'est plus significatif lorsqu'effectué 6 mois après la fin du traitement (RR = 2,3; IC à 95 % : 0,3-16,7; $p = 0,4$) (62).

Il est à noter que, dans Lele et coll., la SG stratifiée selon le statut de l'ADNtc n'a pas été statistiquement significative (RR : 1,22; IC à 95 % : 0,11-13,3; $p = 0,09$), alors qu'elle l'a été quand elle était stratifiée selon les résultats d'imagerie TEP (RR = 9,94; IC à 95 % : 1,56, 63,3; $P=0,042$), mais que la probabilité de SG était de 95 % pour les cas ADNtc négatifs et de 50 % pour les cas ADNtc positifs (60).

Délai médian de détection précoce par rapport aux standards cliniques

Finalement, trois études s'intéressent au délai de détection de la récurrence par rapport à celui de la détection par les suivis standards. Malgré un délai médian de suivi relativement court pour la majorité des études incluses, elles observent toutes une avance d'au moins 3,55 mois (59) et d'un maximum médian de 9,9 mois (IQR, 8,0-14,5 mois) (62).

Les quatre études observationnelles incluses dans cette revue rapide mettent en avant le potentiel clinique de l'ADNtc comme biomarqueur de la MRM pour guider le suivi des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou, notamment par son action prédictive sur la SSR et la SG.

Les études soulignent aussi le potentiel de l'ADNtc pour détecter la MRM ainsi que de la MRM comme outil supplémentaire pour orienter les décisions concernant la stratégie d'utilisation du traitement adjuvant (59). Cependant, aucune étude n'utilise de stratégie indépendante du profil tumoral, ce qui ne permet pas de comparer les résultats de ces deux méthodes dans ce contexte d'indication.

4.5.2 Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour les cancers de la tête et du cou – Résultats diagnostiques

Les études incluses se penchent sur l'analyse des caractéristiques diagnostiques de leur méthode en incluant la sensibilité, la spécificité et les valeurs prédictives et négatives dans la description de leurs résultats.

Sensibilité et spécificité

La sensibilité de détection d'ADNtc est présentée de manière différente dans chaque étude. Trois études analysent la sensibilité de détection selon le temps et obtiennent des résultats divergents. Dans la première étude, la détection avant le traitement obtient une sensibilité de 97,6 % (42/43 patients) contre environ 27 % (3/11 patients) dans la fenêtre post-traitement précoce. Ils attribuent cette faible sensibilité à une limite de la stratégie de suivi utilisant des jalons repères et supposent de meilleurs résultats avec un suivi longitudinal (61).

La seconde étude obtient une sensibilité de 51 % (IC à 95 % : 35–67 %) au moment de l'opération radicale et de 68 % (IC à 95 % : 45–86 %) au moment de la récurrence, avec une stratégie de suivi par jalon également (62). La troisième étude, basée sur une stratégie de suivi longitudinal, obtient de meilleurs résultats, avec une sensibilité de détection par ADNtc de 78 %, identique à celle par TEP (60). Ces résultats restent tout de même inférieurs à la sensibilité de détection atteinte dans la quatrième étude, qui atteint 100 % avec un suivi post-traitement longitudinal (59).

Évaluée dans trois des quatre études, la spécificité de la détection de l'ADNtc était de 100 % pour chacune des études (59, 60, 62) et apparaît supérieure à la spécificité de détection de l'imagerie par TEP de 68 % (60).

Valeurs prédictives positives et négatives

Finalement, deux études ont analysé les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) de leur méthode (60, 62). Toutes deux énoncent une VPP de 100 %, que Lele et coll. comparent avec celle calculée à 54 % pour l'imagerie, qui représente le standard de suivi actuel (60). Ces résultats suggèrent que le test par ADNtc permet d'affirmer avec une meilleure probabilité, comparativement au test par imagerie, qu'une personne est réellement en récurrence si son test est positif. Leurs résultats divergent cependant concernant la VPN obtenue.

En effet, Marret et coll. indiquent une VPN pour la détection par ADNtc à 50 % (IC à 95 % : 27–73 %) (62), tandis que Lele et coll. l'indiquent à 91 %, et à 86 % pour une détection par imagerie TEP (60). Ces résultats nécessitent d'être interprétés avec précaution, car ils se basent sur des échantillons de petite taille et les biais potentiels dans la sélection des patients des cohortes peuvent influencer à la baisse cet indicateur en diminuant le risque de faux négatifs dans une population particulièrement à risque.

4.6 Détection de la MRM par ADNtc et NGS pour les cancers de la vessie infiltrant le muscle

Deux études américaines ont été incluses pour rendre compte de l'utilisation de l'ADNtc comme biomarqueur de la MRM pronostique de la récurrence dans le contexte de la surveillance postopératoire du cancer de la vessie infiltrant le muscle (CVIM) (63, 64).

Sfakianos et coll. ont réalisé une étude rétrospective multicentrique qui inclut 167 patients. Ben-David et coll. ont réalisé une étude prospective unicentrique incluant 135 patients. Ces deux études, qui partagent quatre auteurs, présentent des caractéristiques méthodologiques et des objectifs similaires. Elles traitent toutes deux de patients atteints de CVIM et traités par cystectomie radicale (CR) avec ou sans traitement néoadjuvant (TNA) ou adjuvant (TA). Se basant toutes deux sur le profil tumoral, elles utilisent des échantillons de tissus tumoraux précystectomie pour établir le profil de la tumeur par séquençage de l'exome entier. Elles utilisent ensuite la biopsie liquide pour réaliser des prélèvements sanguins, à partir desquels est mesuré l'ADNtc au moyen d'une stratégie de suivi longitudinal.

Ben-David et coll. récoltent un premier échantillon préopératoire sur une fenêtre d'un mois à un jour avant la CR, puis plusieurs échantillons sont prélevés sur une fenêtre de MRM correspondant aux 90 jours suivant la RC pendant une médiane de 10 mois. Après ce délai, des échantillons sont recueillis toutes les 6 à 12 semaines dans une fenêtre de surveillance allant jusqu'à la fin du suivi de l'étude, d'une médiane de 11 mois (63).

Tout comme dans la première étude, Sfakianos et coll. font un premier prélèvement sanguin avant la CR et définissent les fenêtres de MRM et de surveillance dans les mêmes intervalles de temps. Cependant, l'étude précise que, dans les cas où un TA a été administré, la période de surveillance commence au moins deux semaines après la fin de la TA (64). Avec pour comparateur commun les standards cliniques de référence pour le suivi postopératoire des patients, ils utilisent aussi le même outil de NGS, soit Signatera™ (Natera Inc., Austin, Texas, États-Unis), pour la détection de l'ADNtc, avec un total de 647 (63) et 852 échantillons (64), respectivement.

Les caractéristiques sont détaillées dans le tableau 9 ci-dessous.

Tableau 9 – Caractéristiques générales extraites des études sur le CVIM

RÉFÉ- RENCE	DEVIS	PARTICI- PANTS	RAPPORT H / F	NOMBRE D'ÉCHAN- TILLONS PRÉLEVÉS	TRAITEMENT CURATIF UTILISÉ (N PATIENTS)	TECHNIQUE DE BIOPSIE LIQUIDE UTILISÉE	NOMBRES DE GÈNES CIBLÉS PAR NGS	PATHOLOGIE	COMPARA- TEURS	TYPE DE SUIVI	TEMPS DE SUIVI MÉDIAN	STRATÉGIE TUMORALE
Sfakianos et coll. (2025) USA	Étude de cohorte rétrospective multicentrique de 01/2016 à 11/2022	167 patients	124 hommes	852 échantillons	Cystectomie radicale (CR) à visée curative avec ou sans traitement néoadjuvant (TNA) et traitement adjuvant (TA)	NGS (Signatera)	16	Cancer invasif musculaire de la vessie (CIMV) solide de stade I à IV	Statut ADNtc et standards cliniques de suivi	Jalon repère : avant CR Longitudinal : pré-opéra- toire; fenêtre MRM <12 semaines postopéra- toire; fenêtre de suivi >12 semaines postopéra- toire	10 mois (3 – 82 mois)	Basé sur le profil tumoral
			43 femmes			Échantillon de plasma sanguin et tissu tumoral						
Ben-David et coll. (2025) USA	Étude de cohorte prospective unicentrique de 2021 à 2023	135 patients	109 hommes	647 échantillons	Cystectomie à visée curative avec ou sans TNA et TA	NGS (Signatera)	16	CIMV	Statut ADNtc et standards cliniques de suivi	Jalon repère : avant CR Longitudinal : fenêtre MRM 90 jours suivant CR; fenêtre de suivi après les 90 premiers jours depuis CR toutes les 6 à 12 semaines après CR	11 mois (7- 18 mois)	Basé sur le profil tumoral
			26 femmes			Échantillon de plasma sanguin et tissu tumoral						

Les deux articles se concentrent principalement sur des critères de résultats primaires et secondaires d'ordre clinique. Ils analysent tous deux la SSR, que Sfakianos et coll. désignent sous le terme de « survie sans maladie » (SSM), ainsi que la récurrence globale. Ils étudient les différences de pronostic de SSR entre les groupes avec ADNtc toujours indétectable et ceux où une conversion en cours de suivi est observée. Finalement, Sfakianos et coll. proposent aussi une étude sur le bénéfice du traitement adjuvant (64). Contrairement aux premières indications discutées ci-dessus, les études présentées ici ne font pas d'analyse de la performance diagnostique du test employé pour mesurer la MRM à partir de l'ADNtc. Les résultats des études seront donc présentés dans la même sous-section suivante ainsi que dans le tableau 10 récapitulatif ci-dessous.

Tableau 10 – Résultats primaires et secondaires extraits des études sur le CVIM

RÉFÉRENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICIPANTS	MARQUEURS TEMPORELS	SURVIE SANS MALADIE SSM OU SURVIE SANS RÉCIDIVE SSR (HR ET TAUX)	TAUX DE RÉCIDIVE	TEMPS DE SURVIE MÉDIAN
Sfakianos et coll. (2025) USA	Évaluer la valeur pronostique et prédictive des résultats du ctDNA informé par la tumeur	CVIM solide de stade I à IV	Cystectomie à visée curative suivi avec ou sans TNA et TA	167 patients	Longitudinal : pré-opératoire; fenêtre MRM < 12 semaines post opératoire; fenêtre de suivi > 12 semaines post opératoire	Fenêtre MRM : la détection de ADNtc est associée à une SSM plus courte (RR de 6,93; IC de 95% (2,4-20,05); P<0,001)	Fenêtre MRM : 44% de récidive pour les patients avec ADNtc détectable contre 8% de récidive pour les patients avec ADNtc indétectable	10 mois (2-71 mois)
						Fenêtre de suivi : la détection de ADNtc était associée à une SSM plus courte (RR de 23,02; IC de 95% (5,51-96,17); P<0,001)	Fenêtre de suivi : 64% de récidive pour les patients avec ADNtc détectable contre 3% de récidive pour les patients avec ADNtc indétectable	
							22% des participants ont fait une récurrence avant la fin du suivi	
Ben-David et coll. (2025) USA	Évaluer la SSR chez les patients ayant un ADNtc indétectable avant la chirurgie radicale (CR), et déterminer si ceux dont l'ADNtc passe de détectable à indétectable après la CR présentent des résultats de SSR similaires à ceux ayant un ADNtc constamment indétectable	CVIM	Cystectomie à visée curative suivi avec ou sans TNA et TA	135 patients	Longitudinal : avant CR Fenêtre MRM (90 jours suivant CR); fenêtre suivi (après les 90 premiers jours depuis CR) toutes les 6 à 12 semaines après CR	La SSR du groupe avec l'ADNtc du groupe de conversion (détectable à indétectable) est significativement inférieur au groupe ADNtc constamment indétectable (RR de 5,79; IC de 95% (1,55-21,7); P=0,009 versus RR de 8,2; IC de 95% (2,22-30,3); P=0,002)	30% de récidive tout groupe confondu (41/135) 6,8% de récidive chez patients ADNtc indetabale vs 35,5% groupe conversion	ND
						Fenêtre de suivi : patients du groupe de conversion ont SSR moins favorables que groupe ADNtc indétectable de façon persistante (test du log-rank P<0,001) avec des taux SSR à 12 mois et 18 mois de 51% contre 97% et 51% contre 88% respectivement		

4.6.1 Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour les cancers de la vessie infiltrant le muscle – Résultats cliniques

Survie sans récurrence

En cohérence avec les autres indications discutées jusqu'à présent, les deux études évaluant la SSR dans le cas du CVIM concluent elles aussi en faveur de la prise en compte de la MRM par l'ADNtc. En effet, quelle que soit la fenêtre de prélèvement observée, les deux études suggèrent que la détection d'ADNtc est liée à une SSR plus courte (63, 64), avec une association plus forte dans la fenêtre de suivi que dans celle de la MRM (64).

Par ailleurs, Ben-David et coll. observent que la SSR du groupe de conversion, c'est-à-dire dont le statut ADNtc passe de détectable avant la CR à indétectable au cours du suivi, est significativement inférieure à celle du groupe dont l'ADNtc est resté continuellement indétecté, avec des taux de SSR à 12 mois et 18 mois de 51 % contre 97 % et 51 % contre 88 %, respectivement (test du log-rank, $p < 0,001$) (63). Cependant, Sfakianos et coll. ne trouvent pas de différence significative entre ces deux groupes dans leur étude (RR = 0,62, IC à 95 % : 0,56-6,8; $P = 0,696$) (64).

Probabilités de récurrence

Concernant l'analyse globale de la récurrence, une étude rapporte un taux de récurrence de 64 % pour les patients ayant un ADNtc détectable, contre seulement 3 % de récurrence chez les patients avec un ADNtc indétectable dans la fenêtre de suivi. Dans la fenêtre MRM, ces taux sont respectivement de 44 % (8/18 patients) et de 8 % (6/76 patients) (64). Dans la seconde étude, 11 patients sur les 33 du groupe de conversion ont fait une récurrence, soit 35,5 % ($p = 0,001$) des patients avec un ADNtc détectable avant la RC, contre 6,8 % ($P = 0,002$) dans le groupe avec l'ADNtc resté indétectable (63).

Orientation des thérapies adjuvantes

Finalement, les études divergent concernant l'intérêt du traitement adjuvant. Sfakianos et coll. énoncent que les patients sans ADNtc durant la fenêtre MRM (1 à 12 semaines postopératoires) ne semblaient pas bénéficier d'un TA ($p = 0,34$), mais que ces patients ADNtc indétectables et recevant un TA avaient tendance à avoir une SSR comparativement plus courte (64). Ces résultats suggèrent que les patients dont l'ADNtc est indétectable pourraient en effet être épargnés d'un TA qui alourdirait leur protocole de suivi. Cependant, Ben-David et coll. suggèrent de se fier uniquement au statut MRM négatif pour décider de mener un TA, car cela pourrait notamment engendrer le traitement insuffisant de cas, comme ceux issus du groupe de conversion (63).

4.7 Détection de la MRM par ADNtc et NGS pour le mélanome cutané

Une étude prospective canadienne et une étude rétrospective américaine de respectivement 66 et 69 participants ont été incluses pour le mélanome cutané. Ces deux études unicentriques ont pour objectif commun d'évaluer si un test d'ADNtc permettant de distinguer les patients présentant une MRM est un outil pronostic utile à la détection de la récurrence des patients atteints de mélanome et si cet outil permet d'orienter les décisions concernant l'emploi d'un TA. Genta et coll. n'ont inclus que des patients ayant subi une opération à visée curative avec ou non un TNA ou un TA, alors qu'Eroglu et coll. sont moins restrictifs et incluent tous les traitements à visée curative dans leur étude, qu'ils soient suivis ou non d'une TA. Les méthodes de suivi clinique de référence servent de comparateurs pour ces deux études (24, 65).

Toutes deux basées sur une stratégie liée au profil tumoral, elles utilisent des échantillons de tissus tumoraux prélevés avant le traitement pour établir le profil de la tumeur par séquençage de l'eux entier. Elles utilisent ensuite la biopsie liquide pour réaliser des prélèvements sanguins, à partir desquels est mesuré l'ADNtc au moyen d'une stratégie de suivi longitudinal. Un premier prélèvement servant de jalon repère a lieu après la fin du traitement définitif, puis les prélèvements suivants se font de façon longitudinale tous les trois à six mois pendant deux ans pour l'étude de Genta et coll. (24). Eroglu et coll. séparent leurs participants en trois cohortes distinctes, avec chacune un suivi longitudinal légèrement différent selon leur statut clinique.

La cohorte A inclut 30 patients de stade III recevant un traitement adjuvant par inhibiteur de point de contrôle immunitaire (IPCI) ou aucun traitement post-résection. La cohorte A fait un prélèvement toutes les quatre semaines pendant un suivi médian de 19,6 mois.

