

Cellules tumorales circulantes dans les cas de cancer du sein : utilisation clinique du test CellSearch®

Note informative rédigée par

Dominique Arsenault, Ph. D., et Richard Le Blanc, M.D., Ph.D.

Faits saillants

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus répandue chez la femme au Québec. La formation de métastases à distance, et non la tumeur primaire, est la principale cause de décès chez les patientes. Les métastases sont susceptibles d'être causées par des cellules tumorales circulantes (CTC) qui se sont disséminées vers de nouveaux sites pour former des tumeurs secondaires.

Depuis quelques années, la numération des CTC à la suite d'une prise de sang est suggérée comme biomarqueur pronostique et prédictif afin d'orienter les décisions de prise en charge des patients atteints d'un cancer. Contrairement à la biopsie tissulaire qui est une intervention invasive, la numération des CTC par une biopsie liquide peut être faite régulièrement et de façon répétitive. La possibilité de suivre l'évolution du cancer à partir de prises de sang a un énorme potentiel quant à l'ajustement thérapeutique dans le cadre d'une médecine personnalisée et pourrait améliorer le pronostic et la qualité de vie des patientes.

Le test CellSearch®, commercialisé par la compagnie Janssen Diagnostic, permet la détection et la numération des CTC. Basé sur la reconnaissance antigénique spécifique aux cellules cancéreuses, le test permet d'isoler et d'enrichir les CTC d'un échantillon sanguin. Il a reçu l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) et de Santé Canada en tant que test pronostique dans le contexte de cancer métastatique du sein, de la prostate et colorectal. Ainsi, la Direction générale de cancérologie a demandé à l'INESSS d'évaluer la pertinence d'utiliser ce test en tant que biomarqueur de stratification, pronostique et prédictif chez les patientes atteintes d'un cancer du sein admissibles à une thérapie néoadjuvante, adjuvante ou systémique dans les cas de cancers métastatiques.

Une revue exhaustive de la littérature scientifique a été réalisée et les sites Web d'organismes publiant des recommandations pour la pratique clinique et des consensus d'experts ont été consultés. Selon la littérature répertoriée, l'utilisation des tests CellSearch® comme biomarqueur pronostique et prédictif chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce n'est pas justifiée. Dans le contexte de cancer du sein métastatique, les études rapportent que la numération des CTC précédant un traitement pourrait être un biomarqueur pronostique de la survie des patientes. Par contre, son utilité clinique dans une optique d'ajustement thérapeutique reste à être confirmée.

L'utilisation des tests CellSearch® devrait être limitée aux études cliniques. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si le test pourrait avoir un rôle cliniquement significatif dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

La note informative est une synthèse des données disponibles concernant certains aspects spécifiques du sujet évalué (description, efficacité, innocuité, utilité ou tout autre élément demandé par le requérant). Elle est destinée à informer et à soutenir la prise de décision dans un contexte où les échéanciers sont serrés et où la prise de décision ne nécessite pas l'analyse approfondie de données contextuelles (défis organisationnels, économiques, éthiques, juridiques et sociaux). La note informative ne contient pas de recommandations.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* de notre site *Web*.

Équipe de projet

Auteurs

Dominique Arsenault, Ph. D.

Richard Le Blanc, M.D., Ph.D.

Collaborateurs

Alicia Framarin, M. Sc.

Direction

Michèle de Guise, M.D.

Coordonnateur scientifique

Jim Boulanger, Ph. D.

Recherche d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Soutien technique

Hélène St-Hilaire

Mise en page

Patricia Labelle

Révision linguistique

Révision Littera Plus

Traduction

Mark Wickens

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-76753-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Cellules tumorales circulantes dans les cas de cancer du sein : utilisation clinique du test CellSearch®. Note informative rédigée par Dominique Arsenault et Richard Le Blanc. Québec, Qc : INESSS; 2016. 47p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Jean-Sébastien Aucoin, hémato-oncologue, CSSS Trois-Rivières

D^r Mark Basik, chirurgie générale, Hôpital général juif

D^r Louis Gaboury, pathologiste, Université de Montréal

M. Michel Lebrun, MBA, Ph. D., INESSS

M. Éric Potvin, Ph. D., INESSS

D^{re} Catherine Prady, oncologie médicale, CICM–CISS Montérégie-Centre

Déclaration de conflit d'intérêts

Les auteurs du présent rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce rapport.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	II
SUMMARY	IV
SIGLES ET ACRONYMES.....	VI
GLOSSAIRE	VII
1 INTRODUCTION.....	1
1.1 La technologie CellSearch®	2
2 MÉTHODOLOGIE.....	3
2.1 Question de recherche	3
2.2 Revue de la littérature.....	3
3 RÉSULTATS.....	4
3.1 Cellules tumorales circulantes dans le contexte d'un traitement néoadjuvant	4
3.1.1 Sélection des études	4
3.1.2 Résumé des études	5
3.1.3 Description des études.....	7
3.2 Cellules tumorales circulantes dans le contexte d'un traitement adjuvant	11
3.2.1 Sélection des études	11
3.2.2 Résumé des études	11
3.2.3 Description des études.....	13
3.3 Cellules tumorales circulantes dans le contexte du traitement d'un cancer du sein métastatique	17
3.3.1 Sélection des études	17
3.3.2 Résumé des études	20
3.3.3 Description des études.....	24
3.3.4 Position de certains organismes internationaux	29
3.3.5 Rapports d'évaluation de technologie	29
4 DISCUSSION	30
4.1 Cellules tumorales circulantes dans le contexte d'un traitement néoadjuvant	31
4.1.1 Résultats.....	31
4.1.2 Limites des études.....	31
4.1.3 Synthèse.....	32
4.2 Cellules tumorales circulantes dans le contexte d'un traitement adjuvant	33
4.2.1 Résultats.....	33
4.2.2 Limites des études.....	33

4.2.3 Synthèse.....	34
4.3 Cellules tumorales circulantes dans le contexte du traitement d'un cancer du sein métastatique	34
4.3.1 Résultats.....	34
4.3.2 Limites des études.....	35
4.3.3 Synthèse.....	36
4.4 Sensibilité du système CellSearch®	36
CONCLUSION.....	39
RÉFÉRENCES.....	41

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. CTC dans le contexte d'une thérapie néoadjuvante : principales caractéristiques des études sélectionnées	4
Tableau 2. CTC dans le contexte d'une thérapie néoadjuvante : sommaire des résultats des études	6
Tableau 3. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : principales caractéristiques des études sélectionnées	11
Tableau 4. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : sommaire des résultats des études sélectionnées	12
Tableau 5. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : relation entre la présence des CTC et la survie.....	13
Tableau 6. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : relation entre la présence de CTC durant le traitement et le taux de survie sans progression à 3 ans	14
Tableau 7. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : influence du décompte des CTC sur la survie.....	15
Tableau 8. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : relation entre la présence de CTC et les facteurs pronostiques.....	16
Tableau 9. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : principales caractéristiques des études sélectionnées	18
Tableau 10. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : sommaire des résultats des études sélectionnées	21
Tableau 11. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : relation entre la présence de CTC et la survie selon la numération des CTC pré ou post-traitement.....	25
Tableau 12. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : relation entre la présence de CTC et la survie selon le statut hormonal et HER2 de la tumeur primaire	26
Tableau 13. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : évaluation de la survie selon le statut du récepteur hormonal et HER2 de la tumeur primaire	27
Tableau 14. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : influence de la thérapie ciblée sur la relation entre la présence de CTC et la survie	27
Tableau 15. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : relation entre la présence de CTC et la survie (Bidard, Peeters <i>et al.</i> 2014).....	28

RÉSUMÉ

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus répandue chez la femme au Québec. La Société canadienne du cancer a estimé à 6 100 le nombre de Québécoises qui recevraient un diagnostic de cancer du sein en 2015. On estime qu'environ 1 350 patientes en décèdent chaque année. Bien que le taux d'incidence au Canada soit en baisse depuis l'an 2000, le cancer du sein arrive au deuxième rang des cancers les plus meurtriers. Pour une forte majorité, des patientes décèdent par suite de la formation de métastases à distance et non de la tumeur primaire. La formation des métastases est susceptible d'être causée par des cellules tumorales circulantes (CTC) qui se sont dissociées de la tumeur primaire et circulent dans le système vasculaire avant de se nicher à un nouveau site, ou organe, afin de le coloniser et de former des tumeurs secondaires.

Le diagnostic du cancer du sein nécessite généralement une biopsie tissulaire. Bien qu'utilisé pour évaluer le statut des récepteurs hormonaux et HER2, ces interventions sont invasives, ne peuvent être faites régulièrement et de façon répétitive et n'apportent que peu d'information pour l'évaluation du potentiel métastatique ou de l'efficacité thérapeutique. Depuis quelques années, la numération des CTC par biopsies liquides est suggérée comme biomarqueur pronostique et prédictif afin d'orienter les décisions de prise en charge des patients atteints de cancer. Les biopsies liquides sont des tests effectués sur un échantillon sanguin afin de rechercher des cellules cancéreuses provenant d'une tumeur, qui circulent dans le sang, ou des fragments d'ADN provenant de cellules tumorales. Ces interventions sont faciles et sécuritaires, et plusieurs échantillons peuvent être collectés de manière non invasive. Ainsi, la possibilité de suivre l'évolution du cancer à partir de prises de sang a un énorme potentiel quant à l'ajustement thérapeutique dans une optique de médecine personnalisée et pourrait améliorer le pronostic et la qualité de vie des patientes.

Le test CellSearch®, commercialisé par la compagnie Janssen Diagnostics, est un système permettant la détection et la numération des CTC. Ce test est basé sur la reconnaissance d'antigènes spécifiques exprimés par les cellules cancéreuses, ce qui permet de les isoler et de les enrichir à partir d'un échantillon sanguin. L'approche quantitative repose sur un seuil de positivité d'un certain nombre de CTC dans un volume défini de sang.

La Direction générale de cancérologie a demandé à l'INESSS d'évaluer la pertinence d'utiliser les tests CellSearch® afin de décider du traitement et faire le suivi des patientes atteintes d'un cancer du sein. La numération des CTC par le système CellSearch® a été évaluée en tant que biomarqueur de stratification, pronostique et prédictif chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et admissibles à une thérapie néoadjuvante, adjuvante ou systémique dans les cas de cancer métastatique.

Une revue exhaustive de la littérature scientifique publiée jusqu'en avril 2016 a été réalisée dans l'outil de recherche PubMed. Les études évaluant la pertinence des tests CellSearch® relativement à leur valeur pronostique et prédictive dans les cas de cancer du sein en contexte néoadjuvant et adjuvant ainsi que dans les cas de cancer du sein métastatique ont été retenues. Les sites Web d'organismes publiant des recommandations pour la pratique clinique et des consensus d'experts ont également été consultés.

Selon la littérature scientifique répertoriée, l'utilisation des tests CellSearch® comme biomarqueur pronostique et prédictif chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce

n'est pas justifiée. Les données probantes sont insuffisantes pour établir une association concrète entre la présence de CTC pré et post-traitement et la survie des patientes. Dans les cas de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, l'examen de la littérature scientifique suggère que la numération des CTC prétraitement pourrait être un biomarqueur pronostique quant à la survie des patientes. Malgré la valeur pronostique de la numération des CTC, son utilité clinique reste à être confirmée.

Pour l'instant, les tests CellSearch® ne devraient pas être utilisés hors d'un contexte d'étude clinique. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si le test CellSearch® pourrait avoir un rôle cliniquement significatif dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

SUMMARY

Circulating tumour cells in breast cancer: clinical use of the CellSearch® test

Breast cancer is the most common type of cancer in Québec women. The Canadian Cancer Society estimated that 6 100 Québec women would be diagnosed with breast cancer in 2015. It is estimated that approximately 1 350 patients die from this disease each year. Although the incidence rate in Canada has been on the decline since 2 000, breast cancer is the second deadliest form of cancer. In nearly all cases, the patients die as a result of the development of distant metastases, not from the primary tumour. The development of metastases can be caused by circulating tumour cells (CTCs) that have shed from the primary tumour and circulate in the vascular system before settling into a new location, or organ, in order to colonize it and form secondary tumors.

Diagnosing breast cancer generally requires a tissue biopsy. This procedure is invasive, cannot be done on a regular or repetitive basis, and provides little information for assessing metastatic potential or therapeutic effectiveness. For the past few years, the enumeration of CTCs by means of liquid biopsy has been suggested as a predictive and prognostic biomarker for guiding cancer patient management decisions. Liquid biopsies are tests performed on a blood sample to look for cancer cells from a tumour or tumour cell DNA fragments circulating in the bloodstream. These procedures are safe and easy to perform, and several samples can be collected noninvasively. Therefore, the possibility of monitoring the course of cancer using blood samples has an enormous potential in terms of therapeutic adjustments in a personalized medicine approach and could improve patients prognosis and quality of life.

The CellSearch® test, which is marketed by Janssen Diagnostics, is a system for detecting and enumerating CTCs. It is based on the recognition of specific antigens expressed by cancer cells, which makes it possible to enrich and isolate those in a blood sample. The quantitative approach is based on a positivity threshold of a given number of CTCs in a specific volume of blood.

The Direction générale de cancérologie asked INESSS to assess the relevance of using CellSearch® tests for deciding on treatment and monitoring breast cancer patients. CTC enumeration with the CellSearch® system was evaluated as a predictive, prognostic and stratification biomarker in patients with breast cancer eligible for neoadjuvant, adjuvant or, in the case of metastatic breast cancer, systemic therapy.

An exhaustive review of the scientific literature published up to April 2016 was conducted in the PubMed search engine. Studies evaluating the relevance of CellSearch® tests in terms of their predictive and prognostic value in cases of breast cancer in a neoadjuvant and adjuvant context and in cases of metastatic breast cancer were selected. The websites of organizations that publish clinical practice recommendations and expert consensus documents were consulted as well.

Based on the scientific literature identified, the use of CellSearch® tests as a predictive and prognostic biomarker in patients with early-stage breast cancer is not justified. The evidence is insufficient for establishing a concrete association between the presence of CTCs pre- and posttreatment and patient survival. In the case of patients with metastatic breast cancer, the examination of the scientific literature suggests that CTC enumeration prior to treatment could

be a prognostic biomarker for patient survival. Despite the prognostic value of CTC enumeration, based on studies, its clinical utility has yet to be confirmed.

For now, CellSearch® tests should not be used outside the context of a clinical study. Further studies are needed to determine if the CellSearch® test could play a clinically significant role in managing breast cancer patients.

SIGLES ET ACRONYMES

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CD45	<i>Cluster of Differentiation 45</i>
CK	Cytokératine
CTC	Cellule tumorale circulante
DAPI	4', 6 - diamidino – 2 – phénylindole
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EpCAM	<i>Epithelial Cell Adhesion Molecule</i>
ER	Récepteur à l'estrogène
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESO	European School of Oncology
FDA	Food and Drug Administration
HealthPACT	Health Policy Advisory Committee on Technology
HER2	<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>
HorR	Statut du récepteur hormonal
HR	<i>Hazard ratio</i> (rapport de risque)
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en service sociaux
OR	<i>Odd ratio</i> (rapport de cotes)
PR	Récepteur de la progestérone
RMGA	Réseau de médecine génétique appliquée
RPC	Réponse pathologique complète
RR	Risque relatif
RTP	Réponse tumorale primaire
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
RV	Rapport de vraisemblance
SCC	Société canadienne du cancer
TEM	Transition épithélio-mésenchymateuse
TNM	<i>Tumor, nodes, metastasis</i>

GLOSSAIRE

Biomarqueur de stratification

Biomarqueur permettant l'identification d'un groupe de patients avec des caractéristiques biologiques similaires à des fins d'attribution de risque et d'optimisation des traitements¹.

Biomarqueur prédictif

Biomarqueur utilisé pour prévoir et évaluer la réponse à une thérapie¹.

Biomarqueur pronostique

Biomarqueur utilisé pour évaluer l'agressivité d'une maladie et le pronostic de survie des patients¹.

Valeur pronostique indépendante

Indicateur utilisé pour estimer le risque de récurrence de la maladie et la mortalité chez le patient. Des analyses multivariées déterminent si le facteur pronostique montre une relation indépendante par rapport aux facteurs pronostiques reconnus¹.

Validité clinique

Mesure de précision avec laquelle un test prédit une variable clinique. Dans le présent document, la détection de cellules tumorales circulantes aura une validité clinique si elle est corrélée avec, par exemple, des taux de survie (sans maladie, sans progression de la maladie, globale, etc.) ou de réponse clinique associée à un traitement spécifique ou un placebo dans le contexte d'un essai clinique [RMGA, 2013].

Utilité clinique

Degré avec lequel le résultat d'un test se traduit en bénéfices pour le patient. L'appréciation de l'utilité clinique exige de tenir compte des considérations telles que la disponibilité d'interventions efficaces et les bénéfices et risques sur la santé [RMGA, 2013; Martin *et al.*, 2009].

¹ Tirée de : www.springer.com/us/book/9783540476481

1 INTRODUCTION

Les cellules tumorales circulantes (CTC) sont des cellules qui se sont dissociées d'une tumeur primaire et qui circulent dans le système vasculaire [Aktas *et al.*, 2009]. La présence de CTC est susceptible de générer de nouvelles tumeurs secondaires (métastases) dans des organes éloignés du site primaire. Rappelons que la formation de métastases est responsable de la grande majorité des décès liés au cancer [Gupta et Massague, 2006].

