

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

N°32

2005

Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides



BIOFORMA

FORMATION CONTINUE DES BIOLOGISTES



Chère Consœur, Cher Confrère,

Le cancer est la deuxième cause de mortalité dans notre pays. Sa seule dénomination évoque non seulement une issue létale mais aussi un processus de prise en charge de la maladie long et douloureux.

La connaissance intime de la genèse et de l'évolution des tumeurs solides, la mise à disposition des cliniciens de marqueurs fiables, spécifiques, dont la sensibilité ne cesse de se développer, apporte au clinicien des informations qu'il peut aisément relier à celles que lui fournissent d'autres disciplines : imagerie, examen clinique, hérédité et génétique.

Aujourd'hui l'approche multidisciplinaire de la gestion du traitement des tumeurs est bien implantée dans les esprits et dans les procédures ; la biologie y tient une place importante, le dialogue clinicien/biologiste n'en est que plus fécond.

Nous vous présentons ci-après un nouveau numéro des Cahiers de Formation de Biologie Médicale qui est un outil indispensable pour vivifier cette pratique.

Ce Cahier, préparé par une équipe scientifique de haut niveau, est aussi un manuel pratique de mise à jour des connaissances.

BIOFORMA vous permet ainsi d'assurer votre formation continue conventionnelle.

Nous vous souhaitons bonne réception de ce document et vous prions d'accepter nos cordiales et confraternelles salutations.

230, boulevard Raspail
75014 Paris

Tél. 01.56.54.39.39
Fax : 01.56.54.39.30

site internet : www.bioforma.net
E-mail : bioforma@wanadoo.fr

Association régie par la loi de 1901
siret : 391 155 744 00025
code APE : 8040

Adrien BEDOSSA
Président

Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides

Coordonateur : Jean-Marc Riedinger
Centre Georges-François Leclerc • Dijon

Liste des auteurs

■ Jean-Marc Riedinger

*Oncobiologiste, Laboratoire de biologie médicale,
Centre Georges-François Leclerc, Dijon.
Tél. 03 80 73 75 10 – jriedinger@dijon.fnclcc.fr*

■ Nicole ECHE

*Oncobiologiste, Laboratoire de biologie médicale,
Institut Claudius-Regaud, Toulouse.
Tél. 05 61 42 42 39 – eche@icr.fnclcc.fr*

■ Jean-Pierre BASUYAU

*Oncobiologiste, Laboratoire de biologie médicale,
Centre Henri-Becquerel, Rouen.
Tél. 02 32 08 24 76 – jeabas@rouen.fnclcc.fr*

■ Marie-France PICHON

*Oncobiologiste, Laboratoire d'Oncobiologie,
Centre René-Huguenin, Saint-Cloud.
Tél. 01 47 11 15 74 – mf.pichon@stcloud-huguenin.org*

Liste des contributeurs

■ Isabelle Barillot

Radiothérapeute, Centre Georges-François Leclerc, Dijon.

■ Florence Basuyau

Pharmacien, Centre Henri-Becquerel, Rouen

■ Bruno Chauffert

Oncologue médical, Centre Georges-François Leclerc, Dijon.

■ Jean-François Héron

Oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen.

■ Claude Touzery

Physicien, Centre Georges-François Leclerc, Dijon.

SOMMAIRE

Préface	17
CHAPITRE I Les cancers	19
A. Epidémiologie des cancers	21
I. Les cancers les plus fréquents	21
II. Evolution sur 20 ans (de 1980 à 2000)	21
III. Facteurs de risque	22
IV. Prédispositions génétiques au cancer	22
B. Classification des tumeurs	24
I. Classification par organe	24
II. Classification biologique	24
III. Classification anatomopathologique	25
1. Les tumeurs solides	25
a. Les carcinomes	25
b. Les sarcomes	25
c. Les tumeurs neuroectodermiques	25
d. Les tumeurs de structure embryonnaire	25
e. Les tumeurs mixtes ou composites	26
2. Les tumeurs hématopoïétiques	26
IV. Classification en stades d'extension	26
1. Extension microscopique	26
2. Extension macroscopique	26
C. Les cellules malignes	27
I. La cellule cancéreuse	27
II. L'hétérogénéité tumorale	27
III. La progression tumorale	27
IV. L'angiogenèse tumorale	27
D. Les différentes étapes du développement d'un cancer	29
I. Les mécanismes biologiques	29
II. Les étapes initiales	30
III. L'invasion locale	31
IV. La dissémination métastatique	31

SOMMAIRE

1. Les différents modes de dissémination	32
a. <i>Dissémination par voie lymphatique</i>	32
b. <i>Dissémination par voie sanguine</i>	32
<i>Distribution des métastases viscérales</i>	32
<i>Morphologie des métastases</i>	33
<i>Chronologie des métastases</i>	33
c. <i>Dissémination par contiguïté</i>	34
d. <i>Dissémination par greffe</i>	34
2. Incidence sur les traitements	34
V. Les récives locales	34
E. Chronologie de l'évolution tumorale	35
I. Modèles de croissance tumorale	35
1. Observation clinique	35
2. Croissance exponentielle	36
a. <i>Description initiale</i>	36
b. <i>Signification biologique du temps de doublement</i>	36
<i>La durée du cycle cellulaire</i>	37
<i>Le coefficient de prolifération</i>	38
<i>Les pertes cellulaires</i>	38
c. <i>Limites du modèle exponentiel</i>	38
3. Croissance Gompertzienne	38
II. Caractéristiques des différents types histologiques	39
III. Chronologie de l'évolution des métastases	40
1. Origine	40
2. Vitesse de croissance	40
IV. Incidence des traitements	40
1. La chirurgie	41
2. La chimiothérapie	41
3. L'hormonothérapie	41
4. La radiothérapie	41
V. Histoire naturelle des cancers	41
1. La vie infra-clinique du cancer	41
2. Dépistage des cancers	42
3. Traitement	42
4. Surveillance post-thérapeutique	43

CHAPITRE II Les traitements	45
A. Une stratégie pluridisciplinaire	46
B. La chirurgie	47
I. Finalités	47
II. Modalités	47
C. La radiothérapie	48
I. Effets de l'irradiation sur les cellules	48
II. Paramètres influençant le contrôle local	49
III. Place dans la stratégie thérapeutique	49
D. La chimiothérapie	50
I. Classification cinétique des médicaments antitumoraux	51
1. Dépendance du cycle cellulaire	51
2. Influence du taux de prolifération	51
a. Les médicaments cycle-indépendants	52
b. Les médicaments cycle-dépendants	52
c. Les médicaments phase-dépendants	53
3. Synchronisation et recrutement	53
II. Les cibles médicamenteuses	54
1. L'ADN	54
2. Les enzymes cellulaires	54
3. Les microtubules	55
4. Autres cibles potentielles	55
III. La résistance aux médicaments	55
1. Mécanismes généraux de résistance	55
2. Les résistances multi-drogues	55
IV. Les associations chimiothérapie-radiothérapie	56
1. Intérêt	56
2. Types d'association	56
3. Choix des agents cytotoxiques	56
V. L'intensification thérapeutique	56
E. L'hormonothérapie	57
I. Principe	57
II. Taux de réponse	57

SOMMAIRE

III. Principales modalités.....	57
1. L'hormonothérapie ablative.....	57
2. L'hormonothérapie additive.....	57
3. L'hormonothérapie compétitive.....	58
4. L'hormonothérapie par inhibition de synthèse.....	58
5. L'hormonothérapie freinatrice.....	58
F. L'immunothérapie.....	59
I. Les immunostimulants.....	59
1. L'immunothérapie passive.....	59
2. L'immunothérapie adoptive.....	59
3. L'immunothérapie active.....	59
II. Les immunosuppresseurs.....	59
G. Les perspectives.....	60
CHAPITRE III Les marqueurs tumoraux sériques : généralités, aspects techniques	61
A. Généralités.....	62
I. Histoire des marqueurs tumoraux.....	62
II. Le concept de marqueur tumoral.....	62
III. Limites constitutionnelles des marqueurs tumoraux actuels.....	63
IV. Classification des marqueurs tumoraux circulants.....	63
V. Localisations tumorales et marqueurs associés.....	65
1. Tumeurs digestives.....	65
2. Tumeurs urologiques.....	66
3. Tumeurs gynécologiques.....	66
4. Tumeurs diverses.....	67
VI. Sécrétion ectopique des marqueurs hormonaux.....	67
VII. Fonctions cellulaires des marqueurs.....	69
1. Exemple de l'ACE.....	69
2. Exemple du CA 19-9.....	69
3. Exemple du CA 15-3.....	69
4. Exemple du PSA.....	69
B. Les problèmes rencontrés.....	70
I. Variabilité biologique.....	70

1. Généralités	70
2. Exemple du PSA	70
II. Variabilité analytique	70
1. Etape pré-analytique	70
a. Identification de l'échantillon	71
b. Modalités de prélèvement	71
c. Qualité de l'échantillon	71
d. Conservation des échantillons	71
2. Etape analytique	72
a. Effet crochet (hook effect)	72
b. Anticorps endogènes	73
Anticorps anti-analyte	73
Anticorps anti-immunoglobulines ou hétérophiles	73
c. Hétérogénéité moléculaire	74
Exemple de l'hCG	74
Exemple du PSA (hK3)	74
Exemple des antigènes carbohydrates	75
d. Anticorps du dosage	75
e. Standardisation	76
Exemple du PSA	76
Exemple de l'hCG	76
Exemple de la Tg	76
f. Effet matrice	76
g. Expression de l'antigène	77
III. Variabilité inter-techniques	77
IV. Problèmes spécifiques	77
C. Choix des outils	78
I. Choix du marqueur tumoral	78
1. Tumeur primitive connue	78
2. Tumeur primitive inconnue	78
II. Seuil de décision	79
1. Test discriminant	79
2. Performances diagnostiques d'un dosage	80
3. Courbes ROC	81
4. Choix du seuil de décision	82
a. Déplacement du seuil vers les faibles valeurs	82
b. Déplacement du seuil vers les valeurs élevées	83
c. Influence de la prévalence de la maladie	84
d. Influence du statut biologique	84
Exemple du PSA	84

SOMMAIRE

<i>Exemple de l'AFP</i>	84
<i>Exemple du CA 125</i>	84
5. Valeurs seuils	85
D. Cinétique des marqueurs tumoraux pendant le traitement	86
I. Modèles compartimentaux	86
1. Modèle monocompartimental	86
<i>a. Traitement des données en temps réel</i>	88
<i>b. Traitement rétrospectif des données</i>	88
2. Modèle bicompartimental	89
<i>a. Traitement des données en temps réel</i>	90
<i>b. Traitement rétrospectif des données</i>	90
3. Autres modèles compartimentaux	92
4. Choix et validation du modèle	92
5. Libération résiduelle du marqueur	92
<i>a. Influence du type du marqueur</i>	92
<i>b. Influence de la nature du traitement</i>	93
6. Contraintes méthodologiques	94
<i>a. Calendrier de dosages</i>	94
<i>Prélèvements précoces</i>	94
<i>Prélèvements tardifs</i>	94
<i>Prélèvements précoces et tardifs</i>	94
<i>b. Respect du calendrier de dosage</i>	95
<i>c. Respect de mode de calcul de la demi-vie</i>	96
<i>d. Signification des temps de demi-vie</i>	96
<i>e. Appréciation des processus exponentiels</i>	96
<i>f. Précision des calculs</i>	96
<i>g. Respect d'un ratio valeur initiale/concentration basale élevée</i>	97
<i>h. Extrapolation au delà des points de mesure</i>	97
<i>i. Facilité d'obtention des résultats</i>	97
<i>j. Influence de la méthode de dosage</i>	97
II. Critères biologiques d'efficacité thérapeutique	98
1. Concentration initiale du marqueur	98
2. Augmentations paradoxales	98
<i>a. Après chirurgie</i>	99
<i>b. Sous radiothérapie</i>	99
<i>c. Sous traitement systémique</i>	99
3. Demi-vie initiale	100
<i>a. Après chirurgie</i>	101
<i>b. Sous radiothérapie</i>	101
<i>c. Après castration chirurgicale</i>	102
<i>d. Sous traitement systémique</i>	102

4. Cinétique tardive de décroissance	102
a. Après chirurgie	102
b. Sous traitement systémique	103
5. Nadir	103
a. Valeurs seuils	103
b. Modalités d'interprétation	103
6. Récapitulatif	104
III. Résultats	104
1. Modalités d'analyse	104
2. Profils évolutifs typiques	105
3. Illustrations	105
a. Échappement thérapeutique	105
b. Inefficacité thérapeutique globale	106
c. Inefficacité thérapeutique partielle	107
d. Efficacité thérapeutique	107
e. Cas particulier des valeurs initiales normales	108
4. Influences diverses	108
a. Nature du traitement institué	108
b. Synthèse physiologique du marqueur	109
E. Surveillance post-thérapeutique et détection précoce des récurrences	110
I. Modèle compartimental	110
1. La croissance exponentielle	110
2. Le calcul du temps de doublement	111
II. Facteurs pouvant influencer le mode de croissance du marqueur	111
1. La dédifférenciation tumorale	111
2. La taille tumorale	112
3. L'hétérogénéité tumorale	112
a. Origine	112
b. Incidence	113
<i>Récurrences bifocales</i>	113
<i>Récurrences plus complexes</i>	114
<i>En résumé</i>	114
III. Modalité d'interprétation des marqueurs	115
IV. Contraintes méthodologiques	116
V. Illustrations	116
1. Analyse d'une récurrence biologique monoexponentielle	116
2. Analyse d'une récurrence biologique biexponentielle	117
VI. Utilisation clinique du temps de doublement	118

SOMMAIRE

1. Estimation du temps de latence clinique	118
a. <i>Patients en rémission</i>	118
b. <i>Patients non en rémission</i>	120
2. Adaptation du calendrier de surveillance	120
3. Aide à la validation biologique	120
4. Prévision de chimiosensibilité tumorale	121
5. Prévision de la nature de la récurrence	122
a. <i>Règle générale</i>	122
b. <i>Exemple du PSA</i>	122
<i>Après prostatectomie radicale</i>	122
<i>Après radiothérapie exclusive</i>	123
c. <i>Exemple de l'ACE</i>	123
d. <i>Exemple du CA 125</i>	124

CHAPITRE IV Place des marqueurs tumoraux au cours de la maladie 125

A. Dépistage	127
I. Dépistage de masse	127
II. Dépistage sur des populations à risque	128
III. Dépistage individuel organisé	128
B. Diagnostic	129
C. Bilan d'extension - Valeur pronostique	130
D. Evaluation biologique d'un traitement	131
I. Règles d'interprétation des marqueurs sous traitement	131
II. Critères d'efficacité thérapeutique	132
1. Tumeurs gynécologiques	132
2. Tumeurs digestives	133
3. Tumeurs urologiques	133
4. Tumeurs diverses	134
III. Calendriers de suivi biologique sous traitement	135
1. Traitements à visée curative	135
a. <i>Tumeurs gynécologiques</i>	135
b. <i>Tumeurs digestives</i>	136
c. <i>Tumeurs urologiques</i>	136
d. <i>Tumeurs diverses</i>	137
2. Traitements à visée palliative	138
a. <i>Tumeurs du sein</i>	138

<i>b. Tumeurs digestives</i>	138
<i>c. Tumeurs urologiques</i>	139
<i>d. Tumeurs pulmonaires</i>	139
E. Surveillance	140
I. Définitions	140
1. Guérison	140
2. Récidive	140
3. Récidive biologique	140
<i>a. Définition générale</i>	140
<i>b. Cas du PSA</i>	141
II. Surveillance post-thérapeutique	141
1. Les objectifs	141
2. Les moyens	141
3. Traitement précoce des métastases	141
<i>a. Arguments indirects</i>	142
<i>b. Arguments directs</i>	142
4. Calendriers de surveillance	143
<i>a. Tumeurs gynécologiques</i>	143
<i>b. Tumeurs digestives</i>	144
<i>c. Tumeurs urologiques</i>	145
<i>Tumeurs prostatiques</i>	145
<i>Tumeurs testiculaires</i>	146
<i>d. Tumeurs diverses</i>	147

ANNEXES 149

Les bonnes pratiques	150
Faut-il doser les MT avant tout traitement ?	150
Faut-il associer plusieurs MT ?	150
Peut-on interpréter isolément les résultats de MT ?	150
Un patient peut-il être suivi dans plusieurs laboratoires ?	150
La reprise des sérums antérieurs est-elle souhaitable ?	151
Faut-il constituer une sérothèque ?	151
Le compte-rendu doit-il comporter le rappel des valeurs antérieures ?	151
Le compte-rendu doit-il comporter un graphe ?	151
Peut-on modifier une stratégie thérapeutique sur une seule valeur ?	151
Tableau d'aide à la prescription des marqueurs tumoraux	152

SOMMAIRE

BIBLIOGRAPHIE	155
---------------------	-----

INDEX.....	173
------------	-----

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Phénomène de 'dormance' et métastases.....	28
Figure 2 : Schéma des premières étapes de la cancérisation.....	30
Figure 3 : Invasion locale.....	31
Figure 4 : Schéma des principales voies métastatiques.....	31
Figure 5 : Schéma de la croissance d'une tumeur en coordonnées linéaires	35
Figure 6 : Modèle de croissance exponentielle des cancers en coordonnées semi-logarithmiques	36
Figure 7 : Représentation schématique du cycle cellulaire	37
Figure 8 : Modèle de croissance gompertzien des cancers en coordonnées semi-logarithmiques	39
Figure 9 : Courbe de survie après irradiation unique en coordonnées semi-logarithmiques	48
Figure 10 : Action des principaux médicaments antitumoraux en fonction des phases du cycle cellulaire	51
Figure 11 : Courbe de survie cellulaire après action de médicaments antitumoraux cycle-indépendants (coordonnées semi-logarithmiques)	52
Figure 12 : Courbe de survie cellulaire après action de médicaments antitumoraux cycle-dépendants (coordonnées semi-logarithmiques)	52
Figure 13 : Courbe de survie cellulaire après action de médicaments antitumoraux phase-dépendants (coordonnées semi-logarithmiques)	53
Figure 14 : Cibles des agents antitumoraux.....	54
Figure 15 : Concept de marqueur tumoral.....	62
Figure 16 : Principe de la technique "sandwich".....	72
Figure 17 : Histogramme de distribution sans recouvrement des concentrations d'un paramètre mesurées chez des patients sains et malades.....	79
Figure 18 : Histogramme de distributions avec recouvrement des concentrations de marqueurs tumoraux mesurées chez des patients sains et malades.....	79
Figure 19 : Courbe ROC typique.....	81
Figure 20 : Exemples de courbes ROC.....	81
Figure 21 : Déplacement du seuil vers les basses concentrations.....	82
Figure 22 : Déplacement du seuil vers les concentrations élevées.....	83
Figure 23 : Modèle à un compartiment	86
Figure 24 : Représentation schématique d'une décroissance monoexponentielle en coordonnées semi-logarithmiques.....	87
Figure 25 : Analyse en temps réel d'une cinétique décroissante monoexponentielle de CA 125	88
Figure 26 : Analyse graphique de la cinétique décroissante monoexponentielle de CA 125.....	89
Figure 27 : Modèle à deux compartiments	89
Figure 28 : Analyse graphique en temps réel d'une cinétique décroissante bi-exponentielle d'hCG	90
Figure 29 : Résolution a posteriori de la cinétique de décroissance biphasique de l'hCG	91
Figure 30 : Eradication chirurgicale complète	93
Figure 31 : Cinétique de décroissance de PSA après prostatectomie radicale.....	94

Figure 32 : Non respect du rythme des dosages	95
Figure 33 : Influence de la méthode de calcul de la valeur de la demi-vie.....	96
Figure 34 : Ratio valeur initiale/valeur basale trop faible.....	97
Figure 35 : Représentation d'une courbe théorique d'évolution de marqueur sous traitement tracée en coordonnées semi-logarithmiques	98
Figure 36 : Effet pointe après chirurgie de réduction tumorale (cancer de l'ovaire).....	99
Figure 37 : Profil évolutif caractéristique du syndrome de lyse tumorale	100
Figure 38 : Modalité d'interprétation de l'efficacité thérapeutique à partir du temps de demi-vie	100
Figure 39 : Logigramme d'analyse d'une cinétique de décroissance d'un marqueur.....	104
Figure 40 : Profil évolutif caractéristique d'une progression tumorale sous traitement.....	105
Figure 41 : Profils évolutifs caractéristiques d'inefficacité thérapeutique.....	106
Figure 42 : Profil évolutif caractéristique d'inefficacité thérapeutique partielle.....	107
Figure 43 : Profil évolutif caractéristique d'efficacité thérapeutique. Tous les critères biologiques sont bons	107
Figure 44 : Cinétiques idéales de PSA.	108
Figure 45 : Cinétiques idéales de β hCG.....	109
Figure 46 : Modèle de croissance à un compartiment	110
Figure 47 : Paramètres caractéristiques d'une récurrence biologique	111
Figure 48 : Modèle de croissance de marqueur en phase ultime d'évolution des récurrences.....	112
Figure 49 : Profils monoexponentiels de récurrence bifocale	113
Figure 50 : Profil biexponentiel d'une récurrence bifocale	114
Figure 51 : Exemple de logigramme d'interprétation permettant de distinguer une récurrence biologique d'une augmentation non spécifique du marqueur	115
Figure 52 : Récurrence biologique monoexponentielle.....	117
Figure 53 : Récurrence biologique biexponentielle	117
Figure 54 : Relation entre le Td, le TLR et le TLC.....	119
Figure 55 : Anticipation de la récurrence clinique	120
Figure 56 : Récurrence bifocale de tumeur ovarienne	121
Figure 57 : Profils évolutifs de PSA caractéristiques d'une métastase à distance ou d'une récurrence locorégionale après prostatectomie radicale.	123
Figure 58 : Profils évolutifs de CA125 caractéristique de récurrences métastatiques, péritonéales ou ascitiques de cancers ovariens séreux	124
Figure 59 : Intérêt d'un test biologique pour le dépistage d'un cancer	127

