

## Research

### **La relation entre la récurrence de la tumeur et les polymorphismes génétiques de hGPX1 et NRAMP1 chez les patients atteints du cancer superficiel de la vessie: une méta-analyse**



*The relationship between tumor recurrence and polymorphisms of hGPX1 and NRAMP1 in superficial bladder cancer patients: a meta-analysis*

**Tapara Dramani Maman Souraka<sup>1</sup>, Ming-Jun Shi<sup>2,3</sup>, Xiang-Yu Meng<sup>4,5,&</sup>**

<sup>1</sup>Département de Diagnostic Génétique, Hôpital Zhongnan de l'Université de Wuhan, 169 Rue Donghu, Wuchang, Wuhan 430071, Chine, <sup>2</sup>Institut Curie, PSL Research University, CNRS, UMR 144, F-75005, Paris, France, <sup>3</sup>Université Paris Sud, Université Paris-Saclay, CNRS, UMR 144, F-91405 Orsay, France, <sup>4</sup>Centre de Médecine Fondée sur les Preuves et de Médecine Translationnelle, Hôpital Zhongnan de l'Université de Wuhan, 169 Rue Donghu, Wuchang, Wuhan 430071, Chine, <sup>5</sup>Département de Médecine Fondée sur les Preuves et d'Epidémiologie Clinique, Deuxième École de Médecine Clinique de l'Université de Wuhan, 169 Rue Donghu, Wuchang, Wuhan 430071, Chine

<sup>&</sup>Corresponding author: Xiang-Yu Meng, Centre de Médecine Fondée sur les Preuves et de Médecine Translationnelle, Hôpital Zhongnan de l'Université de Wuhan, 169 Rue Donghu, Wuchang, Wuhan 430071, Chine

Mots clés: NRAMP1 D534N, hGPX1 Pro168Leu, NMIBC, récurrence, méta-analyse

Received: 17/03/2017 - Accepted: 27/07/2017 - Published: 10/08/2017

#### Résumé

**Introduction:** Des études antérieures ont fait preuves de résultats incohérents concernant la relation entre la récurrence et les polymorphismes génétiques de hGPX1 et NRAMP1 chez les patients NMBIC. **Méthodes:** On a effectuée une recherche bibliographique systématique sur la base de données de PubMed et de China National Knowledge Infrastructure. Selon des critères de sélection prédéfinis, l'éligibilité des études retrouvés a été évaluée par deux auteurs indépendants. Les caractéristiques basiques des études incluses et données pertinentes pour la méta-analyse sont extraites. La survie sans récurrence est choisie comme la mesure d'effet de méta-analyse. **Résultats:** Quatre publications sont retenues. Trois études ont évalué le NRAMP1 D534N, et trois le hGPX1 Pro168Leu. En fonction de l'association entre le NRAMP1 D534N et la récurrence tumorale, la méta-analyse n'a révélé aucune hétérogénéité significative, et l'effet combiné est 3,28 (1,77- 6,11). En fonction de l'association entre le hGPX1 Pro168Leu et la récurrence tumorale, la méta-analyse a révélé une hétérogénéité significative, et l'effet combiné est 1,12 (0,45- 2,77). Le biais de publication est incertaine en raison du nombre limité d'études incluses. L'instabilité des effets combiné est notée. **Conclusion:** Très peu de données sont disponibles concernant l'association entre la récurrence tumorale et les polymorphismes de NRAMP1 D534N et hGPX1 Pro168Leu chez les patients NMIBC. Le NRAMP1 D534N pourrait augmenter le risque de récurrence, mais l'effet du hGPX1 Pro168Leu n'est pas clair. Il serait souhaitable qu'une enquête plus approfondie soit faite sur une taille d'échantillon plus élevée afin de mieux expliquer ce phénomène.

