

Les biomarqueurs circulants du cancer : avantages et perspectives

Claire Dolfus^a, Emmanuel Toure^a, France Blanchard^a, Jean-Christophe Sabourin^{a, b}

RÉSUMÉ

Les principaux biomarqueurs circulants du cancer sont les cellules tumorales circulantes (CTC) et l'ADN tumoral circulant (ADNtc).

Les CTC, cellules issues de la tumeur, présentes dans la circulation sanguine, peuvent être détectées après diverses techniques d'enrichissement. Les CTC isolées par technique Veridex[®] ont été validées par la Food and Drug Administration (FDA) comme un marqueur pronostique et de suivi dans les cancers mammaires, prostatiques et colorectaux. Les CTC sont également prometteuses comme marqueur diagnostique et prédictif de réponse aux thérapies ciblées. Les techniques microfluidiques, nanostructures permettant la manipulation de microlitres de fluides, permettent d'augmenter la précision et la sensibilité de l'enrichissement.

L'ADNtc, issu de la sécrétion active des cellules vivantes ou passive de cellules en nécrose, est décelé par la recherche de mutations dans l'ADN libre plasmatique par différentes techniques. Des mutations de sensibilité ou de résistance à des thérapies ciblées peuvent être analysées. L'ADNtc montre aussi un intérêt comme marqueur pronostique et de suivi tumoral. Dans les tumeurs difficilement accessibles, l'ADNtc peut être une aide diagnostique. De nouvelles plateformes automatisées proposent la recherche d'ADNtc en moins de 150 minutes.

Dans l'avenir, des techniques plus sensibles et plus rapides pour ces deux biomarqueurs circulants, pourraient permettre un véritable monitoring et ainsi une thérapie personnalisée adaptée à chaque étape de la maladie tumorale.

Cellules tumorales circulantes – ADN tumoral circulant – cancer, biomarqueur – pronostic – diagnostic, suivi, prédictif.

1. Introduction

Un biomarqueur circulant est un paramètre biologique détectable dans le sang lié à un processus pathologique.

Les deux principaux biomarqueurs circulants du cancer sont les cellules tumorales circulantes (CTC) et l'ADN tumoral circulant (ADNtc).

Les CTC sont des cellules issues de la tumeur primitive ou secondaire qui entrent dans la circulation sanguine par une intravasation active ou passive [1]. Certaines de ces

a Service d'anatomie et cytologie pathologiques

Centre hospitalier universitaire de Rouen
1 rue de Germont, Rouen Cedex 76031.

b Inserm U1079, Institute for Biomedical Research and Innovation

University of Rouen and Rouen University Hospital
22 Boulevard Gambetta, CS 76183, Rouen Cedex 76183, France

* Correspondance

claire.dolfus584@orange.fr

article reçu le 10 octobre, accepté le 19 octobre 2015

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Circulating tumor cells (CTC) and circulating tumor DNA (ctADN) are the main circulating biomarkers for cancer.

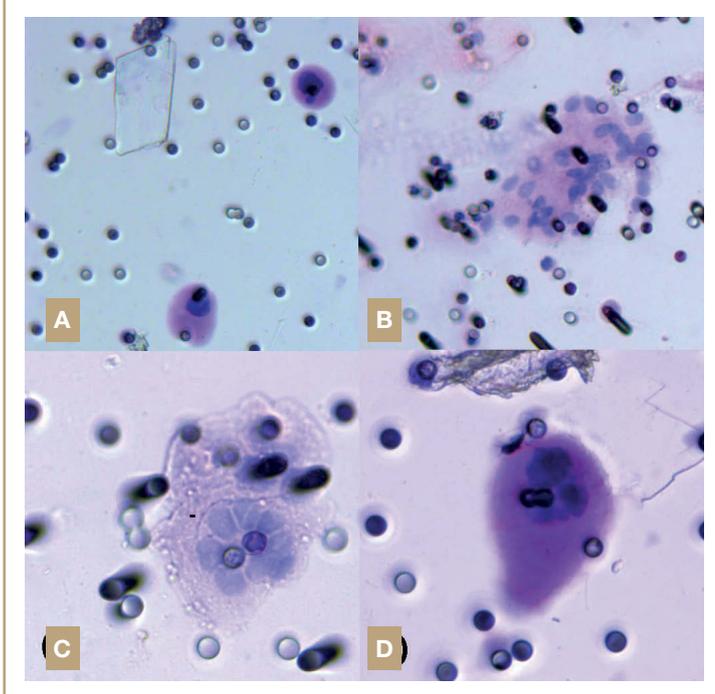
CTCs, arising from the tumor present in the blood stream, can be detected after various enrichment techniques. CTCs isolated by Veridex[®] technology has been validated by the FDA as a prognostic and follow up marker in breast, prostate and colorectal cancers. CTCs are also promising as a diagnostic and predictive marker of response to targeted therapies. Microfluidic techniques, nanostructures handling microliters of fluids, can increase the accuracy and sensitivity of enrichment. ctDNA, resulting from the active secretion of living tumor cells or passive secretion of tumor cells in necrosis, is detected by the search for mutations in plasma free DNA using various techniques. Therapy predictive mutations can be analyzed using ctDNA. ctDNA is also interesting as a prognostic and follow-up marker. In case of difficulties to sample tumors, ctDNA can be an interesting diagnostic tool. New automated platforms offer easy ctDNA detection in less than 150 minutes. In the near future, more sensitive and faster techniques for these circulating biomarkers will facilitate real-time monitoring enabling personalized therapy tailored to each stage of tumor disease.

