

Cancer du sein. Du CA15-3 à la tomographie à émission de positons.

Un taux de récurrence de 30% dans les dix premières années chez des patientes en rémission complète après un traitement curatif, requiert un suivi strict ⁽¹⁻²⁾. Chez des patientes asymptomatiques, le suivi annuel repose sur l'examen clinique, la mammographie et le dosage des marqueurs tumoraux sériques, en particulier le CA15-3. Nous faisons le point sur ce dernier volet, et précisons la place de la tomographie par émission de positons au fluoro-2-désoxy-glucose (TEPFDG) dans ce suivi.

En cas de discordance entre l'examen clinique, la mammographie et le taux des marqueurs tumoraux, d'autres investigations peuvent s'avérer nécessaires comme la radiographie thoracique, la tomographie par émission de positons (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'échographie et la scintigraphie osseuse.

Il est important de détecter ces cancers à un stade aussi précoce que possible, car le taux de survie diminue et le risque de récurrence augmente en fonction de l'extension de la maladie au moment du diagnostic ⁽³⁾. Le risque de récurrence est le plus important durant les deux premières années qui suivent le diagnostic puis diminue de façon progressive entre la 2^{ème} et 5^{ème} année ⁽⁴⁾. Bien que la nécessité de détection précoce des récurrences reste controversée, il est sans doute plus facile de contrôler une maladie avec une masse tumorale faible⁽⁵⁾ et par conséquent de la détecter de façon précoce. D'autre part, il est primordial de faire un bilan d'extension le plus précis possible. En effet, le choix de la thérapeutique est fonction du caractère isolé ou non de la récurrence et des différents organes ou tissus atteints par celle-ci.

La biologie contribue également au diagnostic précoce et à la surveillance avec les marqueurs sériques classiques : CA 15-3 et ACE, mais aussi des marqueurs de différenciation, de chimiorésistance, de même que la mise en évidence de gènes de susceptibilité chez les familles à risque.

Marqueurs tumoraux dans le cancer du sein.

De nombreux marqueurs sériques de tumeurs mammaires ont été étudiés.

Le marqueur idéal devrait :

- être capable de détecter la maladie encore asymptomatique ;
- ne pas s'observer, en valeurs anormales, chez le sujet sain ;
- être un bon prédicteur dans le suivi du traitement et/ou du patient en rémission.

Les dosages des marqueurs sériques pour un même patient doivent être effectués dans le même laboratoire et avec la même technique. Un premier résultat supérieur aux valeurs usuelles doit être vérifié sur un autre prélèvement.

A. Le cancer antigène 15-3 ou CA 15-3.

Il s'agit d'un des rares marqueurs qui est encore utilisé en routine clinique. Cet antigène décrit par Tobias et coll. en 1985 est une glycoprotéine présente au pôle ductal des cellules épithéliales normales de nombreux tissus (sein, utérus, ovaire,...). Dans les cellules cancéreuses elle s'exprime sur toute la surface cellulaire d'où elle est libérée dans la circulation sanguine.

La plupart des méthodes retiennent les valeurs de 25 à 30 U/ml et selon les séries 1 à 7% des femmes saines ont une valeur augmentée.

La CA 15-3 existe à l'état circulant chez les individus normaux. Il n'est donc pas spécifique au cancer et peut être élevé dans diverses situations physiologiques ou pathologiques.

1.-Variations physiologiques:

Les causes de variations physiologiques des taux de CA 15-3 sont rares. L'âge, le sexe, le tabagisme, la lactation, la période du cycle sont sans incidence sur les taux sériques de CA 15-3 ⁽⁶⁾. En revanche, la grossesse s'accompagne parfois d'élévations de CA 15-3 pouvant atteindre 80 kU/L⁻¹. Cette augmentation serait due à des modifications de la glande mammaire entraînant une augmentation de la sécrétion des mucines.

2.-Variations pathologiques

Augmentation du CA 15-3 dans les maladies bénignes.

Des concentrations sériques d'ACE modérément élevées sont observées chez les sujets alcooliques et chez les patients porteurs de lésions bénignes inflammatoires hépatiques, digestives ou pulmonaires. En cas d'insuffisance rénale chronique et d'hémodialyse, des élévations du taux d'ACE atteignant jusqu'à cinq fois la normale peuvent être observées. De nombreux cancers peuvent être à l'origine d'une élévation des taux d'ACE (tractus digestif, ovaire, poumon, utérus, thyroïde, lymphome, mélanome, tumeurs neuro-endocrines).

Dans les pathologies bénignes, le taux de CA 15-3 est rarement supérieur à 50 kU/L⁻¹.

Augmentation tumorale du CA 15-3 dans les cancers non mammaires.

