

# Dépistage humoral du cancer<sup>1</sup>

J.-P. Mach

Institut de Biochimie, Université de Lausanne

## Introduction

Bien qu'il n'existe pas pour l'instant de test diagnostique humoral utilisable dans le dépistage des cancers humains les plus fréquents, je décrirai ici les dosages hormonaux actuellement à disposition, permettant d'aider au diagnostic de certaines tumeurs et de suivre leur évolution au cours du traitement.

Je commencerai par passer en revue les principaux dosages hormonaux et enzymatiques dont l'utilité dans le diagnostic du cancer a déjà été démontrée, puis j'insisterai sur les tests immunologiques, récemment décrits, permettant, soit de détecter dans la circulation sanguine des antigènes libérés par les cellules tumorales, soit de mettre en évidence une faible réaction immunologique du malade vis-à-vis de sa propre tumeur.

Il faut préciser que pour qu'une substance sécrétée par une tumeur présente un intérêt diagnostique, il n'est pas nécessaire que sa synthèse soit rigoureusement spécifique du tissu tumoral. Il suffit que son taux sanguin, en cas de cancer, soit suffisamment augmenté par rapport aux valeurs normales.

## Dosages hormonaux

Un des dosages hormonaux les plus intéressants, dans le diagnostic du cancer, est celui de la *gonadotrophine chorionique* (HCG). Bagshawe a montré [2] que des chorio-carcinomes dont le volume n'excédait pas 5 mm<sup>3</sup> de tissu tumoral viable pouvaient provoquer une élévation du taux de HCG urinaire décelable par dosage radioimmunologique. Ce carcinome étant relativement rare, il n'est pas recommandable de doser l'HCG chez toutes les femmes ayant eu une grossesse ou un avortement. Par contre, il est indiqué de pratiquer des dosages répétés de HCG tous les un à deux mois pendant une période de deux ans chez toutes les patientes ayant présenté une môle hydatiforme. On sait en effet que dans 3 % environ des cas, cette tumeur bénigne peut dégénérer en chorio-carcinome.

Il s'agit là de la première utilisation pratique d'un dosage humoral comme test de dépistage systématique d'un cancer. Trois conditions sont favorables ici à un test humoral de dépistage: 1) une hormone dont le taux physiologique est bas en dehors de la grossesse et s'élève rapidement en cas de chorio-carcinome; 2) un dosage radioimmunologique très sensible; 3) une population à haut risque de cancer représentée par les patientes ayant eu une môle hydatiforme.

Le dosage urinaire des *catécholamines* et de leurs métabolites est utile dans le diagnostic du *phéochromocytome* et des *neuroblastomes*. Käser a insisté [17] sur le fait que dans le phéochromocytome les catécholamines intactes (adrénaline, noradrénaline) ainsi que leurs métabolites (métanéphrine, normétanéphrine, acide vanylmandélique) sont stockés et sécrétés par

**Bien que plusieurs dosages sanguins ou urinaires permettent d'aider au diagnostic du cancer, il n'existe pas pour l'instant de test humoral utilisable dans le dépistage systématique des affections malignes.**

les cellules tumorales alors que dans les neuroblastomes, les catécholamines sont catabolisées dans les cellules tumorales et seuls les métabolites inactifs de ces hormones sont libérés dans la circulation. Ceci explique le fait que les patients souffrant de neuroblastome ne présentent pas d'hypertension.

En relation avec le métabolisme des catécholamines, Käser a également montré [16] que des quantités élevées de dihydroxyphénylalanine (dopa) étaient excrétées dans les urines de patient atteints de *mélanomes*. Cette élimination de dopa semble être due au catabolisme de la mélanine puisque les patients porteurs de mélanomes amélanotiques ont des valeurs de dopa urinaire normales ou peu élevées. Le dosage de la dopa urinaire n'étant que peu modifié dans les cas de tumeur primitive de petite taille, ce test semble être de peu d'utilité pour le diagnostic précoce du mélanome. Ce dosage pourrait être utile, cependant, pour évaluer l'efficacité de la thérapie dans des cas de mélanome disséminé [16].

Dans les tumeurs carcinoïdes de l'intestin, le dosage dans le sang de la sérotonine ou de son métabolite, l'acide 5-hydroxyindolacétique dans les urines, permet de confirmer le diagnostic et de vérifier l'efficacité d'une résection chirurgicale.

Pour revenir aux dosages hormonaux proprement dits, il est intéressant de noter que, si les tumeurs des glandes endocrines synthétisent souvent leur propre hormone, certains cancers dérivés de tissus non endocriniens peuvent se mettre à sécréter différentes hormones de manière inappropriée.

Cette *sécrétion d'hormone dite ectopique* a fait l'objet de nombreuses recherches ces dernières années [2, 33]. Il a été démontré notamment [13] que certains cancers du poumon synthétisent des hormones hypophysaires ou de la parathormone, certains hépatomes de la choriogonadotrophine, alors que les cancers du rein, de l'utérus et de l'ovaire peuvent sécréter une substance analogue à l'érythropoïétine. Jusqu'à maintenant, c'était généralement après que le diagnostic de la tumeur primitive avait été posé qu'on détectait les syndromes paranéoplasiques provoqués par la sécrétion ectopique d'hormone. Il n'est pas exclu que, dans l'avenir, la mise au point de batteries de dosages hormonaux, très sensibles, permettent de diagnostiquer certains de ces cancers de manière plus précoce.

