

LES MARQUEURS TUMORAUX

DÉFINITION

- **Molécules chimiquement définies ou non**
- **Synthétisées par le tissu tumoral**
- **Produites par la tumeur et secrétées dans le sang ou les autres liquides biologiques**



L'IDÉAL

- **Molécule synthétisée exclusivement par la tumeur**
- **Différente selon l'organe d'origine**
- **Sa concentration doit refléter la masse tumorale**
- **Elle doit être détectable à de très faibles concentrations**
- **Le test ne doit donner ni faux positifs, ni faux négatifs**



LA RÉALITÉ

- Absence de spécificité absolue pour un cancer donné

- **Variation**

- Le PSA varie en fonction de l'âge
- le CA125 est plus bas après la ménopause, ...

| Age (années) | Seuil (ng /ml) |
|--------------|----------------|
| < 50 | < 2,5 |
| 50 - 60 | < 3,5 |
| 60 - 70 | < 4,5 |
| 70 - 80 | < 6,5 |

- **Valeur seuil**

- Compromis entre la spécificité et la sensibilité
- Absence de standardisation (ex.: CA125 entre 18 à 53 kU/l selon la technique utilisée)

- **D'où l'intérêt de la cinétique**

- Le patient est son propre témoin
- La demi-vie, le nadir et le temps de doublement



CLASSIFICATION

- **ANTIGENES ONCO-FOETAUX**
 - α -foetoprotéine (α -FP), antigènecarcinoembryonnaire (ACE)
- **ANTIGENES DE TUMEUR**
 - CA-19.9, CA-125, CA-15.3, PSA...
- **HORMONES**
 - ACTH, HCG
- **STEROIDES**
 - androgènes
- **AMINES**
 - Sérotonine, catécholamines
- **ENZYMES**
 - phosphatases acides prostatiques, phosphatases alcalines, LDH
- ...



LES MARQUEURS DANS LA PRATIQUE

1. DEPISTAGE

2. DIAGNOSTIC

3. PRONOSTIC & AIDE À LA THÉRAPEUTIQUE

4. EFFICACITE THERAPEUTIQUE

5. SURVEILLANCE



DÉPISTAGE

- Dépistage de masse: **aucun marqueur**
- Hors dépistage de masse:
 - La calcitonine (CT) pour la détection précoce des cancers médullaires de la thyroïde dans les familles à risque. Détection d'un cancer de moins de 1 mm de diamètre près de 20 ans avant l'apparition de signes cliniques .
 - L'alpha-foetoprotéine (α FP) pour le dépistage des cancers du foie chez des sujets à risque
 - L'hormone chorionique gonadotrope (HCG) et sa sous unité bêta libre (β hCG) pour le dépistage des cancers du placenta
 - Le PSA, pour le dépistage individuel du cancer de la prostate



DIAGNOSTIC

Laboratoire Central

M. A J Demandeur : **HOSPIT. ONCOLOGIE**

Ne(e) le : 1935

Examens du : 29/08/2011

Marqueurs Tumoraux

| | | | | |
|------------------------------|-----------------|-------|---|-------|
| Antigene Carcinoembryonnaire | 2396.6 * | ng/ml | : | <5.0 |
| Antigene CA 19 9 | 166.6 * | U/ml | : | <37.0 |
| Antigene CA 15 3 | 123.9 * | U/ml | : | <30.0 |
| Antigene CA 125 | 3444.8 * | U/ml | : | <35.0 |

Compte-Rendu Validee Biologiquement.



DIAGNOSTIC

- **Absence d'intérêt dans l'immense majorité**
- Un dosage de marqueur ne remplace pas l'anatomo-pathologie
- Pas de cancer sans étude histologique, même si quelques cas particuliers



DIAGNOSTIC

- **Cas particuliers :**
 - **Cancer médullaire de la thyroïde en présence d'un nodule thyroïdien (Calcitonine)**
 - **Cancer testiculaire ou de choriocarcinome chez la femme (HCG)**
 - **Hépatocarcinome chez un patient cirrhotique (AFP >400 ng/ml)**
- **Utiles au diagnostic:**
 - **PSA et cancer de la prostate (avec le TR, la vélocité du PSA, ...)**
 - **Sérotonine et tumeurs carcinoïdes**
 - **Catécholamines et neuroblastomes**
 - **Immunoglobuline monoclonale et myélome**



PRONOSTIC & AIDE À LA THÉRAPEUTIQUE

- ACE préopératoire,
- PSA dans le cancer de la prostate (>100 ng/ml prédictif de métastases osseuses)
- Immunoglobuline et myélome
- α FP, HCG et LDH dans les tumeurs germinales non séminomateuses de stade avancé
- LDH dans les lymphomes
- Plus généralement plus un marqueur est élevé plus le risque de maladie métastatique importante



EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

- **Normalisation après traitement local (chirurgie)**
- **Normalisation après traitement systémique (chimiothérapie)**
- **Augmentation en cas de traitement inefficace**
- **Régression puis augmentation en cas d'échappement**



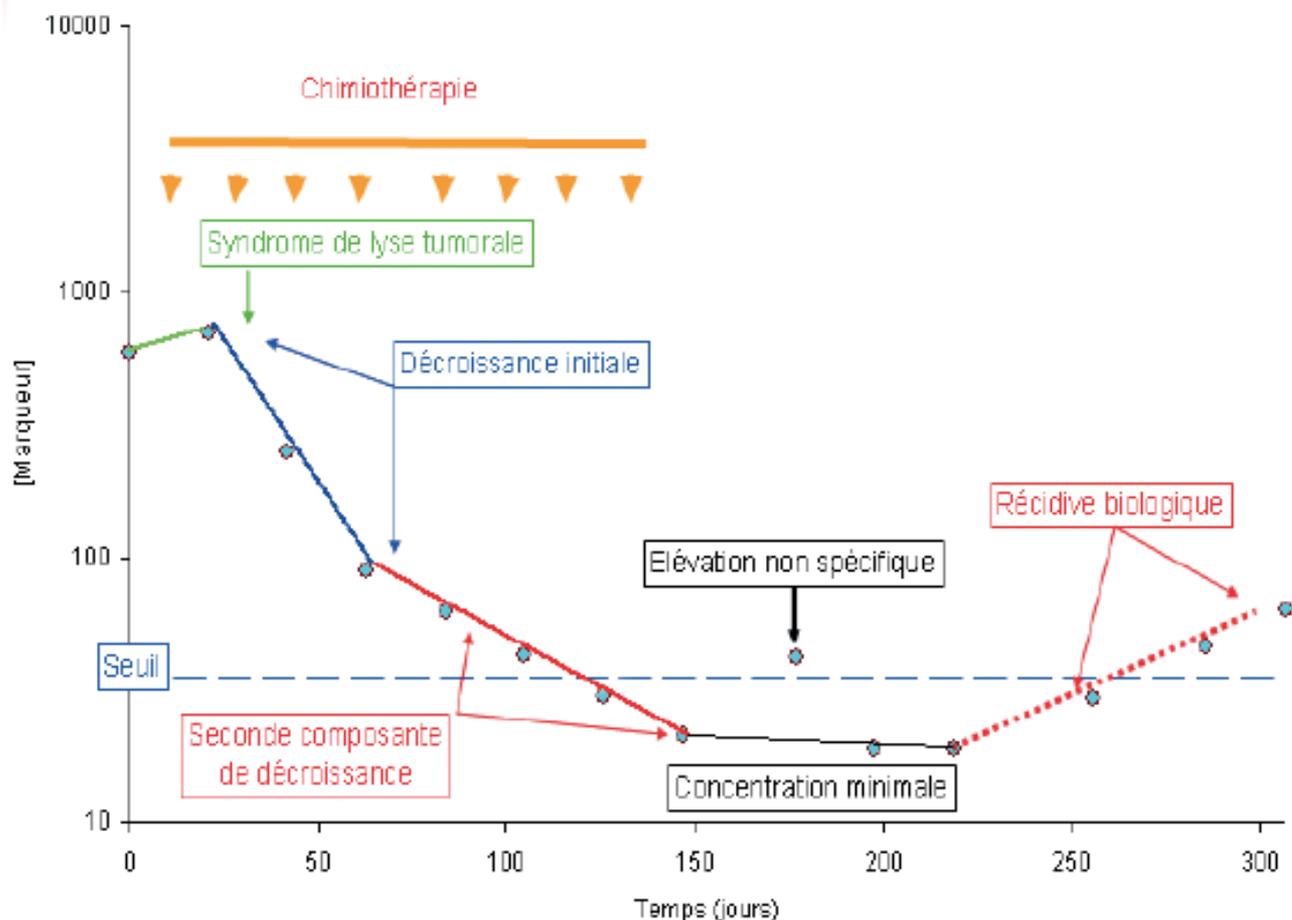
Marqueurs tumoraux (MT)