- Cancer de l'ovaire (60%)
- Cancer de l'utérus (40%)
- Cancer pulmonaire (35%)
- Cancer du pancréas (33%)
- Cancer hépatobiliaire (29%)
- Cancres colorectaux (22%)

Augmentation tumorale du CA 15-3 dans les cancers mammaires.

Chez une femme atteinte du cancer du sein, l'augmentation de CA 15-3 est corrélée au stade de la maladie. 88 à 97% des patientes qui ont un taux élevé au moment du diagnostic vont développer des métastases.

Lorsque le développement est purement local, l'élévation du marqueur ne se rencontre que dans 9% des patientes.

Lorsque la maladie est métastatique, le dosage est pathologique dans 80% des métastases osseuses, 75% des métastases hépatiques, 60% des métastases pulmonaires et seulement 23% dans les rechutes locorégionales.

Il apparaît donc :

- Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce du cancer du sein.
- Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le diagnostic du cancer du sein.
- Le dosage initial -avant traitement- est souhaitable : pronostic et suivi du traitement.
- Son intérêt est réel dans le suivi des patientes traitées : l'évolution du CA 15-3 est bien corrélée à la réponse clinique (80% avec possibilité d'une augmentation transitoire par lyse cellulaire / effet pointe qui signifie l'efficacité du traitement). La fiabilité dépend du taux initial et de la vitesse de décroissance.
- L'élévation du CA 15-3 précède de plusieurs mois l'apparition de signes cliniques de métastases. On peut donc estimer qu'un dosage réalisé régulièrement permettrait de détecter précocement près de la moitié des récidives. En effet, les marqueurs ACE et CA 15-3 ont montré leur capacité à détecter les récidives avant l'apparition de signes cliniques ou radiologiques dans 40 à 60% des cas avec un délai de deux à dis-huit mois, médiane : 5,2 mois et l'apparition des métastases dans 60 à 80% des cas.

B. ACE.

La clairance de l'ACE est essentiellement hépatique. Son temps de demi-vie plasmatique est de l'ordre de quelques jours. Une élévation de ses taux peut être observée dans diverses situations.

1. Variations physiologiques :

L'âge, la grossesse et le sexe ont une influence sur les taux sériques d'ACE. En effet, l'ACE est en moyenne plus élevé chez les hommes, les sujets âgés et dans les deux premiers trimestres de la grossesse. Le tabagisme augmente notablement les taux d'ACE qui sont corrélés à l'intensité du tabagisme : chez le fumeur, la valeur-seuil couramment admise est de $10\mu\text{g.L}^{-1}$.

2. Variations pathologiques :

Des concentrations sériques d'ACE modérément élevées sont observées chez les sujets alcooliques et chez les patients porteurs de lésions bénignes inflammatoires hépatiques, digestives ou pulmonaires. En cas d'insuffisance rénale chronique et d'hémodialyse, des élévations du taux d'ACE atteignant jusqu'à cinq fois la normale peuvent être observées. De nombreux cancers peuvent être à l'origine d'une élévation des taux d'ACE (tractus digestif, ovaire, poumon, utérus, thyroïde, lymphome, mélanome, tumeurs neuro-endocrines).

C. Intérêt clinique du CA 15-3.

CA 15-3 et dépistage.

Le CA 15-3 n'est statistiquement élevé au moment du diagnostic du cancer du sein que dans moins de 30% des cas ⁽⁷⁾. Les marqueurs tumoraux, d'une façon générale, ne sont pas utilisés comme éléments de dépistage des cancers du sein ⁽⁷⁾.

CA 15-3 et diagnostic.

Une méta-analyse regroupant 23 études publiées entre 1988 et 1998 accordent au CA 15-3 une sensibilité comprise entre 13 et 65 % pour une spécificité variant de 87 à 100% ⁽⁷⁾.

Intérêt d'une mesure au moment du diagnostic.

Un taux initialement élevé de CA 15-3 est plus fréquemment rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées de la maladie ⁽⁸⁾. La sensibilité moyenne du CA 15-3 recalculée à partir des données de sept études utilisant des valeurs-seuils comprises entre 25 et 38 kU/L^{-1} sont de 9,8% pour les stades I, 21,5% pour les stades II, 43,1% pour les stades III et 76% pour les stades IV ⁽⁷⁾.

Une valeur initiale élevée doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination métastatique dont l'existence est de nature à modifier radicalement la stratégie thérapeutique ⁽⁷⁾. Jusqu'à une période récente, les explorations d'imagerie conventionnelle (échographie, TDM, éventuellement IRM) étaient classiquement utilisées pour la recherche du site de dissémination métastatique. Depuis quelques années, la tomographie à émission de positons, (TEP-FDG) est de plus en plus utilisée.

CA 15-3 indicateur d'efficacité thérapeutique.