**Pan African Medical Journal. 2017; 27:270 doi:10.11604/pamj.2017.27.270.12282**

This article is available online at: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/270/full/>

© Tapara Dramani Maman Souraka et al. The Pan African Medical Journal - ISSN 1937-8688. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Abstract

**Introduction:** Previous studies about the relationship between tumor recurrence and NRAMP1 and hGPX1 gene polymorphism in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) showed inconsistent results. **Methods:** We conducted a systematic review of the literature on the basis of data from PubMed and China National Knowledge Infrastructure. According to the predefined selection criteria, the eligibility criteria for the studies found in the literature were assessed by two independent authors. The basic characteristics of the included studies and of data relevant to the meta-analysis were extracted. Patients' survival without recurrence was selected as the measure of effect of meta-analysis. **Results:** Four publications were retained. Three studies evaluated the NRAMP1 D534N and three the hGPX1 Pro168Leu. Depending on the association between NRAMP1 D534N and tumor recurrence, the meta-analysis revealed no significant heterogeneity and the combined effect was 3.28 [1.77, 6.11]. Depending on the association between hGPX1 Pro198Leu and tumor recurrence, the meta-analysis showed significant heterogeneity and the combined effect was 1.12 [0.45, 2.77]. Publication bias was uncertain, due to the limited number of included studies. The instability of the combined effects was reported. **Conclusion:** Very little data are available on the association between tumor recurrence and NRAMP1 D534N and hGPX1 Pro168Leu polymorphisms in patients with NMIBC. The NRAMP1 D534N could increase the risk of recurrence, but hGPX1 Pro168Leu effect is not clear. A more thorough investigation should be conducted on a larger sample size in order to better explain this phenomenon.

**Key words:** NRAMP1 D534N, hGPX1 Pro168Leu, NMIBC recurrence, meta-analysis

## Introduction

La récurrence tumorale est fréquemment observée chez des patients atteints de cancer de la vessie non invasifs (NMIBC) [1]. En plus de certaines variables cliniques et pathologiques, la valeur prédictive de plusieurs biomarqueurs a été étudiée dans des études antérieures, y compris des facteurs de susceptibilité génétique [2,3]. Par exemple, concernant cette question, les polymorphismes des gènes impliqués dans la désintoxication métabolique et la susceptibilité à la tuberculose ont été examinés [4, 5]. Le human glutathione peroxidase 1 (hGPX1), une enzyme dépendante du sélénium, est reconnue associée à la désintoxication du peroxyde d'hydrogène, des peroxydes organiques et des radicaux oxydants liés au tabagisme [6-8]. Selon Zhao et al., une substitution nucléotidique au codon 198 (C > T) qui entraîne la proline remplacée par la leucine (Pro198Leu), est protectrice en cas de récurrence [4]. Cependant, Chiong et al. a soutenu que cette mutation est un indicateur négatif de survie sans récurrence (SSR) chez les patients traités par le bacillus Calmette-Guérin (BCG) [9]. Des résultats incohérents sont aussi rapportés dans les études portant sur le D543N (G > A) polymorphisme de natural resistance-associated macrophage protein 1 (NRAMP1) [5, 9, 10]. Pour cette raison, on a effectué cette synthèse méthodique, pour résumer les données disponibles et obtenir une conclusion globale plus précise.

## Méthodes

**Recherche bibliographique et sélection d'études:** On a effectué une recherche bibliographique systématique sur la base de données de PubMed et China National Knowledge Infrastructure (CNKI). La dernière recherche a été effectuée le 15 janvier 2017. Les termes de recherche suivants et les termes chinois correspondants ont été utilisés : "natural resistance-associated macrophage protein 1 or NRAMP1", "human glutathione peroxidase 1 or hGPX1", "polymorphism or variant or mutant", et "bladder cancer". Les études répondant aux critères suivants ont été incluses : étude d'essai clinique ou cohorte ; la relation du NRAMP1 D534N et/ou hGPX1 Pro168Leu avec la récurrence de NMIBC a été évalué ; hazard ratio (HR) et intervalle de confiance à 95 pour cent (IC à 95%) ont été calculés pour la SSR.

