

# Les marqueurs tumoraux (MT)

Docteur Sarah SCHILLINGER

Biologiste médicale - Laboratoire Pax

## Introduction

Les marqueurs tumoraux sont largement prescrits en ville comme à l'hôpital mais sont-ils toujours prescrits à bon escient ?

Quelles sont leurs indications ?

## Dépister des cancers

### Faut-il utiliser les MT pour dépister des cancers ?

La réponse est NON, exception faite de quatre MT qui peuvent être utilisés pour dépister des populations à risque :

- 1) CALCITONINE : utilisée dans le dépistage des formes héréditaires des cancers médullaires de la thyroïde,
- 2) Hormone Chorionique Gonadotrope ou HCG et
- 3) sa sous-unité  $\beta$  libre : HCG et  $\beta$ HCG sont utilisées dans le dépistage du choriocarcinome chez les malades atteints d'une maladie trophoblastique,
- 4) Alpha-Foeto-Protéine, AFP : dépistage de l'hépatocarcinome chez des patients porteurs du virus de l'hépatite B ou C ou atteints d'une cirrhose du foie.

## Diagnostiquer des cancers

### Faut-il utiliser les MT pour diagnostiquer des cancers ?

Pour la plupart des localisations, le diagnostic de cancer est posé **sans** le concours des marqueurs tumoraux qui ne sont ni assez sensibles, ni assez spécifiques hormis de rares exceptions comme l'alpha foetoprotéine dans les hépatomes malins et les tumeurs germinales non séminomateuses (il y sera d'ailleurs associé à l'HCG et  $\beta$ HCG libre et LDH), les catécholamines pour les neuroblastomes, la sérotonine pour les tumeurs carcinoïdes ou le PSA pour le cancer de la prostate.

## Autres indications : stade évolutif et pronostic du cancer

Les MT sont très utiles pour préciser le stade évolutif du cancer et **évaluer son pronostic** car leur concentration initiale est un bon indicateur de la masse tumorale et constitue souvent un **facteur pronostique reconnu**.

C'est le cas notamment :

- - du PSA dans les cancers de la prostate,

- - de l'ACE dans les cancers colorectaux,
- - du Ca15-3 dans les cancers du sein où un dosage avant tout traitement constitue une valeur de référence indispensable si l'on souhaite réaliser un suivi ultérieur,
- - du CA125, marqueur essentiel du cancer épithélial de l'ovaire dont le dosage est recommandé avant la chirurgie et avant le début de la chimiothérapie.

## **Autres indications : surveillance en cours de traitement**

La plupart des MT sont surtout utiles **pour la surveillance des patients** au cours de leur traitement. L'évaluation biologique précoce de l'efficacité thérapeutique est de nature à permettre une meilleure gestion des différentes lignes de traitement et de déceler des signes de progression ou de rémission partielle :

C'est le cas par exemple du PSA total où la concentration à 3 mois d'une prostatectomie radicale doit être indétectable. Elle doit être inférieure à 0,5 ug/L entre 6 et 12 mois après une radiothérapie ou une curiethérapie.

C'est le cas aussi de la Thyroglobuline dont le taux doit être nul après une thyroïdectomie totale.

C'est également le cas de l'ACE, le seul marqueur indiqué le suivi des cancers colorectaux.

Du CA 15-3, dans le suivi des carcinomes du sein invasifs et métastasés et dans la détection de récurrences après rémission.

Ou encore de l'HCG et  $\beta$  HCG libre : dans le suivi des choriocarcinomes, des tumeurs du placenta et des tumeurs testiculaires en association à la LDH et à l'AFP.

## **Détecter des marqueurs tumoraux en dehors d'un cancer ?**

### **Peut-on détecter des MT en dehors d'un cancer ?**

Les MT sont principalement produits par les cellules cancéreuses mais pas seulement. Certains marqueurs tumoraux subissent des variations physiologiques. Leur manque de spécificité doit inciter à une extrême prudence car l'élévation d'un MT en l'absence de cancer est possible dans des états infectieux, inflammatoires ou encore lors de prolifération tissulaire comme dans l'hypertrophie bénigne de la prostate.

Par ailleurs, d'importantes fluctuations ont été constatées selon les techniques de dosage utilisées liées à une variabilité importante entre les troupes de réactifs.

Il est donc recommandé d'avoir un suivi **DANS LE MEME LABORATOIRE**. Ceci permet une interprétation du dosage en fonction des valeurs antérieures et de distinguer entre autre une récurrence, d'une augmentation ponctuelle significative mais non spécifique.

L'interprétation d'un dosage de MT doit bien sûr tenir compte du contexte clinique et doit reposer sur un dialogue entre cliniciens et biologistes.

## Recommandations à retenir

1) L'ANAES recommande le dépistage individuel organisé du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50 ans afin d'éviter les biopsies prostatiques inutiles

Ce dépistage associe un dosage de PSA total ET un toucher rectal.

La biopsie n'est alors réalisée que si l'un des deux est positif.

