

Les techniques nucléaires dans la détection et le suivi du cancer

Les pays en développement s'intéressent de plus en plus aux méthodes de diagnostic améliorées

par
R.D. Piyasena,
A. Cuarón
et M. Nofal

Le cancer est une des grandes maladies de notre époque. On a renoncé à lui trouver un agent pathogène unique et, partant, un seul traitement et, aujourd'hui, les milieux médicaux sont plutôt d'avis que chaque cas est différent et doit être traité séparément. De nombreux agents cancérigènes comme le tabac, le bétel (chiqué), certains agents viraux et les rayonnements ultraviolets ont été identifiés. Ces derniers temps, on a pris note du rôle vital que pourraient jouer les «gènes prédisposant aux risques de cancer» (oncogènes) qui sont des formes aberrantes de gènes normaux.

Les techniques de traitement du cancer (chirurgie classique, radiothérapie, chimiothérapie ou, plus récemment, immunothérapie et manipulation génétique) ont fait des progrès importants et parfois spectaculaires. Cependant, il ne fait pas de doute que, dans la plupart des cas, la détection au stade le plus précoce possible reste l'élément décisif qui détermine l'issue finale du traitement. Sur ce plan, la situation n'est pas aussi satisfaisante qu'on pourrait le souhaiter. Pour le cancer du poumon par exemple, environ 20% seulement des cas sont diagnostiqués avant que le mal ne se soit propagé. C'est pourquoi des méthodes de diagnostic améliorées s'imposent.

Diagnostic: méthodes améliorées

Il existe deux grandes méthodes dont les récents progrès ont eu une incidence marquante sur la sensibilité (pourcentage de cas correctement diagnostiqués par test positif) et la spécificité (pourcentage de patients non atteints pour lesquels les tests sont négatifs) du diagnostic du cancer.

La première consiste à identifier et à quantifier *in vitro* des substances appelées «indicateurs tumoraux» par des essais en laboratoire effectués sur des spécimens de fluide biologique qui sont le plus souvent des spécimens sanguins.

M. Piyasena et M. Cuarón sont membres de la Division des sciences biologiques de l'AIEA, dont M. Nofal est directeur.

La seconde comprend des techniques *in vivo* qui requièrent la présence du patient. Ces méthodes font appel à des procédures de visualisation d'organes, modernes et souvent informatisées, qui permettent de détecter les tumeurs. En outre, elles peuvent parfois caractériser les tumeurs malignes lorsque celles-ci sont petites et se confinent au site primitif de la maladie. Chaque groupe de tests, conjugué à des données cliniques, est utilisé pour l'établissement de diagnostics précoces et pour le suivi ou l'évaluation du progrès de la maladie après le traitement.

Le rôle des techniques nucléaires

Les techniques nucléaires ont apporté une contribution très importante aux études de diagnostic. Elles constituent en particulier un moyen pratique de détecter les indicateurs tumoraux et de visualiser les tumeurs par des tests *in vitro* et *in vivo* réalisés à l'aide de radionucléides.

Détection des indicateurs tumoraux. Les indicateurs tumoraux comprennent un certain nombre de substances sécrétées par nombre de tumeurs, certaines faisant exception. Ces substances sont libérées dans l'appareil circulatoire: leur présence ou leur degré de concentration peuvent signaler l'existence d'une tumeur.

Certaines d'entre elles sont des substances chimiques normalement sécrétées par le corps («indicateurs eutopiques»). Une augmentation de leur concentration peut signaler la présence de tumeurs malignes. C'est ainsi que la calcitonine, lorsqu'on la trouve en quantités élevées, en particulier après stimulation à la Penta-gastrine, est un bon indicateur biochimique pour le diagnostic précoce du cancer médullaire de la thyroïde. Il en va de même pour l'hormone adrénocorticotrope (ou adrénocorticotrophine (ACTH)).

