



**HAL**  
open science

## **hPG80 et cancer : un nouveau biomarqueur sanguin en développement pour le suivi des patients**

Benoit You, Eric Assenat, Léa Payen, Thibault Mazard, Olivier Glehen, Sara Calattini, Laurent Villeneuve, Gaëlle Lescuyer, Bérengère Vire, Marc Ychou

### **► To cite this version:**

Benoit You, Eric Assenat, Léa Payen, Thibault Mazard, Olivier Glehen, et al.. hPG80 et cancer : un nouveau biomarqueur sanguin en développement pour le suivi des patients. Bulletin du Cancer, 2022, 109 (6), pp.707-713. 10.1016/j.bulcan.2022.03.009 . hal-04542655

**HAL Id: hal-04542655**

**<https://hal.science/hal-04542655v1>**

Submitted on 31 Jan 2025

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



# hPG<sub>80</sub> et cancer : un nouveau biomarqueur sanguin en développement pour le suivi des patients

Benoit You<sup>1</sup>, Eric Assenat<sup>2</sup>, Léa Payen<sup>1</sup>, Thibault Mazard<sup>3</sup>, Olivier Glehen<sup>1,4</sup>, Sara Calattini<sup>1</sup>, Laurent Villeneuve<sup>1,5</sup>, Gaëlle Lescuyer<sup>1</sup>, Bérengère Vire<sup>6</sup>, Marc Ychou<sup>3</sup>

Reçu le 16 novembre 2021  
Accepté le 10 mars 2022  
Disponible sur internet le :  
18 mai 2022

1. Université Claude-Bernard Lyon 1, Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon, HCL, CITOHL, UR 3738 CICY, Lyon, France
2. Hôpital Saint-Éloi, CNRS UMR 5535, Département d'Oncologie Médicale, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, France
3. Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM), Unité d'Oncologie Médicale, Val d'Aurelle, 208, avenue des Apothicaires, 34298 Montpellier cedex 5, France
4. Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, Service de Chirurgie Digestive et Oncologique, Lyon, France
5. Hospices Civils de Lyon, Service de Recherche et d'Epidémiologie Cliniques, Lyon, France
6. Biodena Care, 2040, avenue du Père-Soulas, 34090 Montpellier, France

## Correspondance :

Bérengère Vire, Biodena Care, 2040, avenue du Père-Soulas, 34090 Montpellier, France.  
[b.vire@biodena.care](mailto:b.vire@biodena.care)

## Mots clés

Biomarqueur sanguin  
Progastrine circulante  
hPG<sub>80</sub>  
Multi-cancer  
Test ELISA  
Carcinome  
hépatocellulaire (CHC)

## ■ Résumé

Les récentes avancées technologiques couplées à l'amélioration de notre compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires liés au développement des cancers ont permis une meilleure prise en charge globale des patients. Parmi les biomarqueurs nouvellement identifiés tels que l'ADN tumoral circulant ou les cellules tumorales circulantes, hPG<sub>80</sub> (la progastrine circulante), facile à détecter et à quantifier par un simple test ELISA, pourrait devenir un nouvel outil de routine clinique en oncologie, si les études prospectives en cours validaient son utilité. En effet, d'une part, la protéine hPG<sub>80</sub> a été retrouvée dans le sang de patients atteints de différentes tumeurs (cancer colorectal, du pancréas, du foie, du poumon, de l'estomac, du rein) à des concentrations significativement plus élevées que chez des donneurs sains, et d'autre part, des résultats suggèrent une potentielle association entre les variations longitudinales de son taux et l'efficacité des traitements anti-cancers dans des cancers digestifs et hépatocarcinomes. Par ailleurs, hPG<sub>80</sub> pourrait être un facteur pronostique de survie globale dans le cancer du rein métastatique (CRM) et dans le carcinome hépatocellulaire (CHC). Si ces hypothèses étaient validées, hPG<sub>80</sub> pourrait participer à mieux stratifier les patients selon le pronostic de la maladie, et également devenir un outil éventuel de suivi de la rechute et de la prédiction des réponses aux traitements. Des études prospectives de validation sont en cours.