De plus, lorsque le toucher rectal est négatif ET le taux de PSA compris entre 4 et 10 ug/L, il est recommandé de doser le PSA libre et d'exprimer le résultat en pourcentage du PSA total.

Un taux de PSA libre < 10 % est associé à une forte probabilité de cancer, alors qu'un taux supérieur à 25 % est associé à une faible probabilité de cancer.

D'autre part la densité du PSA n'est pas recommandée à ce jour pour le dépistage du cancer de la prostate car elle nécessite une mesure échographique dont la variabilité a été évaluée entre 15 et 25 %.

Quant à la cinétique du PSA, que ce soit vélocité du PSA ou temps de doublement du PSA, des études ont révélées que son utilisation n'améliorait pas le diagnostic de cancer par rapport au PSA total seul.

2) L'ACE n'est **pas recommandé dans le dépistage** des cancers colorectaux, en raison de son manque de spécificité et de sensibilité. En revanche, c'est le seul marqueur indiqué dans le bilan initial et le suivi des cancers colo-rectaux. Il peut être judicieusement associé à d'autres marqueurs comme

- le CA 19-9 dans les cancers colorectaux, ou cancers de l'estomac
- le CA 15-3 dans le cancer du sein
- le Cyfra 21-1 ou NSE dans certains cancers du poumon
- la Calcitonine dans les cancers médullaires thyroïdiens.

3) Le CA 15-3, classiquement associé au cancer du sein **n'est pas indiqué** dans le suivi des carcinomes du sein in situ. En revanche, il est pertinent dans le suivi des carcinomes invasifs et métastasés. Il n'a aucune place dans le diagnostic de même que

4) Le CA 125 qui est recommandé dans le bilan d'extension et le suivi d'un carcinome épithélial séreux de l'ovaire.

5) Le CA 19-9 **peut être recommandé** pour le suivi évolutif des cancers du pancréas. Mais 7 % de la population ne portent pas l'Antigène du groupe Lewis a et donc n'expriment pas le CA 19-9. Il conviendra, dans ce cas, d'utiliser l'ACE.

6) L'utilisation de CYFRA 21-1 et de NSE est encore **controversée**. Pourtant CYFRA 21-1 est un des meilleurs marqueurs sériques actuellement disponibles, particulièrement dans les cancers broncho-pulmonaires NON à petites cellules où il est significativement corrélé à la masse tumorale. Quant au NSE (Neurone Specific

Enolase), il présenterait un intérêt dans le pronostic et l'évaluation de l'efficacité thérapeutique des patients atteints d'un carcinome broncho-pulmonaire à petites cellules.

## Perspectives

La liste des marqueurs précédemment évoqués n'est pas exhaustive et de nombreux marqueurs sont proposés dans des indications diverses qui restent encore à préciser et à valider.

Citons par exemple la **Chromogranine A** dans cancers endocriniens, le **squamous cell carcinoma** dans le suivi des cancers de l'utérus, œsophage ou ORL, le **PSA complexé** encore méconnu mais qui semble plus spécifique du cancer de la prostate que le PSA total ou **encore le PCA3 exprimé dans le cancer de la prostate**, qui est dosé dans les urines après massage prostatique et rapporté au PSA urinaire et qui pourrait avoir un intérêt chez les patients ayant une première série de biopsies prostatiques négatives.

## Conclusion

L'utilisation souvent anarchique des marqueurs tumoraux est à l'origine de recommandations très restrictives. Hormis 4 marqueurs tumoraux clairement indiqués dans le dépistage ciblé de certains cancers, la place des marqueurs tumoraux est surtout dans la surveillance des traitements et le suivi de l'évolution des cancers. L'augmentation des marqueurs tumoraux en dehors d'un contexte de cancers n'est pas rare compte tenu de leur manque de spécificité.

La réalisation de leur dosage dans le même laboratoire est primordiale et l'interprétation des taux doit tenir compte des valeurs antérieures et du contexte clinique : elle doit, pour cela, reposer sur un dialogue entre le médecin, le biologiste et le patient.

## Références bibliographiques

A szymanowicz Les marqueurs tumoraux, Feuillet de la biologie, 2011 septembre N°302-45-55.

Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides. Cahier de formation biologie médicale, N°32, 2005.

HAS -Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer primitif du foie. Recommandation ALD 30 - Novembre 2010.

L. Salomon, D. Azria<sup>2</sup> et al., Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate Progrès en Urologie (2010), 20 Suppl. 4, S217-S252.

<http://www.afu.org> : Association française d'urologie 2010.

HAS Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoiétique.

Cancer colorectal 2008.

<http://www.asco.org> Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Breast Cancer .

<http://www.snfge.org> : Société nationale francophone de gastro-entérologie.

*Ce service vous est offert par Univadis et MSD France. Le contenu de ce service est fourni par Concept Infos et ne reflète pas nécessairement l'opinion de Univadis ou de MSD France.*

© Concept Infos 2011