

LES MARQUEURS TUMORAUX

D^r Alberic Bressoud, oncologue, centre d'oncologie, Clinique Bois-Cerf, Lausanne.

Les marqueurs tumoraux sont des protéines produites par certaines tumeurs souvent en réactivant des programmes de la vie fœtale. Ces marqueurs sériques ont suscité initialement de grands espoirs notamment en prévention : un test sanguin permettant le dépistage précoce, quoi de plus excitant !

Malheureusement, dans la vie réelle, leur manque de sensibilité et de spécificité ne leur a pas donné de place magique en oncologie. Je pourrais conclure immédiatement en affirmant « ne dosez pas ces marqueurs » et j'aurai terminé rapidement ce petit article.

Les marqueurs courants

Dans le tableau ci-dessous, j'ai signalé les marqueurs que j'utilise dans ma pratique courante. Il est important de mettre en évidence leur manque de spécificité. La plupart peuvent s'élever dans plusieurs types de tumeur et également dans des affections bénignes.

Tableau 1 | Marqueurs tumoraux courants

| | |
|---------|---|
| CEA | carcinome digestif en particulier colorectal, poumon, sein ... tabagisme chronique |
| CA 19-9 | Carcinome des voies biliaires et pancréas, cholangite de toute origine |
| CA 15-3 | sein déficience en vitamine B12, thalémie... |
| CA 125 | carcinome de l'ovaire, du sein... péritonite de toute origine, endométriose, cycle |
| PSA | carcinome prostate prostatite |
| α-FP | tumeur germinale non seminome, hépatocarcinome cirrhose |
| B HCG | tumeur germinale (sémionome et non seminome) grossesse |

Intérêt dans le dépistage

Un seul marqueur tumoral pouvant avoir un certain sens en dépistage est le PSA. Le PSA est une glycoprotéine produite par les cellules épithéliales prostatiques. Une élévation du PSA peut survenir des années avant une maladie tumorale clinique, mais il peut aussi s'élever dans de nombreuses situations non tumorales (prostatite bactérienne, toucher rectal, éjaculation, rétention urinaire). Le débat concernant le dépistage du cancer prostatique dépasse clairement le but de cet article. Je ne vais donc qu'effleurer quelques points du problème. Quelle limite du PSA définir pour des investigations complémentaires en sachant que la sensibilité avec une limite standard à 4 est de 21% et que seul un homme sur 3 ou 4 aura une biopsie positive avec un PSA entre 4 et 10 (1,2,8). L'efficacité du dépistage du cancer de la prostate a été étudiée dans quelques études randomisées avec des résultats non concordants. Une méta-analyse publiée en 2010 dans le BMJ n'a pas montré de gain de mortalité spécifique (3). Des observations de registre de tumeur suggèrent une diminution des cas avancés et une ébauche de diminution de mortalité mais ces données sont difficiles à interpréter. Les adversaires du dépistage mettent l'accent

sur l'absence de gain certain de survie, sur le risque de surestimation diagnostique et sur les effets secondaires des traitements de chirurgie et de radiothérapie. Le débat va donc se poursuivre dans les années à venir. De mon point de vue, le dépistage par PSA peut être proposé chez des hommes motivés après une bonne information sur ses conséquences éventuelles.

Le CA 125 est une glycoprotéine qui peut s'élever dans les cancers ovariens. Il n'est pas spécifique et peut s'élever dans de nombreuses situations non tumorales ou dans d'autres tumeurs. Sa sensibilité est moyenne : seule la moitié des tumeurs ovariennes à un stade précoce ont un taux élevé. Le CA 125 n'a donc aucune utilité dans un dépistage systématique des tumeurs ovariennes. Dans des situations à haut risque, je pense en particulier à des femmes présentant une mutation des gènes BRCA1 et 2, il peut avoir un rôle en association avec une ultrasonographie transvaginale, dans la période qui précéderait une chirurgie préventive (9).

