Bull Cancer 2016; 103: 55–65

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Quel avenir pour l'ADN tumoral circulant ? État des lieux et perspectives dans les cancers colorectaux, pulmonaires non à petites cellules et pancréatiques

Daniel Pietrasz [1,2,7], Nicolas Pécuchet [1,3,7], Elizabeth Fabre [1,3], Hélène Blons [1,4], Line Chevalier [5], Valérie Taly [1], Pierre Laurent-Puig [1,4], Jean-Baptiste Bachet [1,5,6]

Reçu le 24 septembre 2015
Accepté le 30 octobre 2015
Disponible sur internet le : 11 janvier 2016

1. Université Paris Sorbonne Cité, centre universitaire des Saints-Pères, CNRS SNC5014, Inserm UMR-S1147 MEPPOT, 75006 Paris, France
2. Assistance publique–Hôpitaux de Paris, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de chirurgie digestive et hépato-biliaire, 75013 Paris, France
3. Assistance publique–Hôpitaux de Paris, hôpital européen Georges-Pompidou, service d'oncologie médicale, 75015 Paris, France
4. Assistance publique–Hôpitaux de Paris, hôpital européen Georges-Pompidou, pôle de biologie, 75015 Paris, France
5. Assistance publique–Hôpitaux de Paris, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, pôle 3I, service d'hépatogastroentérologie, 75013 Paris, France
6. Université Sorbonne, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris 06, 75005 Paris, France

Correspondance :
Jean-Baptiste Bachet, AP–HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, pôle 3I, service d'hépatogastroentérologie, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
jean-baptiste.bachet@aphp.fr

Mots clés
ADN tumoral circulant
Cancer colorectal
Cancer pulmonaire non à petites cellules
Cancer du pancréas

Résumé

Dix ans après la mise en évidence de la valeur prédictive du statut *KRAS* pour les anticorps anti-EGFR, d'autres gènes impliqués dans l'oncogenèse et les réponses thérapeutiques ont été identifiés et sont aujourd'hui systématiquement recherchés. Le diagnostic moléculaire nécessite souvent des gestes invasifs, parfois iatrogènes, et sont limités par des problèmes de faisabilité, de quantité et de qualité des prélèvements. L'identification de ces mutations à partir de biomarqueurs sanguins permettrait de réduire les coûts et les délais diagnostiques. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est l'un des biomarqueurs sanguins les plus prometteurs. Dans cette revue, nous rapportons et discutons les derniers résultats obtenus avec l'ADNtc dans le cancer colorectal, le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules et l'adénocarcinome du pancréas. Si les méthodes de mise en évidence apparaissent très hétérogènes, la concordance entre les mutations retrouvées dans la tumeur et celles identifiées dans le sang dépassent les 95 % de spécificité dans de nombreuses études. La sensibilité de détection est quant à elle fortement liée au stade tumoral des patients. La présence d'ADNtc apparaît comme un facteur pronostique de survie sans

[7] Daniel Pietrasz et Nicolas Pécuchet ont contribué de manière équivalente à cette revue.

http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.10.017
© 2015 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

progression et de survie globale. Enfin, de récentes études ont montré que l'évolution du taux d'ADNtc au cours de traitements systémiques avait une valeur prédictive pour l'efficacité thérapeutique. Ces résultats permettent d'envisager l'utilisation de l'ADNtc dans le suivi des patients afin d'identifier des récidives ou progressions précoces.

