

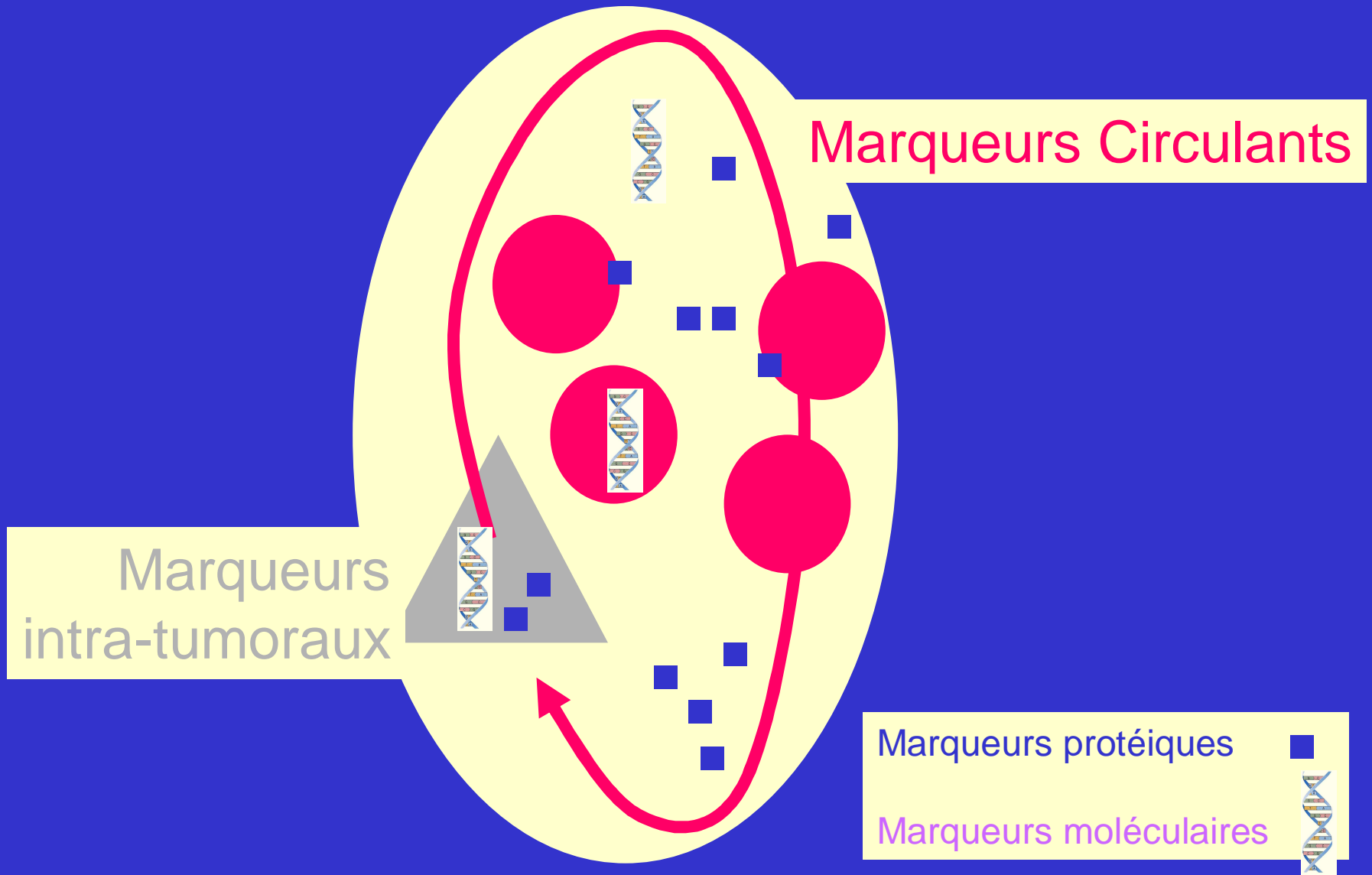
# *Marqueurs tumoraux sériques dans le cancer du sein*

11 mars 2009  
DIU Maladies du Sein

Marie-Hélène Schlageter  
Unité de Biologie Cellulaire

Hôpital Saint-Louis  
75010 Paris

# Marqueurs biologiques des cancers



# Caractéristiques des marqueurs (I)

*Marqueurs tumoraux **sériques** : Passage dans la circulation de protéines intra-cellulaires suite à des modifications de la perméabilité membranaire ou à la nécrose cellulaire*

- ✓ **Protéine d'origine embryonnaire** dont la sécrétion est normalement réprimée après la naissance : cas des antigènes **oncofoetaux** ACE et AFP.
- ✓ Protéines **intra-cellulaires** : **mucines**, cytokératines
- ✓ **Hormones** : catécholamines, calcitonine, insuline, prolactine, HCG
- ✓ **Enzymes** : PSA, PAP, NSE
- ✓ Composants des **granules** intracellulaires : chromogranine A

# *Caractéristiques des marqueurs (II)*

- ✓ Marqueurs du **remodelage osseux**
- ✓ Marqueurs de **prolifération** : TPA, Thymidine kinase, Beta2-microglobuline
- ✓ Produits d'**oncogènes** ou d'**anti-oncogènes** : marqueurs moléculaires et protéiques
- ✓ **Sécrétion de marqueurs par les cellules normales suite à l'envahissement tumoral**

Exemples : ferritine, LDH, sécrétées par les cellules normales et relarguées dans la circulation suite à l'envahissement du tissu par des cellules cancéreuses = marqueurs difficiles à utiliser car dépendent de nombreux facteurs physiopathologiques.

# *Antigènes oncofoetaux : l'ACE*

*ACE = Antigène Carcino-Embryonnaire*

ACE = découvert en 1965 (Gold and Freedman) : immunisation de lapins avec des extraits de cancer du côlon

Identifié dans les tissus embryonnaires (comme l'AFP) : famille des Antigènes oncofoetaux : exprimés au cours du développement embryonnaire et dans les tissus neoplasiques chez l'adulte

L'ACE est une glycoprotéine qui appartient à une grande famille de molécules ou superfamille dont font partie aussi les Ig.

36 glycoprotéines différentes ont été identifiées dans la famille de l'ACE.

Les gènes sont sur le chromosome 19.

Molécules avec structures similaires à l'ACE :

- NCA1 et NCA2, normal cross-reactive antigens
- Tumor-extracted related antigens (TEX)
- Normal Fecal Antigen (NFA1 et 2)
- Meconium Antigen (MA)
- Biliary Glycoprotein (BGP)

## Structure de l'ACE

- glycoprotéine d'env. 180 kDa
- squelette protéique = 829 aa, nombreux ponts di-sulfure.
- très glycosylée (60% du PM) : N-acetyl-glycosamine, mannose, fucose, galactose, acide sialique
- chaînes oligosaccharidiques reliées par des liens de type asparagine-N-acetyl glucosamine = « N-linked-oligosaccharide core », au contraire des «serine ou threonine O-linked-oligosaccharide core » caractéristiques des mucines
- Les anticorps monoclonaux reconnaissent surtout la partie polypeptidique

L'ACE est sécrété par les cellules épithéliales du tube digestif chez le fœtus normal et dans les tissus cancéreux chez l'adulte

# Rôle de l'ACE : reconnaissance cellulaire et métastases

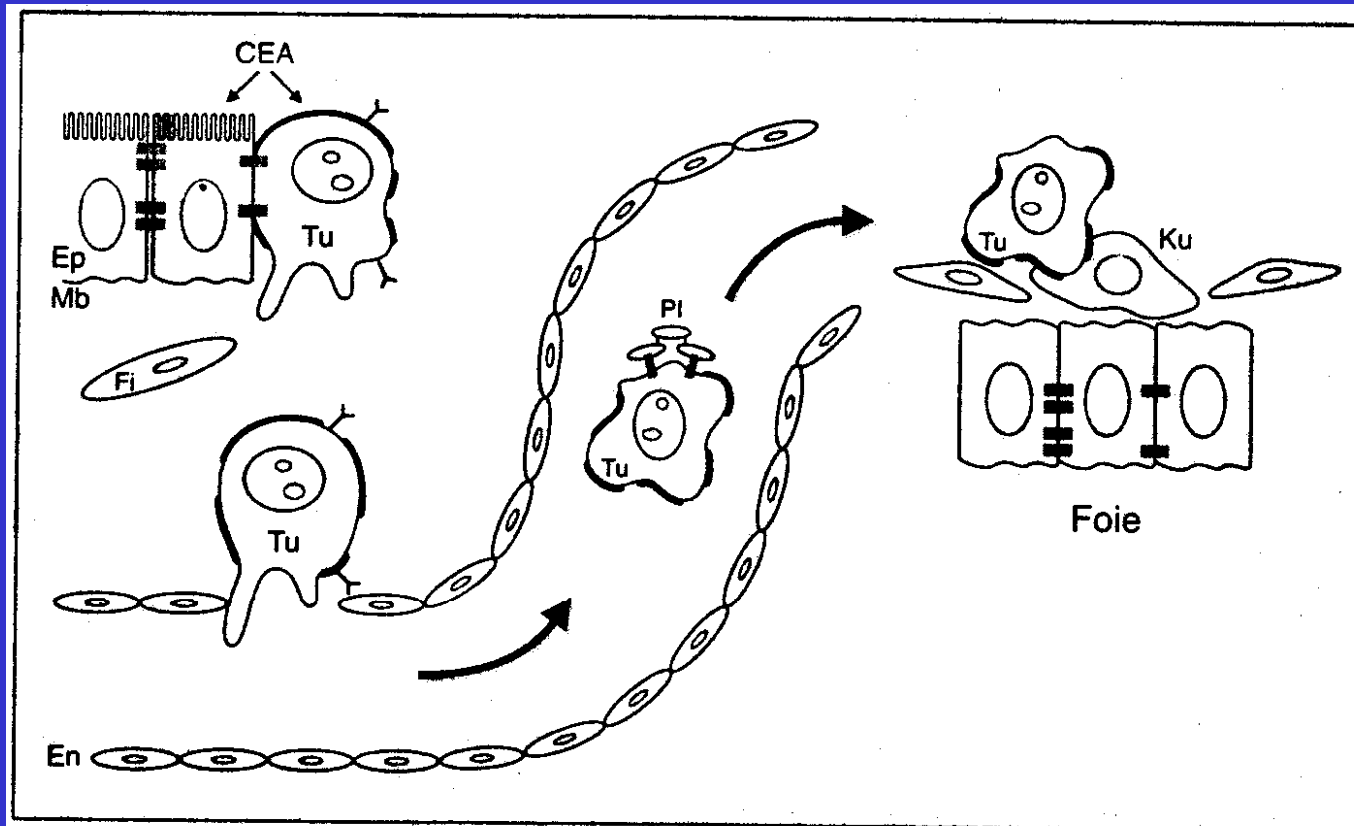


Figure 5. *Schéma illustrant le rôle de CEA dans le processus métastatique. Le CEA est synthétisé sur le glycocalyx de cellules épithéliales normales, mais se retrouve sur toute la surface de la cellule tumorale. Cette cellule tumorale infiltre un capillaire, circule jusqu'à son point d'ancrage et adhère à une cellule du foie, peut-être à l'aide d'un récepteur spécifique du CEA. Ep: cellules épithéliales; Mb: membrane basale; Fi: fibroblaste; En: cellules endothéliales; Tu: cellules tumorales; Pl: plaquettes; Ku: cellule de Kupffer.*