## Keywords

Blood biomarker  
Circulating progastrin  
hPG<sub>80</sub>  
Multicancer  
ELISA assay  
Hepatocellular carcinoma  
(HCC)

## ■ Summary

### hPG<sub>80</sub> and cancer: A new blood biomarker in development for patient monitoring

*Recent technological advances coupled with our improved understanding of the molecular and cellular mechanisms associated with cancer development have enabled better overall patient care. Among the newly identified biomarkers such as circulating tumor DNA or circulating tumor cells, hPG<sub>80</sub> (circulating progastrin) that is easy to detect and quantify by a simple ELISA assay has the potential to become a new routine clinical tool in oncology if on-going studies validated its utility. Indeed, on the one hand, hPG<sub>80</sub> was found in the blood of patients with different tumors (colorectal, pancreatic, liver, lung, stomach, kidney cancers) at a significantly higher concentration than in healthy donors. Moreover, some studies suggested a potential association between hPG<sub>80</sub> concentration changes and anti-cancer treatment efficacy in patients with gastro-intestinal and hepatocellular carcinomas. Finally, hPG<sub>80</sub> might be a prognostic factor for overall survival in metastatic renal cell carcinoma cancer (mRCC) and in hepatocellular carcinoma (HCC). If these hypotheses were validated, hPG<sub>80</sub> might help better stratify patients according to their prognosis, and also become a tool to monitor relapse and predict treatment response. Prospective validation studies are on-going.*

## Abbreviations

AFP, Alpha-fœtoprotéine  
ASC, Aire sous la courbe  
CHC, Carcinome hépatocellulaire  
CRM, Cancer du rein métastatique  
CSC, Cellule souche cancéreuse  
IC, Intervalle de confiance  
IIQ, Intervalle interquartile  
HR, Hazard Ratio

## Introduction

Les vingt dernières années ont été marquées par l'émergence d'une série d'innovations biologiques ayant permis d'optimiser la prise en charge de plusieurs maladies cancéreuses. De l'expression d'un oncogène, avec des limites connues et évidentes, nous sommes passés à la caractérisation pronostique et prédictive des tumeurs grâce aux analyses transcriptomiques (ARN), au séquençage génomique (ADN), aux modifications épigénétiques et métabolomiques ainsi qu'à l'expression protéique [1]. L'oncologie a été pionnière dans le domaine et a pu intégrer, très tôt dans ses protocoles thérapeutiques, ces outils modernes d'évaluation de la maladie et d'optimisation des décisions thérapeutiques [2]. Pour les tumeurs solides, les marqueurs pronostiques restent majoritaires, et peu de biomarqueurs ont passé la barrière de « prédictivité » de la réponse ou non aux traitements, même innovants, tels que l'immunothérapie ou les nouvelles biothérapies [3]. À noter qu'un biomarqueur pronostique n'est pas forcément prédictif de la réponse au traitement. Nous connaissons de mieux en mieux la biologie des

cancers, et nous disposons de plus en plus d'armes thérapeutiques, mais nous continuons à observer des échappements et à rencontrer des situations d'impasse thérapeutique. Comme la pluridisciplinarité a permis d'améliorer la prise en charge des patients, la combinaison raisonnable de ces différents outils biologiques et l'intégration de l'intelligence artificielle devraient permettre au clinicien, dans un futur plus ou moins proche, de mieux évaluer et appréhender la maladie. En effet, le développement de l'intelligence artificielle est appelé à améliorer le diagnostic de certains cancers et à optimiser la prise en compte des facteurs de risque associés dans le but de proposer des traitements plus personnalisés.

Le développement de nouveaux biomarqueurs en cancérologie peut avoir trois objectifs :

- permettre un diagnostic précoce d'une maladie cancéreuse et de sa localisation tumorale ;
- mieux définir le pronostic de chaque maladie pour guider la décision thérapeutique vers une approche de médecine personnalisée en identifiant notamment, les patients devant relever d'une stratégie thérapeutique allégée ou au contraire plus intensifiée ;
- développer des outils prédictifs capables d'optimiser l'efficacité thérapeutique et limiter le coût et la toxicité de traitements qui seront clairement inutiles.

Ces outils devraient idéalement être simples, peu invasifs, performants, peu onéreux et facilement accessibles. Dans ce contexte, nous présentons hPG<sub>80</sub>, une protéine circulante qui pourrait remplir un bon nombre de ces critères, et le développement actuel d'un nouvel outil capable de la détecter.

## hPG<sub>80</sub> (progastrine circulante)

En situation physiologique, la progastrine est une pro-hormone de 80 acides aminés qui est maturée en gastrine dans les cellules G de l'antré de l'estomac au cours de la digestion [4]. Dans ces conditions, seule la gastrine est sécrétée. La *figure 1* représente les différentes étapes de maturation de la progastrine en gastrine. Chez l'humain, le gène *GAST* code pour un peptide précurseur de 101 acides aminés, la pré-progastrine. Celle-ci va subir plusieurs modifications post-traductionnelles pour générer la progastrine. La progastrine est ensuite clivée par des prohormones convertases et des carboxypeptidases pour former des gastrines à extension glycine (G34-Gly et G17-Gly). Ces extrémités glycines servent alors de substrats à des peptidyl- $\alpha$ -amidating monoxygénases pour aboutir à la formation des deux formes majoritaires biologiquement actives de la gastrine : G34-NH<sub>2</sub> pour la gastrine de 34 acides aminés et G17-NH<sub>2</sub> pour la gastrine de dix-sept acides aminés.