**Extraction de données:** Les données des études éligibles ont été recueillies de manière indépendante par deux auteurs (MXY et SMJ). Tout désaccord fut par la suite résolu par la discussion avec un

troisième auteur (TDMS) jusqu'à ce que le consensus soit obtenu. Les informations suivantes ont été extraites de chaque article: le premier auteur, nombre total de patients, origine ethnique, traitement, méthode de génotypage, distribution du génotype pour chaque polymorphisme, et données pour la méta-analyse (HR et IC à 95%).

**Méta-analyse:** La méthode statistique de l'I-carré et le Q test ont été utilisés pour évaluer l'hétérogénéité des études incluses. Si l'I-carré était moins de 50% et P du Q test pas moins de 0,1, le modèle à effets fixes serait utilisé car aucune hétérogénéité significative était détectée; dans d'autres cas où une hétérogénéité significative était notée, le modèle à effets aléatoires serait utilisé [11]. L'IC à 95% des effets combinés ne traversant pas 1 signifie une association significative. De plus, on a effectué une analyse de sensibilité pour tester la stabilité des effets combinés, et chaque fois on a exclu une seule étude. Les graphiques en forêt ont été générés et les graphiques en entonnoir ont été utilisés pour examiner le biais de publication [12]. Des analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel Review Manager 5.3 (Oxford, Angleterre, Royaume-Uni).

## Résultats

**Recherche bibliographique et inclusion d'études:** La recherche initiale a identifié quarante-neuf références, dont quarante-cinq ont été exclues après l'examen du titre et résumé [4, 5, 9, 10]. Après la vérification du texte complet, quatre études ont été finalement retenues. Trois études ont examiné les polymorphismes de NRAMP1 [5, 9, 10], et trois études ont examiné ceux de hGPX1 [4, 9, 10]. L'organigramme de la recherche bibliographique et de la sélection d'études est montré sur la Figure 1. Les caractéristiques basiques des études incluses sont présentées dans le Tableau 1L

**Méta-analyse:** En fonction de l'association entre le NRAMP1 D534N et la récurrence tumorale, la méta-analyse n'a révélé aucune hétérogénéité significative (I-carré = 44%, P = 0.17) et le modèle à effets fixes a été utilisé. L'HR et IC à 95% (GA vs. GG) combiné est 3.28 ((1.77, 6.11)(P = 0.0002)). Cela signifie qu'il y a un effet global statistiquement significatif; en d'autres termes, l'allèle muté augmente le risque de récurrence. Le graphique en forêt est présenté sur la Figure 2. En raison du nombre limité d'études incluses, il est difficile de déterminer la symétrie du graphique en entonnoir (pas montré), donc l'existence d'un biais de publication est

incertaine. En fonction de l'association entre le hGPX1 Pro198Leu et la récurrence tumorale, la méta-analyse a révélé une hétérogénéité significative (I-carré = 68%, P = 0.04) et le modèle à effets aléatoires a été utilisé. L'HR et IC à 95% (CT vs. CC) combiné est 1.12 ((0.45, 2.77) (P = 0.81)). Cela signifie qu'il y a un effet global statistiquement non significatif. L'incertitude concernant la relation entre ce polymorphisme et le risque de récurrence demeure. Le graphique en forêt est présenté sur la Figure 3. En raison du nombre limité d'études incluses, il est difficile de déterminer la symétrie du graphique en entonnoir (pas montré), donc l'existence d'un biais de publication est incertaine.

**Analyse de sensibilité:** Une grande variation a été observée dans l'analyse de sensibilité, qui signifie l'instabilité des effets combinés. Les résultats sont présentés dans le Tableau 2.