Les biopsies tissulaires sont des procédures qui ont une forte valeur de diagnostic (évaluation des récepteurs hormonaux et du statut HER2). Cependant, elles sont invasives, ne peuvent être faites régulièrement et à répétition et elles sont inefficaces pour évaluer le risque métastatique, la progression de la maladie et l'efficacité des traitements. Puisque les CTC issues d'une tumeur primaire, de micrométastases distantes ou présentes dans le cas d'une récurrence se retrouvent dans la circulation sanguine, elles sont plus facilement repérables. Étant donné que le temps de survie d'une CTC en circulation est généralement court (entre 1 et 2,4 heures) [Meng *et al.*, 2004], il est admis qu'en l'absence d'une tumeur ou de métastases cliniquement ou radiologiquement manifestes la présence de cellules tumorales dans la circulation sanguine reflète la persistance d'une maladie résiduelle constituée des cellules tumorales disséminées ou des micrométastases [Pukazhendhi et Gluck, 2014; Seronie-Vivien, 2014; Balic *et al.*, 2013]. Les CTC pourraient être considérées comme le résultat d'une biopsie liquide faisant état du potentiel métastatique de la tumeur et elles procureraient de l'information sur l'état du patient [Attard *et al.*, 2009]. Le prélèvement et l'analyse des échantillons sanguins sont sécuritaires, et plusieurs échantillons peuvent être collectés de manière non invasive. La possibilité de suivre la progression de la maladie dans le temps à partir d'échantillons sanguins pourrait faciliter les ajustements nécessaires à la thérapie et potentiellement améliorer le pronostic ainsi que la qualité de vie des patients.

La détection des CTC pourrait avoir des implications thérapeutiques et pronostiques importantes, mais leur nombre étant très faible, elles sont difficilement détectables. Dans l'échantillon sanguin d'un patient avec un cancer métastatique, elles représentent seulement 1 cellule sur 10^6 - 10^7 cellules nucléées [Alunni-Fabbroni et Sandri, 2010; Tibbe *et al.*, 2007]. Ces cellules ont généralement une morphologie et des caractéristiques antigéniques épithéliales, qui sont utilisées pour les détecter [Seronie-Vivien, 2014]. Les antigènes recherchés sont généralement la glycoprotéine EpCAM (*Epithelial Cell Adhesion Molecule*) et les cytokératines (CK) CK8, CK18 et CK19. Par contre, les CTC ne représentent pas une population cellulaire homogène [Seronie-Vivien, 2014]. Les cellules cancéreuses épithéliales peuvent subir une transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) qui leur permet de traverser la membrane basale d'un épithélium avant de se disséminer par voie lymphatique ou par voie sanguine [Chaffer et Weinberg, 2011]. Ces transformations engendrent une sous-population de cellules motiles et invasives, ayant une capacité d'autorenouvellement ainsi qu'une résistance à l'apoptose et aux traitements cytotoxiques [Seronie-Vivien, 2014; Mani *et al.*, 2008]. Il a été observé que les génotypes et phénotypes cellulaires, y compris l'expression d'antigènes épithéliaux et mésenchymateux, de récepteurs hormonaux ainsi que du récepteur tyrosine kinase HER2, sont hétérogènes au niveau de la tumeur principale et des CTC [Seronie-Vivien, 2014; Ignatiadis et Reinholz, 2011].

La détermination d'un biomarqueur de stratification – classification TNM (*tumor, nodes,*

metastasis), grade nucléaire, expression des récepteurs hormonaux et HER2 – permettrait de reconnaître les patientes à risque de développer un cancer métastatique. Ainsi, une technologie visant la détection et la quantification des CTC à partir d'une biopsie liquide pourrait servir de biomarqueur de stratification, de biomarqueur pronostique et prédictif [Hong et Zu, 2013; Saijo, 2012].

Depuis quelques années, la numération des CTC dans le sang est considérée comme ayant une valeur pronostique ou prédictive qui pourrait orienter les décisions de prise en charge des patients atteints de cancer. Des études ont évalué l'association entre la présence des CTC et la survie dans les cas de cancer du sein, de la prostate, du poumon et du cancer colorectal [Toss *et al.*, 2014]. La technologie CellSearch[®], commercialisée par la compagnie Janssen Diagnostics, permet la détection des CTC dans le sang.

1.1 La technologie CellSearch[®]

La méthode de numération des CTC par la technologie CellSearch[®] consiste en un enrichissement immunomagnétique automatisé des cellules tumorales épithéliales qui expriment la glycoprotéine transmembranaire EpCAM. Un ferrofluide magnétique (liquide magnétique) couplé à des anticorps dirigés contre EpCAM permet la capture des cellules tumorales épithéliales présentes dans un volume déterminé de sang total, généralement 7,5 mL. Une analyse par immunofluorescence permet la caractérisation de ces cellules. Les cellules nucléées (DAPI+) qui expriment CK8, CK18 et CK19 sont comptées. Les leucocytes contaminants sont identifiés par le marqueur panleucocytaire CD45 et ils sont exclus du décompte [Riethdorf *et al.*, 2007].

L'approche quantitative de la détection des CTC est basée sur un seuil de positivité d'un nombre de CTC dans un volume défini de sang. Dans le cas d'un cancer du sein métastatique, un seuil de positivité de 5 CTC par 7,5 mL de sang est généralement utilisé [Cristofanilli *et al.*, 2004]. Les seuils de positivité pour la présence de CTC dans les cas de cancer du sein précoces ne sont pas clairement établis. Un seuil de positivité de 1 CTC par 7,5 mL de sang peut être utilisé [Rack *et al.*, 2014; Lucci *et al.*, 2012; Pierga *et al.*, 2008]. Les performances intrinsèques du système CellSearch[®] sur des échantillons de sang normal « enrichis » de cellules cancéreuses en termes de recouvrement des taux d'enrichissement, de linéarité et de reproductibilité ont été rapportées par Allard et ses collaborateurs [2004] et elles sont discutées plus amplement par Hong et Zu [2013] et Moussavi-Harami et ses collaborateurs [2014].

La technologie de numération des cellules tumorales circulantes CellSearch[®] a reçu l'agrément de la FDA (2008) pour le décompte des CTC en tant que biomarqueur pronostique chez des patients atteints d'un cancer du sein, de la prostate et colorectal métastatique [Miller *et al.*, 2010; Cohen *et al.*, 2008; De Bono *et al.*, 2008]. On a reconnu à la technologie de numération des CTC CellSearch[®] une validité clinique pour le pronostic dans le contexte du cancer métastatique seulement. Cette indication a reçu l'agrément de Santé Canada. Toutefois, ni la FDA ni Santé Canada n'ont donné leur approbation pour l'utilisation du décompte des CTC obtenu par le test CellSearch[®] en tant que biomarqueur prédictif ou de stratification. À ce jour, les organismes d'homologation n'ont pas attribué d'utilité clinique à la technologie de numération des cellules tumorales circulantes CellSearch[®].

2 MÉTHODOLOGIE

La revue de la littérature vise principalement à déterminer l'efficacité clinique des tests CellSearch[®], commercialisés par la compagnie Janssen Diagnostics, en tant qu'outil d'aide à la décision thérapeutique dans le contexte du traitement du cancer du sein. Ce document constitue une revue structurée de la littérature, qui a pour but de tracer un portrait, le plus fidèle possible, de l'état actuel de la validité et de l'utilité cliniques du test CellSearch[®] à la suite des traitements néoadjuvants, adjuvants et systémiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

2.1 Question de recherche

Le présent rapport vise à répondre à la question suivante :

Est-ce que la technologie CellSearch[®] a une validité clinique pour le pronostic ou une utilité clinique dans la prise en charge et le suivi des patientes atteintes d'un cancer du sein?

Les questions seront évaluées distinctement en fonction de la thérapie utilisée pour le traitement du cancer du sein (néoadjuvant, adjuvant ou traitement systémique).

2.2 Revue de la littérature

Une revue de la littérature scientifique a été effectuée dans l'outil de recherche PubMed afin d'évaluer la pertinence de la numération des CTC par les tests CellSearch[®] comme valeur pronostique de survie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. L'évaluation de la validité et de l'utilité cliniques des tests CellSearch[®] a été réalisée séparément selon le type de thérapie appliquée dans le traitement du cancer du sein (néoadjuvant, adjuvant ou traitement systémique). Les mots clés *CellSearch[®]*, *CellSearch[®] system*, *circulating tumor cells*, *ctc*, *breast cancer*, *adjuvant chemotherapy*, *adjuvant therapy*, *neoadjuvant chemotherapy*, *neoadjuvant therapy* et *metastases* ont été utilisés, seuls ou en combinaison. Aucune limite de date de publication n'a été fixée; la recherche a été effectuée du début de la banque jusqu'au 21 septembre 2016. Les publications devaient porter sur la valeur pronostique de la numération des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Plus précisément, la validité clinique du test a été évaluée comme valeur pronostique des taux de survie sans progression, de survie sans récurrence à distance et de survie globale. Quant à l'utilité clinique, elle a été appréciée en termes de risques et de bénéfices associés à l'application du test et des modifications au traitement décidées selon le décompte des CTC obtenu.

Les revues systématiques avec ou sans méta-analyse, les essais cliniques et les études observationnelles prospectives et rétrospectives ont été analysés. Seules les publications en français et en anglais ont été retenues. Les études économiques n'ont pas été retenues.

Les recommandations pour la pratique clinique et les opinions des experts ont également été retenues. Les recommandations de l'American Society of Clinical Oncology, de l'European Society for Medical Oncology (ESMO) et de l'European School of Oncology ont été répertoriées.

3 RÉSULTATS

3.1 Cellules tumorales circulantes dans le contexte d'un traitement néoadjuvant

3.1.1 Sélection des études

La recherche de la littérature a permis de répertorier :

- Sept études prospectives [Hall *et al.*, 2015a; Hall *et al.*, 2015b; Pierga *et al.*, 2015; Bidard *et al.*, 2013a; Pierga *et al.*, 2012b; Riethdorf *et al.*, 2010; Garcia-Saenz *et al.*, 2009; Pierga *et al.*, 2008];
- Une étude rétrospective [Mego *et al.*, 2015];
- Deux méta-analyses [Janni *et al.*, 2016; Fei *et al.*, 2014].

La thérapie néoadjuvante utilisée a été variable d'une étude à l'autre. Le décompte des CTC a été effectué avant et après le traitement dans quatre des études présentées. Deux études ont effectué la numération des CTC prétraitement uniquement et deux études ont effectué le décompte des CTC post-traitement. Le tableau suivant présente les principales caractéristiques des études retenues.

Tableau 1. CTC dans le contexte d'une thérapie néoadjuvante : principales caractéristiques des études sélectionnées.

Études	n	Devis	Décompte des CTC (suivi post-traitement)	Traitements
Hall <i>et al.</i> , 2015a	57	Prospective	Post-traitement (30 mois)	n.d.
Hall <i>et al.</i> , 2015b	63	Prospective	Post-traitement (38 mois)	4 cycles d'une thérapie primaire systémique avec trastuzumab pour les tumeurs HER2+
Mego <i>et al.</i> , 2015	77	Rétrospective	Prétraitement	n.d.
BERVERLY02 Pierga <i>et al.</i> , 2015; Pierga <i>et al.</i> , 2012b	52	Prospective	Pré et post-traitement (12 mois)	4 cycles de fluorouracile, d'épirubicine-cyclophosphamide et de bévacizumab suivis de 4 cycles de docétaxel, de bévacizumab et de trastuzumab
GeparQuattro Riethdorf <i>et al.</i> , 2010	213	Prospective	Pré et post-traitement (12 mois)	4 cycles d'épirubicine-cyclophosphamide plus le docétaxel avec ou sans capécitabine et trastuzumab pour les tumeurs HER2+
Garcia-Saenz <i>et al.</i> , 2009	72	Prospective	Prétraitement	4 cycles de 21 jours d'adriamycine ou de docétaxel
REMAGUS02 Pierga <i>et al.</i> , 2008	118	Prospective	Pré et post-traitement (18 mois)	4 cycles d'épirubicine-cyclophosphamide aux 3 semaines avec 4 cycles de docétaxel avec ou sans trastuzumab pour les tumeurs HER2+ et avec ou sans célécoxib pour les tumeurs HER2-

REMAGUS02 Bidard <i>et al.</i> , 2013a	115	Prospective	Pré et post-traitement (70 mois)	4 cycles d'épirubicine- cyclophosphamide aux 3 semaines avec 4 cycles de docétaxel avec ou sans trastuzumab pour les tumeurs HER2+ et avec ou sans célecoxib pour les tumeurs HER2-
Méta-analyses				
Janni <i>et al.</i> , 2016	187	Méta-analyse	Post-traitement	n.d.
Fei <i>et al.</i> , 2014	3 173	Méta-analyse	n.d.	Anthracycline et taxane

n.d. : non disponible

3.1.2 Résumé des études

Le tableau de la page suivante présente un sommaire des résultats des études répertoriées.

Tableau 2. CTC dans le contexte d'une thérapie néoadjuvante : sommaire des résultats des études.

Études	n types de tumeurs	Taux CTC +*		Corrélation CTC et RPC	Valeur pronostique	
		Préthérapie	Post- thérapie		Survie sans progression	Survie globale
Hall <i>et al.</i> , 2015a	n = 57 triple négatif de stades I-III	n.d.	30 %	n.d.	(survie sans récurrence) Pré : n.d. Post : HR = 5,25, p = 0,03	Pré : n.d. Post : HR = 7,04, p = 0,03
Hall <i>et al.</i> , 2015b	n = 63 inflammatoire de stade III	n.d.	27 %	n.s. (pas de valeur)	Pré : n.d. Post : HR = 4,22, p = 0,005	Pré : n.d. Post : n.s., p = 0,53
Mego <i>et al.</i> , 2015	n = 77 cancer du sein inflammatoire nouvellement diagnostiqué de stade III	54,5 %	n.d.	n.s. p = 0,39	(survie sans récurrence) Pré : n.s., p = 0,29 Post : n.d.	Pré : n.s., p = 0,48 Post : n.d.
BERVELY02 Pierga <i>et al.</i> , 2015; Pierga <i>et al.</i> , 2012b	n = 52 inflammatoire HER2+	35 %	7 %	n.s. (pas de valeur)	Pré : HR = 3,69, p = 0,012 Post : n.d.	n.d.
GeparQuattro Riethdorf <i>et al.</i> , 2010	n = 213	21,6 %	10,6 %	n.s. Pré : p = 0,22 Post : p = 0,42	n.d.	n.d.
Garcia-Saenz <i>et al.</i> , 2009	n = 72 localement avancé	(2 CTC ou plus) 16,6 %	n.d.	p < 0,0042	n.d.	n.d.
REMGUS02 Pierga <i>et al.</i> , 2008	n = 118 stade II ou III	23 %	17 %	n.s. p = 0,99	(survie sans récurrence) Pré : HR = 4,15, p = 0,017 Post : HR = 4,15, p = 0,017	n.d.
REMGUS02 Bidard <i>et al.</i> , 2013a	n = 115 stade II ou III	23 %	17 %	n.s. p = 0,99	(survie sans récurrence) Pré : n.s., p = 0,06 Post n.s., p = 0,29	Pré : HR = 3,0, p = 0,05 Post : n.s., p = 0,30
Méta-analyses						
Janni <i>et al.</i> , 2016	n = 3 173	n.d.	20,2 %	n.d.	HR = 1,82, p < 0,001	HR = 1,97, p = 0,001
Fei <i>et al.</i> , 2014	n = 187	n.d.	n.d.	Corrélation CTC et RPC : n.s. (HR = 0,918, p = 0,877)		

HR : Hazard ratio

n.d. : non disponible; n.s. : non significatif; pré : prétraitement, post : post-traitement.

*CTC+ : décompte de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang (sauf indication contraire)

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs

3.1.3 Description des études

Étude de Hall et collaborateurs [2015a]

Cette étude prospective a évalué 57 patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique triple négatif de stades I-III ayant complété une thérapie néoadjuvante (non décrite) [Hall *et al.*, 2015a]. La numération des CTC avec le système CellSearch® a été effectuée post-traitement après un suivi médian de 30 mois. La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la survie sans récurrence et la survie globale.

La présence de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été mesurée post-traitement chez 30 % des patientes. Une analyse multivariée (taille de la tumeur, statut ganglionnaire, grade histologique et l'invasion lymphovasculaire) a démontré que la détection de CTC permet de prédire de manière significative la réduction de la durée de la survie sans récurrence (HR = 5,25 [IC 95 % 1,34 - 20,56], $p = 0,03$) ainsi que la survie globale (HR = 7,04 [IC 95 % 1,26 - 39,35], $p = 0,03$). La présence de CTC n'a pas été associée aux caractéristiques de la tumeur telles que la grosseur, le statut ganglionnaire ou le grade nucléaire.

Les auteurs suggèrent une valeur pronostique à la détection des CTC post-traitement dans les cas de cancer du sein triple négatif non métastatique.

Étude de Hall et collaborateurs [2015b]

Cette étude prospective a évalué 63 patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire de stade III admissibles à une thérapie néoadjuvante [Hall *et al.*, 2015b]. Le traitement a consisté en 4 cycles (durée indéterminée) de trastuzumab pour les patientes avec une tumeur HER2+. La numération des CTC a été effectuée seulement post-traitement et avant la chirurgie, et les patientes ont eu un suivi médian de 38 mois. La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang était considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la survie sans récurrence et la survie globale.

La présence de 1 CTC par 7,5 mL de sang a été mesurée post-traitement chez 27 % des patientes. Une analyse multivariée a démontré que la détection de CTC post-traitement permet de prédire de manière significative la réduction de la durée de la survie sans récurrence (HR = 4,22 [IC 95 % 1,67 - 10,67], $p = 0,005$). Par contre, l'analyse multivariée n'a pas démontré une association significative entre la numération des CTC post-traitement et la survie globale (HR = 1,53 [IC 95 % 0,41 - 5,79], $p = 0,53$).

Les auteurs mentionnent que la présence ou l'absence de CTC n'a pas été associée à la réponse pathologique complète (RPC) ainsi qu'aux caractéristiques de la tumeur telles que la grosseur, le statut ganglionnaire et le grade nucléaire.

Étude de Mego et collaborateurs [2015]

Cette étude rétrospective a évalué 77 patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire nouvellement diagnostiqué de stade III traitées avec une thérapie néoadjuvante (non décrite) [Mego *et al.*, 2015]. La numération des CTC a été effectuée prétraitement seulement. Deux décomptes des CTC ont été faits pour l'analyse. Un premier décompte de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang ainsi qu'un décompte moins strict de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang ont été comparés et ils ont été considérés comme valeur positive pour la présence de CTC. L'objectif

principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la survie sans progression, la survie globale et la RPC.