En situation pathologique, il a été démontré que le gène *GAST*, qui code pour la progastrine, est surexprimé dans les cellules tumorales humaines de différentes origines, conduisant à l'accumulation de progastrine en leur sein [5-8]. Les cellules tumorales ne pouvant maturer la progastrine en gastrine soit par non-expression des enzymes de maturation, soit par leur inhibition [9,10], vont la sécréter (*figure 2*). Cette progastrine circulante est alors appelée hPG<sub>80</sub> (pour la différencier de la progastrine intracellulaire) et elle est détectable dans le sang des patients [11-13]. Initialement, la progastrine était considérée comme biologiquement inactive ; aujourd'hui, il est démontré que sa forme circulante (hPG<sub>80</sub>) est active et qu'elle favorise un certain nombre de processus utiles à la survie de la tumeur, tels que la perturbation des jonctions cellulaires [14], la prolifération [15,16], l'inhibition de l'apoptose [17,18], la régulation des

cellules souches cancéreuses (CSCs) [12,19] et la néo-angiogenèse [20]. De plus, son ciblage par un anticorps spécifique favorise l'apoptose, diminue la prolifération, la migration/invasion des cellules cancéreuses, et inhibe l'auto-renouvellement des CSCs, ainsi que l'activation de la voie Wnt, une voie de signalisation essentielle à la tumorigenèse [12]. Fait intéressant, le gène *GAST* est une cible directe de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine/Tcf4 [6] qui est activée dans de nombreux cancers, et joue un rôle majeur dans la survie des CSCs [21]. Toutes ces caractéristiques ont amené plusieurs équipes à investiguer la valeur potentielle de hPG<sub>80</sub> dans le diagnostic, l'évaluation du pronostic et le suivi thérapeutique des patients atteints de cancer.

## hPG<sub>80</sub>, un biomarqueur sanguin : les données cliniques

En 2020, You *et al.* ont publié pour la première fois la présence de hPG<sub>80</sub> dans le sang de patients atteints de 11 types de cancers différents avec une concentration significativement plus élevée que celle retrouvée chez des donneurs de sang considérés comme sains (médiane hPG<sub>80</sub> : 4,88 pM [intervalle interquartile (IIQ) : 2,02-11,73,  $n = 1546$ ] vs 1,05 pM [IIQ : 0,00-2,92,  $n = 557$ ] ;  $p < 0,0001$ ), et ce dès les stades précoces de la maladie [13]. Ces onze types de cancers incluaient des cancers gastro-intestinaux (colorectal, pancréas, œsophage/estomac, foie), des cancers gynécologiques (sein, utérus, ovaires), des cancers génito-urinaires (prostate, reins), et d'autres cancers fréquents tels que le cancer bronchique ou le mélanome. Les concentrations médianes de hPG<sub>80</sub> étaient extrêmement variables selon les tumeurs avec des extrêmes allant de 2,5 pM (IIQ : 0,60-6,60) pour le cancer du sein ( $n = 62$ ) à 11,65 pM (IIQ : 3,25-28,24) pour le cancer du foie ( $n = 110$ ). Globalement, les cancers gynécologiques avaient de faibles taux de hPG<sub>80</sub> (médiane