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I : Incidence annuelle des cancers en France	21
Tableau II : Classification biologiques des tumeurs	24
Tableau III : Classification des carcinomes.....	25
Tableau IV : Cascade du cancer.....	29
Tableau V : Principaux sites métastatiques	33
Tableau VI : Métastases révélatrices.....	33
Tableau VII : Caractéristiques cinétiques de différents types histologiques.....	39
Tableau VIII : Histoire naturelle du cancer en fonction du temps de doublement.....	43
Tableau IX : Classification des principaux marqueurs tumoraux circulants	64

SOMMAIRE

Tableau X : Tumeurs digestives et marqueurs sériques associés	65
Tableau XI : Tumeurs urologiques et marqueurs sériques associés	66
Tableau XII : Tumeurs gynécologiques et marqueurs sériques associés.....	66
Tableau XIII : Tumeurs diverses et marqueurs sériques associés.....	67
Tableau XIV : Principales sécrétions ectopiques hormonales	68
Tableau XV : Concentrations des marqueurs tumoraux mesurées chez des patients sains et malades	80
Tableau XVI : Sensibilité, spécificité d'un test	80
Tableau XVII : Valeurs seuils de quelques marqueurs tumoraux sériques.....	85
Tableau XVIII : Tableau récapitulatif des différents critères cinétiques caractéristiques d'une décroissance biexponentielle de marqueur et de leurs modalités d'obtention	92
Tableau XIX : Caractéristiques de la libération résiduelle d'un marqueur	93
Tableau XX : Demi-vies vraies des principaux marqueurs tumoraux après chirurgie radicale	101
Tableau XXI : Demi-vies de marqueurs tumoraux sous chimiothérapie	102
Tableau XXII : Tableau récapitulatif des différents paramètres dérivés de l'étude cinétique et de leur signification.....	104
Tableau XXIII : Profils évolutifs des marqueurs tumoraux	105
Tableau XXIV : Profils de croissance des marqueurs en fonction du nombre de contingents cellulaires et de leur chronologie	114
Tableau XXV : Principaux critères d'efficacité thérapeutique et de pronostic utiles à la surveillance biologique des tumeurs gynécologiques sous traitement	132
Tableau XXVI : Principaux critères d'efficacité thérapeutique et de pronostic utiles à la surveillance biologique des tumeurs digestives sous traitement.....	133
Tableau XXVII : Principaux critères d'efficacité thérapeutique et de pronostic utiles à la surveillance biologique des tumeurs urologiques sous traitement.....	133
Tableau XXVIII : Principaux critères d'efficacité thérapeutique et de pronostic utiles à la surveillance biologique des tumeurs diverses sous traitement.....	134
Tableau XXIX : Calendriers de suivi biologique sous traitement curatif des tumeurs gynécologiques.....	135
Tableau XXX : Calendriers de suivi biologique sous traitement curatif des tumeurs digestives	136
Tableau XXXI : Calendriers de surveillance biologique sous traitement curatif des tumeurs testiculaires.....	136
Tableau XXXII : Calendriers de surveillance biologique sous traitement curatif des tumeurs prostatiques.....	137
Tableau XXXIII : Calendriers de surveillance biologique sous traitement curatif des tumeurs diverses	137
Tableau XXXIV : Calendriers de suivi biologique des tumeurs du sein sous traitement palliatif	138
Tableau XXXV : Calendriers de surveillance biologique sous traitement palliatif des tumeurs digestives	138
Tableau XXXVI : Calendriers de suivi biologique sous traitement palliatif des tumeurs prostatiques métastatiques.....	139
Tableau XXXVII : Calendriers de surveillance biologique sous traitement palliatif des tumeurs pulmonaires.....	139
Tableau XXXVIII : Calendriers de surveillance biologique après traitement à visée curative des tumeurs gynécologiques primitives	143
Tableau XXXIX : Calendriers de surveillance biologique après traitement à visée curative des tumeurs digestives primitives	144
Tableau XL : Calendriers de surveillance biologique après traitement curatif des tumeurs prostatiques primitives.....	145
Tableau XLI : Calendriers de surveillance biologique après traitement curatif des tumeurs testiculaires primitives.....	146
Tableau XLII : Calendriers de surveillance biologique après traitement curatif des diverses tumeurs primitives	147
Tableau XLIII : Efficacité des principaux marqueurs aux différents stades de la maladie cancéreuse	152

PREFACE

Les marqueurs tumoraux ont longtemps été considérés comme des molécules mystérieuses auxquelles étaient attribués de nombreux pouvoirs dont celui de dépister et de diagnostiquer les cancers à partir d'une simple prise de sang. En dépit de la méconnaissance que l'on avait de leur structure et de leur mode d'action la simplicité de leur dosage a conduit à une banalisation de leur prescription. L'utilisation souvent anarchique de ces indicateurs de la maladie cancéreuse est à l'origine des recommandations très restrictives que nous connaissons actuellement.

La rationalisation et l'optimisation du dosage des marqueurs tumoraux nécessite en premier lieu, une bonne compréhension de l'évolution dynamique des cancers et des mécanismes biologiques sous-jacents. Loin d'être désordonnée, cette progression obéit en effet à des lois qui conditionnent l'élaboration des stratégies thérapeutiques. Cette optimisation nécessite également une bonne connaissance de la nature, et des modalités d'application des traitements proposés.

Depuis une dizaine d'années notre connaissance de la structure moléculaire des marqueurs tumoraux s'est améliorée. Divers travaux ont en effet décrit l'implication de certaines de ces molécules dans les mécanismes cellulaires de contrôle de la croissance tumorale et de la dissémination métastatique. Nous ferons le point sur ces nouvelles connaissances du rôle biologique des marqueurs tumoraux qui constituent une base prometteuse pour de nouvelles approches en immunothérapie des cancers. Nous envisagerons également les principaux problèmes inhérents au dosage des marqueurs avant d'aborder deux aspects majeurs de leur utilisation : d'abord la problématique du

choix des seuils de décision puis les modalités et les contraintes de l'analyse de courbe dont la connaissance est un préalable indispensable à l'interprétation des marqueurs pendant un traitement ou après celui-ci.

Dictées par la raison et les contraintes économiques, diverses conférences de consensus nationales et internationales se sont attachées à préciser les indications cliniques des principaux marqueurs tumoraux. Ces recommandations minimalistes ne retiennent que les situations cliniques où le résultat du dosage des marqueurs est de nature non seulement à modifier la stratégie thérapeutique mais également à améliorer la survie globale, la survie sans récurrence, la qualité de vie ou le coût du traitement d'un patient. Ces recommandations enrichies des critères biologiques à prendre en considération et des calendriers de dosage préconisés dans chaque situation clinique sont résumées dans le troisième chapitre.

En annexe le lecteur trouvera quelques règles de bonnes pratiques et un tableau récapitulatif des préconisations d'utilisation des principaux marqueurs tumoraux dans différentes localisations tumorales.

Jean-Marc RIEDINGER

Les cancers

Epidémiologie des cancers

Classification des tumeurs

Les cellules malignes

Les différentes étapes du développement d'un cancer

Chronologie de l'évolution tumorale

Il n'existe pas de définition simple du mot cancer. Le cancer correspond à la prolifération anarchique de certaines cellules de l'organisme. Ces cellules qui échappent aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation deviennent capables de détruire et d'envahir le tissu normal avoisinant et de migrer à distance pour former des métastases. Non traité, le cancer entraîne la mort du sujet.

Du point de vue biologique, le cancer est la conséquence d'une accumulation d'altérations du génome cellulaire ou de sa transcription qui permettent l'autonomie de la division, l'invasion locale, l'angiogenèse, la diffusion métastatique ou la résistance aux drogues. Certaines altérations du génome cellulaire peuvent être transmises héréditairement. Au fur et à mesure du développement du cancer, les cellules tumorales acquièrent une instabilité génétique de plus en plus marquée, aboutissant à des mutations de plus en plus nombreuses et à une agressivité croissante.

A. ÉPIDÉMIOLOGIE DES CANCERS

Le cancer représente la deuxième cause de mortalité en France, derrière les affections cardio-vasculaires. Il est responsable de 28 % des décès, environ un décès sur trois chez l'homme et un décès sur quatre chez la femme [108].

I. Les cancers les plus fréquents

L'incidence, pour l'année 2000, des 10 cancers les plus fréquents en France pour 100.000 sujets soumis au risque est reportée dans le [tableau I](#).

Tableau I : Incidence annuelle des cancers en France

D'après le rapport de l'Institut de Veille Sanitaire [118].

<i>Cancer hommes</i>	<i>Incidence</i>	<i>Mortalité</i>	<i>Cancer femmes</i>	<i>Incidence</i>	<i>Mortalité</i>
Prostate	75,3	15,9	Sein	88,9	19,7
Poumon	52,2	48,9	Côlon-rectum	24,6	8,9
Côlon-rectum	39,1	15,8	Utérus (corps)	9,2	2,4
LBP	32,2	10,4	Poumon	8,6	7,5
Vessie	18,3	6,3	Ovaire	9,0	5,4
LMNH	13,3	5,3	LMNH	7,8	3,4
Rein	12,2	4,6	Mélanome - peau	9,5	1,1
Foie	11,0	12,8 ⁽¹⁾	Utérus (col)	8,0	1,9
Estomac	9,0	5,9	Rein	5,7	1,7
Oesophage	9,3	8,3	Thyroïde	7,5	0,3

LBP : lèvre, bouche, pharynx - LMNH : Lymphome Malin Non Hodgkinien

(1) : le nombre de décès par cancer du foie inclut outre les cancers primitifs du foie, les métastases hépatiques d'autres localisations cancéreuses.

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer, suivi par le cancer du côlon, des voies aéro-digestives supérieures (œsophage, pharynx, larynx, lèvres, cavité buccale) du sein et de la prostate. Dix localisations, à elles seules, représentent près de 80% des cancers. On remarquera l'importance des cancers liés au tabac et à l'alcool chez l'homme et l'importance du cancer du sein chez la femme. Au total l'incidence des cancers chez l'homme est supérieure à l'incidence des cancers chez la femme.

II. Evolution sur 20 ans (de 1980 à 2000)

Durant les deux dernières décennies, l'incidence des cancers en France a augmenté de 63%. Cette augmentation est liée en partie au vieillissement de la population mais aussi à une augmentation du risque de cancer estimée à plus de 35%.

III. Facteurs de risque

La mortalité par cancer peut être rattachée à différents facteurs de risque. Dans les pays à développement socio-économique élevé, le régime alimentaire et la sédentarité favorisent l'apparition de cancers du côlon, de la prostate et du sein et seraient responsables de 35 % des décès par cancer. Le tabagisme serait à l'origine de 30 % des décès par cancer, l'alcool et les infections de 10%. Les fréquences, probablement sous-estimées, des décès par cancers dus aux expositions professionnelles, à la pollution et aux produits industriels seraient respectivement de 4%, 2% et moins de 1% [118].

IV. Prédispositions génétiques au cancer

Quelle que soit la tumeur maligne considérée, celle-ci résulte d'évènements moléculaires conduisant à l'altération de différents gènes. L'activation de proto-oncogènes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, l'inactivation de gènes de réparation de l'ADN sont les mécanismes génétiques fondamentaux conduisant à la transformation maligne. L'anomalie touchant les proto-oncogènes entraîne une activation et ne nécessite que l'altération d'un allèle alors que celle touchant les gènes suppresseurs de tumeurs ou les gènes de réparation de l'ADN impose qu'il y ait dans la tumeur l'altération des deux allèles.

Les formes héréditaires et non héréditaires des cancers résultent de l'altération des mêmes gènes. Le plus souvent, ces altérations sont restreintes aux cellules tumorales. Ce sont des altérations somatiques qui ne sont pas transmises à la descendance. Le cancer n'est donc pas une maladie héréditaire dans la plupart des cas.

Les formes héréditaires représentent 1 à 5% des cancers . Elles résultent d'une anomalie moléculaire qui est dite constitutionnelle car présente dans toutes les cellules de l'organisme, y compris les gamètes. Cette anomalie se transmet sur un mode autosomique dominant. Dans la plupart des cas, les formes héréditaires de cancers résultent de l'altération de gènes suppresseurs de tumeurs (rétinoblastome, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de von Hippel-Lindau...).

Exemples :

- Des mutations de gènes de réparation de l'ADN sont retrouvées dans 33% des cancers colorectaux héréditaires non polyposiques ou syndrome de Lynch (par mutation constitutionnelle) et dans un faible pourcentage de cancers colorectaux non héréditaires (par mutation somatique).
- Des mutations du gène suppresseur de tumeur APC sont retrouvées dans 80% des cas sur l'un des allèles de toutes les cellules de personnes atteintes de polypose adénomateuse familiale (mutation constitutionnelle). Le second allèle est muté dans le tissu tumoral (la mutation somatique complète la mutation constitutionnelle). Dans 60% des cancers du côlon sporadiques, on trouve des altérations génétiques, les deux allèles étant altérés dans la tumeur.

L'identification progressive de gènes de prédisposition basée sur le modèle des formes familiales de cancers permet d'orienter les actions de dépistage et de prophylaxie au sein de ces groupes à très haut risque [78].

- Cancer médullaire de la thyroïde dans le cadre des MEN2 (neoplasies endocriniennes multiples de type 2) : les tests génétiques permettent actuellement la recherche de mutations du gène RET qui est préconisée au cours des 5 premières années de la vie. Ils permettent d'orienter le suivi des sujets à risque par le dosage de la calcitonine sérique après stimulation par la pentagastrine.
- Polypose adénomateuse familiale : l'analyse des mutations du gène suppresseur de tumeur APC situé sur le chromosome 5 peut être proposée dès l'enfance. Le suivi des sujets à risque repose sur des coloscopies régulières. Le traitement des polypes adénomateux coliques ainsi détectés est chirurgical.
- Formes familiales de cancers du sein et de l'ovaire : la recherche de mutations d'un gène délétère (mutations des gènes BRCA-1 et BRCA-2) au sein d'une famille identifiée à haut risque de cancer peut être proposée et orienter vers une surveillance rapprochée (mammographies annuelles) [77].

B. CLASSIFICATION DES TUMEURS

I. Classification par organe

Fondée sur l'anatomie, c'est la classification la plus élémentaire.

II. Classification biologique

Il est habituel d'opposer les caractéristiques des tumeurs bénignes à celles des tumeurs malignes ([tableau II](#)).

Tableau II : Classification biologique des tumeurs

<i>Tumeur bénigne</i>	<i>Tumeur maligne</i>
Différenciée	Plus ou moins différenciée
Mitoses d'aspect normal	Mitoses fréquentes et atypiques
Non invasive	Invasive
Habituellement non destructrice	Destructrice du tissu normal
Encapsulée	Pas de limites nettes
Exérèse complète possible. Pas de récurrence locale.	Exérèse complète parfois impossible. Risque de récurrence locale.
Pas d'atteinte ganglionnaire	Envahissement ganglionnaire satellite
Pas de métastase	Métastase à distance

En fait aucun caractère n'est absolu et il faut admettre l'existence de formes intermédiaires microinvasives. Le caractère le plus spécifique d'une tumeur maligne est la capacité à former des métastases. Il faut également insister sur le fait que le terme de "tumeur bénigne" sous-entend le risque, plus ou moins important, de transformation maligne (c'est le cas des gros adénomes coliques).

III. Classification anatomopathologique

Son principe est de regrouper les cancers en fonction des tissus dont ils sont issus. De façon arbitraire, on distingue les tumeurs solides des hémopathies malignes.

1. Les tumeurs solides

a. Les carcinomes

Antérieurement appelés épithéliomas, les carcinomes, qui représentent 90% de tous les cancers, ont pour point de départ un épithélium (tableau III).

Tableau III : Classification des carcinomes

<i>Carcinomes</i>	<i>Points de départ</i>	<i>Localisations</i>
K malpighiens ou épidermoïdes	Epithélium de Malpighi	Peau, œsophage, VADS, col utérin, poumons
Adénocarcinomes	Epithélium glandulaire exocrine ou endocrine	Sein, prostate, côlon, estomac, thyroïde, poumons
K transitionnels ou excréto-urinaires	Voies urinaires excrétrices	Uretère, vessie, urètre

K : carcinome, VADS : Voies aériennes digestives supérieures

b. Les sarcomes

Ce sont des tumeurs issues des structures mésenchymateuses. Selon leur tissu d'origine on distingue les fibrosarcomes, les liposarcomes, les léiomyosarcomes, les rhabdomyosarcomes, les ostéosarcomes, les chondrosarcomes, les synoviosarcomes.

c. Les tumeurs neuroectodermiques

On distingue les tumeurs du système nerveux central (gliomes, épendynomes), des méninges (méningiomes), des ganglions nerveux (sympathoblastomes), des gaines de Schwann (schwannomes), du système mélanogène (mélanomes) et du système endocrinien diffus (apudomes).

d. Les tumeurs de structure embryonnaire

Les dysembryomes sont plus ou moins matures : neuroblastomes, néphroblastomes, choriocarcinomes, tératomes immatures.

e. Les tumeurs mixtes ou composites

Ces tumeurs sont formées de structures diverses associées ou semblent même présenter des formes de transition.

2. Les tumeurs hématopoïétiques

Elles sont classées selon le type histologique dont elles sont issues : leucémies, lymphomes, myélomes... Il n'existe pas de surveillance biologique par dosage d'antigènes circulants dans ces pathologies.

IV. Classification en stades d'extension

Elle a une valeur pronostique et oriente le choix thérapeutique.

1. Extension microscopique

On distingue schématiquement les carcinomes in situ qui respectent la membrane basale des tissus normaux, les carcinomes microinvasifs pour lesquels l'invasion se limite à des zones microscopiquement isolées et les carcinomes invasifs qui effondrent la membrane basale et envahissent le chorion.

2. Extension macroscopique

Elle utilise, quand c'est possible, la classification clinique TNM : T (Tumor) représente la taille de la tumeur, N (Node) l'état ganglionnaire et M (Métastases) la présence de métastases à distance [117]. La classification pTNM déterminée après examen anatomopathologique (p) est la classification de référence [117].

C. LES CELLULES MALIGNES

I. La cellule cancéreuse

Les cellules cancéreuses sont des cellules de caractère en général monoclonal qui vont perdre au cours des divisions successives les capacités de régulation inhérentes à toutes les cellules normales de l'organisme. La cellule cancéreuse devient immortelle ; elle se multiplie indéfiniment sans se différencier et donne une lignée cancéreuse appelée clone. Elle échappe aux contraintes auxquelles sont soumises les cellules normales, se multiplie de façon permanente, anarchique, et s'entasse en désordre sans respect pour la trame du tissu d'origine.

II. L'hétérogénéité tumorale

Bien que l'origine monoclonale d'une tumeur maligne soit couramment admise, l'instabilité génétique des cellules cancéreuses est à l'origine d'une hétérogénéité tumorale phénotypique et génotypique qui touche la morphologie, les marqueurs de surface, le caryotype, l'immunogénicité, la capacité proliférative et métastatique, la sensibilité aux traitements... Cette hétérogénéité tumorale est l'illustration de la notion de divergence clonale qui correspond à l'apparition et à la coexistence de variants du clone initial.

III. La progression tumorale

Les cellules tumorales ont souvent une malignité croissante avec le temps. Pour certains types de cancers, il a été établi une progression ordonnée depuis le tissu normal jusqu'au cancer invasif en passant par des stades précancéreux tels que la dysplasie. Cette évolution est en rapport avec l'instabilité génétique des tumeurs et la perte partielle par les cellules tumorales du contrôle de leur patrimoine génétique. Ce phénomène est bien décrit dans le cancer du côlon où plusieurs étapes ont été identifiées dans le processus qui fait évoluer un polype bénin vers un cancer. Ces mutations successives favorisent le développement d'un nouveau clone plus malin qui va dominer les autres clones et rendre la tumeur plus invasive. Cette filiation s'accompagne également d'une tendance à la dédifférenciation cellulaire. Le degré de différenciation a une valeur pronostique importante : en général, plus le cancer est indifférencié, plus sa prolifération est grande et plus son pronostic est mauvais.

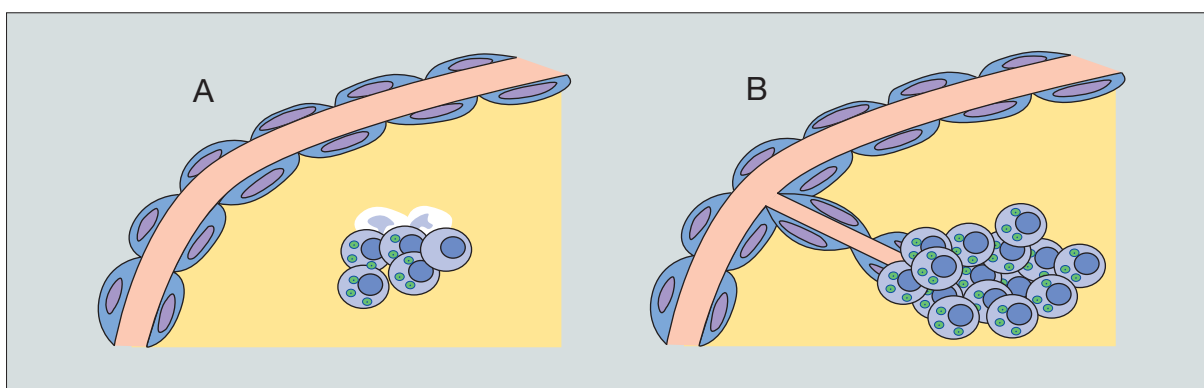
IV. L'angiogenèse tumorale

Pour proliférer, les cellules cancéreuses ont besoin de nutriments et doivent pouvoir éliminer leurs déchets. Au-delà de quelques mm³, soit 10⁶ à 10⁷ cellules, les cellules cancéreu-

ses doivent, pour survivre, développer tout un système sanguin nourricier à partir des structures vasculaires existantes : c'est le phénomène d'angiogenèse. L'angiogenèse entretient le développement de la tumeur initiale et permet la dissémination métastatique des cellules [25]. Lorsqu'elle emprunte la voie lymphatique, la dissémination métastatique peut également s'effectuer par la formation de néocapillaires lymphatiques [74]. Certains clones métastatiques ne possèdent probablement pas de pouvoir angiogénique et restent dormants pendant de nombreuses années ce qui explique la survenue parfois très tardive des métastases (figure 1).