La cohorte B inclut 29 patients de stade III ou IV non résécables recevant un IPCI de première ligne. Cette cohorte fait un prélèvement tissulaire avant le début du traitement et des échantillons plasmatiques sont collectés toutes les trois à quatre semaines pendant une durée médiane de suivi de 14,2 mois. La cohorte C inclut 10 patients de stade III ou IV en suivi post-IPCI. Les patients de cette cohorte se font collecter un échantillon sanguin toutes les 12 semaines, au moment de leur suivi radiologique de référence d'une médiane de 14,7 mois (65).

Enfin, 555 échantillons plasmatiques sont analysés par le test Signatera™ (Natera Inc., Austin, Texas, États-Unis) (65) et 276 échantillons par le test RaDaR® (NeoGenomics, Inc.) (24). Bien qu'ils soient tous deux basés sur du séquençage de nouvelle génération (NGS), le dosage avec Signatera™ cible un maximum de 16 variants spécifiques au patient, tandis que le dosage RaDaR® en cible un maximum de 48. Les caractéristiques des études observationnelles sont détaillées dans le tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 – Caractéristiques générales extraites des études observationnelles sur le mélanome cutané

RÉFÉ- RENCE	DEVIS	PARTICI- PANTS	RAPPORT H / F	NOMBRE D'ÉCHAN- TILLONS PRÉLEVÉS	TRAITEMENT CURATIF UTILISÉ	TECHNIQUE DE BIOPSIE LIQUIDE UTILISÉE	NOMBRES DE GÈNES CIBLÉS PAR NGS	PATHOLOGIE	COMPARA- TEURS	TYPE DE SUIVI	TEMPS DE SUIVI MÉDIAN	STRATÉGIE TUMORALE
Genta et coll. (2024) Canada	Étude prospective unicentrique 07/2018 - 04/2022	66 patients	47 hommes	276	Chirurgie à visée curative avec ou non d'une thérapie néo-adjuvante TNA ou thérapie adjuvante TA	RaDaR NGS	48	Mélanome localement avancé à haut risque Stade II -IV	Standard clinique de surveillance de la récurrence	Jalon repère : après traitement définitif local Longitudinal : tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans	39 mois (27-87 mois)	Basé sur le profil tumoral
			19 femmes			Échantillon de plasma sanguin et de tissu tumoral						
Eroglu et coll. (2023) USA	Étude rétrospective unicentrique 05/2020 - 03/2022	69 patients	43 hommes	555	Traitement (chirurgical ou non) à visée curative avec ou non TA	Signatera NGS	16 SNVs	Mélanome de stade III à IV	Standard clinique de surveillance de la récurrence	Longitudinal : toutes les 12 semaines pendant la phase de suivi	Cohorte A : 19,6 mois (0,4-24) Cohorte B : 14,2 mois (0,2-20,8) Cohorte C : 14,7 mois (14,1-18,2)	Basé sur le profil tumoral
			26 femmes			Échantillon de plasma sanguin et de tissu tumoral						

Les études incluses se concentrent sur une analyse de l'intérêt clinique de la détection de la MRM basée sur l'ADNtc pour prédire les récurrences des cancers lors de la surveillance après le traitement curatif, avec comme critères de résultats primaires la SSR ou la SSP, la SG et le délai médian de détection de la récurrence par rapport à celui de l'imagerie. Bien que l'on retrouve les termes SSR et SSP ou survie sans maladie (SSM) pour décrire le même résultat dans diverses études, on considère ces trois termes comme équivalents dans leur définition, la récurrence représentant à la fois la progression et la maladie dans le cas du suivi après le traitement curatif. On utilise donc le terme SSR dans l'analyse, indépendamment de celui utilisé dans chacune des études.

Les deux études nord-américaines font aussi une analyse de la performance diagnostique des tests employés pour mesurer la MRM à partir de l'ADNtc, avec comme critères de résultats secondaires la sensibilité et la spécificité du test employé (24, 65) ainsi que les valeurs prédictives positives et négatives (24). Les résultats des études seront donc présentés selon le type de résultats obtenus dans les études ainsi que dans le tableau 12 récapitulatif ci-dessous.

Tableau 12 – Résultats primaires et secondaires extraits des études sur le mélanome cutané

RÉFÉ-RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICIPANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN SUR LA DÉTECTION CLINIQUE DE LA RÉCIDIVE	SURVIE SANS MALADIE SSM OU SURVIE SANS RÉCIDIVE SSR OU SANS MÉTASTASES DISTANTES SSMD	SURVIE GLOBALE (SG)	TAUX DE RÉCIDIVE	SENSIBILITÉ	SPÉCIFICITÉ	VALEUR PRÉDIC-TIVE POSITIVE VPP	VALEUR PRÉDIC-TIVE NÉGA-TIVE VPN
Genta et coll. (2024) Canada	Évaluer si un test ADNtc basé sur le profil tumoral peut distinguer les patients présentant une MRM et prédire la récurrence et orienter les décisions concernant le traitement adjuvant	Mélanome localement avancé à haut risque Stade II -IV	Chirurgie à visée curative avec ou non d'une thérapie néo-adjuvante TNA ou thérapie adjuvante TA	66 patients	Jalon repère : postopéra-toire Longitudinal : tous les 3 à 6 mois pendant 2 ans	128 jours, soit 4,21 mois (8-406 jours) soit (8 jours -13,3 mois)	Jalon repère : un ADNtc positif non signifi-cativement associé à une SSR plus courte (SSR médiane de 15,7 mois contre non atteinte (RR de 2,73, IC de 95% (0,92-8,15), P=0,07) Significativement associé à une SSR plus courte uniquement chez patients ayant fait une récurrence systémique d'une médiane de 13.3 mois versus non atteinte, (RR de 3,77; IC de 95% (1,23-11,55), P = 0,02)	Jalon repère : un ADNtc positif signifi-cativement associé à une SG plus courte - SG médiane de 22,7 mois contre non atteinte (RR de 6,04; IC de 95% (1,54-23,58), P=0,01)	33% de récurrence pendant le suivi	6 mois: 25% 12 mois: 18,7% 18 mois: 16,5% 24 mois: 20,7%	6 mois: 92,9% 12 mois: 93,6% 18 mois: 94,7% 24 mois: 97,1%	6 mois: 33,3% 12 mois: 49,1% 18 mois: 55,1% 24 mois: 76,9%	6 mois: 89,8% 12 mois: 77,7% 18 mois: 74,3% 24 mois: 72,1%
Eroglu et coll. (2023) USA	Evaluer si la surveillance longitudinale de l'ADNtc basé sur le profil tumoral est un outil pronostic et prédictif de récurrence et permet de guider le traitement	Mélanome de stade III à IV	Traitement (chirurgical ou non) à visée curative avec ou non TA	69 patients	Longitudinal : toutes les 12 semaines pendant la phase de suivi	3,3 mois	Cohorte A : MRM positif associée à une SSMD significativement plus courte (RR de 10,77, IC de 95% (1,77-65,57), P=0,01) SSMD médiane 4 mois vs non atteinte pour MRD négatifs Augmentation après 6 semaines prédictives d'une SSMD plus courte (RR de 34,54; IC de 95% (0,09-12950), P<0,0001) Cohorte B : augmentation d'ADNtc durant les semaines 3 à 11 d'ICI prédictif d'une plus courte SSR, 5,7 mois (médiane) vs non atteinte (RR de 22; IC de 95% (2,4-202,3), P<0,006). A 6 semaines d'ICI 7.5 mois vs. non atteinte; (RR de 18, P=0,013). SSR médiane ADNtc positifs 16,4 mois vs non atteinte	ND	4% (1/24) des patients MRD négatifs ont fait une récurrence dans les 12 mois de suivi 60% (3/5) des patients ADNtc positif en post opératoire ont fait une récurrence dans les 4 mois Cohorte A : 100% (2/2) des patients MRD positifs sans TA ont récidivé dans les 4 mois versus 33% (1/3) avec TA	83%	96%	ND	ND

RÉFÉ- RENCE	OBJECTIFS	TYPE DE CANCER	TRAITEMENT CURATIF INCLUS	NOMBRE TOTAL DE PARTICI- PANTS	MARQUEURS TEMPORELS	TEMPS D'AVANCE MÉDIAN SUR LA DÉTECTION CLINIQUE DE LA RÉCIDIVE	SURVIE SANS MALADIE SSM OU SURVIE SANS RÉCIDIVE SSR OU SANS MÉTASTASES DISTANTES SSMD	SURVIE GLOBALE (SG)	TAUX DE RÉCIDIVE	SENSIBI- LITÉ	SPÉCIFI- CITÉ	VALEUR PRÉDIC- TIVE POSITIVE VPP	VALEUR PRÉDIC- TIVE NÉGA- TIVE VPN
							Cohorte C : 7/7 ADNtc négatifs n'ont pas récidivé et 3/3 des ADNtc positifs ont récidivé pendant suivi						

4.7.1 Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour le mélanome cutané – Résultats cliniques

Survie sans métastases distantes

Les critères de survie dans l'étude d'Eroglu et coll. diffèrent selon les cohortes étudiées. Dans la cohorte A, qui évaluait le TA, le critère de jugement principal de la survie est la survie sans métastases distantes (SSMD). Les patients présentant une MRM positive étaient associés à une SSMD significativement plus courte (RR = 10,77; $p = 0,01$) avec une SSMD d'une médiane de 4 mois contre une SSMD non atteinte pour les patients MRM négatifs. Dans cette même cohorte, une augmentation du taux d'ADNtc après six semaines de TA était prédictif de façon statistiquement significative d'une SSMD plus courte (RR = 34,54; $p < 0,0001$). De plus, trois des cinq patients de cette cohorte avec un taux d'ADNtc positif indicateur de la MRM ont présenté une récurrence pendant le suivi, contre seulement 1 sur les 24 patients avec un ADNtc négatif (65).

Survie sans récurrence

Dans la cohorte B d'Eroglu et coll. (65), qui évaluait le traitement de première ligne par IPCI, le principal critère de jugement est la SSR. Un ADNtc positif durant les semaines 3 à 11 d'IPCI était prédictif de façon statistiquement significative d'une SSR plus courte (RR = 18; $p = 0,013$). En effet, pendant cette période, la SSR médiane était de 16,4 mois pour les patients avec un ADNtc positif, contre non atteinte pour le groupe avec ADNtc négatif. Les patients positifs dont le taux augmentait sur cette même période avaient une SSR plus courte que ceux dont le taux d'ADNtc diminuait, avec une médiane respectivement de 5,7 mois et non atteinte (RR = 22; $p < 0,006$) (65). Dans cette cohorte, les quatre patients avec ADNtc positif, indiquant une MRM détectable, ont récidivé pendant la période de suivi, tandis qu'aucun patient avec ADNtc négatif n'a récidivé pendant la fenêtre d'évaluation étudiée.

Évaluant elle aussi la survie sans récurrence, l'étude de Genta et coll. conclut cependant que la présence d'ADNtc postopératoire dans la cohorte globale, incluant les récurrences locales et à distance, n'était pas associée de façon statistiquement significative à une SSR moins favorable (RR = 2,73, IC à 95 % : 0,92-8,15; $p = 0,07$), contrairement aux patients faisant une récurrence à distance (RR = 3,77, IC à 95 % : 1,23-11,55; $p = 0,02$) (24). En évaluant la SSR systémique préopératoire avec un échantillon limité de 19 patients, l'étude obtient un rapport de risque de 9,72 (IC à 95 % : 1,17-80,98; $p = 0,036$).

Probabilité de récurrence

Dans la cohorte C d'Eroglu et coll. (65), qui étudiait la surveillance post-IPCI, le principal critère de jugement de la survie était aussi le taux de récurrence. Sur un échantillon de 10 patients, tous ceux avec ADNtc négatif (7/7) sont restés sans récurrence pendant la période du suivi. Les patients avec ADNtc positif ont cependant tous récidivé dans le même délai (65).

Survie globale

L'analyse de la survie globale est en faveur de l'utilisation de l'ADNtc comme biomarqueur. En effet, Genta et coll. suggèrent qu'un ADNtc positif, indicateur de la MRM, était un indicateur statistiquement significatif d'une SG plus courte, avec une médiane pour les patients positifs de 22,7 mois contre non atteinte pour les autres (24).

Délai de détection précoce médian par rapport à celui des standards cliniques

Finalement, le délai de détection de la récurrence par rapport à celui de l'imagerie est analysé dans chacune des études. L'étude rétrospective mentionne une avance médiane de 3,3 mois (65) avant l'imagerie, ce qui est légèrement inférieur à la médiane de 4,21 mois (8 jours-13,3 mois) calculé par Genta et coll. (24).

Ces résultats apportent un éclairage intéressant sur le potentiel de la MRM analysée par l'ADNtc comme marqueur de la récurrence dans la surveillance du mélanome à différents stades. Bien qu'il s'agisse de résultats cliniques préliminaires, au vu de la taille des études, ils encouragent la mise en place d'études de meilleure qualité méthodologique pour évaluer de façon d'autant plus pertinente le potentiel de la MRM.

4.7.2 Analyse de l'ADNtc pour détecter la MRM pour le mélanome cutané – Résultats diagnostiques

Sensibilité

La sensibilité a été évaluée par les deux études. Elle s'élève à 83 % dans la cohorte A de l'étude d'Eroglu et coll. (65), ce qui est très élevé par rapport aux résultats obtenus dans l'étude de Genta et coll., où elle varie de 25 % à 6 mois en postopératoire à 20,7 % à 24 mois (24). En comparant leurs résultats à ceux d'Eroglu et coll., Genta et coll. expliquent cette différence par le nombre très faible (6) de récurrences inclus dans l'analyse de sensibilité-spécificité.

Spécificité

Les spécificités obtenues dans les deux études sont très proches, malgré la différence dans le test utilisé. Genta et coll. voient le taux passer de 92,9 % à 97,1 % (24) à mesure que le temps de suivi augmente, tandis qu'Eroglu et coll. obtiennent une spécificité de 96 % dans la cohorte A (65).

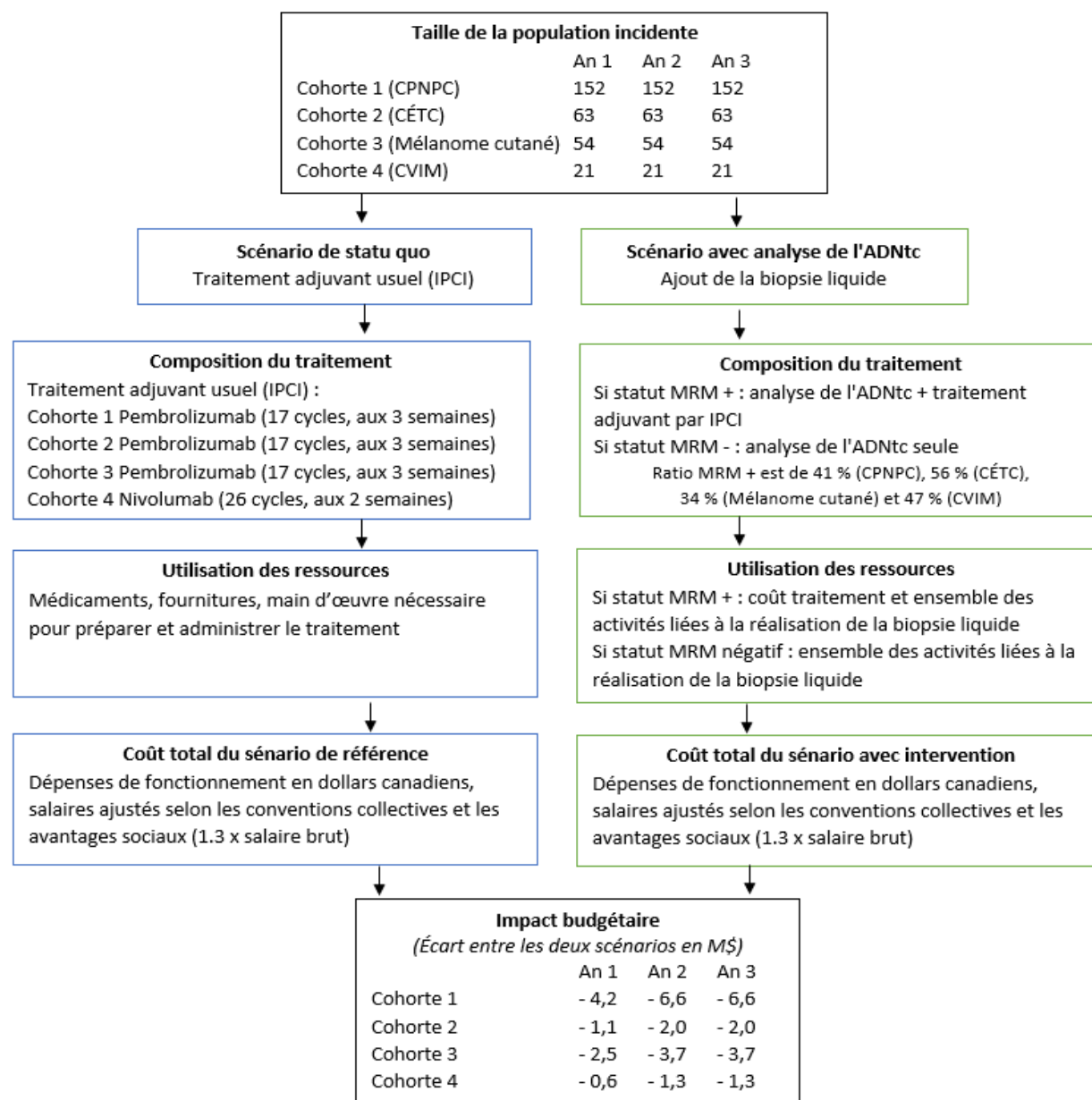
Valeurs prédictives positives et négatives

Les valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN) ne sont évaluées que dans l'étude américaine prospective. Naturellement, la VPP augmente à mesure que le temps de suivi s'allonge, passant de 33,3 % à 6 mois à 76,9 % à 24 mois de suivi. Inversement, la VPN diminue à mesure que le temps de suivi augmente, passant de 89,8 % à 6 mois à 72,1 % à 24 mois (24).