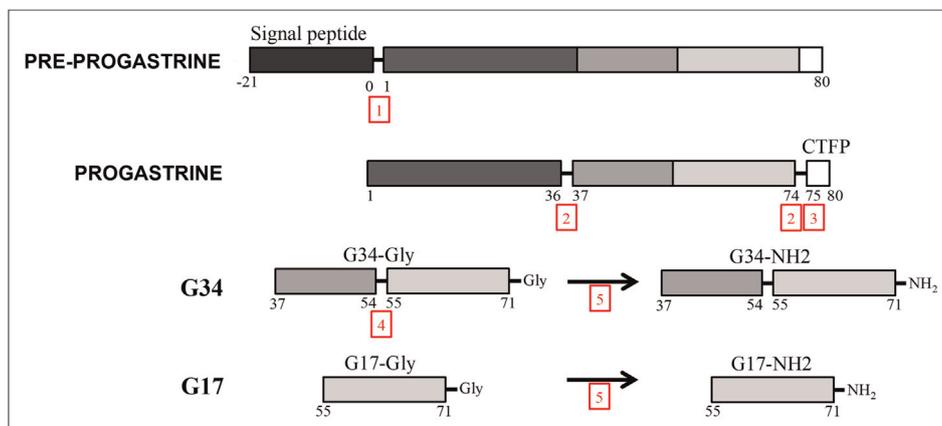


FIGURE 1

**Maturation de la pré-progastrine en gastrine. Les chiffres en rouge indiquent les enzymes de maturation : 1 = signal peptidase, 2 = prohormone convertase 1/3, 3 = carboxypeptidase E, 4 = prohormone convertase 2, et 5 = peptidyl- $\alpha$ -amidating monoxygénase. G34 pour gastrine-34 et G17 pour gastrine-17.**

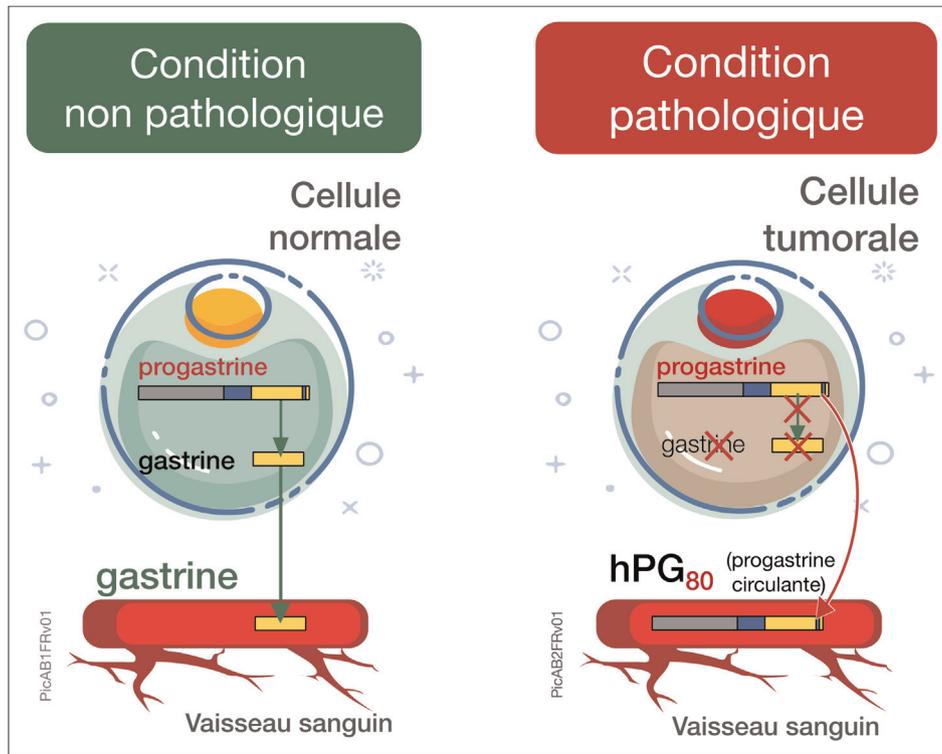


FIGURE 2

**Maturation de la progastrine dans les cellules normales et tumorales. En situation physiologique, la progastrine est maturée en gastrine dans les cellules G de l'antré de l'estomac au cours de la digestion. Dans ces conditions, c'est la gastrine qui va être libérée dans la circulation sanguine. En situation pathologique, la progastrine n'est pas maturée en gastrine. Celle-ci est libérée par les cellules tumorales dans la circulation sanguine et elle est alors appelée hPG80 pour progastrine circulante.**

hPG<sub>80</sub> : 2,5 à 3,18 pM) alors que des taux élevés sont retrouvés dans tous les cancers gastro-intestinaux testés (médiane hPG<sub>80</sub> : 4,36 à 11,65 pM). La performance diagnostique de hPG<sub>80</sub> permettant de discriminer des patients atteints de cancer et des individus sains a été évaluée par la mesure de l'aire sous la courbe ROC (ASC ROC). Celle-ci est estimée à 0,75 et 0,88 en comparaison avec une cohorte de sujets sains âgés de 50 à 80 ans ( $n = 252$ ) ou de 18 à 25 ans ( $n = 137$ ), respectivement (figure 3, données non publiées). Par ailleurs, les travaux récents de Chauhan *et al.* ont examiné le potentiel diagnostique de hPG<sub>80</sub> chez des patients atteints de néoplasies neuroendocrines [22]. En définissant un seuil de spécificité à 90 % (intervalle de confiance [IC] : 89,8 %–93,4 % avec la cohorte de témoins sains âgés de 18 à 25 ans), cette étude a rapporté des valeurs de sensibilité comprises entre 58,7 % (IC : 40,7–74,5 %) pour les tumeurs neuroendocrines pulmonaires et 69,2 % (IC : 42,4–87,3%) pour les carcinomes neuroendocriniens du poumon à petites cellules. De façon intéressante, et pour la plupart des cancers, aucun marqueur sérique utilisable en routine clinique pour l'ajustement des traitements n'a pu être identifié (c.-à-d. reins, œsophage/estomac, poumon) ou aucun