## Discussion

La tumeur papillaire superficielle est la forme la plus courante du cancer de la vessie, et son traitement primaire est la résection transurétrale [13, 14]. La récurrence est fréquente et l'instillation intravésicale de BCG et/ou d'agents de chimiothérapie est la norme actuelle pour prévenir la récurrence [15]. Sur ce sujet, des études antérieures ont étudié le rôle de plusieurs polymorphismes génétiques, parmi lesquels le NRAMP1 D534N et le hGPX1 Pro168Leu ont reçu une attention [4, 5, 9, 10]. La première littérature pertinente a été publiée en 2005, dans laquelle Zhao et al. ont affirmé que la variante T au codon 198 de hGPX1 protège contre la récurrence [4]. L'année suivante, Decobert et al. ont mesuré la relation entre NRAMP1 D543N et la récurrence dans une série de 67 patients NMIBC, et l'allèle A était considéré comme nuisible en ce qui concerne la récurrence [5]. En 2011, Chiong et al. ont publié une étude approfondie et différents résultats ont été rapportés. Selon leurs résultats, le hGPX1 Pro168Leu était significativement et négativement associé avec le SSR, mais la relation entre le NRAMP1 D534N et le SSR n'était pas significative, chez les patients NMIBC traités par le BCG [9]. La plus récente publication de Lenormand et al. n'a trouvé aucune association significative [10]. Afin de résoudre l'évidente discordance entre les études individuelles, nous avons réalisé cette méta-analyse. Selon le résultat de notre recherche documentaire, une littérature très limitée est disponible sur le sujet, bien que plus de dix ans aient passé depuis le premier rapport. En résumant toutes les données disponibles, nous avons trouvé une relation positive entre le NRAMP1 D534N G > A et une SSR plus courte (P = 0.0002); en revanche, le rôle de hGPX1 Pro168Leu est largement indéfini (P = 0.81). L'analyse de sensibilité a détecté une évidente instabilité et il n'est pas clair si le biais de publication existe. Compte tenu de ces limitations, il est difficile de faire une description concluante.

## Conclusion

Très peu de données sont disponibles concernant l'association entre la récurrence tumorale et les polymorphismes de NRAMP1 D534N et hGPX1 Pro168Leu chez les patients NMIBC. Le NRAMP1 D534N pourrait augmenter le risque de récurrence, mais l'effet du hGPX1 Pro168Leu n'est pas clair. Il serait souhaitable qu'une enquête plus approfondie soit faite sur une taille d'échantillon plus élevée afin de mieux expliquer ce phénomène.

## Etat des connaissances actuelles sur le sujet

- La récurrence tumorale est fréquemment observée chez des patients NMIBC ;
- Des études antérieures ont fait preuves de résultats incohérents concernant la relation entre la récurrence et les polymorphismes génétiques de hGPX1 et NRAMP1 chez les patients NMBIC.

## Contribution de notre étude à la connaissance

- Très peu de données disponibles;
- Le NRAMP1 D534N pourrait augmenter le risque de récurrence, mais l'effet du hGPX1 Pro168Leu n'est pas clair;
- Il serait souhaitable qu'une enquête plus approfondie soit faite sur une taille d'échantillon plus élevée afin de mieux expliquer ce phénomène.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

## Contributions des auteurs

Xiang-Yu Meng et Tapara Dramani Maman Souraka ont conçu cette étude. Meng Xiang-Yu et Ming-Jun Shi ont effectué la recherche des études, la sélection des études et l'extraction des données. Tapara Dramani Maman Souraka et Xiang-Yu Meng ont effectué l'analyse des données. Xiang-Yu Meng et Tapara Dramani Maman Souraka ont écrit le manuscrit. Tous les auteurs ont examiné le manuscrit et approuvé sa présentation finale.