Circulating tumor cells CTC – circulating DNA – cancer – biomarker – prognosis – diagnosis – monitoring – predictive.

cellules pourront être à l'origine de métastases après avoir acquis de nombreux avantages leur permettant l'extravasation, la survie et la prolifération dans le tissu cible. Pour identifier les CTC, étant donné leur faible fréquence dans le sang, 1 CTC/10⁶-10⁸ cellules hématopoïétiques [2], un enrichissement préalable est nécessaire. Puis, les CTC vont être identifiées par leur morphologie, leur capacité fonctionnelle ou leurs caractéristiques immunophénotypiques ou moléculaires.

L'ADNtc est l'ADN d'origine tumorale présent dans la partie extra-cellulaire du sang (plasma). Il provient d'une part des cellules vivantes qui le sécrètent activement et d'autre part, de manière passive, des cellules en nécrose ou en apoptose [3]. Chez les patients atteints d'un cancer, l'ADNtc correspond à une très petite fraction de l'ADN libre circulant représentant parfois moins de 0.01 % et souvent moins de 1 % [4]. De façon pratique, on va mettre en évidence une anomalie récurrente présente dans l'ADNtc comme par exemple une mutation ponctuelle d'un oncogène

Figure 1. A-D : Amas de cellules tumorales circulantes avec une anisocaryose, de larges noyaux et des nucléoles visibles (taille d'un pore du filtre = 7,5 µm)



comme *KRAS*, *EGFR*, *BRAF* ou *NRAS* qui servira de traqueur tumoral.

Les avantages, applications et perspectives qu'offrent ces deux marqueurs sont développés dans cette revue de la littérature.

2. Les cellules tumorales circulantes

2.1. Avantages et applications

2.1.1. Technique

Avant l'identification, une étape d'enrichissement, basée sur les propriétés physiques ou biologiques des CTC, est nécessaire. Ces techniques sont séparées en techniques antigène-dépendantes et indépendantes.

Les techniques antigène-dépendantes réalisent une capture des CTC par des anticorps spécifiques d'antigènes de surface. La plus utilisée est le système Cellsearch® (Veridex®) qui est le seul système de screening approuvé par la Food and Drug Administration (FDA). Dans cette technique, l'antigène de surface utilisé est EpCAM, un marqueur épithélial [5]. Des anticorps anti-EpCAM liés à des billes magnétiques sont mélangés au sang ; l'application d'un fort courant magnétique permet la séparation des CTC EpCAM + des éléments sanguins. Ces méthodes d'enrichissement sont controversées car les CTC peuvent perdre l'expression de marqueurs épithéliaux notamment EpCAM lors de l'acquisition d'un phénotype mésenchymateux au cours de l'oncogénèse. Ce processus, appelé transition épithélio-mésenchymateuse (EMT), augmente le potentiel invasif des cellules et semble

jouer un rôle dans l'initiation de métastases [6]. Ces cellules tumorales en EMT, non détectées par les techniques antigène-dépendantes [7] peuvent être détectées par les techniques antigène-indépendantes.

Parmi les techniques antigène-indépendantes, les dispositifs de sélection par la taille (ISET®, Screencell®) sont constitués d'un filtre avec des pores de 6.5 à 8 microns permettant de laisser passer la plupart des cellules sanguines et de retenir les CTC de plus grande taille (figure 1) [8]. Par ailleurs, une des premières techniques employées était la centrifugation par gradient de densité (Ficoll® Oncoquick®) ; elle est maintenant utilisée en amont d'une technique microfluidique.

Les CTC sont hétérogènes témoignant de l'hétérogénéité tumorale [9]. Un enrichissement de ces CTC (sélection négative) peut être réalisé par la soustraction des lymphocytes du sang grâce à une technique immuno-magnétique utilisant des anticorps anti-CD45 +, marqueur de surface lymphocytaire [10].

Des techniques microfluidiques, systèmes manipulant de petites quantités de fluides, antigène-dépendantes ou indépendantes, ont émergé ces dernières années et seront abordées dans le chapitre Perspectives.

La technique Veridex® définit les CTC sur leur profil immunocytochimique (EpCAM + cytokératine + et CD45 -). Les techniques ISET® et SCREENCELL® utilisent classiquement des critères morphologiques similaires à ceux de la cytologie classique pour identifier les CTC après coloration en hématoxyline éosine ou en May-Grünwald-Giemsa. Mais de nombreuses techniques peuvent être réalisées en aval afin de caractériser ces cellules : culture, hybridation in situ, biologie moléculaire et vont permettre différentes applications cliniques.

2.1.2. Un intérêt pronostique

La recherche de CTC par la technique Veridex® a été cliniquement validée comme un marqueur pronostique dans les cancers métastatiques colorectaux, mammaires et prostatiques : en effet, la présence de CTC est associée à une diminution de la survie globale [11 – 13]. Hofman et al. ont également montré que les CTC détectés par ISET® dans le cancer pulmonaire était un facteur pronostique indépendant pour la survie sans progression [14] et que le seuil de 50 CTC était associé avec une survie globale plus courte. Une valeur pronostique des CTC a été rapportée pour d'autres cancers : carcinome ovarien [15], carcinome hépatocellulaire [16], carcinomes neuro-endocrines [17].

2.1.3. Monitoring

Le système Veridex® est également validé par la FDA comme une aide dans le suivi des patients dans les cancers mammaires, prostatique et colorectaux. Chinen et al. ont également montré un intérêt des CTC isolées par filtration par la technique ISET® dans le suivi d'un patient atteint d'un cancer indifférencié du poumon [18]. L'augmentation du nombre de CTC semble corrélérer avec la récurrence et la diminution de leur nombre ou l'absence de détection serait en faveur d'une efficacité thérapeutique.

2.1.4. un intérêt prédictif

La recherche de mutations de sensibilité ou de résistance aux thérapies ciblées est faisable sur CTC : la transloca-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7646706>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7646706>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)