La présence de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 54,5 % des patientes prétraitement. Un total de 19,5 % des patientes ont eu un décompte de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang. La détection de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang prétraitement n'a pas corrélé avec une diminution de la survie sans progression (HR = 0,66 [IC 95 % 0,31 - 1,39], p = 0,29) et la survie globale (HR = 0,54 [IC 95 % 0,24 - 1,26], p = 0,48). Il en est de même pour le décompte de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang pour la survie sans progression (HR = 0,69 [IC 95 % 0,26 - 1,78], p = 0,39) et la survie globale (HR = 0,72 [IC 95 % 0,26 - 2,00], p = 0,48). Des 77 patientes, 19,2 % ont eu une RPC à la suite du traitement. Par contre, aucune corrélation n'a été établie entre le décompte des CTC prétraitement et la RPC (p = 0,39).

Les auteurs suggèrent que la numération des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire nouvellement diagnostiqué n'a pas de valeur pronostique.

Étude BERVERLY02

Cette étude prospective a évalué 52 patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire non métastatique HER2+ admissibles à une thérapie néoadjuvante [Pierga *et al.*, 2015; Pierga *et al.*, 2012b]. Le traitement a consisté en 4 cycles de fluorouracile, d'épirubicine-cyclophosphamide et de bévacizumab suivis de 4 cycles de docétaxel, de bévacizumab et de trastuzumab (durée indéterminée). La numération des CTC a été effectuée pré et post-traitement après un suivi total de 12 mois. La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang était considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire HER2+. Un des objectifs secondaires était d'évaluer la relation entre la présence de CTC et la survie sans progression.

La présence de 1 CTC par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 35 % des patientes avant le traitement. L'absence de CTC prétraitement a été associée à un meilleur taux de survie sans progression à 3 ans en comparaison avec la présence de CTC (81 % contre 43 %, HR = 3,69 [IC 95 % 1,34 - 10,21] p = 0,012). Les patientes sans CTC prétraitement et avec une RPC ont eu un taux de survie sans progression à 3 ans de 95 % comparativement à 38 % pour les patientes avec des CTC (aucune valeur statistique présentée).

Les auteurs concluent qu'il y avait une corrélation significative entre le décompte des CTC prétraitement et la survie sans progression à 3 ans.

Étude GeparQuattro

Cette étude prospective a évalué 213 patientes atteintes d'un cancer du sein primaire admissibles à une thérapie néoadjuvante [Riethdorf *et al.*, 2010]. Le traitement a consisté en 4 cycles (durée indéterminée) d'épirubicine-cyclophosphamide plus docétaxel avec ou sans capécitabine et trastuzumab pour les tumeurs HER2+. La numération des CTC a été effectuée prétraitement et post-traitement et le suivi médian des patientes a été de 12 mois. La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang était considérée comme positive pour la présence de CTC. Les objectifs primaires de l'étude étaient de détecter et de caractériser les CTC dans le sang des patientes. L'objectif secondaire était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la RPC et la réponse tumorale primaire (RTP).

La présence de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 21,6 % des patientes avant le traitement et chez 10,6 % des patientes à la suite du traitement. La détection des CTC avant ou

après le traitement n'a pas été prédictive de la RPC (prétraitement : $p = 0,220$; post-traitement : $p = 0,421$). De plus, les changements de décompte de CTC durant le traitement n'ont pas corrélé avec la RTP ($p = 0,455$).

Selon les auteurs, la numération des CTC durant le traitement n'a pas de valeur significative sur la RPC et la RTP.

Étude de Garcia-Saenz et collaborateurs [2009]

Cette étude prospective a évalué 72 patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé et admissibles à une thérapie néoadjuvante [Garcia-Saenz *et al.*, 2009]. Le traitement a consisté en 4 cycles de 21 jours d'adriamycine ou de docétaxel. La numération des CTC a été effectuée prétraitement et post-traitement, après 21 jours et avant le second cycle de traitement. La numération de 2 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC et la RPC.

Seulement 12 des 72 patientes ont eu un décompte de 2 CTC ou plus par 7,5 mL de sang prétraitement. Toutes ont eu un décompte moins élevé à la suite du traitement (valeurs non indiquées).

La réponse pour la RPC a été de 34 % (OR = 14,5 [IC 95 % 2,3 - 92], $p < 0,0042$). Deux patientes ont eu un décompte de CTC négatif prétraitement et un décompte positif post-traitement, et elles ont eu une RPC.

Les auteurs rapportent que, lorsque les CTC sont peu présentes dans le sang périphérique, leur décompte se révèle inapproprié comme valeur prédictive de réponse à un traitement. La numération des CTC n'a pas de valeur prédictive pour la RPC.

Étude REMAGUS02

Cette étude prospective a évalué 118 patientes atteintes d'un carcinome du sein invasif non métastatique de stade II ou III admissibles à une thérapie néoadjuvante [Pierga *et al.*, 2008]. Le traitement a consisté en 4 cycles d'épirubicine-cyclophosphamide aux 3 semaines avec 4 cycles de docétaxel avec ou sans trastuzumab pour les patientes avec une tumeur HER2+ et avec ou sans célécoxib pour les tumeurs HER2-. La numération des CTC a été effectuée prétraitement et post-traitement et le suivi médian des patientes a été de 18 mois. La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang était considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif de l'étude était de quantifier la présence de CTC chez les patientes avant une thérapie néoadjuvante. L'objectif secondaire était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la RPC et la survie globale sans récurrence.

La numération de 1 CTC par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 23 % des patientes avant le traitement et chez 17 % d'entre elles à la suite du traitement. Une analyse multivariée a démontré que l'absence de CTC pré ou post-traitement a un effet significatif sur la survie sans récurrence (HR = 4,15 [IC 95 % 1,29 - 13,33], $p = 0,017$). Par contre, la RPC ainsi que les caractéristiques de la tumeur telles que la taille, le statut ganglionnaire ou le grade nucléaire n'ont pas été associées à la présence ou à l'absence de CTC ($p = 0,99$).

Une analyse supplémentaire a été présentée après un suivi médian de 70 mois chez 115 patientes [Bidard *et al.*, 2013a]. Une analyse multivariée a démontré que la présence de CTC prétraitement n'influe plus de façon significative sur la survie globale sans récurrence (HR = 2,4 [IC 95 % 0,9 - 6,0], $p = 0,06$), mais qu'elle a une influence significative sur la survie

globale (HR = 3,0 [IC 95 % 1,0 - 9,5], p = 0,05). Par contre, la numération post-traitement des CTC n'a aucune valeur significative sur la survie globale (p = 0,30) et la survie sans récurrence après un suivi de 70 mois (p = 0,29).

Méta-analyses

Deux méta-analyses ont traité de la valeur pronostique du décompte des CTC dans le contexte d'une thérapie néoadjuvante [Janni *et al.*, 2016; Fei *et al.*, 2014].

La méta-analyse de Janni et ses collaborateurs [2016] a évalué les données relevées par cinq centres (de Houston aux États-Unis, de Munich et de Tübingen en Allemagne, de Paris en France et d'Enschede aux Pays-Bas), totalisant 3 173 échantillons sanguins de patientes atteintes d'un cancer du sein non métastatique de stades I-III.

La présence de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 20,2 % des patientes prétraitement ou durant le traitement. Les analyses multivariées ont démontré que le décompte de CTC a une valeur pronostique indépendante (*independent prognostic factor*) des variables anatomopathologiques conventionnelles (p < 0,002) ainsi que pour la survie sans progression de la maladie (HR = 1,82 [IC 95 % 1,47 – 2,26], p < 0,001) et la survie globale (HR = 1,97 [IC 95 % 1,505 – 2,590], p < 0,001). Par contre, il est important de noter que la collecte de sang n'a pas été faite de façon uniforme. Les échantillons ont été prélevés prétraitement ou post-traitement selon les centres. De plus, le volume de sang collecté n'a pas été identique entre les patientes (7,5 mL ou 30 mL concentrés dans 7,5 mL). Ces variantes entraînent un biais important et rendent difficile l'interprétation de résultats de cette analyse.

La méta-analyse de Fei et ses collaborateurs [2014] a considéré deux études, décrites précédemment, qui ont fait la comparaison pré et post-traitement néoadjuvant chez des femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé (n = 72 et 115) [Garcia-Saenz *et al.*, 2009; Pierga *et al.*, 2008].

Les auteurs concluent que le décompte différentiel des CTC pré et postchimiothérapie néoadjuvante n'est pas significativement associé à l'obtention d'une RPC (HR = 0,918 [IC 95 % 0,650 – 1,295], p = 0,877).

3.2 Cellules tumorales circulantes dans le contexte d'un traitement adjuvant

3.2.1 Sélection des études

La recherche de la littérature a permis de répertorier :

- Une étude prospective *randomisée* [Rack *et al.*, 2014];
- Cinq études prospectives [Van Dalum *et al.*, 2015; Karhade *et al.*, 2014; Franken *et al.*, 2012; Lucci *et al.*, 2012; Krishnamurthy *et al.*, 2010];
- Une méta-analyse [Zhang *et al.*, 2012].

La thérapie adjuvante utilisée a été décrite dans une seule étude. Le décompte des CTC a été effectué avant et après le traitement dans deux études. Quatre études ont indiqué la numération des CTC préchirurgie uniquement. Le tableau suivant présente les principales caractéristiques des études retenues.

Tableau 3. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : principales caractéristiques des études sélectionnées.

Études	n	Devis	Décompte des CTC	Traitement
Van Dalum <i>et al.</i> , 2015	403	Prospective	Préchirurgie Post-chimiothérapie (1, 2 et 3 ans)	n.d.
SUCCESS Rack <i>et al.</i> , 2014	2 026	Prospective <i>randomisée</i>	Préchimiothérapie (après la chirurgie) et postchimiothérapie (35 mois)	3 cycles de fluorouracile-épirubicine- cyclophosphamide suivis de 3 cycles de docétaxel toutes les 3 semaines vs 3 cycles de fluorouracile-épirubicine- cyclophosphamide suivis de 3 cycles de gemcitabine-docétaxel toutes les 3 semaines. À la suite de la chimiothérapie, les patientes ont été <i>randomisées</i> afin de recevoir du zolédronate pendant 2 ou 5 ans.
Karhade <i>et al.</i> , 2014	113	Prospective	Préchirurgie (suivi 40 mois)	n.d.
Franken <i>et al.</i> , 2012	404	Prospective	Préchirurgie	n.d.
Lucci <i>et al.</i> , 2012	302	Prospective	Préchirurgie (suivi 35 mois)	n.d.
Krishnamurthy <i>et al.</i> , 2010	92	Prospective	Préchirurgie	n.d.
Méta-analyse				
Zhang <i>et al.</i> , 2012	6 825	Méta-analyse	Variable	Variable

n.d. : non disponible

3.2.2 Résumé des études

Le tableau de la page suivante présente un sommaire des résultats des études répertoriées.

Tableau 4. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : sommaire des résultats des études sélectionnées.

Études	n types de tumeurs	Taux CTC +		Valeur seuil	Valeur pronostique	
		Préthérapie	Post- thérapie		Survie sans progression	Survie globale
Van Dalum <i>et al.</i> , 2015	n = 403 précoce de stades I-III	19 %	15 %	1 CTC / 30 mL	(survie sans récurrence) Pré : p = 0,022 Post : p < 0,001	Pré : p = 0,006 Post : p = 0,018
SUCCESS Rack <i>et al.</i> , 2014	n = 2 026 précoce	21,5 %	22,1 %	1 CTC / 30 mL	Pré : HR = 2,107, p < 0,001 Post : HR = 1,124, p = 0,02	Pré : HR = 2,177, p = 0,002 Post : HR = 1,162, p = 0,06
Karhade <i>et al.</i> , 2014	n = 113 triple négative de stades I-III	20 % (préchirurgie)	n.d.	1 CTC / 7,5 mL	HR = 3,93, p = 0,005	HR = 2,36, p = 0,12
Franken <i>et al.</i> , 2012	n = 404 précoce de stades I-III	18,8 % (préchirurgie)	n.d.	1 CTC / 30 mL	(survie sans récurrence) HR = 1,63, p = 0,155	n.d.
Lucci <i>et al.</i> , 2012	n = 302 précoce de stades I-III	24 % (préchirurgie)	n.d.	1 CTC / 7,5 mL	(survie sans récurrence) HR = 4,62, p = 0,002	HR = 4,04, p = 0,02
Krishnamurthy <i>et al.</i> , 2010	n = 92 précoce	31 % (préchirurgie)	n.d.	1 CTC / 7,5 mL	n.d.	n.d.
Méta-analyses						
Zhang <i>et al.</i> , 2012	n = 6 825 primaire et métastatique	n.d.	n.d.	Variable	HR = 2,86, p = 0,00	HR = 2,78, p = 0,00

n.d. : non disponible

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs

3.2.3 Description des études

Étude de Van Dalum et collaborateurs [2015]

Cette étude prospective a évalué 403 patientes atteintes d'un cancer du sein de stades I-III admissibles à une chirurgie et à une thérapie adjuvante (non décrite) [Van Dalum *et al.*, 2015]. La numération des CTC avec le système CellSearch® a été effectuée avant la chirurgie, une semaine après la chirurgie, après la chimiothérapie, après la thérapie hormonale de longue durée (non décrite) et après une, deux et trois années suivant la chirurgie. Le décompte des CTC a été fait en récoltant 30 mL de sang, et 4 échantillons de 7,5 mL de sang ont été séparés pour chaque patiente. La numération de 1 CTC ou plus par 30 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la survie sans récurrence et la survie globale.

Le tableau suivant présente la relation entre la présence de CTC, la survie sans récurrence et la survie globale.

Tableau 5. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : relation entre la présence des CTC et la survie.

	Préchirurgie	Post-chirurgie				Post-chimiothérapie
		1 semaine	1 an	2 ans	3 ans	
% de patientes	19 %	18 %	12 %	11 %	13 %	15 %
Survie sans récurrence (valeur p)	p = 0,022	p = 0,852	p = 0,006	p < 0,001	p = 0,439	p < 0,001
Survie globale (valeur p)	p = 0,006	p = 0,182	p = 0,013	p = 0,045	p = 0,056	p = 0,018

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs

La présence de CTC préchirurgie, après le traitement adjuvant et un ou deux ans postchirurgie a un impact négatif significatif sur la survie sans récurrence et la survie globale. Selon les auteurs, la détection des CTC dans le sang de patientes à différents moments après la chirurgie corrobore les études concernant la détection des CTC avant la chirurgie et elle est associée à une durée médiane de survie diminuée.

Étude SUCCESS

Cette étude prospective *randomisée* a évalué 2 026 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce avant une thérapie adjuvante et 1 492 patientes après une thérapie adjuvante [Rack *et al.*, 2014]. Les traitements ont consisté en 3 cycles de fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide suivis de 3 cycles de docétaxel toutes les 3 semaines contre 3 cycles de fluorouracile-épirubicine-cyclophosphamide suivis de 3 cycles de gemcitabine-docétaxel toutes les 3 semaines. À la suite à la chimiothérapie, les patientes ont été *randomisées* afin de recevoir du zolédronate pendant 2 ou 5 ans. La numération des CTC a été effectuée préchirurgie et postchimiothérapie, après un suivi médian de 35 mois. La numération de 1 CTC ou plus par 30 mL de sang a été considérée comme positive relativement à la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était de déterminer la relation entre la numération des CTC, la survie sans progression et la survie globale.

La numération de 1 CTC ou plus dans 30 mL de sang a été mesurée chez 21,5 % des patientes

prétraitement et 22,1 % post-traitement. Les patientes avec une atteinte ganglionnaire ont eu un taux positif de décompte de CTC prétraitement plus important que celles sans atteinte ganglionnaire (22,4 % contre 19,6 %, $p < 0,001$). Une analyse multivariée a démontré que la présence de CTC prétraitement avait une incidence négative sur la survie sans progression (HR = 2,107 [IC 95 % 1,487 – 2,986], $p < 0,001$) et la survie globale (HR = 2,177 [IC 95 % 1,320 – 3,588], $p = 0,002$). La persistance de CTC après le traitement a un impact sur la survie sans progression (HR = 1,124 [IC 95 % 1,02 - 1,25], $p = 0,02$), mais non sur la survie globale (HR = 1,162 [IC 95 % 0,99 - 1,37], $p = 0,06$). Le tableau suivant présente la probabilité de survie sans progression à 3 ans, évaluée selon la présence ou non de CTC pré et post-traitement.

Tableau 6. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : relation entre la présence de CTC durant le traitement et le taux de survie sans progression à 3 ans.

CTC+		Taux de survie sans progression ($p = 0,005$)	Taux de survie globale ($p = 0,1$)
Pré-	Post-		
+	+	85,9 %	92,8 %
+	-	91,1 %	n.d.
-	+	94,9 %	n.d.
-	-	93,9 %	97,6 %

CTC+ : positif pour la présence de CTC dans le sang
n.d. : non disponible

Dans cette étude, 17 % des patientes n'avaient pas de CTC prétraitement et elles ont eu un décompte positif à la suite du traitement. Pour ces patientes, le taux de survie sans maladie à 3 ans a été de 94,9 %, un taux comparable à celui des patientes qui n'avaient pas de CTC pré et post-traitement (93,9 %). Selon les auteurs, ces données suggèrent que la numération des CTC post-traitement n'est pas nécessairement associée à une diminution de la survie. Malgré tout, ils suggèrent une valeur indépendante du pronostic en cas de présence de CTC pré et post-traitement.

Étude de Karhade et collaborateurs [2014]

Cette étude prospective a évalué 113 patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif de stades I-III au moment de la chirurgie [Karhade *et al.*, 2014]. La numération des CTC a été effectuée préchirurgie seulement, avec un suivi médian post-chirurgie de 40 mois. La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. Les auteurs ont également évalué l'impact d'une numération de 2 CTC et 3 CTC ou plus par 7,5 mL de sang. L'objectif principal était d'évaluer la relation entre la numération des CTC, la survie sans progression et la survie globale.

