



Cancer Broncho-Pulmonaire (CBP)

Intérêts des marqueurs sériques et moléculaires
dans la démarche diagnostique et thérapeutique



Les marqueurs sériques actuellement utilisés NSE - CYFRA 21 - ACE - SCC

(Neuron Specific Enolase – Cytokeratin Fragment – Antigène Carcino-Embryonnaire – Squamous Cell Carcinoma)

« Du bon usage des marqueurs sériques »

- Ils ne sont ni « spécifiques de cancer », ni « spécifiques d'organe », et ne servent en aucun cas au « dépistage d'un cancer ».
- Leurs sensibilités et spécificités sont un compromis pour une valeur seuil, et sont donc insuffisantes pour une valeur diagnostique.
- Leur cinétique est cependant une aide réelle au diagnostic, au suivi thérapeutique et à la détection de récurrence. Leur valeur initiale et leur dosage répété au cours des traitements peuvent également avoir une valeur pronostique.



On retiendra :

- 1. NSE** : marqueur du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPPC), et plus généralement des tumeurs neuroendocrines - Peut être associé à la Chromogranine A.
- 2. CYFRA 21** : marqueur du cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules (CBPNPC) – seul (cancer épidermoïde) ou associé à l'ACE (adénocarcinome).
- 3. SCC** : marqueur du CBPNPC (SCC >2 ng/ml), et plus généralement des carcinomes épidermoïdes - Peut être associé à l'ACE.

NSE et CYFRA 21 sont une aide pour le diagnostic différentiel du CBPPC et CBPNPC.

Ils ne sont pas spécifiques du CBP. Des concentrations élevées peuvent être retrouvées dans des pathologies bénignes pulmonaires (embolie), ou autres (cirrhose, pancréatite...), ainsi que dans d'autres pathologies tumorales (urologique, gynécologique, gastro-intestinale).

L'insuffisance rénale entraîne une augmentation de tous ces marqueurs.



ProGRP - Pro Gastrin Releasing Peptide

GRP est un neuropeptide mis en évidence dès 1983 dans les CBPPC. Du fait de sa très courte demi-vie (2 minutes), on mesure le **ProGRP**, issu de la même préprotéine, plus stable.

Dans l'aide au diagnostic primaire du CBPPC

Sa sensibilité au seuil de 50 pg/mL (76,6%) est meilleure que celle du NSE au seuil de 25 ng/mL (65,1 %).

Sa corrélation avec le type histologique (Aire sous la courbe ROC AUC = 0,85) est meilleure que celle du NSE (AUC=0,82).

Néanmoins la sensibilité de ProGRP peut être augmentée entre 14 et 23 % selon les études en association avec NSE.

Sa concentration est corrélée à l'extension tumorale.

La probabilité d'avoir un CBPPC est de 93% pour une concentration sérique de ProGRP supérieure à 150 pg/mL.

Dans l'aide à la différenciation des CBP des affections bénignes (non rénales)

Les concentrations de ProGRP sont inférieures à 100 pg/mL dans tous les cas, et même inférieures à 50 pg/mL pour 88,6% des pathologies pulmonaires et 83,3% des autres pathologies bénignes (hépatiques, métaboliques, auto-immunes, inflammatoires,...).

Dans l'aide à la différenciation des CBP des autres pathologies cancéreuses

Les concentrations de ProGRP sont :

- Inférieures à 100 pg/mL dans 96,4 % des CBPNPC et 90% des autres cancers neuroendocriniens
- Supérieures à 200 pg/mL dans 60 % des CBPPC et 80% des cancers médullaires de la thyroïde

Dans l'aide au suivi thérapeutique

On suivra la cinétique des marqueurs exprimés.

Valeurs usuelles (technique ECLIA Roche)

Au 95^{ème} percentile, les concentrations de ProGRP sont inférieures à **68.3** pg/mL pour un prélèvement sérique (< **59.5** pg/mL sur EDTA).

En cas d'insuffisance rénale : de 50 à 300 pg/mL.