## Dosages enzymatiques

Les espoirs fondés sur le diagnostic enzymologique du cancer ont été en grande partie déçus. Ce-

<sup>1</sup> Basé sur une présentation lors des Journées d'exposés scientifiques de la Société suisse de médecine sociale et préventive Lausanne, 4/5 octobre 1974.

pendant, les travaux de Weber [43] basés sur l'analyse statistique de plus de dix différents tests enzymatiques, effectués chez des centaines de patients cancéreux et des milliers de sujets bien portants, montrent qu'il est possible de reconnaître une image enzymatique «cancéroïde» typique. Mais cette image est loin d'être spécifique des affections malignes et elle ne permet pas le diagnostic précoce du cancer. Les tests enzymatiques peuvent donner des indications sur la présence de métastases hépatiques et osseuses. Ils pourraient également être utiles dans le diagnostic de récidives tumorales<sup>1</sup>.

En ce qui concerne le diagnostic de localisation d'un cancer, seule l'élévation des phosphatases acides dans le carcinome de la prostate présente un intérêt clinique.

### Tests immunologiques

La mise en évidence par électrophorèse ou immunoelectrophorèse d'une immunoglobuline monoclonale peut parfois être le premier élément du diagnostic d'un myélome multiple ou d'une maladie de Waldenström. Il faut cependant se garder de conclure que la découverte d'une paraprotéïnémie permette à elle seule de poser le diagnostic de myélome. Il existe en effet des paraprotéïnémies associées à diverses maladies (tuberculose, diabète) ou des paraprotéïnémies sans substrat clinique évident, qui n'évoluent jamais vers un myélome. L'identification de la classe de l'immunoglobuline produite dans un myélome peut jouer un rôle dans l'établissement du pronostic [26].

Les deux principaux antigènes associés aux tumeurs humaines sont l'alpha-fœtoprotéine et l'antigène carcinoembryonnaire.

### Alpha-fœtoprotéine (AFP)

L'AFP est une protéine de type «onco-fœtal». En effet, elle est présente en quantité relativement abondante dans le sérum du fœtus humain (> 1 mg/ml), sa concentration sérique s'abaisse à moins de 10<sup>-5</sup> mg/ml chez l'adulte normal et elle réapparaît à des taux de 10<sup>-3</sup> - 1 mg/ml dans certains cas de carcinomes primaires du foie et de tératomes malins. L'AFP est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 70 000; elle a été identifiée tout d'abord chez la souris par Abelev [1], puis chez l'homme par Tatarinov [40]. La découverte de l'AFP est importante non seulement en raison de son intérêt diagnostique mais au point de vue biologie de base. L'AFP semble être, en effet, un exemple typique d'une protéine dont la synthèse est codée par un gène exprimé durant la vie fœtale, réprimé à la naissance et dérprimé lors de la transformation maligne. Cette dérpression du gène de l'AFP

serait liée à la dédifférenciation partielle des cellules hépatiques malignes. La fonction biologique de l'AFP est encore très mal connue. Un groupe de chercheurs américains semblait avoir démontré que l'AFP avait une action immunosuppressive [6], mais leur résultats, obtenus uniquement *in vitro*, n'ont pas été encore confirmés. Uriel et coll. ont d'autre part montré de manière très claire que l'AFP avait une affinité spécifique pour les hormones œstrogènes [42].

Concernant l'utilisation pratique du dosage de l'AFP pour le diagnostic de l'hépatome et des tératomes il faut distinguer les résultats obtenus par des méthodes conventionnelles de précipitation en gélose de ceux obtenus par dosage radio-immunologique.

1. Les méthodes de la première catégorie (Ouchterlony [29], Mancini [23], Laurell [19]) ne permettent de détecter que des quantités d'AFP supérieures à 10<sup>-2</sup> mg/ml. A ce niveau de sensibilité un résultat positif reproductible permet presque d'affirmer la présence d'un hépatome ou d'un tératome malin. Les cas de résultats faussement positifs sont extrêmement rares si l'on se limite à ces techniques [28]. Par contre, un résultat négatif n'a aucune signification puisque seulement environ 40 % des cas d'hépatomes chez les adultes européens ou américains et 20-40 % des cas de tératomes de l'adulte, présentent une élévation du taux d'AFP sérique détectable par ces méthodes [28]. Il est intéressant de noter que dans les populations d'Afrique [30] et d'Extrême-Orient [9], chez lesquelles l'hépatome est un des cancers les plus fréquents, le pourcentage des cas ayant un taux d'AFP augmenté est nettement plus élevé (60-90 %). En outre, il faut signaler que dans les cas d'hépatomes ou de tératomes de l'enfant, le pourcentage de résultats d'AFP positifs est également plus élevé que chez les adultes. Le groupe de Villejuif a insisté sur l'utilité du dosage répété de l'AFP dans des cas de tératomes de l'enfant, dans le but de suivre l'effet d'un traitement anti-mitotique [4].

2. Le dosage radio-immunologique de l'AFP étant sensible au ng (10<sup>-6</sup> mg), il permet de détecter de plus faibles élévations d'AFP sérique, mais ces élévations ne sont plus pathognomoniques des hépatomes et des tératomes; elles peuvent être observées dans certains cas de carcinomes de l'estomac et de l'intestin, avec ou sans métastases hépatiques, ainsi que dans des cas d'hépatite et de cirrhose du foie [10, 27, 34]. Donc l'augmentation de sensibilité apportée par le dosage radio-immunologique de l'AFP n'est pas d'une grande utilité pratique car elle fait perdre au test sa spécificité sans permettre la détection d'un nombre beaucoup plus élevé de cancers [32].