La numération de 1 CTC par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 20 % des patientes préchirurgie. Aucune valeur seuil n'a été mentionnée pour la numération de 2 ou 3 CTC ou plus par 7,5 mL de sang. Le tableau suivant présente les valeurs de survie sans progression et de survie globale selon les différentes valeurs seuils de numération des CTC.

Tableau 7. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : influence du décompte des CTC sur la survie.

Numération des CTC (7,5 mL de sang)	Survie sans progression (IC 95 %) Valeur p	Survie globale (IC 95 %) Valeur p
1 CTC ou plus	HR = 3,93 [IC 95 % 1,55 – 9,94], p = 0,005	HR = 2,36 [IC 95 % 0,84 – 6,65], p = 0,12
2 CTC ou plus	HR = 8,30 [IC 95 % 2,61 – 26,37], p = 0,003	HR = 7,19 [IC 95 % 1,98 – 26,06], p = 0,01
3 CTC ou plus	HR = 9,89 [IC 95 % 3,14 – 31,13], p = 0,001	HR = 7,19 [IC 95 % 1,98 – 26,06], p = 0,01

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs

La numération de 2 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a prédit une survie sans progression et une survie globale significativement plus courtes. Il est important de mentionner que 51 % des patientes ont reçu une thérapie néoadjuvante avant la chirurgie. Par contre, les auteurs mentionnent qu'il n'y a pas eu de corrélation entre la numération des CTC et le traitement néoadjuvant ($p = 0,61$). Ils précisent aussi que le traitement néoadjuvant pourrait biaiser les estimations de survie sans progression et de survie globale.

Étude de Franken et collaborateurs [2012]

Cette étude prospective unicentrique a évalué 404 patientes atteintes d'un cancer du sein primaire de stades I-III [Franken *et al.*, 2012]. La numération des CTC a été effectuée préchirurgie. La numération de 1 CTC ou plus par 30 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la numération des CTC, relation entre la numération CTC et la survie sans récurrence. Aucun résultat sur la survie globale n'a été présenté.

La numération de 1 CTC ou plus par 30 mL de sang a été mesurée chez 18,8 % des patientes. Parmi celles-ci, 21,9 % ont développé des métastases comparativement à 11,6 % des patientes n'ayant pas de CTC ($p = 0,029$). Le taux de survie sans récurrence à 4 ans a été de 88,4 % pour les patientes sans CTC préchirurgie comparativement à 78,9 % pour les patientes avec des CTC ($p = 0,038$). Le taux de mortalité attribuable au cancer a été de 4,3 % pour les patientes sans CTC préchirurgie comparativement à 14,5 % pour les patientes avec des CTC ($p = 0,001$). Dans une analyse multivariée, la numération de 1 CTC ou plus dans 7,5 mL de sang a été corrélée avec une diminution significative de la survie sans progression à distance (HR = 2,56 [IC 95 % 1,20 – 5,46], $p = 0,015$), mais non avec la survie sans récurrence (HR = 1,63 [IC 95 % 0,83 – 3,19], $p = 0,155$).

Les auteurs concluent que la présence des CTC avant la chirurgie est associée à une augmentation du risque de décès lié au cancer du sein.

Étude de Lucci et collaborateurs [2012]

Cette étude prospective a évalué 302 patientes atteintes d'un cancer du sein de stades I-III n'ayant pas eu de traitement de chimiothérapie avant la chirurgie [Lucci *et al.*, 2012]. Le suivi médian a été de 35 mois. La numération des CTC a été effectuée avant la chirurgie. La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la numération des CTC, la survie sans récurrence et la survie globale.

La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 24 % des patientes préchirurgie. Selon une analyse multivariée, la présence de CTC compromettait la survie sans progression (HR = 4,62 [IC 95 % 1,79 – 11,9], $p = 0,002$) et la survie globale (HR = 4,04 [IC 95 % 1,28 – 12,8], $p = 0,02$).

Les auteurs suggèrent que la numération des CTC pourrait fournir des renseignements à valeur pronostique concernant les patientes chimionucléaires atteintes d'un cancer du sein non métastatique.

Étude de Krishnamurthy et collaborateurs [2010]

Cette étude prospective a évalué 92 patientes atteintes d'un cancer d'un sein précoce [Krishnamurthy *et al.*, 2010]. La numération des CTC a été effectuée préchirurgie. La présence de 1 CTC ou plus dans 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer la relation entre les CTC et les cellules tumorales disséminées dans la moelle osseuse des patientes. L'objectif secondaire était de déterminer la corrélation entre la présence de CTC et les facteurs pronostiques tels la classification TNM, le grade nucléaire de la tumeur et l'expression des récepteurs hormonaux et HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*) a été évalué.

La numération de 1 CTC ou plus par 7,5 mL de sang préchirurgie a été mesurée chez 31 % des patientes. Le tableau suivant présente la relation entre la présence de CTC préchirurgie et les facteurs pronostiques usuels.

Tableau 8. CTC dans le contexte d'une thérapie adjuvante : relation entre la présence de CTC et les facteurs pronostiques.

Facteurs pronostiques	Taux de CTC+	Valeur p
ER+	33 %	p = 0,5
ER-	26 %	
PR+	32 %	p = 0,9
PR-	30 %	
HER2+	25 %	p = 0,6
HER2-	31 %	
Atteinte ganglionnaire +	29 %	p = 0,7
Atteinte ganglionnaire -	33 %	
Micrométastases	29 %	p = 0,3
Macrométastases	25 %	p = 0,2

Les auteurs concluent que le décompte des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce ne corrèle pas avec les indicateurs de pronostic standards considérés dans l'étude.

Méta-analyse

Une méta-analyse a été conduite par Zhang et ses collaborateurs [2012], qui combinait les résultats de 49 études portant sur un total de 6 825 patientes atteintes d'un cancer du sein primaire ou métastatique. Les résultats ont été analysés selon le type de cancer du sein (primaire ou métastatique). Dans le contexte d'un cancer du sein primaire, la méta-analyse incluait des études selon lesquelles la numération des CTC était faite avec différentes technologies, d'où le nombre important d'études sélectionnées. La méta-analyse incluait des données sur la numération des CTC ainsi que sur la survie des patientes. Sur les 49 études répertoriées, 17 seulement ont utilisé la technologie CellSearch® pour la numération des CTC. Par contre, les analyses de survie n'ont pas pris en considération la technologie utilisée.

La survie sans progression a été évaluée par 19 études portant sur le cancer du sein précoce. La présence de CTC augmenterait significativement le risque de récurrence de la maladie (HR = 2,86 [IC 95 % 2,19 – 3,75], p = 0,00, I² = 65,2 %, p = 0,0). La survie globale a été évaluée dans 13 études. La présence de CTC diminuerait significativement la survie globale (HR = 2,78 [IC 95 % 2,22 – 3,48], p = 0,00, I² = 0,0 %, p = 0,68).

Il est important de mentionner que la valeur seuil considérée comme positive pour la présence de CTC n'a pas été uniforme dans les études, allant de 1 CTC par 7,5 mL de sang à 5 CTC par 7,5 mL de sang. De plus, les prélèvements pour la numération des CTC n'ont pas été uniformisés entre les études. Les auteurs spécifient que ni la méthode de détection des CTC ni le moment du prélèvement n'ont influé sur leurs estimations. Les auteurs concluent que la présence de CTC dans le sang périphérique est significativement associée à un mauvais pronostic.

3.3 Cellules tumorales circulantes dans le contexte du traitement d'un cancer du sein métastatique

3.3.1 Sélection des études

La recherche de la littérature a permis de répertorier :

- Dix études prospectives [Wallwiener *et al.*, 2013; Hayashi *et al.*, 2012; Muller *et al.*, 2012; Pierga *et al.*, 2012a; Consoli *et al.*, 2011; Nakamura *et al.*, 2010; Liu *et al.*, 2009; Nole *et al.*, 2008; Hayes *et al.*, 2006; Cristofanilli *et al.*, 2004];
- Six études rétrospectives [Giuliano *et al.*, 2014; Giordano *et al.*, 2012b; Giuliano *et al.*, 2011; Mego *et al.*, 2011; De Giorgi *et al.*, 2009; Dawood *et al.*, 2008];
- Un essai clinique de phase II [Magbanua *et al.*, 2015];
- Un essai clinique de phase III [Smerage *et al.*, 2014];
- Deux méta-analyses [Bidard *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2012].

Le type de traitement a été variable d'une étude à l'autre ou non décrit. Le décompte des CTC a été effectué prétraitement dans la totalité des études, et neuf études ont effectué un autre décompte à la suite du traitement. Le tableau suivant présente les principales caractéristiques des études retenues.

Tableau 9. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : principales caractéristiques des études sélectionnées.

Études	n	Devis d'études	Décompte des CTC	Traitements
Magbanua <i>et al.</i> , 2015	102	Essai clinique de phase II	Prétraitement Post-traitement (7-14 jours) (suivi de 26 mois)	Cétuximab avec ou sans carboplatine
Giuliano <i>et al.</i> , 2014	492	Rétrospective	Prétraitement (suivi de 32,2 mois)	94,9 % : traitement systémique variable (non décrit) 5,1 % : traitement local additionnel (chirurgie, radiothérapie ou autres)
SWOG S0500 Smerage <i>et al.</i> , 2014	595	Essai clinique de phase III	Prétraitement Post-traitement (21 jours)	Chimiothérapie à un seul agent (non décrit et variable selon le clinicien)
Wallwiener <i>et al.</i> , 2013	468	Prospective multicentrique	Prétraitement (suivi de 11 mois)	n.d.
Hayashi <i>et al.</i> , 2012	52	Prospective	Prétraitement Post-traitement (suivi de 655 jours)	n.d.
Giordano <i>et al.</i> , 2012b	517	Rétrospective	Prétraitement (suivi de 24,6 mois)	48 % : chimiothérapie seule 13 % : chimiothérapie avec bévacizumab 15 % : traitement anti-HER2 19 % : traitement hormonal
Muller <i>et al.</i> , 2012	254	Prospective multicentrique	Prétraitement	38 % : traitement de première ligne 26 % : traitement de deuxième ligne 36 % : traitement de troisième ligne ou plus
Pierga <i>et al.</i> , 2012a	267	Prospective	Prétraitement Post-cycle 2 Post-cycle 3 ou 4 (suivi de 14,9 mois)	Trastazumab ou lapatinib pour les patientes avec tumeurs HER2+ et le bévacizumab pour les patientes avec tumeurs HER2-
Consoli <i>et al.</i> , 2011	93	Prospective	Prétraitement Post-traitement (3-4 semaines)	Traitement systémique (non décrit)
Giuliano <i>et al.</i> , 2011	235	Rétrospective	Prétraitement (suivi de 18 mois)	Toutes les patientes ont reçu un traitement systémique de première ligne : 20 % : thérapie endocrine; 46,4 % : chimiothérapie seule; 16,6 % : bévacizumab avec une chimiothérapie à base de taxane; 17 % : chimiothérapie combinée avec anti HER-2, incluant le trastuzumab et le lapatinib.
Mego <i>et al.</i> , 2011	292	Rétrospective	Prétraitement	Traitement systémique (non décrit) Les patientes peuvent avoir reçu une thérapie néoadjuvante ou adjuvante.
Nakamura <i>et al.</i> , 2010	107	Prospective multicentrique	Prétraitement Post-traitement (3 – 4 et 12 sem.)	Traitement systémique (non décrit)

Liu <i>et al.</i> , 2009	74	Prospective	Prétraitement Post-traitement (3-5 et 7-9 semaines) (suivi de 13,3 mois)	Traitement systémique (non décrit)
De Giorgi <i>et al.</i> , 2009	115	Rétrospective	Prétraitement Mi-traitement (9-12 semaines)	9 % : traitement hormonal 69 % : chimiothérapie (non décrite) 23 % : thérapie ciblée HER2 additionnelle
Nole <i>et al.</i> , 2008	80	Prospective	Prétraitement	54 % : chimiothérapie (non décrite) 34 % : chimiothérapie + trastuzumab 6 % : traitement hormonal 6 % : autres
Dawood <i>et al.</i> , 2008	185	Rétrospective	Prétraitement (suivi de 9,2 mois)	n.d.
Hayes <i>et al.</i> , 2006	177	Prospective (suivi de l'étude Cristofanilli <i>et al.</i> , 2004)	Prétraitement Post-traitement (3-5, 6-8, 9-14 et 15- 20 semaines)	Première ou deuxième ligne Thérapie hormonale et/ou immunothérapie, chimiothérapie et autre (non décrite)
Cristofanilli <i>et al.</i> , 2004	177	Prospective multicentrique	Prétraitement Post-traitement (suivi de 38 semaines)	Première ou deuxième ligne Thérapie hormonale et/ou immunothérapie, chimiothérapie et autre (non décrite)
Méta-analyses				
Bidard <i>et al.</i> , 2014	1 944	Méta-analyse	Prétraitement Post-traitement (3-5 et 6-8 semaines)	n.d.
Zhang <i>et al.</i> , 2012	6 825	Méta-analyse	Prétraitement	Variable

n.d. : non disponible

3.3.2 Résumé des études

Le tableau de la page suivante présente un sommaire des résultats des études répertoriées.

Tableau 10. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : sommaire des résultats des études sélectionnées.

Études	n types de tumeurs	Taux CTC +		Valeur seuil	Valeur pronostique	
		Préthérapie	Post-thérapie		Survie sans progression	Survie globale
Magbanua <i>et al.</i> , 2015	n = 102 triple négatif	83 %	74 %	5 CTC / 7,5 mL	n.d.	Pré : p = 0,0001 Post : p < 0,0001
Giuliano <i>et al.</i> , 2014	n = 492	38,4 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	n.d.	CTC – vs CTC + Patientes avec métastases viscérales : 57,9 vs 27,3 (mois), p = 0,0006 Patientes avec métastases localisées : Non atteinte vs 40,3 (mois), p = 0,0101
SWOG S0500 Smerage <i>et al.</i> , 2014	n = 595	54 %	43 %	5 CTC / 7,5 mL	n.d.	Pré < 5 CTC (35 mois) Pré > 5 CTC, post < 5 CTC (23 mois) Pré > 5 CTC, post > 5 CTC (13 mois) p < 0,001
Wallwiener <i>et al.</i> , 2013	n = 468	42 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	HR = 1,82 [IC 95 % 1,41 – 2,34], p < 0,001 * HER2+, p = 0,477 (décrit précédemment)	HR = 4,79 [IC 95 % 2,95 – 7,79], p < 0,001
Hayashi <i>et al.</i> , 2012	n = 52 nouvellement diagnostiqué	59,6 %	42,9 %	5 CTC / 7,5 mL	CTC – vs CTC + (jours) Pré = 437 vs 91, p = 0,044 Post = 356 vs 85, p = 0,015	CTC – vs CTC + (jours) Pré = 915 vs 356, p = 0,029 Post = 878 vs 146, p = 0,007
Giordano <i>et al.</i> , 2012b	n = 517	30,8 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	HR = 1,23 [IC 95 % 1,01 – 1,48], p = 0,036 * HER2+, p = 0,719 (décrit précédemment)	HR = 2,1 [IC 95 % 1,65 – 2,67], p < 0,001 * HER2+, p = 0,991 (décrit précédemment)
Muller <i>et al.</i> , 2012	n = 254	50 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	CTC – vs CTC + (mois) 10,9 vs 9,3, p = 0,197	HR = 2,7 [IC 95 % 1,6 – 4,2], p < 0,01
Pierga <i>et al.</i> , 2012a	n = 267	44 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	RR = 1,9 [1,2 – 2,8], p = 0,003	RR = 2,4 [1,1 – 5,4], p = 0,03
Consoli <i>et al.</i> , 2011	n = 93	63 %	65 %	5 CTC / 7,5 mL	Pré : HR = 2,02 [IC 95 % 1,29 – 3,17], p = 0,002 Post : HR = 3,22 [IC 95 % 1,96 – 5,31], p < 0,001	Pré : HR = 1,60 [IC 95 % 1,04 – 2,45], p = 0,03 Post : HR = 2,76 [IC 95 % 1,73 – 4,319], p < 0,001
Giuliano <i>et al.</i> , 2011	n = 235 nouvellement diagnostiqué	40 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	CTC – vs CTC + (mois) 12 vs 7, p < 0,001	CTC – vs CTC + (mois) 40,1 vs 21,9, p < 0,001

Mego <i>et al.</i> , 2011	n = 292	40,75 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	Absence de CTC métastases au cerveau (OR = 6,17, p = 0,001) métastases aux os (OR = 0,47, p = 0,01)	
Nakamura <i>et al.</i> , 2010	n = 107	37,3 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	n.d.	HR = 3,07 [IC 95 % 1,50 – 6,29], p = 0,002
Liu <i>et al.</i> , 2009	n = 74	26 %	3-5 sem. = 40 % 7-9 sem. = 29 %	5 CTC / 7,5 mL	CTC – vs CTC + (mois) Pré = 5,1 vs 3,2, p = 0,59 3–5 sem. = 5,1 vs 3,1, p = 0,07 7–9 sem. = 6,7 vs 2,5, p < 0,001	n.d.
De Giorgi <i>et al.</i> , 2009	n = 115	50 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	n.d.	Pré : HR = 1,3 [IC 95 % 0,7 – 2,6], p = 0,38 Post : HR = 3,2 [IC 95 % 1,4 – 7], p = 0,004
Nole <i>et al.</i> , 2008	n = 80	61 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	HR = 2,5 [IC 95 % 1,2 – 5,4], p = 0,018	n.d.
Dawood <i>et al.</i> , 2008	n = 185 nouvellement diagnostiqué	38,4 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	n.d.	HR = 3,64 [IC 95 % 2,11 – 6,3], p < 0,0001
Hayes <i>et al.</i> , 2006	n = 177	49 %	3–5 sem. = 31 % 6–8 sem. = 22 % 9–14 sem. = 19 % 15–20 sem. = 17 %	5 CTC / 7,5 mL	CTC – vs CTC + (mois) Pré = 7,0 vs 2,7, p = 0,0001 3–5 sem. = 3,1 vs 1,3, p = 0,0001 6–8 sem. = 5,6 vs 1,4, p = 0,0001 9–14 sem. = 7,0 vs 3,0, p = 0,0134 15–20 sem. = 6,0 vs 3,6, p = 0,0424	CTC – vs CTC + (mois) Pré = 21,9 vs 10,9, p < 0,0001 3–5 sem. = 21 vs 6,3, p < 0,0001 6–8 sem. = 18,6 vs 6,3, p = 0,0001 9–14 sem. = 21,5 vs 6,6, p < 0,0001 15–20 sem. = 25 vs 6,7, p = 0,0013
Cristofanilli <i>et al.</i> , 2004	n = 177	49 %	30 %	5 CTC / 7,5 mL	Pré : HR = 1,76, p < 0,001 Post : HR = 2,52, p < 0,001	Pré : HR = 4,26, p < 0,001 Post : HR = 6,49, p < 0,001
Méta-analyses						
Bidard <i>et al.</i> , 2014	n = 1 944	46,9 %	n.d.	5 CTC / 7,5 mL	Pré : HR = 1,92 [IC 95 % 1,73 – 2,14], p < 0,001 Post (3-5 sem.) : HR = 1,85 [IC 95 % 1,48 – 2,32], p < 0,001 Post (6-8 sem.) : HR = 2,20 [IC 95 % 1,66 – 2,90], p < 0,001	Pré : HR = 2,78 [IC 95 % 2,42 – 3,19], p < 0,001 Post (3-5 sem.) : HR = 2,26 [IC 95 % 1,68 – 3,03], p < 0,001 Post (6-8 sem.) : HR = 2,91 [IC 95 % 2,01 – 4,23], p < 0,001
Zhang <i>et al.</i> , 2012	n = 6 825 primaire et métastatique	n.d.	n.d.	variable	HR = 1,78 [IC 95 % 1,52 – 2,09], p = 0	HR = 2,33 [IC 95 % 2,09 – 2,60], p = 0

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.
n.d. : non disponible

3.3.3 Description des études

Parmi le nombre important d'études répertoriées portant sur la numération des CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique, seules les plus pertinentes sont décrites. L'étude de Cristofanilli et ses collaborateurs [2004] a été la première à démontrer la valeur pronostique des CTC en contexte de cancer métastatique. L'étude SWOG S0500 [Smerage *et al.*, 2014] démontre l'inefficacité prédictive clinique du décompte des CTC relativement à la prise en charge de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Trois études indépendantes ont évalué l'influence de la thérapie ciblée sur la valeur pronostique de la numération des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ [Wallwiener *et al.*, 2013; Giordano *et al.*, 2012b; Giuliano *et al.*, 2011]. Finalement, deux méta-analyses ont été présentées [Bidard *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2012].