5 RÉSULTATS DE L'ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE

Les résultats présentés à la figure 4 suggèrent que l'introduction de la biopsie liquide dans la trajectoire de soins postopératoires est associée à des économies annuelles dans l'ensemble des indications évaluées.

Figure 4 – Structure du modèle d'impact budgétaire



Sur un horizon de trois ans, l'impact budgétaire net est favorable pour toutes les cohortes :

Tableau 13 – Impact budgétaire par cohorte en dollars canadiens

COHORTE	INDICATEUR	AN 1 (M\$)	AN 2 (M\$)	AN 3 (M\$)	TOTAL (M\$)
Cohorte 1 – CPNPC	Nombre de personnes	152	152	152	456
	Impact brut	3,784	6,539	6,539	16,862
	Impact net	-4,515	-8,383	-8,383	-21,282

COHORTE	INDICATEUR	AN 1 (M\$)	AN 2 (M\$)	AN 3 (M\$)	TOTAL (M\$)
Cohorte 2 – CÉTC	Nombre de personnes	63	63	63	189
	Impact brut	2,234	4,264	4,264	10,882
	Impact net	-1,058	-1,962	-1,962	-4,982
Cohorte 3 – Mélanome cutané	Nombre de personnes	54	54	54	162
	Impact brut	1,066	1,360	1,360	3,786
	Impact net	-2,511	-3,663	-3,663	-9,838
Cohorte 4 – CVIM	Nombre de personnes	21	21	21	63
	Impact brut	0,481	0,783	0,783	2,047
	Impact net	-0,639	-1,344	-1,344	-3,327

Source : Nos calculs

À l'échelle individuelle, ces résultats correspondent à une diminution du coût de traitement de 26 360 \$ à 60 727 \$ par patient, selon l'indication. Ces économies s'expliquent principalement par une réduction du recours à l'IPCI adjuvante, un traitement coûteux dont les frais par cycle varient de 4 457 \$ à 6 688 \$. Comme cette analyse porte uniquement sur les coûts, elle ne permet pas d'évaluer la valeur globale des économies réalisées avec la biopsie liquide par rapport aux autres solutions.

Des analyses de sensibilité univariées ont permis d'identifier les paramètres ayant le plus d'influence sur les résultats du modèle. Parmi les sept scénarios évalués, l'ampleur des économies varie principalement en fonction du taux de patients MRM+, du rythme d'implantation de la technologie et des variations de la population incidente. Les autres paramètres, comme les coûts liés au test, aux effets indésirables et à la main-d'œuvre, ont une incidence plus limitée sur les résultats. Les figures 5 à 8 résument les résultats obtenus par indication.

Pour les cohortes CPNPC, CETC et mélanome cutané, le taux de patients MRM+ constitue le facteur le plus déterminant de l'impact budgétaire. Un ratio élevé de MRM+ implique qu'une plus grande proportion de patients reçoit l'IPCI adjuvante, ce qui réduit les économies associées à l'introduction de la biopsie liquide. Pour le carcinome urothélial, c'est la taille de la population incidente qui exerce le facteur le plus important : un volume de patients plus élevé amplifie proportionnellement l'impact budgétaire net.

Une adoption complète et immédiate de l'analyse de l'ADNtc dès la première année génère des économies plus importantes qu'une adoption progressive. Cela s'explique par le fait qu'un plus grand nombre de patients MRM- évitent dès le départ un traitement d'IPCI coûteux et non nécessaire.

L'hypothèse d'adhésion parfaite au traitement entraîne quant à elle une augmentation des économies estimées. En effet, dans le scénario de base, l'adhérence est modélisée selon la SSP : un patient qui progresse avant la fin de son traitement n'en complète pas tous les cycles, ce qui limite les coûts d'immunothérapie dans les deux scénarios. Supposer une adhésion parfaite (c'est-à-dire que tous les patients complètent l'intégralité de leurs cycles) augmente les coûts d'immunothérapie du statu quo, et amplifie donc mécaniquement les économies générées par l'analyse de l'ADNtc, puisque les patients MRM- évitent un traitement complet plutôt que partiel.

Les autres paramètres testés (variation du coût unitaire de la biopsie liquide, coûts des effets indésirables et inclusion des coûts de main-d'œuvre additionnels) ont un effet plus limité sur le budget net.

En conclusion, selon les hypothèses retenues, l'introduction de la biopsie liquide est favorable sur le plan budgétaire pour l'ensemble des cohortes analysées, sous réserve de la confirmation des paramètres cliniques en pratique réelle. Une évaluation intégrant les bénéfices cliniques, voire une analyse coût-efficacité, sera toutefois nécessaire pour apprécier pleinement la valeur globale de cette stratégie.

Figure 5 – Incidence des paramètres clés sur les résultats de la cohorte 1 (CPNPC)

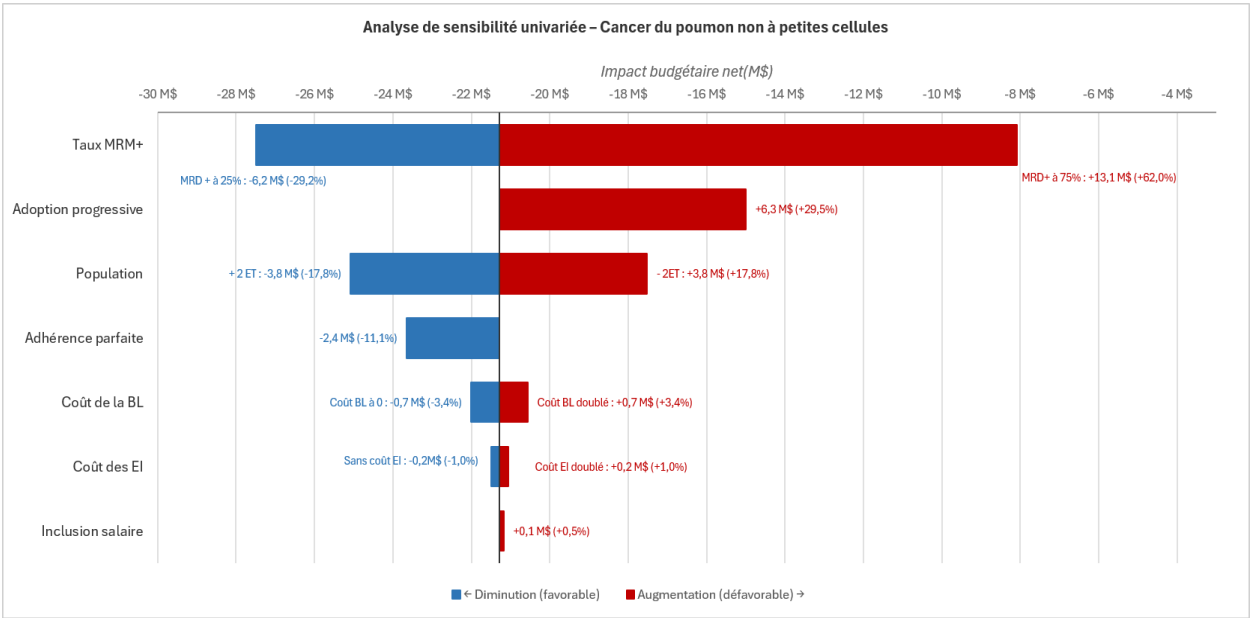


Figure 6 – Incidence des paramètres clés sur les résultats de la cohorte 2 (CETC)

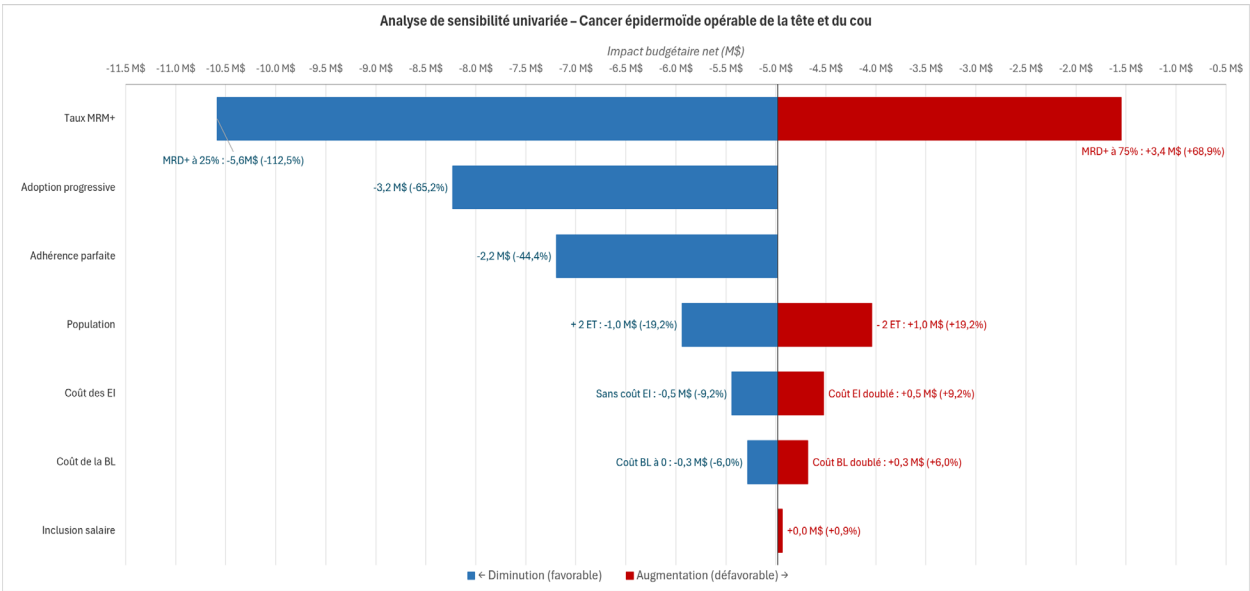


Figure 7 – Incidence des paramètres clés sur les résultats de la cohorte 3 (mélanome cutané)

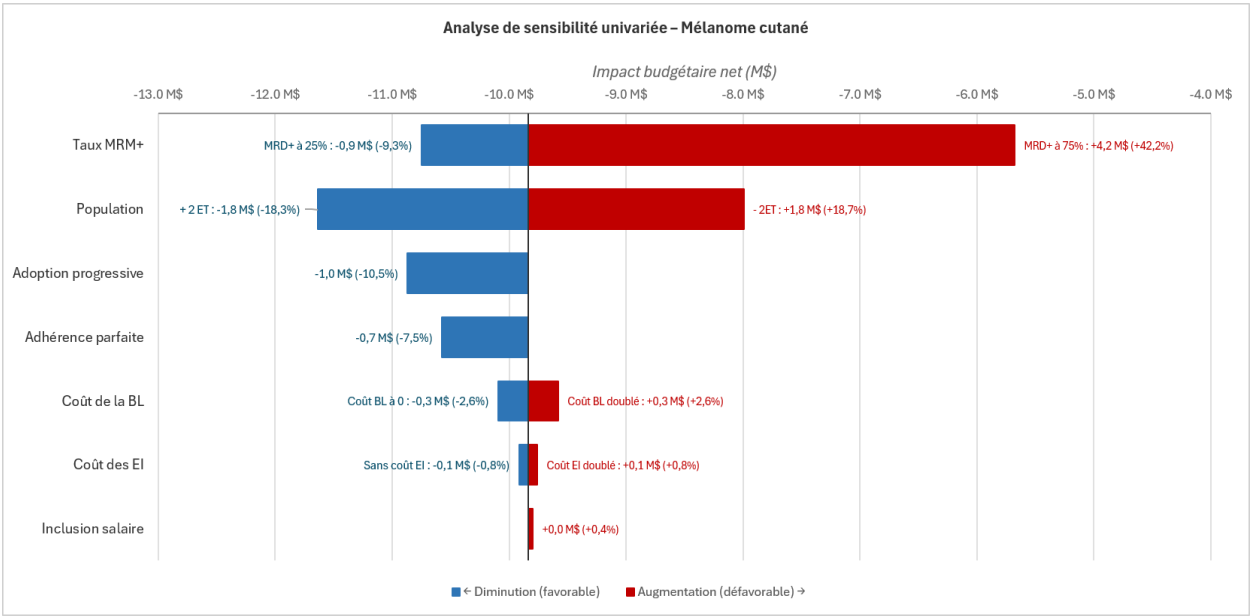
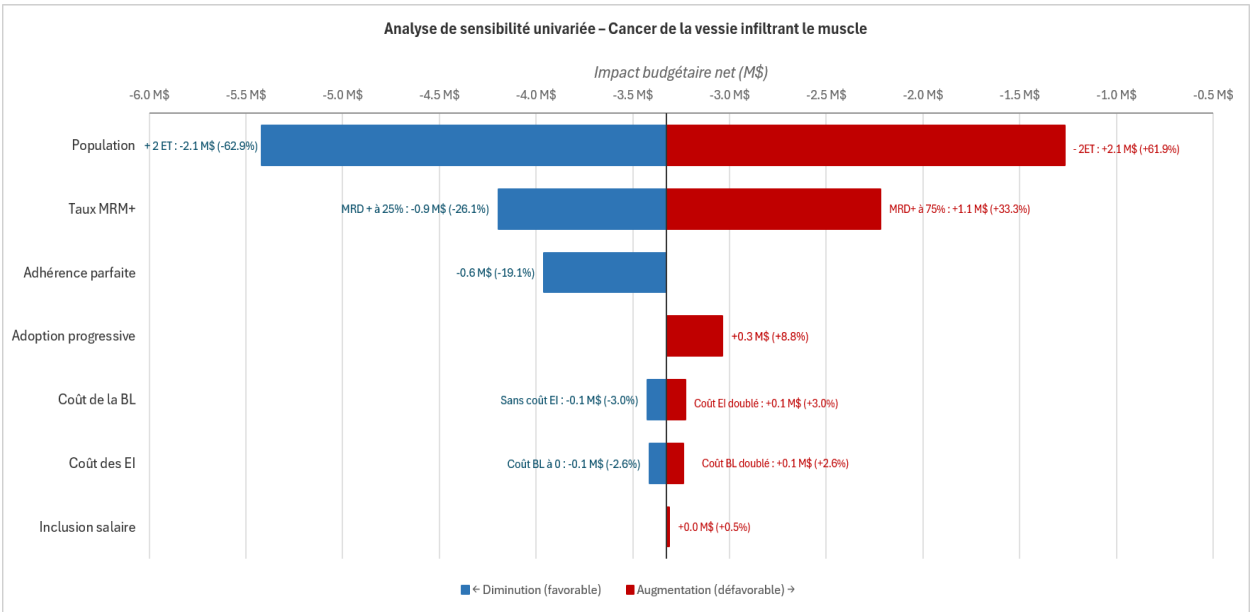


Figure 8 – Incidence des paramètres clés sur les résultats de la cohorte 4 (CVIM)



6 DISCUSSION

6.1 Efficacité clinique

Cancer du poumon

L'indication du cancer du poumon apporte la preuve scientifique la plus fournie grâce à l'inclusion de deux études de synthèse avec méta-analyse. C'est aussi l'indication pour laquelle la question de recherche a été la plus étudiée.