# Protéines et glycoprotéines

## LES MUCINES

Les mucines = glycoprotéines de haut PM (200-800 kDa)

= squelette protéique “ core ”

et chaînes polysaccharidiques (jusqu'à 80% du PM)

sucres fixés à la protéine par des liaisons

de type O-glycosidique sur des Sérine ou des Thréonine

Mucines = très immunogènes

Découvertes dans les gouttelettes lipidiques du lait (HMFG)

Marqueurs de type mucine utilisés :

CA15-3, CA27-29, CA19-9, CA72-4, CA50, CA125

## Structure type d'une mucine

H<sub>2</sub>N - [VNTR] - séquence transmembranaire -69aa cytopl. - COOH

4 Régions :

- N-terminale = avec séquence signal hydrophobe

- Centrale = VNTR : répétition en nombre variable de séquences de 20aa riches en sérine et thréonine (sites de glycosylation)

Répétition en nb variable = polymorphisme

→ Nom donné aux mucines = PEM

(Polymorphic Epithelial Mucins)

- C-terminale = transmembranaire  
+ cytoplasmique (69aa)

# Classification des mucines

Famille des mucines = 16 gènes de mucines **MUC1-16**

## **Classification**

Structure? Historique = famille de glycoprotéines à séquences répétées d 'aa, riches en proline, thréonine, sérine (PTS) (sites de O-glycosylation)? Mais grandes dissemblances

Fonction? Pas de fonction non équivoque

Localisation chromosomique?

## **Proposition :**

- les mucines dont gènes sont sur **locus 11p15** : formant le **mucus** (MUC2, MUC4, MUC6...)
- les mucines dont gènes sont sur **locus 7q22, 3q, 1q21** : mucines **membranaires** (MUC1, MUC3...)
- des mucines **orphelines** (MUC16...)

## LES MUCINES : le CA 15-3

CA 15-3 = Marqueur de référence dans le cancer du sein  
correspond à un des épitopes du produit d'expression  
du gène MUC1

MUC1 = gène cloné  
chromosome 1 en q21-24

Autres marqueurs possédant  
des épitopes  $\pm$  proches du CA 15-3

MCA, BCM, CA549, CA27-29, CAM26 et CAM29

Exemple : épitopes reconnus par les Ac des dosages de  
CA15-3 et CA 27-29



## LES MUCINES : le CA 15-3

### Expression du CA15-3

dans ***tissu normal*** (sein, glandes salivaires, œsophage, estomac, pancreas, poumon, rein, vessie, uterus, vésicule)

et dans ***tissu tumoral***

mais ***différences*** :

- ***surexprimé*** (50 x) dans cellules tumorales
- anomalies de ***localisation*** =
  - apicale dans cellules normales
  - péricellulaire dans cellules tumorales
- anomalies de ***structure***

## LES MUCINES : le CA 15-3

### Expression du CA 15-3 dans le tissu tumoral

#### Anomalies de structure =

- modifications de **glycosylation**,  
    ↑ sialylation : (augmentation de la sialyl-transferase)  
d'où charges négatives importantes
- très grand **domaine extracellulaire** 1000 à 2000 aa d'où  
inhibition des molécules d'adhésion (intégrines) ,  
facilitation des métastases (laminine)  
    (rôle dans dissémination?)
- apparition de nouveaux **épitopes**

## Fonctions du CA 15-3

- ***Oncogène*** :

Sites de tyrosine phosphorylation capables d'activer l'oncogène ras

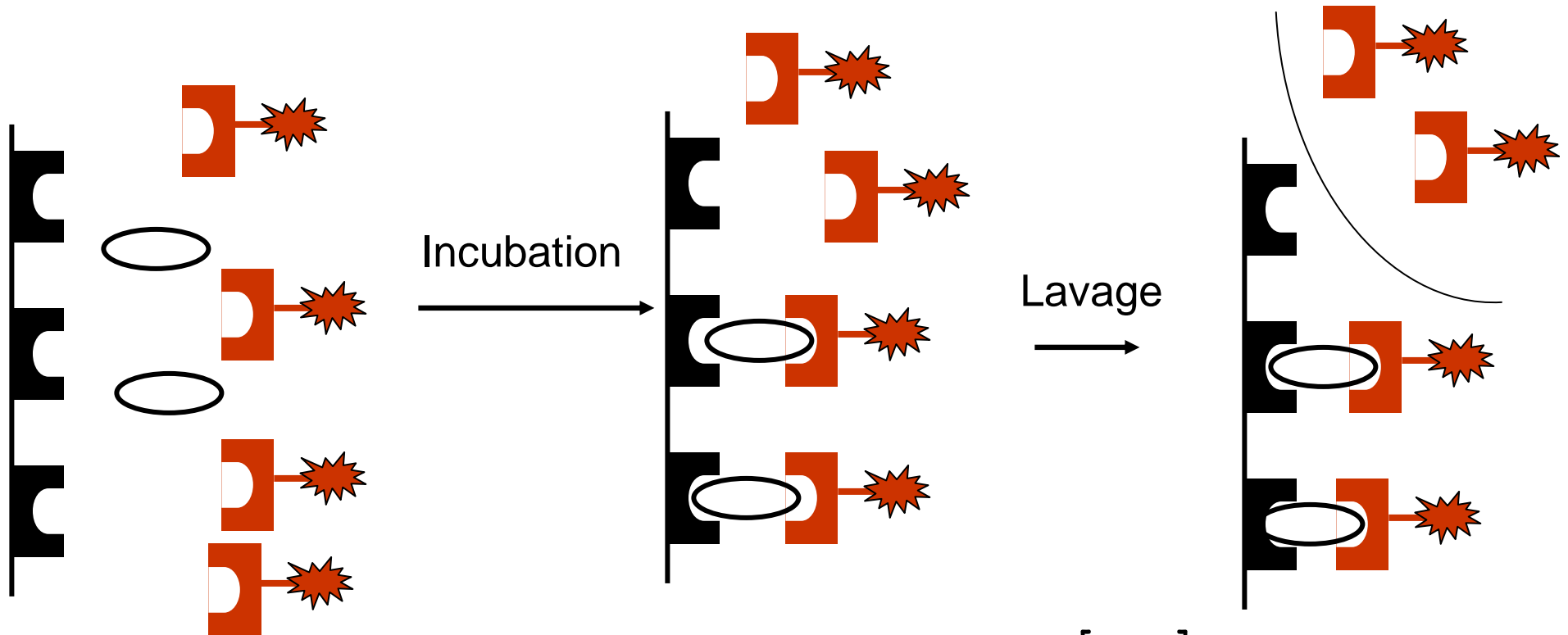
- ***Métastases***

Produit du gène MUC1 = récepteur de l'ICAM1

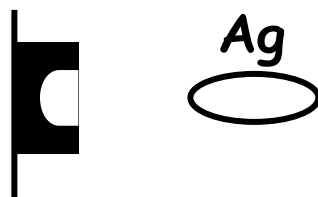
- ***Immunologie***

Vaccination par produit du gène MUC1 (Ag tumoral)

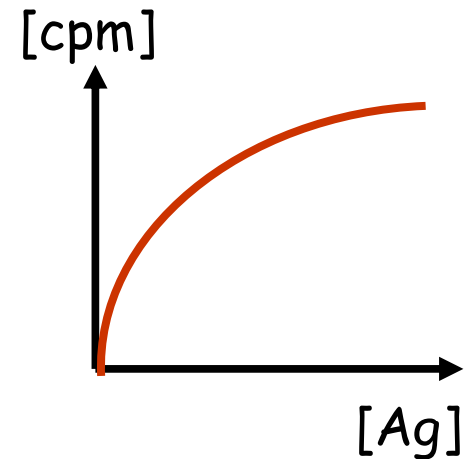
# Principe de la méthode IRMA de type sandwich



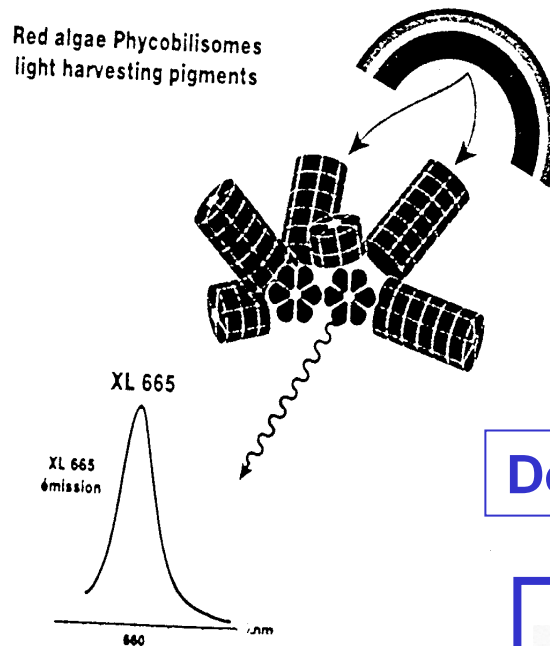
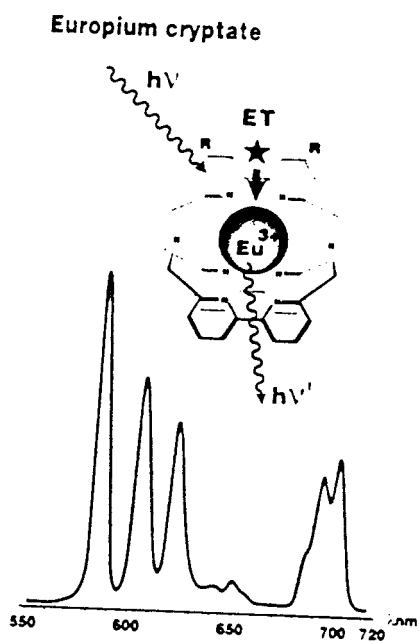
Ac de capture