Plusieurs autres études ont évalué la relation entre la présence de CTC dans le sang des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique et la survie de ces patientes. Le sommaire des résultats de ces études est présenté dans le tableau résumé à la [section 3.3.2](#).

Étude de Cristofanilli et collaborateurs [2004]

Cette étude prospective multicentrique a analysé le cas de 177 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique [Cristofanilli *et al.*, 2004]. Le traitement appliqué n'a pas été décrit, mais il incluait la thérapie hormonale et/ou l'immunothérapie, de la chimiothérapie et d'autres traitements non indiqués. La numération des CTC avec le système CellSearch® a été effectuée pré et post-traitement. La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC et la survie des patientes. La survie sans progression et la survie globale ont été évaluées.

La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 49 % des patientes prétraitement et 30 % post-traitement. L'absence de CTC prétraitement a été associée à une meilleure survie sans progression en comparaison avec les patientes dont le test était positif pour la présence de CTC (7,0 mois contre 2,7 mois, $p < 0,001$) et une meilleure survie globale (> 18 mois contre 10,1 mois, $p < 0,001$). Post-traitement, la différence entre les groupes est demeurée concernant la survie sans progression (7,0 mois contre 2,1 mois, $p < 0,001$) et la survie globale (18,0 mois contre 8,2 mois, $p < 0,001$). Une analyse multivariée a démontré que la présence de CTC prétraitement diminuait de façon significative la survie sans progression (HR = 1,76, $p < 0,001$) et la survie globale (HR = 4,26, $p < 0,001$). Les mêmes conclusions ont été rapportées post-traitement à propos de la survie sans progression (HR = 2,52, $p < 0,001$) et la survie globale (HR = 6,49, $p < 0,001$).

Une analyse supplémentaire a été effectuée sur la même cohorte de patientes avant un changement de thérapie et post-traitement (3 - 5 semaines, 6 - 8 semaines, 9 - 14 semaines et 15 - 20 semaines) [Hayes *et al.*, 2006]. Le tableau suivant présente les estimations relatives à la survie sans progression et à la survie globale selon les différents groupes.

Tableau 11. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : relation entre la présence de CTC et la survie selon la numération des CTC pré ou post-traitement.

	Taux de CTC+	Survie sans progression HR (IC 95 %) Valeur p	Survie globale HR (IC 95 %) Valeur p
Prétraitement	49 %	HR = 1,89 [IC 95 % 1,37 – 2,61], p = 0,0001	HR = 2,45 [IC 95 % 1,64 – 3,65], p < 0,0001
Post-traitement			
3 - 5 semaines	31 %	HR = 2,31 [IC 95 % 1,53 – 3,47], p < 0,0001	HR = 3,37 [IC 95 % 2,13 – 5,34], p < 0,0001
6 - 8 semaines	22 %	HR = 3,03 [IC 95 % 1,68 – 5,48], p = 0,0001	HR = 2,80 [IC 95 % 1,62 – 4,74], p = 0,0001
9 - 14 semaines	19 %	HR = 2,26 [IC 95 % 1,16 – 4,42], p = 0,0134	HR = 3,88 [IC 95 % 2,27 – 6,64], p < 0,0001
15 - 20 semaines	17 %	HR = 2,01 [IC 95 % 1,01 – 4,01], p = 0,0424	HR = 3,09 [IC 95 % 1,50 – 6,34], p = 0,0013

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les auteurs concluent que la numération des CTC prétraitement et post-traitement a une valeur pronostique quant à la survie sans progression et la survie globale.

Étude SWOG S0500

Cet essai clinique de phase III a évalué 595 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique [Smerage *et al.*, 2014]. Seules les patientes traitées en monochimiothérapie étaient admissibles. Les traitements utilisés ne sont pas décrits. La numération des CTC a été effectuée prétraitement et post-traitement, après 21 jours de suivi. La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de cet essai clinique était de démontrer qu'un changement précoce de traitement après un cycle de chimiothérapie basé sur une numération des CTC pouvait se traduire par des bénéfices pour les patientes. La relation entre la présence de CTC, la survie sans progression et la survie globale a été évaluée.

La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été mesurée chez 54 % des patientes prétraitement. Après 21 jours, 43 % des patientes qui avaient un décompte positif pour la présence de CTC prétraitement avaient toujours un résultat positif pour la présence de CTC. Ces patientes ont été *randomisées* en deux groupes. Un premier groupe conservait le même traitement et un second groupe changeait de traitement. La survie sans progression et la survie globale ont été comparées entre les deux groupes. Aucune différence significative n'a été notée (survie sans progression : HR = 0,92 [IC 95 % 0,64-1,32], p = 0,64; survie globale : HR = 1,00 [IC 95 % 0,69-1,47], p = 0,64). La survie globale a également été évaluée chez les patientes qui avaient moins de 5 CTC par 7,5 mL de sang prétraitement (35 mois), les patientes qui avaient plus de 5 CTC prétraitement et moins de 5 CTC post-traitement (23 mois) ainsi que les patientes qui avaient une persistance de 5 CTC ou plus pré et post-traitement (13 mois). La différence de survie globale entre ces groupes était significative (p < 0,001).

Les auteurs ont conclu que la présence et la persistance de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang prétraitement et post-traitement influait négativement sur la survie globale. Par contre, le changement de thérapie précoce (21 jours) basé sur la présence de CTC n'a pas eu d'impact significatif sur la survie globale et la survie sans progression. Pour expliquer les résultats négatifs de l'étude, les auteurs mentionnent qu'il est improbable que la seconde ligne de chimiothérapie ait eu un effet significatif chez les patientes résistantes à la première ligne car ce sont probablement des populations de tumeurs résistantes aux différents agents chimiothérapeutiques. Soulignons toutefois que cette étude a fait l'objet de nombreuses

critiques portant, entre autres, sur l'absence de stratification génomique et la précocité de l'intervention après seulement 21 jours de traitement, intervalle considéré comme trop court pour en évaluer l'efficacité [Bidard et Pierga, 2015; Alunni-Fabbroni *et al.*, 2014].

Étude de Wallwiener et collaborateurs [2013]

L'étude prospective multicentrique de Wallwiener [2013] a évalué 468 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique, divisées en trois groupes selon le statut du récepteur hormonal (HorR) et le récepteur HER2 de la tumeur primaire : HorR+/HER2-, HER2+ et HorR-/HER2-. La numération des CTC a été effectuée prétraitement seulement. Le traitement n'a pas été décrit. La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la survie globale et la survie sans progression dans les différents groupes de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été observée chez 42 % des patientes prétraitement. Des analyses multivariées ont démontré que la présence de CTC avait une incidence négative sur la survie sans progression et la survie globale. Le tableau suivant présente les valeurs de survie selon les différents groupes étudiés.

Tableau 12. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : relation entre la présence de CTC et la survie selon le statut hormonal et HER2 de la tumeur primaire.

Groupes	Survie sans progression (mois [IC 95 %]) Valeur p	Survie globale (mois [IC 95 %]) Valeur p
HorR+/HER2-	CTC+ : 4,33 [3,29 – 5,38] CTC- : 8,60 [5,93 – 11,27] p < 0,001	CTC+ : non atteinte CTC- : non atteinte p < 0,001
HER2+	CTC+ : 6,60 [4,20 – 9,00] CTC- : 7,60 [5,40 – 9,79] p = 0,477	CTC+ : 18,07 [11,10 – 25,05] CTC- : non atteinte p = 0,001
HorR-/HER2-	CTC+ : 3,05 [1,81 – 4,29] CTC- : 5,83 [5,09 – 6,78] p < 0,001	CTC+ : 8,57 [4,07 – 13,07] CTC- : non atteinte p < 0,001

HorR : statut du récepteur hormonal.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les auteurs ont conclu que la numération des CTC n'a pas de valeur pronostique pour la survie sans progression dans le groupe de patientes avec une tumeur HER2+.

Deux autres études ont évalué l'influence des thérapies ciblées comme celles avec le trastuzumab ou le lapatinib sur la valeur pronostique de la numération des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique [Giordano *et al.*, 2012b; Giuliano *et al.*, 2011].

Étude de Giordano et collaborateurs [2012b]

L'étude rétrospective de Giordano [2012b] a évalué 517 patientes divisées en quatre groupes selon le statut du récepteur hormonal et HER2. La numération des CTC a été effectuée prétraitement. Le traitement était variable, mais il incluait le trastuzumab ou le lapatinib pour les patientes avec une tumeur primaire HER2+. La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la survie globale et la survie sans progression selon les sous-types de tumeur. Le tableau suivant présente les valeurs de survie selon les différents groupes étudiés.

Tableau 13. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : évaluation de la survie selon le statut du récepteur hormonal et HER2 de la tumeur primaire.

Groupes	Survie sans progression (mois) Valeur p	Survie globale (mois) Valeur p
HorR+/HER2-	CTC+ : 5,9 CTC- : 7,1 p = 0,04	CTC+ : 18,8 CTC- : 48,7 p < 0,001
HorR+/HER2+	CTC+ : 7,6 CTC- : 8,6 p = 0,458	CTC+ : 29,5 CTC- : non atteinte p = 0,084
HorR-/HER2-	CTC+ : 5,1 CTC- : 4,8 p = 0,274	CTC+ : 10,1 CTC- : 17,8 p = 0,001
HorR-/HER2+	CTC+ : 6,9 CTC- : 7,5 p = 0,791	CTC+ : 27,2 CTC- : 21,4 p = 0,991

HorR : statut du récepteur hormonal.

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les auteurs ont conclu que la présence de CTC est un biomarqueur pronostique de la survie, sauf chez les patientes dont les tumeurs expriment HER2+ et qui ont été traitées avec la thérapie ciblée.

Étude de Giuliano et collaborateurs [2011].

L'étude rétrospective de Giuliano [2011] a évalué 235 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. La numération des CTC a été effectuée prétraitement. Le traitement a inclus le trastuzumab ou le lapatinib pour les patientes avec une tumeur primaire HER2+. La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang a été considérée comme positive pour la présence de CTC. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la relation entre la présence de CTC, la survie globale et la survie sans progression selon le type de traitement. Le tableau suivant résume les valeurs de survie selon les groupes analysés.

Tableau 14. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : influence de la thérapie ciblée sur la relation entre la présence de CTC et la survie.

Groupes	Survie sans progression (mois [IC 95 %]) Valeur p	Survie globale (mois [IC 95 %]) Valeur p
Population globale (tous traitements confondus)	CTC+ : 7,0 [5,8 – 8,2] CTC- : 12,0 [9,6 – 14,3] p < 0,001	CTC+ : 21,9 [15,6 – 28,4] CTC- : 40,1 [34,9 – 45,4] p < 0,001
Chimiothérapie + agent ciblant HER2	CTC+ : 16,1 [4,1 – 28,1] CTC- : 14,5 [8,3 – 20,8] p = 0,947	CTC+ : non atteinte CTC- : non atteinte p = 0,919

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs.

Les auteurs ont conclu que la présence de CTC est associée significativement à une diminution de la survie globale et sans progression, sauf chez les patientes dont les tumeurs sont HER2+ et qui sont traitées avec une thérapie ciblée.

Méta-analyses

Deux méta-analyses ont traité de la valeur pronostique du décompte des CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique [Bidard *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2012].

Étude de Bidard et collaborateurs [2014]

La méta-analyse de Bidard [2014] a évalué des données fournies par 17 centres européens et elle a combiné les résultats du décompte de CTC chez 1 944 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. La numération de 5 CTC ou plus par 7,5 mL de sang, avec le système CellSearch®, a été considérée comme positive pour la présence de CTC. La numération des CTC a été effectuée prétraitement et post-traitement (3 – 5 semaines et 6 – 8 semaines). Les traitements utilisés n'ont pas été décrits. Le tableau suivant présente les estimations pour la survie sans progression et la survie globale.

Tableau 15. CTC dans le contexte d'un cancer du sein métastatique : relation entre la présence de CTC et la survie [Bidard et al., 2014].

	Taux de CTC+	Survie sans progression HR (IC 95 %) Valeur p	Survie globale HR (IC 95 %) Valeur p
Prétraitement	46,9 %	HR = 1,92 [IC 95 % 1,73 – 2,14], p < 0,0001	HR = 2,78 [IC 95 % 2,42 – 3,19], p < 0,0001
Post-traitement			
3 – 5 semaines	n.d.	HR = 1,85 [IC 95 % 1,48 – 2,32], p < 0,0001	HR = 2,26 [IC 95 % 1,68 – 3,03], p < 0,0001
6 -8 semaines	n.d.	HR = 2,20 [IC 95 % 1,66 – 2,90], p < 0,0001	HR = 2,91 [IC 95 % 2,01 – 4,23], p < 0,0001

n.d. : non disponible

Résultats en gras : résultats statistiquement significatifs

Finalement, une analyse multivariée a révélé que le décompte des CTC prétraitement avait une valeur pronostique indépendante des autres variables anatomopathologiques conventionnelles pour la survie sans progression (RV = 38,4 [IC 95 % 21,9 – 60,3], p < 0,0001) et la survie globale (RV = 64,9 [IC 95 % 41,3 – 93,4], p < 0,0001). Par ailleurs, les patientes dont le décompte de CTC est passé de la valeur nominale de ≥ 5 CTC à < 5 CTC par 7,5 mL de sang pendant le traitement avaient un meilleur pronostic que celles dont le décompte demeurait élevé (survie globale : 27 mois ([IC 95 % 21,7 - 31,5]) contre 13,1 mois ([IC 95 % 9,4 - 16,4]) p < 0,0001). Seulement 2,5 % des patientes ont vu passer leur décompte de CTC de négatif à positif durant le traitement.

Les auteurs ont conclu que le décompte des CTC prétraitement est un biomarqueur pronostique indépendant pour la survie sans progression et la survie globale. De plus, des changements dans le décompte des CTC durant les traitements de chimiothérapie sont associés significativement aux valeurs de survie.

Étude Zhang et collaborateurs [2012]

La méta-analyse de Zhang [2012], présentée dans la [section 3.2.3](#), a combiné les résultats de 49 études pour un total de 6 825 patientes atteintes d'un cancer du sein primaire ou métastatique. Les résultats ont été analysés selon le type de cancer du sein (primaire ou métastatique). L'étude a inclus des données sur la numération des CTC ainsi que sur la survie des patientes. Sur les 49 études répertoriées, 17 ont employé la technologie CellSearch® pour la numération des CTC. Par contre, les analyses de survie n'ont pas pris en considération la technologie utilisée. Dans le contexte d'un cancer du sein métastatique, le seuil de positivité pour la présence de CTC était de 5 CTC par 7,5 mL de sang lorsque la technologie CellSearch® était utilisée, mais ce seuil était variable avec les autres technologies.

La survie sans progression a été évaluée par 12 études portant sur le cancer du sein métastatique. La présence de CTC a augmenté significativement le risque de récurrence de la

maladie (HR = 1,78 [IC 95 % 1,52 – 2,09], p = 0,00, I² = 43,8 %, p = 0,03). La survie globale a été évaluée par 19 études, qui indiquent que la présence de CTC a diminué significativement la survie globale (HR = 2,33 [IC 95 % 2,09 – 2,60], p = 0,00, I² = 9,8 %, p = 0,33).

Les auteurs ont conclu que la détection des CTC dans le sang périphérique est associée à un mauvais pronostic pour les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

3.3.4 Position de certains organismes internationaux

Certains organismes internationaux ont discuté de la numération des CTC et du test CellSearch® en tant que biomarqueur pour le cancer du sein métastatique. L'American Society of Clinical Oncology et l'European School of Oncology ont conclu que la numération des CTC ne devrait pas être utilisée afin de poser un diagnostic de cancer du sein ou d'influencer une décision thérapeutique à propos des patientes concernées. L'utilisation du test CellSearch® chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique n'est pas recommandée [Van Poznak *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2013; Harris *et al.*, 2007].