La combinaison des marqueurs sériques ProGRP - NSE - CYFRA 21 - SCC - ACE

Les combinaisons les plus sensibles (Molina 2005)

Pour CBPPC ▶ ProGRP et NSE

Sensibilité de 88 % aux seuils respectifs de 50 pg/ml et 20 ng/ml

Pour CBPNPC ▶ ACE et CYFRA 21

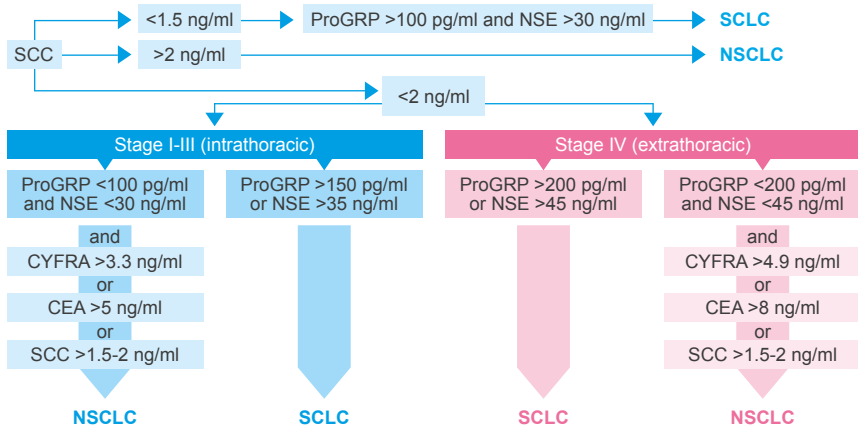
Sensibilité de 82 % aux seuils respectifs de 5 ng/ml et 3,3 ng/ml

Recommendations for use of markers according to histologies of lung cancer and application forms, NACB 2006

Histology	Before therapy	Post-therapy follow-up
Unknown	CYFRA 21-1, CEA, NSE, ProGRP	After surgery : following histology In advanced disease : using the leading marker
Adenocarcinoma	CYFRA 21-1 and CEA	CYFRA 21-1 and/or CEA
Squamous cell carcinoma	CYFRA 21-1 and CEA (and SCCA)	CYFRA 21-1 and/or CEA (and/or SCCA)
Large cell carcinoma	CYFRA 21-1 and CEA	CYFRA 21-1 and/or CEA
Small cell carcinoma	NSE and ProGRP	NSE and/or ProGRP

CEA, carcino embryonic antigen, CYFRA 21-1, cytokeratin 19 fragments, NSE, neuron specific enolase, ProGRP, Pro Gastrin Releasing Peptide, SCCA, squamous cell carcinoma antigen

Algorithm to suggest the specific histological diagnosis using serum tumor markers



Intérêts pronostique et thérapeutique des mutations géniques et réarrangements géniques

En complément des marqueurs sériques, la caractérisation moléculaire des tumeurs a permis de réaliser une classification moléculaire à visée diagnostique et/ou pronostique puis une stratification thérapeutique (notion de thérapie ciblée avec test compagnon).

Les principales mutations ou réarrangements géniques décrits à ce jour impliquent EGFR (15 %), ALK (10 %), ROS (2 %), KRAS (21 %), BRAF (2 %) et MET (< 5 %).

Dans les CBPNPC à un stade avancé, les recommandations pour la prescription d'une thérapie ciblée sont l'analyse du statut mutationnel d'EGFR, la recherche d'un réarrangement d'ALK puis de ROS. Ces analyses permettent de décider ou non de la mise en place d'un traitement par ITK (Inhibiteur de Tyrosine Kinase) voire, pour certaines mutations d'EGFR, de mettre en évidence des mutations conférant une résistance aux ITK.

Ces anomalies moléculaires sont recherchées par différentes techniques :

- IHC (ImmunoHistoChimie) pour ALK,
- FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) pour ALK, ROS ou MET,
- ou par des techniques de biologie moléculaire pour EGFR, KRAS et BRAF.



L'analyse de l'ADN tumoral sur sang périphérique (biopsie liquide) va permettre d'améliorer la prise en charge des patients ne pouvant pas bénéficier d'une analyse moléculaire sur tissu tumoral.