La preuve appréciée tend à montrer que l'usage de l'ADNtc pour détecter la MRM comme biomarqueur améliore la prise en charge des patients ayant subi un traitement curatif de cancers solides, soit le CNPC, le CPPC et l'adénocarcinome. Toutes les études mettent en avant la forte valeur pronostique de la MRM par ADNtc pour cette indication. Le statut MRM+ est systématiquement associé à une diminution significative de la SSR et de la SG (12, 26, 56, 58). Les rapports de risques présentent cependant des variations importantes, reflétant les différences de conception des études, bien que l'effet demeure en faveur de l'ADNtc. Les intervalles de confiance larges témoignent tout de même de la taille globalement restreinte des échantillons.

L'analyse de suivi montre que la détection d'ADNtc au moins une fois en post-traitement augmente significativement le risque de récurrence des patients (12, 26, 55-57), lorsqu'utilisé de façon pronostique après une récurrence (58). La comparaison des stratégies de suivi tend à favoriser la surveillance longitudinale; l'étude de synthèse avec méta-analyse suggère qu'elle offre une plus grande valeur prédictive de récurrence que l'approche par jalon (58). Cette observation ne fait toutefois pas consensus (26). L'effet pronostique semble plus marqué chez les patients dont le traitement curatif est l'opération radicale que chez ceux recevant une chimioradiothérapie (58), sans pour autant que cette observation soit confirmée par d'autres études.

Les données récoltées dans l'étude chinoise de Xia et coll. soulignent aussi l'intérêt hypothétique de la MRM dans l'orientation de la décision thérapeutique de seconde intention. Plusieurs études montrent qu'une conversion dans le statut de MRM pendant le traitement adjuvant est corrélée à une diminution ou à une augmentation du risque de récurrence (58).

Finalement, l'intérêt pour ce biomarqueur est renforcé par l'observation d'un délai médian d'avance de détection de 4,8 à 6,6 mois (0,7-27,0 mois) par rapport au suivi clinique standard (26, 56). Cela étant dit, les indicateurs sont étudiés dans des conditions cliniques variées, par le biais d'approches différentes dans le suivi et la stratégie de récolte, mais aussi dans l'analyse des résultats. Ces différences dans les caractéristiques des études ainsi que l'imprécision des intervalles de confiance pour cet indicateur reflètent une hétérogénéité qui tend à nuire à la qualité de cette preuve.

Compte tenu de cette hétérogénéité et du risque de biais des études considéré comme faible à modéré, nous ne pouvons pas affirmer avec assurance que l'emploi de la biopsie liquide pour l'analyse d'ADNtc et la détection de la MRM dans le suivi post-traitement des patients peut, en l'état de la preuve scientifique actuelle, remplacer les méthodes de suivi clinique de référence dans le contexte clinique étudié. Cependant, ces résultats sont encourageants et des recherches additionnelles permettraient de confirmer le potentiel émergent de cette technologie.

Cancer de la tête et du cou

Les résultats des quatre études observationnelles incluses mettent en évidence une association entre la présence d'ADNtc détectable en contexte post-traitement et une réduction de la SSR chez les patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou (60-62). Malgré des jalons repères distincts, les rapports de risque ont des ordres de grandeur comparables (62), mais des intervalles de confiance relativement larges, attestant de la petite taille des échantillons de patients inclus dans les études (60-62).

La SSR médiane est systématiquement plus courte pour les patients avec ADNtc positif, indicateur de la MRM, tandis qu'elle n'est pas atteinte pour les patients avec ADNtc négatif (60, 62). Des différences de probabilité de survie entre les cas positifs et les cas négatifs, respectivement de 50 % et 95 %, tendent à rendre compte du potentiel clinique de l'ADNtc comme biomarqueur de la MRM. Cependant, la puissance statistique limitée des études impose une considération nuancée des résultats présentés.

Deux études observent une association statistiquement significative entre le statut ADNtc positif dans les semaines suivant le traitement curatif et une diminution de la SG (61, 62), mais cette association perd de sa significativité statistique à plus long terme (62), tandis qu'une troisième étude n'est pas statistiquement significative pour cet indicateur (60).

Les données agrégées dans une étude suggèrent que le statut de l'ADNtc pourrait permettre de distinguer les patients à risque faible de ceux nécessitant une intensification de leur traitement (59). Le manque de preuves scientifiques au regard de cette observation ne permet toutefois pas d'en tirer une recommandation clinique, faute de données répliquées et comparables.

Finalement, l'intérêt pour ce biomarqueur est renforcé par l'observation d'un délai d'avance médian pour la détection de la récurrence de 3,55 à 9,9 mois par rapport aux méthodes de suivi clinique standards (59, 62).

Les études convergent vers un consensus concernant le potentiel clinique de l'ADNtc-MRM comme biomarqueur pronostique et d'aide à l'orientation du traitement en suivi oncologique post-thérapeutique. Cependant, tout comme pour le cancer du poumon discuté ci-dessus, la faible puissance statistique de certains résultats, la taille limitée des cohortes incluses ainsi que l'hétérogénéité dans les mesures d'indicateurs et le risque de biais dans les études ne permettent pas de conclure de façon affirmative sur l'efficacité clinique de la MRM détectée par l'ADNtc comme biomarqueur de suivi dans le contexte clinique du cancer épidermoïde de la tête et du cou.

Cancer de la vessie infiltrant le muscle CVIM

À l'instar des études sur les autres indications, les deux études évaluant la SSR montrent un bénéfice à intégrer la mesure de la MRM par ADNtc dans le suivi post-cystectomie radicale dans le contexte clinique du cancer de la vessie infiltrant le muscle (63, 64). Avec des rapports de risque de récurrence allant de 5,79 (IC à 95 % : 1,55-21,7; $p = 0,009$) (63) à 23,02 ($p < 0,001$) (64), toutes deux associent le statut de MRM détectable par ADNtc positif à une SSR plus courte. Cependant, l'étude de Ben-David et coll. rapporte de façon significative que les patients présentant une conversion du statut ADNtc de détectable vers indétectable ont une SSR inférieure à celle des patients dont l'ADNtc reste constamment indétectable (63), tandis que Sfakianos et coll. ne font pas d'observation statistiquement significative sur cette conversion (64).

Les résultats concernant les probabilités de récurrence des groupes ADNtc détectable et ADNtc indétectable des deux études convergent en faveur du rôle pronostique de l'ADNtc, avec des taux de récurrences systématiquement supérieurs dans les groupes avec ADNtc détectable à ceux dans les groupes ADNtc indétectable, respectivement de 64 % (64) et 35,5 % (63), contre 3 % (64) et 6,8 % (63).

A contrario, les études divergent concernant l'usage du statut de l'ADNtc pour orienter les décisions concernant les traitements adjuvants. L'une suggère que les patients dont l'ADNtc est indétectable dans la fenêtre de suivi postopératoire ne tireraient pas de bénéfice certain d'une thérapie adjuvante, et pourraient au contraire avoir une SSR inférieure, causée par un TA non nécessaire et contre-bénéfique (64). Cela suggérerait que le statut MRM pourrait servir à épargner au patient un TA jugé non utile. Cependant, la seconde étude émet une réserve quant à cette interprétation en soulignant que des profils en conversion d'un statut négatif vers positif pourraient être écartés trop tôt d'un traitement adjuvant qui leur serait pourtant bénéfique (63).

Les études présentées ont tendance à confirmer l'intérêt de la MRM comme biomarqueur pour améliorer la prise en charge du patient, notamment comme indicateur prédictif de la récurrence, mais aussi – avec plus de réserve – comme indicateur d'aide à l'orientation du traitement adjuvant.

Toutefois, le faible nombre d'études analysées pour cette indication ainsi que le niveau de la preuve évalué à l'aide de l'outil CASP (52) et la faiblesse statistique de certains résultats nuisent à la qualité de la preuve. En l'état actuel des connaissances scientifiques présentées dans cette revue, il n'est pas possible d'affirmer avec assurance que l'emploi de la biopsie liquide pour l'analyse d'ADNtc et la détection de la MRM dans le suivi post-traitement des patients peut remplacer les méthodes de suivi clinique de référence dans le contexte clinique étudié. Cependant, ces résultats encourageraient une utilisation de la biopsie liquide avec comme indicateur la MRM détectée par analyse de l'ADNtc comme support additionnel aux méthodes de suivi standards dans l'objectif de confirmer le potentiel émergent de cette technologie.

Mélanome

Les résultats disponibles concernant l'utilisation de l'ADNtc pour la détection de la MRM dans la surveillance de la récurrence du mélanome sont en faveur de son potentiel pronostique.

La survie est analysée par différents indicateurs, selon le contexte thérapeutique étudié. La SSR dans la cohorte B d'Eroglu et coll. suggère que la MRM pourrait constituer un biomarqueur pertinent pour anticiper la récurrence en contexte adjuvant (65). Lors d'un suivi longitudinal, Eroglu et coll. constatent dans cette même cohorte que les variations du statut de la MRM se reflètent dans le contrôle de la maladie : les patients dont l'ADNtc augmente au cours du traitement ont un risque de récurrence plus grand que ceux dont l'ADNtc diminue (65). Ces observations tendent à favoriser une approche longitudinale, permettant un suivi plus dynamique.

Genta et coll. relèvent aussi une association significative entre un statut ADNtc positif et une SSR plus courte en cas de récurrence à distance, mais ne trouvent pas d'association statistiquement significative entre l'ADNtc positif et la SSR globale (24). Dans sa cohorte A, l'étude rétrospective montre également une association forte et statistiquement significative entre un statut ADNtc positif et une survie sans métastase distante plus courte (65).

La SG n'est évaluée que par une étude (24), qui présente une association significative entre l'ADNtc-positif et une SG moins favorable. De surcroît, la cohorte C d'Eroglu et coll., dans l'analyse des probabilités de récurrence, renforce aussi le potentiel du biomarqueur, bien que l'échantillon de patients soit très petit.

Enfin, les deux études rapportent un délai d'avance médian pour la détection de la récurrence par rapport à l'imagerie de référence compris entre dans une médiane de 3,3 mois (65) et 4,21 mois (8 jours-13,3 mois) (24).

Bien que préliminaires et basées sur des cohortes de taille limitée, les données de ces deux études convergent vers le potentiel de l'ADNtc pour la détection de la MRM dans le contexte clinique du mélanome. Les résultats tendent à montrer son intérêt dans la surveillance de la récurrence, mais aussi dans l'évaluation de l'efficacité du TA et l'orientation de la stratégie thérapeutique. Cependant, tout comme les autres indications, la qualité de la preuve de ces études est faible. En plus des risques de biais global modérés, l'hétérogénéité dans les stades de maladies ou les différences méthodologiques relatives aux fenêtres de prélèvement et aux techniques analytiques nuisent à la solidité de la preuve présentée. Cette preuve apparaît trop faible pour porter un jugement quant à l'efficacité clinique de la biopsie liquide pour détecter la MRM à travers l'analyse de l'ADNtc obtenue par NGS.

6.2 Performance diagnostique

Cancer du poumon

La revue systématique de Lu et coll. publiée en 2025 relève des différences importantes dans les performances diagnostiques entre les stratégies de suivi longitudinal et par jalon. En effet, les approches basées sur le profil tumoral ont une spécificité supérieure aux stratégies indépendantes du profil tumoral, tandis que ces dernières offrent une meilleure sensibilité que celles basées sur le profil tumoral (53). La surveillance longitudinale présente une sensibilité supérieure (0,78 versus 0,44) ainsi qu'une meilleure performance globale (aire sous la courbe (ASC) de 0,91 versus 0,73), tout en maintenant une spécificité de 0,92 (53). Toutefois, les études observationnelles obtiennent des résultats moins homogènes (26, 55, 57).

Cette hétérogénéité s'explique notamment par les variations dans les calendriers de prélèvements, les stratégies de suivi employées, les technologies d'analyse utilisées ainsi que les populations incluses. Ces résultats suggèrent que les deux approches sont à considérer à l'aune des objectifs cliniques recherchés.

Les données relatives aux valeurs prédictives sont discutées dans la revue systématique (53) ainsi que dans trois études observationnelles (26, 55, 58).

Les VPP, qui dépendent du moment du prélèvement et qui varient davantage dans les études, allant de 60 % (55) à 100 % (58), témoignent de l'hétérogénéité du cadrage méthodologique des études. L'étude systématique semble obtenir une VPP maximale lorsque le suivi est longitudinal (53).

Les estimations de VPN sont élevées, comprises entre 79 % (53) et 90,3 % (58), montrant l'intérêt potentiel de l'ADNtc pour exclure une récurrence dans un contexte de suivi postopératoire.

Dans l'ensemble, ces observations reflètent les différentes stratégies employées dans les études et l'incidence de ces choix méthodologiques sur la performance des tests utilisés. L'hétérogénéité des résultats et des méthodes témoigne de la nécessité de réaliser des travaux avec des échantillons plus larges pour améliorer la puissance et la précision des résultats et ainsi fournir des données probantes qui renforceront la qualité de la preuve présentée par ces études. En l'état actuel, il est difficile de tirer des conclusions irréfutables de la performance diagnostique des tests proposés dans cette étude. Cependant, l'emploi de tests commercialisés comme RaDaR® (NeoGenomics, Inc.) ou Signatera™ (Natera Inc.) est utile pour standardiser les approches en proposant des plateformes analytiques validées et reproductibles, facilitant l'intégration clinique de l'ADNtc et l'harmonisation des pratiques.

Cancer de la tête et du cou

Comme pour l'indication du poumon, les mesures de sensibilité et de spécificité varient selon le moment de prélèvement et la stratégie de suivi employée. Les approches longitudinales semblent donner de meilleurs résultats en matière de sensibilité, avec des valeurs rapportées entre 78 % (60) et 100 % (59), par rapport aux sensibilités postopératoires par jalon repère, qui se situent entre 27 % (61) et 68 % (62). Ces différences illustrent une fois de plus l'importance d'adapter la méthodologie des études aux critères de recherche analysés.

La spécificité apparaît globalement très élevée dans les différentes études, évaluée à 100 % dans les trois études dans lesquelles elle est analysée (59, 60, 62). Ces résultats reflètent l'intérêt potentiel de l'ADNtc comme marqueur capable de confirmer l'absence de récurrence lorsqu'il est négatif, limitant dans une étude les faux positifs par rapport aux méthodes radiologiques standards (60).

La VPP des tests ADNtc est rapportée à 100 % dans les deux études qui l'évaluent (60, 62). Ces résultats tendent à démontrer la capacité des tests à identifier de manière fiable les patients réellement en récurrence.

La VPN des tests ADNtc varie grandement, allant de 50 % (62) à 91 % (60). Cet écart souligne la nécessité de considérer ces résultats avec précaution.

Les études rapportent des résultats qui semblent montrer des performances diagnostiques changeantes selon les caractéristiques et les protocoles employés, notamment en ce qui concerne la stratégie de détection et le moment du suivi choisis. Puisqu'ils comprennent seulement deux études observationnelles comportant des biais non négligeables et des petits échantillons de patients, ces résultats ne permettent pas de juger de la performance diagnostique des tests d'ADNtc employés dans ce contexte clinique.

Mélanome

Les deux études analysant les caractéristiques diagnostiques des tests MRM basés sur l'ADNtc mettent en évidence des performances diagnostiques contrastées selon la cohorte étudiée et la durée du suivi.

La sensibilité varie fortement d'une étude et à l'autre : celle de la cohorte A d'Eroglu et coll. est de 83 % (65) et va de 25 % à 6 mois en postopératoire à 20,7 % à 24 mois (24). Elle varie aussi fortement d'un suivi à l'autre, avec une tendance à diminuer avec le temps (24).

Néanmoins, la spécificité se maintient à un niveau élevé dans les deux études et a tendance à augmenter avec le temps, passant de 92,9 % à 6 mois (24) à 97,1 % à 24 mois, et de 96 % dans la seconde étude (24). Comme dans l'indication du cancer de la tête et du cou, ces résultats reflètent l'intérêt potentiel de l'ADNtc comme marqueur capable de confirmer l'absence de récurrence lorsqu'il est négatif.

Seule une étude communique des VPP (de 33,3 % à 6 mois à 76,9 % à 24 mois) et des VPN (de 89,8 % à 6 mois à 72,1 % à 24 mois), ce qui ne permet pas de les comparer ni de les analyser dans leur contexte clinique de façon pertinente (24).

Dans l'ensemble, il n'est pas possible d'affirmer avec assurance que les tests d'ADNtc réalisés dans ce contexte clinique ont une performance diagnostique fiable en raison du manque de données et de la faible qualité de la preuve présentée pour le mélanome.

6.3 Impact budgétaire

Encore peu d'analyses économiques ont apprécié l'impact de l'emploi de la biopsie liquide comme outil pronostique, de façon générale (67). Selon notre connaissance, l'analyse d'impact budgétaire réalisée dans le cadre de ce projet est la première à évaluer l'impact budgétaire de l'introduction de la biopsie liquide comme outil de détection de la MRM pour les indications retenues, dans un contexte québécois.