3.3.5 Rapports d'évaluation de technologie

Le HealthPACT d'Australie et de la Nouvelle-Zélande a produit un sommaire portant sur la détection des CTC par la technologie CellSearch® pour le pronostic et l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer [Ellery et Hiller, 2010]. À la suite de l'analyse des études sélectionnées, dont une étude retenue dans le présent document [Nakamura *et al.*, 2010], les auteurs ont conclu que le système CellSearch® contribue potentiellement à donner de l'information utile pour le pronostic concernant des patients atteints d'un cancer métastatique colorectal, du sein et de la prostate [Cohen *et al.*, 2008; De Bono *et al.*, 2008]. Par contre, ces auteurs ont conclu que les résultats obtenus par le décompte des CTC n'apportent rien relativement à la prise en charge des patients. Sur la base de ces trois études, les auteurs rapportent que les changements thérapeutiques basés sur un décompte des CTC ne confèrent pas d'avantages. La numération des CTC avec le système CellSearch® pourrait plutôt être vue comme un auxiliaire potentiel à l'imagerie radiologique. Enfin, le rapport a conclu que la numération des CTC avec les tests CellSearch® ne sera pas utilisée pour l'instant dans les algorithmes de prise en charge des patients atteints d'un cancer.

4 DISCUSSION

Le cancer du sein est la forme de cancer la plus répandue chez la femme au Québec. C'est la deuxième principale cause de décès par cancer au Québec après le cancer du poumon [SCC, 2015]. Il a été estimé que, pour l'année 2015, 6 100 femmes recevraient un diagnostic de cancer du sein, ce qui représente 24 % de tous les nouveaux cas de cancer chez la femme. Parmi celles-ci, on estime que 1 350 vont en décéder [SCC, 2015]. Depuis l'an 2 000, on a observé la hausse du taux d'incidence du cancer du sein au Canada. Cette observation est principalement attribuable à une utilisation plus fréquente de la mammographie et à la mise en place du programme de dépistage du cancer du sein, qui permettent de déceler précocement un plus grand nombre de cancers avant que la maladie ne devienne incontrôlable². Par ailleurs, la mortalité par cancer du sein a diminué grâce à ce dépistage et à la plus grande efficacité des traitements. La quasi-totalité des décès des patientes atteintes d'un cancer du sein est causée par la formation de métastases à distance et non du fait de la tumeur primaire. Ainsi, les stratégies de traitement s'orientent vers la prévention de la récurrence et de la formation des métastases.

Le diagnostic du cancer du sein nécessite actuellement une biopsie qui peut être source d'inconfort pour les patientes. À la suite du diagnostic, différentes stratégies thérapeutiques sont envisagées selon les caractéristiques de la tumeur. La chirurgie étant partie prenante du traitement du cancer du sein, un traitement néoadjuvant peut être prescrit, par exemple afin de permettre une tumorectomie plutôt qu'une mastectomie. Suivant une chirurgie, un traitement adjuvant peut être administré afin de réduire le risque de récurrence. Dans les cas de cancer du sein métastatique, différents traitements peuvent être administrés afin de limiter la progression tumorale, d'améliorer la qualité de vie des patientes (hormonothérapie, chimiothérapie, thérapie biologique ou ciblée) et la survie.

L'évaluation de la maladie ainsi que l'élaboration et le suivi d'un traitement par l'application de certains facteurs pronostiques et prédictifs (statut des récepteurs hormonaux, HER2, oncotype DX), autant dans les cas de cancer du sein primaire que métastatique, requièrent une biopsie tissulaire. L'emploi des biopsies liquides ayant pour but de détecter les signes de cancer à partir d'échantillons sanguins permettrait de suivre la progression de la maladie et, potentiellement, de faciliter les ajustements thérapeutiques nécessaires sans que la patiente ait à subir des interventions invasives.

La détection et la quantification des CTC obtenues au moyen d'une prise de sang ont été évaluées dans le but, si possible, d'offrir au clinicien un biomarqueur fiable de stratification, de prédiction et de détermination de la valeur pronostique nécessaires à une médecine oncologique personnalisée.

² Tirée de : Programme québécois de dépistage du cancer du sein <http://www.depistagesein.ca/>

4.1 Cellules tumorales circulantes dans le contexte d'un traitement néoadjuvant

4.1.1 Résultats

Le taux de patientes pour qui le décompte des CTC est positif a été évalué entre 21,6 % et 35 % prétraitement et il se situait entre 7 % et 17 % post-traitement. Les résultats des études analysées n'ont démontré aucune corrélation significative entre la RPC et la détection des CTC (pré et post-traitement).

La valeur pronostique de la présence de CTC prétraitement sur la survie sans maladie a été évaluée dans quatre études. Deux études ont démontré une corrélation significative entre la détection de CTC et une diminution de la survie sans récurrence (HR = 3,69 et 4,15, $p = 0,012$ et $0,017$). L'influence de la présence des CTC prétraitement sur la survie globale a été évaluée dans deux études. Une étude a observé une corrélation significative entre la détection de CTC et une diminution de la survie globale (RR = 3,0, $p = 0,05$) tandis que l'autre n'a démontré aucune association significative à cet égard ($p = 0,48$).

Trois des quatre études dans lesquelles la valeur pronostique des CTC post-traitement sur la survie sans maladie a été évaluée ont démontré une corrélation significative (HR entre 4,15 et 5,25, valeur p entre $0,017$ et $0,03$). Une seule étude sur trois a indiqué que la persistance des CTC post-traitement corrélait avec une diminution de la survie globale (HR = 7,04, $p = 0,03$).

Une absence d'association entre les facteurs anatomopathologiques pronostiques usuels et la numération des CTC au diagnostic a été observée. Aucune corrélation n'a été établie entre la présence de CTC et la classification TNM (valeur p entre $0,226$ et $0,84$), le grade nucléaire de la tumeur (valeur p entre $0,197$ et $0,83$), l'expression des récepteurs hormonaux (valeur p entre $0,12$ et $0,7$) et le statut HER2 (valeur p entre $0,21$ et $0,804$) [Hall *et al.*, 2015a; Hall *et al.*, 2015b; Riethdorf *et al.*, 2010; Pierga *et al.*, 2008].

La méta-analyse de Fei et ses collaborateurs [2014], basée sur deux études ($n = 368$, cancer du sein localement avancé de stades II et III incluant des tumeurs positives et négatives pour HER2), a conclu qu'une augmentation ou une diminution dans la numération des CTC durant le traitement néoadjuvant n'était pas associée avec la RPC (HR = 0,918, $p = 0,877$). Par contre, le schéma thérapeutique était variable entre les deux études incluses. La méta-analyse de Janni et ses collaborateurs [2016] regroupait un nombre plus important de patientes ($n = 3\ 173$) atteintes d'un cancer du sein de stade I à III. Une corrélation significative entre la présence de CTC, le statut TNM ($p < 0,001$) et le grade de la tumeur ($p < 0,001$) a été rapportée. Les auteurs ont également indiqué une corrélation significative entre la présence de CTC et la survie sans progression (HR = 1,82, $p < 0,001$) ainsi que la survie globale (HR = 1,97, $p = 0,001$).

4.1.2 Limites des études

Des limites importantes ont été observées dans les études retenues, rendant difficile l'intégration des résultats. Un certain nombre de facteurs peuvent expliquer la variabilité des conclusions de ces études. La majorité d'entre elles portaient sur un faible nombre de patientes. Seulement trois études sur huit avaient plus de 100 patientes (n entre 115 et 213). Par ailleurs, les caractéristiques des patientes peuvent influencer sur l'interprétation des données. L'absence de stratification en fonction du type de tumeur est un facteur important qui peut être responsable de la variabilité des résultats. De plus, les types de tumeurs intra et interétudes sont

hétérogènes. L'étude de Hall et ses collaborateurs [2015a] regroupait des patientes atteintes d'un cancer du sein triple négatif et faisait abstraction du stade tumoral (stade I à III). Trois études regroupaient des patientes atteintes d'un cancer du sein inflammatoire, dont l'étude BERVELY02 qui spécifie le statut HER2+ des tumeurs. La stratification des tumeurs HER2+ et HER2- était également hétérogène dans quatre études [Hall *et al.*, 2015b; Bidard *et al.*, 2013a; Riethdorf *et al.*, 2010; Pierga *et al.*, 2008]. Les autres études n'ont pas caractérisé le type de tumeur et elles incluaient des patientes de stades II et III. Certains de ces facteurs peuvent compromettre directement les réponses évaluées. Les caractéristiques de la tumeur, telles la taille (valeur p entre 0,004 et 0,02) et le statut des récepteurs hormonaux, sont des facteurs déterminants qui corrélaient avec une diminution de la survie globale des patientes [Bidard *et al.*, 2010; Pierga *et al.*, 2008]. L'étude de Bidard et ses collaborateurs [2013a] a également démontré que le statut triple négatif des tumeurs, répertorié chez 27 % des patientes de leur cohorte, influe négativement sur la survie sans métastases ($p = 0,02$). Le type des traitements néoadjuvants prescrits représente également une grande source de variabilité. Deux des études n'ont pas rapporté le traitement utilisé. Le suivi post-traitement, lorsqu'indiqué, était également variable d'une étude à l'autre, se situant entre 12 et 70 mois.

Certaines variabilités techniques influent sur l'intégration des résultats. La méthode de numération des CTC n'est pas uniforme entre les études. Un seuil de positivité pour la présence de CTC de 1 CTC par 7,5 mL de sang est généralement utilisé sauf dans l'étude de Garcia-Saenz et ses collaborateurs [2009]. Ces derniers, ne considérant pas significative la valeur de 1 CTC par 7,5 mL de sang, ont établi un seuil de positivité à 2 CTC par 7,5 mL de sang. La numération des CTC n'a pas été faite de façon uniforme entre les patientes de la méta-analyse de Janni et ses collaborateurs [2016]. Le volume de sang récolté était variable selon l'étude (7,5 mL de sang, quatre échantillons de 7,5 mL de sang ou 30 mL de sang concentré dans un volume final de 7,5 mL).

De plus, le taux de patientes chez qui la présence de CTC pré et post-traitement a été observée n'a pas été évalué dans toutes les études, ce qui ne permet pas toujours de faire une comparaison entre l'impact de la présence de CTC prétraitement et post-traitement. Le faible pourcentage de patientes dont le test était positif (7 % - 54,5 %) ajouté à la taille réduite de la population analysée par étude a fait en sorte que les résultats d'un très petit nombre de patientes ont été analysés.

4.1.3 Synthèse

Le rôle du décompte des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce reste à définir en ce qui a trait au processus de stratification du risque. Aucune valeur pronostique significative n'a été observée entre la présence de CTC et la RPC, la survie sans maladie ou la survie globale chez les patientes atteintes d'un cancer du sein admissibles à une thérapie néoadjuvante. L'absence de stratification en fonction du type de tumeur, des traitements, de la normalisation méthodologique des études et de l'uniformisation de la méthode de numération des CTC avec le système CellSearch® cause un biais important qui compromet l'interprétation de ces études. De plus, le faible nombre d'études ainsi que l'échantillonnage réduit de patientes sont insuffisants pour attribuer une valeur pronostique à l'utilisation des CTC. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la valeur de la présence de CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein admissibles à une thérapie néoadjuvante.

4.2 Cellules tumorales circulantes dans le contexte d'un traitement adjuvant

4.2.1 Résultats

Le taux de patientes dont le test pour les CTC était positif a été évalué entre 18,8 % et 31 % prétraitement et il se situait entre 15 % et 22,1 % post-traitement. La valeur pronostique de la présence de CTC prétraitement sur la survie sans maladie a été estimée dans cinq études. Quatre études ont démontré une corrélation significative entre la détection de CTC et la survie sans maladie, dont trois ont donné une valeur de risque (HR entre 2,107 et 4,62, valeur p entre $< 0,001$ et $0,005$) et une a rapporté seulement la valeur p ($p = 0,022$). L'influence de la présence des CTC prétraitement sur la survie globale a été évaluée dans quatre études. Trois études ont observé une corrélation significative entre la détection de CTC et une diminution de la survie globale, deux d'entre elles ont rapporté une valeur de risque (HR entre 2,177 et 4,04, valeur p entre $0,002$ et $0,02$) et une a rapporté seulement la valeur p ($p = 0,006$).

Les deux études dans lesquelles la valeur pronostique des CTC post-traitement sur la survie sans maladie a été évaluée ont démontré une corrélation significative (HR = 1,124, valeur p = $0,02$ et $< 0,001$). Une seule étude sur deux a indiqué que la persistance des CTC post-traitement corrélait avec une diminution de la survie globale ($p = 0,018$).

Seule l'étude de Rack et ses collaborateurs [2014] a démontré une corrélation entre la classification TNM et la présence de CTC observée prétraitement ($p < 0,001$). Parmi les cinq autres études, aucune association entre les caractéristiques de la tumeur et la numération des CTC n'a été relevée. Aucune corrélation n'a été établie entre la présence de CTC et le statut ganglionnaire (valeur p entre $0,52$ et $0,7$), le grade nucléaire tumoral (valeur p entre $0,19$ et $0,7$), le statut des récepteurs hormonaux ($p = 0,64$), ER ($p = 0,5$) et PR ($p = 0,9$) et le statut HER2 (valeur p entre $0,54 - 0,7$) [Karhade *et al.*, 2014; Rack *et al.*, 2014; Krishnamurthy *et al.*, 2010].

L'étude de Zhang et ses collaborateurs [2012] portait sur 49 études regroupant un total de 6 825 patientes atteintes d'un cancer du sein précoce et métastatique. En se basant sur 19 études, cette méta-analyse a montré une corrélation entre la présence de CTC (pré et post-traitement) et la survie sans progression (HR = 2,86, $p = 0,00$). En se basant sur 13 études, une association significative a également été démontrée entre la présence des CTC (pré et post-traitement) et la survie globale (HR = 2,78, $p = 0,00$). Une corrélation significative a été trouvée entre le stade tumoral et la survie sans progression ($p = 0,001$) ainsi que la survie globale ($p = 0,01$) [Zhang *et al.*, 2012].

4.2.2 Limites des études

Certaines limites ont été observées dans les études retenues, ce qui rend difficile l'intégration des résultats. Tout d'abord, le nombre d'études répertoriées est très limité et une seule étude prospective comparative a été trouvée. De plus, l'absence de stratification selon le type de tumeur affaiblit les conclusions des études. Celles-ci portaient sur des patientes atteintes d'un cancer du sein précoce de stade I à III sans distinction et avec des caractéristiques tumorales hétérogènes. Les caractéristiques de la tumeur telles l'expression des récepteurs hormonaux ER (valeur p = $0,002$ et $0,029$) et PR (valeur p entre $0,028 - 0,09$), le statut ganglionnaire (valeur p entre $0,0001$ et $0,002$), le grade nucléaire tumoral (valeur p entre $0,001$ et $0,008$) et le statut HER2 ($p = 0,024$) influent sur la survie globale des patientes [Van Dalum *et al.*, 2015; Karhade *et al.*, 2014; Franken *et al.*, 2012; Lucci *et al.*, 2012]. Les traitements adjuvants prescrits

représentent également une grande source de variabilité. Seule l'étude *randomisée* SUCCESS en indique la nature [Rack *et al.*, 2014]. Dans l'étude de Karhade [2014], 51 % des patientes ont reçu préalablement une thérapie néoadjuvante. Même si aucune corrélation n'a été établie entre ces traitements néoadjuvants et le taux de patientes dont le test de numération des CTC était positif ($p = 0,61$) [Karhade *et al.*, 2014], les différents traitements peuvent influencer sur les estimations de survie des patientes. Le suivi médian post-chirurgie, lorsqu'il était indiqué, était variable : entre 35 et 40 mois.

Certains facteurs techniques dans la méthodologie rendent également l'intégration des résultats difficile. La méthode de numération des CTC n'est pas uniformisée entre les études. Un seuil de positivité de 1 CTC par 7,5 mL de sang a été utilisé par certains groupes tandis qu'un seuil de 1 CTC par 30 mL de sang a été utilisé par d'autres équipes. L'utilisation de 30 mL de sang augmente la possibilité de détecter une CTC [Coumans *et al.*, 2012] même si aucune étude n'a évalué l'occurrence des CTC dans un volume de 7,5 mL de sang comparativement à 30 mL de sang chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Dans la méta-analyse de Zhang et ses collaborateurs [2012], le seuil de positivité pour la présence de CTC était variable, ainsi que le moment de la collecte des échantillons sanguins. Des méthodes de RT-PCR et des techniques d'immunohistochimie autres que les tests CellSearch® ont été appliquées. Les auteurs ont toutefois mentionné que ni la méthode de détection ni le moment de l'échantillonnage n'ont influé sur les valeurs de survie sans progression ($p = 0,15$ et $p = 0,08$) et de survie globale ($p = 0,83$ et $p = 0,15$).

Seulement deux études, y compris l'étude SUCCESS, ont évalué le taux de patientes chez qui le test relevant la présence de CTC pré et post-traitement était positif, ce qui ne permet pas de faire une comparaison concernant l'impact de la détection des CTC avant et après un traitement. Le faible pourcentage de patientes dont le test relevant la présence de CTC était positif (15 %-31 %) diminue également l'échantillon de celles dont le cas a été analysé dans les études.

4.2.3 Synthèse

Les résultats des études répertoriées et de la méta-analyse suggèrent que la présence de CTC observée en prétraitement a une valeur pronostique par rapport à la survie des patientes. Par contre, des lacunes méthodologiques interfèrent sur la validation des conclusions. L'absence de stratification en fonction du type de tumeur, des traitements, de la normalisation méthodologique des études et de l'uniformisation de la méthode de numération des CTC avec le système CellSearch® causent un biais important dans l'interprétation des études. De plus, le nombre d'études est insuffisant pour attribuer une valeur pronostique à l'utilisation du décompte des CTC. Des études supplémentaires seront nécessaires pour corroborer ces résultats afin d'accorder une valeur pronostique à la présence des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce admissibles à une thérapie adjuvante.