Intérêt dans la détection de la récurrence précoce

L'utilisation des marqueurs tumoraux dans la détection d'une récurrence précoce après un premier traitement à visée curative a un intérêt surtout si les traitements ultérieurs ont un impact important sur la survie. Le suivi du CA 125 chez les patientes atteintes de tumeurs ovariennes en est un bon exemple. Ce suivi biologique est encore largement pratiqué alors que son bénéfice est très discutable. Une étude du MRC publiée en 2011 dans le Lancet en a bien montré les limites (4). Les patientes après une première ligne de traitement étaient randomisées entre deux bras de suivi trimestriel, l'un uniquement clinique, l'autre clinique et biologique. La récurrence purement biologique était découverte six mois plus tôt que la récurrence clinique. Ce délai dans l'introduction d'un traitement n'entraînait dans cette étude anglaise aucun impact sur la survie.

Dans trois tumeurs, le dosage du marqueur tumoral a certainement un intérêt dans le diagnostic de la récurrence précoce.

Dans les cancers colorectaux, les progrès ont été constants ces dernières années avec une nette amélioration de survie des maladies métastatiques et une approche agressive de la maladie oligo-métastatique. Le dosage du CEA dans le suivi des patients opérés de tumeurs colorectales a donc tout son sens même si le CEA n'était pas élevé en pré-opératoire (6).

Le PSA s'effondre après un traitement initial chirurgical ou de radiothérapie des cancers prostatiques. Une élévation du PSA peut donc permettre la découverte d'une récurrence purement biochimique et permettre un sauvetage notamment de radiothérapie après prostatectomie avec quelques guérisons et certainement un avantage de survie sans maladie (5).

LES MARQUEURS TUMORAUX

D^r Alberic Bressoud, oncologue, centre d'oncologie, Clinique Bois-Cerf, Lausanne.

Les tumeurs germinales sont le dernier exemple où le suivi biologique est impératif et peut permettre des détections précoces de récurrence et l'introduction rapide de traitements de sauvetage avec un impact clinique important (7).

Malheureusement pour un grand nombre de tumeurs, je le répète, un suivi biologique est inutile. Le CA 15-3 dans le suivi du cancer du sein précoce est souvent dosé et n'apporte probablement rien et n'est pas recommandé par les sociétés américaine et européenne d'oncologie.

Le suivi de la maladie métastatique

C'est certainement la condition d'utilisation la plus fréquentes. Comment suivre une maladie tumorale avancée? La clinique reste l'élément essentiel et le pivot des décisions thérapeutiques. L'imagerie est intéressante mais doit être utilisée avec une certaine retenue. L'utilisation systématique du PET dans des situations palliatives est très questionnable. Le suivi biologique peut certainement nous aider dans certaines situations mais là aussi avec bon sens. Une modification d'une stratégie thérapeutique ne devrait pas se baser sur l'unique évolution biologique.

