

## Les marqueurs de tumeur contenus dans le sang\*

par le Dr. Gordon Rustin (Department of Medical Oncology, Charing Cross Hospital, Londres)

*Les tumeurs produisent de nombreuses substances dont les concentrations peuvent maintenant être mesurées de façon précise. Ces marqueurs de tumeur, comme on les appelle, prennent une importance croissante pour l'établissement du diagnostic et dans la lutte contre le cancer.*

Pour guérir le cancer, il faut satisfaire à certaines exigences. Il est évident qu'il faut d'abord le diagnostiquer, puis ensuite être capable de suivre son évolution. Pour cela, la mise au point de méthodes sensibles et précises de détection et de surveillance de la maladie est nécessaire. L'un des moyens utilisables consiste à trouver, dans le sang, les substances qui sont produites exclusivement par les tumeurs, puis à mettre au point des méthodes permettant de mesurer leurs très faibles concentrations. De telles substances sont appelées des marqueurs de tumeur. Un marqueur idéal indiquerait de manière sûre le nombre de cellules cancéreuses vivantes d'un malade.

Une personne, qui a une grosse tumeur, a environ un billion ( $10^{12}$ ) de cellules cancéreuses dans son corps. Un examen physique attentif du malade et l'emploi de la radiographie ne suffisent pas toujours pour détecter un cancer de la taille d'un petit pois, contenant environ un milliard de cellules cancéreuses. Le meilleur marqueur

de tumeur, utilisé actuellement, permet de détecter une tumeur plus petite qu'une tête d'épingle, contenant entre  $10^4$  et  $10^5$  cellules cancéreuses. Cela améliore beaucoup le niveau de détection et peut apporter une importante contribution au diagnostic à un stade précoce de la maladie. De plus, si la concentration du marqueur dans le sang diminue proportionnellement à la destruction des cellules cancéreuses par le traitement appliqué, le niveau sanguin du marqueur peut être utilisé comme guide de la réaction des cellules cancéreuses vis-à-vis du traitement. C'est très utile car il est souvent difficile de décider si, par exemple, une tumeur située dans le ventre est plus petite que lors d'un examen de la semaine précédente. Le marqueur est encore plus nécessaire lorsqu'on ne peut pas déceler l'excroissance, car des millions de cellules cancéreuses peuvent alors passer inaperçues.

Une hormone, produite par le placenta des femmes enceintes et identifiée pour la première fois en 1929, est le marqueur de tumeur le plus proche, jusqu'ici, du marqueur idéal. Une quantité anormalement élevée de cette hormone, appelée gonadotrophine chorionique, existe dans le sang et l'urine des femmes enceintes, et il est presque impossible de la déceler chez les autres personnes normales. On a, cepen-

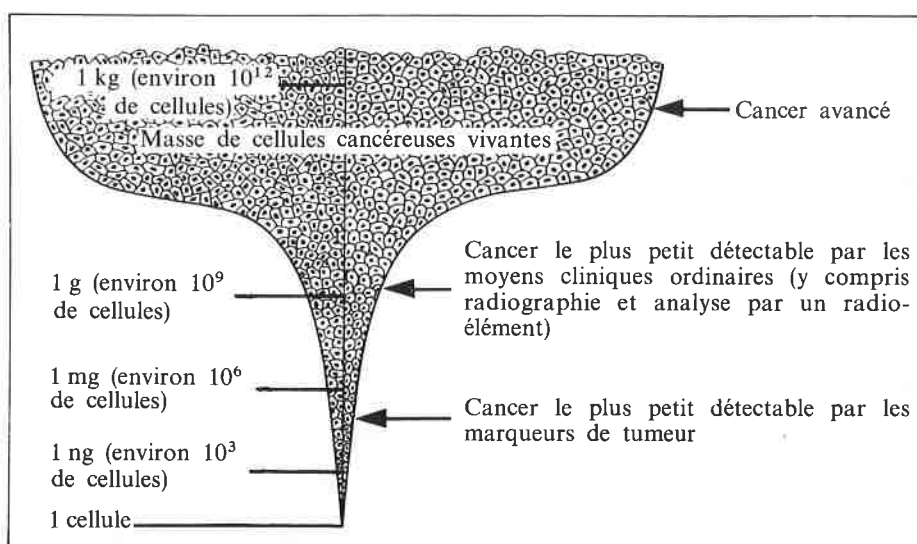


Figure 1. L'examen clinique et aux rayons X peut ignorer un milliard de cellules cancéreuses et le meilleur marqueur de tumeur ne pas repérer  $10^5$  cellules cancéreuses.