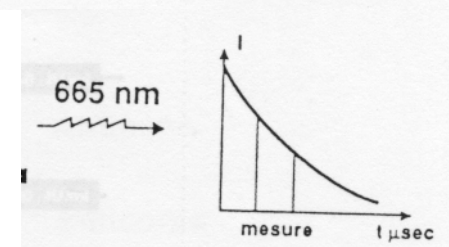
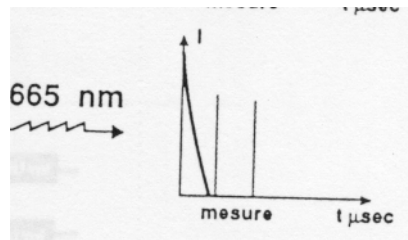
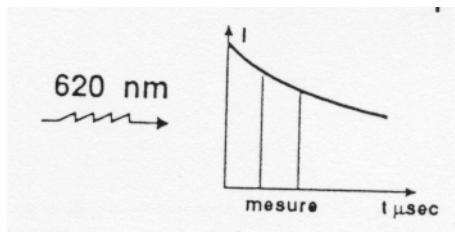
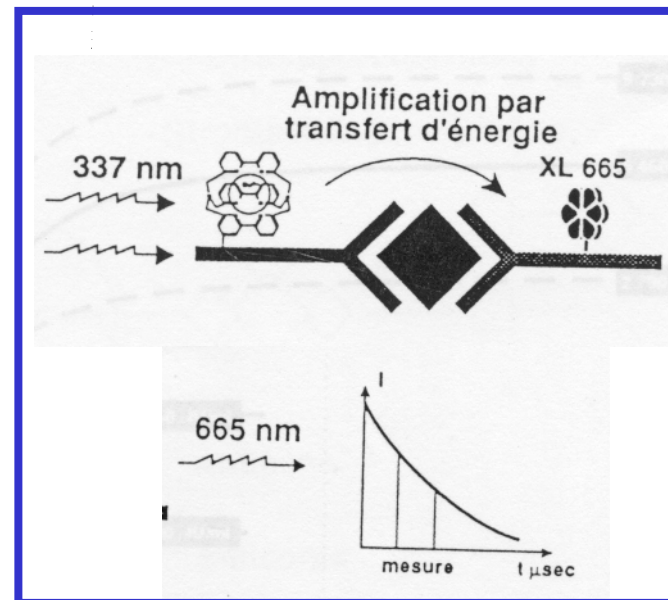
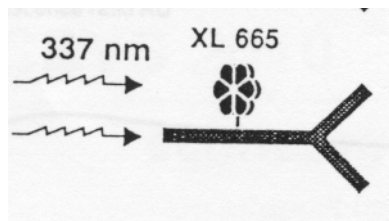
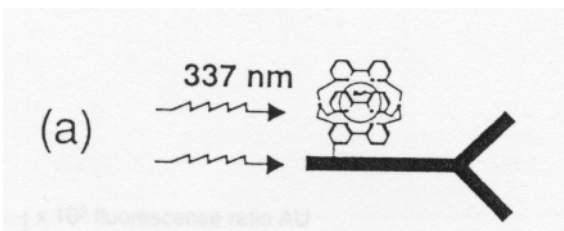
2e Ac marqué Iode 125



# Principe de la technique de dosage de type « TRACE »



## Dosage de type sandwich



## Sources de variations

Etape pré-analytique = variations des taux en amont du dosage =

Variations physiopathologiques (IR, Hépatites...)

Formes circulantes (polymorphisme des mucines)

Prélèvement : conservation, anticoagulant

Etape analytique =

Effet crochet = sous-estimation du taux de marqueur  
en présence d'un grand excès d'antigène

Existence d'HAMA (Human Anti-Mouse Antibodies)  
= sur-estimation du taux de marqueur

Effet matrice = *nature* du prélèvement (LCR, liquide de ponction)

Etape post-analytique =

Dérive (technique manuelle)

Stabilité des courbes d'étalonnage (techniques sur automates)

# Contrôle de qualité Intra-laboratoire

## Donne une estimation de la précision

- Calcul de la moyenne ( $\bar{x}$ )  
et de la déviation standard ( $ds$ ) ou écart-type ( $\sigma$ )
- pour calculer une moyenne : 10 valeurs
- pour calculer une  $ds$  : 20 valeurs

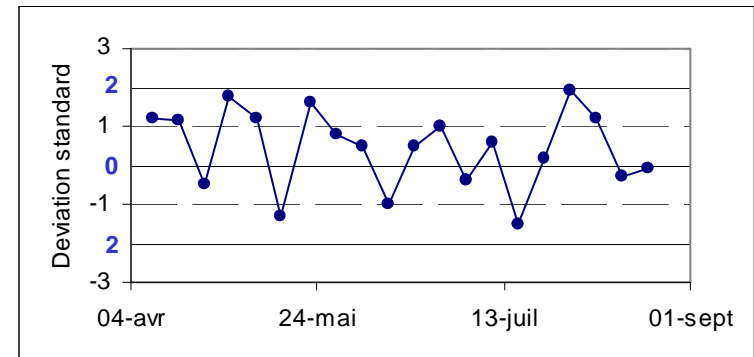
## Fourchettes :

- $\bar{x} \pm 2ds$  = 95% des valeurs
- $\bar{x} \pm 3ds$  = 99.7% des valeurs

$cv = 100 \times ds / \bar{x}$  : < 10% inter-essais

Graphes de Levey-Jennings →

Règles de Westgard



## Le contrôle de qualité inter-laboratoire

Principalement deux buts :

\* à court terme :

estimer les composantes systématique  
et aléatoire de l'erreur entre laboratoires

\* à long terme :

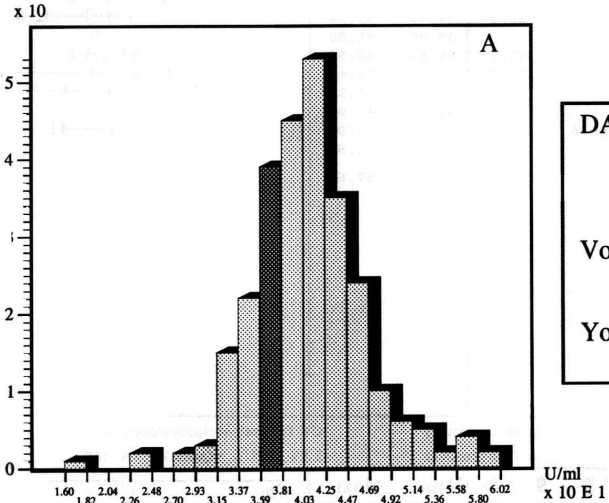
harmoniser les résultats  
entre les laboratoires  
par l'amélioration des méthodes.

Les programmes sont soit facultatifs soit obligatoires.

Leur exploitation aboutit à l'édition de compte-rendus  
transmis aux adhérents avec résultats,  
commentaires et interprétations.

**'ONCOCHECK 1' PROGRAM**

Laboratoires exclus du graphique 0



CA 15-3

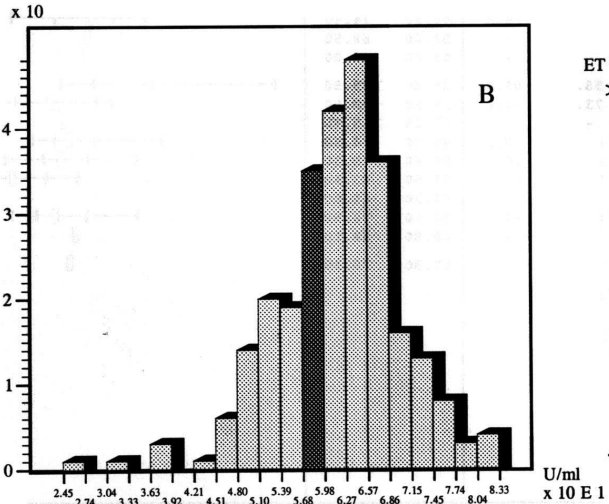
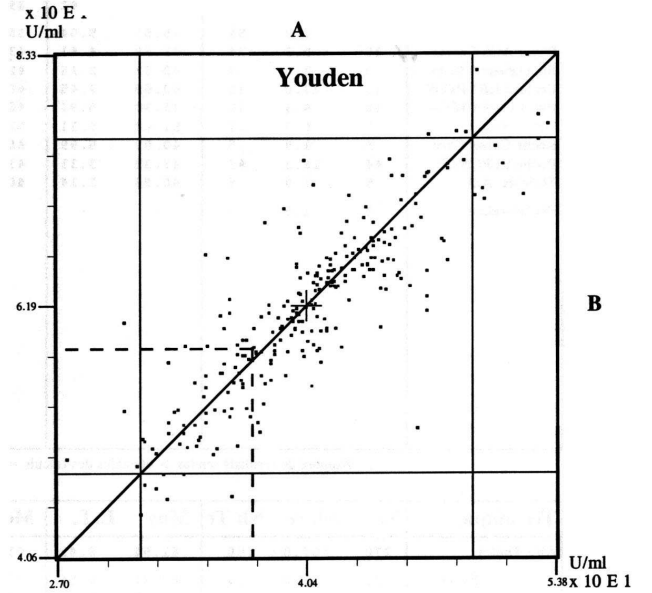
Program 1310A/B

DATE 31/10/2003 Your Lab is F431

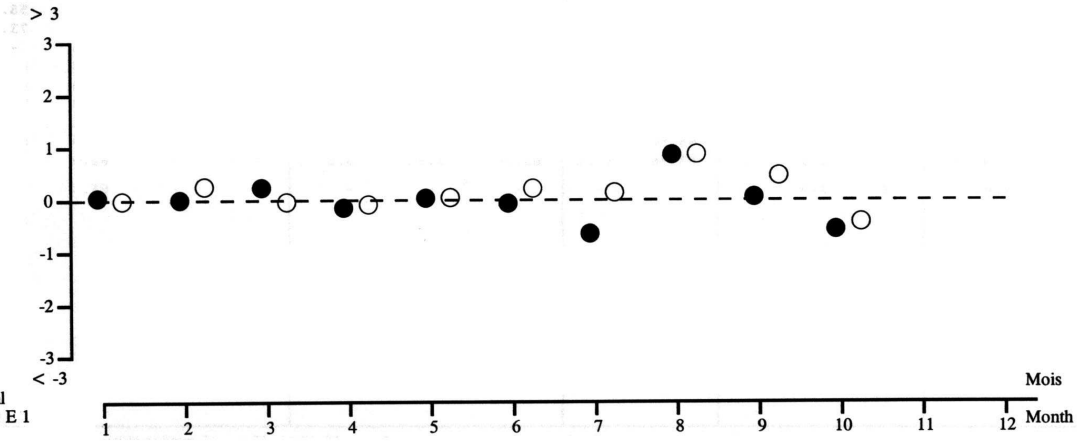
KIT : Brahms KRYPTOR

Votre Résultat A : 37.5 U/ml

Your Result B : 58.3 U/ml



ET Tr > 3 Z SCORE Echantillons / Samples A = ● , B = ○

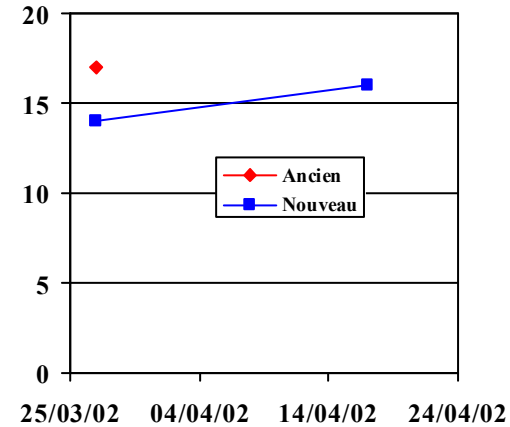
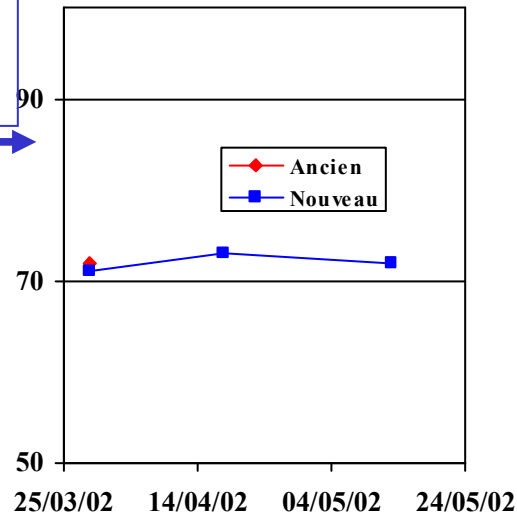