marqueur sanguin permettant de détecter la maladie dès les stades précoces avec une bonne sensibilité et spécificité n'a été décrit (c.-à-d. ovaire, pancréas, foie). De plus, You *et al.* ont également mis en évidence une potentielle association entre les variations longitudinales des taux sanguins de hPG<sub>80</sub> et l'efficacité des traitements anti-cancers dans deux études prospectives indépendantes analysées rétrospectivement. Dans une cohorte de patients atteints de cancers digestifs avec métastases péritonéales (projet BIG-RENAPE), la médiane des taux de hPG<sub>80</sub> avait diminué de façon significative de 5,36 à 3 pM entre l'inclusion et la période postopératoire ( $p < 0,0001$ ) suggérant que la concentration plasmatique de hPG<sub>80</sub> pourrait potentiellement être un marqueur de l'efficacité de la résection chirurgicale. Dans une cohorte de patients atteints de carcinomes hépatocellulaires traités avec des traitements systémiques ou locaux (CHC, projet LIVERPOOL), les taux médians de hPG<sub>80</sub> avaient également baissé de façon significative au moment de la rémission (11,54 pM au début du suivi vs 1,99 pM,  $p < 0,0001$ ), puis augmenté en cas de rechute (15,71 pM), suggérant la possibilité d'un monitoring des rechutes [13].

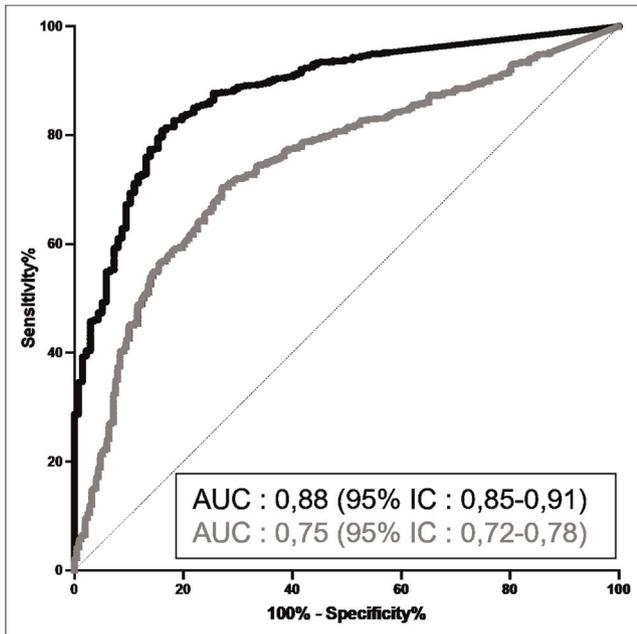


FIGURE 3

**Performances diagnostiques de hPG80 dans le diagnostic de multiples cancers déterminées à l'aide de courbes ROC. L'aire sous la courbe (ASC) a une valeur de 0,88 et 0,75 en comparaison avec une cohorte de volontaires sains âgés de 18 à 25 ans (courbe noire) ou de 50 à 80 ans (courbe grise), respectivement.**