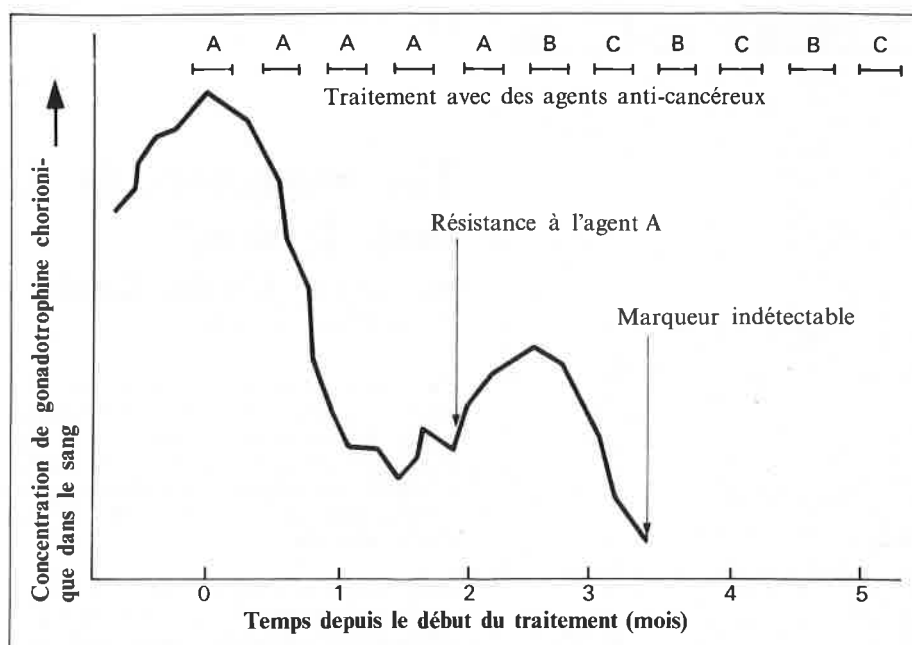
\* De Spectrum n° 165.

dant, quelquefois constaté que son niveau était très élevé dans certaines grossesses anormales, peu communes, au cours desquelles l'arrière-faix ou placenta s'était transformé en une dégénérescence kystique ressemblant à une grappe de raisin à l'intérieur de l'utérus. Cette tumeur bénigne est appelée môle hydatique. La plupart de ces môles disparaissent spontanément et ne causent pas d'autre ennui, mais, dans 5 à 10 % des cas, elles deviennent malignes. Ces tumeurs cancéreuses, appelées chorio-épithéliomes, sont fatales si elles ne sont pas traitées. On a découvert que la mesure de la concentration de gonadotrophine dans le sang ou l'urine des patientes atteintes de ces tumeurs donnait une indication sûre de l'état de la maladie et de sa réaction au traitement. C'est en grande partie à cette mesure que cette forme de cancer est maintenant guérissable dans 95 % des cas.

Pendant des années, il n'a pas été possible de différencier la gonadotrophine chorionique humaine d'une autre hormone produite par l'hypophyse et présente en très petites quantités dans le sang et l'urine de personnes saines. Les deux hormones peuvent maintenant être différenciées, grâce en partie à R.E. Canfield (Columbia University), qui a découvert que la gonadotrophine chorionique était formée de deux composants. L'un a la même structure que plusieurs autres hormones connues qui se trouvent dans le sang des personnes saines, l'autre, appelé composant  $\beta$  appartient exclusivement à la gonadotrophine chorionique. Des anticorps du composant  $\beta$  purifié ont été produits en injectant celui-ci à des lapins et ils sont maintenant utilisés dans notre service, dirigé par le professeur K.D. Bagshawe, pour mesurer l'hormone par la méthode d'analyse radioimmunologique. Ces tests, maintenant très sensibles et spécifiques, ont été automatisés si bien qu'une centaine de prélèvements peuvent être traités en une heure. Notre service hospitalier effectue des mesures de concentrations de gonadotrophine chorionique pour la plupart des hôpitaux du Royaume-Uni.