Excluded Lab. from graphic : 0

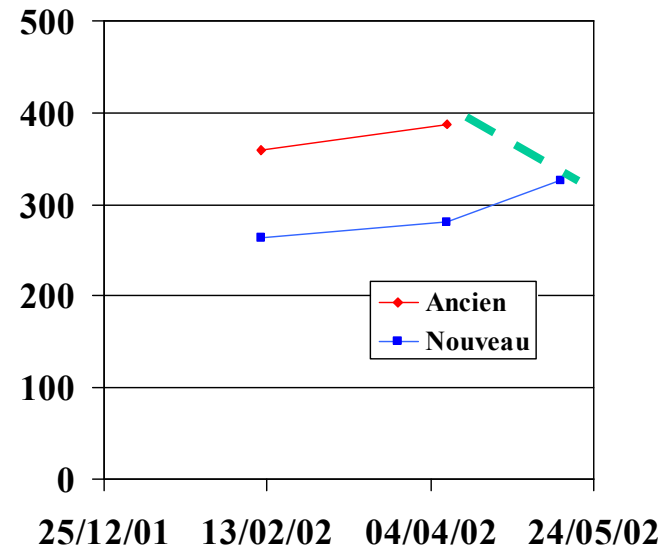
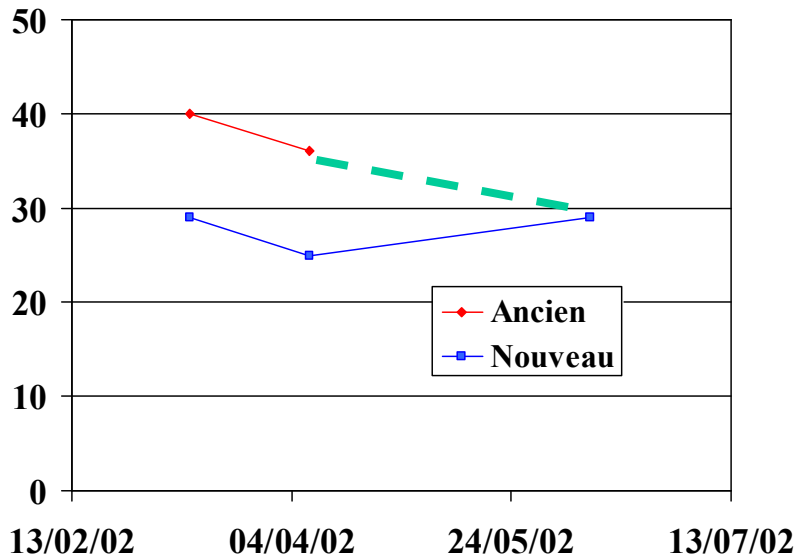
# Exemple: changements de réactifs pour le dosage de CA15-3

## Exemples de suivis de patients

Pas de changement pour le suivi



Changements importants



# **Analyse des marqueurs cellulaires circulants**

# Marqueurs circulants cellulaires (protéines, ARNm)

## Principe

Tumeur solide = localisée

Dissémination ↔ **libération de cellules tumorales**  
que l'on recherche dans le **sang** ou dans la **moelle**

Identification d'un antigène tumoral

But : Diagnostic = bilan d'extension, pronostic  
Suivi de la maladie résiduelle

## Techniques

### - **Séparation des cellules tumorales**

Morphologie (ISET ↔ taille)

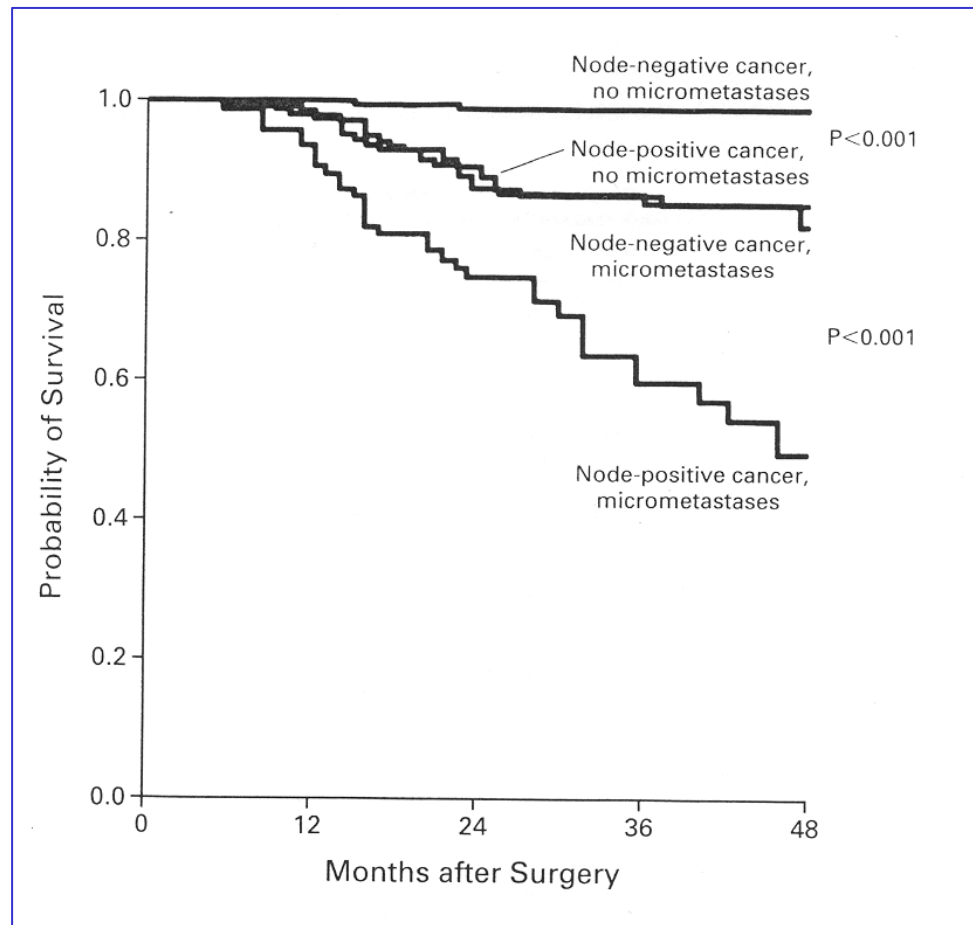
Marqueurs épithéiaux (billes)

### - **Identification de l'antigène tumoral**

Protéine = IHC

ARNm = RT-PCR, RQ-PCR

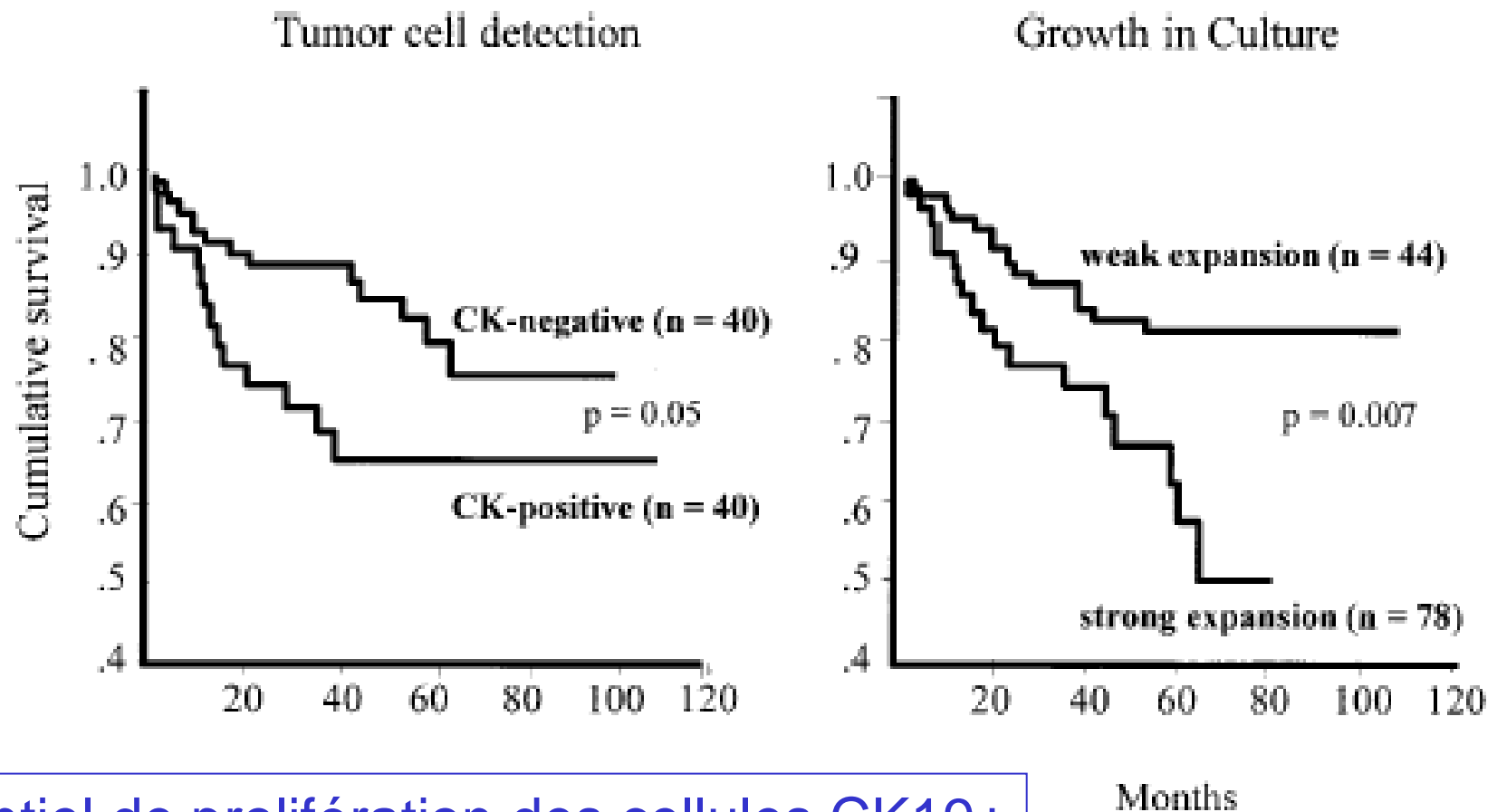
# Résultats : Recherche de cellules tumorales dans la moelle osseuse