## Tableaux et figures

**Tableau 1:** Caractéristiques basiques des études incluses

**Tableau 2:** Résultats de l'analyse de sensibilité

**Figure 1:** Organigramme de la recherche bibliographique et sélection d'études

**Figure 2:** Graphique en forêt montrant la méta-analyse pour NRAMP1 D534N

**Figure 3:** Graphique en forêt montrant la méta-analyse pour hGPX1 Pro168Leu

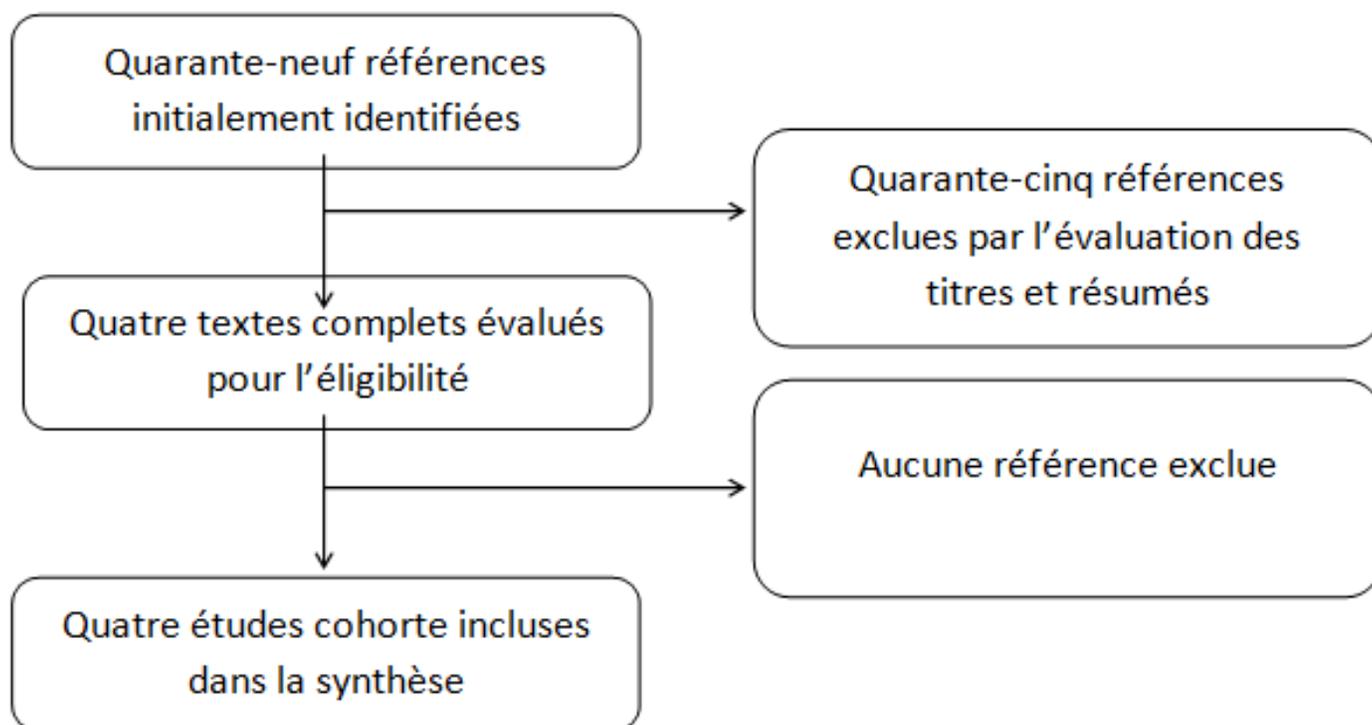
## Références

1. Chamie K, Litwin MS, Bassett JC, Daskivich TJ, Lai J, Hanley JM et al. Recurrence of high-risk bladder cancer: a population-based analysis. *Cancer*. 2013 Sep 01; 119(17):3219-27. **PubMed** | **Google Scholar**
2. Chamie K, Ballon-Landa E, Daskivich TJ, Bassett JC, Lai J, Hanley JM et al. Treatment and survival in patients with recurrent high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Urologic oncology*. 2015 Jan; 33(1):20e9-17. **PubMed** | **Google Scholar**

