

Faculté de Pharmacie - Section française
IIIème année
Pour correspondance, contactez:
Prof. asist. Dr. Adrian Mihala - mihala.adrian@umft.ro
Prof. asist. Drd. Aimée Chis - chis.aimee@umft.ro

T.P.13. Méthodes d'analyse et signification des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux sont des substances produites par les cellules tumorales ou le tissu hôte en réponse à l'interaction avec la tumeur. Ils peuvent être mesurés dans le sang ou les sécrétions corporelles et utilisés pour différencier une tumeur d'un tissu normal ou pour déterminer tout simplement la présence de la tumeur.

Les marqueurs tumoraux peuvent être utilisés pour : *le dépistage, le diagnostic, le pronostic* (prédit l'évolution ou la survie quel que soit le traitement), *la surveillance thérapeutique* ; ils peuvent également être utilisés comme *indices de surveillance* dans les récurrences ou métastases possibles.

Les caractéristiques d'un marqueur tumoral idéal - ont été définies par Heberman en 1975, qui a introduit le terme marqueur tumoral :

- application facile : dosage simple, reproductibilité, coût réduit ;
- détectabilité : l'existence d'une méthode de dosage qui permet de mettre en évidence une différence quantitative significative entre les valeurs des sujets normaux et ceux atteints de néoplasmes ;
- sensibilité : permet la reconnaissance de tous les patients atteints de néoplasmes (il existe un petit nombre de « faux négatifs»)
- spécificité : permet l'exclusion des cas négatifs et indique la localisation principale (spécificité d'organe)
- l'existence de corrélations avec la masse des cellules tumorales pour permettre la "mesure" de l'efficacité du traitement, le suivi de la maladie par plusieurs tests répétés et la détection précoce des récurrences ou métastases.

En pratique, il existe des limites aux marqueurs tumoraux :

- l'absence d'une véritable spécificité, fréquemment associée à des pathologies non néoplasiques
- l'absence d'un véritable parallélisme entre la valeur sérique et le volume de la masse tumorale

Actuellement, aucune molécule n'a les caractéristiques d'un marqueur tumoral idéal.

La validité d'un marqueur tumoral dépend d'un certain nombre de paramètres qu'il doit présenter:

1. **Sensibilité** - représente le rapport entre le nombre de patients avec un résultat positif et le nombre de patients qui ont été testés (ce nombre inclut ceux avec de vrais résultats positifs et de faux négatifs); les patients sont des personnes atteintes de cancer.

$$\text{Sensibilité} = \frac{\text{Nombre de résultats vraiment positifs}}{\text{Nombre de vrais résultats positifs} + \text{Nombre de faux résultats négatifs}} \times 100$$

2. **Spécificité** - est le rapport entre le nombre de sujets sains avec un résultat négatif et le nombre de sujets sains testés (ce nombre de sujets regroupe les résultats vraiment négatifs et les faux positifs - la population sans maladie).

$$\text{Spécificité} = \frac{\text{Nombre de résultats vraiment négatifs}}{\text{Nombre de vrais résultats négatifs} + \text{Nombre de faux résultats positifs}} \times 100$$

3. **La valeur prédictive positive** représente la probabilité de la présence d'une maladie maligne chez les sujets avec des tests positifs.

4. **La valeur prédictive négative** représente la probabilité que les valeurs négatives du test correspondent à l'absence de la tumeur.

Ces caractéristiques sont importantes car elles permettent un choix de tests en fonction de la pathologie.

Afin de confirmer un diagnostic clinique, un marqueur à haute sensibilité est choisi, et pour un diagnostic d'exclusion, un test à haute spécificité est préféré.

Classification des marqueurs tumoraux

- selon leur structure, ils sont regroupés comme suit :

1. Protéines oncofœtales

- Antigène carcinoembryonnaire (CEA) - tumeurs germinales, embryonnaires, adénocarcinomes mammaires, digestives, pulmonaires, hépatiques, vésicales, génitaux
- Alpha-foetoprotéine (AFP) - hépatome, tératome, adénocarcinome

2. Peptides, protéines et glycoprotéines non hormonales

- Antigène polypeptidique tissulaire (TPA) - antigène universel associé aux tumeurs
- Antigène gastro-intestinal CA19-9 - adénocarcinomes digestifs
- Antigène gastro-intestinal CA 72-4 - cancer de l'estomac, du côlon, du poumon, du sein, de l'ovaire et de la prostate;
- Antigène de tumeur du sein CA 15-3 - cancer du sein, du poumon, du foie et de l'ovaire
- Antigène ovarien CA 125 - ovaire, sein, poumon, pancréas, cirrhose, pancréatite;
- Antigène de cancer épidermoïde du SCC - carcinomes épidermoïdes situés dans le col de l'utérus, la vulve, le poumon, l'œsophage, la tête et le cou
- Antigène prostatique spécifique (PSA) - dans le cancer de la prostate
- free-PSA - dans le cancer de la prostate
- CYFRA 21-1 - dans le cancer du poumon à petites cellules
- Chromogranine A - dans les tumeurs carcinoïdes (neuroendocrines) et les phéochromocytomes
- Antigène tumoral de la vessie (BTA) - dans le cancer de la vessie
- HER-2 / neu - dans le cancer du sein