Cellules CK19+  
Corrélation avec la survie

NEJM, 2000, 342 : 525

# Résultats : Recherche de cellules tumorales dans la moelle osseuse



Potentiel de prolifération des cellules CK19+  
et survie

## Résultats : Recherche de cellules tumorales dans le sang

Beaucoup moins d'études  
Petit nombre de patientes  
Hétérogénéité des techniques,  
Hétérogénéité des marqueurs étudiés :  
CK 19, MUC1, EGF-R, HER2, Mammoglobine

Etudes de faisabilité, mises au point techniques

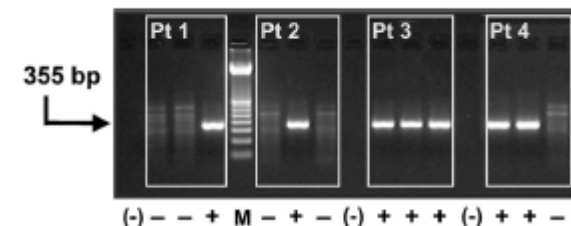
Augmentation après chirurgie (Anticancer Res , 2002, 22 : 2877)

Corrélation avec le stade (Cancer Res 2001, 61 : 8845)

## Limites

- Sensibilité :
  - Dégradation ARN (si RT-PCR)
  - Sécrétion intermittente
- Spécificité :
  - Contamination
  - Choix marqueur
  - Cellule tumorale oui mais potentiel invasif?
- Reproductibilité intra-laboratoire (Clin Chem, 2003,49:1458)
  - 4 centres, PSA mRNA, n=5 essais

PCa (41)	10 +	12 -	19 (46%) +/-
non PCa (35)	0 +	17 -	18 (51%) +/-



- Transposition inter-laboratoire

**Prospective = nouvelles technologies**

**Puces ADN : étude du *transcriptome***

**Puces protéines : étude du *protéome***

# Analyse protéomique

Profil protéique : on recherche un profil discriminant formé par un petit sous-groupe de peptides enseveli dans un répertoire de milliers de protéines présentes dans un échantillon.

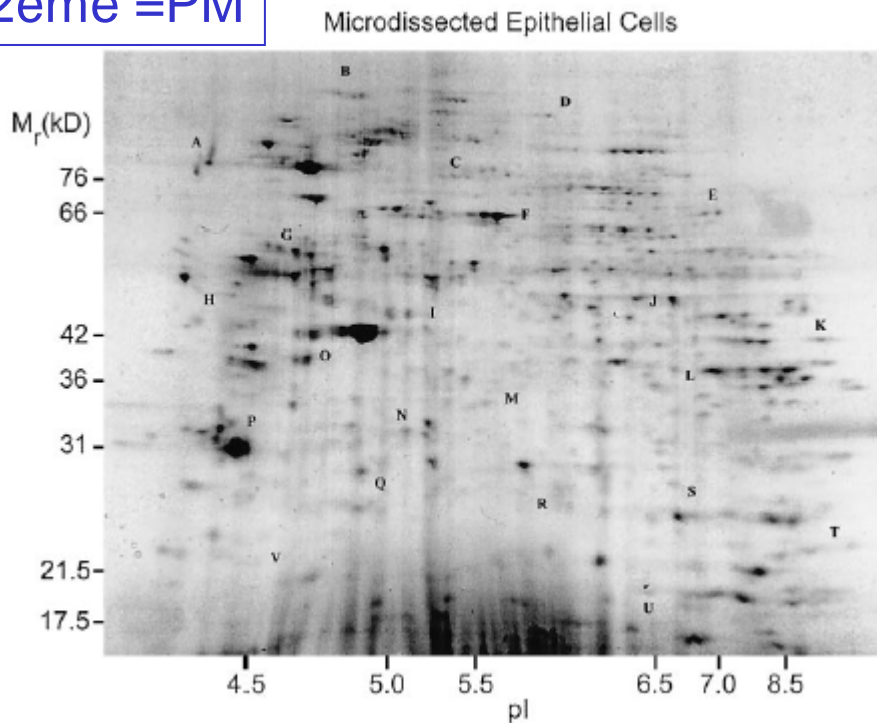
## Principales techniques

Comparaison de cellules normales et cancéreuses :  
2D-PAGE et MS/MALDI-TOF

Comparaison de serums de sujets sains et cancéreux :  
SELDI-TOF

# Protéomique : profils protéiques cellulaires

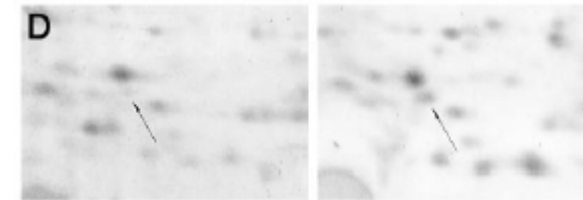
2D PAGE  
1ère = pl  
2ème = PM



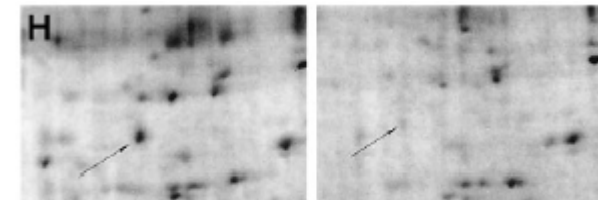
DCIS (n=6)  
315 spots = protéines → 251 MS  
→ 57 protéines exprimées diff.  
Confirmation IHC

Cell. normales

DCIS



Induction de la protéine



Down-regulation

Cancer Research, 2002, 62 : 6740

# Protéomique : profils protéiques sériques

## Principe des puces protéiques (Protein Chip, Cyphergeren)

1ère étape = chromatographie de rétention sur une « puce »  
par propriétés



- hydrophobes/hydrophiles,
- échanges anions/cations
- interactions métaux (IMAC)

2ème étape = Addition d'une matrice

(EAM=Energy Absorbing molecule)

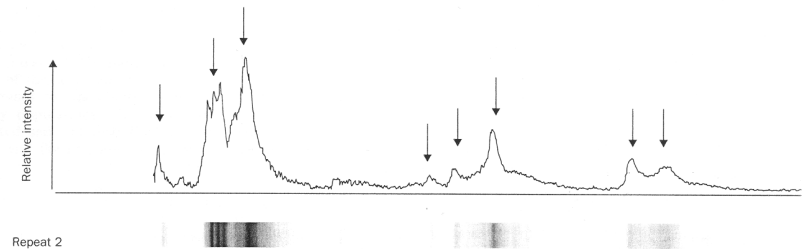
pour ionisation et désorption des protéines

3ème étape = SELDI - TOF

= Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization - Time of Flight

Les protéines bombardées par un laser sont ionisées  
et vont atteindre le détecteur (voler) plus ou moins rapidement  
en fonction de  $m/z$

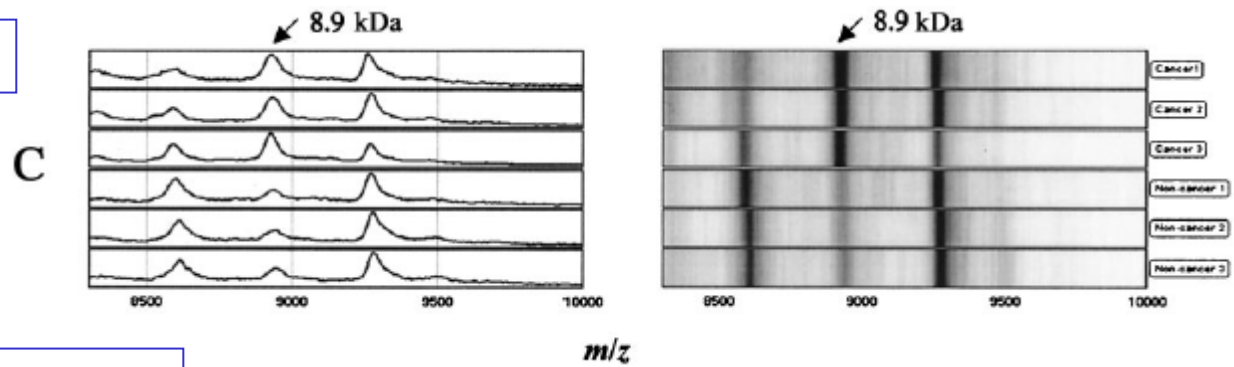
Obtention d'un spectre



# Protéomique : profils protéiques sériques

Cancer du sein n= 103 vs 66 non cancers  
Sélection des marqueurs BC1, BC2, BC3  
Calcul d'un index composite

Identification de BC3



Courbe ROC

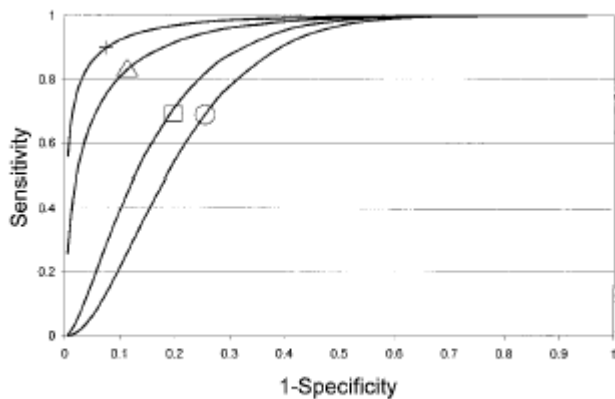
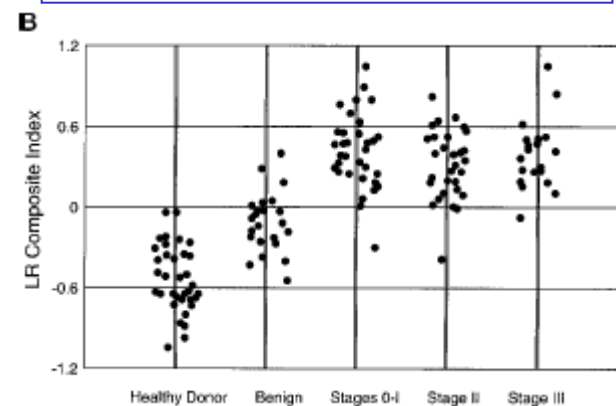