D'autres indicateurs biochimiques peuvent être «ectopiques». Ils sont produits sur des sites inhabituels lorsqu'il y a cancer. L'adrénocorticotrophine est normalement sécrétée par l'hypophyse, mais on en trouve des concentra-

tions élevées en cas de cancer des bronches ou de certains autres organes.

Il existe aussi des indicateurs appelés «onco-fœtaux». Normalement présents à différents stades de la vie embryonnaire et fœtale, ils peuvent subsister à de faibles concentrations chez les adultes, mais réapparaissent en grandes quantités sur certaines tumeurs malignes (par exemple, l'alpha-fœto-protéine (AFP) et l'antigène carcino-embryonnaire (CEA)).

Le dernier groupe peut être rangé dans la catégorie des «mutationnels». Il inclue notamment la paraprotéine (myélomes) et une mutation de la protéine P53 (cancers des bronches et du colon).

On dispose habituellement d'environ deux douzaines d'indicateurs de tumeurs détectables par radio-immunodosage: AFP, choriogonadotrophine β (HCG), microglobuline β -2, CA 15-3, CA 19-9, CA-50, CA-125, antigène carcino-embryonnaire (CEA), cortisol, gastrine, HGH, insuline, MCA, néoptérine, NSE, PAP, prolactine, PSA, PTH, SCC, TCT, TG et TPA.

Malheureusement, dans leur très grande majorité, ces indicateurs ne sont pas spécifiques d'un organe ou d'une maladie précise. Ils ne sont pas sécrétés uniquement par un seul et même organe. C'est ainsi qu'on retrouve des quantités élevées de CEA dans les tumeurs du tractus gastro-intestinal, du sein, du poumon, des ovaires et de la thyroïde. Si, pour plus de 80% des cancers ovariens, les concentrations de CA-125 sont élevées, elles le sont aussi en cas de maladies inflammatoires du pelvis, d'endométriose, de cirrhose et de pancréatite.

Les indicateurs tumoraux ne sont pas non plus spécifiques des affections malignes. Cela est dû au fait qu'ils sont produits par des tissus normaux ou ayant subi des modifications bénignes. Par exemple, l'antigène spécifique de la prostate peut être sécrété aussi bien par une prostate normale en cas d'hyperplasie bénigne que par une prostate cancéreuse.

On a tenté de définir des «seuils» ou des concentrations à partir desquels on peut penser qu'il y a tumeur maligne. Pour certains indicateurs (AFP, HCG, CA-125), la démarche s'est révélée assez concluante, mais elle ne donne pas entière satisfaction, car les concentrations de ces indicateurs peuvent aussi augmenter en cas de nécrose tissulaire bénigne, d'inflammation et d'hémorragie.

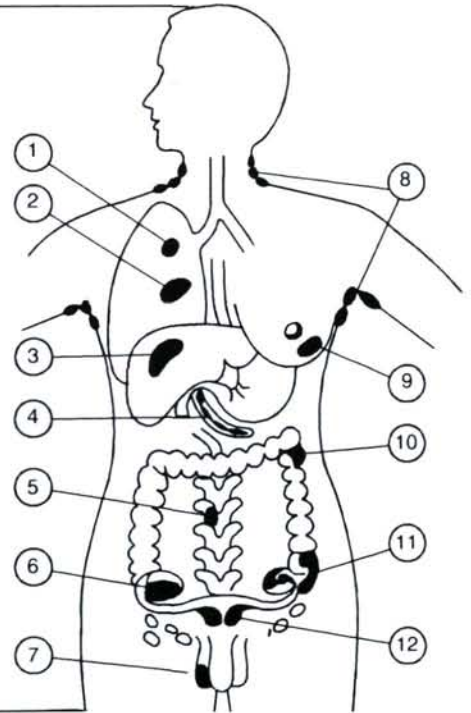
Ce n'est pas pour le dépistage ou le diagnostic précoce que les indicateurs tumoraux sont le plus utiles, mais plutôt pour l'évaluation des pronostics, le suivi post-thérapeutique, la détection des premières récurrences et, lorsqu'ils sont associés à des méthodes de visualisation d'organes, pour surveiller la dimension des tumeurs. Même la thyroglobuline, un des rares exemples d'indicateur qui soit à 100% spécifique d'un organe, est d'un intérêt pratiquement nul pour le diagnostic du cancer de la thyroïde. En revanche, cette hormone est très utile pour la surveillance de la réaction au traitement. Si celui-ci a été efficace, les concentrations

tendront à revenir à la normale mais, si la tumeur résiste au traitement, elles resteront élevées.

