

Robert Robitaille, Ph. D. CSPQ
 Biochimiste clinique
 Département de biochimie
 Hôpital Maisonneuve-Rosemont
 rrobitaille.hmr@ssss.gouv.qc.ca

NOUVEL OUTIL DIAGNOSTIQUE POUR LE CANCER DU POUMON?

Actuellement, aucune analyse sanguine n'est utilisée pour le diagnostic du cancer du poumon. Pourtant un marqueur sérique pourrait s'avérer très utile, non seulement pour le diagnostic, mais aussi pour le choix et le suivi des traitements de cette maladie. Une récente étude démontre qu'un panel de quatre protéines sériques (antigène carcino-embryonnaire, *retinol binding protein*, α 1-antitrypsine et *squamous cell carcinoma antigen*) pourrait être utilisé pour le diagnostic du cancer du poumon. Un premier panel constitué de six protéines sériques (quatre protéines identifiées par la protéomique et deux protéines connues comme étant impliquées dans les cancers) a d'abord été testé dans une étude préliminaire de type « *Classification and Regression Tree* » ou CART portant sur 100 sujets (50 patients nouvellement diagnostiqués et 50 contrôles appariés pour l'âge et le sexe). Cette analyse préliminaire a permis de sélectionner les quatre protéines qui permettaient de prédire avec le plus d'exactitude lesquels des sujets étaient atteints d'un cancer du poumon (sensibilité de 89,3 % et spécificité de 84,7 %). L'intérêt de ces quatre protéines a été validé dans une seconde étude indépendante portant sur 97 sujets (49 patients et 48 contrôles). Les résultats de cette étude de validation démontrent que le panel des quatre protéines permet de classer correctement les patients et les contrôles avec une sensibilité de 77,8 % et une spécificité de 75,4 %. Selon les auteurs de cette étude, l'utilité première de cette combinaison de protéines serait de déterminer la probabilité d'être atteint d'un cancer du poumon chez des individus présentant en imagerie une lésion pulmonaire indéterminée. Des études supplémentaires permettront de raffiner l'utilisation de ce panel dans le diagnostic, le choix et le suivi des traitements. Ce panel pourrait également s'avérer utile pour identifier les personnes à haut risque de développer un cancer du poumon.

Patz EF Jr, Campa MJ, Gottlin EB, Kusmartseva I, Guan XR, Herndon JE 2nd. Panel of serum biomarkers for the diagnosis of lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5578-83.

HE4 ET LA DÉTECTION DU CANCER DE L'OVAIRE

Le marqueur de tumeur CA125 peut être utilisé pour aider à prédire la présence d'un cancer de l'ovaire chez les patientes présentant une masse annexielle. Cependant, en raison des niveaux élevés de CA125 observés dans de nombreuses conditions gynécologiques bénignes, son utilité clinique est limitée. Les résultats d'une récente étude ont permis de démontrer qu'il était possible d'augmenter la sensibilité et la spécificité du CA125 en le combinant à d'autres marqueurs. Des échantillons sériques et urinaires, provenant de 233 femmes en attente d'une chirurgie pour retirer une masse annexielle, ont été analysés pour déterminer les

niveaux des indicateurs suivants : CA125, SMRP, HE4, CA72-4, activine, inhibine, ostéopontine, facteur de croissance de l'épiderme (EGFR) et ERBB2 (Her2). Les résultats d'analyse des différents marqueurs ont été comparés aux conclusions finales de pathologie. Un modèle de régression logistique a été appliqué pour tous les marqueurs et toutes les combinaisons possibles de marqueurs et des analyses de validation croisée ont été réalisées afin de déterminer les différentes sensibilités à des niveaux de spécificité préalablement fixés à 90 %, 95 % et 98 %. Les niveaux moyens de tous les marqueurs, à l'exception du Her2 sérique, étaient significativement différents entre les patientes atteintes de cancer des ovaires et celles présentant une masse bénigne. Il est très important de noter que pour une spécificité fixée à 95 %, le marqueur HE4 a affiché la plus grande sensibilité (72,9 %). Parmi toutes les combinaisons d'analyses, c'est celle de HE4 avec CA125 qui a affiché la plus grande sensibilité, soit 76,4 %, pour une spécificité fixée à 95 %. HE4 s'est avéré de plus le meilleur marqueur pour détecter les cancers précoces de stade I (sensibilité de 45,9 % pour une spécificité de 95 %). À titre comparatif, le CA125 n'a aucune utilité clinique pour ce groupe de patientes. Selon les auteurs, les résultats de cette étude démontrent que la combinaison HE4 et CA125 augmente significativement la sensibilité et la spécificité diagnostiques pour le cancer de l'ovaire, tout spécialement aux stades précoces de la maladie. Cette combinaison pourrait donc s'avérer un outil indispensable pour le dépistage et le diagnostic de ce type de cancer. En terminant, mentionnons que l'analyse de HE4, développée par la compagnie Fujirebio Diagnostics, est en attente d'une approbation par la FDA.

Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-8.