En dehors du domaine du diagnostic tumoral, il est intéressant de noter que chez les femmes enceintes, une élévation anormale du taux d'AFP sérique, mesurée par dosage radio-immunologique, permet parfois de détecter une malformation fœtale ou un risque d'avortement [10, 35].

<sup>1</sup> Tout récemment, il a été démontré que le dosage de l'enzyme  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase permettrait un diagnostic relativement précoce des métastases hépatiques (Cooper E. H., Turner R., Steele L., Neville A. M. et Mackay A. M., *Br. J. Cancer* 31, 111 (1975).

En conclusion, le dosage de l'AFP par les méthodes de précipitation en gélose, pratiqué dans la plupart des laboratoires universitaires, me paraît suffisant pour les besoins de la clinique. Il est utile dans le diagnostic différentiel des hépatomégalies ou des tumeurs des gonades. Un résultat positif par ces méthodes permet pratiquement de signer le diagnostic d'hépatome ou de tératome malin. Malheureusement, l'expérience a montré que le dosage de l'AFP ne permet presque jamais un diagnostic précoce de ces tumeurs. Il faut toutefois signaler une étude pour le moins originale, rapportée par un groupe de chercheurs de Chine populaire au 11e Congrès International du Cancer à Florence, qui semble contredire cette affirmation. Ces chercheurs ont dosé l'AFP par des méthodes de précipitation en gélose chez plus de 470 000 individus en bonne santé, ou souffrant de troubles hépatiques. Des résultats positifs ont été observés chez 147 individus. Parmi eux, 96 avaient un hépatome au moment du dosage de l'AFP et 33 auraient développé les premiers signes cliniques d'un carcinome du foie 1 à 10 mois après la détection du taux d'AFP élevé [9].

**Antigène carcinoembryonnaire (CEA)**

Le CEA est une glycoprotéine différente de l'AFP. Elle a un poids moléculaire d'environ 200 000 et a été identifiée par Gold et Freedman [11] dans les carcinomes du gros intestin et dans les organes digestifs de fœtus humain. Ces mêmes auteurs, utilisant un dosage radio-immunologique, ont détecté des taux sanguins de CEA supérieurs à 2,5 ng/ml uniquement chez les malades atteints de carcinomes du côlon et du rectum [41]. Cependant, des études cliniques plus larges ont démontré, premièrement que des taux élevés de CEA circulant (2,5-500 ng/ml) pouvaient être observés aussi dans des cas de carcinomes dérivés d'autres organes: pancréas, poumon, estomac, sein, organes gynécologiques et prostate (par ordre de fréquence) et deuxièmement, que des valeurs de CEA légèrement élevées (2,5 à 20 ng/ml) étaient également détectables chez un certain nombre de patients atteints de maladies non néoplasiques, telles que la cirrhose hépatique, la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, la pancréatite, l'ulcère gastrique, la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire [12, 14, 18, 20, 22, 25], ainsi que chez des individus en bonne santé, mais ayant fumé plus de 15 cigarettes par jour pendant de nombreuses années [14, 21, 38]. Ces résultats non spécifiques ne semblent pas être dus à des déficiences dans les techniques de dosage, car ils ont été reproduits dans de nombreux laboratoires au cours d'études internationales auxquelles nous avons participé. Ils sont probablement explicables par le fait qu'il existe de faibles quantités de CEA ou de substances analogues au CEA dans les organes normaux (intestin, foie, poumon, sein) [5, 24, 31] et que ce CEA est relâché dans la circulation lors de l'inflammation chronique de ces organes.

Ces résultats montrent que si l'on considère le dosage du CEA comme un test spécifique du cancer, on ne peut aboutir qu'à des déceptions et même à des interprétations erronées et dangereuses. Lorsque nous avons introduit le dosage du CEA en Suisse en 1971, nous avons rapidement réalisé ses limites et dans notre première publication, nous sommes restés très réservés quant à l'utilité pratique de ce test [22].

Parmi les différents types de carcinomes, ce sont presque exclusivement ceux du pancréas et du gros intestin dans lesquels un diagnostic de tumeur primitive peut parfois être facilité par un dosage du CEA.

Ces carcinomes peuvent, en effet, produire des taux de CEA supérieurs à 20 ng/ml avant la métastatisation. Par contre, le diagnostic de carcinomes primitifs du poumon est, à mon avis, rarement aidé par le dosage du CEA, car son taux reste bas (< 20 ng/ml) avant la métastatisation et les valeurs de CEA légère-