Les indicateurs tumoraux sont immunogènes, ou on peut faire en sorte qu'ils le deviennent en recourant à des moyens éprouvés. Par conséquent, on peut s'en servir pour produire des anticorps qui seront soit polyclonaux (dérivés de plusieurs lignées cellulaires appartenant à un animal de laboratoire) soit monoclonaux (provenant d'une seule lignée cellulaire obtenue grâce à une méthode spéciale appelée la technique des hybridomes). Cette dernière technique, qui est aujourd'hui la plus couramment utilisée, a beaucoup amélioré la sensibilité et la spécificité, et élargi considérablement la gamme des méthodes d'analyse employées pour la détection des indicateurs tumoraux.

Les techniques les plus couramment utilisées pour la détection *in vitro* et la mesure des indicateurs tumoraux contenus dans les fluides bio-

Principaux sites où sont produits certains des indicateurs tumoraux les plus courants: 1) NSE: cancer du poumon à petites cellules; 2) TPA et CEA: cancer du poumon; 3) AFP: cancer primitif du foie (hépatomes); 4) CA-50 et CA 19-9: cancer du pancréas; 5) microglobuline β -2: leucémie; 6) AFP et CA-125: cancer des ovaires; 7) AFP et hCG: cancer des testicules; 8) microglobuline β -2: lymphomes malins; 9) TPA, ER⁺ et CEA: cancer du sein; 10) CA 19-9 et CEA: cancer du colon; 11) CEA, TPA, CA 19-9 et CA-50: cancer colo-rectal; 12) PSA et PAP: cancer de la prostate.



logiques se fondent sur l'étude des réactions entre l'indicateur lui-même, qui sert d'antigène, et l'anticorps correspondant. Un bon exemple serait le CA-125, antigène du cancer. Son déterminant antigénique est reconnu par l'anticorps monoclonal OC-125 obtenu en utilisant une souche de cellules de cancer ovarien (OVCA 433) comme immunogène. Les réactions antigène-anticorps peuvent être étudiées par des méthodes non isotopiques comme les dosages immuno-enzymologiques (ELISA), où l'on se sert d'un enzyme pour évaluer le résultat final de la réaction ou le pourcentage d'antigène lié à l'anticorps.

Cependant, les méthodes radio-isotopiques — radio-immunodosage (RIA) ou le plus souvent dosage radio-immunoradiométrique (IRMA) —

offrent de nombreux avantages en termes de sensibilité, de précision, de commodité et de coût. Ce sont des méthodes micro-analytiques qui dépendent essentiellement de la réaction entre la substance que l'on souhaite détecter ou mesurer (analyte), dans le cas qui nous intéresse ici un antigène, et un agent de liaison approprié (réactif), en l'occurrence un anticorps monoclonal. En marquant, au moyen d'un radionucléide approprié (généralement de l'iode 125), l'antigène (méthode RIA) ou l'anticorps (méthode IRMA), on parvient à déterminer le taux d'occupation des sites de liaison à la fin de la réaction. On peut dire que ce sont là en fait des méthodes de choix applicables à tous les indicateurs tumoraux, quelle que soit leur nature.