Plus récemment, Kohli *et al.* ont montré que hPG<sub>80</sub> était détectée chez 94 % des patients atteints d'un cancer du rein métastatique (CRM) [23]. Chez les patients ayant des taux élevés de hPG<sub>80</sub> (> 4,5 pM,  $n = 63$ ), la survie globale était significativement plus courte que chez les patients ayant des taux plus faibles ( $n = 33$ ; médiane de survie globale : 12 vs 31,2 mois;  $p = 0,0031$ ). L'ajout du taux de hPG<sub>80</sub> aux six variables du modèle de risque IMDC (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) pourrait contribuer à une meilleure stratification des patients pour le pronostic de survie globale. Outre le mRCC, il a également été montré que hPG<sub>80</sub> pourrait servir de nouveau biomarqueur à visée pronostique dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) [24]. Les patients atteints de CHC avec des taux élevés de hPG<sub>80</sub> (hPG<sub>80+</sub> : > 4,5 pM au moment du début de suivi,  $n = 105$ ) présentaient une survie globale significativement plus courte que les patients ayant un taux plus faible du biomarqueur (hPG<sub>80-</sub> : < 4,5 pM,  $n = 63$ ; médiane de survie globale : 12,4 mois vs non atteinte; Hazard Ratio (HR) = 2,45;  $p < 0,0001$ ). Indépendamment du taux d'alpha-fœtoprotéine (AFP, *cut-off* = 100 ng/mL), les patients hPG<sub>80+</sub> semblaient avoir un pronostic plus mauvais que les patients hPG<sub>80-</sub> (médiane de survie globale pour les patients hPG<sub>80-</sub>/AFP+ et hPG<sub>80-</sub>/AFP- : 13,4 mois vs non atteinte;  $p < 0,0001$  et médiane de survie globale pour les patients

hPG<sub>80+</sub>/AFP+ et hPG<sub>80+</sub>/AFP- : 5,7 vs 26 mois;  $p < 0,0001$ ). Enfin, chez les patients ayant un CHC diagnostiqué à des stades précoces, les patients hPG<sub>80+</sub> ( $n = 46$ ) présentaient une survie globale significativement plus faible que les patients hPG<sub>80-</sub> ( $n = 33$ ; médiane de survie globale : 25 mois vs. non atteinte; HR = 3,07;  $p = 0,0064$ ).

L'ensemble de ces données suggèrent que hPG<sub>80</sub> pourrait être un nouveau facteur pronostique, permettant une stratification des patients selon le risque de progression, et contribuer à l'amélioration de leur prise en charge. La valeur prédictive de hPG<sub>80</sub> dans la réponse au traitement est en cours d'évaluation.

## Conclusion

hPG<sub>80</sub> est un nouveau biomarqueur sanguin en développement, qui pourrait devenir utile au diagnostic précoce et au suivi de patients atteints de cancer. Sa détection/dosage est possible en utilisant le test diagnostique *in vitro* marqué CE (DxPG80.Lab), accessible dans plusieurs pays du monde, et dont les caractéristiques analytiques ont récemment été publiées dans *Analytical Methods* [25]. Comparé aux produits actuellement en développement dans le domaine de la biopsie liquide comme l'analyse des cellules tumorales, de l'ARN et de l'ADN tumoral circulant, il présente plusieurs avantages à même de faciliter son utilisation potentielle en routine car basé sur un simple test ELISA, rapide, peu coûteux et utilisable dans tous les laboratoires d'analyse. Par ailleurs, de nombreux autres tests visant à détecter la présence de maladie résiduelle et/ou la rechute après traitement sont en développement. Ils sont essentiellement axés sur la détection d'ADN tumoral circulant en post-chirurgie [26]. Certains tests intègrent à la fois des signatures épigénomiques spécifiques au cancer et ses altérations génomiques [26]. D'autres proposent un séquençage complet de l'exome afin de créer une signature tumorale spécifique dans le but de détecter l'ADN tumoral circulant avant que le cancer ne soit détectable par imagerie ou d'autres méthodes conventionnelles. Bien que prometteurs, les résultats concernent essentiellement, à ce jour, le cancer colorectal [27] et le cancer bronchique non à petite cellule [28]. Ces tests nécessitent encore des validations cliniques à plus large échelle avant une utilisation en routine.

Concernant le dépistage, le test Galleri développé par la société Grail est désormais disponible aux États-Unis pour un dépistage de masse utilisant une technologie basée sur la recherche de méthylation ciblée de l'ADN tumoral circulant couplée à du « *machine learning* ». Toutefois, son efficacité aux stades précoces apparaît faible comparativement aux stades avancés [29]. Autre exemple, la faisabilité d'une analyse sanguine ciblant un ensemble de protéines (CA125, CA19-9...) et gènes (61 amplicons présents dans de l'ADN plasmatique) impliqués dans le cancer, combinée à la TEP-TDM (Tomographie par Emission de

Positons- Tomodensitométrie) pour dépister le cancer et guider l'intervention a été évaluée par l'équipe de Papadopoulos de l'hôpital John Hopkins aux États-Unis [30]. Les résultats de ces travaux apparaissent prometteurs, bien que beaucoup de progrès restent à faire avant l'utilisation de cette approche en routine.