Cette hormone-marqueur a été régulièrement mesurée dans le sang ou l'urine de femmes soupçonnées d'avoir un môle ou sa version cancéreuse. Chez la plupart des patientes, son niveau tombe en quelques semaines à des quantités infimes qui ne sont pas détectables et, heureusement, il est impossible également de la détecter chez toutes les femmes saines qui ont été soumises aux tests.

En surveillant les niveaux de gonadotrophine chorionique, chez des centaines de patientes qui avaient des môles, il a été possible de découvrir, de façon précise, quand le môle s'était résorbé, si bien qu'il n'était alors plus nécessaire de soumettre les patientes à d'autres examens déplaisants, ni aux traitements employant des médicaments toxiques. Si de hauts niveaux persistent, on commence à appliquer un traitement par médicaments et des tests sont effectués régulièrement pour voir si la tumeur réagit au traitement. Si les concen-



**Figure 2. La gonadotrophine chorionique a contribué à la guérison d'une femme de 32 ans atteinte d'une tumeur maligne appelée chorioépithéliome. Des concentrations très élevées de gonadotrophine ont indiqué qu'un traitement était essentiel. Après une bonne réponse initiale au traitement avec l'agent anti-cancéreux A, les concentrations ont recommencé à augmenter, faisant penser que la tumeur devenait résistante à A. La continuation du traitement avec l'agent B, puis l'agent C, a amené une guérison complète.**

trations de l'hormone ne diminuent pas assez rapidement, ou commencent à augmenter, c'est que les cellules cancéreuses sont résistantes au produit utilisé. Il est alors possible de déterminer, par d'autres tests, la réaction à un médicament différent. La surveillance de l'augmentation ou de la diminution de la concentration de gonadotrophine chorionique, après avoir administré un nouveau médicament, a permis d'évaluer de nouveaux agents anti-cancéreux plus rapidement que par d'autres techniques.

Dans les années 1930, on a aussi constaté qu'il y avait de la gonadotrophine chorionique dans le sang de beaucoup de patients atteints d'un autre type de cancer, appelé tératome malin, qui commence habituellement à se développer dans les testicules des hommes et les ovaires des femmes. Malheureusement, à l'inverse des môles et de leurs versions cancéreuses, les cellules cancéreuses des tératomes ne sécrètent pas toutes cette hormone. Chez certains patients, il a été possible de détruire toute la tumeur mais, chez d'autres, seules les cellules productrices de l'hormone ont été éliminées, laissant le malade avec une grosse tumeur. On a découvert, par la suite, que de nombreuses tumeurs de cette sorte produisent une substance appelée  $\alpha$ -fœtoprotéine, d'abord identifiée par des chercheurs russes dans le sérum de veaux. Ce marqueur, lui aussi, n'est sécrété que par une partie des cellules cancéreuses, si bien que pour surveiller le cours des tumeurs, il est nécessaire de mesurer à la fois la  $\alpha$ -fœtoprotéine et la gonadotrophine chorionique.

## Les fœtus

Une telle constatation, faisant penser que les cellules cancéreuses sont des cellules qui sont revenues à une forme plus immature ou primitive, a conduit les scientifiques à rechercher des similitudes entre les cellules cancéreuses des adultes et les cellules des fœtus. Bien que l' $\alpha$ -fœtoprotéine ait été produite par les cellules du foie des fœtus, elle n'a pas pu être détectée dans le sang des adultes. Cependant, de très grandes quantités de ce marqueur ont été découvertes chez les malades atteints de cancer primaire du foie. Mais, l'application la plus importante de l' $\alpha$ -fœtoprotéine se situe en dehors du domaine du cancer. Brock et ses collaborateurs, à Edimbourg, ont découvert, en effet, que sa mesure pendant la grossesse permettait de détecter, avant la naissance, des malformations du fœtus, comme le spina-bifida. L'on envisage actuellement d'utiliser ces mesures sur une grande échelle.

