



Que reste-t-il du bilan d'extension systématique ? Le CA 15-3 : quel intérêt dans le bilan d'extension systématique ?

CA 15-3: which interest in the staging assessment of primary breast cancer?

Mots-clés : CA 15-3 - Pronostic - Bilan d'extension.
Keywords: CA 15-3 - Prognostic - Staging assessment.

F. Dalenc*

De quoi s'agit-il ?

Le CA 15-3 (*Carbohydrate Antigen 15-3*) est le marqueur sérique le plus utilisé dans les cancers du sein. Sa demi-vie plasmatique n'est pas précisément connue. Il s'agit d'une glycoprotéine de haut poids moléculaire (300 à 400 kDa) qui appartient à la famille des mucines. Le CA 15-3 est, plus précisément, l'un des épitopes du produit d'expression du gène *MUC-1*, codant la glycoprotéine PEM (*Polymorphic Epithelia Mucin*), dont il existe plusieurs variants. Les produits du gène *MUC-1* sont impliqués dans la cancérogenèse notamment des tumeurs épithéliales à plusieurs niveaux :

- ils peuvent activer l'oncogène Ras, au carrefour de nombreuses voies de signalisation intracellulaire, et donc favoriser la prolifération et la survie des cellules cancéreuses [1] ;
- ils peuvent avoir un rôle dans l'invasion en servant de ligand à l'ICAM-1 (*Inter Cellular Molecul*) et ainsi faciliter l'attachement des cellules tumorales à l'endothélium [2] ;
- enfin, ils semblent jouer un rôle immunosuppresseur en inhibant les lymphocytes activés [3].

* Institut Claudius-Régaud, Toulouse.

Le dosage du CA 15-3 a été mis au point en 1985 par l'équipe de Tobias à l'aide de deux anticorps monoclonaux (AcM) obtenus à partir de souris : l'AcM 115D8, qui reconnaît la glycoprotéine MAM-6 présente sur la plupart des cellules épithéliales normales et cancéreuses de plusieurs organes (sein, utérus, ovaire, prostate, vessie, estomac, côlon et poumon), et l'AcM DF3, qui reconnaît un autre épitope du complexe MAM-6. Historiquement, la technique du dosage était de type IRMA (*ImmunoRadioMetric Assay*) utilisant un anticorps de révélation marqué à l'iode 125. Elle est à ce jour remplacée par une technique "froide" basée sur l'immunofluorescence. Aujourd'hui, le dosage du taux de CA 15-3 est peu onéreux (environ 20 euros) et relativement fiable, malgré l'existence d'une vingtaine de trousse de dosage, dont seulement la moitié utilisent ces deux AcM. Cela justifie que le suivi d'un patient donné soit toujours effectué dans le même laboratoire et avec la même technique. La valeur seuil la plus souvent admise est de 30 kU/l, correspondant au 95^e percentile mesuré sur une population saine (sans cancer du sein). Pour certains, ce seuil n'a d'importance qu'au moment du diagnostic initial du cancer, puisque les valeurs ultérieures seront comparées non plus au seuil statistique mais aux résultats antérieurs de la patiente. Il est bien connu qu'une valeur anormale, au-dessus du seuil, n'est pas spécifique d'un cancer du sein. Elle peut être physiologique (grossesse), liée à des pathologies non tumorales telles que la tuberculose, la sarcoïdose, une cirrhose, un ulcère gastrique, des maladies auto-immunes, etc., ou enfin correspondre à une pathologie tumorale autre qu'un carcinome mammaire (tumeur mammaire bénigne, carcinome ovarien, carcinome bronchique, carcinome pancréatique ou colique). Rappelons enfin qu'une étude italienne regroupant 1218 nouveaux cas de cancers du sein suggère que le taux de CA 15-3 possède une sensibilité de 77 % et une spécificité de 97 % dans le diagnostic de métastases [4].

Quel est l'intérêt de doser le CA 15-3 lors du bilan d'extension initial ?