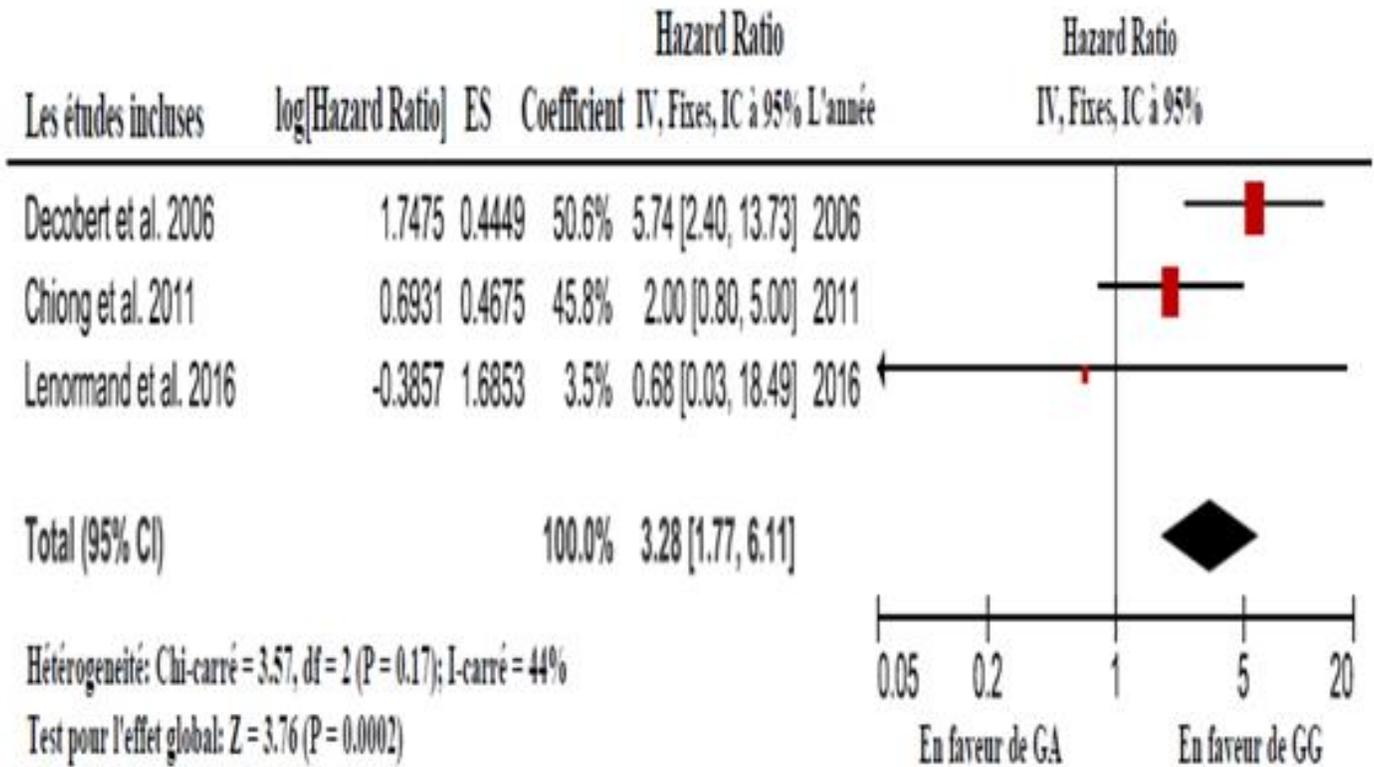
3. Ryk C, Koskela LR, Thiel T, Wiklund NP, Steineck G, Schumacher MC et al. Outcome after BCG treatment for urinary bladder cancer may be influenced by polymorphisms in the NOS2 and NOS3 genes. *Redox biology*. 2015 Dec; 6:272-7. **PubMed | Google Scholar**
4. Zhao H, Liang D, Grossman HB, Wu X. Glutathione peroxidase 1 gene polymorphism and risk of recurrence in patients with superficial bladder cancer. *Urology*. 2005 Oct; 66(4):769-74. **PubMed | Google Scholar**
5. Decobert M, Larue H, Bergeron A, Harel F, Pfister C, Rousseau F et al. Polymorphisms of the human NRAMP1 gene are associated with response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *The Journal of urology*. 2006 Apr; 175(4):1506-11. **PubMed | Google Scholar**
6. Ichimura Y, Habuchi T, Tsuchiya N, Wang L, Oyama C, Sato K et al. Increased risk of bladder cancer associated with a glutathione peroxidase 1 codon 198 variant. *The Journal of urology*. 2004 Aug; 172(2):728-32. **PubMed | Google Scholar**
7. Moscow JA, Schmidt L, Ingram DT, Gnarra J, Johnson B, Cowan KH. Loss of heterozygosity of the human cytosolic glutathione peroxidase I gene in lung cancer. *Carcinogenesis*. 1994 Dec; 15(12):2769-73. **PubMed | Google Scholar**
8. Ratnasinghe D, Tangrea JA, Andersen MR, Barrett MJ, Virtamo J, Taylor PR et al. Glutathione peroxidase codon 198 polymorphism variant increases lung cancer risk. *Cancer research*. 2000 Nov 15; 60(22):6381-3. **PubMed | Google Scholar**
9. Chiong E, Kesavan A, Mahendran R, Chan YH, Sng JH, Lim YK et al. NRAMP1 and hGPX1 gene polymorphism and response to bacillus Calmette-Guerin therapy for bladder cancer. *European urology*. 2011 Mar; 59(3):430-7. **PubMed | Google Scholar**
10. Lenormand C, Couteau J, Nouhaud FX, Maillet G, Bou J, Gobet F et al. Predictive Value of NRAMP1 and HGPX1 Gene Polymorphism for Maintenance BCG Response in Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Anticancer research*. 2016 Apr; 36(4):1737-43. **PubMed | Google Scholar**
11. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003 Sep 06; 327(7414):557-60. **PubMed | Google Scholar**
12. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994 Dec; 50(4):1088-101. **PubMed | Google Scholar**
13. Chen Y, Zhu G, Wu K, Gao Y, Zeng J, Shi Q et al. FGF2-mediated reciprocal tumor cell-endothelial cell interplay contributes to the growth of chemoresistant cells: a potential mechanism for superficial bladder cancer recurrence. *Tumour biology: the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2016 Apr; 37(4):4313-21. **PubMed | Google Scholar**
14. Pignot G, le Goux C, Bieche I. Recent advances in bladder urothelial carcinogenesis. *Bulletin du cancer*. 2015 Dec; 102(12):1020-35. **PubMed | Google Scholar**
15. Zhuo C, Li X, Zhuang H, Tian S, Cui H, Jiang R et al. Evaluating the efficacy and safety of intravesical chemotherapies for non-muscle invasive bladder cancer: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2016 Dec 13; 7(50):82567-79. **PubMed | Google Scholar**