Ce que l'on sait sur les caractéristiques de sensibilité et de spécificité propres à certains

Spécificité de certains indicateurs tumoraux courants

Indicateur	Tumeurs	Spécificité
AFP	Hépatomes Gonades	> 80%
CA 15-3	Cancer du sein Cancer des ovaires	> 80%
CA 19-9	Tractus gastro-intestinal (cancer de l'estomac, du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas, cancer colo-rectal)	> 65%
CA-125	Cancer des ovaires Cancer du pancréas	> 70%
CEA	La plupart des tumeurs solides (chez les non-fumeurs!)	~ 60%
NSE	Cancer du poumon à petites cellules Apudomes Séminomes	> 70%
PAP	Cancer de la prostate	80%
PSA	Cancer de la prostate	50%
SCC	Cancer de l'oreille, du nez et du larynx (ONL) Cancer du poumon Cancer de l'utérus	> 80%
TCT	Cancer médullaire de la thyroïde	> 80%
TG	Cancer de la thyroïde (post-thérapeutique)	> 80%
TPA	Cancer du sein Cancer du poumon Cancer colo-rectal Cancer de la vessie Cancer de l'utérus	~ 40%

indicateurs tumoraux courants vient confirmer le point de vue selon lequel ces indicateurs sont généralement sans intérêt pour le dépistage ou l'établissement de diagnostics précoces (tableau 1). Ils sont en revanche plus utiles lorsqu'il s'agit de suivre les traitements ou de détecter les récurrences à temps. Certains d'entre eux font toutefois exception à la règle. C'est ainsi que les indicateurs eutopiques dont on a déjà parlé sont couramment utilisés pour le dépistage des groupes à haut risque — par exemple, on effectue des mesures de choriongonadotrophine humaine (hCG) pour détecter les chorio-carcinomes chez les patients atteints de môles hydatiformes.

Les mesures d'indicateurs tumoraux sont parfois utiles pour évaluer le stade d'évolution ou le degré de gravité d'une tumeur maligne. Aux premiers stades du cancer du sein (stades 1 et 2), les concentrations d'indicateurs AFP et CA 15-3 sont normales. En revanche, aux stades 3 et 4 de la maladie, lorsque apparaissent des métastases localisées ou distantes, elles sont élevées. Là encore, toutefois, ces concentrations peuvent aussi augmenter en cas de tumeurs malignes non mammaires.

On peut parfois remédier à ces problèmes de sensibilité et de spécificité insuffisantes en mesurant simultanément plusieurs indicateurs tumoraux et en recourant à des méthodes statistiques fines d'analyse des données. Ces «groupes d'indicateurs tumoraux» constituent peut-être le meilleur moyen de distinguer les lésions bénignes des lésions malignes et les différents types de cellules cancéreuses. La méthode qui a récemment été adaptée au cancer du poumon a amélioré la précision des diagnostics. Par ailleurs, on a constaté que les mesures conjuguées de hCG β et d'AFP peuvent être utiles pour la détermination clinique de l'évolution des néoplasmes testiculaires.

Dans l'ensemble, toutefois, en dépit des récents progrès et malgré les avantages que présentent les techniques radio-isotopiques sensibles et précises, les mesures d'indicateurs tumoraux restent complémentaires d'autres procédures de diagnostic, du moins pour ce qui concerne la détection précoce du cancer.

Visualisation d'organes: Dans ce domaine aussi, les méthodes faisant appel à des radionucléides sont utilisées en association avec d'autres techniques non isotopiques comme la radiographie, la tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie à résonance magnétique.

Les radionucléides capables de se localiser très nettement sur la tumeur après administration par voie intraveineuse sont très peu nombreux. Ils se limitent semble-t-il à l'iode 131 (cancer différencié de la thyroïde après ablation de cette glande) et à l'iode 131 MIBG (tumeurs du tissu chromaffine (phaeochromocytomes, neuroblastomes et paragangliomes)). Le technétium 99m est un radionucléide de choix que l'on peut désormais utiliser un peu partout, y compris pour le marquage des monoclonaux. Cependant, s'il peut faire apparaître des lésions mesurables dans l'espace, il ne peut pas distin-