Cette analyse d'impact budgétaire fait état d'une réduction des coûts de traitement par patient pour les quatre indications, dont le CPNPC. Trois autres études canadiennes récentes portant sur la valeur économique ou l'impact budgétaire associé à l'emploi de la biopsie liquide pour le diagnostic de patients atteints du CPNPC font état d'une réduction des coûts marginaux des soins. Toutefois, elles ne ciblent pas les patients ayant subi un traitement à visée curative (68-70). Aucune étude économique portant sur l'emploi de la biopsie liquide comme outil de détection de la MRM pour les indications précitées n'a été identifiée dans le cadre de la présente évaluation.

7 CONCLUSION

La revue rapide de la littérature réalisée dans le cadre de ce projet fait état du potentiel de la biopsie liquide basée sur l'ADN tumoral circulant (ADNtc) comme outil de surveillance de la maladie résiduelle minimale (MRM) pour les cancers du poumon, de la tête et du cou, les cancers de la vessie infiltrant le muscle et le mélanome. Dans toutes ces études, la présence d'ADNtc détectable, indiquant celle de MRM, est systématiquement associée à une survie sans récurrence (SSR) et une survie globale (SG) plus courtes, ainsi qu'à un risque de récurrence accru. Toutes les études ont observé un gain de temps sur la détection clinique standard, excepté concernant le CVIM, pour lequel cet indicateur n'a pas été étudié.

Les résultats des indicateurs sont généralement favorables à l'utilisation de cette méthode. Ils mettent en avant le potentiel clinique de la MRM par ADNtc comme biomarqueur de surveillance, mais aussi comme outil complémentaire de stratification du risque de récurrence, et comme outil capable d'anticiper la récurrence et de guider la décision thérapeutique adjuvante.

Cependant, cette revue rapide démontre que l'hétérogénéité des résultats ne permet pas d'affirmer que la biopsie liquide utilisant l'ADNtc pour évaluer la MRM de patient en surveillance de récurrence pour les indications étudiées est supérieure aux normes de références actuelles en matière de suivi oncologique après le traitement curatif. En effet, les travaux présentés ici comportent des lacunes méthodologiques importantes, notamment des biais de sélection, des suivis courts et manquant de transparence, et des méthodes de mesure non standardisées, ce qui nuit à la qualité de la preuve. En outre, l'hétérogénéité des protocoles de même que la

variabilité des stratégies de suivi (longitudinal versus par jalons repères) et des approches (indépendant ou dépendant du profil tumoral) réduisent la solidité des conclusions et limitent la généralisation des résultats.

Parallèlement, l'analyse d'impact budgétaire réalisée dans le contexte du CHUM suggère que l'introduction de la biopsie liquide pourrait être favorable sur le plan budgétaire, notamment en raison d'une réduction du recours à des traitements adjuvants coûteux. Toutefois, une évaluation économique complète serait nécessaire afin d'apprécier pleinement la valeur de cette stratégie. Ces résultats renforcent l'intérêt d'une évaluation intégrée des bénéfices cliniques et organisationnels.

En somme, si les données disponibles ne justifient pas, à ce stade, une implantation clinique généralisée, elles soutiennent la pertinence de projets pilotes et d'études prospectives de haute qualité, permettant de préciser la valeur clinique, diagnostique et économique de la biopsie liquide et sa place optimale dans le parcours de soins oncologiques au CHUM.

8 LACUNES À COMBLER DANS L'ÉTAT DES CONNAISSANCES

- L'hétérogénéité des approches et des méthodes de suivi nuit à la généralisabilité des résultats et à la qualité de la preuve fournie. En outre, l'absence de standardisation quant aux indicateurs de résultats employés rend difficile la comparaison des résultats entre les différentes études. De nouvelles études de meilleure qualité pourraient donc examiner les performances diagnostiques et cliniques des différentes stratégies de suivi et des approches concernant la tumeur afin d'orienter la pratique vers une standardisation des méthodes employées. Les points clés à standardiser sont le choix de l'approche (dépendante ou indépendante de la tumeur), la stratégie de suivi (longitudinal ou par jalons repères) et la méthode de détection (seuil MRM et nombre de gènes ciblés, par exemple).
- Aucune étude à répartition aléatoire n'a été relevée dans le cadre de la présente recherche. De nouveaux essais cliniques à répartition aléatoire de très bonne qualité contribueraient à confirmer les données concernant l'efficacité clinique et la performance diagnostique de l'analyse de l'ADNtc pour la détection de la MRM par biopsie liquide dans le contexte clinique particulier du suivi post-thérapeutique des patients en surveillance de récurrence d'une ou plusieurs des quatre indications décrites.
- La quantité de preuves disponibles concernant l'usage de la MRM par l'analyse d'ADNtc dans le contexte clinique de surveillance de la récurrence post-traitement est faible, notamment pour les indications du mélanome et des cancers de la vessie. De nouvelles études de très bonne qualité méthodologique contribueraient à valider et à compléter l'état des connaissances se dégageant des études présentées pour ces indications (24, 63-65) ainsi que pour les cancers du poumon et de la tête et du cou.
- Des études cliniques de très bonne qualité méthodologique liées aux indications précitées contribueraient à soutenir la réalisation d'études économiques de qualité comparable, puis à guider la prise de décision quant à l'opportunité de les implanter de façon durable.

9 RECOMMANDATIONS

- En dépit de ses lacunes importantes, la preuve documentaire consultée concernant l'indication du cancer du poumon établit que la biopsie liquide utilisant l'ADNtc pour évaluer la MRM de patients en surveillance de récurrence peut contribuer à améliorer la détection de la récurrence ainsi qu'à orienter la stratégie thérapeutique des patients. La qualité et la quantité de la preuve n'étant pas suffisantes, il n'est pas possible de recommander l'emploi en pratique clinique de la technologie pour cette indication.
 - Toutefois, dans un contexte où la biopsie liquide serait implantée au CHUM pour des indications de diagnostic, dont la preuve scientifique est plus solide, il apparaît opportun de l'implanter à titre de projet pilote dans le cadre du suivi pour les cancers du poumon, dans un contexte de recherche visant à apprécier l'efficacité clinique et la performance diagnostique, en complément au suivi standard actuel pour ces pathologies.
- La qualité et la quantité de la preuve étant insuffisantes pour les autres indications, il est opportun de recommander la mise en place d'essais cliniques à répartition aléatoire ainsi que d'études observationnelles de très bonne qualité méthodologique au sein du CHUM pour valider les données concernant l'efficacité clinique et la performance diagnostique de l'analyse de l'ADNtc pour la détection de la MRM par biopsie liquide, dans le contexte clinique particulier du suivi post-thérapeutique des patients en surveillance de récurrence d'une ou plusieurs des quatre indications décrites.
- Une analyse coût-efficacité permettrait de compléter l'analyse d'impact budgétaire effectuée dans le cadre de ce projet, à condition de garantir la qualité de la preuve des études cliniques sur lesquelles elle pourrait s'appuyer.

10 RÉFÉRENCES

1. Remon J, Garcia-Campelo R, de Alava E, Vera R, Rodriguez-Peralto JL, Rodriguez-Lescure A, et al. Liquid biopsy in oncology: a consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(6):823-34.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1): 7-30.
3. Cronin KA, Lake AJ, Scott S, Sherman RL, Noone AM, Howlader N, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 2018;124(13):2785-800.
4. Adeniji AA, Dulal S, Martin MG. Personalized Medicine in Oncology in the Developing World: Barriers and Concepts to Improve Status Quo. *World J Oncol*. 2021;12(2-3):50-60.
5. Organisation des Nations Unies (ONU). Global status report on cancer 2026: the future we choose together. Genève; 2026.
6. Brenner DR, Gillis J, Demers AA, Ellison LF, Ng C, Zhang SX, et al. Projection du fardeau du cancer au Canada en 2026. *Canadian Medical Association Journal*. 2026;198(14):E561-E70.
7. Société Canadienne de Cancer. Statistiques de survie pour le cancer du poumon non à petites cellules 2023 [Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/lung/prognosis-and-survival/non-small-cell-lung-cancer-survival-statistics>].
8. Wu M, Shen H, Wang Z, Kanu N, Chen K. Research Progress on Postoperative Minimal/Molecular Residual Disease Detection in Lung Cancer. *Chronic Dis Transl Med*. 2022;8(2):83-90.
9. cancer RQd. Statistiques du registre québécois du cancer 2025 [updated 06/2025. Available from: <https://www.quebec.ca/sante/systeme-et-services-de-sante/organisation-des-services/donnees-systeme-sante-quebecois-services/donnees-cancer>].
10. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446-54.

11. Ulrich B, Pradines A, Mazieres J, Guibert N. Detection of Tumor Recurrence via Circulating Tumor DNA Profiling in Patients with Localized Lung Cancer: Clinical Considerations and Challenges. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15).
12. Che S, Yu D. Predictive role of circulating tumor DNA based molecular residual disease for long-term outcomes in non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2025;23(1):235.
13. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6): 394-424.
14. Société Canadienne de Cancer. Head and neck cancer statistics 2025 [updated 11/2025. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/oropharyngeal/statistics>.
15. Chikuie N, Urabe Y, Ueda T, Hamamoto T, Taruya T, Kono T, et al. Utility of plasma circulating tumor DNA and tumor DNA profiles in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2022;12(1):9316.
16. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2025;393(1):37-50.
17. Société Canadienne de Cancer. Bladder cancer statistics 2025 [updated 11/2025. Available from: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/bladder/statistics>.
18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
19. Crupi E, de Padua TC, Marandino L, Raggi D, Dyrskjot L, Spiess PE, et al. Circulating tumor DNA as a Predictive and Prognostic Biomarker in the Perioperative Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Oncol*. 2024;7(1):44-52.
20. Tian J, Sun J, Fu G, Xu Z, Chen X, Shi Y, et al. Population-based outcome of muscle-invasive bladder cancer following radical cystectomy: who can benefit from adjuvant chemotherapy? *Transl Androl Urol*. 2021;10(1):356-73.
21. Hinsenveld FJ, Noordman BJ, Boormans JL, Voortman J, van Leenders G, van der Pas SL, et al. Prediction of pathological response following neoadjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer: the PRE-PREVENCYC trial. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1161.
22. Société Canadienne de Cancer. Statistiques de survie pour le mélanome 2023 [Available from: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/melanoma-skin/prognosis-and-survival/survival-statistics>.
23. Mohr P, Kiecker F, Soriano V, Dereure O, Mujika K, Saiag P, et al. Adjuvant therapy versus watch-and-wait post surgery for stage III melanoma: a multicountry retrospective chart review. *Melanoma Manag*. 2019;6(4):MMT33.
24. Genta S, Araujo DV, Hueniken K, Pipinikas C, Ventura R, Rojas P, et al. Bespoke ctDNA for longitudinal detection of molecular residual disease in high-risk melanoma patients. *ESMO open*. 2024;9(11):103978.
25. Garbe C, Keim U, Suci S, Amaral T, Eigentler TK, Gesierich A, et al. Prognosis of Patients with Stage III Melanoma According to American Joint Committee on Cancer Version 8: A Reassessment on the Basis of 3 Independent Stage III Melanoma Cohorts. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2543-51.
26. Fu R, Huang J, Tian X, Liang C, Xiong Y, Zhang JT, et al. Postoperative circulating tumor DNA can refine risk stratification in resectable lung cancer: results from a multicenter study. *Mol Oncol*. 2023;17(5):825-38.

27. Lebow ES, Shaverdian N, Eichholz JE, Kratochvil LB, McCune M, Murciano-Goroff YR, et al. ctDNA-based detection of molecular residual disease in stage I-III non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy. *Front Oncol.* 2023;13:1253629.
28. Pantel K, Alix-Panabieres C. Circulating tumour cells in cancer patients: challenges and perspectives. *Trends Mol Med.* 2010;16(9):398-406.
29. Santini D, Botticelli A, Galvano A, Iuliani M, Incorvaia L, Gristina V, et al. Network approach in liquidomics landscape. *J Exp Clin Cancer Res.* 2023;42(1): 193.
30. Diehl F, Schmidt K, Choti MA, Romans K, Goodman S, Li M, et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med.* 2008;14(9):985-90.
31. Dong D, Zhang S, Jiang B, Wei W, Wang C, Yang Q, et al. Correlation analysis of MRD positivity in patients with completely resected stage I-III non-small cell lung cancer: a cohort study. *Front Oncol.* 2023;13:1222716.
32. Kuligina ES, Yanus GA, Imyanitov EN. Improvement of the sensitivity of circulating tumor DNA-based liquid biopsy: current approaches and future perspectives. *Explor Target Antitumor Ther.* 2025;6: 1002333.
33. Guibert N, Pradines A, Favre G, Mazieres J. Current and future applications of liquid biopsy in nonsmall cell lung cancer from early to advanced stages. *Eur Respir Rev.* 2020;29(155).
34. INESSS INdEeSeeSS. Panel multigène diagnostique, pronostique ou prédictif pour le carcinome pulmonaire non à petites cellules (SPNPC) par biopsie liquide (SNG). 2024.
35. Oellerich M, Schutz E, Beck J, Kanzow P, Plowman PN, Weiss GJ, et al. Using circulating cell-free DNA to monitor personalized cancer therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(3): 205-18.
36. Zieren RC, Zondervan PJ, Pienta KJ, Bex A, de Reijke TM, Bins AD. Diagnostic liquid biopsy biomarkers in renal cell cancer. *Nat Rev Urol.* 2024;21(3):133-57.
37. Liao N, Guo Q, Chen J, Tan F, Huang Y, Yi J, et al. Evaluating metastatic risk in breast cancer through CTCs and L1CAM expression. *Front Oncol.* 2025;15:1686166.
38. Thenuwara G, Javed B, Singh B, Tian F. Biosensor-Enhanced Organ-on-a-Chip Models for Investigating Glioblastoma Tumor Microenvironment Dynamics. *Sensors (Basel).* 2024;24(9).
39. Li L, Chen M, Xiao S, Jia L, Wu Y, Wang T. An ultra-sensitive amplicon-based NGS assay for MRD detection. *Journal of Clinical Oncology.* 2023;41(16_suppl): e13634-e.
40. Desai A, Vazquez TA, Arce KM, Corassa M, Mack PC, Gray JE, et al. ctDNA for the Evaluation and Management of EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(5).
41. Semenkovich NP, Szymanski JJ, Earland N, Chauhan PS, Pellini B, Chaudhuri AA. Genomic approaches to cancer and minimal residual disease detection using circulating tumor DNA. *J Immunother Cancer.* 2023;11(6).
42. Xia L, Mei J, Kang R, Deng S, Chen Y, Yang Y, et al. Perioperative ctDNA-Based Molecular Residual Disease Detection for Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study (LUNGCA-1). *Clin Cancer Res.* 2022;28(15) : 3308-17.
43. Zhu L, Xu R, Yang L, Shi W, Zhang Y, Liu J, et al. Minimal residual disease (MRD) detection in solid tumors using circulating tumor DNA: a systematic review. *Front Genet.* 2023;14:1172108.
44. Shi J, Zhang Y, Fan Y, Liu Y, Yang M. Recent advances in droplet-based microfluidics in liquid biopsy for cancer diagnosis. *Droplet.* 2024;3(1).
45. Yohe S, Thyagarajan B. Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(11):1544-57.