UN POLYMORPHISME NUCLÉOTIDIQUE LIÉ AU CANCER AGRESSIF DE LA PROSTATE

Les résultats d'une récente étude ont permis de découvrir un polymorphisme nucléotidique (SNP) lié au cancer agressif de la prostate. Une étude exploratoire de type balayage du génome (*genome-scan*) a été réalisée chez 498 patients atteints d'un cancer agressif de la prostate et 494 contrôles issus de l'étude « *Cancer of the Prostate in Sweden* » et chez 737 patients et 1105 contrôles issus de l'étude « *European ancestry from Cancer Genetic Markers of Susceptibility* (CGEMS) ». Des 60 275 SNP étudiés dans l'étude exploratoire, 81 SNP se sont avérés associés au cancer agressif de la prostate dont sept l'étaient de façon significative ($p < 0,1$). Deux études de confirmation ont été entreprises, la première avec une cohorte indépendante de 1032 patients et 571 contrôles, tous américains de descendance européenne et la seconde avec une cohorte indépendante de 210 patients et

346 contrôles, tous américains de descendance africaine. Ces études de confirmation ont permis d'identifier un SNP fortement associé au cancer agressif de la prostate, le rs1571801. Ce SNP est situé dans le gène suppresseur de tumeur *DAB21P*. Cette découverte, si elle est confirmée, pourrait permettre d'identifier les hommes qui ont un risque plus élevé de développer un cancer agressif de la prostate. Une surveillance intensive de ces hommes pourrait permettre de détecter le cancer à un stade précoce, au moment où il peut être traité beaucoup plus efficacement. Au-delà de l'utilité clinique potentielle de cette découverte, cette publication expose une nouvelle façon d'identifier et de confirmer des marqueurs génétiques associés au risque de développer un cancer de la prostate en se basant sur des populations d'origine ethnique et de localisations géographiques différentes. Selon la littérature, le produit du gène *DAB21P* semble avoir un rôle important à jouer dans le développement agressif du cancer de la prostate. Il est intéressant de noter que le SNP rs1571801 est situé dans l'intron 1, une partie non codante du gène *DAB21P*, à 14kb de l'exon 2, une partie codante du gène. La signification biologique de cette mutation est donc incertaine et encore inexpiquée, puisque la mutation est située dans une région non codante du gène.

Article original : Duggan D, Zheng SL, Knowlton M, Benitez D, Dimitrov L, Wiklund F et al. Two genome-wide association studies of aggressive prostate cancer implicate putative prostate tumor suppressor gene *DAB21P*. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1836-44.

Éditorial : Hsieh JT, Karam JA, Min W. Genetic and biologic evidence that implicates a gene in aggressive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1823-4.

DIAGNOSTIC DU PHÉOCHROMOCYTOME : SUPÉRIORITÉ DES MÉTANÉPHRINES LIBRES URINAIRES

Bien que le phéochromocytome soit conventionnellement diagnostiqué par l'identification de niveaux élevés de catécholamines urinaires, ces niveaux peuvent être, dans certains cas, normaux. Selon la littérature récente, les métanéphrines libres plasmatiques constitueraient l'analyse la plus sensible pour le diagnostic du phéochromocytome. Une récente étude démontre que le dosage des métanéphrines libres urinaires est supérieur à d'autres tests de laboratoire pour le diagnostic de phéochromocytome chez l'adulte. Ainsi, une étude rétrospective chez 159 patients, dont 25 atteints d'un phéochromocytome, a permis de démontrer l'efficacité diagnostique des métanéphrines libres urinaires comparativement aux dosages des catécholamines libres plasmatiques et urinaires et du VMA urinaire. La sensibilité et la spécificité du dosage des métanéphrines libres urinaires étaient de 100 % et 94 % respectivement. Ces données se comparent avantageusement à celles des catécholamines urinaires (sensibilité 84 %, spécificité 99 %), des catécholamines plasmatiques (sensibilité 76 %, spécificité 88 %) et du dosage urinaire du VMA (sensibilité 72 %, spécificité 96 %). L'analyse des courbes ROC démontre également la supériorité du dosage des métanéphrines libres urinaires comparativement aux autres dosages ($p \leq 0,032$). Il est important de noter qu'aucun cas de phéochromocytome n'a été manqué avec le dosage des métanéphrines libres urinaires comparativement à quatre cas et plus manqués pour les autres dosages. Les résultats de cette étude démontrent que le dosage des métanéphrines libres urinaires s'avère un test valable et utile pour le diagnostic du phéochromocytome. Ils devront cependant être confirmés par une étude prospective plus puissante. Si ces résultats sont confirmés,

le dosage des métanéphrines libres urinaires pourrait s'avérer beaucoup plus attrayant que le dosage des métanéphrines libres plasmatiques, celui-ci étant plus compliqué à réaliser sur le plan technique.

Boyle JG, Davidson DF, Perry CG, Connell JM. Comparison of diagnostic accuracy of urinary free metanephrines, vanillyl mandelic Acid, and catecholamines and plasma catecholamines for diagnosis of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4602-8.