Les chercheurs ont aussi trouvé, dans le fœtus et chez les cancéreux, une autre substance découverte au Canada, appelée l'antigène carcino-embryonique. On pensait, tout d'abord, que sa concentration n'augmentait que dans le sang de malades atteints de cancer du colon, mais de nouvelles études ont montré qu'elle était anormalement élevée chez d'autres cancéreux et même chez certaines personnes n'ayant pas de cancer. On ne peut donc pas se reposer sur ce marqueur pour établir le diagnostic du cancer. On s'efforce actuellement de rendre ce marqueur plus spécifique pour les cancers de l'intestin. Entre-temps, il peut être utilisé pour diagnostiquer les

récidives de cancer du côlon avant qu'elles ne soient détectables par d'autres moyens.

Le cancer de l'ovaire est particulièrement difficile à diagnostiquer et à suivre parce qu'il est difficile de palper à l'intérieur du ventre. Une protéine, isolée et purifiée à partir d'un spécimen de cancer de l'ovaire par M. Wass de notre hôpital, pourrait former la base d'un nouveau test pour ce cancer. Les premiers résultats ont décelé de grandes quantités de cette protéine dans le sang des deux tiers des malades étudiées qui avaient un cancer de l'ovaire. Et qui plus est, son niveau a augmenté régulièrement chez une patiente dont le cancer empirait. Malheureusement, des tests semblables pour de nombreux autres cancers, notamment le cancer du poumon, n'ont pas eu de succès.

Ces tests sont habituellement effectués pour vérifier la concentration des hormones chez des malades lorsque leurs symptômes pourraient être causés par une glande trop active. Les glandes cancéreuses peuvent imiter les glandes trop actives et peuvent sécréter un trop grand nombre d'hormones, si bien que la quantité d'hormones dans le sang ou l'urine nous permet de surveiller le cancer. Au cours de ces dernières années, on a trouvé des rapports entre des concen-

trations élevées d'hormones et des cancers qui n'étaient pas d'origine glandulaire. Par exemple, on a constaté qu'une hormone normalement sécrétée par l'hypophyse était libérée par certains cancers du poumon. Les hormones de croissance, l'insuline et la gonadotrophine chorionique sont parmi les hormones produites.

### Les tumeurs de l'intestin

Il a été prouvé, récemment, que quelques cas de diarrhée persistante étaient causés par une tumeur sécrétant une hormone maintenant appelée VIP (peptide intestinale vasoactive). A.G.E. Pearse, de la Royal Postgraduate Medical School de Londres, a étudié des concentrations de cette hormone dans le sang et son équipe a découvert d'autres hormones produites par des tumeurs rares de l'intestin. Les services établis au Royaume-Uni pour mesurer ces marqueurs et hormones de tumeur commencent à contribuer à la possibilité d'appliquer un traitement précoce et donnant de bons résultats.

### De nombreuses substances

Il y a beaucoup d'autres substances dans le sang que nous pouvons mesurer et utiliser

pour surveiller le cancer. Quelques-unes sont libérées par des tissus, tels que les os ou le foie, lorsqu'ils sont envahis par la maladie. Ainsi, si l'on constate que le sang contient une quantité anormalement importante d'une enzyme, qui se trouve normalement dans les os, cela fait penser que le cancer s'est étendu jusqu'aux os. Il est évident que ce n'est pas du tout spécifique, car l'inflammation suivant une infection pourrait aussi augmenter la concentration des enzymes des os. De temps en temps, comme c'est le cas avec la phosphatase acide dans le cancer de la prostate, une enzyme, dont la concentration est plus forte, peut avoir des caractéristiques spéciales qui améliorent son utilité en tant que marqueur de tumeur. Les cellules produisant des anticorps qui sont devenues cancéreuses, peuvent sécréter des anticorps anormaux et il est facile de mesurer leur concentration dans le sang. Elle est élevée au moment du diagnostic et elle diminue si le cancer répond au traitement. Les recherches se poursuivent pour trouver de nouveaux marqueurs de tumeurs pour les cancers les plus répandus comme le cancer du sein. Entre-temps, les nombreuses substances qui ont déjà été découvertes dans le sang continuent à être étudiées.

A côté de leur emploi pour le diagnostic et la surveillance, les marqueurs peuvent aussi aider à rechercher l'emplacement d'une tumeur. Pour cela, on mesure la concentration d'un marqueur dans plusieurs veines différentes. La concentration la plus élevée se trouve dans la veine qui draine directement la tumeur. Ainsi, une analyse soignée des concentrations permet de trouver l'emplacement de la tumeur. Cette technique a été particulièrement utile aux chirurgiens s'efforçant d'extirper de toutes petites glandes parathyroïdes du cou, parce qu'autrement ces tumeurs sont difficiles à trouver.