SUIVI : sous traitement

| Localisation | MT | Traitement | Critères pronostiques |
|-------------------|---------|-----------------------------|--|
| Prostate | PSA | Prostatectomie | Nadir (<0,1 ng/ml) à 3 mois |
| | | Radiothérapie | Nadir(0,5 ng/ml) à 6 mois |
| | | Hormonothérapie | Nadir (1 à 4 ng/ml) à 3 et 6 mois |
| Testicule (TGNSM) | AFP | Chirurgie Chimiothérapie | T1/2 (5j), type de $\bar{\bar{}}$ et nadir (10 ng/ml) T1/2 (7j), type de $\bar{\bar{}}$ et nadir (10 ng/ml) |
| | hCG | Chirurgie Chimiothérapie | T1/2 (2j), type de $\bar{\bar{}}$ et nadir (<LD) T1/2 (3j), type de $\bar{\bar{}}$ et nadir (<LD) |
| Colon, rectum | ACE | Chirurgie | Nadir (5 ng/ml) à 6 semaines |
| Foie | AFP | Chirurgie Chimiothérapie | T1/2 (5j), type de $\bar{\bar{}}$ et nadir (10 ng/ml) T1/2 (7j), type de $\bar{\bar{}}$ et nadir (10 ng/ml) |
| Thyroïde (CMT) | CT | Chirurgie | Nadir (<LD) |
| | ACE | Chirurgie | Nadir (5 ng/ml) |
| Thyroïde (CDT) | Tg | Chirurgie +Radioth. | Nadir (<LD) (2 à 3 mois) |
| Ovaire (TE) | CA 125 | Chimiothérapie | T1/2 (14j), type de $\bar{\bar{}}$ et nadir (14 U/ml) |
| Placenta | hCG | Curetage + Chimio | Nadir à 8 semaines (5U/l) |
| Sein M- | CA 15-3 | Chirurgie | Nadir (30 UI/ml) |

Marqueurs tumoraux

Cinétique des MT tracée en coordonnées semi-logarithmiques



- **Syndrome de lyse tumorale** = Augmentation transitoire du marqueur en phase initiale d'un traitement systémique due au relargage du marqueur lié à la lyse tumorale (effet pointe). À différencier d'une progression tumorale sous traitement.
- **Décroissance initiale** = Elle est exponentielle et caractérisée par le temps de **demi-vie** ($T_{1/2}$), lié à la sensibilité tumorale.
- **Seconde composante de décroissance** = Elle correspond à un ralentissement de la vitesse de décroissance du marqueur liée à une libération résiduelle du marqueur de nature tumorale, physiologique ou nécrotique (liée à une sensibilité clonale)
- **Concentration minimale** = C'est un indicateur de maladie résiduelle (**Nadir**)
- **Élévation non spécifique** = Augmentation transitoire de marqueur.
- **Récidive biologique** = Élévation exponentielle de marqueur. Le calcul du **temps de doublement** peut apporter des informations utiles.

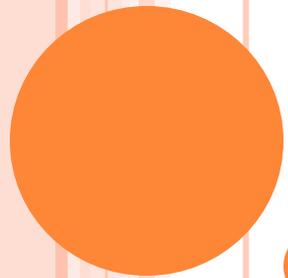
SURVEILLANCE

- Règles du WGTM, 1990:
 - Une augmentation de plus de 25% = signe de progression
 - Une diminution de plus de 50% = signe de rémission partielle
- L'étude cinétique est supérieure à l'analyse d'une valeur isolée:
 - la récurrence biologique est définie par l'élévation exponentielle du marqueur sur 3 dosages consécutifs, même inférieurs au seuil.
 - La vitesse d'apparition des signes cliniques est corrélée au temps de doublement.
- PSA lors d'une ré-élévation si TD court (oriente vers une probable métastase) si TD long (probable récurrence locale)
- Inverse pour le CA 125 (TD + long pour métastases)
- Le dosage des MT est reconnu comme élément fondamental de surveillance :
 - Quand le bénéfice du diagnostic précoce de récurrence et du traitement des métastases est prouvé (HCG : testicule, choriocarcinome)
 - Quand le dosage des MT est plus performant et/ou moins coûteux que tout autre examen (PSA et prostate, Thyroglobuline et CDT, calcitonine et CMT, IM et myélome)
- Pour le reste : intérêt controversé (Ca15-3 pour les cancers du sein M0 de mauvais pronostic? (Consensus de Saint-Paul-de-Vence 2010)), ACE (surveillance stade II – III)

CONCLUSIONS

- **Utilisation raisonnée**
- **Dosages dans le même laboratoire**
- **Information des malades sur le rapport intérêt / bénéfice**





QUELQUES MARQUEURS

ANTIGÈNE CARCINO EMBRYONNAIRE

- C'est une glycoprotéine de 200 kDa, retrouvé dans le tractus alimentaire, le foie
- pancréas du fœtus entre le 2ème et le 6ème mois de la vie intra-utérine.
- Présent en petites quantités dans le plasma normal
- La demi-vie de l'ACE est de 6 à 8 jours.
- **Marqueurs des:**
 - **cancers du sein**
 - **cancers digestifs**
 - **cancers ovariens et utérins**
 - **cancers médullaires de la thyroïde**
 - **bronche, vessie, ...**