46. Ma L, Li H, Wang D, Hu Y, Yu M, Zhang Q, et al. Dynamic cfDNA Analysis by NGS in EGFR T790M-Positive Advanced NSCLC Patients Failed to the First-Generation EGFR-TKIs. *Front Oncol.* 2021;11:643199.
47. Santonja A, Cooper WN, Eldridge MD, Edwards PAW, Morris JA, Edwards AR, et al. Comparison of tumor-informed and tumor-naïve sequencing assays for ctDNA detection in breast cancer. *EMBO Mol Med.* 2023;15(6):e16505.
48. Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, Hartwig AV, Jaimovich A, He Y, et al. Minimal Residual Disease Detection using a Plasma-only Circulating Tumor DNA Assay in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27(20): 5586-94.
49. Martinez-Castedo B, Camblor DG, Martin-Arana J, Carbonell-Asins JA, Garcia-Mico B, Gambardella V, et al. Minimal residual disease in colorectal cancer. Tumor-informed versus tumor-agnostic approaches: unraveling the optimal strategy. *Ann Oncol.* 2025;36(3):263-76.
50. Bramer WM, Giustini D, de Jonge GB, Holland L, Bekhuis T. De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(3):240-3.
51. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
52. Programme CCAS. 2024 [Available from: <https://casp-uk.net/casp-checklists/CASP-checklist-cohort-study-2024.pdf>].
53. Lu D, Lin N, Li S, Jing Q, Yin JC, Shi L, et al. Predictive Effectiveness of Circulating Tumor DNA in Recurrent Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: An Updated Meta-Analysis. *JCO Precis Oncol.* 2025;9:e2500489.
54. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36.
55. Rosenlund L, Guldbrandsen K, Ahlborn LB, Bloch M, Skougaard K, Albrecht-Beste E, et al. ctDNA can detect minimal residual disease in curative treated non-small cell lung cancer patients using a tumor agnostic approach. *Lung Cancer.* 2025;203:108528.
56. Jun S, Shukla NA, Durm G, Hui AB, Cao S, Ganti AK, et al. Analysis of Circulating Tumor DNA Predicts Outcomes of Short-Course Consolidation Immunotherapy in Unresectable Stage III NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2024;19(10):1427-37.
57. Nielsen LR, Stensgaard S, Meldgaard P, Sorensen BS. ctDNA-based minimal residual disease detection in lung cancer patients treated with curative intended chemoradiotherapy using a clinically transferable approach. *Cancer Treat Res Commun.* 2024;39:100802.
58. Xia L, Pu Q, Kang R, Mei J, Li L, Yang Y, et al. Dynamic ctDNA informs whole-course postoperative precise management of NSCLC (LUNGCA study). *J Natl Cancer Inst.* 2025;117(7):1474-84.
59. Flach S, Howarth K, Hackinger S, Pipinikas C, Ellis P, McLay K, et al. Liquid BiOpsy for MiNimal RESidual DiSease Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LIONESS)-a personalised circulating tumour DNA analysis in head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2022;126(8):1186-95.
60. Lele SJ, Adilbay D, Lewis E, Pang J, Asarkar AA, Nathan CO. ctDNA as an Adjunct to Posttreatment PET for Head and Neck Cancer Recurrence Risk Assessment. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;171(2):439-44.
61. Honore N, Laliotis G, Aushev V, Velichko S, Palsuledesai C, Dahou H, et al. Tumor-informed ctDNA assay to predict recurrence in locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *ESMO open.* 2025;10(5):104534.

62. Marret G, Lamy C, Vacher S, Cabel L, Sene M, Ahmanache L, et al. Deciphering molecular relapse and intra-tumor heterogeneity in non-metastatic resectable head and neck squamous cell carcinoma using circulating tumor DNA. *Oral Oncol.* 2025;160:107111.
63. Ben-David R, Lidagoster S, Geduldig J, Kolanukuduru KP, Elkun Y, Tillu N, et al. Undetectable pre-radical cystectomy circulating tumour DNA status predicts improved oncological outcomes. *BJU Int.* 2025;135(3):473-80.
64. Sfakianos JP, Basu A, Laliotis G, Cumarasamy S, Rich JM, Kommalapati A, et al. Association of Tumor-informed Circulating Tumor DNA Detectability Before and After Radical Cystectomy with Disease-free Survival in Patients with Bladder Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2025;8(2):306-14.
65. Eroglu Z, Krinshpun S, Kalashnikova E, Sudhaman S, Ozturk Topcu T, Nichols M, et al. Circulating tumor DNA-based molecular residual disease detection for treatment monitoring in advanced melanoma patients. *Cancer.* 2023;129(11):1723-34.
66. Nielsen LR, Stensgaard S, Meldgaard P, Sorensen BS. ctDNA-based minimal residual disease detection in lung cancer patients treated with curative intended chemoradiotherapy using a clinically transferable approach. *Cancer Treat Res Commun.* 2024;39:100802.
67. Fagery M, Khorshidi HA, Wong SQ, Vu M, IJzerman M. Health economic evidence and modeling challenges for liquid biopsy assays in cancer management: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics.* 2023;41(10):1229-48.
68. Ezeife DA, Spackman E, Juergens RA, Laskin JJ, Agulnik JS, Hao D, et al. The economic value of liquid biopsy for genomic profiling in advanced non-small cell lung cancer. *Therapeutic advances in medical oncology.* 2022;14:17588359221112696.
69. Patel YP, Huserreau D, Leighl NB, Melosky B, Nam J. Health and Budget Impact of Liquid-Biopsy-Based Comprehensive Genomic Profile (CGP) Testing in Tissue-Limited Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC) Patients. *Curr Oncol.* 2021;28(6):5278-94.
70. Johnston KM, Sheffield BS, Yip S, Lakzadeh P, Qian C, Nam J. Comprehensive Genomic Profiling for Non-Small-Cell Lung Cancer: Health and Budget Impact. *Current Oncology.* 2020;27(6):569-77.
71. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(21):1973-85.
72. Honore N, van Marcke C, Galot R, Helaers R, Ambroise J, van Maanen A, 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.* 2023;34(12):1175-86.
73. Marchisio S, Ricci AA, Roccuzzo G, Bongiovanni E, Ortolan E, Bertero L, et al. Monitoring circulating tumor DNA liquid biopsy in stage III BRAF-mutant melanoma patients undergoing adjuvant treatment. *J Transl Med.* 2024;22(1):1074.
74. Szabados B, Kockx M, Assaf ZJ, van Dam P-J, Rodriguez-Vida A, Duran I, et al. Final Results of Neoadjuvant Atezolizumab in Cisplatin-ineligible Patients with Muscle-invasive Urothelial Cancer of the Bladder. *Eur Urol.* 2022;82(2):212-22.
75. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee S-H, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2023;389(6):491-503.
76. Provencio M, Serna-Blasco R, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal Rubio J, et al. Overall Survival and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy in Operable Stage IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (NADIM phase II trial). *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2022;40(25):2924-33.
77. Xia L, Mei J, Kang R, Deng S, Chen Y, Yang Y, et al. Perioperative ctDNA-Based Molecular Residual Disease Detection for Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study (LUNGCA-1). *Clin Cancer Res.* 2022;28(15): 3308-17.

78. Sim ES, Rhoades J, Xiong K, Walsh L, Crnjac A, Blewett T, et al. Early Postoperative Minimal Residual Disease Detection with MAESTRO Is Associated with Recurrence and Worse Survival in Patients with Head and Neck Cancer. *Clin Cancer Res.* 2025;31(16): 3494-502.
79. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP, Yost KJ, Hyngstrom JR, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388(9):813-23.
80. Chan WY, Lee JH, Stewart A, Diefenbach RJ, Gonzalez M, Menzies AM, et al. Circulating tumour DNA dynamics predict recurrence in stage III melanoma patients receiving neoadjuvant immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2024;43(1): 238.
81. Powles T, Kann AG, Castellano D, Gross-Goupil M, Nishiyama H, Bracarda S, et al. ctDNA-Guided Adjuvant Atezolizumab in Muscle-Invasive Bladder Cancer. *N Engl J Med.* 2025;393(24):2395-408.
82. Christensen E, Birkenkamp-Demtröder K, Sethi H, Shchegrova S, Salari R, Nordentoft I, et al. Early Detection of Metastatic Relapse and Monitoring of Therapeutic Efficacy by Ultra-Deep Sequencing of Plasma Cell-Free DNA in Patients with Urothelial Bladder Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2019;37(18):1547-57.

ANNEXES

ANNEXE 1 – STRATÉGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE

Medline [OVID]

Ovid MEDLINE(R) ALL < 1946 to November 26, 2025 >

<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=N&PAGE=main&SHAREDSEARCHID=6C4QFiPdrfLoESWe5kzggkCkllwFWul57B4dwOOgs4Bh0jIDBT2NfuQgaaOe6MzCE8>

1	Liquid Biopsy/	3886
2	((liquid or blood or plasma) adj2 biops*).tw,kf,kw,ot.	15149
3	Circulating Tumor DNA/ or Cell-Free Nucleic Acids/	8299
4	((circulating or cell free or cellfree) adj2 nucleic acid\$1).tw,ot,kf,kw.	1001
5	((circulating or cell free or cellfree) adj2 (dna or deoxyribonucleic acid)).tw,kf,kw,ot.	18378
6	(ctdna* or cfdna or cddna or cirdna).tw,kf,ot.	11470
7	or/1-6	31434
8	Neoplasm, Residual/ or Neoplasm Recurrence, Local/	167802
9	((residual or remaining or recurren*) adj2 (cancer* or neoplas* or tumor?r* or carcinom* or malignan* or sarcom* or adenocarcinom* or lymphom* or leuk?emi* or myelom*)).ti,kf,kw. or ((residual or remaining or recurren*) adj2 (cancer* or neoplas* or tumor?r* or carcinom* or malignan* or sarcom* or adenocarcinom* or lymphom* or leuk?emi* or myelom*)).ab. /freq=2	43190
10	minimal residual disease*.tw,ot,kw,kf.	10509
11	or/8-10	192785
12	7 and 11	2008
13	limit 12 to yr="2015 -Current"	1948

Embase [OVID]

Embase <1974 to 2025 November 25>

<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=N&PAGE=main&SHAREDSEARCHID=2QebmqXjryxNEDd8ypO99P84MOMqfVjCNuRKR3cwBqMTtKnkjtFFuEgdVU1uw3j3>

1	liquid biopsy/	18363
2	((liquid or blood or plasma) adj2 biops*).tw,ot,kf,kw.	25376
3	*cell free nucleic acid/	1123
4	((circulating or cell free or cellfree) adj2 nucleic acid\$1).tw,ot,kf,kw.	1779
5	circulating tumor DNA/ or *circulating free DNA/	20157
6	((circulating or cell free or cellfree) adj2 (dna or deoxyribonucleic acid)).tw,ot,kf,kw.	35298
7	(ctdna* or cfdna or cddna or cirdna).tw,ot,kf.	26247
8	or/1-7	61543
9	*tumor recurrence/ or *cancer recurrence/	73614
10	minimal residual disease/	52972

11	((residual or remaining or recurren*) adj2 (cancer* or neoplas* or tumo?r* or carcinom* or malignan* or sarcom* or adenocarcinom* or lymphom* or leuk?emi* or myelom*)).ti,kf,kw. or ((residual or remaining or recurren*) adj2 (cancer* or neoplas* or tumo?r* or carcinom* or malignan* or sarcom* or adenocarcinom* or lymphom* or leuk?emi* or myelom*)).ab. /freq=2	72133
12	minimal residual disease*.tw,ot,kf.	23561
13	or/9-12	174670
14	8 and 13	4850
15	limit 14 to yr="2015 -Current"	4722
16	PMDs des articles trouvés dans MEDLINE	1655
17	15 not 16	3696

EBM Reviews [OVID]

EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to November 26, 2025>

EBM Reviews - ACP Journal Club <1991 to November 2025>

EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects <1st Quarter 2016>

EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers <November 2025>

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <October 2025>

EBM Reviews - Cochrane Methodology Register <3rd Quarter 2012>

EBM Reviews - Health Technology Assessment <4th Quarter 2016>

EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database <1st Quarter 2016>

<https://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&NEWS=N&PAGE=main&SHAREDSEARCHID=5nZJJdkHAFn7NTeu idTChUWBRA519J8wmX3ghg8kn8B83Mr9pS44MG8souOrTAXvg>

1	((liquid or blood or plasma) adj2 biops*).af.	1396
2	((circulating or cell free or cellfree) adj2 (dna or deoxyribonucleic acid)).af.	1621
3	(ctdna* or cfdna or cddna or cirdna).af.	1649
4	or/1-3	3469
5	((residual or remaining or recurren*) adj2 (cancer* or neoplas* or tumo?r* or carcinom* or malignan* or sarcom* or adenocarcinom* or lymphom* or leuk?emi* or myelom*)).ti,kf,kw. or ((residual or remaining or recurren*) adj2 (cancer* or neoplas* or tumo?r* or carcinom* or malignan* or sarcom* or adenocarcinom* or lymphom* or leuk?emi* or myelom*)).ab. /freq=2	15858
6	minimal residual disease*.af.	3672
7	5 or 6	18612
8	4 and 7	401
9	limit 8 to yr="2015 -Current"	397

Scopus [Elsevier]

((INDEXTERMS ({Liquid Biopsy}) OR INDEXTERMS ({Circulating Tumor DNA}) OR TITLE-ABS-KEY (ctdna OR cirdna OR cfdna OR cddna) OR TITLE-ABS-KEY ("liquid biops*") OR TITLE-ABS-KEY (circulating W/2 (dna OR {deoxyribonucleic acid} OR {nucleic acids}))) OR INDEXTERMS ({cell-free nucleic acids}) OR INDEXTERMS ({Circulating free dna}))

AND

(TITLE-ABS-KEY (residual OR remaining OR recurren*) W/2 (cancer* OR neoplas* OR tumo?r* OR carcinom* OR malignan* OR sarcom* OR adenocarcinom* OR lymphom* OR leuk?emi* OR myelom*) OR INDEXTERMS ({neoplasm residual}) OR INDEXTERMS ({local neoplasm recurrence}) OR TITLE-ABS-KEY ("minimal residual disease*") OR INDEXTERMS ({minimal residual disease}) OR INDEXTERMS ({cancer recurrence}) OR INDEXTERMS ({tumor recurrence}))

AND PUBYEAR > 2014 AND PUBYEAR < 2027

Résultats : 4154

Clinicaltrials.gov

Sources	Adresse web	Mots-Clés	Résultats
Clinicaltrials.gov	https://clinicaltrials.gov/	Liquid Biopsy AND Minimal Residual Disease	38

Ressources consultées en lien avec l'ETMIS

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé
Agency for clinical innovation
Agency for Healthcare Research and Quality
American Society of Clinical Oncology
Association médicale canadienne
Base de données bibliographiques en ETMISSSS du Québec
Blood Profiling Atlas in Cancer Consortium
Canadian Association of Medical Oncologists
Centre fédéral d'expertise des soins de santé
Collège des médecins du Québec
Comité ETMIS de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
European Hematology Association
European Liquid Biopsy Society
European Medicines Agency
European Society for Medical Oncology
Haute Autorité de Santé
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Institut national de santé publique du Québec
Institute for Clinical Systems Improvement
International Association for the Study of Lung Cancer
International HTA database
International Liquid Biopsy Standardization Alliance
International Society of Liquid Biopsy
Japanese Society of Medical Oncology

Medical Services Advisory Committee
National Institute for Health and Care Excellence
Ontario Health Technology Advisory Committee
Organisation mondiale de la Santé
Public Health Agency of Canada
Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Société Américaine d'Hématologie
Société Européenne d'Hématologie
Technology Assessment Unit-McGill University Health Centre
UETMIS du CHU Sainte-Justine
UETMISSS du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé du Centre hospitalier de l'Université de Montréal

ANNEXE 2 – RÉFÉRENCES ET SCÉNARIOS PROPRES À L'ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE

Tableau A-1. Population incidente admissible à l'immunothérapie par cohorte

Données extraites de la base de données SARDO CHUM le 2026-02-17. Nouveaux patients vus pour la première fois au CHUM selon les années disponibles par cohorte.

COHORTE 1 CPNPC			
Stade	2022	2023	2024
IIA	24	23	23
IIB	45	55	53
IIIA	53	58	44
IIIB	30	30	19
Total	152	166	139

COHORTE 2 CÉTC			
Stade	2022	2023	2024
III	13	15	13
IVA	33	30	44
IVB	13	24	3
IVC	0	1	1
Total	59	70	61

COHORTE 3 MÉLANOME CUTANÉ			
Stade	2022	2023	2024
IIIB	6	9	4
IIIC	19	16	18
IIID	3	1	2
IV	3	8	5
Inconnu	18	19	30
Total	49	53	59

COHORTE 4 CVIM			
Stade	2022	2023	2024
II	3	2	7
IIIA	4	11	12
IIIB	8	5	9
IVA	1	0	0
Total	16	18	28

Tableau A-2. Coûts de l'analyse de l'ADNtc

COMPOSANTE DE COÛT	COÛT UNITAIRE (\$)	UNITÉ DE MESURE	NOMBRES D'UNITÉS	SOURCE / NOTES
Streck tubes x 3	20	Nombre	3	Hypothèse clinique
Ponction veineuse par infirmière	63,82	Heures	0,25	(Fiche d'emploi - Comité patronal de négociation du secteur de la santé et des services sociaux, s. d.-a) + Hypothèse clinique pour le nombre d'heures
Centrifugation de l'échantillon	2	Unités	2	Hypothèse clinique
Temps de travail technicien pour la centrifugation	55,0	Heures	0,33	(Fiche d'emploi - Comité patronal de négociation du secteur de la santé et des services sociaux, s. d.-b) + Hypothèse clinique pour le nombre d'heures
Isolement du plasma et extraction de l'ADN libre circulant à l'aide d'un kit d'extraction	200	Unités	1	Hypothèse clinique
Temps de travail technicien pour l'isolement du plasma	55,00	Heures	1	(Fiche d'emploi - Comité patronal de négociation du secteur de la santé et des services sociaux, s. d.-b) + Hypothèse clinique pour le nombre d'heures
Quantification Qubit et QC TapeStation	15	Unités	1	Hypothèse clinique

COMPOSANTE DE COÛT	COÛT UNITAIRE (\$)	UNITÉ DE MESURE	NOMBRES D'UNITÉS	SOURCE / NOTES
Temps de travail technicien pour Quantification Qubit et QC TapeStation	55,00	Heures	0,33	(Fiche d'emploi - Comité patronal de négociation du secteur de la santé et des services sociaux, s. d.-b) + Hypothèse clinique pour le nombre d'heures
Préparation ADN extrait pour séquençage du génome entier (WGS) selon un protocole duplex WGS comprenant fragmentation, réparation, ligation d'adaptateurs, amplification PCR	300	Unités	1	Hypothèse clinique
Temps de travail technicien pour la préparation ADN	55,00	Heures	2	(Fiche d'emploi - Comité patronal de négociation du secteur de la santé et des services sociaux, s. d.-b) + Hypothèse clinique pour le nombre d'heures
Séquençage WGS sur NovaSeq X Plus	1000	Unités	1	Hypothèse clinique

* Les coûts de main-d'œuvre ne sont pas inclus dans l'analyse de base. Ils sont intégrés uniquement dans le scénario AS-4

Tableau A-3. Autres variables cliniques et financières

VARIABLE	VALEUR RETENUE	SOURCE	NOTES
Poids moyen adulte	76 kg	Hypothèse clinique	Identique pour tous les calculs de dosage mg/kg
Surface corporelle moyenne adulte	1,70 m²	Hypothèse clinique	Identique pour tous les calculs de dosage mg/m²
Coûts effets indésirables (EI) pembrolizumab	484 \$	(Pembrolizumab (Keytruda), s. d.)	Inclus dans l'analyse de base; voir AS-6
Coûts effets indésirables (EI) nivolumab	1410 \$	(Nivolumab (Opdivo), s. d.)	Inclus dans l'analyse de base; voir AS-6

Tableau A-4. Ratio MRM positif par cohorte et bornes pour les analyses de sensibilité

Les ratios de MRM positifs ont été estimés à partir des articles scientifiques disponibles pour chaque indication.