Figure 1 : Phénomène de 'dormance' et métastases.

D'après JF Héron [107].



En A, les cellules métastatiques n'ont pas de pouvoir angiogénique : elles se multiplient activement, mais, du fait de l'hypoxie et de la dénutrition, entrent en apoptose.

En B, au contraire, les cellules métastatiques induisent une néo-vascularisation et peuvent se développer en clones autonomes.

De nombreuses thérapies ciblées ont pour ambition de bloquer l'angiogénèse en agissant spécifiquement sur chacune de ses étapes : processus de migration (inhibiteurs des métalloprotéases matricielles), prolifération des cellules endothéliales (anticorps anti-VEGF pour Vascular Endothelium Growth factor, inhibiteurs des récepteurs du VEGF) ou encore adhésion des cellules entre elles (intégrines) [9].

D. LES DIFFÉRENTES ÉTAPES DU DÉVELOPPEMENT D'UN CANCER

I. Les mécanismes biologiques

Le **tableau IV** résume de façon synthétique les évènements qui président à la diffusion des cellules tumorales. Il s'agit bien entendu d'une représentation schématique du processus cancéreux sans prétention chronologique absolue.

Tableau IV : Cascade du cancer

D'après le cours de cancérologie de JF Héron [107].

<i>Étapes</i>	<i>Mécanismes possibles</i>
1. Initiation tumorale	Atteinte par un carcinogène - Activation ou dérégulation d'un oncogène - Réarrangement chromosomique.
2. Promotion et progression	Instabilité génétique - Amplification des gènes - Perte ou mutation de gènes suppresseurs
3. Prolifération incontrôlée	Synthèse autocrine de facteurs de croissance - Mauvaise régulation des récepteurs altérés - Transmission anarchique du signal
4. Angiogenèse	Fabrication de facteurs de croissance angiogènes
5. Invasion locale	Facteurs chimiotactiques - Facteurs autocrines de motricité - Récepteurs d'adhésion - Augmentation de l'activité des enzymes lytiques - Perte d'expression des inhibiteurs des protéases
6. Circulation des cellules tumorales et arrêt dans les microvaisseaux	Agrégation des cellules tumorales - Interaction avec fibrine, plaquettes, facteurs de coagulation - Interaction avec les récepteurs laminine et collagène - Enzymes lytiques
7. Formation de colonies métastatiques	Récepteurs de facteurs de croissance - Facteurs angiogéniques - Mutation ou perte de gènes suppresseurs de métastase
8. Evasion des défenses de l'organisme	Résistance aux cellules destructrices (natural killer, lymphocytes activés)
9. Résistance au traitement	Acquisition de la résistance aux drogues (gènes spécifiques)

Les deux premières étapes (initiation, promotion et progression) concernent la cancérogenèse, les étapes 3 à 7 (prolifération incontrôlée, angiogenèse, invasion locale, circulation des cellules tumorales, formation des colonies métastatiques) se rapportent à l'évolution de la tumeur au sein de l'organisme et les deux dernières étapes à l'acquisition de la résistance aux chimiothérapies.

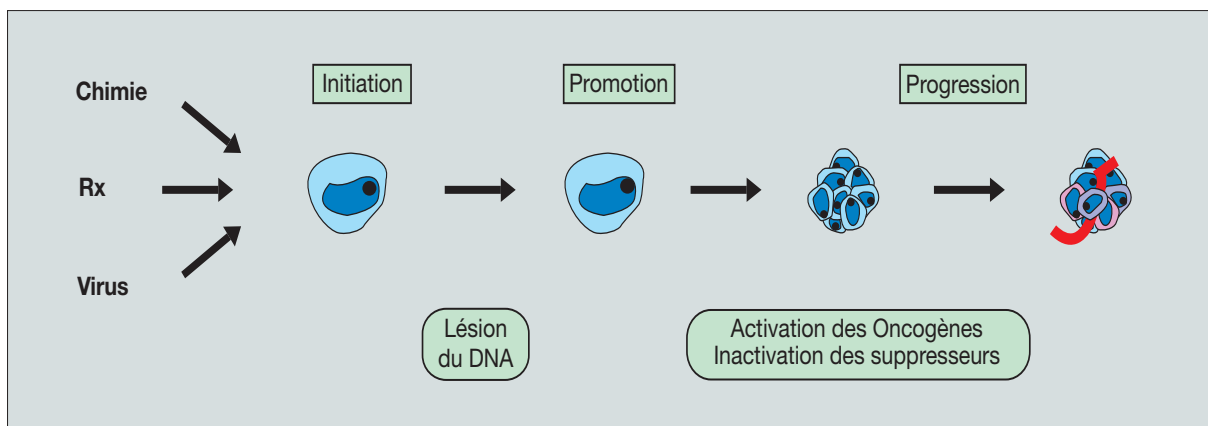
II. Les étapes initiales

L'apparition d'un clone cellulaire malin procède de l'accumulation dans une seule cellule d'événements rares et non liés entre eux. La nécessaire succession dans le temps de multiples altérations cellulaires est bien reflétée dans l'inégalité de fréquence de survenue d'un cancer en fonction de l'âge. On estime entre 2 et 7 le nombre d'événements indépendants, non obligatoirement tous mutagènes, qui sont nécessaires dans une cellule pour entraîner sa transformation en cellule maligne. Chaque étape correspond au franchissement d'un des obstacles qui s'opposent physiologiquement et en permanence au développement d'une prolifération cellulaire anarchique.

La genèse d'un cancer comprend schématiquement trois étapes (figure 2) : l'initiation, qui s'identifie à une lésion rapide et irréversible de l'ADN après exposition à un carcinogène, la promotion, qui correspond à une exposition prolongée, répétée ou continue à une substance entretenant et stabilisant la lésion et enfin la progression qui correspond à l'acquisition des propriétés de multiplication non contrôlée, d'indépendance, de perte de la différenciation, d'invasion (locale et métastatique).

Figure 2 : Schéma des premières étapes de la cancérisation

D'après le cours de cancérologie de JF Héron [107].

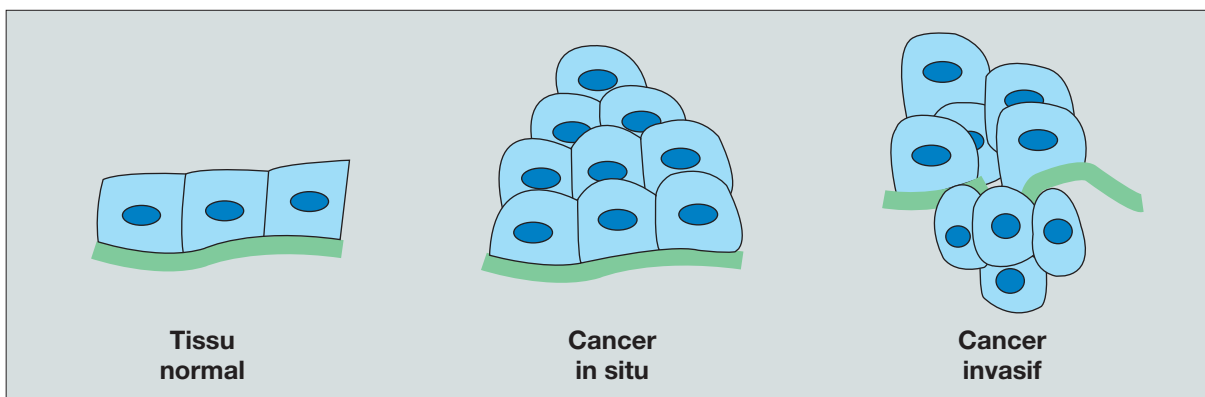


III. L'invasion locale

Une caractéristique fondamentale des cancers est leur capacité d'envahir progressivement le tissu voisin. La rupture et le franchissement de la membrane basale sont des critères formels pour distinguer un carcinome in situ (non invasif) d'un carcinome invasif (figure 3).

Figure 3 : Invasion locale

D'après le cours de cancérologie de JF Héron [107].



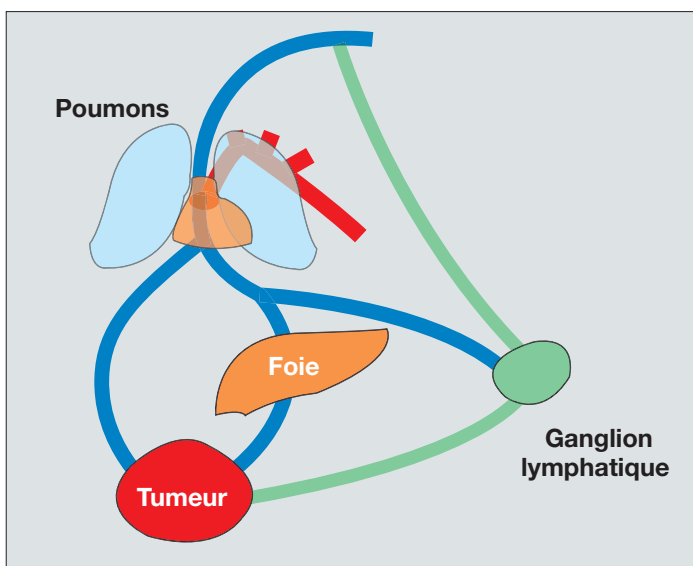
La conséquence la plus grave de cette extension locale réside dans son potentiel métastatique. En effet les cellules tumorales pénétrant une lumière vasculaire ou lymphatique peuvent s'y détacher, emboliser et donner des métastases à distance.

IV. La dissémination métastatique

Après l'extension locale les cellules cancéreuses vont pouvoir se disséminer, principalement par voies lymphatique et sanguine (figure 4) [182].

Figure 4 : Schéma des principales voies métastatiques

D'après le cours de cancérologie de JF Héron [107].



Il n'existe pas de distinction très nette entre ces deux systèmes de diffusion puisque la circulation lymphatique se déverse dans la circulation sanguine par l'intermédiaire du canal thoracique et qu'il existe des anastomoses entre les deux systèmes notamment au niveau des ganglions.

1. Les différents modes de dissémination

a. Dissémination par voie lymphatique

Les vaisseaux lymphatiques constituent la principale voie de dissémination des carcinomes. Après atteinte de la paroi lymphatique, les cellules cancéreuses sont transportées par le courant lymphatique jusqu'au premier relais ganglionnaire abordé par les sinus corticaux. Le ganglion est souvent en état réactionnel sous forme de lymphadénite chronique non spécifique.

Le destin des cellules néoplasiques présentes dans les ganglions est variable : elles peuvent y être détruites par les cellules lymphoïdes, s'y fixer et rester quiescentes ou s'y multiplier pour donner lieu à une métastase ganglionnaire. Elles peuvent également traverser le ganglion et gagner les lymphatiques efférents pour finalement se déverser dans la circulation sanguine. Dans de rares cas elles peuvent infiltrer tout le trajet des vaisseaux lymphatiques.

Bien que ne traduisant pas toujours une généralisation de la maladie et une faillite des mécanismes de défense, la constatation de ganglions envahis ou d'embolies lymphatiques dans les pièces d'exérèse chirurgicale sont des signes d'agressivité tumorale. Elles signent au minimum une dissémination régionale du cancer, aggravant le pronostic et incitant à la prescription d'un traitement adjuvant (radiothérapie ou chimiothérapie).

b. Dissémination par voie sanguine

Les cellules cancéreuses, soit après passage par la voie lymphatique, soit directement, pénètrent les capillaires sanguins et sont entraînées par la circulation vers les organes qui filtrent le plus gros volume de sang.

Distribution des métastases viscérales

La répartition des métastases hématogènes n'est pas univoque. La préférence tissulaire des métastases pour certains sites ([tableau V](#)) s'explique essentiellement par le mode de drainage veineux de l'organe dans lequel se développe la tumeur, par la présence de récepteurs spécifiques impliqués dans la constitution de ces métastases, par des facteurs de croissance locaux et des interactions cellulaires favorables.

Tableau V : Principaux sites métastatiques

<i>Tumeurs primitives</i>	<i>Sites habituels de métastase</i>
Poumon (petites cellules)	Cerveau, foie, moelle osseuse
Sein	Os, foie, poumon, cerveau, surrénale
Mélanome	Foie, cerveau, intestin
Thyroïde	Os, poumon
Côlon - rectum	Foie, poumon
Prostate	Os

Morphologie des métastases

La structure histologique de la métastase n'est pas toujours superposable à celle de la tumeur primitive qui lui a donné naissance. Son aspect histologique peut être beaucoup moins différencié que celui de la tumeur primitive au point que son examen ne permet en aucune façon de connaître la situation de la tumeur primitive. L'inverse est plus rarement observé. Il peut arriver de manière exceptionnelle que l'architecture de la métastase soit totalement différente de celle de la tumeur primitive (dysembryomes).

Chronologie des métastases

Une minorité de cancers (10 à 15%) se manifeste d'emblée par des métastases dites révélatrices dont la localisation oriente parfois vers l'origine du cancer primitif ([tableau VI](#)). Les métastases synchrones sont des métastases qui sont mises en évidence dans le cadre du bilan d'extension réalisé lors du diagnostic du cancer primitif.

Tableau VI : Métastases révélatrices

<i>Métastases révélatrices</i>	<i>Sites probables de la tumeur primitive</i>
Foie	Côlon – rectum, sein, ovaire, poumon
Poumon	Sein, Côlon - rectum, bronche, testicule
Os	Sein, rein, thyroïde, bronche, prostate
Cerveau	Bronche, sein, intestin

Les métastases à révélation tardive sont observées dans un délai de quelques mois à quelques années après le traitement du cancer primitif. Le risque de métastase diminue au fur et à mesure que le temps passe (dans les cancers du sein et du rein, les métastases peuvent néanmoins apparaître plus de 15 ans après le traitement de la tumeur primitive).

c. Dissémination par contiguïté

Certaines tumeurs évoluent essentiellement dans la cavité naturelle où elles ont pris naissance, y formant des métastases ou s'étendant par contiguïté aux organes voisins. C'est le cas de la cavité péritonéale (cancer de l'ovaire et tumeur de Krukenberg qui est l'extension ovarienne d'un adénocarcinome gastrique), de la cavité pleurale, des méninges (cerveau), des conduits naturels (uretères, trompes, intestin).

d. Dissémination par greffe

Il s'agit du transport mécanique d'un fragment tumoral par un instrument : greffe d'un ostéosarcome le long de la voie d'abord d'une biopsie, greffe pariétale de mésothéliome lors d'une ponction,...

2. Incidence sur les traitements

L'existence de métastases n'autorise le plus souvent qu'un traitement palliatif visant à soulager le malade et à prolonger son existence dans de bonnes conditions. Il existe toutefois des exceptions, de moins en moins rares, où il est possible d'obtenir la guérison de malades porteurs de métastases viscérales (dysembryomes testiculaires) ou d'une lésion secondaire unique pouvant justifier d'une éradication chirurgicale (métastase pulmonaire, hépatique).

V. Les récurrences locales

On parle de récurrence locale lorsque la stérilisation tumorale par exérèse chirurgicale ou par radiothérapie est suivie de la réapparition du cancer dans le siège de la tumeur primitive ou dans les tissus adjacents. La récurrence naît le plus souvent à partir du reliquat tumoral laissé en place par les traitements précédents ou à partir de cellules tumorales disséminées et non détectables dans l'organe traité. Le moment d'apparition des récurrences varie comme pour les métastases de quelques semaines à plusieurs années.

E. CHRONOLOGIE DE L'ÉVOLUTION TUMORALE

La connaissance de la chronologie de l'évolution tumorale est un élément essentiel à l'élaboration de toutes les stratégies thérapeutiques.

I. Modèles de croissance tumorale

De nombreux modèles mathématiques ont été développés pour expliquer la croissance tumorale et décrire les caractéristiques principales des tumeurs, à savoir leur pouvoir de multiplication, leur potentiel métastatique et leur résistance au traitement.

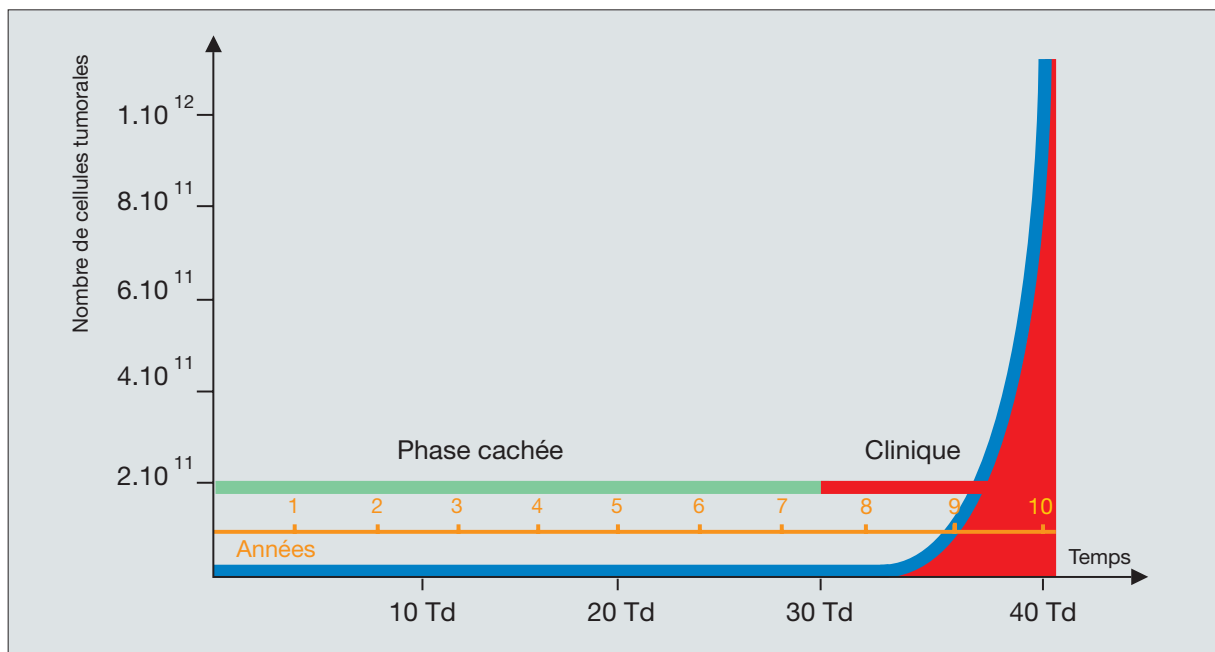
1. Observation clinique

La croissance macroscopique tumorale a été étudiée en mesurant chez l'homme et chez l'animal l'évolution du volume de la tumeur par rapport au temps. La méthode la plus simple consiste à supposer la tumeur ellipsoïdale et à en mesurer deux (ou trois) diamètres perpendiculaires. La courbe d'évolution de la taille tumorale en fonction du temps, tracée en coordonnées linéaires, est illustrée [figure 5](#).

Figure 5 : Schéma de la croissance d'une tumeur en coordonnées linéaires

D'après le cours de cancérologie de JF Héron [107].

Jusqu'à un diamètre de 1 – 2 cm environ, aucune tumeur ne peut être décelée sauf si elle est superficielle ou accessible à un dépistage particulier.



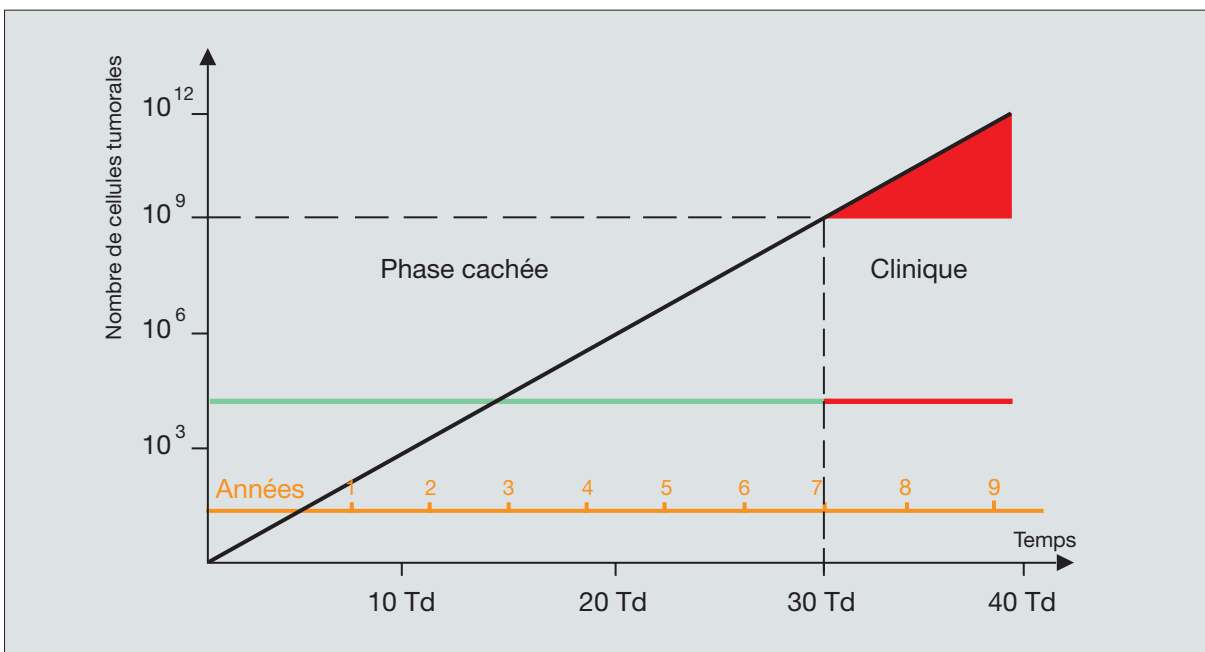
L'intérêt du modèle animal est de pouvoir suivre l'évolution de la taille tumorale depuis l'implantation de cellules ou d'une tumeur microscopique jusqu'à la mort de l'animal.