Intérêts des marqueurs sériques et moléculaires dans la démarche diagnostique et thérapeutique du CBP

1. Participer au diagnostic précoce
2. Différencier CBPPC et CBPNPC*
3. Déterminer le stade de la maladie
4. Permettre une prise en charge rapide et pluridisciplinaire
5. Adapter la thérapeutique (posologie, molécule(s)).

**sans toutefois se substituer au diagnostic anatomopathologique quand il est possible.*



En pratique

ProGRP

Un patient doit toujours être suivi avec le même type de prélèvement et la même technique

- **Technique** : ECLIA Roche
- **Prélèvement** : 1 mL de Sérum sur tube avec séparateur de phase
- **Conservation et transport** : Congelé
- **Délai** : 1 jour ouvré
- **Fréquence de réalisation** : 1 fois par semaine

Contact

Laurence Strompf-Silvestre

Biologiste responsable

Tél. 01 49 59 63 14

laurence.strompf@biomnis.com

Retrouvez tous les renseignements relatifs au ProGRP (code analyse : **PRGRP**) ainsi qu'aux autres marqueurs sériques sur **www.biomnis.com** > **Rubrique Référentiel des examens.**

Mutations géniques et réarrangements géniques

- **Prélèvement** : bloc tumoral inclus en paraffine (bloc retourné après analyse)
- Joindre **impérativement** le compte-rendu histologique
- **Conservation et transport** : température ambiante
- **Délais** : Analyse FISH : < 10 jours ouvrés
Analyse moléculaire : 3 jours ouvrés
- **Biopsie liquide (Panels de gènes d'intérêt)** : nous contacter

En savoir + : Retrouvez notre support d'information dédié à la « **Prise en charge génétique des tumeurs solides** » sur **www.biomnis.com** > **Rubrique Ressources** > **le Point sur.**

Contact

Benoit Quilichini

Biologiste responsable

Tél. 04 72 80 10 06

benoit.quilichini@biomnis.com



Informations générales sur le cancer broncho-pulmonaire L'essentiel des chiffres et des faits

Epidémiologie en France

Incidence et mortalité - Estimation 2012

(Estimation tous les 5 ans – seules données utilisables pour une tendance temporelle)

	Tout sexe confondu	Chez l'homme	Chez la femme
Incidence	39 495 nouveaux cas (4 ^{ème} rang)	28 211 nouveaux cas (2 ^{ème} rang)	11 284 nouveaux cas (3 ^{ème} rang)
Mortalité	29 949 décès	21 326 décès (âge médian 68 ans)	8 623 décès (âge médian 67 ans)

Projection 2015 (Mise à jour tous les 2 ans)

	Tout sexe confondu	Chez l'homme	Chez la femme
Incidence	45 222 nouveaux cas (1 ^{er} rang)	30 401 nouveaux cas	14 821 nouveaux cas (3 ^{ème} rang)
Mortalité	30 555 décès (1 ^{er} rang)	20 990 décès (1 ^{er} rang)	9 565 décès (2 ^{ème} rang)

Chez l'homme :

- l'incidence se stabiliserait,
- la mortalité tendrait à la baisse.

Chez la femme :

- l'incidence et la mortalité seraient en hausse.

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est un cancer de diagnostic tardif (6 cancers sur 10 sont diagnostiqués au stade IV) et de mauvais pronostic, avec des taux de survie parmi les plus faibles pour les tumeurs solides (12 % à 5 ans).

Il désigne une prolifération de cellules malignes survenant dans l'arbre bronchique ou les tissus pulmonaires périphériques. Il renvoie donc à un ensemble hétérogène de tumeurs, en termes de caractéristiques histologiques et de localisation / évolution qui est « stadifiée » selon la classification TNM (*Tumor Nodes Metastases*).

On différencie 2 types histologiques :

- environ 20 % des CBP sont à "Petites Cellules" (CBPPC),
- et 80 % « Non à Petites Cellules » (CBPNPC).

Cette différenciation est essentielle pour le choix du traitement, le CBPPC ayant des caractéristiques générales de croissance rapide, tendance à la formation de métastases, et pas de traitement chirurgical, alors que le CBPNPC regroupe les autres formes hétérogènes, l'adénocarcinome (50 %) et les carcinomes à cellules squameuses et à grandes cellules (30 %).