4.3 Cellules tumorales circulantes dans le contexte du traitement d'un cancer du sein métastatique

4.3.1 Résultats

Le taux de patientes dont le test de détection des CTC était positif a été évalué entre 26 % et 83 % prétraitement et entre 17 % et 74 % post-traitement. La valeur pronostique de la présence de CTC prétraitement sur la survie sans maladie a été évaluée dans onze études; parmi celles-ci,

neuf études ont démontré une corrélation significative entre la détection des CTC et une diminution de la survie sans maladie, dont six ont rapporté une valeur de risque (HR entre 1,23 et 2,5, valeur p entre < 0,001 et 0,036) et trois ont signalé seulement la valeur statistique (valeur p entre 0,0001 et 0,044). L'effet de la présence des CTC prétraitement sur la survie globale a été évalué dans quatorze études; treize d'entre elles ont observé une corrélation significative entre la détection des CTC et une diminution de la survie globale, dont huit ont rapporté une valeur de risque (HR entre 1,60 et 4,79, valeur p entre < 0,0001 et 0,03) et cinq ont indiqué seulement une valeur statistique (valeur p entre < 0,0001 et 0,29).

La totalité des cinq études dans lesquelles la valeur pronostique des CTC post-traitement sur la survie sans maladie a été évaluée ont démontré une association significative; deux études ont rapporté une valeur de risque (HR entre 2,52 et 3,22, $p < 0,001$) et trois études ont mentionné seulement la valeur p (valeur p entre 0,0001 et 0,0424). Parmi les sept études dans lesquelles la valeur pronostique des CTC post-traitement sur la survie globale a été évaluée, toutes ont indiqué que la persistance des CTC post-traitement corrélait avec une diminution de la survie globale. Par ailleurs, trois études ont rapporté une valeur de risque (HR entre 2,76 – 6,49, p entre < 0,001 et 0,004) et quatre études ont indiqué seulement la valeur p (valeur p entre < 0,0001 et 0,007).

L'étude du SouthWest Oncology Group (SWOG S0500) a évalué si un changement précoce de traitement basé sur un décompte des CTC post-traitement (après 21 jours) influait sur le pronostic des patientes. Un changement de traitement basé sur la persistance de 5 CTC par 7,5 mL de sang n'avait aucun effet sur la survie sans maladie (HR = 0,92, $p = 0,64$) et la survie globale (HR = 1,00, $p = 0,64$).

Une association entre certains facteurs anatomopathologiques pronostiques et la numération des CTC au moment du diagnostic a été observée. Une corrélation a été établie entre la présence de CTC, l'expression des récepteurs hormonaux ($p = 0,024$), ER ($p = 0,03$) et le statut ganglionnaire ($p = 0,01$) [Wallwiener *et al.*, 2013; Giordano *et al.*, 2012b; Nole *et al.*, 2008].

La méta-analyse de Bidard et ses collaborateurs [2014] ($n = 1\,944$, cancer du sein métastatique commençant une nouvelle ligne de thérapie) a conclu que la détection des CTC prétraitement était associée significativement à une diminution de la durée de la survie sans progression (HR = 1,92, $p < 0,001$) et de la survie globale (HR = 2,78, $p < 0,001$). La présence des CTC post-traitement (3 -5 semaines et 6 – 8 semaines) a été associée à une réduction de la durée de survie sans progression (HR = 1,85 et 2,20, $p < 0,001$). Les résultats ont démontré une corrélation significative entre la détection des CTC post-traitement (3 – 5 semaines et 6 – 8 semaines) et une diminution de la survie globale (HR = 2,26 et 2,91, $p = 0,001$). En se basant sur douze études, la méta-analyse de Zhang et ses collaborateurs [2012] a évalué la relation entre la présence de CTC et la survie sans progression et elle a conclu que la présence des CTC pré ou post-traitement avait une valeur pronostique (HR = 1,78, $p = 0,00$). En se basant sur dix-neuf études, la méta-analyse a conclu qu'une augmentation ou une diminution dans la numération des CTC était associée à la durée de survie globale (HR = 2,33, $p = 0,00$).

4.3.2 Limites des études

Certains facteurs importants ont été observés dans les études répertoriées, qui affaiblissent les conclusions. Des caractéristiques hétérogènes dans les cohortes de patientes peuvent influencer sur l'interprétation des données. Un aspect important qui conditionne la présence de CTC dans le sang est le nombre de sites métastatiques identifiés chez les patientes. Plusieurs groupes indiquent que ce facteur est significatif dans la détection des CTC ($p = 0,0072 - 0,03$) [Giuliano *et*

al., 2014; Giordano *et al.*, 2012b; Pierga *et al.*, 2012a; Consoli *et al.*, 2011; Giuliano *et al.*, 2011]. Une prépondérance de métastases osseuses est également associée à un taux de positivité plus important en ce qui concerne les CTC ($p = 0,0001 - 0,03$) [Giuliano *et al.*, 2014; Mego *et al.*, 2011; Dawood *et al.*, 2008; Nole *et al.*, 2008]. Le type de traitement prescrit est aussi une source de variabilité dans les études, et plusieurs d'entre elles n'indiquent pas la nature du traitement. Pourtant, deux études rapportent que le type de traitement ($p = 0,0041$) et l'intention de traitement (1^{re} ou 2^e intention de traitement) ($p = 0,05$) influent sur la détection et la numération des CTC [Giuliano *et al.*, 2014; De Giorgi *et al.*, 2009]. De plus, Cristofanilli et ses collaborateurs [2004] mentionnent que le type de traitement (chimiothérapie ou hormonothérapie) est un facteur indépendant de la prédiction de la survie ($p = 0,001$).

Trois études indépendantes ont également évalué l'impact de thérapies ciblées telles que le trastuzumab ou le lapatinib sur la valeur pronostique de la numération des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique dont la tumeur primaire était HER2+ [Wallwiener *et al.*, 2013; Giordano *et al.*, 2012b; Giuliano *et al.*, 2011]. Les études ont démontré que l'utilisation de la thérapie ciblée influe négativement sur la corrélation entre la présence des CTC, la survie sans progression ($p = 0,477 - 0,791$) et la survie globale ($p = 0,911$). Les auteurs expliquent ce phénomène par la capacité du trastuzumab de cibler les CTC, probablement par un mécanisme cytotoxique anticorps-dépendant, ce qui pourrait expliquer les hauts taux de survie des patientes avec une tumeur HER2+ et avec un décompte positif de CTC en prétraitement. Ainsi, la caractérisation du statut HER2 est importante dans l'évaluation de la valeur pronostique associée à la présence des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

4.3.3 Synthèse

Différentes études ont attribué une valeur pronostique à la numération des CTC prétraitement avec le test CellSearch®. Les résultats de la méta-analyse de Bidard corroborent également les résultats de ces études [Bidard *et al.*, 2014]. Malgré une valeur pronostique significative d'après la littérature, des résultats contradictoires démontrent que la validité clinique des CTC ne se traduit pas nécessairement par une utilité clinique. Les résultats récents de l'analyse de Bidard corroborent le rôle de la numération des CTC dans la prise en charge des patientes et la prise des décisions thérapeutiques [Bidard *et al.*, 2014]. À l'opposé, les résultats négatifs de l'étude SWOG S0500 indiquent qu'un changement de thérapie précoce (21 jours) basé sur la numération des CTC par la méthode CellSearch® n'influe aucunement sur le pronostic de survie des patientes et que ce test n'a donc aucune utilité clinique comme biomarqueur prédictif [Smerage *et al.*, 2014]. De plus, la caractérisation immunocytochimique de HER2, qui peut être effectuée avec le système CellSearch®, doit être considérée afin d'identifier les patientes qui pourraient bénéficier d'une thérapie ciblée avec le trastuzumab. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'utilité clinique de la détection des CTC durant un traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.

4.4 Sensibilité du système CellSearch®

La méthode CellSearch® basée seulement sur la détection d'antigènes épithéliaux doit être remise en question. Cette méthode de détection sous-estime probablement la numération des CTC avec un phénotype mésenchymateux ou de cellules souches cancéreuses [Banys-Paluchowski *et al.*, 2015]. Par ailleurs, la protéine EpCAM et certaines cytokératines peuvent être régulées à la baisse lors de la TEM [Mikolajczyk *et al.*, 2011]. De plus, de nombreuses études ont démontré qu'une fraction des CTC expriment des marqueurs de TEM [Giordano *et al.*, 2012a;

Kasimir-Bauer *et al.*, 2012; Armstrong *et al.*, 2011; Kallergi *et al.*, 2011; Aktas *et al.*, 2009]. Il a également été démontré dans le cas de cancers du sein hormonorésistants que plus de 75 % des CTC expriment à la fois des marqueurs épithéliaux et mésenchymateux [Joosse et Pantel, 2013; Armstrong *et al.*, 2011]. Cette sensibilité différentielle pourrait interférer avec l'interprétation des résultats des essais cliniques, ce qui rendrait plus manifeste l'hétérogénéité génotypique et phénotypique de la numération des CTC [Bany-Paluchowski *et al.*, 2015].

Le test CellSearch® étant basé principalement sur l'immunocapture anti-EpCAM, l'efficacité de la capture des CTC diminue avec le niveau d'expression de cet antigène [Konigsberg *et al.*, 2011; Punnoose *et al.*, 2010]. Ainsi, si une population de CTC a subi un processus de TEM, la numération va être diminuée si on la compare au résultat d'autres méthodes de détection telles que le RT-PCR ou des méthodes physiques de filtration (ISET®, Rarecells). Une étude a démontré que la présence des CTC détectée avec la technologie CellSearch® concernait 23 % des patientes comparativement à 80 % avec une méthode de détection indépendante des marqueurs épithéliaux [Krebs *et al.*, 2012].

Certaines études rapportent que le système CellSearch® ne pourrait pas détecter tous les types de cancer du sein [Connelly *et al.*, 2009; Hayes et Cristofanilli, 2009; Sieuwerts *et al.*, 2009; Van Laere *et al.*, 2009]. Sieuwerts et ses collaborateurs [2009] ont montré que le système CellSearch®, basé sur la reconnaissance d'antigènes EpCAM et des CK, n'était pas capable de reconnaître des cellules tumorales de type « normal ». Les cellules tumorales appartenant à ce sous-type expriment des niveaux élevés de gènes caractéristiques des cellules épithéliales basales et des tissus adipeux ainsi que des niveaux faibles de gènes caractéristiques des cellules épithéliales lumorales [Perou *et al.*, 2000]. Ces tumeurs sont très agressives et les marqueurs cellulaires spécifiques à l'identification de ces cellules ne sont pas établis. Certaines caractéristiques fréquentes de ces cellules sont le phénotype triple négatif HER2, ER et PR, l'expression de CD44+/CD24- et de la vimentine [Siewerts *et al.*, 2009], possible indication de la TEM [Mani *et al.*, 2008]. Malheureusement, la capture par les antigènes CD44+/CD24- et de la vimentine entraîne également la détection des cellules hématopoïétiques et elle ne serait pas applicable à la détection des CTC.

Bien que le nombre de CTC au-delà d'un certain seuil corrèle avec un pronostic défavorable, il n'en reste pas moins que certaines patientes sans CTC détectables rechutent alors que d'autres restent en rémission ou voient leur maladie se stabiliser malgré la présence de CTC. Un défaut relevant de la méthodologie de détection pourrait expliquer ces observations. Cependant, il est possible que les caractéristiques fonctionnelles des CTC chez une même patiente ou entre les patientes diffèrent, modulant ainsi le caractère invasif de celles-ci et le pronostic des patientes. De ce fait, des études démontrent que ces différences fonctionnelles des CTC correspondent à un pourcentage très variable de patientes dont les CTC expriment des marqueurs de TEM ou de cellules souches, des récepteurs hormonaux qui présentent une amplification (HER2, EGFR) ou des mutations d'oncogènes [Bock *et al.*, 2012; Strati *et al.*, 2011; Riethdorf *et al.*, 2010; Theodoropoulos *et al.*, 2010; Ginestier *et al.*, 2007]. La caractérisation et la stratification des CTC, inexistantes avec le test CellSearch®, deviennent essentielles pour établir une valeur pronostique personnalisée valide.

Le seuil de positivité du décompte de CTC doit également être uniformisé. L'étude de Cristofanilli et ses collaborateurs [2004] a établi ce seuil à 5 CTC par 7,5 mL de sang pour des raisons de reproductibilité, mais également parce que c'était la valeur seuil de la numération des CTC qui maximisait les résultats significatifs des tests logarithmiques par rangs (*log-rank*). Des données obtenues à la suite de la méta-analyse de Bidard et ses collaborateurs [2014] portant sur des

patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique démontrent que les valeurs de risque (HR) augmentent avec la hausse du seuil de positivité des décomptes de CTC. L'uniformité de la méthodologie entre les études est essentielle afin d'établir des conclusions valables.

Il faut également mentionner le faible taux de patientes dont le décompte de CTC était positif entre les différentes études. Même si la présence des CTC est commune chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique [Cristofanilli *et al.*, 2007], l'occurrence de la détection des CTC dans les cas de cancer du sein non métastatique est évaluée entre 0 % et 30 % [Hayes et Smerage, 2008]. Garcia-Saenz et ses collaborateurs [2009] ont estimé à 16,7 % le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé et dont le test indiquant la présence de CTC était positif. Ils commentent que les CTC sont peu présents dans le sang périphérique et que leur décompte se révèle inapproprié comme valeur prédictive de réponse à un traitement. Ainsi, l'isolement et la numération des CTC, trouvées en faible quantité chez un nombre réduit de patientes, pourraient être inappropriés pour l'élaboration de nouvelles méthodes d'évaluation d'un traitement.

CONCLUSION

Les données probantes concernant l'utilisation du test CellSearch® comme outil clinique chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce et admissibles à une thérapie néoadjuvante ne permettent pas de juger de son utilité, entre autres parce que l'attribution d'une valeur pronostique à la numération des CTC en pré et post-traitement n'est pas significative. Les résultats de l'étude REMAGUS02 suggèrent que la présence de CTC pourrait être un facteur pronostique de survie globale. Malgré ces résultats, des études d'envergure avec un suivi plus long et une méthodologie normalisée seront nécessaires pour déterminer si une telle association existe. La validité clinique doit également être évaluée afin de déterminer si le test CellSearch® peut être admis dans la prise en charge thérapeutique des patientes. Actuellement, la numération des CTC dans le contexte d'un traitement néoadjuvant n'a pas de validité ni d'utilité clinique.

La validité et l'utilité clinique de la numération des CTC chez les patientes atteintes d'un cancer du sein et admissibles à une thérapie adjuvante doivent être confirmées. Les conclusions des études sont basées sur la présence de 1 CTC dans un échantillon sanguin. La reproductibilité doit être évaluée et les méthodes de détection doivent être uniformisées. De plus, si la valeur pronostique de la numération des CTC s'avérait établie, des études devront comparer les méthodes actuelles de stratification des tumeurs primaires chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, telles que Mammaprint [Buyse *et al.*, 2006] ou Oncotype DX [Paik *et al.*, 2006], avec les tests CellSearch®. Présentement, la numération des CTC dans le contexte d'un traitement adjuvant n'a pas de validité ni d'utilité clinique.

La valeur pronostique de la numération des CTC prétraitement avec le système CellSearch® basée sur un seuil de positivité de 5 CTC par 7,5 mL de sang chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique semble établie dans la littérature actuelle. Les études publiées ont montré une association significative entre le décompte des CTC et la survie sans progression ainsi que la survie globale. Malgré la valeur pronostique de la numération des CTC, il est essentiel de stratifier les interventions selon les types de cancer et les types de traitement. De plus, le rôle de la numérotation des cellules tumorales comme biomarqueur prédictif reste à être confirmé. Des essais cliniques *randomisés*, qui incluent des volets thérapeutiques tributaires des changements dans le décompte des CTC, sont nécessaires afin d'établir l'utilité de ce biomarqueur dans la prise en charge des patientes. Les études françaises STIC CTC Metabreast et CirCe01, l'étude européenne TREAT-CTC et les études allemandes DETECT III et IV, qui visent à établir la place des CTC dans la prise en charge thérapeutique des patients, sont présentement en cours [Bidard *et al.*, 2013b]. Les organismes internationaux comme l'ASCO et l'ESO ne recommandent pas l'utilisation de tests de numération des CTC dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein [Van Poznak *et al.*, 2015; Lin *et al.*, 2013; Harris *et al.*, 2007].

Compte tenu de la quantité limitée et de la qualité variable des études retenues, l'examen de la littérature a permis à l'INESSS d'arriver aux constats suivants relativement à l'utilisation des CTC dans le contexte d'un cancer du sein par rapport aux traitements :

Néoadjuvants

- La valeur pronostique prédictive n'a pas été clairement établie entre la présence de CTC et la RPC, la survie sans maladie et la survie globale.

Adjuvants

- Les principaux résultats obtenus suggèrent que la présence de CTC en prétraitement a une valeur pronostique prédictive sur la RPC, la survie sans maladie et la survie globale. Par contre, des lacunes méthodologiques interfèrent, elles limitent la validation des conclusions et ne permettent pas d'en reconnaître l'utilité clinique.

Systemiques

- Les principaux résultats retenus ont attribué une valeur pronostique à la numération des CTC en prétraitement. Malgré une valeur pronostique significative, les principaux résultats demeurent contradictoires et ils démontrent que la validité clinique des CTC ne se traduit pas en une utilité clinique qui devrait influencer sur le traitement.

Les principaux résultats obtenus sur la valeur pronostique des CTC, les limites des études et les limites du test CellSearch® imposent donc la prudence par rapport à cette technologie. En effet, des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer si le test CellSearch® pourrait avoir un rôle cliniquement significatif dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein.

