

développer un cancer du poumon, des cellules tumorales circulantes ont été détectées avant l'apparition d'une masse tumorale visible au scanner. Les patients ont été opérés et n'ont pas récidivé dans l'année suivant l'opération. Ce résultat demandant à être confirmé, la même équipe a lancé une nouvelle étude, le projet *Air*, cette fois-ci sur 600 personnes à risque. Les résultats sont attendus pour 2019.

L'utilisation diagnostique de l'ADN tumoral circulant semble encore plus prometteuse. Un cas anecdotique, mais illustratif a été rapporté en 2013 par une équipe du Cancer Research UK Cambridge Institute: une patiente traitée successivement pour un cancer de l'ovaire, puis du côlon, avait, des années après, plusieurs métastases. L'analyse de l'ADN tumoral circulant a permis de retrouver des mutations génétiques similaires à celles du cancer de l'ovaire, alors que les mutations du cancer du côlon, différentes, étaient absentes. Cette signature a guidé le choix thérapeutique vers les chimiothérapies les plus actives sur les métastases d'origine ovarienne. On voit ici que cette approche dite de biopsie liquide, où la prise de sang remplace la biopsie classique des masses tumorales, serait utile chez les patients ayant un antécédent de cancer susceptible de récidiver.

Pour une utilisation dans la population générale, sans antécédent de cancer, ce type d'application diagnostique nécessite des techniques de détection extrêmement sensibles, pour éviter les faux négatifs, et spécifiques, pour empêcher les faux positifs. De telles sensibilités et spécificités ne sont pas encore atteintes, mais pourraient l'être dans les années à venir avec les améliorations continues des techniques de séquençage.

La donne est assez différente s'agissant du pronostic. Plus il y a de cellules tumorales circulantes, plus un cancer semble devoir évoluer rapidement et être à l'origine de rechutes et de nouvelles métastases. Les cellules tumorales circulantes constituent de ce fait un biomarqueur pronostique majeur en cancérologie. Toutefois, le niveau de preuve soutenant cette validité pronostique varie selon le nombre d'études réalisées et donc selon le type de cancer: actuellement, la certitude est indiscutable dans les cancers métastatiques du sein et de la prostate, intermédiaire dans les cancers métastatiques du côlon et pulmonaires, et faible dans les cancers plus rares.

Plus intéressant encore, les variations précoces du nombre de cellules tumorales circulantes au cours d'une chimiothérapie renseignent sur l'évolution des patients atteints de cancers du sein, de la prostate ou du côlon, au stade métastatique. Pour ces cancers, moins il y a de cellules tumorales

circulantes avant le début d'un traitement, plus l'évolution spontanée du cancer est lente; en outre, plus le niveau de cellules tumorales circulantes baisse en cours de traitement, plus celui-ci est efficace.

On distingue ainsi quatre types de patients, par ordre de gravité croissant: ceux dont le niveau de cellules tumorales est bas (indétectable) et le demeure durant la chimiothérapie, ce qui correspond à la meilleure situation; les patients dont le niveau de cellules tumorales circulantes est haut initialement, mais diminue en cours de chimiothérapie, indice que celle-ci est efficace; les patients dont le niveau de cellules tumorales circulantes est bas initialement, mais augmente pendant le traitement, situation peu favorable; et enfin, les patients dont le niveau de cellules tumorales circulantes est haut avant traitement et le reste malgré la chimiothérapie. Dans ces deux derniers groupes, la chimiothérapie entreprise se révèle souvent un échec, le cancer augmentant de volume statistiquement plus vite que dans les deux premiers groupes de patients.