Facteurs de risque

Le tabagisme actif est le principal facteur de risque du CBP (dose et ancienneté du tabagisme).

Le CIRC (Centre International de Recherche contre le Cancer) a classé comme cancérigène d'autres facteurs tels que l'amiante, les rayonnements X et gamma, le radon ainsi que la pollution atmosphérique. Il existe également des facteurs reconnus en milieu professionnel.

Le risque de CBP augmente avec l'âge.



Objectifs

1. Participer au diagnostic précoce
2. Différencier CBPPC et CBPNPC
3. Déterminer le stade de la maladie
4. Permettre une prise en charge rapide et pluridisciplinaire
5. Adapter la thérapeutique (posologie, molécule(s))



Démarche diagnostique et thérapeutique

Anamnèse

Recherche des antécédents et facteurs de risque

Examen clinique

Les symptômes sont principalement respiratoires (toux, essoufflement, hémoptysie, infections à répétition, ...) en rapport direct avec la tumeur ou extra-pulmonaires liés à une extension locorégionale ou métastatique.

Examens complémentaires

Imagerie : Radiographie, scanner, fibroscopie, IRM, scintigraphie osseuse, PET Scan.

Le diagnostic est anatomopathologique avec étude histologique et immunohistochimique (IHC) sur biopsie voire masse tumorale (pièce opératoire).

La recherche sur tissus, de mutations génétiques (EGFR) ou de réarrangements géniques (ALK, ROS), donne accès à la prescription de thérapies ciblées.

Traitement

Selon des référentiels, on retient très schématiquement :

- **CBPPC** : la chimiothérapie est le traitement de référence +/- associée à la radiothérapie
- **CBPNPC** : la chirurgie est le traitement de référence pour les premiers stades. Une chimiothérapie et/ou radiothérapie sont envisagées en combinaison, avec la chirurgie ou sans, en fonction du stade et de la résécabilité de la tumeur.

Des thérapies ciblées sont proposées pour les CBPNPC à un stade avancé en fonction des anomalies moléculaires identifiées.

Références

Production and molecular size heterogeneity of immunoreactive gastrin releasing peptide in fetal and adult lungs and primary lung tumors – Cancer Res 1983;43:3932-3939 – K.Yamaguchi and al.

ProGRP: a new biomarker for small cell lung cancer – Clinical Biochemistry 37 (2004) 505-511 – R.Molina and al.

Usefulness of serum tumor markers, including ProGRP, in patients with lung cancer : correlation with histology – Tumor Biol 2009;BO:121-129 – R.Molina and al.

The pronostic significance of the circulation neuroendocrine markers : chromograninA, ProGRP, and NSE in patients with small cell lung cancer – Med.Oncol.2014-Feb;31(2):823 – M.Petrovic et al.

Multicenter evaluation of a new proGRP immunoassay across Europe and China - Clin Chim Acta 2015;438:388 395 – CM Korse and al.

Complementary roles of ProGRP and NSE in diagnosis and prognosis of SCLC - Lung Cancer 2001 Apr;32(1):61 9 – T.Shibayama and al.

Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer - Anticancer Res. 2005 May Jun;25(3A):1773-8 – Molina and al.

ProGRP: stability in plasma/serum and upper reference limit – Tumor Biol 2008;29:204-210 – MS Nordlund and al.

Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. – World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology, Task Force on Specimen Guidelines. - Respiration. 2014;88(6):500-17 - Van der Heijden EH and al.

Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology - Arch Pathol Lab Med. 2013 Jun;137(6):828-60 – Lindeman NI and al.

HAS, Pertinence du dépistage du CBP en France, 20 janvier 2016
INCa les cancers en France en 2016

InVS Projection d'incidence et de mortalité en France en 2015

NACB: Practice Guidelines And Recommendations For Use Of Tumor Markers In The Clinic 24 Lung Cancer (Section 3P) Petra Stieber and al.,2006

Rédaction avec la participation du Dr Christine Hamberger