Les résultats obtenus au cours de ces dernières années ouvrent la possibilité d'utiliser hPG<sub>80</sub> comme un complément potentiel des marqueurs utilisés en routine pour certaines indications comme le monitoring des rechutes, la stratification pronostique des patients et le suivi des traitements. Des études cliniques prospectives sont en cours pour confirmer l'utilité clinique potentielle de hPG<sub>80</sub> dans divers types de cancers traités par stratégies thérapeutiques à intention curative ou non, ainsi que

chez des populations à risque augmenté de développer une maladie cancéreuse. Si les résultats se révélaient positifs, ce biomarqueur sanguin pourrait devenir un nouvel outil utilisable en routine clinique en oncologie.

**Déclaration de liens d'intérêts :** Benoit You : *consulting for MSD, AstraZeneca, GSK-TESSARO, BAYER, Roche-Genentech, ECS Progastrin, Novartis, LEK, Amgen, Clovis Oncology, Merck Serono, BMS, SEAGEN, Myriad.*

Eric Assenat : *advisory boards of ROCHE, BMS, AstraZeneca, IPSEN, AAA, BAYER, SERVIER, BOSTON, SANOFI, AMGEN.*

Léa Payen, Sara Calattini, Laurent Villeneuve, Gaëlle Lescuyer, Bérengère Vire, Marc Ychou déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Thibault Mazard : *disclosed research funding from ROCHE and AMGEN ; honoraria from AMGEN, SANOFI, BMS, SANDOZ, AAA, Pierre FABRE ; travel, accommodations, expenses paid by AMGEN, SERVIER, Pierre FABRE.*

Olivier Glehen : *consulting for GAMIDA.*

## Références

- [1] Ignatiadis M, Sledge GW, Jeffrey SS. Liquid biopsy enters the clinic – implementation issues and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:297-312. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-00457-x>.
- [2] Hocking J, Mithraprabhu S, Kalf A, Spencer A. Liquid biopsies for liquid tumors: emerging potential of circulating free nucleic acid evaluation for the management of hematologic malignancies. *Cancer Biol Med* 2016;13:215-25. <http://dx.doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0025>.
- [3] Han S, Shuen WH, Wang WW, Nazim E, Toh HC. Tailoring precision immunotherapy: coming to a clinic soon? *ESMO Open* 2020;5 Suppl. 1:e000631. <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000631>.
- [4] Rehfeld JF, Zh X, Norrbom C, Bundgaard JR, Johnsen AH, Nielsen JE, et al. Prohormone convertases 1/3 and 2 together orchestrate the site-specific cleavages of progastrin to release gastrin-34 and gastrin-17. *Biochem J* 2008;415:35-43. <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20080881>.
- [5] Caplin M, Khan K, Savage K, Rode J, Varro A, Michaeli D, et al. Expression and processing of gastrin in hepatocellular carcinoma, fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 1999;30:519-26. [http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80114-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80114-7).
- [6] Koh TJ, Bulitta CJ, Fleming JV, Dockray GJ, Varro A, Wang TC. Gastrin is a target of the beta-catenin/TCF-4 growth-signaling pathway in a model of intestinal polyposis. *J Clin Invest* 2000;106:533-9. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI9476>.
- [7] van Solinge WW, Odum L, Rehfeld JF. Ovarian cancers express and process progastrin. *Cancer Res* 1993;53:1823-8.
- [8] Van Solinge WW, Nielsen FC, Friis-Hansen L, Falkmer UG, Rehfeld JF. Expression but incomplete maturation of progastrin in colorectal carcinomas. *Gastroenterology* 1993;104:1099-107.
- [9] Nemeth J, Taylor B, Pauwels S, Varro A, Dockray GJ. Identification of progastrin derived peptides in colorectal carcinoma extracts. *Gut* 1993;34:90-5. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.34.1.90>.
- [10] Ciccotosto GD, McLeish A, Hardy KJ, Shulkes A. Expression, processing, and secretion of gastrin in patients with colorectal carcinoma. *Gastroenterology* 1995;109:1142-53. [http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90572-3](http://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(95)90572-3).
- [11] Siddheshwar RK, Gray JC, Kelly SB. Plasma levels of progastrin but not amidated gastrin or glycine extended gastrin are elevated in patients with colorectal carcinoma. *Gut* 2001;48:47-52. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.48.1.47>.
- [12] Prieur A, Cappellini M, Habib G, Lefranc MP, Mazard T, Morency E, et al. Targeting the Wnt pathway and cancer stem cells with anti-progastrin humanized antibodies as a potential treatment for K-RAS-mutated colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23:5267-80. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0533>.
- [13] You B, Mercier F, Assenat E, Langlois-Jacques C, Glehen O, Soule J, et al. The oncogenic and druggable hPG80 (Progastrin) is overexpressed in multiple cancers and detected in the blood of patients. *EBioMedicine* 2020;51:102574. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.035>.
- [14] Hollande F, Lee DJ, Choquet A, Roche S, Baldwin GS. Adherens junctions and tight junctions are regulated via different pathways by progastrin in epithelial cells. *J Cell Sci* 2003;116:1187-97. <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.00321>.
- [15] Seva C, Dickinson CJ, Yamada T. Growth-promoting effects of glycine-extended progastrin. *Science* 1994;265:410-2. <http://dx.doi.org/10.1126/science.8023165>.
- [16] Singh P, Owlia A, Varro A, Dai B, Rajaraman S, Wood T. Gastrin gene expression is required for the proliferation and tumorigenicity of human colon cancer cells. *Cancer Res* 1996;56:4111-5.
- [17] Wu H, Owlia A, Singh P. Precursor peptide progastrin(1-80) reduces apoptosis of intestinal epithelial cells and upregulates cytochrome c oxidase Vb levels and synthesis of ATP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003;285:G1097-110. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00216.2003>.
- [18] Pannequin J, Delaunay N, Buchert M, Surrel F, Bourgaux JF, Ryan J, et al. Beta-catenin/Tcf-4 inhibition after progastrin targeting reduces growth and drives differentiation of intestinal tumors. *Gastroenterology* 2007;133:1554-68. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.08.023>.
- [19] Giraud J, Failla LM, Pascucci JM, Lagerqvist EL, Ollier J, Finetti P, et al. Autocrine secretion of progastrin promotes the survival and self-renewal of colon cancer stem-like cells. *Cancer Res* 2016;76:3618-28. <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1497>.
- [20] Najib S, Kowalski-Chauvel A, Do C, Roche S, Cohen-Jonathan-Moyal E, Seva C. Progastrin a new pro-angiogenic factor in colorectal cancer. *Oncogene* 2015;34:3120-30. <http://dx.doi.org/10.1038/onc.2014.255>.
- [21] Katoh M, Katoh M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases (review). *Int J Mol Med* 2017;40:587-606. <http://dx.doi.org/10.3892/ijmm.2017.3071>.