DANS L'ATTENTE DES RÉSULTATS

Ces observations faites et reproduites, il reste à en démontrer l'utilité clinique: l'adaptation du type de traitement à la quantité de cellules tumorales circulantes permet-elle d'améliorer la prise en charge et le devenir des patients? C'est l'enjeu de plusieurs essais cliniques. Le premier, SWOG 0500, mené par le South-West Oncology Group américain, a été un échec retentissant: la prise en compte des variations en cours de traitement du nombre de cellules tumorales circulantes n'a pas permis d'améliorer le devenir des patientes traitées pour un cancer du sein métastatique. Les résultats d'autres essais sont donc vivement attendus: il s'agit de CirCe01 et STIC CTC, conduits en France par notre équipe à l'institut Curie, et de DETECT III, mené dans plusieurs villes d'Allemagne. Les résultats de ces trois essais seront rapportés dans les deux ans qui viennent.

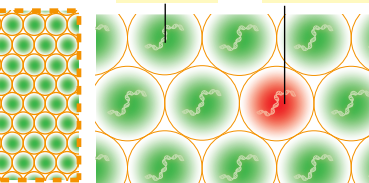
L'impact pronostique de l'ADN tumoral circulant est un peu plus complexe à appréhender. En l'absence de masse tumorale visible, par exemple après qu'un cancer du sein a été opéré, sa détection signalerait la persistance de cellules cancéreuses résiduelles dans l'organisme, dont certaines meurent et libèrent de l'ADN. Cette « maladie résiduelle » serait alors susceptible de mener à une rechute ultérieure sous forme de métastases. Dans ce contexte, l'ADN tumoral circulant serait un facteur pronostique très fort. Malheureusement, les techniques actuelles ne sont pas encore assez sensibles pour être appliquées en routine; il faut en effet détecter les débris d'ADN largués par quelques

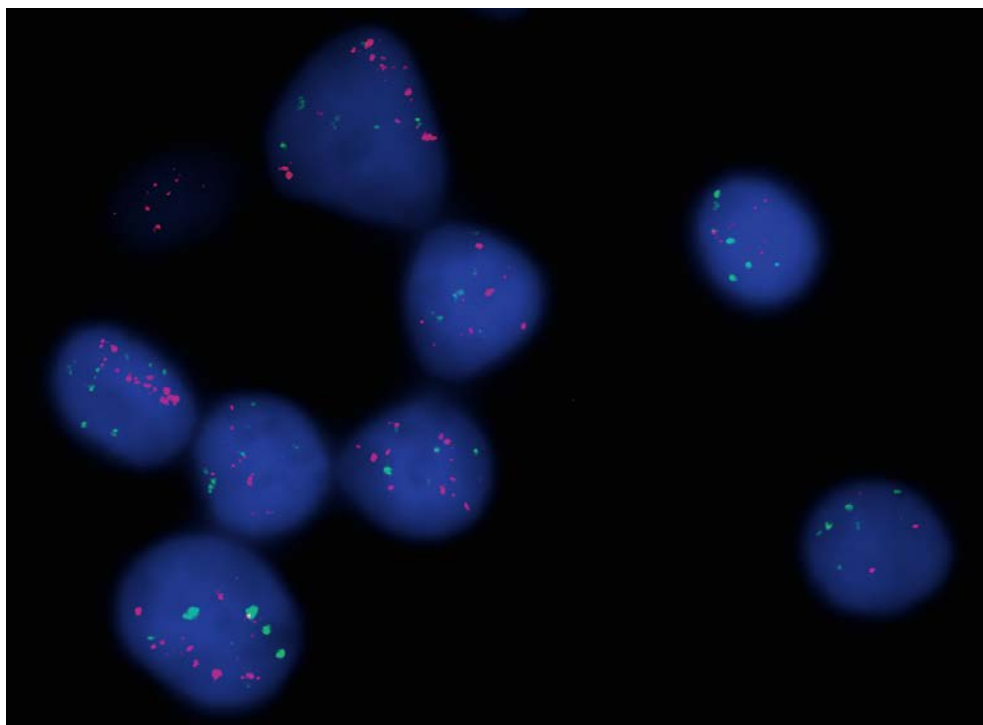
encapsulation se fait grâce à une puce microfluidique dédiée qui permet de former des gouttelettes d'eau dans l'huile. Après amplification par PCR, chaque gouttelette contient donc un grand nombre de copies soit d'ADN normal, soit d'ADN muté. Cette technique est dite digitale, car les gouttelettes n'ont finalement que deux types de fluorescence possible, correspondant au statut muté ou non de la molécule d'ADN initialement introduite dans la gouttelette.