2. Croissance exponentielle

La croissance des tumeurs humaines pendant la période d'observation (qui est tardive) est généralement de type exponentiel (temps de doublement constant). Son tracé, en coordonnées semi-logarithmiques, est représenté [figure 6](#).

Figure 6 : Modèle de croissance exponentielle des cancers en coordonnées semi-logarithmiques.

La phase cachée du développement des cancers est longue par rapport à la phase visible où une thérapie est envisageable.



a. Description initiale

Collins fut le premier à proposer le modèle exponentiel dès 1956 en s'appuyant sur l'évolution de la taille radiologique de différentes tumeurs en l'absence de traitement. Il constata qu'en utilisant une échelle logarithmique, la relation entre le diamètre moyen de la tumeur et le temps était linéaire entre le seuil clinique de détection (diamètre de 1 cm) et la zone de mortalité (diamètre de 10 cm).

b. Signification biologique du temps de doublement

Le temps de doublement est la mesure la plus objective de la vitesse de croissance d'une tumeur. Il dépend à la fois de la durée du cycle cellulaire, du coefficient de prolifération et des pertes cellulaires.

La durée du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire est la suite des événements qui se déroulent entre deux mitoses, dans une cellule en prolifération. La division cellulaire procède selon un cycle ordonné dans le temps, classiquement divisé en quatre étapes (**figure 7**) : la phase G_1 (pour gap ou Growth phase 1) mise à profit par la cellule pour accumuler des réserves dans l'attente de conditions favorables de division, la phase S de synthèse d'ADN pendant laquelle la cellule entreprend la duplication de la totalité de ses chromosomes, la phase G_2 (pour Gap ou Growth phase 2) utilisée par la cellule pour vérifier la fidélité de la réplication et procéder à des réparations et remaniements conformationnels de la chromatine, et enfin la phase M (pour mitose) qui aboutit à la formation des deux cellules filles. Les cellules en G_0 quiescentes sont susceptibles d'entrer en cycle mitotique après un stimulus approprié.

Les cellules en cycle constituent la phase proliférative du cancer et les cellules au repos la phase quiescente de la tumeur. Il existe un équilibre entre les phases proliférative et quiescente et des mécanismes de régulation entre ces deux types de population. Depuis quelques années, il est envisagé que l'apparition d'un cancer soit tout autant lié à la perte de la capacité à l'apoptose (mort cellulaire programmée) qu'à l'expression d'une prolifération anarchique [210].

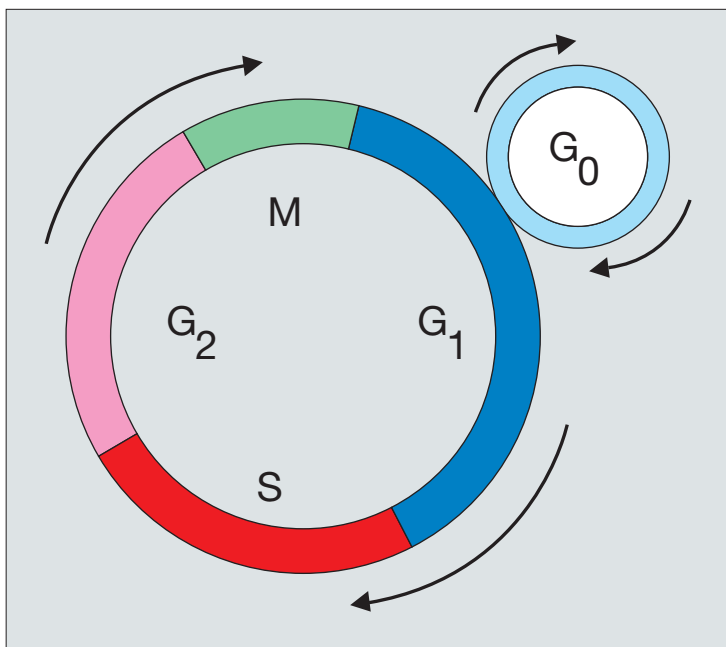


Figure 7 : Représentation schématique du cycle cellulaire

La durée moyenne de chacune des phases est la suivante [Intervalle de confiance à 95%] :

- Mitose : 1 heure
- Phase G_1 : 23 heures [3 - 180 heures]
- Phase S : 17 heures [10 - 130 heures]
- Phase G_2 : 6 heures [3 - 184 heures]

Dans des conditions idéales de nutrition la durée du cycle cellulaire est de 2 à 4 jours. Les conditions de vascularisation tumorale et les facteurs de croissance peuvent être à l'origine de larges variations. Cependant, si la durée du cycle cellulaire était le seul paramètre à

influencer la valeur du temps de doublement tumoral, les tumeurs croîtraient très rapidement. D'autres paramètres interviennent, tels que le coefficient de prolifération et le pourcentage de pertes cellulaires.

Le coefficient de prolifération

Il est égal au nombre de cellules en prolifération sur le nombre total de cellules. Chez l'homme le coefficient de prolifération est fréquemment inférieur à 10%, ce qui signifie qu'à un instant donné, dans une tumeur, une cellule sur dix seulement est enrôlée dans le compartiment proliférant. Les autres sont peu sensibles aux traitements médicaux et aux radiations. Différents travaux ont montré que ce sont les tumeurs à vitesse de prolifération rapide (temps de doublement le plus court) qui sont les plus sensibles à la chimiothérapie ou à la radiothérapie, la plupart des drogues étant plus efficaces sur les cellules en cycle que sur les cellules quiescentes.

Les pertes cellulaires

Le temps de doublement tumoral réel est beaucoup plus long que le temps de doublement potentiel théorique correspondant à l'hypothèse selon laquelle toute cellule donne naissance, après mitose, à deux cellules viables demeurant dans la tumeur. Cet écart s'explique par des pertes cellulaires massives (supérieures à 90%) d'origines diverses : mort des cellules tumorales, différenciation et migration des cellules hors de la tumeur primitive.

c. Limites du modèle exponentiel

Le concept de croissance exponentielle des tumeurs s'adapte mal à la phase terminale de la maladie où l'importance des pertes cellulaires et la mauvaise oxygénation cellulaire ralentissent considérablement la croissance tumorale. Il est également pris en défaut chez l'enfant où l'extrapolation à l'origine du modèle exponentiel aboutirait dans certains cas à dater l'origine de la tumeur avant la date de la procréation.

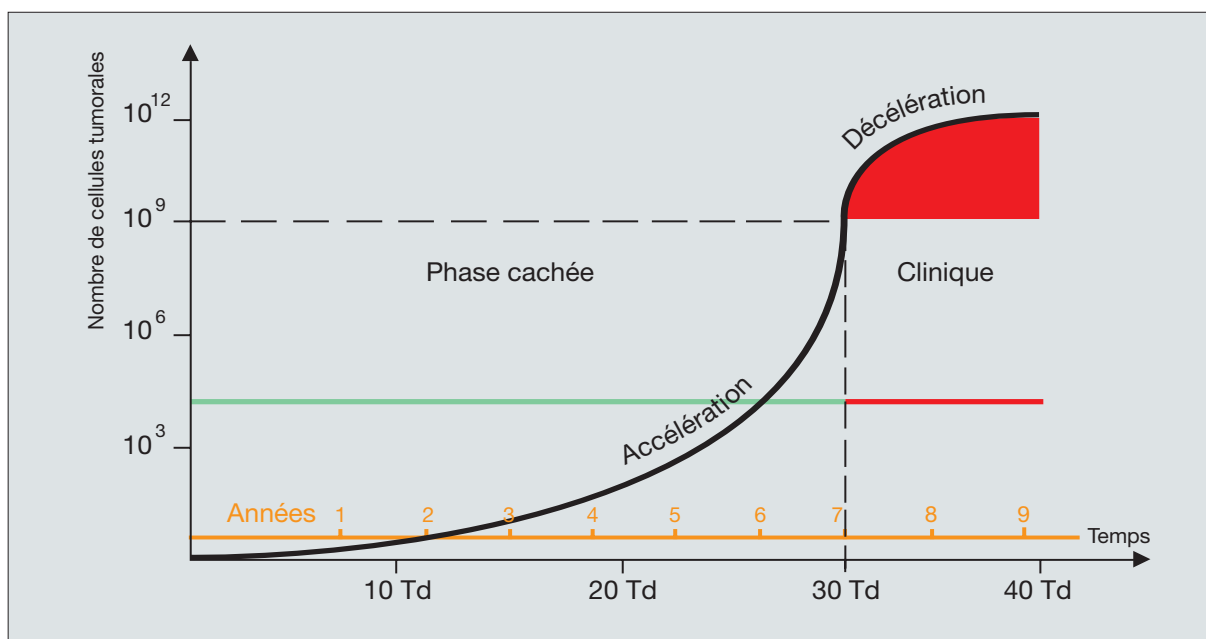
3. Croissance gompertzienne

Le modèle de Gompertz est dérivé de l'étude clinique des myélomes et surtout de l'étude expérimentale des leucémies et de certaines tumeurs solides. L'évolution de la tumeur commencerait par une phase de croissance progressivement accélérée (raccourcissement du temps de doublement), à laquelle succéderait une phase de ralentissement progressif de la croissance tumorale (allongement du temps de doublement) (**figure 8**).

Ce type de croissance serait lié à l'existence d'un compartiment non prolifératif et à son augmentation relative liée à l'anoxie cellulaire croissante au fur et à mesure du développement tumoral.

Figure 8 : Modèle de croissance gompertzien des cancers en coordonnées semi-logarithmiques.

Au fur et à mesure de la croissance tumorale, les problèmes de nutrition aboutissent à une diminution du taux de prolifération cellulaire.



Dans le modèle de Gompertz la courbe de croissance tumorale est, au moment de la phase perceptible de la maladie (10^9 cellules), proche de son point d'inflexion qui correspond à une cinétique exponentielle à temps de doublement constant. Il se peut donc que le caractère apparemment exponentiel de la croissance des tumeurs humaines soit simplement le résultat de la brièveté de leur période d'observation.

II. Caractéristiques des différents types histologiques

Le temps de doublement tumoral moyen est de 2 mois avec des extrêmes allant de moins d'une semaine à plusieurs années. Il existe des différences significatives entre les temps de doublement des grandes variétés histologiques. Les caractéristiques cinétiques de quelques types histologiques tumoraux sont reportées dans le [tableau VII](#).

Tableau VII : Caractéristiques cinétiques de différents types histologiques

	<i>Td (jours)</i>	<i>CP</i>	<i>PC</i>	<i>RS (Grays)</i>	<i>CS</i>
T embryonnaires	27	90%	93%	25 – 30	++
Lymphomes	29	90%	94%	35 – 40	+++
T épidermoïdes	58	26%	89%	60 – 70	+
Adénocarcinomes	83	6%	56%	60 – 80	+/-

CP : coefficient de prolifération, CS : chimiosensibilité, PC : coefficient de perte cellulaire, RS : radiosensibilité (dose moyenne nécessaire pour stériliser la lésion), T : tumeur, Td : temps de doublement.

Pour une localisation donnée, le temps de doublement tumoral varie selon le type histologique de la lésion. Ainsi, dans les cancers pulmonaires, le temps de doublement moyen est-il de 21 semaines pour les adénocarcinomes, 12 semaines pour les tumeurs épidermoïdes et 11 semaines pour les tumeurs indifférenciées [in 107].

A l'intérieur de chaque type histologique, les temps de doublement sont d'autant plus courts que les cancers sont moins différenciés.

III. Chronologie de l'évolution des métastases

1. Origine

La nécessité de mutations du génome des cellules qui composent la tumeur primitive explique que parmi les cellules qui desquament, seule une sur mille à une sur un million donnera naissance à une métastase. On peut supposer que les métastases ne prennent naissance qu'à partir du moment où la tumeur primitive comporte 10^3 à 10^6 cellules soit entre le 10^{ème} et le 20^{ème} doublement.

On pense maintenant que la plupart des métastases sont présentes à l'état infraclinique au moment où le cancer est diagnostiqué. Dans le cancer du sein, le délai moyen d'émergence clinique des métastases est de 2,5 ans après le diagnostic initial. Connaissant leur temps de doublement, on déduit que, dans la majorité des cas, ces métastases se sont formées entre 1 et 3 ans avant le diagnostic de la tumeur primitive.

2. Vitesse de croissance

Il est établi que les métastases croissent plus vite que la tumeur primitive qui leur a donné naissance. Le temps de doublement moyen des cancers du sein est de 3,5 mois et celui des métastases pulmonaires de ce même cancer de 2,2 mois. Pour les cancers coliques, les temps de doublement moyens de la tumeur primitive et de ses métastases pulmonaires sont respectivement de 90 jours et 14 jours.

Plus une tumeur a une évolution lente, plus ses métastases seront tardives. A l'opposé, une tumeur à temps de doublement court donnera très vite de nombreuses métastases. On mesure ici l'importance de la valeur pronostique du temps de doublement de la tumeur primitive.

IV. Incidence des traitements

Les cellules normales de l'organisme réagissent en compensation de la perte cellulaire provoquée par les traitements.

1. La chirurgie

On admet que la tumeur primitive a un effet freinateur sur les métastases et que l'exérèse du foyer primitif peut s'accompagner d'une brusque accélération de la croissance des métastases avec notamment augmentation du nombre de cellules engagées dans le cycle. La chirurgie de réduction tumorale favoriserait ce phénomène de recrutement qui rendrait les cellules restantes plus accessibles à la chimiothérapie. D'où l'intérêt des chimiothérapies adjuvantes pour le traitement des métastases occultes.

2. La chimiothérapie

La chimiothérapie sélectionne les phénotypes les plus agressifs au détriment des populations sensibles qui résistaient à l'invasion des mutants agressifs. Ainsi, si la taille des lésions résiduelles est réduite, leur composition est modifiée et la vitesse de croissance globale devient celle des clones les plus rapides.

3. L'hormonothérapie

Bien qu'agissant très différemment des agents cytotoxiques, les traitements par les anti-hormones sélectionnent également au sein d'une tumeur hormonosensible les clones les plus résistants ; ils induisent à la longue des mécanismes biologiques d'adaptation à la privation d'hormone.

4. La radiothérapie

Une irradiation entraîne généralement une accélération de la prolifération des cellules tumorales résiduelles liée à une augmentation de l'activité mitotique et à une diminution des pertes cellulaires.

V. Histoire naturelle des cancers

On admet que pour qu'une tumeur soit accessible aux moyens actuels de diagnostic, il faut qu'elle mesure environ 1 cm de grand diamètre c'est à dire qu'elle pèse 1 gramme et contienne 1 milliard de cellules.

1. La vie infra-clinique du cancer

La notion fondamentale qui ressort des études sur la cinétique des tumeurs est l'existence d'une très longue période de vie infra-clinique, qui correspond aux périodes d'initiation et de promotion du cancer ainsi qu'au stade in situ de la maladie. Dans le cas du cancer du sein, l'extrapolation du modèle de Gompertz aboutit à une estimation de la durée moyenne de la

phase infraclinique qui serait de cinq ans environ. La dissémination métastatique ne précéderait le diagnostic de la tumeur primitive que de quelques mois. La notion de vie infraclinique est également vraie pour les métastases et les récurrences après traitement. La maladie résiduelle infra-clinique, qui correspond à la maladie cancéreuse encore présente après une exérèse macroscopiquement complète de la tumeur, peut être locale ou générale et comporter jusqu'à un milliard de cellules.

Dans le modèle gompertzien, les cellules des tumeurs infracliniques ont un coefficient de prolifération élevé et sont particulièrement sensibles à l'action des radiations ionisantes et des antimétabolites. Cette observation est d'une grande importance, puisqu'elle suggère qu'un gain de quelques mois au moment du diagnostic, que ce soit celui de la tumeur primitive ou celui de la récurrence pourrait non seulement réduire notablement le nombre et la taille des métastases mais aussi permettre d'intervenir à un moment où celles-ci seraient le plus sensibles à une thérapeutique.

2. Dépistage des cancers

Entre 10^6 et 10^9 cellules, le dépistage d'une lésion (tumeur primitive ou métastase) peut anticiper son diagnostic clinique d'un délai égal à environ 10 fois la valeur du temps de doublement tumoral. Ce délai peut être mis à profit pour gagner quelques mois (voire quelques années) sur l'histoire naturelle des cancers afin de traiter des tumeurs plus petites (traitement conservateur possible) et localisées (taux de guérison augmenté).

3. Traitement

Dans le modèle exponentiel, quand une tumeur est exposée à un traitement (radiothérapie ou chimiothérapie) la fraction cellulaire tuée par chacune des applications (cure de chimiothérapie ou séance de radiothérapie) est constante. La courbe de survie cellulaire qui relie le pourcentage de cellules survivantes à la concentration (ou à la dose) est donc de type exponentiel décroissant (temps de demi-vie constant) et peut être représentée en coordonnées semi-logarithmiques [31].

Dans le modèle gompertzien, la quantité de cellules tuées est plus grande pour les petites tumeurs que pour les grandes.

Dans les deux modèles une proportion variable de cellules échappe à l'action du médicament et la chimiothérapie ne peut jamais détruire la totalité des cellules tumorales. La guérison d'un cancer traité seulement par chimiothérapie (ou par radiothérapie) suppose l'existence d'un mécanisme d'action supplémentaire (intervention de cellules tueuses ?) qui ne serait efficace que sur des petites tumeurs de moins de 10^4 cellules [31].

4. Surveillance post-thérapeutique

La survenue de récurrences locales ou métastatiques va passer, comme pour la tumeur primitive, par une phase latente infra-clinique puis par une période clinique. La durée de cette période occulte va dépendre du nombre de cellules tumorales résiduelles et de leur vitesse de croissance. Si on prend pour hypothèse la persistance d'une seule cellule tumorale de temps de doublement de 60 jours (temps de doublement moyen des tumeurs humaines), il faudra 5 ans pour que la récurrence soit détectable cliniquement. C'est ce délai qui est souvent admis comme critère de probabilité de guérison.

Le [tableau VIII](#) rappelle de façon très synthétique toutes ces données temporelles.

Tableau VIII : Histoire naturelle du cancer en fonction du temps de doublement

Phase	Nb-Td	Nb ϕ	m	Situation biologique et clinique
infra-clinique	0	1	1 ng	Initiation
	10	10^3	1 μ g	Promotion
	17	10^5		Dissémination métastatique possible
	20	10^6	1 mg	Phase <i>in situ</i> (dépistage possible)
clinique	30	10^9	1 g	Emergence clinique (diagnostic possible)
	40	10^{12}	1 kg	Fin de la phase clinique (décès possible)

m = masse de la tumeur, Nb ϕ = nombre de cellules tumorales, Nb-Td = nombre de doublements de la tumeur.

Les traitements

Une stratégie pluridisciplinaire

La chirurgie

La radiothérapie

La chimiothérapie

L'hormonothérapie

L'immunothérapie

Les perspectives

Le but du traitement d'un cancer est, au mieux, d'obtenir la guérison ou, à défaut, de stopper l'évolution le plus longtemps possible tout en atténuant les symptômes de la maladie. Il existe deux grandes modalités de traitement du cancer : les traitements à visée locorégionale (chirurgie, radiothérapie) et les traitements médicaux systémiques tels que la chimiothérapie, l'hormonothérapie et l'immunothérapie. Ces traitements sont utilisés seuls ou, le plus souvent, en association.

A. UNE STRATÉGIE PLURIDISCIPLINAIRE

La constitution d'une équipe pluridisciplinaire autour du malade permet de lui offrir un traitement adapté faisant le plus souvent appel à des techniques combinées selon des protocoles précis [40]. C'est la discussion pluridisciplinaire et l'utilisation de toutes les techniques dans un ordre raisonné qui apporte les meilleurs soins au malade. Ainsi les thérapeutiques locales (chirurgie, radiothérapie) peuvent elles apporter un soulagement au patient en phase palliative et un traitement palliatif (chimiothérapie) avoir un rôle curateur important et être utilisé d'emblée [107].

B. LA CHIRURGIE

La chirurgie occupe une place centrale dans le traitement des cancers [62].

I. Finalités

C'est elle qui permet de préciser le diagnostic anatomopathologique et le caractère localisé ou non de la tumeur. Elle assure le contrôle loco-régional dans tous les cas et la guérison des formes localisées.

II. Modalités

La chirurgie curative consiste en l'exérèse de la tumeur. Elle permet de vérifier l'état des territoires ganglionnaires satellites. Il faut que les marges d'exérèse soient en tissu sain, ce qui peut nécessiter l'ablation de tout l'organe lésé. Plus l'exérèse est large, plus le risque de récurrence locale est faible [93]. Les probabilités d'extension lymphatique peuvent conduire le chirurgien à pratiquer un évidement ganglionnaire. L'envahissement métastatique et la rupture capsulaire des ganglions prélevés sont associés à un risque majeur de rechute ultérieure et seront systématiquement recherchés par l'anatomopathologiste.

Lorsque l'exérèse totale de la tumeur n'est pas possible, la *chirurgie palliative* a pour but d'améliorer le confort du patient en évitant les complications (compressions, hémorragies...) dues à l'évolution locale du cancer [81].

A l'issue du traitement initial ou au cours de l'évolution, le chirurgien peut intervenir pour l'exérèse de masses résiduelles ou pour prendre en charge les rechutes, qu'elles soient locales (*chirurgie de rattrapage*) ou métastatiques (*chirurgie des métastases*). Dans ces circonstances, la chirurgie radicale élargie retrouve parfois sa place car elle constitue une chance unique de rémission. La *chirurgie réparatrice* a pour but de corriger les mutilations chirurgicales ou de réduire les séquelles, de plus en plus rares, de la radiothérapie. Pour les tumeurs hormonosensibles, la *castration* (ablation des ovaires ou des testicules) est une forme d'hormonothérapie supprimant les sécrétions hormonales stimulant la croissance tumorale.