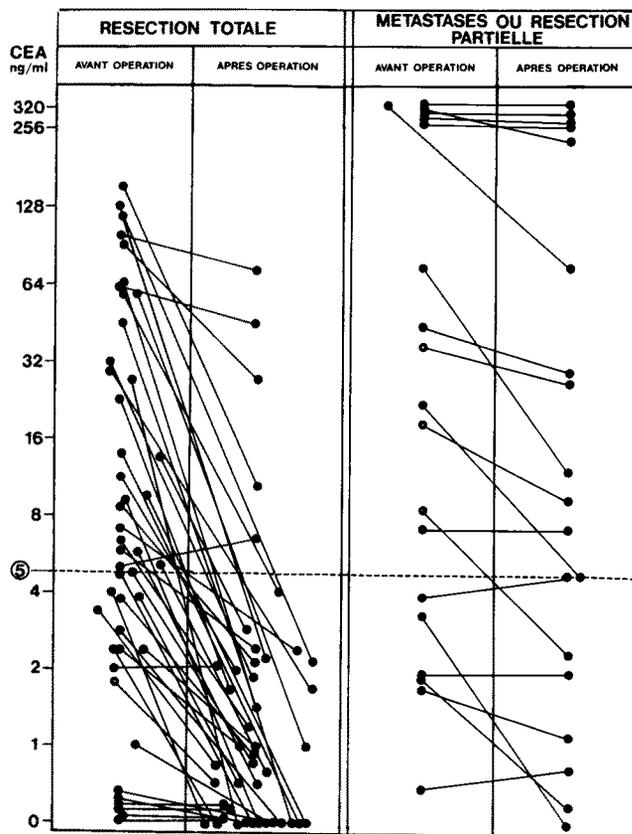


Figure 1 Variations du taux de CEA plasmatique avant et après opération chez des patients atteints de carcinomes du gros intestin.

A gauche, patients ayant subi une resection considérée macroscopiquement comme totale. Les 5 patients dont le taux de CEA ne s'est pas abaissé au-dessous de 5 ng/ml dans un délai de 4 semaines après l'opération ont présenté une récurrence tumorale; à droite, patients porteurs de métastases à distance ou n'ayant subi qu'une resection tumorale partielle. (Résultats de Mach et coll. reproduit avec la permission de Lancet) [21].

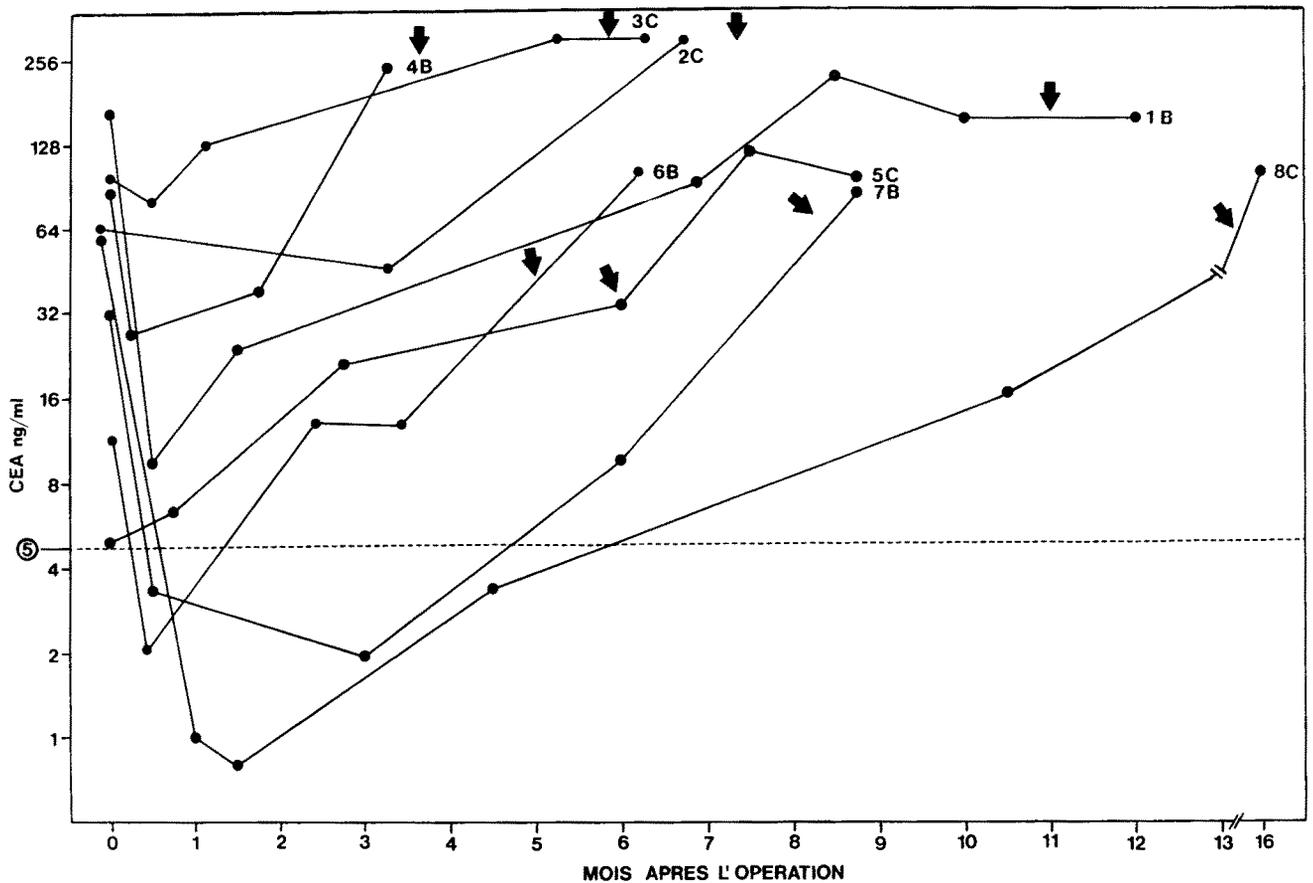


Figure 2  
 Evolution du taux de CEA plasmatique chez 8 malades atteints de carcinome du gros intestin qui ont présenté une récurrence tumorale après une résection tumorale considérée macroscopiquement comme complète.  
 L'élévation du taux de CEA circulant est détectable 2,5-10 mois avant l'apparition des premiers symptômes cliniques ou des premières modifications enzymatiques, indiqués par une flèche sur le graphique [21].

ment au-dessus de la norme peuvent être confondus avec des élévations dues à des maladies très communes, telles que la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire, sans parler du tabagisme. Cette remarque s'applique également aux carcinomes de l'estomac, de l'œsophage, du sein et des organes gynécologiques, pour lesquels le test CEA ne permet que d'aider au diagnostic de métastases ou éventuellement de récurrences tumorales.