Toutes les molécules d'ADN sont amplifiées ensemble.

Chaque gouttelette contient une molécule d'ADN, qui est amplifiée séparément.

ADN normal ADN tumoral





L'analyse des anomalies génétiques des cellules tumorales circulantes renseigne sur les thérapies à privilégier. Ici, chaque gène d'intérêt marqué se traduit par un point coloré au sein du noyau (en bleu). Dans une cellule non tumorale, le nombre de copies du gène est normal (deux copies par cellules, soit deux points de la même couleur). En revanche, dans une cellule tumorale circulante, le nombre de copies d'un gène (ici *HER2*, points rouges) peut considérablement augmenter, signe qu'une thérapie ciblée (en l'occurrence le trastuzumab) contre le gène perturbé pourrait être efficace.

➤ cellules tumorales disséminées parmi les innombrables cellules saines du corps. Néanmoins, cette piste reste prometteuse.

À l'inverse, en présence de métastases, la détection d'ADN tumoral circulant n'est pas forcément associée à une évolution défavorable : en effet, la quantité d'ADN tumoral circulant est en grande partie liée à la mort des cellules tumorales, qui influe peu sur le devenir des patients (elle peut même être le signe d'une diminution de la masse tumorale).

La dernière piste d'utilisation des cellules tumorales circulantes et de l'ADN tumoral circulant est la prédiction de l'efficacité d'une thérapie. Il s'agit de faire coïncider celle-ci avec un biomarqueur qui indique une sensibilité particulière à un traitement donné. Certains médicaments ne sont en effet efficaces qu'en présence de mutations génétiques spécifiques : par exemple, le trastuzumab (Herceptin), un anticorps monoclonal, stoppe la prolifération des cellules cancéreuses du sein seulement si elles sont porteuses d'anomalies dans le gène *HER2*, qui code un facteur de croissance.

L'ATTAQUE DES CLONES

Actuellement, on détermine la présence de mutations dans les cellules tumorales en effectuant une analyse génétique des cellules prélevées par biopsie. Mais l'ADN tumoral circulant, qui correspond à des fragments d'ADN de cellules tumorales, reflète très bien les anomalies génétiques d'un cancer donné. L'utilisation de l'ADN tumoral circulant pour

la recherche de mutations ayant un intérêt thérapeutique est d'ores et déjà autorisée depuis quelques années par les autorités de santé européennes, mais uniquement chez les patients ayant un cancer du poumon métastatique ; cette autorisation devrait progressivement s'étendre à d'autres types de cancers à mesure que les résultats d'études seront connus.

La facilité de réalisation d'une prise de sang (par rapport à une biopsie profonde à l'aiguille) permet enfin d'ouvrir une toute nouvelle dimension dans la prise en charge des cancers, à savoir la détection – par des prises de sang répétées régulièrement – de l'apparition progressive de cellules résistantes au traitement entrepris. On peut par exemple détecter par prise de sang qu'un sous-groupe de cellules tumorales (on parle de sous-clone) résistant au traitement est en croissance, et ce des mois avant que des métastases ne se mettent à augmenter de taille. Une question se pose donc : modifier le traitement dès la détection dans le sang d'une résistance sera-t-il plus efficace que d'attendre, pour modifier le traitement, que les métastases aient effectivement grossi ? Deux grands essais cliniques, l'un européen (l'essai APPLE, dans le cancer du poumon métastatique), l'autre français (essai PADA-1, dans le cancer du sein métastatique) tentent actuellement de répondre à cette question. Les résultats de ces essais, qui sont les deux premières tentatives de gagner « la guerre des clones » contre le cancer, seront connus en 2020. ■