C. LA RADIOTHÉRAPIE

La radiothérapie est une méthode de traitement à visée locale qui agit grâce aux ionisations produites dans le milieu cellulaire par les radiations. Il existe trois modalités d'application : la *radiothérapie transcutanée* dans laquelle le faisceau est émis par un générateur situé en dehors de l'organisme, la *curiethérapie* où les sources radioactives sont soit au contact soit à l'intérieur des tissus tumoraux, et la *radiothérapie métabolique* qui utilise un radioélément ou un vecteur de radioélément ayant une affinité sélective pour le tissu cancéreux.

I. Effets de l'irradiation sur les cellules

L'irradiation d'une cellule aboutit à des effets métaboliques, chromosomiques et, finalement, à des effets sur la survie cellulaire. La courbe de survie cellulaire en fonction de la dose administrée est illustrée [figure 9](#). L'importance des réparations cellulaires aboutit à un effet différent selon les séquences et les doses qui sont administrées. Les doses utilisées en thérapeutique induisent une mort cellulaire différée qui correspond à la perte de la capacité de prolifération après une ou plusieurs mitoses.

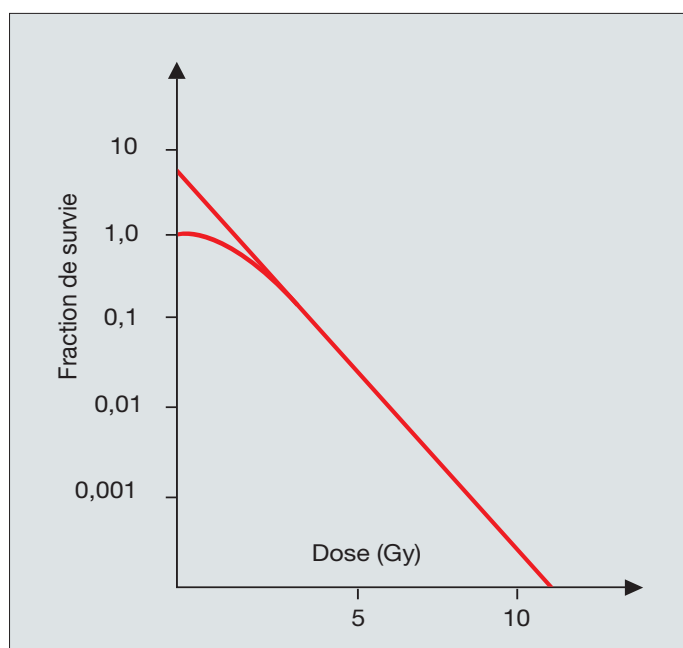


Figure 9 : Courbe de survie après irradiation unique en coordonnées semi-logarithmiques.

D'après le cours de cancérologie de JF Héron [107].

On observe un épaulement de la courbe de survie jusqu'à la dose de 5 Grays suivie d'une partie quasi linéaire. Cet épaulement traduit l'existence de lésions sub-létales et de mécanismes de réparation.

II. Paramètres influençant le contrôle local

Plusieurs paramètres conditionnent l'efficacité du contrôle local par l'irradiation: l'oxygénation des tissus, le facteur temps, la qualité du rayonnement, le cycle cellulaire, le débit de dose et la température. Certains cancers sont très radiosensibles (séminomes), d'autres moyennement sensibles (adénocarcinomes du sein et cancers épidermoïdes) et d'autres peu sensibles (sarcomes).

III. Place dans la stratégie thérapeutique

Les limites de la radiothérapie sont constituées par la nécessaire radiosensibilité des tissus cibles et par la proximité d'organes très radiosensibles.

La radiothérapie peut être exclusive quand elle s'adresse aux petites lésions : il peut s'agir d'une curiethérapie seule, d'une radiothérapie externe seule ou d'une association de radiothérapie externe et de curiethérapie.

En cas de lésions localement avancées, la radiothérapie est de plus en plus souvent associée à la chimiothérapie (voir paragraphe "associations chimiothérapie-radiothérapie") ou à l'hormonothérapie. La *radiothérapie adjuvante* après chirurgie conservatrice est un standard de traitement pour de nombreuses tumeurs dont les cancers du sein et du rectum. La radiothérapie peut être complémentaire de la chirurgie pour la destruction d'un organe (administration d'iode radioactif après chirurgie de la thyroïde). La *radiothérapie per-opératoire* consiste à irradier les organes cibles au cours de l'intervention chirurgicale (radiothérapie à ciel ouvert) dans le but de faire disparaître les lésions microscopiques tout en écartant les organes sains radiosensibles.

La *radiothérapie palliative* est un des traitements les plus efficaces pour maîtriser la douleur entraînée par les métastases osseuses (*radiothérapie antalgique*), pour juguler les hémorragies, (*radiothérapie hémostatique*) et pour libérer des filières obstruées ou comprimées (*radiothérapie désobstructive et décompressive*) [20].

D. LA CHIMIOTHÉRAPIE

La chimiothérapie est un traitement systémique essentiellement utilisé pour traiter les cancers généralisés ou d'éventuelles métastases occultes. En effectuant des cures successives, on permet aux cellules souches normales (et aux cellules cancéreuses) de "récupérer". En général, les cellules normales "récupèrent" plus vite que les cellules cancéreuses. Le rythme des cures dépend de la rapidité de récupération et/ou de multiplication tumorale et de la toxicité des drogues [29].

La *chimiothérapie d'induction ou la néoadjuvante* est administrée dès que le diagnostic de cancer est établi, de manière à agir immédiatement sur les métastases occultes ou mesurables, à faciliter le geste chirurgical sur une tumeur réduite (tumeurs solides) ou à obtenir une rémission complète (leucémies).

La *chimiothérapie adjuvante ou complémentaire* est administrée après un traitement loco-régional, chez les patients porteurs d'un cancer à fort potentiel métastatique, pour traiter les métastases occultes.

La *chimiothérapie palliative* permet d'améliorer la qualité de vie des patients [106].

La *chimiothérapie loco-régionale* (chimiothérapie intra-artérielle hépatique et chimiothérapie péritonéale) est une autre application des traitements réservés aux tumeurs confinées dans un volume restreint.

I. Classification cinétique des médicaments antitumoraux

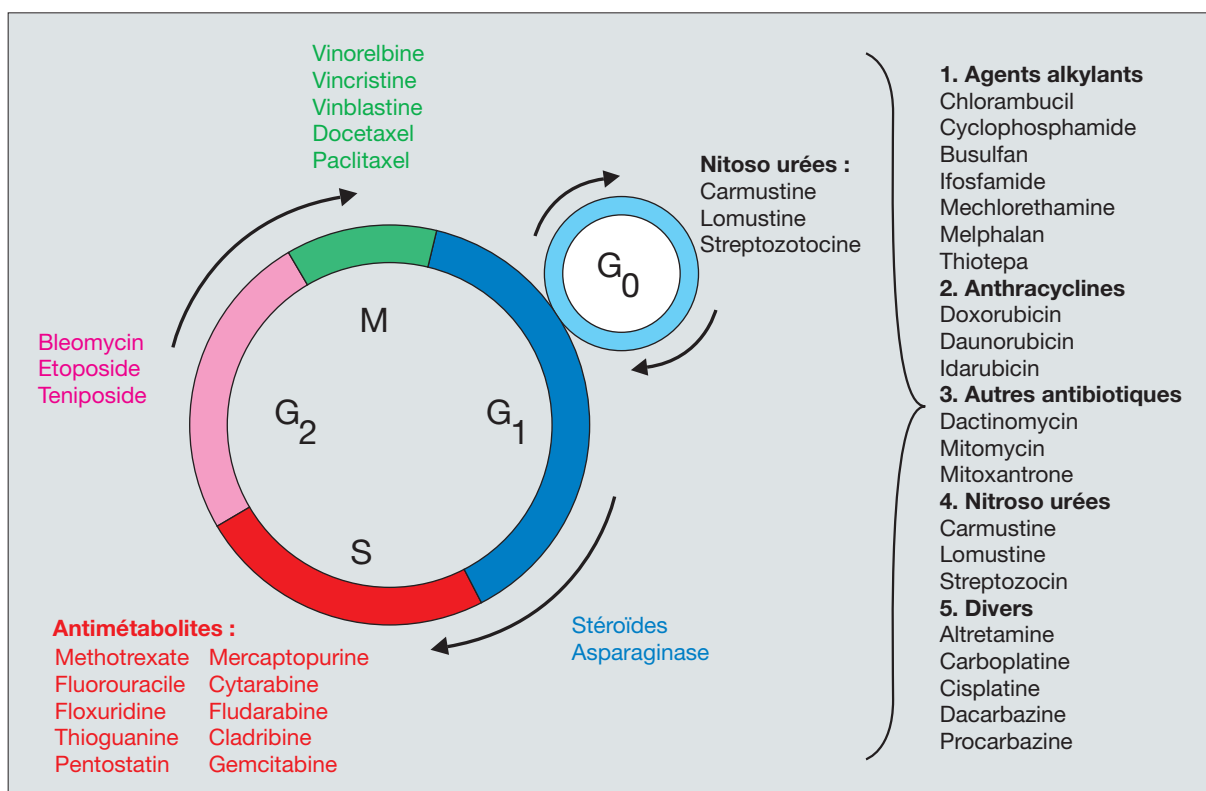
1. Dépendance du cycle cellulaire

Les cellules quiescentes sont peu accessibles à la thérapeutique hormis aux radiations ionisantes et aux agents alkylants qui n'ont pas de spécificité d'action, en particulier liée au cycle cellulaire (figure 10).

Figure 10 : Action des principaux médicaments antitumoraux en fonction des phases du cycle cellulaire

D'après le cours de cancérologie de JF Héron [107].

La plupart des médicaments cytotoxiques interviennent sur les phases de synthèse cellulaire et sur la mitose.



2. Influence du taux de prolifération

Deux comportements différents sont observés in vitro selon que les cellules sont en phase proliférative ou non. Dans le premier cas, les médicaments antitumoraux sont très actifs alors que dans le second cas seules certaines drogues paraissent actives (BCNU, CCNU, Melphalan, Streptozotocine). La classification cinétique des médicaments antitumoraux fait apparaître trois groupes de médicaments : les médicaments cycle-indépendants, les médicaments cycle-dépendants et les drogues phase-dépendantes.

a. Les médicaments cycle-indépendants

Les médicaments cycle-indépendants sont actifs que la cellule soit ou non en phase de prolifération (nitrosourées, adriamycine ou doxorubicine) [31]. La courbe de survie cellulaire en fonction de la dose administrée est représentée [figure 11](#).

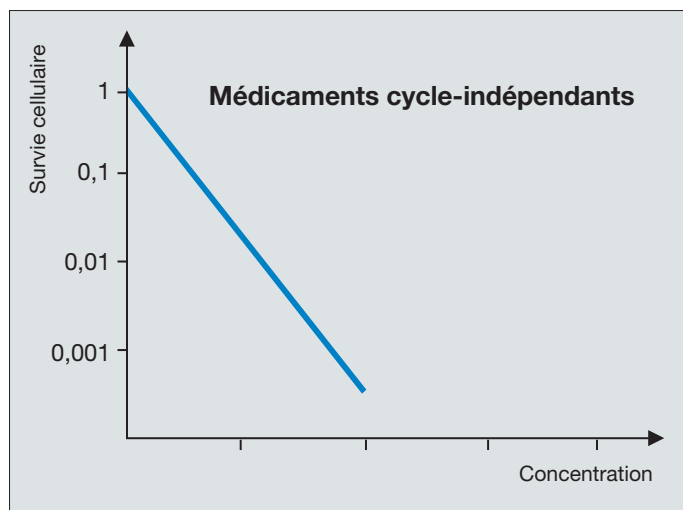


Figure 11 : Courbe de survie cellulaire après action de médicaments antitumoraux cycle-indépendants (coordonnées semi-logarithmiques).

La courbe effet-dose est linéaire et la proportion de cellules tuées augmente proportionnellement à la dose délivrée indépendamment de la capacité proliférative de la tumeur.

b. Les médicaments cycle-dépendants

Les médicaments cycle-dépendants ne sont actifs que sur les cellules en division, indépendamment de la phase du cycle cellulaire dans laquelle les cellules se trouvent [31]. La courbe effet-dose est représentée [figure 12](#).

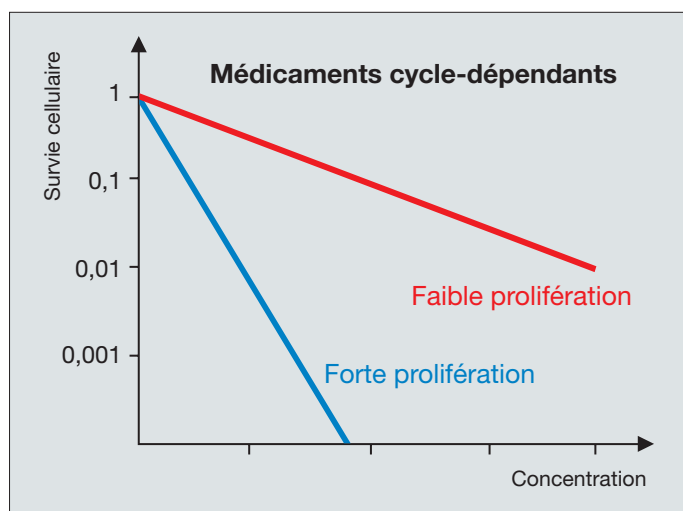


Figure 12 : Courbe de survie cellulaire après action de médicaments antitumoraux cycle-dépendants (coordonnées semi-logarithmiques).

La courbe effet-dose est également linéaire et les tumeurs les plus proliférantes (tumeurs testiculaires) sont les plus sensibles à la chimiothérapie.

c. Les médicaments phase-dépendants

Ces médicaments, parce qu'ils agissent sur une enzyme ou un système enzymatique précis, ne sont actifs qu'à certaines phases du cycle cellulaire. Ce sont les antimétabolites et les poisons du fuseau.

Ces médicaments ont une courbe effet-dose particulière (figure 13) : lors d'une administration en flash, l'effet augmente proportionnellement à la dose jusqu'à l'obtention d'un plateau.

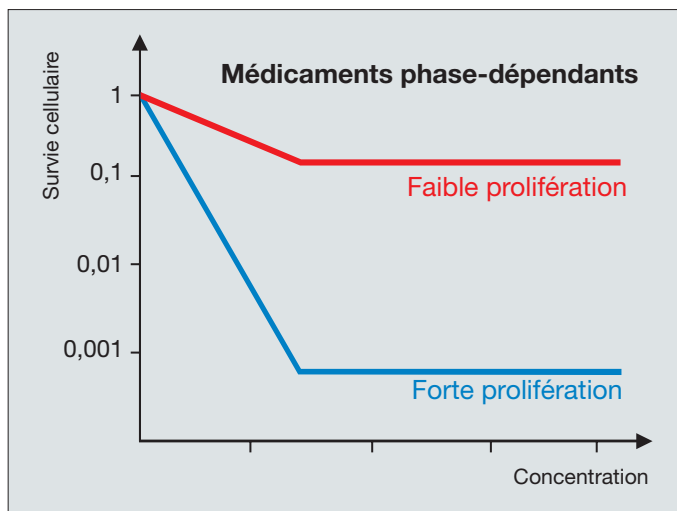


Figure 13 : Courbe de survie cellulaire après action de médicaments antitumoraux phase-dépendants (coordonnées semi-logarithmiques).

Tous les sites enzymatiques sont alors occupés et un effet supplémentaire ne peut être obtenu par un accroissement de la dose administrée.

Seule la prolongation ou la répétition de l'administration dans le temps (intérêt des traitements hebdomadaires) permet d'augmenter la cytotoxicité par l'entrée d'autres cellules dans la phase du cycle cellulaire [31].

3. Synchronisation et recrutement

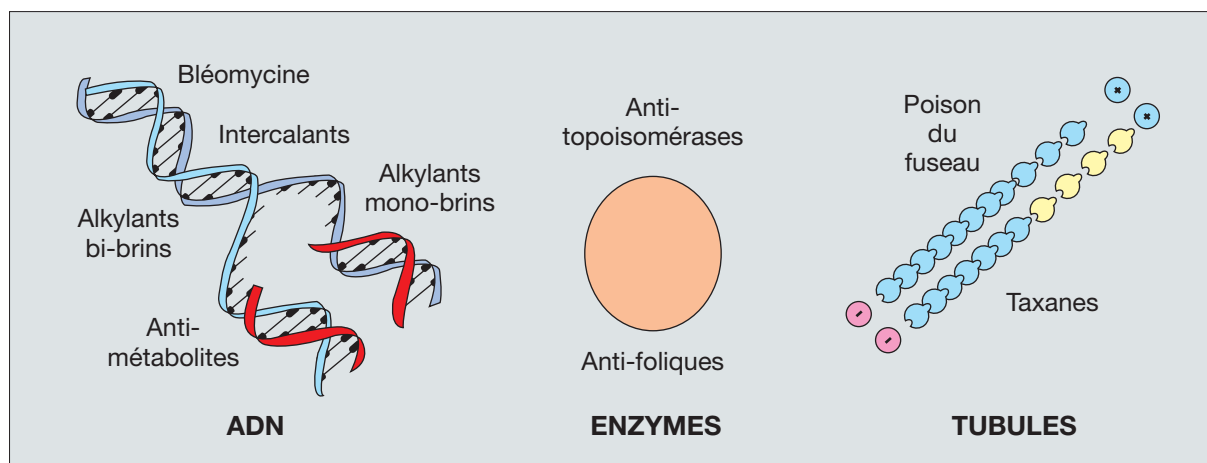
La synchronisation des effets sur le cycle cellulaire des cytotoxiques a pour but de bloquer spécifiquement les cellules à une phase du cycle cellulaire (généralement la phase G_1) par l'administration d'un seul cytotoxique. Les cellules progressent ensuite dans le cycle cellulaire de façon synchrone et deviennent alors beaucoup plus sensibles à l'action d'un second cytotoxique fortement phase-dépendant (généralement phase S-dépendant).

II. Les cibles médicamenteuses

Trois cibles cellulaires sont actuellement bien connues : il s'agit de l'ADN, des enzymes cellulaires et des microtubules (figure 14) [31, 48].

Figure 14 : Cibles des agents antitumoraux

D'après le cours de cancérologie de JF Héron [107].



1. L'ADN

L'ADN est la cible privilégiée des alkylants qui créent une liaison covalente entre deux sites chargés négativement. Un second mécanisme d'interaction entre l'ADN et les médicaments cytotoxiques est l'intercalation c'est à dire l'insertion d'une structure annulaire plane entre les deux brins de l'ADN. Un troisième mécanisme consiste en la destruction de l'ADN par la Bléomycine.

2. Les enzymes cellulaires

Les antimétabolites agissent comme des inhibiteurs des enzymes clés des voies métaboliques de synthèse des bases puriques et pyrimidiques ou par inhibition de l'ADN polymérase. Ces médicaments sont surtout actifs pendant la phase S.

Les topoisomérases permettent aux brins d'ADN d'être déroulés ou enroulés pour sa répliation. On en distingue deux formes : la topoisomérase II, sur laquelle agissent les dérivés des épipodophylotoxines et probablement d'autres antibiotiques (adriamycine, doxorubicine notamment), et la topoisomérase I, sur laquelle agissent deux nouvelles molécules : l'Irinotecan et le Topotecan (dérivés hémisynthétiques de la camptothécine).

3. Les microtubules

Les alcaloïdes de la pervenche et leurs analogues se lient spécifiquement à certains sites de la tubuline dont ils inhibent l'assemblage en microtubules, empêchant ainsi la formation du fuseau mitotique. Les taxanes entraînent la mort cellulaire en renforçant la stabilité des microtubules.

4. Autres cibles potentielles

D'autres cibles potentielles existent, notamment depuis que les mécanismes intimes de la division cellulaire commencent à être mieux connus en particulier les voies de transduction du signal [35] : récepteurs, facteurs de croissance, cyclines, voies de signalisation de l'apoptose [203].

III. La résistance aux médicaments

Certains cancers dits chimiocurables sont susceptibles d'être guéris par chimiothérapie seule : tumeurs germinales du testicule et de l'ovaire, certains cancers de l'enfant et les choriocarcinomes. A l'opposé, les cancers thyroïdiens, les mélanomes malins, les cancers du rein, de la prostate, du foie sont intrinsèquement chimiorésistants et ne répondent qu'exceptionnellement à une chimiothérapie. Entre ces extrêmes, de nombreux cancers majoritairement chimiosensibles ne peuvent être guéris par chimiothérapie : cancers du sein, du côlon, du col utérin, de la tête et du cou.

1. Mécanismes généraux de résistance

De nombreux mécanismes concourent à cette résistance : diminution de l'accumulation intracellulaire des médicaments, modification du métabolisme des médicaments, activation des mécanismes de réparation, modification de la cible des médicaments antitumoraux ou modification de l'expression des gènes sous l'effet de l'agression par la chimiothérapie [196].

2. Les résistances multi-drogues

On peut distinguer schématiquement trois types de résistance commune aux antitumoraux ou MDR pour Multiple Drug Resistance : la classique MDR (dépendant de la glycoprotéine P) en rapport avec une diminution de l'accumulation intracellulaire des antitumoraux par augmentation de l'efflux vers l'extérieur, la MDR associée aux anti-topoisomérases et la MDR associée aux enzymes métabolisant les médicaments [31, 42].

IV. Les associations chimiothérapie-radiothérapie

1. Intérêt

Les avantages de l'association chimiothérapie-radiothérapie sont multiples : additivité des effets antitumoraux sans augmentation de la toxicité, synergie des effets cytotoxiques par l'utilisation de cytotoxiques dits radiosensibilisants et coopération spatiale des deux traitements, locorégional et systémique.

2. Types d'association

Les associations sont séquentielles, alternées ou concomitantes. Lors des *associations séquentielles*, la chimiothérapie peut être administrée avant la radiothérapie (chimiothérapie néoadjuvante) ou après la radiothérapie (chimiothérapie adjuvante).

Lors des *associations alternées ou intriquées*, des séances de radiothérapie d'une ou deux semaines sont insérées entre les cycles de chimiothérapie pour limiter les réactions toxiques, introduire rapidement la radiothérapie dans le schéma thérapeutique, éviter l'apparition d'une sous population chimiorésistante et ne pas allonger la durée du traitement. Les *associations concomitantes* chimiothérapie - radiothérapie représentent une voie de recherche dans le traitement curatif des cancers.