D'autres méthodes sont mises au point pour permettre de mieux découvrir les emplacements des tumeurs. Les chercheurs ont produit des anticorps des marqueurs de tumeurs trouvés dans le sang et ces anticorps ont réagi avec des marqueurs identiques encore présents à la surface des cellules des tumeurs. Si l'on utilise des anticorps radio-actifs, eux aussi s'attachent à la surface des cellules des tumeurs et des scanners spéciaux permettent de les voir. Les premières images d'animaux ou d'êtres humains prises par des scanners ont montré une adhérence sélective des anticorps radio-actifs aux tumeurs. Nous espérons qu'il sera possible d'attacher des agents anticancéreux aux anticorps à la place du composant radio-actif et de les diriger alors de façon plus sélective sur la tumeur cancéreuse, détruisant ainsi davantage de cellules cancéreuses, tout en épargnant les cellules saines ne contenant pas le marqueur. Il est très intéressant d'envisager la possibilité que des marqueurs de tumeur spécifiques puissent non seulement améliorer le diagnostic mais aussi la manière dont nous traitons le cancer.

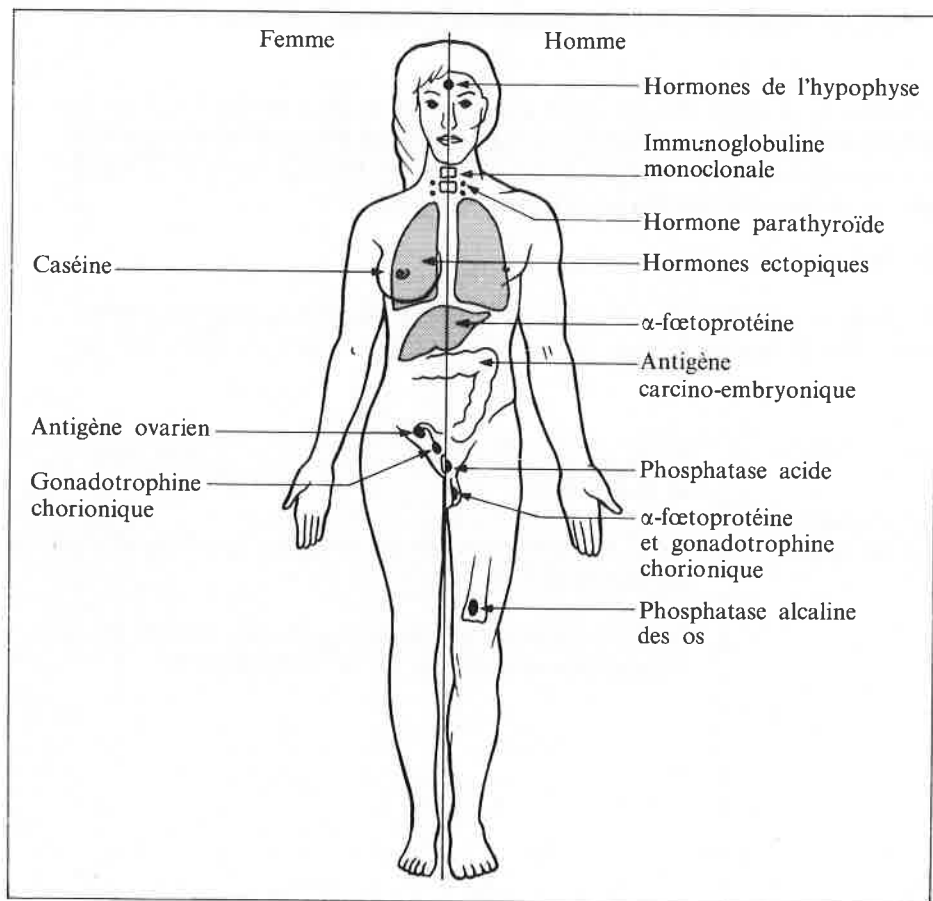


Figure 3. Quelques-uns des emplacements courants du cancer d'où différents marqueurs de tumeur sont sécrétés. De nombreux autres marqueurs de tumeur sont utilisés et même ceux figurant sur ce diagramme peuvent être produits à d'autres emplacements que ceux indiqués.