

EDITORIAL

De l'importance du «bon usage» des marqueurs biologiques de tumeur

D'après le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC), organisme spécialisé de l'OMS, le cancer concerne pratiquement plus de 19 millions de nouveaux cas par an et 10 millions de décès à déplorer. C'est la deuxième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires. Le cancer est une maladie multi-organe, multifactorielle évoluant d'un stade de site primitif à l'état métastatique. Dans ce contexte, les politiques internationales de lutte contre le cancer mettent la priorité sur la prévention, le diagnostic précoce conjointement à une prise en charge de la maladie cancéreuse tout au cours de son évolution.

Dans ce contexte, la biologie médicale tient une place prépondérante dans cette lutte aussi bien dans le dépistage, le diagnostic, l'analyse de l'efficacité thérapeutique que dans la surveillance de l'évolution de la maladie voire dans l'évaluation de facteurs pronostiques avec les dosages des marqueurs biologiques de tumeur.

Historiquement, c'est en 1847 qu'Henry Bence Jones décrit pour la première fois une protéine urinaire qui précipite à 60°C et qui « disparaît » à 70°C avec une goutte d'acide acétique. Il a fallu attendre 1907 pour que la « Protéinurie de Bence Jones » soit associée à des protéines produites par les cellules sanguines de la moelle osseuse. Le premier marqueur de tumeur est né.

Depuis cette première découverte, de nombreux marqueurs de tumeur ont été décrits dont les premiers comme l'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE) ou l'Alpha foeto-Protéine (AFP). Toutefois, c'est avec la production des anticorps polyclonaux puis monoclonaux que dans les années 1980 des analyses biologiques sont apparues pour doser les « marqueurs tumoraux » en lien avec la détection, le suivi et la compréhension de pathologies cancéreuses.

Si ces outils biologiques permettent et permettront d'améliorer la prise en charge en oncologie et la prévalence des rémissions partielles ou complètes, il est toutefois nécessaire de définir leur utilisation, leurs limites techniques et leur intégration dans le contexte clinique des patients (1).

Les marqueurs biologiques de tumeur sont par définition, synthétisés par la tumeur (intra-cellulaires ou dans les liquides extracellulaires et les fluides biologiques) ou en réponse de l'hôte à la tumeur. Toutefois, le marqueur biologique de tumeur idéal n'existe pas de par sa nature variable, souvent peu spécifique de l'organe atteint et avec une expression non régulée (qualitative *versus* quantitative). Par ailleurs, nous ne pouvons pas encore disposer de marqueurs tumoraux pour tous les types de cancer.

Cliniquement, le dosage d'un marqueur tumoral peut être utile au dépistage (maladie asymptotique), au diagnostic (en lien avec des signes cliniques), mais surtout et principalement au cours de la surveillance de la maladie tant pour évaluer l'efficacité thérapeutique que pour la détection des récidives. Certains peuvent être également un facteur pronostic pour l'évolution de la maladie. Pour exemple, dans les années 1990, la prise en charge chirurgicale d'un cancer de l'ovaire selon les

SUITE EDITORIAL

recommandations internationales impliquait quelques mois après l'intervention, d'une seconde intervention (ou second look) pour déterminer s'il y avait ou non une reprise de la maladie. Depuis la mise au point du dosage du CA 125, cette seconde intervention a été supprimée. C'est dire ce que peut apporter un dosage de marqueur tumoral dans la prise en charge clinique.

Ceci n'empêche pas de prendre en compte son interprétation dans le contexte clinique et histologique et de tenir compte d'un fait avéré : la biologie n'est pas une science exacte. Du fait des conséquences pour la prise en charge clinique d'un patient, le résultat biologique revêt un caractère spécifique où toute donnée erronée peut induire une perte d'informations pour le clinicien.

Le « bon usage » doit prendre en compte plusieurs règles incontournables.

Malgré les progrès techniques de l'automatisation et de la robotisation qui certes améliorent depuis de nombreuses années la qualité des analyses biologiques, il reste qu'une valeur de référence est déterminée statistiquement avec deux éléments liés étroitement et inversement proportionnels que sont la sensibilité et la spécificité de la technique de dosage biologique. Dans un monde idéal, le marqueur biologique de tumeur devrait pouvoir se caractériser par une valeur prédictive négative ou positive sans faux positif ou sans faux négatif. Ce n'est évidemment pas le cas et les « zones grises » sont monnaies courantes. Nous avons cité les éléments techniques de sensibilité et de spécificité. Ces deux paramètres sont essentiels dans les techniques de dosages biologiques et particulièrement avec les techniques d'immunoanalyses qui, même si celles-ci se sont très nettement améliorées avec le principe du sandwich, posent encore certains problèmes.