ANTIGÈNE CARCINO EMBRYONNAIRE

- **Pas de valeur diagnostique**
- **Valeur pronostique : sein, colon**
- **Surveillance thérapeutique et diagnostic de rechutes des cancers colo-rectaux**



A-FOETOPROTÉINE

- C'est une α 1-globuline produit par le foie foetal, le tractus intestinal et le sac vitellin.
- **Taux normal < 10 mg/ml**
- La demi-vie de l'AFP est de 5 à 6 jours.
- **Marqueurs des:**
 - **hépatocarcinomes**
 - **tumeurs germinales**
 - **pancréas, estomac...**



CA15-3

- **Antigène circulant associé aux cancers du sein**
- **Taux normal < 30 U/ml**
- **Mais:**
 - **Faux + bénins < 50 U/ml**
 - **Faux + malins : ovaire, digestif, utérus, prostate, ...**



RMO CANCER DU SEIN

IL N'Y A PAS LIEU DE DOSER

- **L'antigène CA 15.3 pour le dépistage, le diagnostic précoce et au stade initial du cancer du sein**
- **L'antigène CA 15.3 après traitement initial du cancer du sein en l'absence de signe d'appel**
- **L'antigène carcino-embryonnaire dans le dépistage, le bilan initial, la surveillance et l'évolution thérapeutique d'un cancer du sein, sauf si les métastases n'expriment pas le CA 15.3**

J.O. 5/12/98



CA19-9

- **Antigène circulant associé aux tumeurs gastro-intestinales**
- **Déterminant antigénique porté sur un ganglioside des membranes cellulaire**
 - **Cancer du pancréas 85 %**
 - **Cancer du colon 60 %**
 - **Cancer de l'estomac 90 %**
 - **Cancers glandulaires 30 – 50 %**
 - **Cancer ovarien mucineux 80 %**
 - **Cancer ovarien séreux 30 %**



CA19-9

- **Faux + bénins (maladies inflammatoires 15 %)**
 - hépatite chronique 33 %
 - cirrhose 20 %
 - pancréatite chronique
- **+ malins :**
- **estomac,**
- **colon**
- **endomètre**
- **adénocarcinome pancréatique = 85 %**



CA-125

- **Mis en évidence par BAST (1981)**
- **Glycoprotéine de surface**
- **De haut poids moléculaire**
- **Retrouvé dans l'épithélium coelomique (vie embryonnaire), le péritoine, la plèvre, le péricarde...**
- **Absent du tissu ovarien adulte**



CA-125

- **Faux +**
 - Physiologiques : Grossesse
 - Pathologies bénignes:
 - Tumeurs ovariennes bénignes
 - Endométriose
 - Inflammation des séreuses
 - Cirrhose, hépatite
- **+ malins**
 - Ovariennes épithéliales, endocol utérin et Endomètre, trompe
 - Pancréas, colon, voies biliaires
 - Métastases péritonéales



THYROGLOBULINE

- **Glycoprotéine sécrétée par la thyroïde**
- **Taux augmenté par la TSH**
- **Aucune valeur diagnostique**
- **Surveillance ++**
 - **Taux nul après thyroïdectomie totale**
 - **Augmentation = récurrence**
 - **Si reliquat thyroïdien, dosage sous opothérapie**



HCG

- **Glycoprotéines de PM : 36000, composée de 2 sous unités**
 - α : commune à FSH, LH, TSH
 - β : spécifique
- **$T^{1/2} = 12$ heures**
- **Synthèse par le tissu trophoblastique**
- **Elévation du taux sérique:**
 - grossesse
 - pathologies bénignes : cirrhose, ulcère gastro-duodéal
 - tumeurs trophoblastiques : mole, choriocarcinome,
 - testicule, cancers digestifs, mammaires...



LES ENZYMES

- **Les phosphatases acides prostatiques**

Fabriquées par les cellules normales prostatiques, elles sont élevées lors de la diffusion métastatique. Leur rôle, comme marqueur, a beaucoup perdu d'intérêt depuis la mise en évidence du PSA (cf. plus loin).

- **Les phosphatases alcalines**

Il existe un certain nombre d'isoenzymes : foie, os, placenta, qui sont souvent augmentés en cas de métastases hépatiques ou osseuses. L'isoenzyme placentaire est retrouvé dans certaines tumeurs ovariennes ou testiculaires.

- **La lactico-deshydrogénase (LDH)**

Il s'agit en principe d'un enzyme musculaire, mais son élévation est retrouvée en cas de lymphome ou de métastases pulmonaires.

- **L'énolase neurone spécifique (NSE)**

Cet enzyme est assez souvent élevé dans le plasma des malades atteints de cancers du poumon à petites cellules.