3. Choix des agents cytotoxiques

De nombreux agents cytotoxiques ont été employés en association avec la radiothérapie. Seuls quelques cytotoxiques ont un effet synergique reconnu avec la radiothérapie : cisplatine et dérivés, 5-FU, étoposide, mitomycine C, hydroxyurée et paclitaxel.

V. L'intensification thérapeutique

Depuis la mise au point des greffes de moelle osseuse et la commercialisation des facteurs de croissance hématopoïétique, l'administration de chimiothérapie intensifiée par augmentation de dose ou par diminution de l'intervalle entre deux cycles prend une place grandissante dans la stratégie de traitement du cancer. Sont concernées par cette indication certaines tumeurs très chimiosensibles ou de faible masse [60, 84, 255]

E. L'HORMONOTHÉRAPIE

Le but de l'hormonothérapie n'est pas de tuer la cellule cancéreuse mais de créer un environnement non propice à la multiplication cellulaire et de mettre les cellules dans un état quiescent [240].

I. Principe

Un certain nombre de cancers touchant les organes sexuels ont une relation directe avec les hormones : cancer du sein, de l'endomètre, de la prostate. Dans le cas d'un cancer du sein, par exemple, la mise en évidence de l'hormono-dépendance par la recherche biochimique ou histologique de récepteurs des oestrogènes ou de la progestérone permet de proposer des traitements par suppression de la stimulation hormonale. Ces traitements remarquablement actifs et habituellement dénués d'effets indésirables graves ont plus une valeur palliative que curative [5].

II. Taux de réponse

Les traitements hormonaux entraînent une disparition temporaire de la symptomatologie clinique de la maladie cancéreuse dans près de 80% des cancers de la prostate, 30 à 40% des cancers du sein et 20 à 30% des cancers de l'endomètre. Quelques cancers réagissent de façon anecdotique à une manipulation hormonale : cancers du rein et mélanome. Certaines tumeurs issues de tissus hormono-sensibles sont d'emblée hormono-indépendantes.

III. Principales modalités

1. L'hormonothérapie ablative

Elle consiste à supprimer une source de sécrétion hormonale par castration chimique (analogues synthétiques de la LH-RH) ou castration physique (ablation ou irradiation) de la glande sécrétrice.

2. L'hormonothérapie additive

Elle consiste en l'apport de substances qui vont s'opposer à l'action des hormones naturelles (administration d'oestrogènes chez l'homme ou d'androgènes chez la femme).

3. L'hormonothérapie compétitive

Elle utilise une anti-hormone (hormone modifiée et inactive) qui se fixe sur les récepteurs hormonaux empêchant la fixation de l'hormone naturelle par un phénomène de compétition.

4. L'hormonothérapie par inhibition de synthèse

Les anti-aromatases bloquent la transformation cellulaire des androgènes en oestrogènes.

5. L'hormonothérapie freinatrice

Après thyroïdectomie (cancers thyroïdiens) la thyroxine bloque la sécrétion de TSH qui stimule la prolifération d'un résidu tumoral.

F. L'IMMUNOTHÉRAPIE

L'immunothérapie est une nouvelle approche du traitement des cancers mais reste, à quelques exceptions près (cancer du rein, cancer de la vessie, cancer du sein), du domaine de la recherche.

I. Les immunostimulants

1. L'immunothérapie passive

L'immunothérapie peut être passive par anticorps monoclonaux (Ac M), Ce sont des anticorps produits in vitro contre un antigène tumoral spécifique. Chimériques, ils sont composés de régions variables d'origine murine et de régions constantes d'origine humaine. L'"humanisation" permet de réduire les mécanismes d'immunogénicité d'espèce. Ils se lient de manière spécifique par le fragment Fab aux cellules exprimant un antigène et induisent une lyse cellulaire par le biais de réactions immunologiques. On peut citer les exemples du rituximab, qui se fixe sur l'antigène CD 20 exprimé par les lymphocytes B, et du trastuzumab qui se fixe sur les cellules surexprimant le récepteur de facteur de croissance HER-2 [35].

2. L'immunothérapie adoptive

L'immunothérapie adoptive consiste à apporter au patient des cellules immunocompétentes extérieures (apport de lymphocytes étrangers par greffe de moelle).

3. L'immunothérapie active

L'immunothérapie active revient à stimuler les propres défenses d'un individu pour l'aider à se débarrasser d'un cancer. Elle peut être active spécifique par apport de cellules tumorales tuées ou modifiées et active non spécifique avec recours à des médicaments immunostimulants ou immunomodulateurs.

II. Les immunosuppresseurs

Ils s'administrent en complément d'un traitement ou dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse.

G - LES PERSPECTIVES

Maintenant que les mécanismes intimes de la maladie cancéreuse sont mieux connus, un des défis de la recherche fondamentale est de cibler, au sein de la tumeur, les voies de transduction anormale (blocage de la prolifération et de l'invasivité des cellules tumorales, restauration de l'apoptose tumorale, blocage de l'angiogénèse...) afin de proposer des thérapeutiques beaucoup plus spécifiques des tumeurs cancéreuses.

Parmi les nouvelles molécules issues de cette réflexion citons les inhibiteurs de tyrosine-kinases qui bloquent la prolifération cellulaire et les produits qui interagissent avec le récepteur du VEGF (Facteur de Croissance Endothélial Vasculaire), inhibent l'angiogénèse tumorale. D'autres pistes telles que l'immunothérapie, la thérapie génique, le profilage génétique des tumeurs à partir de biopuces etc... sont porteuses d'espoir. Enfin, il est plausible que l'objectif même des traitements se modifie et qu'en lieu et place de "tuer" la cellule cancéreuse on cherche désormais à faire du cancer une maladie chronique la mieux tolérée possible en contrôlant son développement et en entravant l'apparition des métastases.

Les marqueurs tumoraux sériques : généralités, aspects techniques

Généralités

Les problèmes rencontrés

Choix des outils

Cinétique des marqueurs tumoraux pendant le traitement

Surveillance post-thérapeutique et détection précoce des récurrences

A. GÉNÉRALITÉS

I. Histoire des marqueurs tumoraux

Les marqueurs tumoraux ne sont pas de connaissance récente. Dès 1848 était découverte au cours du myélome une protéine urinaire qui précipitait lors du chauffage à 40° et se redissolvait au delà de 70° : il s'agissait de la protéine de Bence-Jones correspondant à l'élimination de chaînes légères produites en excès par les plasmocytes tumoraux. En 1936 étaient découvertes les phosphatases acides prostatiques, puis en 1940 les phosphatases alcalines. La découverte de l'alpha-foetoprotéine (AFP) date de 1956, celle de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) de 1965. En 1975 est apparue la technique des anticorps monoclonaux (AcM) permettant la caractérisation de nombreux marqueurs tumoraux et le développement de leur dosage. En 1985 a été décrit pour la première fois l'intérêt pronostique de l'amplification ou de l'hyper expression de certains oncogènes. Le développement récent de la protéomique laisse envisager pour un avenir proche l'isolement et l'identification de nouveaux marqueurs tumoraux pour lesquels le développement d'AcM spécifiques permettra un dosage simple et fiable.

II. Le concept de marqueur tumoral

Un marqueur tumoral est une molécule exprimée par une tumeur et libérée dans un liquide de l'organisme (sang, urine, liquide d'ascite, liquide céphalorachidien...) où sa concentration peut être mesurée. La présence de cette molécule, détectée par différentes approches, va servir d'indicateur, de "marqueur" de la tumeur cancéreuse. La [figure 15](#) résume les caractéristiques d'un marqueur tumoral.

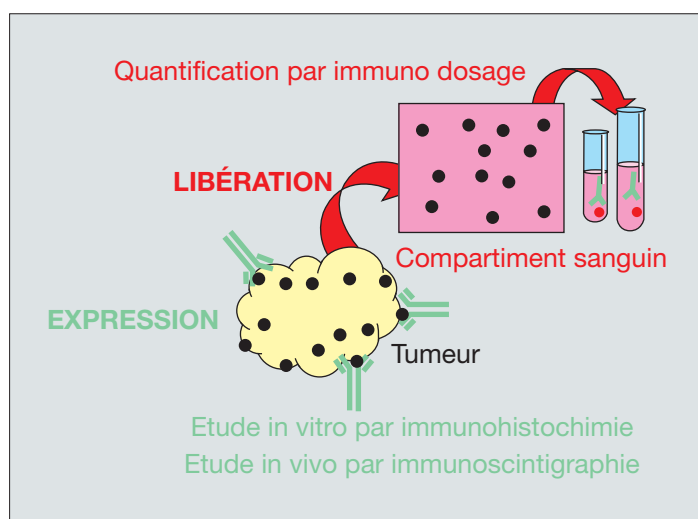


Figure 15 : Concept de marqueur tumoral

L'expression tissulaire d'un marqueur tumoral par la tumeur peut être étudiée in vitro par immunohistochimie et in vivo par immunoscintigraphie. Les méthodes d'immunoanalyse permettent la mesure de sa concentration principalement dans le sérum.

III. Limites constitutionnelles des marqueurs tumoraux actuels

Un marqueur tumoral idéal serait une substance produite par la seule cellule cancéreuse et libérée dans un liquide biologique facilement accessible, sérum en particulier. Il devrait détecter avant toute autre méthode la présence d'une tumeur, la localiser, prévoir son évolution ou son extension, évaluer l'efficacité des traitements et surveiller les populations à risque. Son dosage devrait être fiable, sensible, facile à mettre en œuvre, rapide et peu onéreux.

Cette description est théorique. A ce jour aucun marqueur ne satisfait à l'ensemble de ces caractéristiques. A l'exception de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) chez l'homme, il n'existe pas de marqueur spécifique de tumeur mais plutôt des molécules dont la présence à forte concentration est associée au cancer. Ces molécules sont normalement présentes en faible concentration chez les sujets sains et en concentration un peu plus importante chez des sujets présentant des pathologies bénignes. La plupart des marqueurs biologiques ne sont pas spécifiques d'organe et seule peut être décrite une relative spécificité selon les types histologiques. Par ailleurs, leur dosage présente encore des difficultés techniques non résolues.

IV. Classification des marqueurs tumoraux circulants

De nombreuses substances présentes en quantité plus importante chez le sujet cancéreux que chez le sujet sain sont utilisées comme marqueur tumoral. Différant par leur origine, leur structure biochimique, leur mode d'activité, leur site d'action, les marqueurs tumoraux ont fait l'objet de multiples tentatives de classification toutes assez imparfaites.

La classification présentée dans le [tableau IX](#) ne concerne que les marqueurs biologiques circulants, libérés par la tumeur ou par les tissus sains environnants. Elle a l'avantage de prendre en compte un grand nombre des marqueurs tumoraux actuellement disponibles sans toute fois être exhaustive.

Tableau IX : Classification des principaux marqueurs tumoraux circulants

1 - Glycoprotéines membranaires ou sécrétées
Mucines : CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, CA 125 Molécules d'adhésion : ACE Transporteurs : AFP
2 - Enzymes et dérivés
PAP, PSA, NSE, SCC
3 - Hormones et dérivés (sécrétions eutopiques et ectopiques)
hCG et chaînes β libres, Tg, CT, PTH, CgA Hormones digestives et pancréatiques : gastrine, glucagon, insuline, V.I.P., somatostatine Hormones hypophysaires et hypothalamiques : LH, TSH, GH, ACTH, ADH Catécholamines et dérivés, 5-HT, 5-HIAA
4 - Molécules du cytosquelette
Cyfra 21-1, TPA, TPS, TATI.
5 - Glycosaminoglycanes
Acide hyaluronique
6 - Immunoglobulines monoclonales
7 - MT témoignant d'une réaction de l'hôte à l'envahissement tumoral ①
CA 125 ②, enzymes ③ (LDH, P. Alc., γ GT), ferritine, polyamines (spermine, spermidine, putrescine), β 2 microglobuline, protéines inflammatoires, marqueurs viraux associés à la prolifération

ACE : antigène carcino-embryonnaire, ACTH : corticotrophine, ADH : hormone antidiurétique, AFP : alpha-fœtoprotéine, CA : Cancer Antigen, CgA : chromogranine A, CT : calcitonine, γ GT : gammaglutamyl transferase, GH : hormone de croissance, hCG : hormone chorionique gonadotrope, 5-HIAA : acide 5 hydroxy indole acétique, LDH : lactate deshydrogénase, LH : prolactine, MT : marqueur tumoral, NSE : Neuron Specific Enolase, P.Alc ; phosphatase alcaline, PAP : Phosphatases acides prostatiques, PSA : Antigène spécifique de prostate, PTH : parathormone, SCC : Squamous Cell carcinoma antigen, TATI : Tumor Associated Trypsin Inhibitor, Tg : thyroglobuline, TPA : antigène polypeptidique tissulaire, TPS : antigène polypeptidique tissulaire spécifique, TSH : thyroestimuline, V.I.P. : Vasoactive Intestinal polypeptide.

- ① Les marqueurs témoignant d'une réaction de l'hôte à l'envahissement tumoral sont des constituants biologiques dont les variations de concentration témoignent de l'atteinte des tissus sains par le développement d'une tumeur maligne et/ou des réactions de défense immunitaire du sujet.
- ② Quand la tumeur est non sécrétante l'élévation du CA125 est liée à l'irritation des tissus sains péri-tumoraux secondaire à la croissance de la lésion.
- ③ Bien que non spécifique, le taux d'activité de certaines enzymes (PAL, γ GT, 5'Nu, transaminases, LDH...) est souvent une aide précieuse pour estimer le développement d'une affection cancéreuse et son évolution sous traitement.

V. Localisations tumorales et marqueurs associés

1. Tumeurs digestives

Le [tableau X](#) présente les principaux marqueurs tumoraux associés aux différents types histologiques des tumeurs digestives. Les marqueurs secondaires n'offrent pas d'avantage en terme de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal.

Tableau X : Tumeurs digestives et marqueurs sériques associés

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Œsophage	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9)
Estomac	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
	Adénocarcinome	CA 72-4 (CA 19-9, ACE)
	Carcinoïde ①	5-HIAAu (5-HTPu, 5-HT, NSE)
Foie	Carcinome	AFP (ACE)
	Métastase	ACE, AFP, CA 19-9, CA 15-3, NSE ②
Voies biliaires	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE)
Pancréas	Adénocarcinome	CA 19-9 (ACE, CA 50 ①)
	Endocrine	Hormones digestives (1), NSE
Grêle	Carcinoïde ①	5-HIAAu (5-HT, NSE)
Côlon –rectum	Adénocarcinome	ACE (CA 19-9, CA 50 ①, CA 195, CA 72-4, TAG 72, CA 242, Villine)
Anus	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA

① Glucagon (glucagonome), gastrine (gastrinome), insuline (insulinome), VIP (vipome) et somatostatine (somatostatinoïde).

ACE : antigène carcino-embryonnaire, AFP : alpha-foetoprotéine, CA : Cancer Antigen, 5-HIAAu : acide 5 hydroxy indole acétique urinaire, 5-HT : sérotonine, 5-HTPu : 5 hydroxy tryptophane urinaire, NSE : Neuron Specific Enolase, SCC : Squamous Cell Carcinoma, TAG-72 : Tumor Associated Glycoprotein 72, TPA : antigène polypeptidique tissulaire.

① Contrairement au CA 19-9, le CA 50 est exprimé chez les sujets Lewis a

② Dans le cancer métastasé, la métastase exprime en général le même marqueur que la tumeur primitive.

2. Tumeurs urologiques

Le [tableau XI](#) présente les marqueurs tumoraux associés aux principaux types histologiques des tumeurs urologiques. Le dosage de la PAP est aujourd'hui tombé en désuétude.

Tableau XI : Tumeurs urologiques et marqueurs sériques associés

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Prostate	Adénocarcinome	PSA, PSA libre (PAP)
Vessie	Adénocarcinome	TPA, BTA
Testicule	Non séminome ou mixte	hCG et hCG β libre, AFP, LDH
	Séminome pur	hCG et hCG β libre, LDH

AFP : alpha-foetoprotéine, BTA : Bladder Tumor Antigen, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hCG β libre : sous unité β libre de l'hormone chorionique gonadotrope, LDH : lactate deshydrogénase, PAP : phosphatases acides prostatiques, PSA : Antigène spécifique de prostate, TPA : antigène polypeptidique tissulaire.

3. Tumeurs gynécologiques

Le [tableau XII](#) présente les principaux marqueurs tumoraux associés aux différents types histologiques des tumeurs gynécologiques. Aucun des marqueurs secondaires ne semble offrir d'avantage en terme de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal.

Tableau XII : Tumeurs gynécologiques et marqueurs sériques associés

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Sein	Adénocarcinome	CA 15-3 – ACE (MCA, BCM, CA 549, CA 27.29, CA M 26, CA M 29) HER-2 ECD
Ovaire	Séreux	CA 125 (OVCA, CASA)
	Mucineux	CA 19-9 (ACE, CA 72-4)
	Germinal	AFP, β hCG totale
	Granulosa	Inhibine (oestradiol, AMH)
Utérus (col)	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Endomètre	Adénocarcinome	CA 125 – CA 19-9
Placenta	Trophoblastique	hCG et hCG β libre (HPL)

ACE : antigène carcino-embryonnaire, AFP : alpha-foetoprotéine, AMH : hormone anti-müllérienne, BCM : Breast Cancer Mucin, CA : Cancer Antigen, CA M : Cell Adhesion Molecule, CASA : Cancer Associated Serum Antigen, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hCG β libre : sous unité β libre de l'hCG, HER-2 ECD : domaine extracellulaire de HER-2, HPL : hormone lactogène placentaire, MCA : Mucin-like Carcinoma Associated Antigen, OVCA : Ovarian Cancer Antigen, SCC : Squamous Cell carcinoma antigen, TPA : antigène polypeptidique tissulaire.

4. Tumeurs diverses

Le [tableau XIII](#) présente les principaux marqueurs tumoraux associés à des tumeurs diverses. Les marqueurs secondaires ne semblent pas offrir d'avantage en terme de sensibilité ou de spécificité par rapport au marqueur principal.

Tableau XIII : Tumeurs diverses et marqueurs sériques associés

Organe	Type histologique	Marqueur principal (secondaire)
Médullosurrénale	Phéochromocytome	CgA, VMau, MNu, CAu (NSE)
Poumon	Adénocarcinome	ACE
	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
	A petites cellules	NSE, CgA
	Carcinoïde	5-HIAAu (5-HTPu, NSE)
Plèvre	Mésothéliome	Acide hyaluronique dans liquide pleural
Sphère ORL	Epidermoïde	SCC ou CYFRA 21-1 ou TPA
Thyroïde	Médullaire	Calcitonine, ACE, CgA
	Différencié	Thyroglobuline
Système nerveux	Neuroblastome	NSE, HVAu, VMau, DA
Peau	Mélanome	Protéine S100β
Diffus	Endocrine	CgA, NSE, (MIA)

ACE : antigène carcino-embryonnaire, Cau : catécholamines urinaires, CgA : Chromogranine A, DA : dopamine, 5-HIAAu : acide 5 hydroxy indole acétique urinaire, 5-HTPu : 5 hydroxy tryptophane urinaire, HVAu : acide homovanillique urinaire, MIA : Melanome Inhibiting Activity, MNu : métanéphrine urinaire, NSE : Neuron Specific Enolase, SCC : squamous Cell carcinoma, TPA : antigène polypeptidique tissulaire, VMau : acide vanyl mandélique urinaire,

VI. Sécrétion ectopique des marqueurs hormonaux

La sécrétion ectopique de marqueur (littéralement = qui n'est pas à sa place) correspond à une sécrétion de marqueur par un tissu incapable de le produire normalement. Cette sécrétion à l'origine des syndromes paranéoplasiques est évoquée chaque fois que la symptomatologie d'une tumeur n'est expliquée ni par son siège, ni par son extension. En effet certaines tumeurs d'origine non endocrine synthétisent et libèrent des hormones (ou des substances se comportant comme telles) qui peuvent agir sur les organes cibles et produire des effets parfois considérables. Il est généralement difficile voire impossible de conclure à leur identité structurale et immunologique avec les hormones sécrétées par les glandes appropriées. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer la production par le tissu néoplasique d'hormones qu'il ne produit pas normalement : hybridation cellulaire et surtout dérégulation des gènes correspondants [53]. Les principales sécrétions hormonales ectopiques figurent dans le [tableau XIV](#).

Tableau XIV : Principales sécrétions ectopiques hormonales

D'après l'article de Comoy [53].

	ACTH	ADH	CT	CRF	EPO	FSH	Gastrine	Glucagon	hCG	hGH	Insuline	LH	MSH	Pg	PTH	Rénine	Sécrétine	Somato.	TSH	VIP
Apudome																				
CBPE																				
CBPPC																				
Carcinoïdes																				
Duodénum																				
T. embryonnaires																				
T. hépatique																				
Hémangioblastome																				
CMT																				
Mésenchyme																				
Neuroblastome																				
Neurofibrome																				
Œsophage																				
Ovaires																				
Pancréas endocrine																				
Pancréas exocrine																				
Phéochromocytome																				
Prostate																				
Rein																				
Schwannome																				
Seins																				
Sympathoblastome																				
SRE																				
Testicules																				
Thymus																				
Utérus																				

ACTH : corticotrophine, ADH : hormone antidiurétique, CBPE : Carcinome Broncho-Pulmonaire Epidermoïde, CBPPC : Carcinome Broncho-Pulmonaire à petites Cellules, CMT : Cancer Médullaire Thyroïdien, CRF : Corticotrophin Releasing factor, CT : calcitonine, EPO : érythropoïétine, FSH : hormone folliculo stimulante, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hGH : hormone de croissance, LH : hormone lutéinisante, MSH : hormone mélanotrope, Pg : prostaglandine, PTH : parathormone, Somato. : somatostatine, SRE : Système Réticulo-Endothélial, T : tumeurs, TSH : hormone thyroïdostimulante, VIP : Peptide Intestinal Vasoactif.