Des dosages répétés du CEA avant et après résection chirurgicale d'un carcinome producteur de CEA peuvent donner des informations intéressantes. On observe une chute du taux de CEA à des valeurs normales après les résections totales. Par contre, la persistance d'une valeur élevée deux à quatre semaines après l'opération suggère fortement que la résection tumorale n'a été que partielle (Fig. 1). En outre, dans les carcinomes du gros intestin, il a été démontré [21, 37] qu'une élévation du taux de CEA après l'opération peut indiquer la présence d'une récurrence plusieurs mois avant l'apparition de symptômes cliniques ou de modi-

fications des tests enzymatiques de routine (phosphatases alcalines, SGOT, SGPT) (Fig. 2).

Dans les traitements par radiothérapie, la corrélation entre succès thérapeutique et abaissement du taux de CEA semble moins nette. Des résultats préliminaires ont montré qu'après radiothérapie, à visée curative, de carcinomes gynécologiques, seules 50 % des patientes ayant montré une réponse clinique satisfaisante avaient présenté un abaissement de CEA à des valeurs normales [3]. L'expérience est de trop courte durée pour savoir si ces différences dans l'abaissement du CEA peuvent avoir une signification clinique.

Dans des cas de carcinomes digestifs traités par chimiothérapie, des abaissements du taux de CEA ont été observés, mais le taux de CEA n'atteint presque jamais des valeurs normales. Dans ces cas la corrélation entre évolution clinique et taux de CEA est également beaucoup moins évidente que dans les traitements chirurgicaux [36].

Les spécialistes du CEA sont d'avis que ce test n'est pas suffisamment spécifique pour être utilisé ac-

tuellement dans le dépistage systématique du cancer. Cependant, il est difficile à un médecin de refuser un dosage du CEA à un patient qui désire avoir tous les tests possibles lors de son «check-up». La justification de ce test CEA étant que le premier dosage n'aura que peu de valeur diagnostique, mais qu'il pourra servir de base pour mieux mettre en évidence une éventuelle élévation ultérieure. Des études sur de grands nombres d'individus normaux sont en cours en Angleterre et aux Etats-Unis pour déterminer si des dosages réguliers du CEA peuvent aboutir à des diagnostics précoces et à des traitements plus efficaces de différents cancers.

En conclusion, nous pensons que l'utilisation du test CEA devrait se limiter pour l'instant aux cas de suspicion des carcinomes du gros intestin et du pancréas, au diagnostic de métastases de carcinomes de diverses origines et au «follow up» de malades ayant subi une résection chirurgicale d'un carcinome vérifié histologiquement. Notre prudence décevra peut-être les médecins qui espéraient un test spécifique des carcinomes du gros intestin. Cette déception ne doit pas cependant être une raison pour négliger les informations que l'on peut obtenir du dosage du CEA dans les situations cliniques précisées ci-dessus. En outre, il est évident que ce dosage prendra une importance d'autant plus grande que l'on aura des possibilités de traitement plus efficaces des récidives de carcinomes digestifs.

#### Test de détection d'une réponse immunologique anti-tumorale

La recherche d'anticorps anti-cellules tumorales dans le sérum des malades porteurs de tumeurs peut se faire par différentes techniques: fixation du complément, immunofluorescence et test de cytotoxicité directe sur les cellules tumorales, en présence de complément ou en présence de lymphocytes normaux ayant une activité cytotoxique dépendant des anticorps [8]. Des résultats positifs ont été obtenus dans quatre types de cancers humains: le lymphome de Burkitt, différents sarcomes, les carcinomes du col de l'utérus, et les mélanomes. Il est intéressant de noter que pour les trois premiers types de cancer mentionnés, une étiologie virale est fortement suspectée. Cette observation suggère que les anticorps pourraient être dirigés contre un antigène codé par un virus oncogène. Malheureusement, ces anticorps ne sont pas présents de manière suffisamment spécifique chez les malades porteurs de tumeurs pour que leur détection soit utilisée comme test diagnostique.