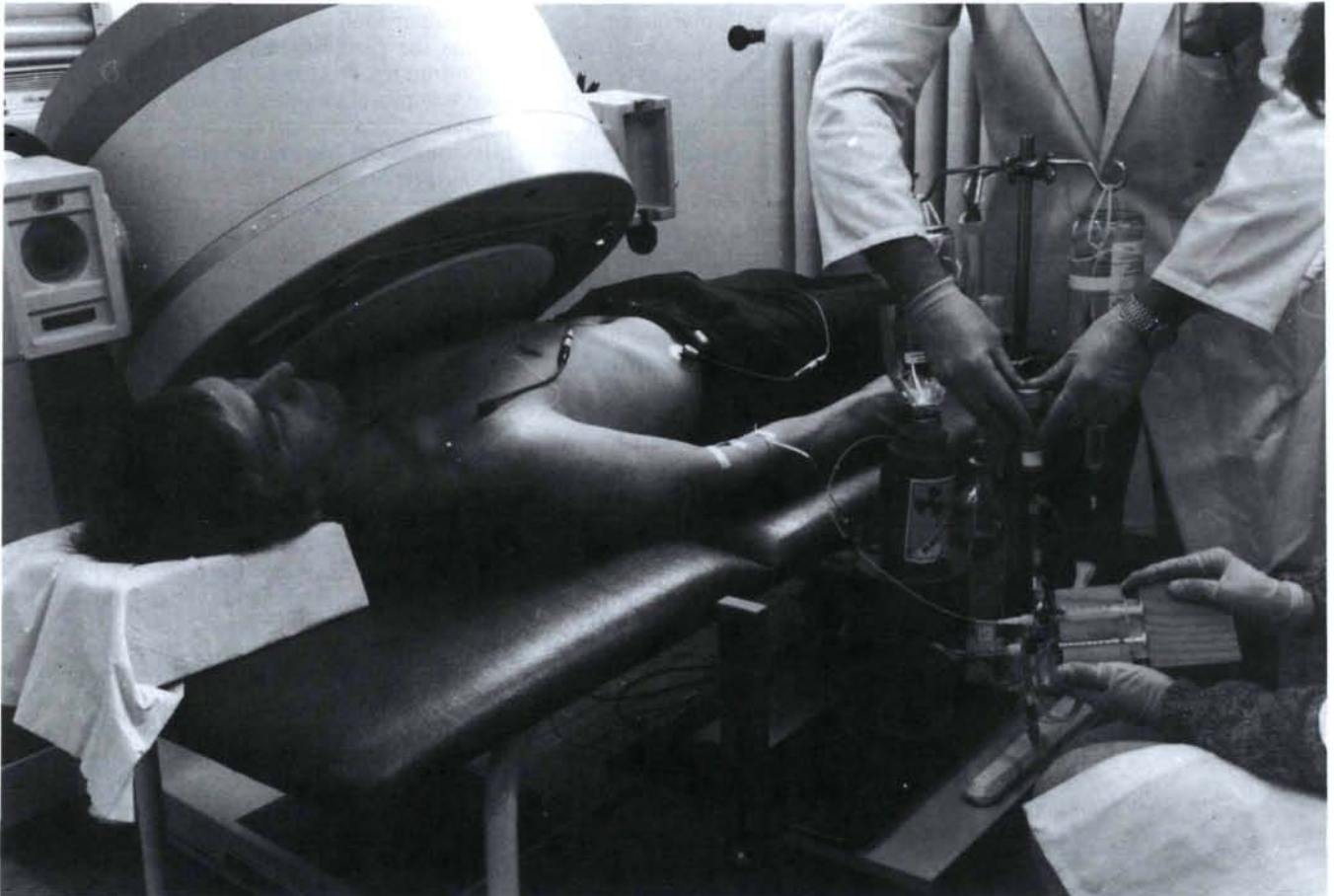
guer les lésions malignes des autres lésions (kystes, voire processus inflammatoires) et ce, qu'il soit administré seul ou en association avec différents agents chimiques montrant une affinité pour certains organes bien précis (par exemple, le colloïde de soufre pour le foie). Le gallium 67, qui compte parmi les radionucléides que l'on utilise seuls, a une sensibilité d'environ 90% et une spécificité de quelque 75% pour la détection des tumeurs du poumon. Toutefois, il ne discrimine pas bien les affections malignes.