VII. Fonctions cellulaires des marqueurs

Des études récentes permettent de suggérer que les marqueurs tumoraux, loin d'être de simples indicateurs de la maladie cancéreuse, seraient de véritables acteurs de cette maladie.

1. Exemple de l'ACE

La participation de l'ACE dans la cancérogenèse et la dissémination métastatique est actuellement clairement établie [in 75] : le dérèglement de l'expression de plusieurs membres de la famille de l'ACE est un événement précoce de la cancérogenèse colique [242], la production d'ACE par des lignées cellulaires de cancer colique est liée à leur potentiel tumorigène et métastatique chez les souris nude [244], le blocage des molécules d'ACE par des fragments Fab anti-ACE diminue l'incidence des métastases [103] et la transfection de l'ACE dans les cellules de mélanome induit un phénotype métastatique [99].

2. Exemple du CA 19-9

Le CA 19-9 est un ligand de la E-sélectine, molécule endothéliale d'adhésion leucocytaire présente sur les cellules endothéliales activées par les cytokines [in 75]. Il permet l'adhésion des cellules malignes à l'endothélium vasculaire [239] et la dissémination hématogène des cancers exprimant cet antigène. L'intensité de son expression tissulaire mesurée par immunohistochimie est corrélée à la gravité du pronostic des cancers colorectaux [208].

3. Exemple du CA 15-3

Le CA 15-3 est l'expression sérique de la polymorphic epithelial mucin [PEM] codée par le gène MUC-1 dont deux variants ont été décrits [12, 164]. Ces trois gènes ont la propriété d'activer le système d'oncogènes Ras augmentant le pouvoir tumorigène de certains cancers murins [12]. Le gène MUC-1 joue également un rôle au niveau de l'adhésion cellulaire [186] et comme immunosuppresseur sur des modèles animaux et des lymphocytes T en culture [in 176].

4. Exemple du PSA

L'influence du PSA sur la biologie du cancer de la prostate reste controversée. Certains travaux suggèrent que le PSA pourrait stimuler la croissance tumorale en augmentant la biodisponibilité des facteurs de croissance [49, 124, 133]. A l'inverse d'autres études plaident en faveur d'une action antitumorale du PSA par inhibition de l'angiogénèse [85, 104].

B. LES PROBLÈMES RENCONTRÉS

La variabilité des résultats des dosages biologiques est un phénomène bien connu et les sources de ces fluctuations sont d'origine biologique et/ou analytique.

I. Variabilité biologique

1. Généralités

Les fluctuations biologiques ont une double origine : la variabilité intra-individuelle liée à l'état du patient (rythme physiologique, vieillissement, pathologies bénignes associées) et la variabilité inter-individuelle inhérente à l'hétérogénéité de la population (origine ethnique, facteurs génétiques).

2. Exemple du PSA

Le PSA illustre bien toutes les facettes de la variabilité biologique. Les fluctuations dans le temps des concentrations de PSA chez un même patient peuvent atteindre 30% [156, 180], l'augmentation du PSA avec l'âge serait d'environ 3,2 % par an après 60 ans [161] et la concentration sérique de PSA au moment du diagnostic de cancer de prostate serait plus élevée chez les Américains d'origine africaine que chez les Américains d'origine européenne [105, 150].

II. Variabilité analytique

La variabilité analytique a deux origines : pré-analytique et analytique. Les erreurs post-analytiques (erreurs de retranscription de résultats en l'absence de connexion informatique) ne seront pas développées.

1. Etape pré-analytique

Les variations pré-analytiques correspondent à toutes les causes de variation qui vont de la collecte des échantillons jusqu'au début du dosage. C'est à ce niveau qu'ont lieu la plupart des erreurs graves [28] et comme pour toute analyse biologique, le respect des règles de bonnes pratiques et des recommandations des fabricants (nature de l'anticoagulant, modalités de prélèvement, de transport et de conservation) est fondamental. Voici pour mémoire les principaux problèmes pré-analytiques associés au dosage des marqueurs tumoraux.

a. Identification de l'échantillon

Les erreurs d'identité peuvent survenir au moment du prélèvement (erreur sur le patient, erreur d'étiquetage), au moment de l'aliquotage du sérum, quand l'analyse n'est pas effectuée à partir du tube primaire, ou au moment du positionnement de l'échantillon dans la série à doser. La possibilité offerte par le développement récent d'automates effectuant le dosage des marqueurs tumoraux et permettant de travailler sur tubes primaires identifiés par code à barres constitue un gain important en terme de sécurité.

b. Modalités de prélèvement

Les problèmes surviennent souvent dans des situations cliniques difficiles où le prélèvement ne peut être obtenu par l'habituelle ponction veineuse. Ainsi un prélèvement en site implanté (chambre ou cathéter central) est la cause de nombreuses valeurs erronées du fait d'une mauvaise purge du système avant le prélèvement [16]. L'utilisation d'un cathéter intra veineux ou d'une seringue pour prélever un échantillon à transférer dans un tube de prélèvement peut altérer les résultats en augmentant l'hémolyse de l'échantillon et/ou en modifiant le temps de coagulation [121].

c. Qualité de l'échantillon

Dans la plupart des cas les dosages peuvent être réalisés indifféremment sur sérum ou plasma (tube hépariné ou EDTA), mais certaines trousse ou techniques imposent des conditions particulières qu'il faut respecter. L'utilisation de tubes de prélèvement avec " gel séparateur " n'affecte pas la stabilité des principaux marqueurs tumoraux [11]. La présence de traces résiduelles de fibrine même sous forme de filaments invisibles est de nature à affecter le résultat des immunodosages [21].

d. Conservation des échantillons

En l'absence de réelle étude sur la conservation des échantillons il est conseillé de réduire au minimum la durée de conservation de l'échantillon avant analyse ou de conserver les échantillons à -20°C . Ainsi les échantillons destinés au dosage des PSA total et libre doivent-ils être centrifugés dans l'heure qui suit le prélèvement et congelés d'emblée à -20°C si le dosage est différé de plus de 24 heures [163].

2. Etape analytique

Les variations importantes entre les techniques constituent un problème majeur et imposent de conserver la même technique au cours du suivi biologique de chaque patient [14, 75, 185, 190].

La reproductibilité des dosages doit être vérifiée tous les jours par le passage de sérums de contrôle à deux niveaux. L'utilisation de logiciels intégrant les graphiques de Levey-Jennings, ceux de Youden et les règles de Westgard permettent de visualiser et de corriger précocement certaines dérives. La participation à un contrôle de qualité inter-laboratoires est indispensable pour vérifier l'exactitude des résultats rendus. La **figure 16** illustre le principe de la technique la plus répandue en immunoanalyse.

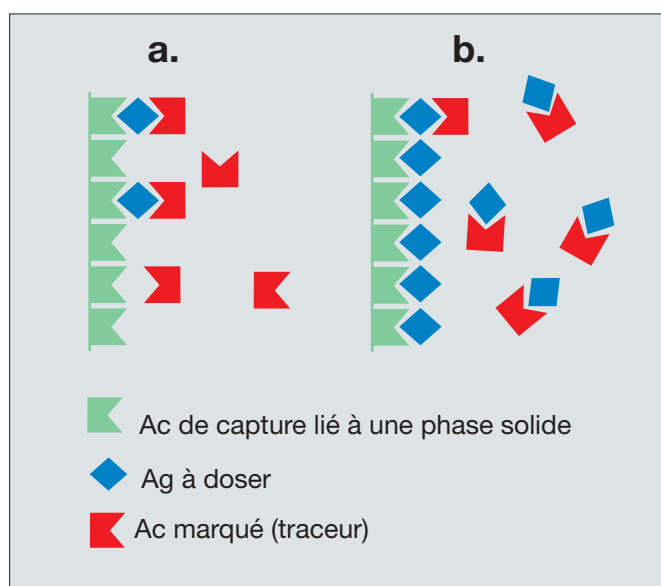


Figure 16 : Principe de la technique "sandwich"

- a : situation normale, en excès d'anticorps (Ac).
- b : situation en excès d'antigène (Ag) : la réaction de pontage n'est pas parfaite

a. Effet crochet (hook effect)

Certains immunodosages sont sensibles à l'effet crochet qui induit une sous estimation des résultats par saturation d'un ou des deux anticorps. Cette situation est classiquement décrite pour des concentrations élevées de Tg, de CA 125, de CA 19-9 et d'hCG. Le phénomène de " hook effect " est le plus souvent circonvenu en utilisant soit des techniques à deux étapes avec lavage soit la technologie Trace qui permet une mesure en cinétique. Il existe cependant quelques situations rebelles qui seraient fondées sur la mauvaise efficacité des étapes de lavage [197] ou sur la modulation de l'affinité des Ac fixés sur la phase solide [76, 167]. Pour s'en prémunir le mieux possible, il est souhaitable de réaliser systématiquement le dosage sur des sérums purs et dilués [264], de valider chaque dosage en tenant compte des valeurs antérieures (attention aux diminutions importantes chez des

patients présentant initialement des valeurs élevées) et de l'état clinique du patient, et de se référer à la notice technique pour connaître la valeur au delà de laquelle ce risque devient important.

b. Anticorps endogènes

Les techniques actuelles sont sensibles à deux types d'anticorps, les anticorps anti-analyte et les anticorps hétérophiles.

Anticorps anti-analyte

Le cas le plus connu est celui des anticorps anti-Tg qui sont retrouvés chez environ 5% à 30% des patients porteurs d'une pathologie thyroïdienne et exempts de maladies autoimmunes caractéristiques. Ces auto-anticorps anti-Tg induisent une sous-estimation des résultats obtenus par les techniques immunométriques et une surestimation des valeurs mesurées avec une technique par compétition. Les techniques immunométriques récentes réduisent le risque de sous-estimation par l'utilisation d'anticorps reconnaissant des épitopes très éloignés des sites de fixation des auto-anticorps. Néanmoins aucune des techniques actuelles de dosage ne permet de s'affranchir totalement d'une interférence auto-immunitaire. Lors d'un dosage de Tg, il faut toujours s'assurer de l'absence de ce problème en réalisant un test de récupération ou en recherchant les Ac anti-Tg [revue *in* 175, 214].

Anticorps anti-immunoglobulines ou hétérophiles

Des résultats erronés peuvent être obtenus chez des patients présentant des anticorps humains dirigés contre des immunoglobulines de souris (Human Anti-Mouse Antibodies ou HAMA). Les HAMAs qui simulent l'antigène conduisent le plus souvent à des résultats exagérés en créant artificiellement un pont entre deux anticorps monoclonaux d'origine murine [130]. Mais les HAMAs peuvent également donner des résultats faussement abaissés en empêchant la formation du sandwich par réaction avec un des deux Ac ou par création d'un encombrement stérique important. Ces HAMAs sont rencontrés essentiellement chez des patients en contact répété avec ces animaux (personnel de laboratoire), chez des sujets présentant une infection auto-immune ou ayant bénéficié d'une immunoscintigraphie avec un anticorps murin couplé à un isotope radioactif. La présence d'HAMAs est suspectée devant un résultat incohérent ou la non linéarité d'un test de dilution. Le biologiste peut neutraliser les HAMAs *in vitro* par précipitation initiale avec du polyéthylène glycol (PEG), par pré-traitement des échantillons par des IgM à haute affinité ou par des AcM de souris couplés à une protéine G fixée sur Sépharose. L'interférence due aux HAMAs est de moins en

moins fréquente, grâce à l'utilisation d'anticorps chimériques homme-souris, au recul de l'immunoscintigraphie au profit des tomoscintigraphies au [18F]fluoro-desoxyglucose [234] et à la protection des trousse par des immunoglobulines G de souris bloquant les HAMAs.

Les facteurs rhumatoïdes sont également à la base de maintes perturbations dans les immunodosages.

c. Hétérogénéité moléculaire

Les problèmes inhérents à l'hétérogénéité moléculaire des marqueurs et à la spécificité des anticorps utilisés par les systèmes de dosage sont complexes. Trois exemples permettent de rendre compte de cette complexité : hCG, PSA et antigènes carbohydrates.

Exemple de l'hCG

L'hCG humaine est un bel exemple de polymorphisme de marqueur tumoral [*in* 24]. Cette hormone existe en effet sous plusieurs formes circulantes qui sont l'hCG dimérique (la seule active), les variants de glycosylation, les sous unités α et β libres, les fragments de chaîne β (β core) et les formes clivées (nicked hCG) [51]. Compte tenu des intérêts cliniques respectifs des différentes formes moléculaires de l'hCG, la spécificité des Ac est critique pour la construction d'un dosage immunologique [235] et la reconnaissance des différentes formes moléculaires varie selon la configuration de l'immunodosage [159]. Ainsi la concentration de β hCG mesurée par les techniques actuelles diffère-t-elle selon que la trousse détecte l'hormone dimérique seule (configuration α - β), l'hormone native et sa sous unité β libre (configuration β - β) ou uniquement la forme libre. Les valeurs de β hCG libre chez des patientes porteuses d'une tumeur placentaire peuvent également différer selon que la méthode de dosage reconnaît ou non les formes clivées. Suivant le degré de reconnaissance des différentes formes de la β hCG et de ses dérivés, la concentration d'un même échantillon peut varier selon les trousse dans un rapport de 1 à 58 [52]. Une cartographie rigoureuse des sites antigéniques est donc nécessaire pour le développement des méthodes de dosage de l'hCG et de ses formes moléculaires. Une nomenclature simple a été proposée qui classe les domaines antigéniques présents à la surface de l'hCG en 7 régions majeures [22].

Exemple du PSA (hK3)

Le PSA est la kallikréine hK3, sécrété sous forme d'un précurseur inactif, le proPSA dans la lumière des canaux prostatiques où il est activé par l'action de la kallikréine hK2 [10]. La majeure partie du PSA qui passe dans la circulation sanguine est liée à des inhibiteurs circulants tels que l' α 2-macroglobuline [MG], l' α 1-protease inhibitor, la protein C inhibitor et surtout l' α 1-anti-

chymotrypsine [ACT] [236]. La liaison du PSA à la MG induit un changement de conformation de la protéine qui forme un véritable manchon autour de la protéase [165] et masque ainsi la quasi-totalité des épitopes du PSA. Les valeurs dites de PSA total ne tiennent donc pas compte du PSA lié à la MG en dépit du fait que cette forme représente plus de la moitié du PSA sanguin [273]. La fraction du PSA non complexée dite "libre" est elle-même très hétérogène et comprend un précurseur inactif [173], des formes clivées, des variants de glycosylation [41], des formes délétées [109] ainsi que des produits de dégradation [10, 109, 148, 157]. Dans les cancers, le PSA circulant est majoritairement composé de PSA complexé et de précurseurs inactifs [10]. Ces différentes formes coexistent donc dans le sérum sans que l'on sache quelles sont celles qui sont prises en compte par les différents tests du marché. Une étude internationale [171] a défini à la surface du PSA cinq groupes d'épitopes distincts, 4 sites communs aux PSA libre et complexé et un autre site, proche du site de fixation de l'ACT, spécifique du PSA libre. Certains des épitopes ciblés par les Ac servant au dosage du PSA seraient communs à une autre kallistéine hK2 [261], également libérée au cours de pathologies prostatiques [270] et qui serait d'ailleurs susceptible d'être mesurée en plus du PSA. Les proportions de formes libres et liées différant selon le type de lésion prostatique (prostate saine, hypertrophie bénigne, cancer), il est impératif de travailler avec des troupes dites "équimolaires" reconnaissant de la même manière les formes libre et liée.

Exemple des antigènes carbohydrates

L'hétérogénéité moléculaire de certains marqueurs, glycoprotéines de masse moléculaire élevée et de structure très complexe, peut être responsable de diverses anomalies. C'est notamment le cas du CA 125 et du CA 19-9 pour lesquels les corrélations inter-techniques sont parmi les plus mauvaises. Pour ces molécules, des variantes moléculaires provenant de clivages partiels, de délétions de segments peptidiques ou de variations dans la nature et le degré de glycosylation ont été décrits [*in* 75, *in* 176]. Les variations de l'état de glycosylation peuvent entraîner des altérations conformationnelles de la molécule et en modifier son immunoréactivité. Des polymorphismes individuels ou des différences d'agrégation ont été évoqués à propos du CA 125 pour expliquer certaines discordances entre résultats [65].

d. Anticorps du dosage

Les systèmes de dosage des antigènes carbohydrates peuvent utiliser les anticorps de la société Centocor ou d'autres anticorps reconnaissant des épitopes différents d'un même domaine antigénique. Par exemple l'ISOBM Workshop après avoir testé 26 Ac monoclonaux contre l'Ag CA 125 a défini pour ce marqueur deux principaux domaines antigéniques : l'un

reconnu par l'Ac OC 125 et l'autre reconnu par l'Ac M11 [158]. A côté des trousseaux utilisant les deux anticorps Centocor OC 125 et M 11, coexistent des techniques de dosage du CA 125 qui utilisent des anticorps dirigés contre d'autres épitopes : OV 185, CCD242, B27-1.... Certains patients présentent des résultats sensiblement différents selon la technique de dosage [63] et l'amélioration de la reproductibilité inter-techniques est un problème important et non résolu [154].

e. Standardisation

Certaines discordances entre les techniques trouvent leur origine dans la nature des standards utilisés [15].

Exemple du PSA

Des efforts importants de standardisation sont actuellement développés au plan international pour uniformiser les résultats obtenus. Le problème historique du dosage du PSA qui a utilisé longtemps deux types de calibration, Yang et Hybritech, à l'origine de résultats variant du simple au double est actuellement résolu par l'adoption généralisée du standard de Stanford 90 :10 (10% de PSA libre) [224] et de techniques équimoléculaires.

Exemple de l'hCG

Le dosage de l'hCG et de ses différentes sous-unités libres utilise des standards qui contiennent des fragments et des formes clivées d'immunoréactivité variable. Des molécules d'origine recombinante (hCG et sous-unités libres α et β) et les principales formes moléculaires de l'hCG (hCG clivée, fragment β -core...) seront bientôt proposées comme matériaux de référence [24].

Exemple de la Tg

Le problème persiste avec la Tg, pour laquelle existe un standard international développé sous la référence CRM 457 dont l'utilisation n'est pas encore universelle. Ces différences de standardisation cumulées avec les différences dans l'emploi des anticorps expliquent les variations de 1 à 10 observées lors des contrôles de qualité interlaboratoires [71].

f. Effet matrice

L'effet de matrice peut conduire à des résultats plus ou moins erronés selon le degré de sensibilité de la technique à la nature et à la quantité de protéines du milieu réactionnel. Ceci concerne aussi bien la matrice des calibrateurs, du diluant, que celle de l'échantillon

à analyser ou celle des échantillons de contrôle [252].

g. Expression de l'antigène

L'épitope du CA 19-9 est un dérivé sialylé d'un pentasaccharide associé au groupe sanguin Lewis a, le lacto-N-fucopentane II sialylé [140]. Les concentrations sériques de CA 19-9 sont sous la dépendance des gènes Lewis (Le) et sécréteur (Se) et les valeurs de référence varient dans un rapport de 1 à 6 selon le génotype du patient [254]. Les individus Lewis (a-b-), soit 7 % de la population, n'expriment pas le CA 19-9, mais expriment un antigène voisin, le CA 50.

III. Variabilité inter-techniques

Pour toutes ces raisons les variations inter-techniques observées pour un même échantillon sont parfois considérables. A titre d'exemple cette variabilité atteint 25% pour le CA 19-9, 17% pour l'ACE (mais avec des extrêmes pouvant aller jusqu'à 49% sur certains échantillons) [in 75].

IV. Problèmes spécifiques

En dehors des problèmes techniques il existe des dissociations clinico-biologiques qui sont autant de pièges d'interprétation. Seule la connaissance du contexte clinique éventuellement associée à l'analyse cinétique permet une interprétation correcte d'un résultat de marqueur (voir chapitres suivants).

C. CHOIX DES OUTILS

I. Choix du marqueur tumoral

1. Tumeur primitive connue

Au moment du diagnostic et avant tout traitement il faut doser les principales substances pouvant être libérées par la tumeur afin d'identifier le marqueur le plus sensible qui sera retenu pour la surveillance [16]. L'association de différents marqueurs n'est indiquée que pour le suivi de tumeurs hétérogènes formées de plusieurs contingents cellulaires : c'est notamment le cas des tumeurs germinales testiculaires [70] et de certaines tumeurs ovariennes mixtes [233]. A ces marqueurs sécrétés par la tumeur, il est possible d'associer des marqueurs témoignant de la réaction de l'hôte à l'envahissement tumoral.

2. Tumeur primitive inconnue

Les carcinomes de site primitif inconnu sont des tumeurs épithéliales malignes métastatiques sans site primitif identifié pour lequel l'anatomopathologiste a rendu le diagnostic de "métastase d'adénocarcinome d'origine inconnue". Ces carcinomes sont caractérisés par un faible développement local et un fort potentiel métastatique. Même à l'autopsie, le site primitif reste inconnu dans 20% à 50% des cas. Les tumeurs primitives les plus fréquentes sont pancréatiques, bronchiques, digestives ou rénales.

Dans les "Standards, Options, Recommandations" (SOR) élaborés par la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC), le dosage des marqueurs tumoraux ne se conçoit que dans le cadre d'une tumeur primitive accessible à un traitement spécifique [135]. Les taux sériques d'AFP et de β hCG sont systématiquement évalués pour ne pas méconnaître une tumeur germinale. Un taux élevé de PSA évoque fortement un cancer prostatique et doit faire réaliser une biopsie prostatique. Une élévation de la Tg oriente vers un cancer différencié de la thyroïde. Devant une métastase hépatique, un dosage d'AFP sera réalisé afin de ne pas méconnaître un carcinome hépato-cellulaire. En cas de métastases pulmonaires multiples, il est impératif d'éliminer une maladie trophoblastique chez la femme jeune (dosage de β hCG).

II. Seuil de décision

1. Test discriminant

Quand un test est parfaitement discriminant, la distribution des résultats observés chez les sujets malades et chez les sujets sains ne se chevauchent pas (figure 17). En l'absence de recouvrement, le seuil de décision est facile à déterminer.

