

Les cellules tumorales circulantes en oncologie thoracique: enjeux, pièges et limites

Paul Hofman^{a, b}

RÉSUMÉ

La notion de cellules tumorales circulantes (CTCs) existe depuis plus d'une centaine d'années mais malgré le nombre croissant de publications sur ce sujet, notamment chez les patients atteints d'un cancer du poumon, la détection et la caractérisation des CTCs ne sont pas utilisées en routine dans les hôpitaux français. L'enjeu est cependant très important pour l'amélioration du diagnostic et du pronostic, mais aussi pour la mise en évidence de biomarqueurs prédictifs d'une réponse thérapeutique, voir pour le dépistage du cancer dans les populations à haut risque. Plusieurs éléments peuvent expliquer l'absence du développement actuel de cette approche dans le cadre de l'offre de soin: 1) la multitude des méthodes proposées conduit à des difficultés de validation multicentrique, 2) ces méthodes présentent une sensibilité et une spécificité variable, 3) leur coût n'est pas maîtrisé dans le système de santé français, et, 4) il existe d'autres biomarqueurs circulants concurrentiels en oncologie thoracique comme l'analyse de l'ADN tumoral libre circulant, voir des microARN plasmatiques. Au-delà des enjeux, cet article décrit les principaux pièges et les limites actuelles de la recherche des CTCs en pathologie thoracique.

Cellules tumorales circulantes – enjeux – méthodes de détection – limites – oncologie thoracique.

1. Introduction

Le cancer est l'une des causes majeures de décès, responsable de 13 % de la mortalité mondiale. Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer et, en Europe, le nombre de décès lié à ce cancer en 2014 a été estimé à 271 000 cas [1]. L'augmentation de ce cancer chez les femmes en Europe fait que ce cancer sera la première cause de mortalité par cancer chez la femme en 2020, dépassant alors la mortalité par cancer du sein. Le cancer du poumon a un pronostic péjoratif avec moins de 10 % de survie à 5 ans dans les stades III-IV. Ce pronostic s'explique par le fait que plus de 75 % de ces cancers sont diagnostiqués à un stade tardif et ne sont pas opérables.

a Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale

Centre hospitalo-universitaire de Nice - Hôpital Pasteur
30, avenue de la Voie romaine - B.P. 69
06001 Nice cedex 01

b Biobanque (BB-0033-00025)

Centre hospitalo-universitaire de Nice - Hôpital Pasteur
30, avenue de la Voie romaine - B.P. 69
06001 Nice cedex 01

* Correspondance

hofman.p@chu-nice.fr

article reçu le 10 octobre, accepté le 19 octobre 2015

© 2016 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Circulating tumour cells in thoracic oncology: challenges, pitfalls and limits

The concept of circulating tumour cells (CTCs) probable exists since more one century. However, despite an increased number of publications related to this subject (notably in lung cancer patients), the detection and the characterization of CTCs are not routinely used in the French hospitals. However, the challenge of CTCs detection is pivotal in lung cancer patients for diagnosis and prognosis optimisation, but also for allowing better drug response prediction and in future development of screening tests in high risk populations. Different parameters can explain the current break for CTCs concept development in daily routine, 1) many different methods exist leading difficulties for multicenter validation of the results, 2) these methods have a variable sensitivity and specificity, 3) the cost recovery of these methods is not consistent with the current French health care system, and, 4) other circulating biomarkers (such as the circulating free tumoural DNA and the circulating microRNA) are becoming competitive in thoracic oncology. Beyond the issues, this review describes the main pitfalls and limits which are likely to restrict today the development of this approach in thoracic oncology.

Circulating tumour cells – challenges – methods for detection – limits – thoracic oncology.

Une chimio/radiothérapie et/ou des thérapies ciblées sur des altérations génomiques relativement rares sont proposées chez ces patients non opérables. Malgré les progrès thérapeutiques la survie des patients est courte [2-4]. Les résultats des premiers essais cliniques utilisant une immunothérapie ciblant l'axe PD1/PD-L1 ont fait naître de nouveaux espoirs pour prolonger la survie de ces patients [5,6]. Toutefois, l'immunothérapie ne permettra pas de les guérir. La seule possibilité de guérir un cancer pulmonaire est de l'opérer à un stade précoce (stades I-II), mais malgré cela, plus de 30 % des patients récidiveront dans les 5 ans. Dans ce contexte la recherche d'autres pistes pour améliorer l'offre de soin en oncologie thoracique est une nécessité. La pratique des « biopsies liquides » (prises de sang) à visée diagnostic, pronostic, théranostic ou de dépistage, est une porte ouverte pour cette optimisation [7, 8]. La « biopsie liquide » permet d'analyser des biomarqueurs plasmatiques (à partir de l'ADN tumoral libre ou des microARN circulants) [9-11]. Des cellules non hématologiques circulantes (CNHC), en particulier les cellules tumorales circulantes (CTCs) (cellules cancéreuses et non cancéreuses), ou plus rarement des cellules endothéliales circulantes peuvent être

également isolées et caractérisées [12,13]. Les données obtenues à partir de ces différents biomarqueurs apportent des informations soit similaires, soit complémentaires [14]. Malgré l'engouement entourant le concept des CTCs en oncologie thoracique, il existe une rupture très nette entre le nombre de publications et d'études dans ce domaine et une mise en pratique dans le cadre de l'offre de soin, en particulier dans les hôpitaux français. Cette revue a pour but de décrire les principaux pièges pouvant apparaître dans le champ d'application des CTCs en oncologie thoracique et les freins actuels pour le développement de ces tests de détection dans les hôpitaux.