A mesure que l'on parvenait à obtenir des anticorps monoclonaux correspondant aux antigènes associés aux tumeurs, on a mis au point des procédés permettant aux radionucléides de mieux se localiser. Par exemple, le P97 est un antigène sécrété par les mélanomes malins. Il est possible de lui trouver un anticorps monoclonal que l'on marquera de manière appro-

Les conditions générales requises pour l'utilisation de cette technique sont donc claires. Il faut un antigène spécifiquement sécrété par des cellules cancéreuses, un anticorps monoclonal correspondant de bonne qualité (à affinité et à spécificité élevées), un radiomarqueur approprié, un procédé de marquage ne portant pas atteinte à l'immunoréactivité, et enfin un système de visualisation extérieure permettant de localiser l'anticorps après administration au patient. La technique en elle-même n'est pas traumatisante. Elle consiste à administrer l'anticorps marqué au patient (lequel n'a généralement pas besoin de préparatifs spéciaux) et à visualiser cet anticorps après un certain délai (qui peut aller de quelques heures à plusieurs jours).

Le fait que la plupart des antigènes sécrétés par les cellules cancéreuses ne sont pas spécifiques des organes et des tissus est, en radio-

Le produit radiopharmaceutique injecté se localise dans l'organe à examiner et permet de le visualiser. (Photo: ORNL)



priée. Administré par voie intraveineuse, cet anticorps se lie à l'antigène sur la membrane externe des cellules cancéreuses. Les lieux où il se dépose peuvent ensuite être visualisés par affichage extérieur. Ce procédé, appelé la radio-immunoscintigraphie, se répand à mesure que l'on met au point des anticorps de meilleure qualité et des techniques de marquage isotopique plus commodes.

immunoscintigraphie, tout aussi gênant que dans le cas des méthodes *in vitro* précédemment décrites. Les anticorps monoclonaux utilisés sont, dans leur majorité, davantage associés aux tumeurs que spécifiques de ces tumeurs et le pourcentage de radioactivité injectée qui, en fin de parcours, se localise sur la tumeur est très faible (0,01% à 0,001%). Le reste se retrouve dans le sang et dans des organes nor-

maux comme le foie, la rate et les reins. Il en résulte que, dans les zones à faible bruit de fond, les grosses tumeurs sont habituellement les seules qui puissent être détectées. Une innovation récente et fort prometteuse dans ce domaine est l'emploi d'antigènes artificiels comme l'Ag150H82, antigène des «panadénocarcinomes». En outre, certains antigènes associés aux tumeurs (CEA, AFP, hCG) peuvent être obtenus à l'état pur, d'où la possibilité d'immuniser les animaux avec ces substances plutôt qu'avec des extraits de tumeurs.

Les progrès du radiomarquage ont aussi permis des améliorations importantes. Le technétium 99m est l'isotope que l'on trouve le plus couramment dans les laboratoires de médecine nucléaire du monde entier. Compte tenu de sa courte période, il se prête parfaitement aux techniques de radio-immunoscintigraphie, car la localisation de l'anticorps sur la tumeur intervient essentiellement dans les premières 24 heures. Mais, lorsqu'il n'existe pas de méthodes satisfaisantes pour le marquage des anticorps au technétium 99m ou que la visualisation se fait après un délai plus long que prévu, d'autres isotopes comme l'iode 131 et l'indium 131 sont employés. Toutefois, on a récemment fait état de méthodes de marquage d'anticorps au technétium 99m qui sont commodes et susceptibles d'application dans les laboratoires de médecine nucléaire des hôpitaux. Ces méthodes sont douces et ne portent pas atteinte à l'immunoréactivité des anticorps.