• Le dosage systématique, lors du bilan d'extension, du taux de CA 15-3 n'a d'intérêt que s'il permet une modification du traitement ou de la surveillance

Les différentes recommandations internationales ne sont absolument pas homogènes sur cette question et s'appuient sur des études datant pour la plupart de plusieurs années. LANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, devenue récemment la Haute autorité en santé ou HAS) propose de ne pas doser le taux de CA 15-3 au diagnostic initial en dehors d'un protocole de recherche [5]. Les SOR (Standards, Options et Recommandations) de 1996, édités par la FNCLCC (Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer), recommandent d'inclure le dosage du CA 15-3 dans le bilan d'extension systématique dans les situations "où le risque métastatique immédiat est élevé" et éventuellement "si une mastectomie est envisagée afin d'éviter une mutilation à une femme déjà métastatique" [6]. La nouvelle version des SOR sur le cancer du sein non métastatique précise "qu'un taux de marqueur élevé lors du diagnos-

tic initial peut orienter vers une thérapeutique générale plutôt que vers un simple traitement local” [7]. Enfin, l’ASCO (American Society of Clinical Oncology) suggère que les données sont insuffisantes pour recommander l’usage du CA 15-3 dans le staging, mais, contrairement à l’ANAES, elle ne déconseille pas ce dosage lors du bilan préthérapeutique [8].

Il faut bien rappeler qu’en raison du manque de sensibilité, un taux de CA 15-3 au-dessous de la valeur-seuil lors du bilan initial ne peut absolument pas éviter la réalisation d’un bilan d’extension standard par imagerie pour déterminer le stade TNM.

Cette question de l’intérêt du dosage systématique du taux de CA 15-3 dans le bilan d’extension initial peut être débattue à nouveau à la lumière de quelques publications récentes et en tenant compte des nouveaux outils diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

• **Doser le CA 15-3 pour avoir une valeur de référence individuelle**

Seuls les SOR reconnaissent cette utilité du dosage initial du taux de CA 15-3. La détection d’une récurrence biologique pourrait être plus précoce si les taux de CA 15-3 effectués en surveillance pouvaient être comparés à une valeur initiale personnelle du malade. Admettre cet intérêt du dosage initial du taux de CA 15-3 suppose, d’une part, que le dosage ultérieur sera toujours réalisé dans le même laboratoire et selon la même technique et, d’autre part, que ce dosage sera régulièrement prescrit dans le cadre du suivi. Hors, si l’efficacité du dosage régulier du taux de CA 15-3 dans le diagnostic précoce des métastases du cancer du sein est reconnue car son élévation peut précéder de plusieurs mois l’apparition des signes cliniques ou radiologiques [9], le bénéfice de ce diagnostic précoce pour les patientes n’est pas prouvé, ni en termes de qualité de vie ni en termes de survie globale si on se réfère aux deux études italiennes publiées [10, 11]. Cependant, ces deux essais ont été conduits il y a vingt ans et sont critiquables à plusieurs niveaux. Que seraient devenus les résultats de ces essais si l’on avait proposé aux patientes les traitements actuels tels que les taxanes ou le trastuzumab, qui sont sans résistance, croisés avec les autres cytotoxiques ?

• **Doser le CA 15-3 pour éviter une chirurgie potentiellement lourde de conséquences physiques et psychologiques (évidemment axillaire et/ou mastectomie)**

Il est admis depuis longtemps que la concentration de CA 15-3 est plus élevée dans les formes évoluées de cancer du sein que dans les formes localisées. Plusieurs études, toutes conduites avant 1995, ont corrélé le taux de CA 15-3 à la classification TNM ou au stade, tous deux déterminés à partir d’un bilan d’extension “standard”, c’est-à-dire d’un cliché du thorax, d’une échographie hépatique et d’une scintigraphie osseuse. Ainsi, par exemple, les valeurs de sensibilité moyenne recalculées à partir de sept études [12-18] sont respectivement pour les stades I, II, III et IV de 9,8 %, 21,5 %, 43,1 % et 76 % (pour des valeurs seuils variant de 25 à 38 kUI/l). Il est admis qu’une valeur initiale supérieure à 50 kU/l doit faire rechercher activement et avant toute décision thérapeutique, notamment chirurgicale, une éventuelle dissémination métastatique. Dans l’éventualité où, pour un taux supérieur à 50 kU/l, le bilan d’extension standard ne permettrait pas de

révéler de métastases, l'imagerie par PET-scan pourrait être proposée. Pour Pecking et al., la tomographie par émission de positons (TEP) identifie une métastase occulte avec une sensibilité de 94 % et une valeur prédictive positive de 96 % en cas d'élévation isolée du CA 15-3 [19]. Dans l'étude de Lonneux et al. [20], la TEP détecte des récurrences chez 31 patientes sur 33 présentant une valeur augmentée du CA 15-3 dans le cadre du suivi, tandis que l'imagerie conventionnelle n'en détecte que 6.