2. Techniques de détection et terminologie

Les techniques utilisées pour la mise en évidence des différents biomarqueurs sanguins sont très nombreuses et ont été détaillées dans plusieurs revues récentes [12,15,16]. Certaines de ces techniques sont développées depuis plusieurs dizaines d'années et d'autres sont très récentes [12,15,16]. Les méthodes de détection des CTCs présentent probablement toutes des avantages et des inconvénients et elles ont une sensibilité et une spécificité variable [12,15,16]. Ces techniques ont été rapportées dans de nombreuses revues récentes [15, 16]. Très brièvement, il s'agit de techniques directes ou de techniques indirectes. La plupart des techniques directes aboutissent à la visualisation des CTCs qui peuvent être colorées par des colorations usuelles (hématoxyline éosine, May Grunwald Giemsa) et peuvent faire l'objet d'analyses immunocytochimique, d'hybridation *in situ*, voir d'analyse génomique plus complexe. Les techniques indirectes n'autorisent pas l'identification morphologique des CTCs et reposent par exemple sur la capture des CTCs par des réactions antigène anticorps.

La terminologie employée dans le domaine des CTCs doit être précisée. Une confusion peut exister entre les termes, cellule tumorale circulante, cellule cancéreuse circulante, cellule métastatique circulante et cellule épithéliale circulante. Ainsi, une cellule tumorale circulante peut être identifiée chez des patients développant une pathologie tumorale bénigne (adénome thyroïdien, parathyroïdien, etc.). Une cellule tumorale circulante présentant tous les critères cytologiques de malignité correspond dans la grande majorité des cas à une cellule cancéreuse circulante, mais en l'absence de biomarqueur de malignité, la nature maligne de cette cellule ne peut pas être formellement affirmée. De même, le potentiel métastatique d'une cellule cancéreuse circulante ne peut en aucun cas être affirmé et seule la corrélation avec l'évolution clinique peut faire dire que les cellules visualisées initialement pouvaient correspondre à des cellules métastatiques circulantes. Enfin, des cellules épithéliales circulantes, de nature non tumorale, peuvent parfois circuler dans le sang, notamment en cas de pneumothorax ou de pathologie inflammatoire ou infectieuse pulmonaire. Ces cellules ne possèdent pas, dans la grande majorité des cas, de critères cytologiques de malignité. Enfin les CTCs peuvent circuler de manière isolée ou bien groupée en amas plus ou plus moins volumineux, appelés microembolie tumorale circulante. D'une façon générale, le terme de cellules non hématologiques circulantes

(CNHCs) peut être employé pour désigner l'ensemble de ces cellules captées dans le sang et ne correspondant pas à des globules blancs.

3. Enjeux actuels concernant la détection et la caractérisation des CTCs en oncologie thoracique

Plusieurs orientations peuvent être envisagées dans le cadre de la détection et de la caractérisation des CTCs en oncologie thoracique. Une étude récente laisse envisager la possibilité de permettre un meilleur dépistage du cancer du poumon grâce à cette approche [17]. Ce dépistage pourrait s'envisager dans les populations à haut risque de développer un tel cancer, essentiellement les sujets tabagiques développant une bronchopneumopathie chronique obstructive et un emphyseme, voir les patients développant une fibrose pulmonaire [17]. En cas de nodule pulmonaire de malignité indéterminée sur les examens radiologiques thoraciques, cette approche pourrait aussi autoriser en théorie un diagnostic plus précoce de cancer et orienter les patients vers une intervention chirurgicale. L'absence actuelle d'étude multicentrique bien conduite reste un frein majeur à cette mise en place. Ce qui semble plus réaliste dès maintenant c'est la possibilité, grâce à la détection des CTCs, de pouvoir évaluer le pronostic, de prédire la réponse thérapeutique à certaines thérapies ciblées ou d'identifier des biomarqueurs de résistance à des thérapies [12, 18]. Enfin, différents travaux de recherche translationnelle réalisés dans le domaine des CTCs ont permis et font évoluer en permanence nos connaissances sur l'histoire naturelle et la pathophysiologie des cancers pulmonaires [16,19]. Ainsi, les mécanismes de la transition épithélio-mésenchymateuse, d'anoikis, d'interaction possible des CTCs avec le « micro-environnement liquide » (neutrophiles, lymphocytes, plaquettes) et des données nouvelles de génomique permettant de mieux caractériser les CTCs peuvent être analysés [12, 20,21].

4. Pièges et limites actuelles concernant la détection et la caractérisation des CTCs en oncologie thoracique

Le constat à ce jour est que les applications cliniques liées à la détection des CTCs sont exceptionnelles, voire totalement inexistantes pour la plupart des oncologues pneumologues [22]. Ainsi, les techniques de détection utilisées sont encore réservées à certains centres travaillant sur des essais cliniques ou sur des projets de recherche translationnelle [12,21,22]. Plusieurs raisons peuvent expliquer les difficultés d'un tel transfert vers la clinique :

- L'absence de standardisation des pratiques : certaines méthodes déployées, comme la méthode CellSearch a eu jusqu'à présent un quasi-monopole dans le domaine des CTCs, laissant peu de place au développement des autres méthodes.
- L'absence le plus souvent d'étude multicentrique : la validation des résultats obtenus dans un seul centre et décrits dans une publication isolée est toujours indis-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7646715>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7646715>

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