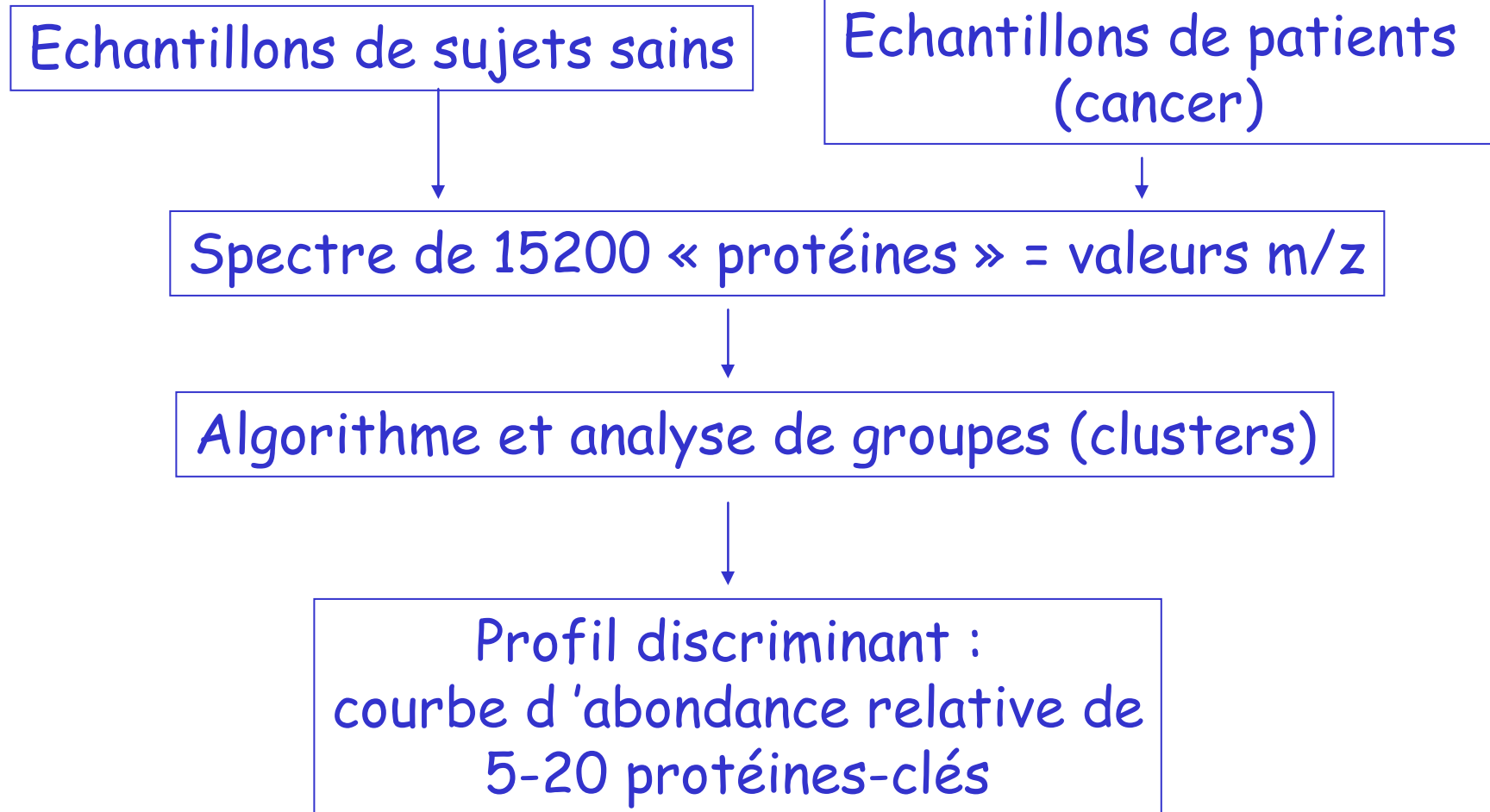
Fig. 6. ROC curve analysis of BC1 ( $\square$ ), BC2 ( $\circ$ ), BC3 ( $\triangle$ ), and logistic regression-derived composite Index (+).

Corrélation avec le stade



# Protéomique : profils protéiques sériques

## *Phase I : découverte d'un profil protéique*



# Protéomique : profils protéiques sériques

## *Phase II : Validation*

Echantillons de sujets de statut inconnu



Spectre de protéines = valeurs m/z



Profil :  
courbe d'abondance relative des  
5-20 protéines-clés identifiées dans la phase I



Pattern matching =  
Comparaison du spectre de l'échantillon  
à celui du profil discriminant

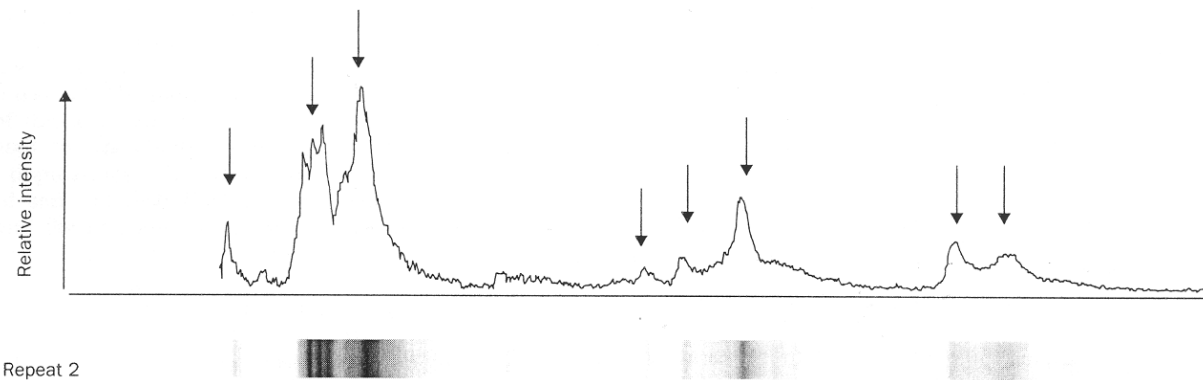


Non affecté

Cancer

Nouveau cluster (no match)

# Protéomique : profils protéiques sériques



Sujets de statut inconnu = phase de validation

N = 66 non cancers

N = 50 cancers de l'ovaire

Spécificité = 95%

Sensibilité = 100%

**Intérêt des marqueurs tumoraux  
sériques dans la prise en charge  
des patientes atteintes de cancer  
du sein**

# Place des marqueurs pour le dépistage?

Formes familiales = 5-10%

## Gènes impliqués : BRCA 1 & 2

BRCA1 : chromosome 17

BRCA2 : chromosome 13

(*BRCA3 chromosome 8*)

52% des familles de cancers du sein : BRCA1

32% : BRCA2

16% : aucun des deux gènes

## Fonctions :

- gènes suppresseurs de tumeurs
- contrôle prolifération (hormonal)
- transcription
- complexes multiprotéiques

# Place des marqueurs pour le pronostic?

## Marqueurs pronostiques = intra-tumoraux

### Cytogénétique

ploïdie

Nb copies ADN (2N, 4N...)

### Indices de prolifération

IHC

Ki67

FACS

Phase S

Thymidine tritiée

Thymidine index

### Oncogènes

IHC, PCR, FISH

erbB2, EGFR

### Gènes suppresseurs

IHC, PCR, ELISA

p53

### Marqueurs d'invasion

IHC, RIA

Cathepsine D

### Marqueurs d'angiogénèse

IHC

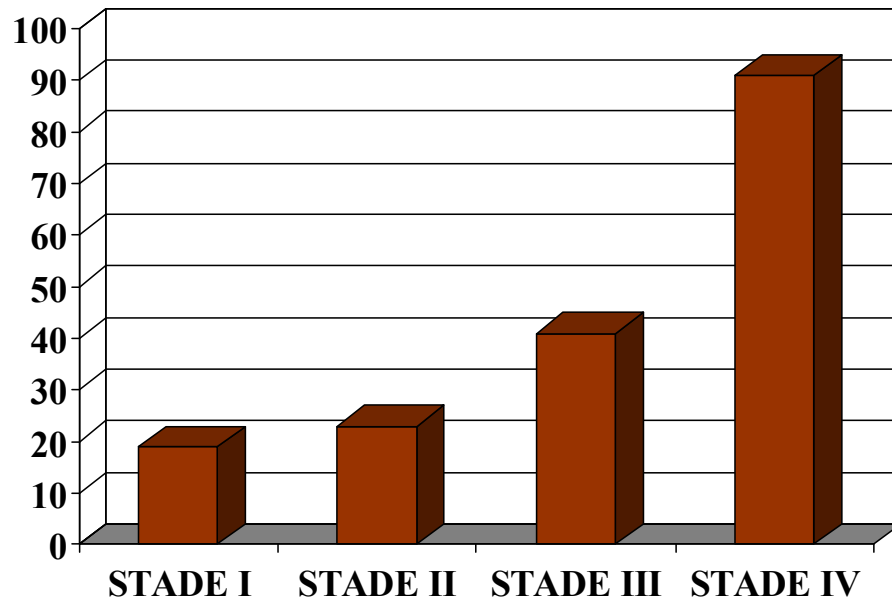
VEGF

## Place des marqueurs pour le diagnostic

**Marqueurs sériques**  
**= CA15-3  $\pm$  ACE**

**Spécificité du CA15-3**  
 $\uparrow$  CA 15-3 pathologies  
bénignes sein, foie, rein

## Taux moyen de CA 15-3 au diagnostic



**Sensibilité du CA 15-3**  
< 20% dans les stades I  
>67% dans les stades IV

**Détection des métastases**  
 $\uparrow$  CA 15-3 = 80 %

# SOR = Standards, Options, Recommendations

Bull Cancer 2000; 87(10) : 723-737

## Sensibilité et spécificité du CA 15-3 au diagnostic

23 études recensées

Réf.	Nb Pat./Tém./MB	Seuil	Sensibilité	Spécificité
Total	4534/1887/890	24-40	986 (21.7%)	2534 (91.2%)
Safi 1991	134/738/95	25	42 (31.3%)	758 (91%)
Sacks 1987	72/30/13	30	33 (45.8%)	39 (90.7%)
Cazin 1990	60/30/0	30	17 (28.3%)	30 (100%)
Duncan 1991	77/0/81	32	16 (20.8%)	81 (100%)

## Pourcentages d 'élévation du CA15-3 en fonction du stade de la maladie

7 études recensées

Seuil = 25-38

	<b>Stade I</b>	<b>Stade II</b>	<b>Stade III</b>	<b>Stade IV</b>
n total	376	896	239	204
n>seuil	37	193	103	155
%>seuil	9.8%	21.5%	43.1%	76%
(range)	0-29%	10-29%	30-64%	67-100%

## Pourcentages d'élévation du CA15-3 en fonction du statut TNM

6 études recensées

Seuil = 25-31

	T			N		M	
	1	2	3/4	0	>1	0	1
n total	905	1117	286	1358	802	1104	133
n>seuil	118	226	132	156	235	187	117
%>seuil	<b>13</b>	<b>20.2</b>	<b>46.2</b>	<b>11.5</b>	<b>29.3</b>	<b>16.9</b>	<b>88</b>
(range)	8-25	14-40	27-53	9-22	11-56*	19-28	84-91

\* N>3

## CA 15-3 pour le suivi et la détection des rechutes

### ***18 études recensées***

Seuil = 25-60

n = 1940 M+ / 2757 M-

Sensibilité =  $1366/1940 = 70.4\%$

Spécificité = 96%

VPP = 92.5%

VPN = 85.6%

Antériorité clinique = 1-45 mois

### **Dosage de CA15-3 et imagerie**

CA15-3 < 25 → forte VPN = scinti os - (*Eur J Nucl Med*, 1999, 26(1):8)

CA15-3 et TEP : efficacité de la TEP (CDET) = 89.7%  
mais spécificité = 25% (*Pathol Biol* 2000, 48 : 819)

## Marqueurs circulants sériques : Cyfra 21-1

Cyfra 21-1 : dosage d'un fragment de cytokératine 19  
= Marqueur des tumeurs de type épidermoïde  
= poumon, col uterus, vessie

Dans le cancer du sein :  
n=100  
Valeur pronostique

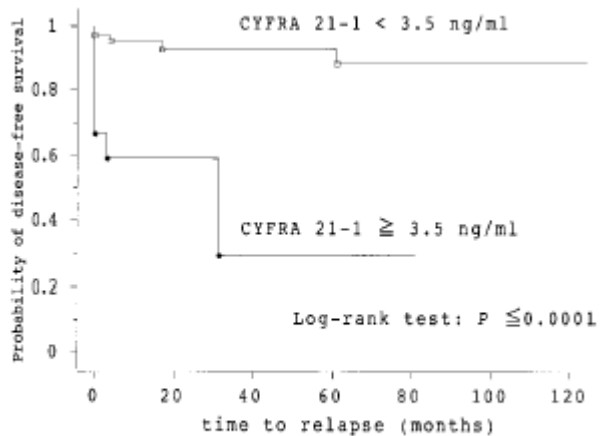


FIGURE 3. Probability of disease free survival of patients with primary breast carcinoma based on their serum CYFRA 21-1 levels.