• **Y a-t-il une valeur pronostique qui conduise à modifier le traitement adjuvant ?**

Le taux de CA 15-3 avant tout traitement est un facteur pronostique dont l'indépendance par rapport aux autres facteurs pronostiques tels que la taille, le grade SBR et le statut ganglionnaire axillaire est parfois retrouvée [21-25] mais pas toujours [15, 26-28]. Pour une de ces études [28], bien que le taux initial de CA 15-3 ne soit pas un facteur pronostique indépendant, le risque de métastase ultérieure est de 67 % chez les patientes présentant un taux initial supérieur à 30 kUI/l, 82,6 % pour un taux supérieur à 40 kUI/l, et 90,9 % pour un taux supérieur à 50 kUI/l. À la lumière de ces données, un taux élevé de CA 15-3 pourrait-il orienter le choix du traitement adjuvant systémique ? Peut-il apporter un plus par rapport aux facteurs pronostiques cliniques et histologiques actuellement proposés tels que la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade SBR, l'expression ou pas des récepteurs hormonaux et l'âge (inférieur ou supérieur à 35 ans) ? D'autres paramètres biologiques plus spécifiques et plus sensibles, tels que UPA-PA11, seront probablement plus intéressants à prendre en compte dans la décision thérapeutique dans un avenir proche.

• **Quelle est la valeur de l'évolution du taux de CA 15-3 pendant le traitement initial s'il est initialement supérieur à la valeur-seuil ?**

Dans deux études rétrospectives, sa non-normalisation constitue un index d'inefficacité thérapeutique et un facteur de mauvais pronostic [29, 30]. Sa non-normalisation pourrait-elle modifier le choix des traitements antitumoraux adjuvants (par exemple : anthracycline vers un taxane pour les cas où la décision d'un traitement non séquentiel n'a pas été formulée initialement) ?

• **Le taux de CA 15-3 peut-il prédire la réponse aux traitements antitumoraux ?**

Ren et al. [31] ont récemment montré in vivo chez la souris que la surexpression de *Muc-1* détecté par le dosage du CA 15-3 et de BR 27.29 circulant confère une résistance aux sels de platine. Qu'en est-il pour les autres cytotoxiques ? Aucune étude ne semble avoir été réalisée jusqu'à ce jour avec les taxanes ou les anthracyclines.

Conclusion

Tout en reconnaissant qu'il est très difficile de savoir où se situe la vérité, nous pourrions proposer un dosage systématique du taux de CA 15-3 lors du bilan d'extension initial dans deux situations :

– lorsque le risque immédiat de métastases est élevé et éventuellement couplé à un PET-scan si le bilan d'extension standard est sans anomalie afin d'éviter une chirurgie inutile ;

– lorsque le risque ultérieur de rechute métastatique est important et que le thérapeute dispose d'un traitement qui, administré très tôt, a fait la preuve d'une efficacité importante en termes de taux de rémission, de temps avant progression et de survie. Dans ce cas précis, nous pouvons citer les patientes qui présentent une tumeur qui surexprime Her2 et où nous pouvons donc prescrire un traitement par trastuzumab. Toutefois, dans cette situation précise, le rôle d'autres paramètres biologiques tels que le dosage sérique du domaine extracellulaire de Her2 par méthode ELISA sera peut-être et dans un avenir proche plus sensible et plus spécifique que le taux de CA 15-3.