Dans le cas d'un cancer localisé où le CA 15-3 est initialement élevé, sa non-normalisation constitue un index d'inefficacité thérapeutique et un facteur de mauvais pronostic ⁽⁷⁾. Boccaro identifie en effet la normalisation d'un CA 15-3 initialement élevé (au seuil de 30 kU/L^{-1}) comme un indicateur d'efficacité thérapeutique et un facteur pronostique indépendant ⁽¹³⁾.

Pichon confirme que la non-normalisation du CA 15-3 est un facteur de mauvais pronostic ⁽¹⁴⁾.

Intérêt du CA 15-3 pour la perception de récurrence locorégionale ou de métastases

Récurrences locorégionales.

S'agissant du diagnostic de récurrence locorégionale, la plupart des études s'accordent sur le fait que le pourcentage de patientes présentant un taux de CA 15-3 élevé à ce stade de la maladie est faible. Une analyse portant sur un total de 242 patientes ayant présenté une récurrence locorégionale accorde au CA 15-3 une sensibilité proche de 20% ⁽⁷⁾. Cette sensibilité médiocre du CA 15-3 pour la détection des récurrences locales n'est pas alarmante dans la mesure où ces sites de première rechute demeurent accessibles à la détection clinique. Le taux de CA 15-3 associé à une récurrence locorégionale est significativement plus élevé quand la récurrence locale est suivie d'une métastase que lorsqu'elle reste isolée ⁽¹²⁾. Pour Coveney, il existe une relation entre le taux de CA 15-3 lors de la récurrence locorégionale et le délai d'apparition des métastases ⁽¹⁵⁾. Au stade de la récurrence locale, un taux élevé de CA 15-3 doit donc inciter à rechercher des métastases à distance synchrones dont l'existence est de nature à modifier la prise en charge de la patiente. Ainsi dans la série d'O'Dwyer la valeur prédictive d'un taux de CA 15-3 supérieur à 40 kU/L⁻¹ à ce stade de la maladie est de 97% ⁽¹⁶⁾.

**Une valeur initiale élevée doit faire rechercher activement
une éventuelle dissémination métastatique
dont l'existence est de nature à modifier radicalement
la stratégie thérapeutique.**

Métastases à distance.

De nombreuses études ont montré qu'environ 75% des premières évolutions métastatiques étaient associées à une élévation significative de CA 15-3. Une méta-analyse réalisée à partir de 18 études et portant sur un total de 4697 patientes dont 1940 sont porteuses de métastases ⁽⁷⁾ accorde à une élévation confirmée de CA 15-3 des valeurs prédictives positive et négative respectivement de 92,5% et 85,6%.

Il est important de noter que la plupart de ces études utilisent toujours la notion de seuil et non pas celle de cinétique pourtant plus intéressante dans la mesure où celle-ci améliore de façon notable la sensibilité et la spécificité. En effet, le pourcentage moyen de faux négatifs proche de 30% peut chuter à moins de 10% si l'on substitue à la notion de taux celle de cinétique. De même, le pourcentage de faux positifs compris, selon les auteurs, entre 0 et 14% est probablement à pondérer si on élimine de façon systématique les diagnostics différentiels classiques par des explorations répétées et élargies.

La sensibilité du CA 15-3 varie selon la nature du site d'évolution métastatique. Elle est maximale pour les localisations osseuses et hépatiques (80%), intermédiaire pour les localisations pulmonaires (50 à 70%), faible pour les localisations cutanées, ganglionnaires (15 à 20%) ou cérébrales. En cas de rechute plurifocale la sensibilité du CA 15-3 peut atteindre 91%. L'élévation du CA 15-3 anticipe la récurrence clinique et/ou radiologique d'un délai médian de six à neuf mois avec des extrêmes variant de zéro à dix-huit mois. Ces valeurs qui dépendent de la vitesse de croissance de la récurrence (donc du temps de doublement du CA 15-3) sont également à nuancer en fonction du rythme et de la nature des investigations effectuées durant l'élévation du marqueur.

D. Intérêt potentiel de l'imagerie TEP-FDG.

Plusieurs études ont évalué l'intérêt de la TEP-FDG dans les récurrences de cancers du sein. Les dernières études publiées confirment l'intérêt de la TEP-FDG dans 2 situations :

1. La localisation de la récurrence, lorsqu'il existe une augmentation des concentrations des marqueurs tumoraux ⁽¹⁷⁾, circulants alors que le bilan conventionnel reste négatif.
2. Le bilan d'extension d'une récurrence suspectée ou confirmée (restadification).

1. Détection de la récurrence occulte par la TEP-FDG.

Il est généralement admis qu'une augmentation de la concentration sérique des marqueurs tumoraux, et en particulier de CA 15-3, peut être un signe précurseur de récurrence du cancer du sein alors que la patiente reste asymptomatique ⁽⁸⁾.