Pas de corrélation du Cyfra 21-1  
avec le CA 15-3

Etude rétrospective  
sur l'intérêt du dosage  
de Cyfra 21-1 chez les patientes  
ACE et CA 15-3 négatives

Cancer , 2000, 89 : 1285

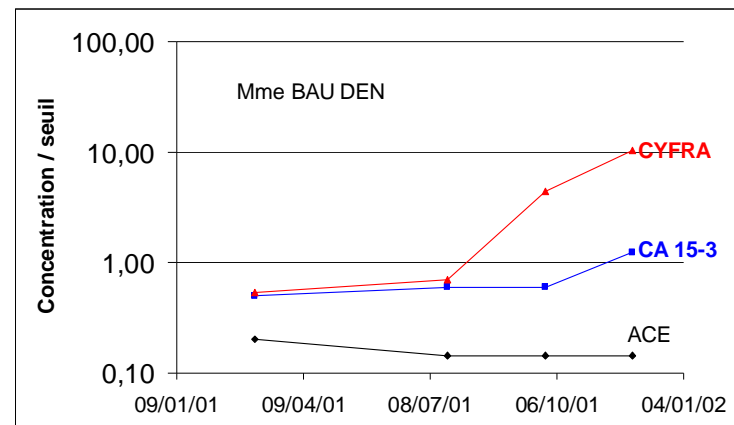
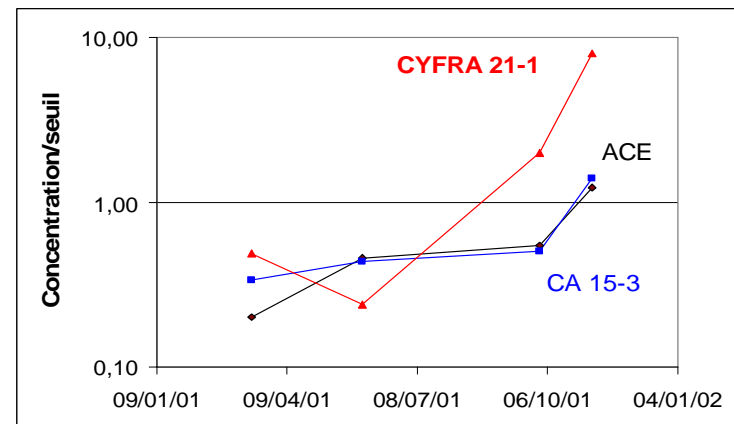
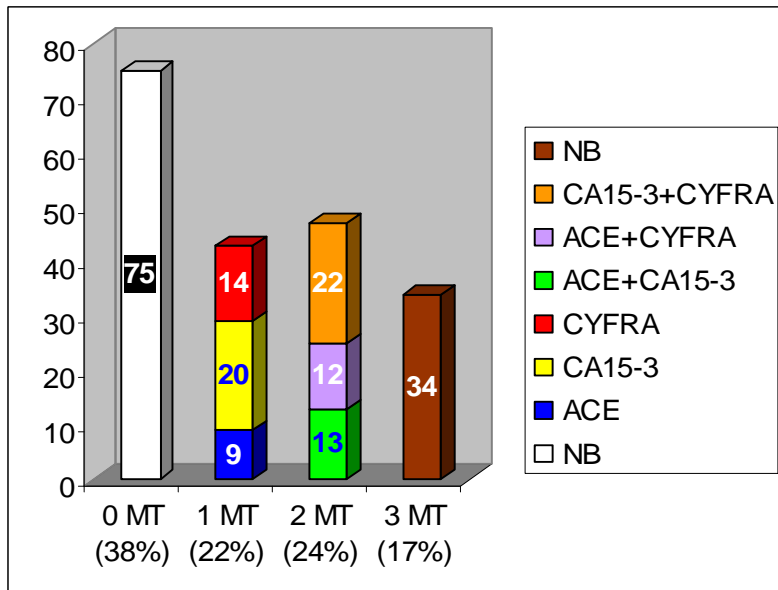
Cancer, 2002, 95 : 670

Clin Chem Lab Med, 2002, 40 : 298

# Dosage de Cyfra 21-1 chez les patientes ACE et CA 15-3 négatives

Quelques résultats préliminaires d'une étude rétrospective du laboratoire

Sur 2 mois  
N= 170 patientes  
N= 199 dosages



Marqueurs circulants sériques  
Marqueurs de réponse au traitement  
Exemple de erbB2 ou HER2/*neu*

erbB2 ou HER2/*neu* = surexprimé ds 25-30% cancers du sein  
Surexpression corrélée

- Pronostic : OS, DFS
- Réponse Trastuzumab
- Mauvaise réponse hormonothérapie
- Non corrélée réponse anthracycline, 5FU, taxanes

Cible pour immunothérapie

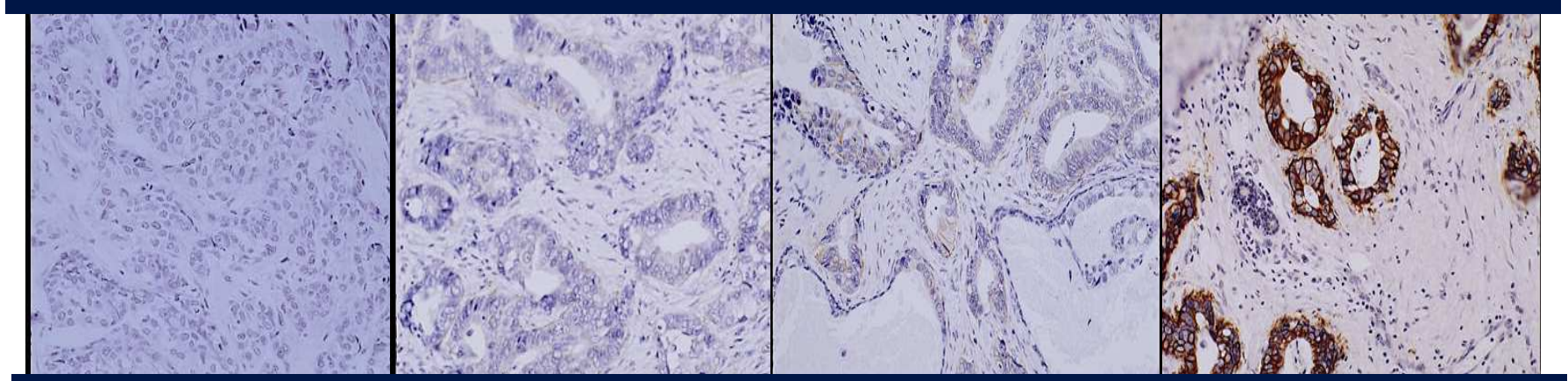
Ac monoclonaux, vaccinations

Présence d'ac anti-erbB2 dans le serum

Traitement par Ac monoclonal anti-erbB2 (Herceptin)  
prescrit uniquement chez les patientes  
ayant une surexpression de HER2/*neu* (IHC)

Dosage de la fraction soluble ou domaine extracellulaire (ECD) ou soluble  
HER2/*neu* dans le serum : marqueur de suivi