La réponse immunologique de type cellulaire se manifeste classiquement chez les individus sensibilisés par une réaction cutanée retard, 24-48 heures après l'injection de l'antigène. Plusieurs auteurs ont rapporté de telles réactions après l'injection intradermique d'extraits tumoraux plus ou moins purifiés. Ces réactions cutanées sont inconstantes, souvent ex-

trêmement discrètes et de lecture difficile. Nos résultats préliminaires dans ce domaine ont été décevants également par leur manque de spécificité. En outre, l'usage de tels tests est limité par le fait qu'on ne peut injecter des extraits tumoraux d'un malade à un autre par crainte d'une contamination virale. C'est pourquoi les chercheurs se sont tournés vers des tests *in vitro* permettant de démontrer la réaction des lymphocytes vis-à-vis des cellules tumorales. Ces tests se divisent en trois grandes catégories:

a) Les tests de cytotoxicité des lymphocytes du malades vis-à-vis de ses propres cellules tumorales ou des cellules d'une tumeur de même type histologique [8, 15]. b) Les tests mesurant la transformation blastique des lymphocytes d'un malade, exposés en culture mixte, aux cellules de sa propre tumeur [39]. c) Les tests permettant de démontrer la production par les lymphocytes des malades mis en présence d'antigènes tumoraux, de substances appelées lymphokynes dont la plus connue est le «macrophage inhibition factor» (MIF). Comme son nom l'indique, cette substance, produite par les lymphocytes sensibilisés lorsqu'ils sont en contact avec leur antigène spécifique, a pour effet de ralentir la migration spontanée de macrophages normaux utilisés dans cette réaction uniquement comme cellules révélatrices. Deux auteurs anglais, Caspary et Field [7], ont décrit un test basé sur ce principe, qui permettrait de détecter la présence de nombreux cancers de manière très précoce. Cependant, la spécificité de cette méthode n'a pas été établie de manière assez claire pour que l'on puisse recommander son utilisation actuellement en clinique.

L'intérêt fondamental de ces différents tests est qu'ils ont permis de démontrer, dans de nombreux types de cancers, que les malades étaient capables d'une certaine réponse immunologique vis-à-vis de leur tumeur. Mais l'étape suivante, consistant à déterminer si cette réaction immunologique est utile au malade pour lutter contre sa tumeur, n'a pas été franchie. Les spécialistes de ce domaine s'accordent à dire qu'on ne sait pas encore quel est la signification fonctionnelle *in vivo* de ces faibles réactions immunologiques détectées par des tests *in vitro* [8]. En ce qui concerne le diagnostic, ces tests n'ont pas trouvé pour l'instant d'application pratique en clinique, car les réactions positives sont souvent très faibles par rapport à celles des sujets normaux et elles ne sont pas détectables chez tous les patients cancéreux.

#### Discussion

Au cours de cette revue de l'ensemble des dosages humoraux permettant d'aider au diagnostic du cancer, nous avons insisté non seulement sur l'utilité, mais aussi sur les limites de chacun de ces tests. Il s'avère que la plupart d'entre eux manquent de spécificité et ne permettent pas de poser un diagnostic précoce du cancer. La recherche de nouveaux antigènes tumoraux permettra peut-être dans un proche avenir

d'utiliser des batteries de tests et ainsi d'augmenter le taux de détection des tumeurs. Cependant, dans l'évaluation de tous projets de dépistage du cancer, il faut se poser les trois questions suivantes: *Premièrement*: est-ce que les quelques cas de cancers détectés grâce aux tests de dépistage pourront être mieux traités que s'ils avaient été diagnostiqués un peu plus tardivement? Dans les cas de choriocarcinomes, détectés par le dosage systématique de l'HCG chez les malades ayant eu une môle hydatiforme, la réponse est tout à fait positive puisqu'un traitement précoce par chimiothérapie de ces cancers donne d'excellents résultats [2]. Par contre, la détection des quelques cas d'hépatomes, obtenue grâce au dosage systématique de l'AFP, effectué en Chine, chez un très grand nombre d'individus [9], n'a certainement pas permis d'améliorer grandement le pronostic de ces malades. *Deuxièmement*: à une époque où le coût de la médecine a déjà tendance à augmenter de manière alarmante, on doit se demander s'il est économiquement justifié de pratiquer systématiquement des tests ne permettant que très rarement un diagnostic précoce du cancer. *Troisièmement*: il ne faut pas sous-estimer le danger que représenterait, du point de vue psychologique, une campagne de dépistage du cancer basée sur des tests humoraux pas absolument spécifiques. On doit se demander si pour quelques cas de cancers diagnostiqués plus précocement, on ne court pas le risque de créer des syndromes de cancérophobie chez de nombreux individus dont les tests seraient légèrement positifs et chez lesquels, malgré des investigations plus complètes, on n'aurait pas trouvé de tumeur.

Après réflexion sur ces trois questions, il faut conclure qu'aucun des dosages humoraux actuellement à disposition ne peut être recommandé comme test de dépistage du cancer. Par contre, après une anamnèse et un examen clinique approfondis, le médecin doit savoir choisir parmi les tests humoraux mentionnés ici celui qui lui permettra le mieux d'étayer un diagnostic tumoral déjà suspecté. Il faut également que le médecin connaisse bien la valeur et les limites de chacun de ces dosages pour pouvoir les interpréter de manière utile.

#### Résumé

Bien que plusieurs dosages sanguins ou urinaires permettent d'aider au diagnostic du cancer, il n'existe pas de tests humoraux utilisables actuellement pour le dépistage systématique des affections malignes. L'auteur décrit tout d'abord les dosages hormonaux dont l'intérêt diagnostique est limité aux cancers dérivés de tissus endocriniens et à certaines tumeurs présentant une sécrétion «ectopique» d'hormones. Il insiste ensuite sur l'utilité et les limites du dosage des antigènes tumoraux tels que l'alpha-fœtoprotéine (AFP) et l'antigène carcinoembryonnaire (CEA). Parmi les tests humoraux décrits jusqu'ici, aucun n'est absolument spécifique du cancer; ils doivent donc toujours être interprétés dans le contexte des informations cliniques et paracliniques. Lorsque ces tests sont effectués de manière répétée chez le même patient au cours de l'évolution de la maladie, ils peuvent être utiles pour déterminer l'efficacité d'une thérapeutique et faciliter la détection de récurrences tumorales.