Conclusions

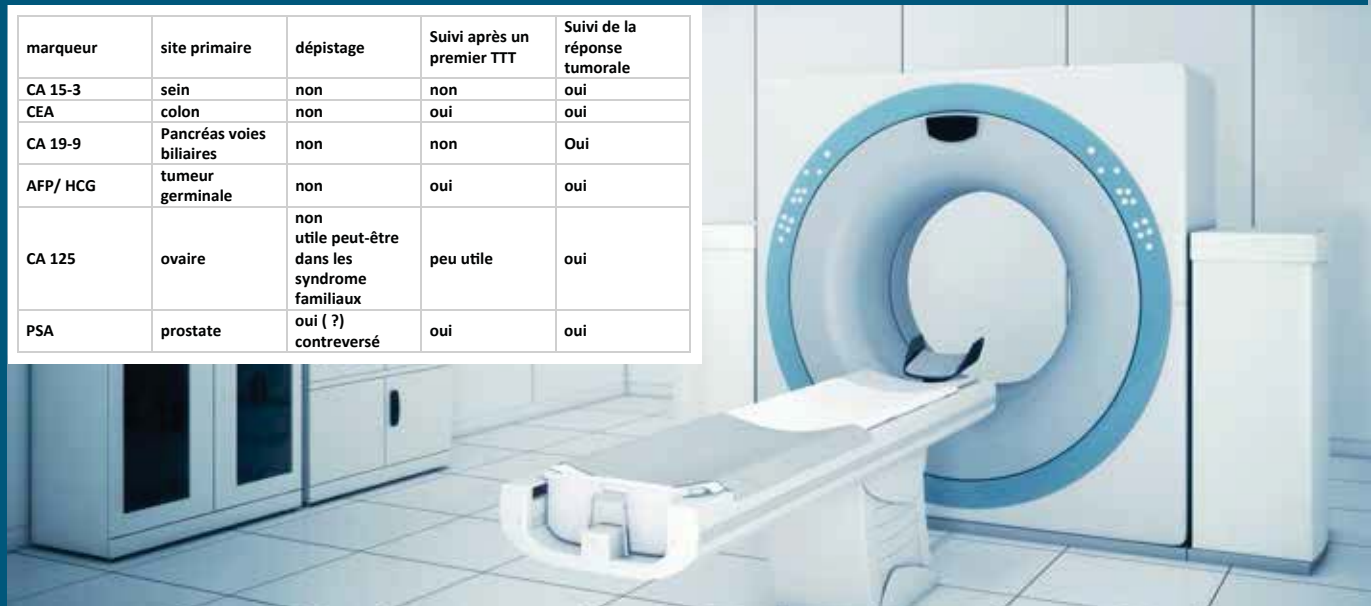
Pour le médecin praticien, il y a finalement peu d'intérêt au dosage des marqueurs tumoraux. Il est clair que le débat sur le dépistage du cancer de la prostate va s'inviter dans vos consultations. Par contre, doser CEA, CA 19-9 pour un amaigrissement ou des douleurs abdominales n'a que peu de sens et peut entraîner bien des interrogations en cas de valeurs anormales (tableau 2).

Pour l'oncologue, le dosage des marqueurs peut avoir un intérêt. Mais la marge d'économie est certainement très importante. Combien de patients viennent en consultation avec un graphique sur plusieurs feuilles A4 montrant l'évolution de leur PSA, comme si celui-ci était le garant de leur santé? Combien de fois revient la question: et mon marqueur? Une certaine ambiance de terrorisme baigne notre utilisation des marqueurs tumoraux, il faut bien en convenir...

L'avenir se situe probablement dans la recherche de cellules tumorales circulantes (ADN tumoral). Nous sommes encore dans un domaine expérimental mais je vois arriver ce type de test dans notre pratique dans un avenir probablement proche. Quel sera le rôle de la génomique dans 10 ou 20 ans?

Tableau 2 | Utilisation habituelle des marqueurs tumoraux

| marqueur | site primaire | dépistage | Suivi après un premier TTT | Suivi de la réponse tumorale |
|----------|--------------------------|--|----------------------------|------------------------------|
| CA 15-3 | sein | non | non | oui |
| CEA | colon | non | oui | oui |
| CA 19-9 | Pancréas voies biliaires | non | non | Oui |
| AFP/ HCG | tumeur germinale | non | oui | oui |
| CA 125 | ovaire | non utile peut-être dans les syndromes familiaux | peu utile | oui |
| PSA | prostate | oui (?) contreversé | oui | oui |



RÉFÉRENCES

- 1 | Wolf A.M. and al: American cancer society guideline for the early detection of prostate cancer. CA Cancer J Clin 2010; 60:70
- 2 | Coley C.M. and al: Early detection of prostate cancer. Ann Int Med 1997; 126:394
- 3 | Djulbegovic M. and al: Screening for prostate cancer meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010; 341: 4543
- 4 | Rustin G. and al: Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer. Lancet 2011; 377: 380.
- 5 | Thompson I.M. and al.: Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy. J Urol 2013; 190:141.
- 6 | Labianca R. and al: Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2013; 24 suppl 6.
- 7 | Schmoll H.J. and al: testicular seminoma and non seminoma: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2010; 21 suppl 5.
- 8 | Marko P.: PSA dosage en toute connaissance de cause. Forum Med Suisse 2009; 9: 502.
- 9 | Rosenthal A.N. and al. Results of annual screening in phase 1 of the UK familial ovarian cancer screening study. JCO 2013; 31: 49.