Cependant, en raison des éléments mentionnés ci-dessus, il convient de tenir compte du niveau d'élévation, de son caractère itératif et idéalement de la cinétique de CA 15-3, de manière à travailler sur une spécificité potentielle plus encourageante. L'intérêt de la TEP-FDG, outre qu'elle permet d'emblée une imagerie corps entier, donc de détecter des métastases, qu'elles soient osseuses, hépatiques ou autres, semble également plus performante, de par les différentes expériences apportées dans différents travaux. La valeur prédictive positive et la sensibilité de la TEP-FDG sont élevées, respectivement supérieures à 86% et 90%, au détriment de la valeur prédictive négative et de la spécificité.

L'augmentation isolée de la concentration des marqueurs tumoraux circulants peut parfois apparaître dès le début de la récurrence alors que la masse tumorale est faible. Dans ce cas, l'examen TEP peut être faussement négatif, soit parce que la maladie est microscopique et met en défaut toutes les modalités d'imagerie ⁽⁹⁾, soit parce que la taille nettement infracentimétrique de la lésion ne peut permettre sa visualisation en TEP-FDG.

L'expérience actuelle permet de proposer l'examen TEP-FDG en première intention, lorsqu'il existe une augmentation de la concentration des marqueurs tumoraux circulants ⁽¹⁰⁾.

2. Bilan d'extension par la TEP-FDG d'une récurrence suspectée ou confirmée.

Plusieurs études ont comparé les performances de la TEP-FDG à celles du bilan d'imagerie conventionnelle, comprenant une radiographie thoracique, une scintigraphie du squelette et une échographie abdominale, pour la recherche de métastases à distance dans le cancer du sein. Dose et coll. ont montré la supériorité de la TEP-FDG pour la détection de la maladie métastatique avec une sensibilité de 86% contre 57% pour le bilan conventionnel et une spécificité de 90% contre 81% ⁽¹¹⁾.

L'expérience actuelle permet de proposer l'examen TEP-FDG en première intention.

Ces écarts de performances se retrouvent également pour la détection de la récurrence du cancer du sein. Gallowitsch et coll. ont comparé la détection de la récurrence et des métastases par la TEP-FDG avec un bilan d'imagerie plus exhaustif que le bilan précédemment cité, utilisant la mammographie, l'échographie, la TDM, l'IRM, la radiographie et la scintigraphie du squelette. La sensibilité de la TEP-FDG était de 97% contre 84% pour l'imagerie morphologique, la spécificité de 82% contre 60%, la valeur prédictive positive de 96% contre 75% et la valeur prédictive négative de 96% contre 75% ⁽¹⁸⁾.

Docteur Roland AMIR

Centre Médical Bonsecours
Service de Médecine Nucléaire

Bibliographie.

- 1.- CURCIO L.D. et coll. Ann. Surg. Oncol. 1997; 4 : 24-27
- 2.- BEY P. Médecine Nucléaire 1998; 22 : 521-523
- 3.- NEMOTO T. et coll. Cancer 1980; 45 : 2917-2924
- 4.- SAPHNER T. et coll. J. Clin. Oncol. 1996; 14 : 2738-2746
- 5.- NICOLINI A. et coll. Br. J. Cancer 1977; 76 : 1106-1111

- 6.- ANAES. Marqueurs sériques dans les cancers du sein et colorectaux. Septembre 1997
- 7.- BASUYAU JP. et coll. Bull. Cancer 2000; 87 (10) : 723-737
- 8.- BAST R.C. et coll. J. Clin. Oncol. 2001; 19 : 1865-1878
- 9.- CRIPPA F. et coll. J. Nucl. Med. 2001; 41 : 1491-1494
- 10.- MOON D.H. et coll. J. Nucl. Med. 1998; 39 : 431-435
- 11.- DOSE J. et coll. Nucl. Med. Commun. 2002; 23 : 857-864
- 12.-Standards, options et recommandations. Vol.3. Cancers du sein non métastatiques.
Arnette Blackwell, 1966
- 13.- BOCCARA C. et coll. Immunoanal Biol. Spec. 1998; 13 : 19-25
- 14.- PICHON M.F. et coll. Anticancer Res. 2000; 20 : 1189-1194
- 15.- COVENEY E.C. et coll. Int.J.Biol. Markers 1995; 10 : 35-41
- 16.- O'Dwyler P.J. et coll. World J.Surg.1990; 14 : 562-565
- 17.- LARBRE H. et coll. 43ème Coll. Méd. Nucl. Marseille. Méd. Nucl. 2005; 29 (11) : 701
- 18.- GALLOWITSCH H.J. et coll. Invest. Radiol. 2003; 38 : 250-256

L'Agenda Gynécologie. Ed. spéciale oncologie, 2006, mars, pp.26-29.