La sensibilité est le point important dans le dépistage ou le diagnostic précoce d'une pathologie tumorale mais elle est sujette à des états cliniques non tumoraux (processus physiologiques, inflammatoires, pathologies bénignes, ...) qui peuvent entraîner des interprétations erronées.

Elle est également importante dans la détection précoce d'une récurrence. Plus la sensibilité sera grande, plus la détection d'une anomalie sera prise en compte. C'est le cas, par exemple, du dosage de la thyroglobuline pour la prise en charge du cancer différencié de la thyroïde seule glande la sécrétant. Après ablation chirurgicale de cette dernière, la thyroglobuline ne sera sécrétée que par les métastases. Une détection sensible de cette augmentation induira une prise en charge précoce de cet état métastatique.

Pour ce qui concerne la spécificité d'un dosage, celle-ci est tout aussi importante pour déterminer la qualité d'un marqueur biologique de tumeur. Cependant, cette spécificité dépend souvent de la complexité de la protéine à doser telle que la famille des mucines (CA 125, CA 19-9, CA 15-3,...), des isoformes, des protéines apparentées proches de celle-ci, de l'absence d'étalon international pour standardiser une technique quelle que soit sa provenance, de la variabilité de la séquence peptidique en fonction de situation clinique (physiologique, état inflammatoire, sécrétion tumorale). Statistiquement, une spécificité de 50% pour une pathologie cancéreuse revient à jouer avec une pièce de monnaie « à pile ou face ».

Du fait d'une spécificité variable des marqueurs tumoraux vis-à-vis de certains cancers ou

d'états inflammatoires, il est déconseillé voire inutile de réaliser un panel complet de ces marqueurs sans cibler celui qui sera le plus utile. Comment interpréter une augmentation simultanée de plusieurs marqueurs tumoraux si ceux-ci augmentent soit du fait d'une sécrétion tumorale ou d'un état inflammatoire lié à la tumeur ?

Il faut également intégrer la possibilité d'une erreur ou d'un artefact technique alors que la qualité de nos pratiques n'est plus à démontrer. L'existence de pièges analytiques tel que l'effet crochet lié à l'excès d'antigène qui entraîne un résultat faussement négatif ou de la présence d'anticorps hétérophiles qui implique des résultats faussement positifs, ... En résumé, la vérification d'un dosage « douteux » doit être le premier réflexe du biologiste.

Le bon usage des marqueurs biologiques de tumeur doit prendre en compte tous ces éléments en n'oubliant pas pour résumer que l'anormalité d'un marqueur tumoral ne signifie pas, selon son degré de spécificité, la présence d'une tumeur. De même, la normalité d'un marqueur tumoral ne signifie pas, selon son degré de sensibilité, l'absence d'une tumeur. Et surtout, que l'interprétation d'un marqueur tumoral ne peut se faire sans le contexte clinique et histologique du patient.

Pour preuve, l'établissement depuis quelques années d'un score clinico-biologique à partir d'un assemblage de données cliniques et biologiques comme la combinaison HE4/CA 125 pour déterminer le score ROMA augmentant sensiblement la sensibilité et la spécificité par rapport à chaque marqueur utilisé seul (1).

Avec les progrès technologiques de la biologie moléculaire et du séquençage à haut débit (NGS), de nouvelles approches apparaissent pour identifier de nouveaux marqueurs moléculaires (ou biomarqueurs) ayant un intérêt diagnostique, pronostique ou théranostique dans le cadre de la médecine personnalisée et de la prise en charge du cancer (2).

Toutefois, il ne faut pas oublier que ces gènes (oncogènes, gènes suppresseurs de tumeur ou gènes mutateurs) sont pour certains à l'origine d'effecteurs protéiques et qu'il y aura probablement dans les prochaines années de nouveaux dosages pour détecter ces protéines.

Dr Frédéric Troalen,

Ancien Praticien Spécialiste des Centres
de Lutte contre le Cancer
Gustave Roussy, Villejuif, France

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Perrier A, Hainaut P, Lamy PJ, Guenoun A, Nguyen DP, Guerber F, *et al.* Clinical use and evolution of circulating biomarkers in the era of personalized oncology: From protein markers to bioclinical scores. *Bull Cancer.* 2022; 109(2):151-169.

2. Perrier A, Hainaut P, Guenoun A, Nguyen DP, Lamy PJ, Guerber F, *et al.* Moving towards a personalized oncology: The contribution of genomic techniques and artificial intelligence in the use of circulating tumor biomarkers. *Bull Cancer.* 2022; 109(2):170-184.