3. Enzymes et isoenzymes

- Phosphatase acide prostatique (PAP) - cancer de la prostate
- Tumeur M2-PK (M2 pyruvate kinase isoenzyme) - tumeurs digestives (plasma) et colorectales (fécales)
- Enolase neuronique spécifique (NSE) - neuroblastome, cancer du poumon à petites cellules, mélanome, hypernephrome
- Thymidine Kinase (TK) - dans les néoplasmes hématologiques (LLC, lymphomes) et moins dans les tumeurs solides (cancer du sein) utile principalement pour déterminer la nature agressive de la tumeur
- Phosphatase alcaline (ALP) - dans les tumeurs osseuses, les métastases osseuses
- Phosphatase placentaire alcaline (PLAP) - dans le cancer du sein, des ovaires, des testicules et des séminomes;
- Gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT) - dans les métastases hépatiques, obstruction biliaire.

4. Protéines sériques spéciales

- Protéine S-100 - dans le mélanome malin métastatique, les tumeurs salivaires
- Immunoglobulines - dans le myélome multiple
- Protéine Bence-Jones - dans le myélome multiple
- Microglobuline bêta-2 (B2M) - dans le myélome multiple, les lymphomes
- Thyroglobuline - cancer de la thyroïde, myélome, cancer du sein
- Thyrocalcitonine - néoplasmes endocriniens multiples
- Protéine de matrice nucléaire 22 (NMP-22) - dans le cancer de la vessie
- Myoglobulines - dans les sarcomes
- SP 1 - dans le cancer placentaire
- Transferrine, Ferritine - dans l'hépatome

5. Hormones et leurs métabolites

- Calcitonine - cancer de la thyroïde
- Gonadotrophine chorionique humaine (HCG) - choriocarcinome
- Sérotonine - syndrome carcinoïde
- Acide 5-hydroxy-indolacétique (5-HIAA) - syndrome carcinoïde
- Polypeptide intestinal vasoactif (VIP) - dans les tumeurs sécrétant le VIP
- Gastrin - gastrinome
- ProGRP - dans le cancer du poumon à petites cellules

Indications d'utilisation des marqueurs tumoraux:

- Détection précoce des tumeurs malignes dans les groupes à haut risque - patients ayant des antécédents familiaux de malignité ou patients symptomatiques avec une forte probabilité de malignité.
Dans ce cas, les tests de dépistage suivants sont recommandés: AFP chez les patients atteints de cirrhose du foie, AFP et HCG si des tumeurs des cellules germinales sont suspectées, PSA chez les patients > 50 ans atteints d'adénome de la prostate, calcitonine, si un néoplasme thyroïdien médullaire est suspecté ou antécédents familiaux;

- Diagnostic primaire - le diagnostic primaire de malignité est rarement établi en déterminant des marqueurs tumoraux, au lieu de cela, déterminer des marqueurs tumoraux avant le premier traitement de la maladie est utile car: il sert de "référence" pour le suivi post-thérapeutique de la néoplasie, certains marqueurs permettent le pronostic la concentration des marqueurs après la fin du traitement permet une estimation préliminaire du tissu tumoral résiduel par rapport à l'éradication de la tumeur;
- À des fins pronostiques - en général, une concentration pré-thérapeutique très élevée de marqueurs tumoraux («ligne de base») est associée à des stades avancés de néoplasie et, par conséquent, à un mauvais pronostic;
- Surveillance du traitement - la diminution postopératoire de la concentration de marqueurs tumoraux est un indicateur pronostique important; un manque / diminution de concentration trop faible suggère une résection tumorale incomplète ou la présence de plusieurs tumeurs avec des implications thérapeutiques et pronostiques appropriées;
- Détection précoce de la récurrence tumorale - après la résection tumorale, la détermination des marqueurs tumoraux est une forme de surveillance non invasive importante.
En fonction du taux de croissance, une augmentation récurrente de la concentration de marqueurs tumoraux, suite à une normalisation postopératoire, est très révélatrice de la progression tumorale.

Les marqueurs tumoraux ne conviennent pas pour le dépistage de patients asymptomatiques car ils ont une spécificité tumorale, organique et une valeur prédictive positive trop faible.