| <b>Tableau 1: Caractéristiques basiques des études incluses</b>         |                             |                                 |                               |                         |                              |  |                                       |
|---|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------------------|--|---------------------------------------|
| <b>Premier auteur</b>   | <b>Année de publication</b> | <b>Nombre total de patients</b> | <b>Origine ethnique</b>       | <b>Traitement</b>       | <b>Méthode de génotypage</b> | <b>Distribution du génotype NRAMP1</b> | <b>Distribution du génotype hGPX1</b> |
| Zhao H. [4]   | 2005                        | 224                             | Caucasien(202)<br>Autres(22)  | BCG(119)<br>Autres(105) | PCR                          | Indisponible                           | CC(116) CT(104)<br>TT(4)              |
| Decobert M. [5]   | 2006                        | 67                              | Indisponible                  | BCG(67)                 | PCR                          | GG(59) GA(8)                           | Indisponible                          |
| Chiong E. [9]   | 2011                        | 99                              | Asiatique(97)<br>Caucasien(2) | BCG(99)                 | PCR                          | GG(67) GA(32)                          | CC(93) CT(6)                          |
| Lenormand C.[10]  | 2016                        | 92                              | Indisponible                  | BCG(92)                 | PCR                          | GG(88) GA(4)                           | CC(52) CT(35) TT(5)                   |
| PCR : réaction en chaîne par polymérase. BCG : bacillus Calmette-Guérin |                             |                                 |                               |                         |                              |  |                                       |