- [22] Chauhan A, Kolesar J, Arnold S, Payen L, Mahi Y, Vire B, et al. hPG80 (circulating progastrin), a novel blood-based biomarker for detection of poorly differentiated neuroendocrine carcinoma and well differentiated neuroendocrine tumors. *Cancers (Basel)* 2022;14:863.
- [23] Kohli M, Tan W, Vire B, Liaud P, Blairvacq M, Berthier F, et al. Prognostic value of plasma hPG80 (circulating progastrin) in metastatic renal cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021;13(3):375. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13030375>.
- [24] Dupuy M, Iltache S, Riviere B, Prieur A, Pageaux GP, Bedoya JU, et al. Plasma hPG80 (circulating progastrin) as a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2022;14(2):402. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14020402>.
- [25] Cappellini M, Flaceliere M, Saywell V, Soule J, Blanc E, Belouin F, et al. A novel method to detect hPG80 (human circulating progastrin) in the blood. *Anal Methods* 2021;13(38):4468-77. <http://dx.doi.org/10.1039/d1ay00986a>.
- [26] Parikh AR, Van Seventer E, Siravegna G, Hartwig AV, Jaimovich A, He Y, et al. Minimal residual disease detection using a plasma-only circulating tumor DNA assay in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(20):5586-94. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0410>.
- [27] Masfarre L, Vidal J, Fernandez-Rodriguez C, Montagut C. ctDNA to guide adjuvant therapy in localized colorectal cancer (CRC). *Cancers (Basel)* 2021;13(12):2869. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13122869>.
- [28] Ulrich B, Pradines A, Mazieres J, Guibert N. Detection of tumor recurrence via circulating tumor DNA profiling in patients with localized lung cancer: clinical considerations and challenges. *Cancers (Basel)* 2021;13(15):3759. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13153759>.
- [29] Klein EA, Richards D, Cohn A, Tummala M, Lapham R, Cosgrove D, et al. Clinical validation of a targeted methylation-based multi-cancer early detection test using an independent validation set. *Ann Oncol* 2021;32(9):1167-77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.806>.
- [30] Lennon AM, Buchanan AH, Kinde I, Warren A, Honushesky A, Cohain AT, et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science* 2020;369(6499):eabb9601. <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb9601>.