COHORTE	RATIO MRM+ RETENU (%)	(RÉFÉRENCE(S) / HYPOTHÈSE)
1 - CPNPC	56 %	(71)
2 - CÉTC	55 %	(72)
3 - Mélanome cutané	34 %	(73)
4 - CVIM	47 %	(74)

Tableau A-5. Données de survie (SSP) par cohorte et par sous-groupe de statut MRM

Lorsque des données de SSP directes sont disponibles pour une indication donnée, celles-ci sont utilisées. En l'absence de données directes, un proxy issu d'une classe thérapeutique ou d'une population similaire est appliqué.

COHORTE 1 CPNPC		
(Référence) SSP - Statu quo (sans stratif. MRM)	(Référence) SSP - MRM+ sous immunothérapie	(Référence) SSP - MRM- sans immunothérapie
(75) KEYNOTE-671 Stades II-IIIIB (N2) Pembrolizumab périopératoire	(76) NADIM II Stade IIIA Nivolumab périopératoire Nivolumab utilisé en lieu de pembrolizumab; détection MRM pré- et péri-opératoire, non strictement post-résection	(77) LUNGCA-1 Stades I-III MRM- sans thérapie adjuvante
Note : Aucune analyse ctDNA publiée dans KEYNOTE-671. NADIM II constitue le proxy le plus proche disponible pour la survie MRM+ en NSCLC résécable		

COHORTE 2 CÉTC		
(Référence) SSP - Statu quo (sans stratif. MRM)	SSP - MRM+ sous immunothérapie	(Référence) SSP - MRM- sans immunothérapie
(16) KEYNOTE-689 HNSCC localement avancé, pembrolizumab périopératoire Résultats variables selon le statut PD-L1	Hypothèse : adhérence parfaite au statu quo car aucun proxy pertinent identifié	(78) MAESTRO-Pool Tests de biopsie liquide différents de ceux à l'étude, sensibilité prédite non équivalente. Approximation
Note : Aucune analyse ctDNA/MRM publiée dans KEYNOTE-689. De plus, même en présence de données ctDNA, le statut VPH constituerait un facteur pronostique confondant important : la population VPH+ est sous-représentée dans KEYNOTE-689 (ces patients sont rarement opérés et sont généralement pris en charge par radiothérapie définitive), ce qui limite la généralisabilité des résultats à l'ensemble des HNSCC résécables		

COHORTE 3 MÉLANOME CUTANÉ		
(Référence) SSP - Statu quo (sans stratif. MRM)	(Référence) SSP - MRM+ sous immunothérapie	(Référence) SSP - MRM- sans immunothérapie
(79) SWOG S1801 Stades IIIB-IVC, pembrolizumab périopératoire	(80) OpACIN-neo / PRADO Stade IIIB/C, ipilimumab + nivolumab néoadjuvant Combinaison anti-CTLA-4 + anti-PD-1, différente du pembrolizumab monothérapie de SWOG S1801 Petit effectif (N=40)	(24) Mélanome localement avancé, MRM- post-chirurgie Hétérogénéité des stades et des traitements adjuvants reçus au sein de la cohorte
Note : Aucune analyse ctDNA publiée dans SWOG S1801. Extrapolation à partir d'études néoadjuvantes avec évaluation du ctDNA post-chirurgical (Chan et al., Genta et al.)		

COHORTE 4 CVIM		
(Référence) SSP - Statu quo (sans stratif. MRM)	(Référence) SSP - MRM+ sous immunothérapie	(Référence) SSP - MRM- sans immunothérapie
(81) NIAGARA Cancer de la vessie infiltrant, durvalumab périopératoire	(81) IMvigor 011 MRM+ post-cystectomie, atezolizumab adjuvant Atezolizumab utilisé en lieu de nivolumab; même classe, molécule différente	(82) Cancer de la vessie, MRM- post-cystectomie, chimio néoadjuvante seule Comparable au bras contrôle NIAGARA (chimio néoadjuvante seule, sans immunothérapie)
Note : Aucune analyse ctDNA publiée dans NIAGARA. IMvigor 011 constitue le proxy le plus robuste disponible pour la survie MRM+ en carcinome urothélial		

Tableau A-6. Traitements pharmacologiques post-opératoires par cohorte

COHORTE	TRAITEMENT POST-OPÉRATOIRE	DOSAGE	CYCLES
1 - CPNPC	Pembrolizumab	2 mg/kg (max 200 mg) aux 3 semaines	17
2 - CÉTC	Pembrolizumab	2 mg/kg (max 200 mg) aux 3 semaines	17
3 - Mélanome cutané	Pembrolizumab	2 mg/kg (max 200 mg) aux 3 semaines	17
4 - CVIM	Nivolumab	3 mg/kg (max 240 mg) aux 2 semaines	26

Tableau A-7. Synthèse des analyses de sensibilité

ANALYSE DE SENSIBILITÉ	PARAMÈTRE MODIFIÉ	VALEURS TESTÉES
AS-1 - Ratio MRM+	Ratio MRM+ par cohorte	25 % (borne basse) 75 % (borne haute)
AS-2 - Population incidente	Taille de la population annuelle projetée	Moyenne $\pm$ 2 écarts-types des données historiques
AS-3 - Adoption de l'analyse de l'ADNtc	Taux d'introduction de l'analyse de l'ADNtc dans la population éligible	25 % an 1, 50 % an 2, 100 % an 3
AS-4 - Main-d'œuvre associée à l'analyse de l'ADNtc (inclusion)	Coûts salariaux additionnels liés à l'analyse de l'ADNtc (technicien + infirmière)	Inclusion au coût unitaire du test (plus grand échelon + 30 % charges)
AS-5 - Coûts de l'analyse de l'ADNtc	Coût unitaire de l'analyse de l'ADNtc	$\times$ 0 (borne basse) $\times$ 2 (borne haute)
AS-6 - Coûts EI médicaments	Coûts unitaires des effets indésirables (source CADTH)	$\times$ 0 $\times$ 2
AS-7 - Adhérence parfaite au traitement	Taux de complétion des cycles de traitement	100 % des patients complètent l'ensemble des cycles prévus (borne haute de coût)

Notes sur les analyses de sensibilité

AS-4 (Main-d'œuvre - inclusion) : Ce scénario correspond à l'hypothèse selon laquelle l'intégration de l'analyse de l'ADNtc nécessiterait du personnel supplémentaire. Les coûts salariaux (technicien + infirmière, échelon maximal + 30 % charges sociales) sont alors intégrés au coût unitaire du test.

AS-5 (Coûts de l'analyse de l'ADNtc) : Ces scénarios visent à encadrer les cas où le coût unitaire du test de BL s'avérerait significativement différent de la valeur centrale retenue, par exemple en raison d'un volume de tests plus faible ou plus élevé que prévu.

AS-6 (Effets indésirables) : Les coûts des EI médicamenteux sont issus d'évaluations CADTH. Ces analyses permettent de quantifier la sensibilité des résultats à l'incertitude entourant ces estimations.

AS-7 (Adhérence parfaite au traitement) : Ce scénario suppose que 100 % des patients complètent l'intégralité des cycles de traitement prévus, sans interruption liée à une progression ou à des effets indésirables. Il représente la borne haute des coûts de traitement pharmacologique et permet d'évaluer l'impact maximal potentiel de l'adhérence sur l'impact budgétaire net.

ANNEXE 3 – LISTE DES ÉTUDES EXCLUES, PAR MOTIF D'EXCLUSION

Type d'étude

1. Using Blood Markers to Personalize Post-Surgery Treatment and Improve Outcomes for Patients with Advanced Oral Cancer. 2024.
2. Abbosh C, Birkbak NJ, Swanton C. Early stage NSCLC - challenges to implementing ctDNA-based screening and MRD detection. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2018;15(9):577-86.
3. Abraham J, Domenyuk V, Perdigones N, Klimov S, Antani S, Yoshino T, et al. Validation of an AI-enabled exome/transcriptome liquid biopsy platform for early detection, MRD, disease monitoring, and therapy selection for solid tumors. *Sci*. 2025;15(1):21173.
4. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la s. Une biopsie liquide pour guider le choix du traitement anticancéreux. 2023.
5. Agency for Healthcare R, Quality Blood-based Tests for Multiple Cancer Screening: A Systematic Review. 2024.
6. Agency for Healthcare R, Quality Role of Liquid Biopsy in Detection and Management of Cancer in the Medicare Population. 2021.
7. Chaudhuri A, Lovejoy A, Chabon J, Newman A, Stehr H, Say C, et al. Circulating tumor dna detects minimal residual disease and predicts outcome in localized lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1 Supplement 1):S445.
8. Health Quality O. Cell-Free Circulating Tumour DNA Blood Testing to Detect EGFR T790M Mutation in People With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. 2020.
9. Orland MD, Stewart M, Siva NR, Kuzmanovic T, Karasik N, Campbell SR, et al. Can Circulating Tumor DNA be Utilized as a Marker to Guide High-Risk Head and Neck Squamous Cell Patients Treatment? *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2024;118(5):e33-e4.
10. Susanne F, Karen H, Sophie H, Christodoulos P, Pete E, Kirsten M, et al. Liquid Biopsy for Minimal Residual Disease Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (LIONESS) – A personalised analysis of circulating cell-free tumour DNA. *Laryngo- Rhino- Otologie*. 2022;101(Supplement 2) : S205.
11. Tchekanda E, Mortier T. Avis : Détection de la mutation T790M de l'exon 20 du gène EGFR dans le cancer du poumon résistant aux inhibiteurs de l'EGFR sur ADN tumoral circulant (biopsie liquide). Canada : Institut national d'excellence en sante et en services sociaux (INESSS); 2022.

Résumé de conférence

12. Abbosh C, Frankell A, Garnett A, Harrison T, Weichert M, Licon A, et al. Phylogenetic tracking and minimal residual disease detection using ctDNA in early-stage NSCLC: A lung TRACERx study. Cancer Research Conference: American Association for Cancer Research Annual Meeting, AACR. 2020;80(16 SUPPL).
13. Abe M, Hiraki H, Tsuyukubo T, Ono S, Maekawa S, Tamura D, et al. The clinical validity of urinary pellet DNA monitoring of recurrent bladder cancer. Cancer Research Conference: American Association for Cancer Research Annual Meeting, AACR. 2023;83(7 Supplement).
14. Ahn MJ, Jung HA, Ku BM, Kim YJ, Park S, Sun JM, et al. 933MO Longitudinal monitoring of circulating tumor DNA from plasma in patients with curative resected stage IA-IIIa EGFR mutant non-small cell lung cancer. Annals of Oncology. 2022;33(Supplement 7):S974.
15. Arpi Palacios JE, Isaacs JM, Behera TR, Kennedy L, Funchain P, Melenhorst JJ, et al. Circulating Tumor DNA as a Predictive Biomarker of Recurrence for Resected High-risk Melanoma. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2024;12(Supplement 2):A712.
16. Ben David R, Kolanukuduru KP, Eraky A, Hug B, Attalla K, Mehrazin R, et al. Detectable precystectomy ctDNA status for patients with non-muscle invasive bladder cancer correlates with adverse radical cystectomy outcomes and poor prognosis. European Urology. 2025;87(Supplement 2):S1509-S10.
17. Ben-David R, Lidagoster S, Geduldig J, Kolanukuduru KP, Elkun Y, Tillu N, et al. The Prognostic.
18. Ben-David R, Lidagoster S, Geduldig J, Kolanukuduru KP, Elkun Y, Tillu N, et al. Undetectable Precystectomy Tumor-Informed Ctdna and Conversion Dynamics after Radical Cystectomy Predicts Improved Oncological Outcomes. Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. 2025;43(3 Supplement):15.
19. Brunsgaard EK, Bowles TL, Asare EA, Grossmann K, Boucher KM, Grossmann A, et al. Circulating Tumor DNA in Stage II and III Melanoma. Annals of Surgical Oncology. 2022;29(SUPPL 2):S392-S3.
20. Ding G, Yuan J, Ding P, Huang X, Li J, Xie H, et al. Comprehensive genomic profiling (CGP)-informed circulating tumor DNA analysis for postoperative monitoring of non-small cell lung cancer: BEACON study. Cancer Research Conference: American Association for Cancer Research, AACR. 2025;85(8 Supplement 1).
21. Eroglu Z, Krinshpun S, Martin J, Bui KM, Kalashnikova E, Maninder M, et al. Circulating tumor DNA based molecular residual disease detection for treatment monitoring in advanced melanoma patients. Pigment Cell and Melanoma Research. 2022;35(1):116-7.
22. Flach S, Howarth K, Pipinikas C, Hackinger S, Rojas P, Huberty T, et al. Personalized cell-free tumor DNA analysis for patients with HNSCC: Liquid biopsy for minimal residual disease detection in head and neck squamous cell carcinoma (LIONESS). Journal of Clinical Oncology Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. 2024;42(16 Supplement).
23. Kagathur S, Haniff S, Christy JJ, Isaac D. Surveillance with plasma ctDNA in non-muscle invasive bladder cancer. Journal of Clinical Oncology Conference. 2025;43(Supplement 5).
24. Lin M, McLaughlin C, Garneau J, Read PW. Patterns of Failure and Cost Analysis for Integrating a Novel Tumor HPV DNA Assay Into HPV-Associated Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma (HPV+OPSCC) Recurrence Surveillance. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 2022;112(5):e40-e1.
25. Peng M, Chin L, Huang Q, Yin W, Tan S, Chen C, et al. Clinical implications of monitoring circulating tumor DNA in early- and late-stage non-small cell lung cancer patients. Journal of Clinical Oncology Conference. 2019;37(Supplement 15).
26. Schuurbijs M, Smith CG, Hartemink K, Rintoul R, Monkhurst K, Van Den Broek D, et al. Validation of recurrence prediction using circulating tumor DNA in patients with curatively treated early stage non-small cell lung cancer. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16 Supplement):8535.

27. Serna-Blasco R, Nadal E, Gonzalez-Larriba JL, Martinez-Marti A, Caro RB, Bosch-Barrera J, et al. Prognostic Value of minimal residual disease in the NADIM II trial. *Journal of Thoracic Oncology*. 2025;20(3 Supplement 1):S138-S9.
28. Significance of Circulating Tumor DNA in Patients with Positive Lymph Node Disease after Robotic-Assisted Radical Cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2025;43(3 Supplement):15-6.
29. Yuen KL, Meagher M, Puri D, Bagrodia A, Salmasi A, Stewart T. Real World Single-Center Experience of Ctdna as a Prognostic Biomarker in Upper and Lower Tract Urothelial Carcinoma. *J Urol*. 2024;211(5 Supplement):e73.