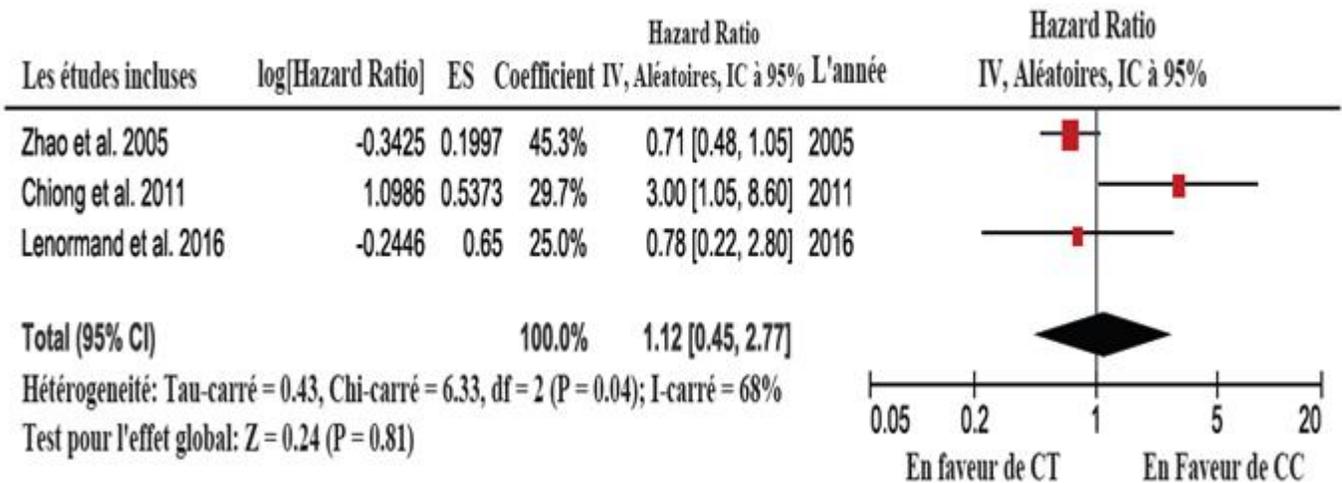
| <b>Tableau 2 : Résultats de l'analyse de sensibilité</b> |                                   |                                      |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Opération</b>   | <b>NRAMP1 D534N<br/>GA vs. GG</b> | <b>hGPX1 Pro168Leu GA<br/>vs. GG</b> |
| Global   | 3,28(177- 6,11)                   | 1,12(0,45- 2,77)                     |
| À l'exclusion de Zhao et al. [4]                         | N.A.                              | 1,61(0,43- 5,99)                     |
| À l'exclusion de Decobert et al. [5]                     | 1,85(0,77- 4,48)                  | N.A.                                 |
| À l'exclusion de Chiong et al. [9]                       | 5,00(2,15- 11,61)                 | 0,72(0,49- 1,04)                     |
| À l'exclusion de Lenormand et al. [10]                   | 3,48(1,85- 6,54)                  | 1,34(0,33- 5,44)                     |
| N.A. : N'est pas applicable.                             |                                   |                                      |



**Figure 1:** Organigramme de la recherche bibliographique et sélection d'études



**Figure 2:** Graphique en forêt montrant la méta-analyse pour NARMP1 D534N



**Figure 3:** Graphique en forêt montrant la méta-analyse pour hGPX1 Pro168Leu