RÉFÉRENCES

- Aktas B, Tewes M, Fehm T, Hauch S, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently overexpressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2009;11(4):R46.
- Allard WJ, Matera J, Miller MC, Repollet M, Connelly MC, Rao C, et al. Tumor cells circulate in the peripheral blood of all major carcinomas but not in healthy subjects or patients with nonmalignant diseases. *Clin Cancer Res* 2004;10(20):6897-904.
- Alunni-Fabbroni M et Sandri MT. Circulating tumour cells in clinical practice: Methods of detection and possible characterization. *Methods* 2010;50(4):289-97.
- Alunni-Fabbroni M, Muller V, Fehm T, Janni W, Rack B. Monitoring in metastatic breast cancer: Is imaging outdated in the era of circulating tumor cells? *Breast Care (Basel)* 2014;9(1):16-21.
- Armstrong AJ, Marengo MS, Oltean S, Kemeny G, Bitting RL, Turnbull JD, et al. Circulating tumor cells from patients with advanced prostate and breast cancer display both epithelial and mesenchymal markers. *Mol Cancer Res* 2011;9(8):997-1007.
- Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, Reid AH, Vickers E, A'Hern R, et al. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(7):2912-8.
- Balic M, Williams A, Lin H, Datar R, Cote RJ. Circulating tumor cells: From bench to bedside. *Annu Rev Med* 2013;64:31-44.
- Banys-Paluchowski M, Schneck H, Blassl C, Schultz S, Meier-Stiegen F, Niederacher D, et al. Prognostic relevance of circulating tumor cells in molecular subtypes of breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015;75(3):232-7.
- Bidard FC et Pierga JY. Clinical utility of circulating tumor cells in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(14):1622.
- Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, Nole F, Gisbert-Criado R, Mavroudis D, et al. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: A pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014;15(4):406-14.
- Bidard FC, Belin L, Delaloge S, Lerebours F, Ngo C, Reyat F, et al. Time-dependent prognostic impact of circulating tumor cells detection in non-metastatic breast cancer: 70-month analysis of the REMAGUS02 study. *Int J Breast Cancer* 2013a;2013:130470.
- Bidard FC, Fehm T, Ignatiadis M, Smerage JB, Alix-Panabières C, Janni W, et al. Clinical application of circulating tumor cells in breast cancer: Overview of the current interventional trials. *Cancer Metastasis Rev* 2013b;32(1-2):179-88.
- Bidard FC, Mathiot C, Delaloge S, Brain E, Giachetti S, de Cremoux P, et al. Single circulating tumor cell detection and overall survival in nonmetastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(4):729-33.

- Bock C, Rack B, Kuhn C, Hofmann S, Finkenzeller C, Jager B, et al. Heterogeneity of ERalpha and ErbB2 status in cell lines and circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. *Transl Oncol* 2012;5(6):475-85.
- Buyse M, Loi S, van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM, et al. Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(17):1183-92.
- Chaffer CL et Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science* 2011;331(6024):1559-64.
- Cohen SJ, Punt CJ, Iannotti N, Saidman BH, Sabbath KD, Gabrail NY, et al. Relationship of circulating tumor cells to tumor response, progression-free survival, and overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3213-21.
- Connelly M, Wang Y, Doyle GV, Terstappen L, McCormack R. Re: Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(12):895; author reply 896-7.
- Consoli F, Grisanti S, Amoroso V, Almici C, Verardi R, Marini M, Simoncini E. Circulating tumor cells as predictors of prognosis in metastatic breast cancer: Clinical application outside a clinical trial. *Tumori* 2011;97(6):737-42.
- Coumans FA, Ligthart ST, Uhr JW, Terstappen LW. Challenges in the enumeration and phenotyping of CTC. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5711-8.
- Cristofanilli M, Broglio KR, Guarneri V, Jackson S, Fritsche HA, Islam R, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: Biologic staging beyond tumor burden. *Clin Breast Cancer* 2007;7(6):471-9.
- Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Matera J, Miller MC, et al. Circulating tumor cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(8):781-91.
- Dawood S, Broglio K, Valero V, Reuben J, Handy B, Islam R, et al. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: From prognostic stratification to modification of the staging system? *Cancer* 2008;113(9):2422-30.
- De Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, et al. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6302-9.
- De Giorgi U, Valero V, Rohren E, Dawood S, Ueno NT, Miller MC, et al. Circulating tumor cells and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for outcome prediction in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3303-11.
- Ellery B et Hiller J. CellSearch: Detection of circulation tumour cells for the prognosis and improved management of cancer patients. Horizon Scanning Technology Prioritizing Summary. Adelaide, Australie : Adelaide Health Technology Assessment (AHTA); 2010. Disponible à : [http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/C8A5BA60BD01A93ECA257757000A2015/\\$File/PS_CellSearch%20-%20tumour%20cells.pdf](http://www.horizonscanning.gov.au/internet/horizon/publishing.nsf/Content/C8A5BA60BD01A93ECA257757000A2015/$File/PS_CellSearch%20-%20tumour%20cells.pdf).

- Fei F, Du Y, Di G, Wu J, Shao Z. Are changes in circulating tumor cell (CTC) count associated with the response to neoadjuvant chemotherapy in local advanced breast cancer? A meta-analysis. *Oncol Res Treat* 2014;37(5):250-4.
- Franken B, de Groot MR, Mastboom WJ, Vermes I, van der Palen J, Tibbe AG, Terstappen LW. Circulating tumor cells, disease recurrence and survival in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14(5):R133.
- Garcia-Saenz JA, Martin M, Maestro ML, Vidaurreta M, Veganzones S, Rafael S, et al. Circulating tumour cells in locally advanced breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11(8):544-7.
- Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007;1(5):555-67.
- Giordano A, Gao H, Anfossi S, Cohen E, Mego M, Lee BN, et al. Epithelial-mesenchymal transition and stem cell markers in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Mol Cancer Ther* 2012a;11(11):2526-34.
- Giordano A, Giuliano M, De Laurentiis M, Arpino G, Jackson S, Handy BC, et al. Circulating tumor cells in immunohistochemical subtypes of metastatic breast cancer: Lack of prediction in HER2-positive disease treated with targeted therapy. *Ann Oncol* 2012b;23(5):1144-50.
- Giuliano M, Giordano A, Jackson S, De Giorgi U, Mego M, Cohen EN, et al. Circulating tumor cells as early predictors of metastatic spread in breast cancer patients with limited metastatic dissemination. *Breast Cancer Res* 2014;16(5):440.
- Giuliano M, Giordano A, Jackson S, Hess KR, De Giorgi U, Mego M, et al. Circulating tumor cells as prognostic and predictive markers in metastatic breast cancer patients receiving first-line systemic treatment. *Breast Cancer Res* 2011;13(3):R67.
- Gupta GP et Massague J. Cancer metastasis: Building a framework. *Cell* 2006;127(4):679-95.
- Hall C, Karhade M, Laubacher B, Anderson A, Kuerer H, DeSynder S, Lucci A. Circulating tumor cells after neoadjuvant chemotherapy in stage I-III triple-negative breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015a;22(Suppl 3):552-8.
- Hall CS, Karhade M, Laubacher BA, Kuerer HM, Krishnamurthy S, DeSnyder S, et al. Circulating tumor cells and recurrence after primary systemic therapy in stage III inflammatory breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015b;107(11):djv250.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5287-312.
- Hayashi N, Nakamura S, Tokuda Y, Shimoda Y, Yagata H, Yoshida A, et al. Prognostic value of HER2-positive circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2012;17(2):96-104.
- Hayes DF et Cristofanilli M. Re: Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(12):894-5; author reply 896-7.
- Hayes DF et Smerage J. Is there a role for circulating tumor cells in the management of breast cancer? *Clin Cancer Res* 2008;14(12):3646-50.

- Hayes DF, Cristofanilli M, Budd GT, Ellis MJ, Stopeck A, Miller MC, et al. Circulating tumor cells at each follow-up time point during therapy of metastatic breast cancer patients predict progression-free and overall survival. *Clin Cancer Res* 2006;12(14 Pt 1):4218-24.
- Hong B et Zu Y. Detecting circulating tumor cells: Current challenges and new trends. *Theranostics* 2013;3(6):377-94.
- Ignatiadis M et Reinholz M. Minimal residual disease and circulating tumor cells in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2011;13(5):222.
- Janni WJ, Rack B, Terstappen LW, Pierga JY, Taran FA, Fehm T, et al. Pooled analysis of the prognostic relevance of circulating tumor cells in primary breast cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(10):2583-93.
- Joose SA et Pantel K. Biologic challenges in the detection of circulating tumor cells. *Cancer Res* 2013;73(1):8-11.
- Kallergi G, Papadaki MA, Politaki E, Mavroudis D, Georgoulas V, Agelaki S. Epithelial to mesenchymal transition markers expressed in circulating tumour cells of early and metastatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2011;13(3):R59.
- Karhade M, Hall C, Mishra P, Anderson A, Kuerer H, Bedrosian I, et al. Circulating tumor cells in non-metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147(2):325-33.
- Kasimir-Bauer S, Hoffmann O, Wallwiener D, Kimmig R, Fehm T. Expression of stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers in primary breast cancer patients with circulating tumor cells. *Breast Cancer Res* 2012;14(1):R15.
- Konigsberg R, Obermayr E, Bises G, Pfeiler G, Gneist M, Wrba F, et al. Detection of EpCAM positive and negative circulating tumor cells in metastatic breast cancer patients. *Acta Oncol* 2011;50(5):700-10.
- Krebs MG, Hou JM, Sloane R, Lancashire L, Priest L, Nonaka D, et al. Analysis of circulating tumor cells in patients with non-small cell lung cancer using epithelial marker-dependent and -independent approaches. *J Thorac Oncol* 2012;7(2):306-15.
- Krishnamurthy S, Cristofanilli M, Singh B, Reuben J, Gao H, Cohen EN, et al. Detection of minimal residual disease in blood and bone marrow in early stage breast cancer. *Cancer* 2010;116(14):3330-7.
- Lin NU, Thomssen C, Cardoso F, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer (MBC) from the European School of Oncology (ESO)-MBC Task Force: Surveillance, staging, and evaluation of patients with early-stage and metastatic breast cancer. *Breast* 2013;22(3):203-10.
- Liu MC, Shields PG, Warren RD, Cohen P, Wilkinson M, Ottaviano YL, et al. Circulating tumor cells: A useful predictor of treatment efficacy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(31):5153-9.
- Lucci A, Hall CS, Lodhi AK, Bhattacharyya A, Anderson AE, Xiao L, et al. Circulating tumour cells in non-metastatic breast cancer: A prospective study. *Lancet Oncol* 2012;13(7):688-95.

- Magbanua MJ, Carey LA, DeLuca A, Hwang J, Scott JH, Rimawi MF, et al. Circulating tumor cell analysis in metastatic triple-negative breast cancers. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1098-105.
- Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008;133(4):704-15.
- Marrinucci D, Bethel K, Lutgen M, Bruce RH, Nieva J, Kuhn P. Circulating tumor cells from well-differentiated lung adenocarcinoma retain cytomorphologic features of primary tumor type. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(9):1468-71.
- Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg* 2009;208(5):842-52.
- Mego M, Giordano A, De Giorgi U, Masuda H, Hsu L, Giuliano M, et al. Circulating tumor cells in newly diagnosed inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res* 2015;17:2.
- Mego M, De Giorgi U, Dawood S, Wang X, Valero V, Andreopoulou E, et al. Characterization of metastatic breast cancer patients with nondetectable circulating tumor cells. *Int J Cancer* 2011;129(2):417-23.
- Meng S, Tripathy D, Frenkel EP, Shete S, Naftalis EZ, Huth JF, et al. Circulating tumor cells in patients with breast cancer dormancy. *Clin Cancer Res* 2004;10(24):8152-62.
- Mikolajczyk SD, Millar LS, Tsinberg P, Coutts SM, Zomorodi M, Pham T, et al. Detection of EpCAM-negative and cytokeratin-negative circulating tumor cells in peripheral blood. *J Oncol* 2011;2011:252361.
- Miller MC, Doyle GV, Terstappen LW. Significance of circulating tumor cells detected by the CellSearch System in patients with metastatic breast colorectal and prostate cancer. *J Oncol* 2010;2010:617421.
- Moussavi-Harami SF, Wisinski KB, Beebe DJ. Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: A prognostic and predictive marker. *J Patient Cent Res Rev* 2014;1(2):85-92.
- Muller V, Riethdorf S, Rack B, Janni W, Fasching PA, Solomayer E, et al. Prognostic impact of circulating tumor cells assessed with the CellSearch System and AdnaTest Breast in metastatic breast cancer patients: The DETECT study. *Breast Cancer Res* 2012;14(4):R118.
- Nakamura S, Yagata H, Ohno S, Yamaguchi H, Iwata H, Tsunoda N, et al. Multi-center study evaluating circulating tumor cells as a surrogate for response to treatment and overall survival in metastatic breast cancer. *Breast Cancer* 2010;17(3):199-204.
- Nole F, Munzone E, Zorzino L, Minchella I, Salvatici M, Botteri E, et al. Variation of circulating tumor cell levels during treatment of metastatic breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *Ann Oncol* 2008;19(5):891-7.
- Paik S, Tang G, Shak S, Kim C, Baker J, Kim W, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(23):3726-34.
- Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.

- Pierga JY, Petit T, Levy C, Ferrero JM, Campone M, Gligorov J, et al. Pathological response and circulating tumor cell count identifies treated HER2+ inflammatory breast cancer patients with excellent prognosis: BEVERLY-2 survival data. *Clin Cancer Res* 2015;21(6):1298-304.
- Pierga JY, Hajage D, Bachelot T, Delalogue S, Brain E, Campone M, et al. High independent prognostic and predictive value of circulating tumor cells compared with serum tumor markers in a large prospective trial in first-line chemotherapy for metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2012a;23(3):618-24.
- Pierga JY, Petit T, Delozier T, Ferrero JM, Campone M, Gligorov J, et al. Neoadjuvant bevacizumab, trastuzumab, and chemotherapy for primary inflammatory HER2-positive breast cancer (BEVERLY-2): An open-label, single-arm phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012b;13(4):375-84.
- Pierga JY, Bidard FC, Mathiot C, Brain E, Delalogue S, Giachetti S, et al. Circulating tumor cell detection predicts early metastatic relapse after neoadjuvant chemotherapy in large operable and locally advanced breast cancer in a phase II randomized trial. *Clin Cancer Res* 2008;14(21):7004-10.
- Pukazhendhi G et Gluck S. Circulating tumor cells in breast cancer. *J Carcinog* 2014;13:8.
- Punnoose EA, Atwal SK, Spoerke JM, Savage H, Pandita A, Yeh RF, et al. Molecular biomarker analyses using circulating tumor cells. *PLoS One* 2010;5(9):e12517.
- Rack B, Schindlbeck C, Juckstock J, Andergassen U, Hepp P, Zwingers T, et al. Circulating tumor cells predict survival in early average-to-high risk breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(5):dju066.
- Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA). Énoncé de principes sur la communication des résultats de recherche et des découvertes fortuites – Résumé. Montréal, Qc : RMGA; 2013. Disponible à : <http://www.rmga.qc.ca/fr/documents/BrchRMGA-Francais.pdf>.
- Riethdorf S, Muller V, Zhang L, Rau T, Loibl S, Komor M, et al. Detection and HER2 expression of circulating tumor cells: Prospective monitoring in breast cancer patients treated in the neoadjuvant GeparQuattro trial. *Clin Cancer Res* 2010;16(9):2634-45.
- Riethdorf S, Fritsche H, Muller V, Rau T, Schindlbeck C, Rack B, et al. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with metastatic breast cancer: A validation study of the CellSearch system. *Clin Cancer Res* 2007;13(3):920-8.
- Saijo N. Critical comments for roles of biomarkers in the diagnosis and treatment of cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38(1):63-7.
- Seronie-Vivien S. Les cellules tumorales circulantes : un nouveau challenge pour la biologie clinique oncologique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2014;72(2):153-77.
- Sieuwert AM, Kraan J, Bolt J, van der Spoel P, Elstrodt F, Schutte M, et al. Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(1):61-6.
- Smerage JB, Barlow WE, Hortobagyi GN, Winer EP, Leyland-Jones B, Srkalovic G, et al. Circulating tumor cells and response to chemotherapy in metastatic breast cancer: SWOG S0500. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3483-9.

- Société canadienne du cancer (SCC). Statistiques canadiennes sur le cancer du sein 2015. Toronto, ON : SCC; 2015. Disponible à : <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/cancer%20information/cancer%20101/Canadian%20cancer%20statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2015-FR.pdf?la=fr-CA>.
- Strati A, Markou A, Parisi C, Politaki E, Mavroudis D, Georgoulas V, Lianidou E. Gene expression profile of circulating tumor cells in breast cancer by RT-qPCR. *BMC Cancer* 2011;11:422.
- Theodoropoulos PA, Polioudaki H, Agelaki S, Kallergi G, Saridaki Z, Mavroudis D, Georgoulas V. Circulating tumor cells with a putative stem cell phenotype in peripheral blood of patients with breast cancer. *Cancer Lett* 2010;288(1):99-106.
- Tibbe AG, Miller MC, Terstappen LW. Statistical considerations for enumeration of circulating tumor cells. *Cytometry A* 2007;71(3):154-62.
- Toss A, Mu Z, Fernandez S, Cristofanilli M. CTC enumeration and characterization: Moving toward personalized medicine. *Ann Transl Med* 2014;2(11):108.
- Van Dalum G, van der Stam GJ, Tibbe AG, Franken B, Mastboom WJ, Vermes I, et al. Circulating tumor cells before and during follow-up after breast cancer surgery. *Int J Oncol* 2015;46(1):407-13.
- Van Laere SJ, Elst H, Peeters D, Benoy I, Vermeulen PB, Dirix LY. Re: Anti-epithelial cell adhesion molecule antibodies and the detection of circulating normal-like breast tumor cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(12):895-6; author reply 896-7.
- Van Poznak C, Somerfield MR, Bast RC, Cristofanilli M, Goetz MP, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2015;33(24):2695-704.
- Wallwiener M, Hartkopf AD, Baccelli I, Riethdorf S, Schott S, Pantel K, et al. The prognostic impact of circulating tumor cells in subtypes of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137(2):503-10.
- Zhang L, Riethdorf S, Wu G, Wang T, Yang K, Peng G, et al. Meta-analysis of the prognostic value of circulating tumor cells in breast cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(20):5701-10.