En ce qui concerne l'instrumentation, il est indispensable d'avoir une caméra gamma à canaux parallèles couplée à un ordinateur. La tomodesitométrie à émission de photon unique a peut-être pour avantage d'améliorer la résolution, notamment si l'on se sert de caméras à double ou triple collimateur. Mais la question semble n'avoir toujours pas été tranchée et certains spécialistes se demandent si, en radio-immunoscintigraphie, la tomodesitométrie à émission de photon unique ne pose pas plus de problèmes qu'elle n'en résout.

Tout comme les techniques *in vitro*, la radio-immunoscintigraphie est plus utile pour la détection des cancers récurrents et pour le suivi post-thérapeutique que pour le dépistage. Elle est aussi généralement plus sensible que la tomodesitométrie. La détection par cette technique des cancers récurrents du tractus gastro-intestinal, de l'appareil uro-génital et du tractus génital de la femme a une sensibilité voisine de 100% et une spécificité de 80%. Ces pourcentages sont plus élevés que pour les techniques *in vitro*. (Pour un exemple typique de cancer récurrent du colon détecté par radio-immunoscintigraphie au moyen d'un anticorps monoclonal correspondant à l'antigène du CEA, voir la photo de couverture du présent numéro).

La technique la plus récente dans le domaine de l'utilisation des radionucléides pour la détection des lésions malignes est la tomographie à émission de positons. Cette méthode complexe fait appel à des radio-isotopes de courte période

comme le fluor 18, l'oxygène 15 et le carbone 11, produits dans un cyclotron. Elle permet non seulement de localiser la tumeur mais aussi de recueillir des informations sur son état fonctionnel et son métabolisme, renseignements qui peuvent être déterminants pour la caractérisation des affections malignes. La tomographie à émission de positons permet même, dans le cas des tumeurs du cerveau, de déterminer le degré de malignité ou le stade d'évolution de la tumeur, chose que ni la tomodesitométrie ni l'imagerie par résonance magnétique ne sont capables de faire avec précision. Il y a fort à parier que c'est la technique de l'avenir mais, pour qu'elle puisse se diffuser, il faudrait la rendre plus commode et moins coûteuse.

Centres d'intérêt et activités de l'AIEA

Pendant toutes ces années, l'AIEA a aidé à mettre sur pied un réseau de laboratoires de radio-immunodosage et de médecine nucléaire bien équipés et compétents dans les principaux hôpitaux, centres universitaires et autres établissements des pays en développement. Il n'est pas surprenant que les laboratoires de ces pays s'intéressent de plus en plus aux techniques de radio-immunodosage des indicateurs tumoraux et à la radio-immunoscintigraphie, car il leur est plus facile d'obtenir les réactifs (anticorps monoclonaux, technétium 99m, etc.) et instruments (matériel de radio-immunodosage et caméras gamma) nécessaires, et ils ont davantage de personnel qualifié.

Pour répondre à cet intérêt, la Section de médecine nucléaire de la Division des sciences biologiques de l'AIEA a intensifié ses travaux dans les domaines précités. En mai dernier s'est réuni un séminaire sur l'emploi des techniques nucléaires pour le diagnostic précoce du cancer dans les pays en développement. En 1991, les contrats de recherche individuels qui ont été passés au cours des dernières années viendront à point lors du lancement, au niveau mondial, de programmes de recherche coordonnée sur les dosages d'indicateurs tumoraux (selon le modèle de l'AFP pour le cancer du foie) et sur la radio-immunoscintigraphie (selon le modèle du CEA pour le cancer colo-rectal). Des réunions de consultants auxquelles ont participé des experts internationaux ont déjà eu lieu pour donner des conseils sur les aspects techniques et logistiques de la mise en œuvre de ces projets.

Pour les années à venir, on prévoit un programme de travail intensif (passation de contrats de recherche, signature d'accords de recherche, octroi de bourses de formation, organisation d'ateliers et de réunions de coordination de la recherche). Ces activités apporteront une contribution non négligeable à l'implantation des méthodes dont il est ici question dans les pays en développement et au renforcement du rôle des techniques nucléaires dans l'amélioration de la santé humaine.