Références bibliographiques

- [1] Baruch A, Hartmann M, Zrihan-Licht S et al. Preferential expression of novel MUC-1 tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor potentiating function. *Int J Cancer* 1997;71:741-9.
- [2] Regimbald LH, Pilarski LM, Longenecker BM et al. The breast mucin MUC-1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule 1 in breast cancer. *Cancer Res* 1996;56:4244-9.
- [3] Fung PY et Longenecker BM. Immunosuppressive activity of epiglycanin, a mucin-like glycoprotein secreted by a murine adenocarcinoma (TA3-HA). *Cancer Res* 1991;51:1170-6.
- [4] Ravaoli A, Pasini G, Polselli A et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:53-60.
- [5] Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et références médicales. Paris, ANAES, 1997.
- [6] Mauriac L, Asselain B, Blanc-Vincent MP et al. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Standards, Options et Recommandations : cancers du sein non métastatiques*. Paris : Arnette Blackwell 1996;vol. 3.
- [7] Mauriac L, Luporsi E, Blanc-Vincent MP et al. *Standards, Options et Recommandations (SOR). Cancers du sein infiltrants non métastatiques*. Mise à jour, 2^e éd., Paris : Éd. John Libbey, Eurotext, 2001.
- [8] ASCO. *Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer, 2000*.
- [9] Riedinger JM, Gauchez AS. Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. *Med Nucl* 2002;26(1):22-30.
- [10] GIVIO. *Impact of follow-up testing on survival and health related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomised controlled trial*. *JAMA* 1994;271:1587-92.
- [11] Rosseli del Turco M, Palli D, Carridi A et al. *Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomised trial*. *JAMA* 1994;271:1593-7.
- [12] Garcia MB, Blankenstein MA, van der Wall E et al. *Comparison of breast cancer mucin (BCM) and CA 15-3 in human breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat* 1990;17:69-76.
- [13] Gion M, Mione R, Nascimben O et al. *The tumour associated antigen CA 15-3 in primary breast cancer: evaluation of 667 cases*. *Br J Cancer* 1991;63:809-13.
- [14] Kallioniemi OP, Oksa H, Aaran RK et al. *Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer*. *Br J Cancer* 1988;58:213-4.
- [15] O'Hanlon DM, Kerin MJ, Kent P et al. *An evaluation of preoperative CA 15-3 measurement in primary breast carcinoma*. *Br J Cancer* 1995;71:1288-91.
- [16] Pavesi F, Lotzniker M, Scarabelli M et al. *Circulating CA 549 and other associated antigens in breast cancer patients*. *Oncology* 1994;51:18-21.
- [17] Safi F, Kohler I, Rottinger E, Beger H. *The value of the tumor marker CA 15-3 in diagnosing and monitoring breast cancer: a comparative study with carcinoembryonic antigen*. *Cancer* 1991;68:574-82.

- [18] Wojtacki J, Dziewulska-Bokiniec A, Skokowski J, Ciesielski D. Evaluation of CA 15-3 tumor marker in the diagnosis of breast cancer: a pilot study. *Neoplasma* 1994;41:2132-216.
- [19] Pecking AP, Méchélyan-Corone C, Bertrand-Kermogant F et al. Detection of occult disease in breast cancer using fluorodeoxyglucose camera based positron emission tomography. *Clin Breast Cancer* 2001;2(3):229-34.
- [20] Lonneux M, Borbath I, Berliere M et al. The place of whole body PET FDG for the diagnosis of distant recurrence of breast cancer. *Clin Positron Imaging* 2000;3(2):45-9.
- [21] Shering S, Sherry F, Mcdermott E et al. Preoperative CA 15-3 concentrations predict outcome in breast cancer. *Cancer* 1998;83:2521-7.
- [22] Canizares F, Sola J, Perez M et al. Preoperative value of CA 15-3 and CEA as prognostic factors in breast cancer: a multivariate analysis. *Tumour Biol* 2002;22:273-81.
- [23] Gion M, Boracchi P, Dittachi R et al. Prognostic role of serum CA 15-3 in 362 node-negative breast cancer. An old player for a new game. *Eur J Cancer* 2002;38:1181-8.
- [24] Ebeling FG, Stieber P, Untch M et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002;22:1217-22.
- [25] Duffy MJ, Duggan C, Keanev R et al. High preoperative CA 15-3 concentrations predict adverse outcome in node-negative and node-positive breast cancer: study of 600 patients with histologically confirmed breast cancer. *Clin Chem* 2004;50:559-63.
- [26] Duncan JL, Price A, Rogers K. The use of CA 15-3 as a serum tumour marker in breast carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:16-9.
- [27] Eskelinen M, Hippelainen M, Carlsson L et al. A decision support system for predicting a recurrence of breast cancer: a prospective study of serum tumour markers TAG 12, CA 15-3 and MCA. *Anticancer Res* 1994;14:699-703.
- [28] Petasides D, Pavlidis N, Gogou L et al. Clinical value of CA 15-3, mucin-like carcinoma associated antigen, tumor polypeptide antigen and carcinomaembryonic antigen in monitoring early breast cancer patients. *AM J Clin Oncol* 1996;19:459-64.
- [29] Boccara C, Basuyau JP, Brunelle P et al. Apport du CA 15-3 en cancérologie mammaire. *Immunanal Spec* 1998;13:19-25.
- [30] Pichon MF, Moulin G, Pallud C et al. Serum bFGF and CA 15-3 in the monitoring of breast cancer patients. *Anticancer Res* 2000;20:1189-94.
- [31] Ren J, Agata N, Chen D et al. Human MUC-1 carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents. *Cancer Cell* 2004;5:163-75.