Résultats attendus ne correspondant pas aux critères d'inclusion

30. Abbosh C, Frankell AM, Harrison T, Kisistok J, Garnett A, Johnson L, et al. Tracking early lung cancer metastatic dissemination in TRACERx using ctDNA. *Nature*. 2023;616(7957):553-62.
31. Abdayem P, Planchard D. Update on molecular pathology and role of liquid biopsy in nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Review*. 2021;30(161):30.
32. Afferi L, Moschini M, Cumberbatch MG, Catto JW, Scarpa RM, Porpiglia F, et al. Biomarkers predicting oncological outcomes of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Minerva Urologica e Nefrologica*. 2020;72(3):265-78.
33. Akolkar D, Patil D, Puranik S, Nandre PS, Sabale KR, Apurwa S, et al. Evaluation of patient-specific cell free DNA assays for monitoring of minimal residual disease in solid tumors. *medRxiv*. 2022;12.
34. Aoude LG, Brosda S, Ng J, Lonie JM, Belle CJ, Patel K, et al. Circulating Tumor DNA: A Promising Biomarker for Predicting Recurrence in Patients with BRAF-Negative Melanoma. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2023;25(10):771-81.
35. Bai J, Zhang S, Li X, Zhang Y, Liu X. Next-Generation Sequencing of Plasma Cell-Free DNA for Treatment Monitoring in Advanced Head and Neck Cancer Patients. *Clinical Laboratory*. 2020;66(7):01.
36. Ben-David R, Tillu N, Kumarasamy S, Alerasool P, Rich JM, Kaufmann B, et al. Longitudinal Tumor-informed Circulating Tumor DNA Status Predicts Disease Upstaging and Poor Prognosis for Patients Undergoing Radical Cystectomy. *European Urology Oncology*. 2024;7(5):1105-12.
37. Birkenkamp-Demtroder K, Christensen E, Nordentoft I, Knudsen M, Taber A, Hoyer S, et al. Monitoring Treatment Response and Metastatic Relapse in Advanced Bladder Cancer by Liquid Biopsy Analysis. *European Urology*. 2018;73(4):535-40.
38. Bola S, Cutts A, Vavoulis D, Shrivastava M, Bhuva S, Schuh A, et al. Circulating tumour DNA to augment PET-CT in determining clinical outcome after head and neck cancer treatment. *European Journal of Cancer*. 2025;227.
39. Bosse Y, Dasgupta A, Abadier M, Guthrie V, Song F, Saavedra Armero V, et al. Prognostic implication of methylation-based circulating tumor DNA detection prior to surgery in stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Letters*. 2024;594:216984.
40. Brunsgaard EK, Bowles TL, Asare EA, Grossmann K, Boucher KM, Grossmann A, et al. Feasibility of personalized circulating tumor DNA detection in stage II and III melanoma. *Melanoma Research*. 2023;33(3):184-91.
41. Chen K, Zhao H, Shi Y, Yang F, Wang LT, Kang G, et al. Perioperative dynamic changes in circulating tumor DNA in patients with lung cancer (Dynamic). *Clinical Cancer Research*. 2019;25(23):7058-67.
42. Chera BS, Kumar S, Shen C, Amdur R, Dagan R, Green R, et al. Plasma Circulating Tumor HPV DNA for the Surveillance of Cancer Recurrence in HPV-Associated Oropharyngeal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(10):1050-8.
43. Chikuie N, Urabe Y, Ueda T, Hamamoto T, Taruya T, Kono T, et al. Utility of plasma circulating tumor DNA and tumor DNA profiles in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci*. 2022;12(1):9316.

44. Crupi E, de Padua TC, Marandino L, Raggi D, Dyrskjot L, Spiess PE, et al. Circulating tumor DNA as a Predictive and Prognostic Biomarker in the Perioperative Treatment of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *European Urology Oncology*. 2024;7(1):44-52.
45. Dong D, Zhang S, Jiang B, Wei W, Wang C, Yang Q, et al. Correlation analysis of MRD positivity in patients with completely resected stage I-IIIa non-small cell lung cancer: a cohort study. *Front*. 2023;13(no pagination).
46. Hassan WA. Molecular advances in early-stage and locally advanced non-small cell lung carcinoma: Shaping the future of precision oncology-systematic review. *Science Progress*. 2025;108(3):3685042 51383055.
47. Hong Y, Zhuang W, Lai J, Xu H, He Y, Lin J, et al. Plasma EGFR mutation ctDNA dynamics in patients with advanced EGFR-mutated NSCLC treated with Icotinib: phase 2 multicenter trial result. *Sci*. 2024;14(1).
48. Honore N, Laliotis G, Aushev VN, Velichko S, Palsuledesai CC, Dahou H, et al. Tumor-informed ctDNA assay to predict outcome in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with PD-1 inhibitor. *Clinical Cancer Research*. 2025;11:11.
49. Jahani MM, Mashayekhi P, Omrani MD, Azimi Meibody AA. Efficacy of liquid biopsy for genetic mutations determination in non-small cell lung cancer: a systematic review on literatures. *BMC Cancer*. 2025;25(1).
50. Knapp B, Mezquita L, Devarakonda S, Aldea M, Waqar SN, Pepin K, et al. Exploring the Feasibility of Utilizing Limited Gene Panel Circulating Tumor DNA Clearance as a Biomarker in Patients With Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Front*. 2022;12.
51. Kuang PP, Li N, Liu Z, Sun TY, Wang SQ, Hu J, et al. Circulating Tumor DNA Analyses as a Potential Marker of Recurrence and Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *Front*. 2020;10:595650.
52. Lebow ES, Shaverdian N, Eichholz JE, Kratochvil LB, McCune M, Murciano-Goroff YR, et al. ctDNA-based detection of molecular residual disease in stage I-III non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy. *Front*. 2023;13:1253629.
53. Li N, Wang BX, Li J, Shao Y, Li MT, Li JJ, et al. Perioperative circulating tumor DNA as a potential prognostic marker for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front*. 2024;13:1253629.
54. Nordentoft I, Lindskrog SV, Birkenkamp-Demtroder K, Gonzalez S, Kuzman M, Levatic J, et al. Whole genome mutational analysis for tumor-informed ctDNA based MRD surveillance, treatment monitoring and biological characterization of urothelial carcinoma. *medRxiv*. 2023;13.
55. Ofner H, Laukhtina E, Hassler MR, Shariat SF. Blood-Based Biomarkers as Prognostic Factors of Recurrent Disease after Radical Cystectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6).
56. Ohara S, Suda K, Sudhaman S, Hamada A, Chiba M, Shimoji M, et al. Clinical Significance of Perioperative Minimal Residual Disease Detected by Circulating Tumor DNA in Patients With Lung Cancer With a Long Follow-up Data: An Exploratory Study. *JTO Clinical and Research Reports*. 2025;6(3):100762.
57. Pall AH, Jakobsen KK, Gronhoj C, von Buchwald C. Circulating tumour DNA alterations as biomarkers for head and neck cancer: a systematic review. *Acta Oncologica*. 2020;59(7):845-50.
58. Reyes A, Maroongroge S, Afkhami M, Villafior V, Amini A, Sampath S, et al. Evaluating Clinical Factors Including HPV Clearance on Survival Outcomes in HPV+ Oropharyngeal Carcinoma. *Cancers*. 2025;17(17) (no pagination).
59. Schuurbijs MMF, Smith CG, Hartemink KJ, Rintoul RC, Gale D, Monkhorst K, et al. Recurrence prediction using circulating tumor DNA in patients with early-stage non-small cell lung cancer after treatment with

- curative intent: A retrospective validation study. *PLoS Medicine / Public Library of Science*. 2025;22(4):e1004574.
60. Souza SS, Stephens EM, Bourdillon AT, Bhethanabotla R, Farzal Z, Plonowska-Hirshfeld K, et al. Circulating tumor HPV DNA assessments after surgery for human papilloma virus-associated oropharynx carcinoma. *American Journal of Otolaryngology - Head and Neck Medicine and Surgery*. 2024;45(2).
 61. Tian X, Liu X, Wang K, Wang R, Li Y, Qian K, et al. Postoperative ctDNA in indicating the recurrence risk and monitoring the effect of adjuvant therapy in surgical non-small cell lung cancer. *Thoracic Cancer*. 2024;15(10):797-807.
 62. Wang B, Zou B, Xu S, Zhao C, Pei J, Wang S, et al. Postoperative ctDNA detection predicts relapse but has limited effects in guiding adjuvant therapy in resectable stage I NSCLC. *Front*. 2023;13.
 63. Zala U, Patel R, Panchal V, Chaudhari J, Shah V, Shah A. Liquid biopsy for assessment of RFS (recurrence-free survival) in NSCLC (non-small cell lung cancer) patients post-treatment through circulating tumour DNA detection: A meta-analysis. *The Journal of Liquid Biopsy*. 2023;2:100127.
 64. Zhang C, Zhao H, Shi Q. Postoperative Circulating Tumour DNA in Predicting Recurrence of Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists)*. 2025;44:103892.
 65. Zhou J, Mo H, Hu D, Zhao X, Zhou H, Pan J. Association of ctDNA detection and recurrence assessment in patients with neoadjuvant treatment. *Cancer Med*. 2023;12(19):19794-806.

Revue narrative

66. Abbosh C, Hodgson D, Doherty GJ, Gale D, Black JRM, Horn L, et al. Implementing circulating tumor DNA as a prognostic biomarker in resectable non-small cell lung cancer. *Trends in Cancer*. 2024;10(7):643-54.
67. Lengel HB, Connolly JG, Jones GD, Caso R, Zhou J, Sanchez-Vega F, et al. The emerging importance of tumor genomics in operable non-small cell lung cancer. *Cancers*. 2021;13(15) (no pagination).
68. Remón J, García-Campelo R, De Álava E, Vera R, Rodríguez-Peralto JL, Rodríguez-Lescure Á, et al. Liquid biopsy in oncology: a consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clinical and Translational Oncology*. 2020;22(6):823-34.

Contenu éditorial ou narratif

69. Abbosh PH, Rosenberg JE, Plimack ER. Circulating biomarkers to guide systemic therapy for urothelial carcinoma. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016;34(11):502-9.
70. Abou Daya S, Mahfouz R. Circulating tumor DNA, liquid biopsy, and next generation sequencing: A comprehensive technical and clinical applications review. *Meta Gene*. 2018;17:192-201.
71. Anker JF, Yu M, Galsky MD. Association Between Circulating Tumor DNA and Clinical Outcomes with Adjuvant Immune Checkpoint Blockade in Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer Treated with Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Cystectomy. *European Urology*. 2025;88(3):304-7.

Type d'intervention ne correspondant pas aux critères d'inclusion

72. Aguilar H, Lopez-Roldan B, Vilalta-Lacarra A, Alkorta-Aranburu G, Claramunt R, Lopez-Guerrero JA, et al. Liquid biopsy for monitoring minimal residual disease in localized and locally-advanced non-small cell lung cancer after radical-intent treatment. *The Journal of Liquid Biopsy*. 2024;4:100145.
73. Almodovar K, Iams WT, Meador CB, Zhao Z, York S, Horn L, et al. Longitudinal Cell-Free DNA Analysis in Patients with Small Cell Lung Cancer Reveals Dynamic Insights into Treatment Efficacy and Disease Relapse. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2018;13(1):112-23.

74. Cai J, Wang W, Zhang W. A meta-analysis of liquid biopsy versus tumor histology for detecting EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Translational Oncology*. 2024;47(no pagination).
75. Cheng L, Xu S, Wang YF, Li SW, Li B, Li XG. Circulating Tumor DNA Detection for Recurrence Monitoring of Stage I Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Microwave Ablation. *Thoracic Cancer*. 2025;16(2):e15534.
76. Honore N, van Marcke C, Galot R, Helaers R, Ambroise J, van Maanen A, 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. *Annals of Oncology*. 2023;34(12):1175-86.
77. Jung HA, Ku BM, Kim YJ, Park S, Sun JM, Lee SH, et al. Longitudinal Monitoring of Circulating Tumor DNA From Plasma in Patients With Curative Resected Stages I to IIIA EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2023;18(9):1199-208.
78. Shen H, Jin Y, Zhao H, Wu M, Zhang K, Wei Z, et al. Potential clinical utility of liquid biopsy in early-stage non-small cell lung cancer. *BMC Med*. 2022;20(1):480.
79. Zhang X, Fang Q, Yuan J, Dai L, Luo R, Huang T, et al. Evaluation of ctDNA-guided adjuvant therapy de-escalation in head and neck squamous cell carcinoma: a comparative cohort study. *Frontiers in Immunology*. 2025;16(no pagination).

Type d'indication ne correspondant pas aux critères d'inclusion

80. Huang J, Chen Q, Wang X, Ng C, Kong W, Hao Q, et al. Tumor-informed minimal residual disease (MRD) detection in blood and urine predicts recurrence and metastasis in patients with surgically cured upper tract urothelial carcinoma (UTUC): A prospective cohort study. *European Urology*. 2025;87 (Supplement 1):1413.
81. Nakano K, Koh Y, Yamamichi G, Yumiba S, Tomiyama E, Matsushita M, et al. Perioperative circulating tumor DNA enables the identification of patients with poor prognosis in upper tract urothelial carcinoma. *Cancer Science*. 2022;113(5):1830-42.
82. Tamura D, Abe M, Hiraki H, Sasaki N, Yashima-Abo A, Ikarashi D, et al. Postoperative recurrence detection using individualized circulating tumor DNA in upper tract urothelial carcinoma. *Cancer Science*. 2024;115(2):529-39.
83. Zheng J, Qin C, Wang Q, Tian D, Chen Z. Circulating tumour DNA-Based molecular residual disease detection in resectable cancers: a systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine*. 2024;103:105109.

Études primaires recensées dans des études de synthèse incluses

84. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discovery*. 2017;7(12):1394-403.
85. Oh Y, Yoon SM, Lee J, Park JH, Lee S, Hong T, et al. Personalized, tumor-informed, circulating tumor DNA assay for detecting minimal residual disease in non-small cell lung cancer patients receiving curative treatments. *Thoracic Cancer*. 2024;15(13):1095-102.
86. Ohara S, Suda K, Sakai K, Nishino M, Chiba M, Shimoji M, et al. Prognostic implications of preoperative versus postoperative circulating tumor DNA in surgically resected lung cancer patients: A pilot study. *Translational Lung Cancer Research*. 2020;9(5):1915-23.
87. Pan Y, Zhang JT, Gao X, Chen ZY, Yan B, Tan PX, et al. Dynamic circulating tumor DNA during chemoradiotherapy predicts clinical outcomes for locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Cancer Cell*. 2023;41(10):1763-73.e4.
88. Waldeck S, Mitschke J, Wiesemann S, Rassner M, Andrieux G, Deuter M, et al. Early assessment of circulating tumor DNA after curative-intent resection predicts tumor recurrence in early-stage and locally advanced non-small-cell lung cancer. *Molecular Oncology*. 2022;16(2):527-37.

89. Xia L, Mei J, Kang R, Deng S, Chen Y, Yang Y, et al. Perioperative ctDNA-Based Molecular Residual Disease Detection for Non-Small Cell Lung Cancer: A Prospective Multicenter Cohort Study (LUNGCA-1). *Clinical Cancer Research*. 2022;28(15):3308-17.
90. Yue D, Liu W, Chen C, Zhang T, Ma Y, Cui L, et al. Circulating tumor DNA predicts neoadjuvant immunotherapy efficacy and recurrence-free survival in surgical non-small cell lung cancer patients. *Translational Lung Cancer Research*. 2022;11(2):263-76.

Qualité de la preuve

91. Efthymiou V, Queenan N, Haas M, Naegele S, Goss D, Faden DL. circulating tumor DNA in the immediate post-operative setting. *medRxiv*. 2023;02.
92. Sim ES, Rhoades J, Xiong K, Walsh L, Crnjac A, Blewett T, et al. Immediate postoperative minimal residual disease detection with MAESTRO predicts recurrence and survival in head and neck cancer patients treated with surgery. *MedRxiv : the Preprint Server for Health Sciences*. 2025;28:28.

Revues systématiques autres non-incluses

93. Guo K, Lu J, Lou Y, Zheng S. Prognostic value of postoperative ctDNA detection in patients with early non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2023;15.
94. Guo RQ, Peng JZ, Sun J, Li YM. Clinical significance of circulating tumor DNA in localized non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and experimental Medicine*. 2023;23(5):1621-31.
95. Verze M, Pluchino M, Leonetti A, Coriano M, Bonatti F, Armillotta MP, et al. Role of ctDNA for the detection of minimal residual disease in resected non-small cell lung cancer: a systematic review. *Translational Lung Cancer Research*. 2022;11(12):2588-600.
96. Zhong R, Gao R, Fu W, Li C, Huo Z, Gao Y, et al. Accuracy of minimal residual disease detection by circulating tumor DNA profiling in lung cancer: a meta-analysis. *BMC Med*. 2023;21(1):180.
97. Zhu L, Xu R, Yang L, Shi W, Zhang Y, Liu J, et al. Minimal residual disease (MRD) detection in solid tumors using circulating tumor DNA: a systematic review. *Frontiers in Genetics*. 2023;14:1172108.