Keywords
Circulating tumor DNA
Colorectal cancer
Non-small cell lung cancer
Pancreatic cancer

Summary

What future for circulating tumor DNA? Current data and prospects in colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancers

Ten years after the discovery of the predictive value of KRAS *status for anti-EGFR antibodies, other genes involved in oncogenesis and therapeutic responses were identified and are now systematically sought. Molecular diagnosis often requires invasive procedures, sometimes iatrogenic, and is limited by feasibility problems, quantity and quality of samples. Identifying these mutations from blood biomarkers would reduce costs and diagnostic delay. The circulating tumor DNA (ctDNA) is one of the most promising blood biomarkers. In this review, we report and discuss the latest results obtained with ctDNA in colorectal cancer, non-small cell lung cancer, and adenocarcinoma of the pancreas. If the methods highlighting appear very heterogeneous, the correlation between mutations found in tumor and those identified in the blood exceeds 95 % specificity in numerous studies. The detection sensitivity is in turn strongly related to tumor stage patients. The presence of ctDNA appears as a prognostic factor for progression-free survival and overall survival. Finally, recent studies have shown that the changing rate ctDNA during systemic treatments had a predictive value for therapeutic efficacy. These results allow to consider the use of ctDNA in monitoring patients to identify early recurrence or progression.*

Introduction

Les progrès récents du séquençage ont permis d'identifier un grand nombre de mutations de gènes suppresseurs de tumeur ou de proto-oncogènes impliquées dans l'oncogenèse de divers cancers et présentes pour beaucoup d'entre elles dès le stade de lésions pré-cancéreuses. Les progrès de la biologie moléculaire, la meilleure compréhension des interactions moléculaires et des voies de signalisation cellulaires impliquées dans l'oncogenèse ainsi que le développement de thérapies ciblées ont amené ces dernières années à mettre en évidence la valeur pronostique et/ou prédictive de nombreuses de ces mutations. Actuellement, des mutations tumorales sont systématiquement recherchées chez les patients avec un cancer colorectal (mutation de *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*) ou pulmonaire non à petites cellules (mutation d'*EGFR*, translocations d'*ALK* et de *ROS1*, amplification de *MET*) pour guider les choix thérapeutiques.

La recherche de ces mutations se fait à partir de prélèvements tumoraux (pièce opératoire, biopsie ou cytoponction), au sein de plateformes de biologie moléculaire labellisées par l'INCA et nécessite la mise en œuvre de nombreux intervenants (cliniciens, pathologistes, biologiste moléculaires). Cette organisation est relativement complexe et peut occasionner un délai dans l'obtention d'un résultat. Deux enquêtes nationales effectuées en 2011 puis 2014 ont rapporté que le délai pour obtenir un statut « *RAS* » pour un patient avec un cancer colorectal métastatique était autour de 3 semaines en France [1]. En plus de ces problèmes de délais, ralentissant la prise en charge du patient et impactant les possibilités d'inclusion dans les essais thérapeutiques, la recherche de ces mutations peut également être freinée par la faisabilité, la qualité et la quantité des prélèvements tumoraux disponibles. En effet, la réalisation d'un prélèvement tumoral peut être invasive, complexe et limitée par la localisation anatomique de la tumeur primitive (cancer du poumon, cancer du pancréas), la localisation des métastases (métastases ganglionnaires ou pulmonaires de petites tailles…) ou la réponse aux traitements néoadjuvants (réponse majeure ou complète après radiochimiothérapie ou chimiothérapie) qui réduisent la quantité et la qualité du matériel tumoral [2]. Dans ce contexte, la recherche et l'identification de biomarqueurs moléculaires dans le sang périphérique pourraient constituer une alternative prometteuse et crédible, permettant de réduire également les coûts et les délais pour l'identification de ces mutations.

Plusieurs types de biomarqueurs moléculaires peuvent être analysés à partir d'un prélèvement de sang périphérique. Parmi ceux-ci, l'ADN tumoral circulant (ADNtc) est l'un des plus prometteurs. En 1977 déjà, Léon et al. mettaient en évidence de l'ADN libre circulant chez les patients atteints d'un cancer en quantité plus importante que chez des sujets sains. L'origine précise de l'ADNtc est controversée et plusieurs hypothèses ont été proposées [3,4]. Il proviendrait des cellules tumorales apoptotiques ou nécrotiques de la tumeur primitive [5,6]. Il pourrait

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3978334

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3978334

Daneshyari.com