BIBLIOGRAPHIE

F. C. BIDARD ET AL., Circulating tumor cells in breast cancer, *Molecular Oncology*, vol. 10, pp. 418-430, 2016

J. AUTEBERT ET AL., High purity microfluidic sorting and analysis of circulating tumor cells: towards routine mutation detection, *Lab Chip*, vol. 15, pp. 2090-2101, 2015

M. ILIE ET AL., «Sentinel» circulating tumor cells allow early diagnosis of lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *PLoS One*, vol. 9, e111597, 2014

C. ALIX-PANABIÈRES ET K. PANTEL, Circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer, *Clin. Chem.*, vol. 59, n°1, pp. 110-118, 2013

F. C. BIDARD ET AL., Going with the flow: from circulating tumor cells to DNA, *Sci. Transl. Med.*, vol. 5, n°207, pp. 207ps14, 2013.

Tous les papiers se recyclent,
alors trions-les tous.

**C'est aussi
simple à faire
qu'à lire.**

La presse écrite s'engage pour le recyclage
des papiers avec Ecofolio.



L'ESSENTIEL

● L'apparition et l'évolution d'un cancer dépendraient des gènes ou de facteurs environnementaux, mais aussi de facteurs psychologiques.

● Des études montrent que les personnes n'exprimant pas leurs émotions présenteraient un risque accru.

● La détermination à poursuivre sa vie, la capacité à ne pas se focaliser sur la maladie et la présence de soutien social seraient protecteurs.

● Se prendre en main, par exemple en pratiquant la relaxation, aiderait à mieux supporter les traitements.

L'AUTEUR



VOLKER TSCHUSCHKE
directeur du département
de psychologie médicale
de la clinique universitaire
de Cologne, en Allemagne.

Le cancer se joue aussi dans la tête

Les liens entre psychologie, immunité et oncologie sont de plus en plus solidement établis, mais ils restent difficiles à démêler. Une seule chose est sûre : la combativité face à la maladie est un atout.

L

eipzig, Allemagne de l'Est, 1990. Il y a presque sept ans que Rolf est atteint d'une leucémie. Mais sa chance semble enfin venue. La chute du mur de Berlin l'année précédente lui ouvre l'espoir d'une greffe de moelle osseuse, car il peut désormais rejoindre son frère, vivant en Allemagne de l'Ouest, qui sera le donneur. Hélas, la compatibilité biologique des deux frères est insuffisante. Après l'opération, le système immunitaire de Rolf attaque violemment la moelle greffée, et les traitements immunosuppresseurs parviennent à peine à endiguer le phénomène. Un an après

l'intervention, le cancer repart de plus belle. Mais Rolf ne baisse pas les bras. Il cherche un nouvel emploi et construit une maison avec sa famille. Pour lui, c'est comme si la maladie n'existait pas. Tout en se sachant condamné à brève échéance, il n'a qu'un seul objectif : mettre les siens à l'abri financièrement. Jour après jour, il combattra avec force sa maladie pendant... plus de dix-sept ans !

S'ACCROCHER À LA VIE

Rolf serait-il mort plus rapidement s'il ne s'était pas cramponné à sa façon de vivre et à ses objectifs comme il l'a fait ? On l'ignore, mais son exemple donne chair à une idée répandue chez bien des gens, y compris des médecins : les ressources mentales et psychiques d'un patient peuvent retarder le cours d'une maladie mortelle comme le cancer, voire l'arrêter. Est-ce vrai ? Et qu'en est-il du chemin inverse : des facteurs psychologiques peuvent-ils favoriser l'apparition d'une maladie ?

Dès 1991, l'oncologue Anders Bonde Jensen, alors au centre hospitalo-universitaire d'Odense, au Danemark, a passé au crible les études alors disponibles sur les facteurs déclenchants du cancer du sein. Un certain