#### Zusammenfassung

##### Humorale Krebsdiagnose

Obwohl verschiedene Blut- und Harnuntersuchungen zur Diagnostik des Krebses beitragen, kann keiner der gegenwärtig bekannten Humoraltests seiner systematischen Aufspürung dienen. Der Autor berichtet zunächst über die Hormonaldosierungen, deren diagnostisches Interesse sich auf Krebserkrankungen der endokrinen Gewebe und auf bestimmte Tumoren mit «ectopischer» Hormonsekretion beschränkt. Er beschreibt sodann die Bedeutung und Grenzen der Messung von Tumorantigenen wie Alpha-Fetoprotein (AFP) und Karzinoembryonalantigen (CEA). Keiner der bisher beschriebenen Humoraltests ist jedoch rein krebsspezifisch; sie müssen daher stets unter Einbeziehung der klinischen und paraclinischen Beobachtungen ausgewertet werden. Bei wiederholter Durchführung dieser Tests während des Krankheitsverlaufs eines Patienten können sie helfen, die Wirksamkeit der Behandlungsmethoden zu prüfen und Tumorrezidiven festzustellen.

#### Summary

##### Humoral Diagnosis of Cancer

Although several tests performed on the blood or urine of patients can help in the diagnosis of cancer, none of the humoral tests presently available can be recommended for routine screening. The author first describes hormone assays, where diagnostic interest is limited to cancers of endocrine origin and to certain tumours presenting an ectopic hormone secretion. He then discusses in detail the use and limitation of assays of tumour associated antigens such as alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA). Among the humoral test so far described, none is completely specific for cancer; the results therefore should be always interpreted in the context of clinical and paraclinical observations. When these tests are carried out repeatedly on the same patient during the course of the disease, they can be used to assess the efficiency of therapy and aid in the detection of tumour recurrence.

#### Références

- [1] Abelev G. I., Perova S. D., Khramkova N. I., Postnikova Z. A. et Irlin I. S.: Production of embryonal  $\alpha$ -globulin by transplantable mouse hepatomas. *Transplantation* 1, 174 (1963).
- [2] Bagshave K. D.: Tumour-associated antigens. *British Med. Bull.* 30, 68 (1974).
- [3] Barrelet V. et Mach J. P.: Variations of carcinoembryonic antigen (CEA) level in plasma of patients with gynecological cancers during therapy. *Am. J. Obst. Gynec.* 121, 164 (1975).
- [4] Bülle D.: Fœtoproteins and children's tumours. *Gann Monograph on Cancer Res.* 14, 117 (1973).
- [5] Burtin P., Martin E., Sabine M. C. et von Kleist S.: Immunological study of polyps of the colon. *J. nat. Cancer Inst.* 48, 25 (1972).
- [6] Caldwell J. L., Severson C. D. et Thompson J. S.: Human Alpha-fetoprotein: Embryonic Alpha, Globulin with in vitro immunosuppressive activity. *Fed. Proc.* 32, 979 (1973).
- [7] Caspary E. A., Field E. J.: Specific Lymphocyte sensitization in Cancer: Is there a common antigen in human malignant neoplasia? *British Medical Journal* 12, 2, 613. June (1971).
- [8] Cerottini J. C. and Brunner K. T.: Cell-mediated cytotoxicity, allograft rejection and tumor immunity. *Adv. Immunology* 18, 67 (1974).
- [9] The Coordination group for the research of liver cancer in China. Application of serum Alpha-feto-protein assay in mass survey of primary carcinoma of liver. *Proc. XI International Cancer Congress. Excerpta Medica American Elsevier Publishing Co. New York* (1975).
- [10] Gassner M. et Grob P. J.: Alpha-Fetoprotein, diagnostische Bedeutung. *Schweiz. med. Wschr.* 104, 557 (1974).
- [11] Gold P. et Freedman S. O.: Specific carcino-embryonic antigens of the human digestive system. *J. exp. Med.* 122, 467 (1965).
- [12] Go V. L. W., Schutt A. J., Moertel C. G., Summerskill W. H. J. et Butt H. R.: Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen (CEA) a modified method and clinical evaluation. *Gastroenterology* 62, 754 (1972).