# HER-2/*neu* par IHC et FISH

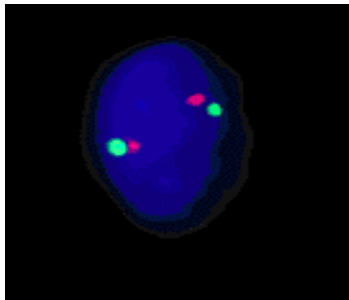


**Normal 0**

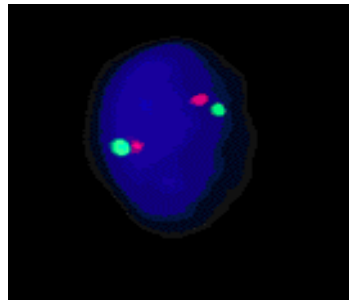
**Normal 1+**

**Abnormal 2+**

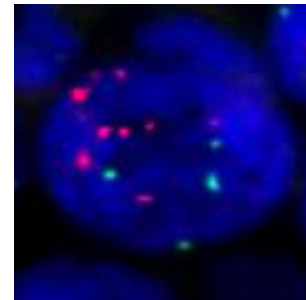
**Abnormal 3+**



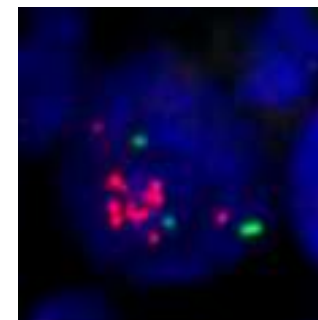
**Normal**



**Normal**

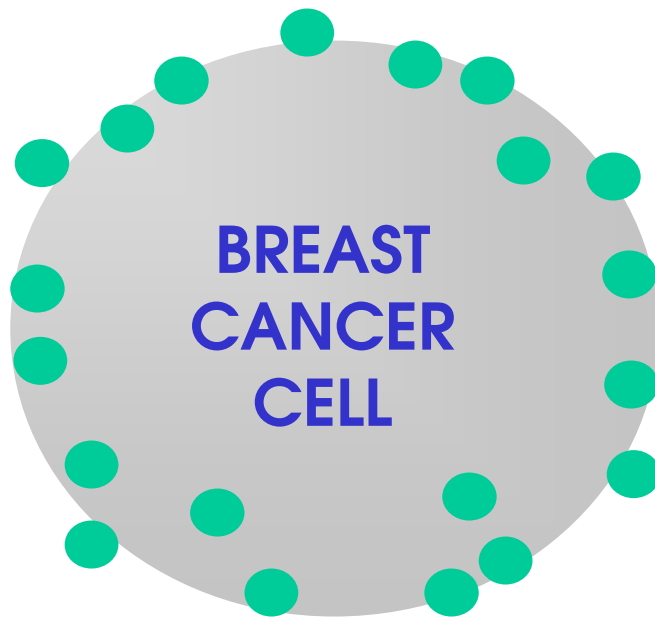


**Abnormal low  
amplification**

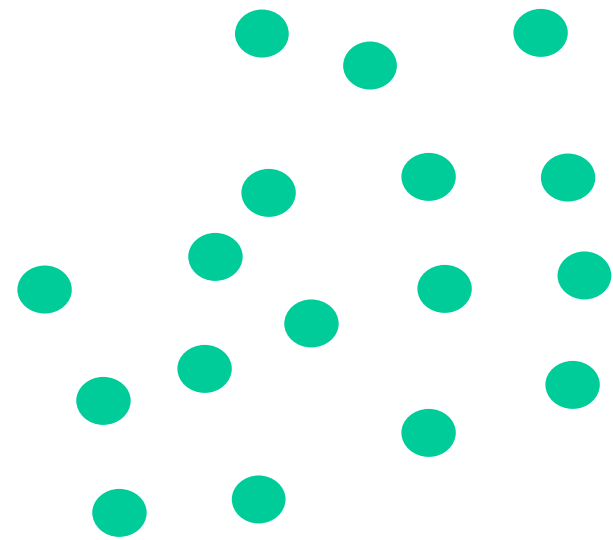


**Abnormal high  
amplification**

# Domaine Extracellulaire HER2 (ECD)



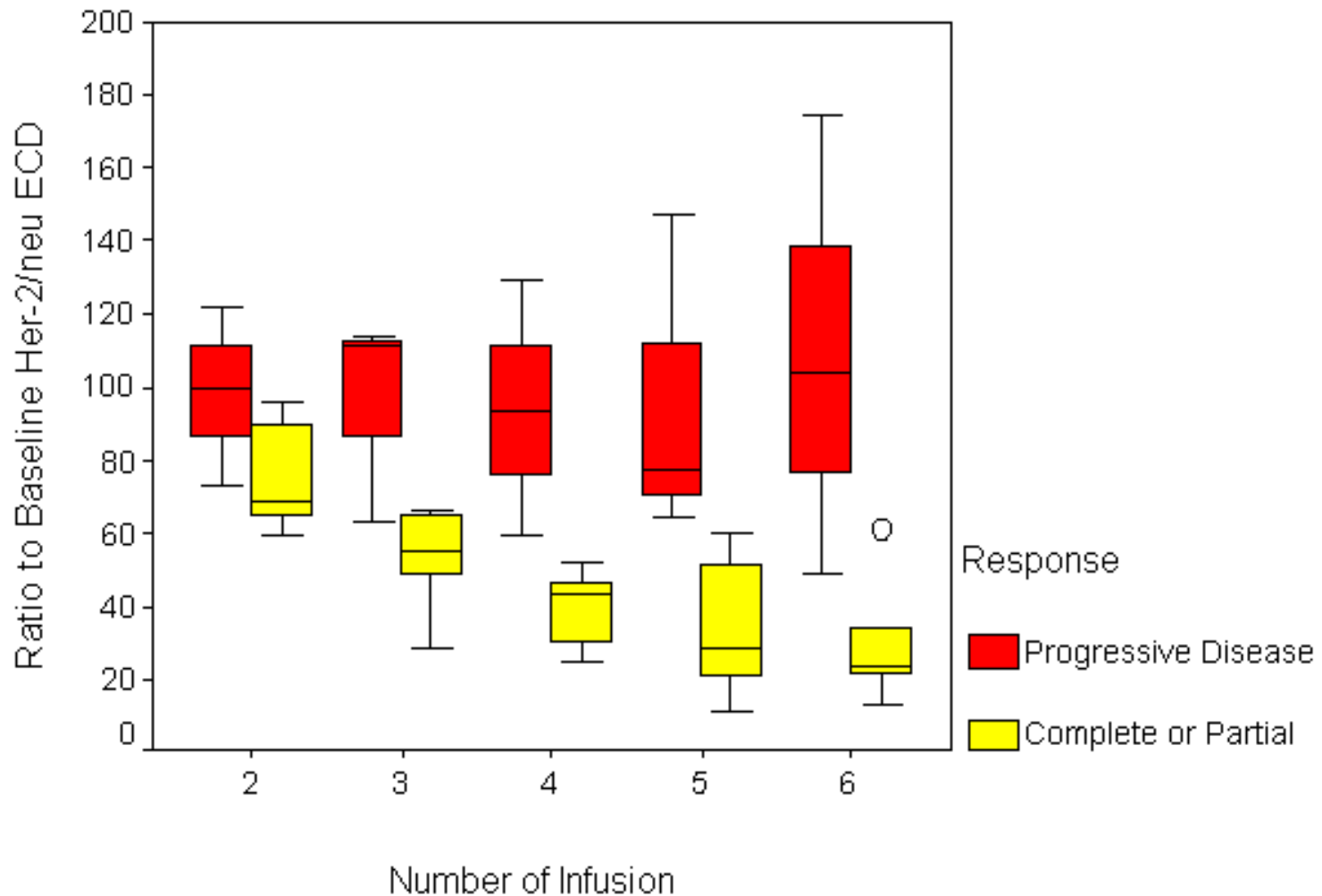
**p185<sup>erbB-2</sup>**



**p95-110<sup>erbB-2</sup>**

**HER2 ECD**

# Kinetics of soluble Her-2/neu during Trastuzumab based treatment (baseline ECD >20ng/ml)



Dr. Koestler, Medical School University, Vienna (Austria)

# Marqueurs de dissémination

## - Marqueurs du remodelage osseux

### Formation de l'os :

Phosphatase alcaline osseuse (BAP)

PINP = propeptide aminoterminal collagène I (Synthèse du collagène)

### Résorption de l'os

ICTP = telopeptide carboxyter collagène I (Dégradation du collagène)

S-CTX = serum C-terminal crosslinking telopeptide of type 1 collagen

TRACP5b : tartrate resistant acid phosphatase

OPG : osteoprotegerin (osteoclastogénèse)

## - Métalloprotéases matricielles = MMP

Ensemble de protéines avec activités enzymatiques

(dégradation protéolytique) = collagénase, gélatinase, élastase...

## -Facteurs de croissance = VEGF, TGFb

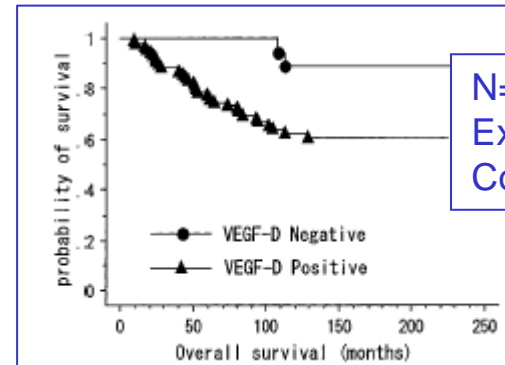
## Etude de l'association de 12 marqueurs « osseux »

- 29 patientes avec cancer du sein sans métastases et 28 avec métastases
- Comparaison des AUC de 12 marqueurs impliqués dans l'angiogénèse, l'invasion tumorale et le remodelage osseux :
  - ICTP>MMP2>BAP>TRAC5b>PINP>CTX>VEGF=TIMP1>MMP7>MMP9>OPG>TGFb1
  - AUC entre 0.903 et 0.511
- Corrélations significatives entre certains marqueurs
- Analyse multivariée :
  - ICTP, TRACP5b , CTX, VEGF : facteurs indépendants associés aux métastases

# Marqueurs circulants sériques

## Facteurs angiogéniques : VEGF, bFGF

**VEGF =**  
**Surexpression = mauvais pronostic**  
**Cible thérapeutique (R-VEGF)**  
**Dosages de VEGF circulant?**



N=105 K sein invasifs  
 Expression de VEGF-D  
 Cox multivariée = 0.045

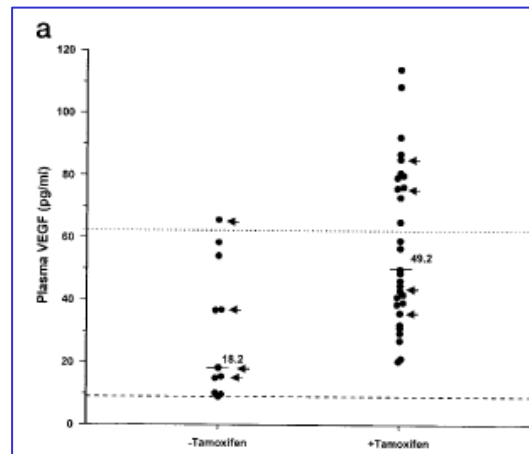
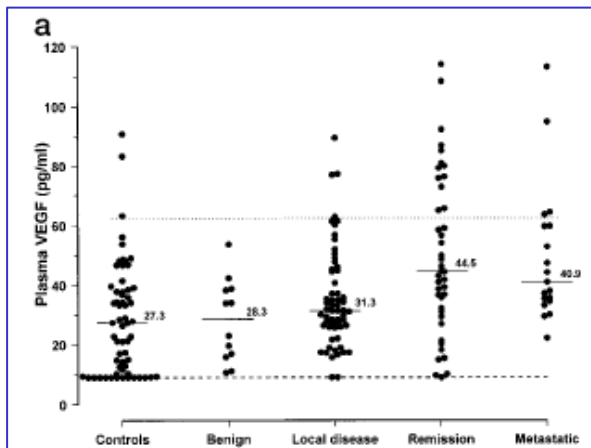
Clin Cancer Res  
 2003, 9 : 716

### Dosages de VEGF circulant : *Problèmes techniques*

Type de prélèvement : serum /plasma/plt

[VEGF] sérique = 10 \* [VEGF] plasma

Type de dosage = Ac, Ag (isoformes), Forme soluble de VEGF-R



### Conclusion :

Grande hétérogénéité  
 des résultats

Corrélation du taux avec  
 réponse au traitement?

## Synthèse des recommandations (I)

### 1. **CA15-3 et ACE = les plus utilisés en routine**

Si CA15-3 élevé au départ : pas besoin d'un autre MT

Un patient = même laboratoire, même technique

### 2. **Pas pour diagnostic ni dépistage**

### 3. CA15-3 = facteur **pronostique** (mais indépendant?)

si >50kUI/L : rechercher activement une **dissémination**

Taux avant traitement = référence

### 4. **CA15-3 qui ne se normalise pas =**

inefficacité thérapeutique et mauvais pronostic

## Synthèse des recommandations (II)

5. Efficacité du CA 15-3 pour le *diagnostic précoce de métastases* mais bénéfice pour le patient?

6. Taux de CA15-3 au diagnostic de métastases = pas pronostic

Corrélation entre évolution biologique du MT et évolution clinique : aide à l' **évaluation de l'efficacité thérapeutique**

Cinétique souhaitable

7. **Association** systématique de plusieurs MT = bénéfice?

Association : pour protocoles

Si CA15-3 normal : association d' autres marqueurs (ACE, TPA, TPS)

## **CONCLUSION : Marqueurs tumoraux**

**Marqueurs Intra-tumoraux** : diagnostic et pronostic

**Marqueurs Sériques circulants** = CA15-3 et ACE pour le suivi (SOR)

**Identification de nouveaux antigènes tumoraux**

→ ***Nouveaux marqueurs en biologie***

- sériques (protéomique)
- cellulaires : choix marqueur
- profils d'expression ARN , protéines
  - nouvelles classifications pronostiques , ciblage thérapeutique

→ ***Nouveaux traitements***