- [13] Hall T. C.: Ectopic synthesis and paraneoplastic Syndromes. *Cancer research* 34, 2088. August (1974).
- [14] Hansen H. J., Snyder J. J., Miller E., Vandervoort J. P., Miller O. N., Hines L. R. et Burns J. J.: Carcinoembryonic antigen (CEA) assay: A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Hum. Path.* 5, 139 (1974).
- [15] Hellström K. E. and Hellström I.: Lymphocyte-mediated cytotoxicity and blocking serum activity to tumor antigens. *Adv. Immunology* 18, 209-277 (1974).
- [16] Käser H. et Türler K.: Le métabolisme de la dopa dans le mélanome malin. *Revue de l'institut Pasteur de Lyon* 3, 3, (1970).
- [17] Käser H., Türler K. et Burri P. H.: Zum Katecholaminstoffwechsel im Gewebe maligner und benigner Tumoren des sympathischen Nervensystems. *Schweiz. med. Wschr.* 101, Nr. 13, 484 (1971).
- [18] Laurence D. J. R., Stevens U., Bettelheim R., Darcy D., Leese C., Tuberville C., Alexander P., Johns E. W. et Munro Neville A.: Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal mammary and bronchial carcinoma. *Brit. med. J.* 1972, 605.
- [19] Laurell C. B.: Quantitative estimation of proteins by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Anal. Biochem.* 15, 45-49 (1966).
- [20] Lo Gerfo P., Krupey J. et Hansen H. J.: Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. Assay using zirconyl phosphate gel. *New Engl. J. Med.* 285, 318 (1971).
- [21] Mach J. P., Jaeger Ph., Bertholet M. M., Rueggsegger C. H., Loosli R. M., et Pettavel J.: Detection of recurrence of large bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *The Lancet* II, 535 (1974).
- [22] Mach J. P., Pusztaszeri G., Dysli M., Kapp F., Bierens de Haan B., Loosli R. M., Grob P. et Isliker H.: Dosage radio-immunologique de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) dans le plasma de malades atteints de carcinomes. Conclusion des premiers résultats d'une étude collaborative en Suisse. *Schweiz. med. Wschr.* 103, 365 (1973).
- [23] Mancini G., Carbonara A. O. et Heremans J. F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 235 (1965).
- [24] Martin F. et Martin M. S.: Demonstration of antigens related to colonic cancer in the human digestive system. *Int. J. Cancer* 6, 352 (1970).
- [25] Moore T. L., Kupchik H. Z., Marcon N. et Zamcheck N.: Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Amer. J. dig. Dis.* 16, 1 (1971).
- [26] Morell A., Skarvil F., Rüst H. P., Spengler G. A., Brunner K. et Barandun S.: Zur Prognose des multiplen Myeloms. *Schweiz. med. Wschr.* 100, 1990 (1970).
- [27] Nishi S. et Hirai H.: Radioimmunoassay of  $\alpha$ -fetoprotein in hepatoma, other liver diseases, and pregnancy. In: Gann monograph on cancer research: «Alpha-fetoprotein and hepatoma», No 14, S. 79. Hrsg.: Hirai H. und Miyaji T. University Park Press. Baltimore (1973).
- [28] O'Connor G. T., Tatarinov Y. S., Abelev G. I. et Uriel J. A.: Collaborative study for the evaluation of a serologic test for primary liver cancer. *Cancer* 25, 1091 (1970).
- [29] Ouchterlony O.: Antigen-Antibody Reactions in Gels. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 26, 507 (1949).
- [30] Purves L. R., Bersohn I. et Geddes E. W.: Serum Alpha-fetoprotein and primary cancer of the liver in man. *Cancer* 25, 1261 (1970).
- [31] Pusztaszeri G. et Mach J. P.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in non digestive cancerous and normal tissues. *Immunochemistry* 10, 197 (1973).
- [32] Ravry M., McIntire K., Moertel C. G., Waldmann T. A., Schutt A. J. et Go V. L. W.: Carcinoembryonic antigen and Alpha-fetoprotein in the diagnosis of gastric and colonic cancer. *J. Nat. Cancer Institute* 52, 1019 (1974).
- [33] Rees L. H. and Ratcliffe J. G.: Ectopic hormone production by nonendocrine tumours. *Clinical Endocrinology* 3, 263 (1974).
- [34] Ruoslahti E. et Seppälä M.: Studies of carcino-fetal proteins. III. Development of a radioimmunoassay for  $\alpha$ -fetoprotein. Demonstration of  $\alpha$ -fetoprotein in serum of healthy human adults. *Int. J. Cancer* 8, 374 (1971).
- [35] Seppälä M. et Ruoslahti E.: Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis. *Lancet* I, 155 (1973).
- [36] Skarin A. T., Delwiche R. MD., Zamcheck N. MD., Lokich J. J. MD. and Frei E. MD, 11. Carcinoembryonic antigen: Clinical correlation with chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer. *Cancer* 33, 1239 (1974).
- [37] Sorokin J. J., Sugarbaker P. H., Zamcheck N., Pisick M., Kupchik H. Z. et Moore F. D.: Serial Carcinoembryonic Antigen Assays, Use in detection of Cancer recurrence. *J. Am. med. Ass.* 228, 49 (1974).
- [38] Stevens D. P. et Mackay I. R.: Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. *Lancet* II 1238 (1973).
- [39] Stjernswärd J. and Vanky F.: Stimulation of Lymphocytes by Autochthonous Cancer. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 35, 237 (1972).
- [40] Tatarinov Y. S.: Content of embryo-specific  $\alpha$ -globulin in fetal and neonatal sera and sera from adult humans with primary carcinoma of the liver. *Fed. Proc. Transl. Suppl.* pt. 2, 25, T-344 (1966).
- [41] Thomson D. M. P., Krupey J., Freedman S. O. et Gold P.: The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 64, 161 (1969).
- [42] Uriel J.: Alpha-fetoprotein Proc. XI International Cancer Congress. *Excerpta medica*, American Elsevier Publishing Co. New York (1975).
- [43] Weber H.: Diagnostique enzymatique dans les affections malignes. *Documenta Geigy* 7 (1974).

#### Adresse de l'auteur

Dr Jean-Pierre Mach, Professeur-assistant, Institut de Biochimie, CH-1011 Lausanne.