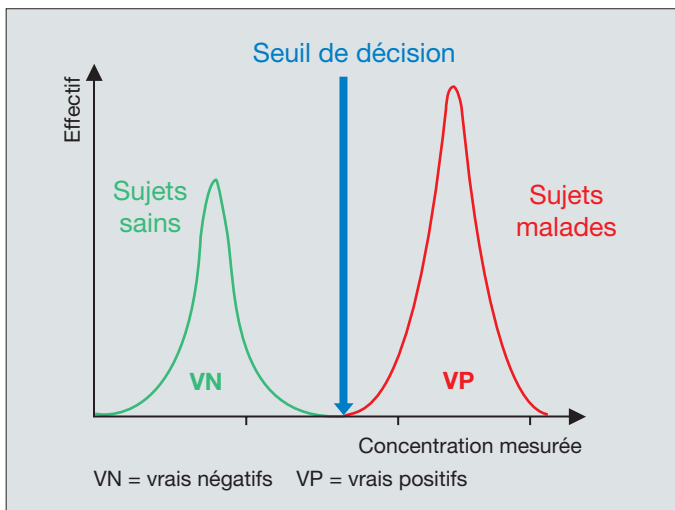


Figure 17 : Histogramme de distribution sans recouvrement des concentrations d'un paramètre mesurées chez des patients sains et malades.

Ce serait le type de distribution observée dans le cas d'un marqueur tumoral idéal.

Du fait de la variabilité biologique et d'une production basale de marqueurs tumoraux non liée au cancer, la distribution des concentrations des marqueurs tumoraux mesurées chez les sujets malades et chez les patients sains se chevauchent (figure 18).

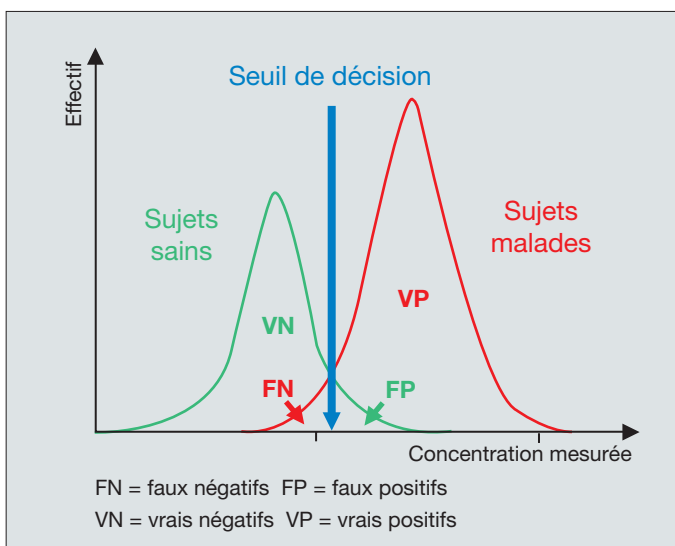


Figure 18 : Histogramme de distribution avec recouvrement des concentrations de marqueurs tumoraux mesurées chez des patients sains et malades.

De part et d'autre d'une valeur seuil, les malades se répartissent en vrai positifs [VP] ou faux négatifs [FN] selon que le test biologique est positif ou négatif. Les sujets indemnes sont classés vrai négatifs [VN] quand le test est négatif et faux positif [FP] dans le cas contraire ([tableau XV](#)).

Tableau XV : Concentrations des marqueurs tumoraux mesurées chez des patients sains et malades.

	<i>Sujets malades</i>	<i>Sujets sains</i>
Test positif	Vrais positifs [VP]	Faux positifs [FP]
Test négatif	Faux négatifs [FN]	Vrais négatifs [VN]

2. Performances diagnostiques d'un dosage

La qualité diagnostique d'un marqueur tumoral se définit par sa sensibilité et sa spécificité ([tableau XVI](#)). Ces deux critères importants conditionnent l'intérêt clinique du marqueur. La *sensibilité* [Se] exprime l'aptitude du dosage à détecter tous les patients malades. Elle est estimée par le pourcentage de VP chez les malades. La *spécificité* [Sp] exprime l'aptitude du dosage à ne diagnostiquer que les sujets malades (à l'exclusion des sujets sains). Elle correspond au pourcentage de VN chez les sujets sains.

En pratique clinique, c'est la valeur prédictive du résultat d'un test qui est la notion la plus utile ([tableau XVI](#)). La *valeur prédictive positive* correspond à la probabilité d'être malade lorsque le test est positif. Elle est estimée par le pourcentage de VP chez les patients ayant un test positif. La *valeur prédictive négative* correspond à la probabilité de ne pas être malade quand le test est négatif. Elle correspond au pourcentage de VN chez les patients ayant un test négatif.

Tableau XVI : Sensibilité, spécificité d'un test.

Se	Pourcentage de test + chez les sujets malades	$Se = VP / [VP + FN]$
Sp	Pourcentage de test - chez les sujets sains	$Sp = VN / [VN + FP]$
VPP	Probabilité de maladie si le test est +	$VPP = VP / [VP + FP]$
VPN	Probabilité de ne pas être malade si test -	$VPN = VN / [VN + FN]$

FN = faux négatif, FP = faux positif, VN = vrai négatif, VP = vrai positif, Se = sensibilité, Sp = spécificité, VPN = valeur prédictive négative, VPP = valeur prédictive positive.

3. Courbes ROC

La méthode des courbes ROC (Receiver Operating Characteristics curve) a été développée pour aider les cliniciens et les biologistes à fixer avec objectivité les seuils de décision dont le déplacement affecte à la fois la sensibilité et la spécificité du dosage biologique [147]. Ainsi, à chaque technique de dosage est associée non pas une valeur de sensibilité et de spécificité, mais un ensemble de couples de valeurs correspondant à chacun des seuils décisionnels possibles [131, 151]. L'allure d'une courbe ROC typique est représentée [figure 19](#).

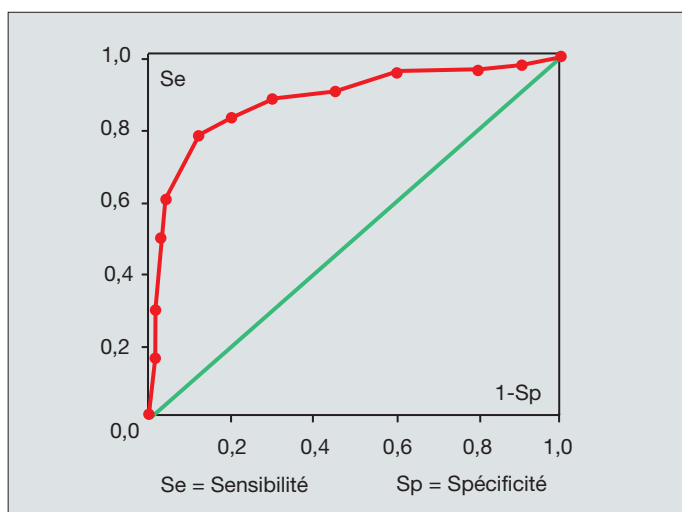


Figure 19 : Courbe ROC typique.

Les courbes ROC montrent la relation entre la probabilité de déclarer atteint un individu réellement malade (sensibilité) et la probabilité de déclarer atteint un individu réellement indemne ($1-Sp$) pour toute la gamme des valeurs du seuil de décision.

Les courbes ROC ont été à l'origine destinées à limiter la variabilité dans l'interprétation de résultats de tests face à une situation diagnostique donnée. Elles sont très largement utilisées pour comparer les performances de plusieurs tests biologiques. La forme des courbes permet d'avoir une vision globale et rapide de ces performances ([figure 20](#)).

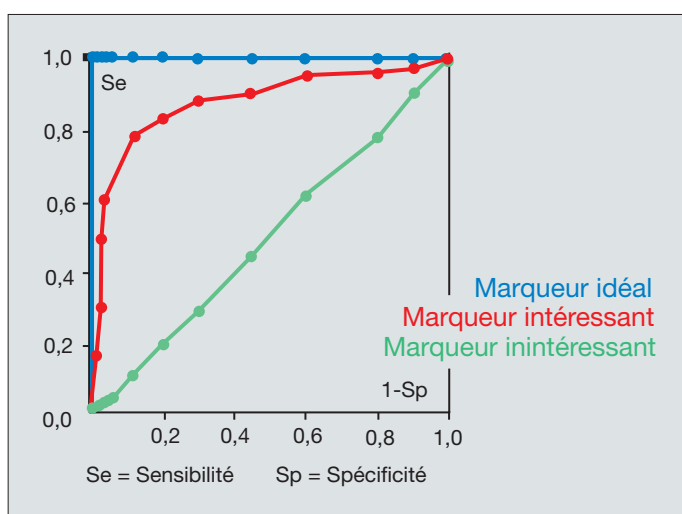


Figure 20 : Exemples de courbes ROC.

Sur ce schéma figurent les courbes du marqueur parfait ($S = 1$), celle du marqueur intéressant ($S > \frac{1}{2}$) et celle du marqueur inintéressant ($S = \frac{1}{2}$). Un marqueur sera d'autant meilleur que la surface sous sa courbe est proche de 1 [131].

S : surface

4. Choix du seuil de décision

Le choix du seuil de décision permettant de distinguer les sujets sains des sujets malades est toujours le résultat d'un compromis entre la sensibilité et la spécificité en fonction de la localisation étudiée et de la situation clinique envisagée. Par conséquent, la notion classique de valeurs usuelles est inapplicable aux marqueurs tumoraux en dehors du diagnostic initial.

a. Déplacement du seuil vers les faibles valeurs

Si le seuil est déplacé vers les faibles valeurs, le nombre de FN diminue tandis que celui des FP augmente : le test sera de plus en plus sensible et de moins en moins spécifique (figure 21).

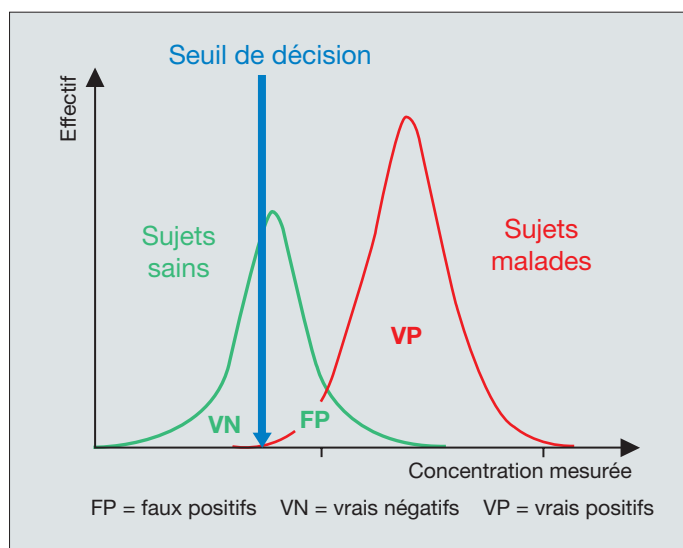


Figure 21 : Déplacement du seuil vers les basses concentrations.

Situation théorique correspondant au diagnostic d'une maladie grave et curable, ne nécessitant pas d'exploration complémentaire lourde, dangereuse ou coûteuse.

Le choix d'une valeur seuil trop faible a des répercussions multiples. Elle engendre un nombre important d'explorations complémentaires chez des sujets qui n'en ont pas besoin, posant à la fois des problèmes éthiques dans la mesure où ces explorations ne sont pas dénuées de risque, et des problèmes économiques lorsqu'il s'agit d'explorations sophistiquées et coûteuses.

b. Déplacement du seuil vers les valeurs élevées

A l'opposé le déplacement du seuil vers les valeurs élevées augmente le nombre de FN et diminue celui des FP : le test est de plus en plus spécifique et de moins en moins sensible (figure 22).

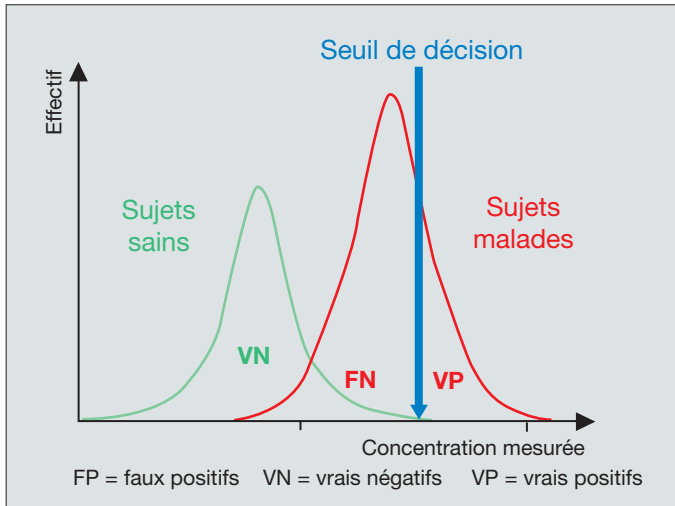


Figure 22 : Déplacement du seuil vers les concentrations élevées.

Situation théorique correspondant au diagnostic d'une maladie nécessitant l'institution d'un traitement très lourd avec des conséquences graves s'il est appliqué à des FP. C'est le cas des marqueurs tumoraux.

Le choix d'une valeur seuil trop élevée aura également des répercussions humaines en termes de perte de chances. Elle écarte du diagnostic un nombre important de malades qui pour la plupart seront revus ultérieurement, porteurs d'une maladie plus évoluée et pour laquelle la thérapeutique risque d'être moins efficace.

c. Influence de la prévalence de la maladie

La valeur seuil de positivité d'un test doit être fixée en fonction de la prévalence de la maladie dans la population concernée. Elle peut être différente selon que l'examen est réalisé dans le cadre d'un dépistage de masse dans la population générale où la prévalence est faible ou selon qu'il est envisagé comme examen diagnostique dans un service spécialisé (prévalence élevée). Dans le premier cas, il faudra privilégier la spécificité pour limiter le nombre de FP et dans la seconde situation, il faudra au contraire privilégier la sensibilité.

d. Influence du statut biologique

Parmi les facteurs biologiques susceptibles d'influencer le seuil de décision, l'âge joue un rôle prépondérant.

Exemple du PSA

Bien que l'augmentation naturelle du volume de la prostate chez le sujet vieillissant entraîne une augmentation régulière du PSA après 50 ans [161], l'ajustement des valeurs seuils de PSA à l'âge a peu d'intérêt dans la pratique individuelle sauf chez les patients de moins de 60 ans [185].

Exemple de l'AFP

La perte progressive de la capacité foétale de synthèse de l'AFP par le nouveau-né nécessite de définir des tables de valeurs normales pour évaluer les niveaux d'AFP au cours des 300 premiers jours de la vie [30, 90, 162, 247, 265].

Exemple du CA 125

Le statut ménopausique qui a une influence sur le niveau des concentrations de CA 125 [3] doit être pris en compte au moment de l'interprétation des valeurs.

5. Valeurs seuils

Les valeurs seuils des principaux marqueurs tumoraux correspondent à une utilisation diagnostique et à une discrimination optimale au sein de la population générale des populations de sujets sains et malades. La plupart de ces valeurs sont donc inadaptées à l'interprétation des résultats de marqueurs tumoraux sous traitement ou après la séquence thérapeutique. Les valeurs seuils des principaux marqueurs tumoraux figurent dans le [tableau XVII](#).

Tableau XVII : Valeurs seuils de quelques marqueurs tumoraux sériques.

ACE	< 5 µg.L ⁻¹	CA 72.4	< 6 kU.L ⁻¹	hCG	< 10 U.L ⁻¹ ①
AFP	< 10 µg.L ⁻¹	CT	< 10 µg.L ⁻¹	hCGβ libre	< 0,1 µg.L ⁻¹
β2micro	< 2,5 µg.L ⁻¹	Cyfra 21.1	< 2,5 µg.L ⁻¹	hCGα libre	< 3 µg.L ⁻¹
CA 125	< 35 kU.L ⁻¹	OVCA	< 33,5 kU.L ⁻¹	NSE	< 25 µg.L ⁻¹
CA 15-3	< 30 kU.L ⁻¹	PAP	< 3 µg.L ⁻¹	Tg	< 70 µg.L ⁻¹
CA 19.9	< 37 kU.L ⁻¹	PSA	Selon âge	SCC	< 2,5 µg.L ⁻¹

ACE : antigène carcino-embryonnaire, AFP : alpha-fœtoprotéine, β2-micro : β2-microglobuline, CA : Cancer Antigen, CT : calcitonine, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hCGα libre : sous unité α libre de l'hCG, hCGβ libre : sous unité β libre de l'hCG, NSE : Neuron Specific Enolase, OVCA : Ovarian Cancer Antigen, PAP : phosphatase acide prostatique, PSA : Antigène spécifique de prostate, SCC : Squamous Cell carcinoma, Tg : thyroglobuline.

① Femme (hors grossesse). L'hCG est indétectable chez l'homme.

Il est important de rappeler que ces valeurs, tirées de la littérature, ne sont données qu'à titre indicatif et que chaque valeur seuil doit être précisée avec la technique de dosage utilisée [16, 72]. Ainsi le seuil de 35 kU.L⁻¹ du CA 125, utilisé par tous les biologistes, varie-t-il selon les techniques de 18 kU.L⁻¹ à 53 kU.L⁻¹ (rapport un à trois) [252].

D. CINÉTIQUE DES MARQUEURS TUMORAUX PENDANT LE TRAITEMENT

Il est difficile de présenter les profils évolutifs d'un marqueur sans faire au préalable un rappel succinct des problèmes rencontrés dans l'analyse des courbes d'évolution. Ces généralités porteront sur les précautions d'ordre méthodologique, les modalités d'analyse de courbe ainsi que sur les règles de calcul et d'interprétation des différents paramètres cinétiques [190].

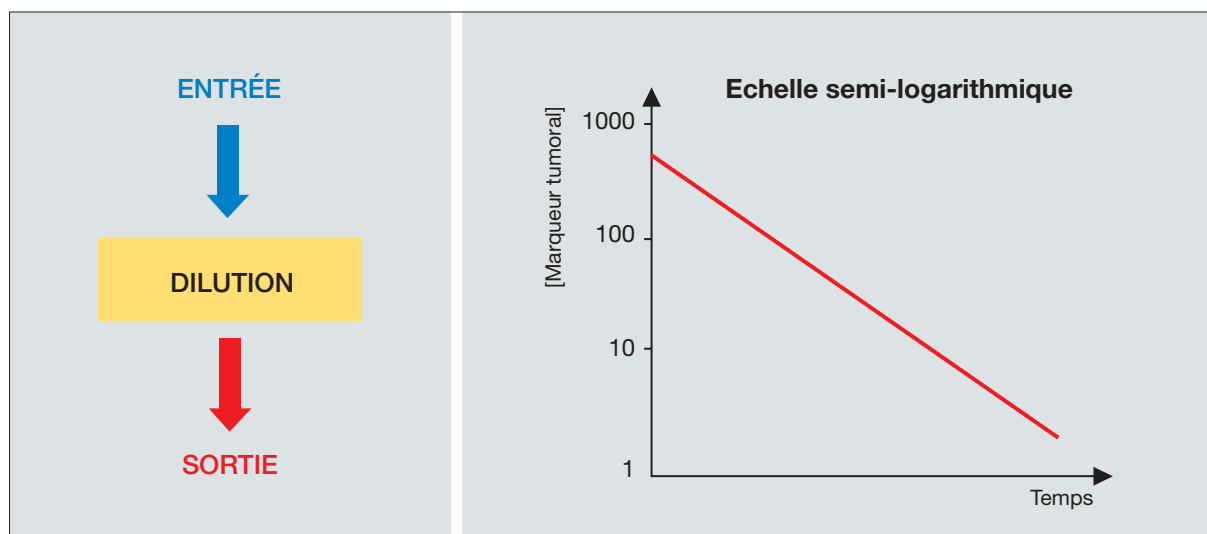
I. Modèles compartimentaux

L'analyse compartimentale est bien connue des gens qui réalisent des études de cinétique cellulaire [37].

1. Modèle monocompartimental

Une décroissance exponentielle du marqueur est compatible avec un système monocompartimental [132] (figure 23).

Figure 23 : Modèle à un compartiment



Le marqueur décroît selon une cinétique exponentielle.

Le modèle monocompartimental fait l'hypothèse d'une dilution instantanée du marqueur dans un espace virtuel où sa répartition est homogène. Ce compartiment de dilution (dont fait partie l'espace vasculaire) est souvent une notion abstraite sans réalité physiologique ou anatomique connue [246]. Dans ce milieu, la variation de concentration du marqueur (dC) au cours du temps (dt) dépend de sa concentration sérique instantanée (C) et de sa constante de renouvellement apparente (k). Cette relation s'écrit :

$$dC/dt = - k.C$$

Ce qui s'intègre en :

$$C = C_0 \cdot e^{-kt}$$

formule dans laquelle C_0 est la concentration initiale du marqueur avant traitement et t le temps mesuré après institution de celui-ci. Le signe négatif indique que la concentration diminue dans le temps.

Dans ces conditions le logarithme de la concentration du marqueur varie linéairement en fonction du temps. Cette représentation dite «en coordonnées semi-logarithmiques» utilise une échelle logarithmique pour l'axe des concentrations et une échelle arithmétique pour l'axe du temps. L'équation de la droite est :

$$\text{Ln}(C) = \text{Ln}(C_0) - k.t$$

La linéarité est obtenue avec les logarithmes népériens [Ln] et les logarithmes décimaux [log]. Le passage de l'un à l'autre s'effectue selon la relation :

$$\text{Ln}(c) = 2,303 \cdot \log(c).$$

L'équation de la droite devient

$$\log(C) = \log(C_0) - K.t$$

avec

$$K = k/2,303$$

Ce processus se caractérise par son temps de demi-vie apparente ($T_{1/2}$) (figure 24).

$$T_{1/2} = 0,693/k \text{ ou } T_{1/2} = 0,30/K$$

Le temps de demi-vie, souvent simplifié en «demi-vie», est l'intervalle de temps nécessaire pour que la concentration de marqueur diminue de moitié [138].

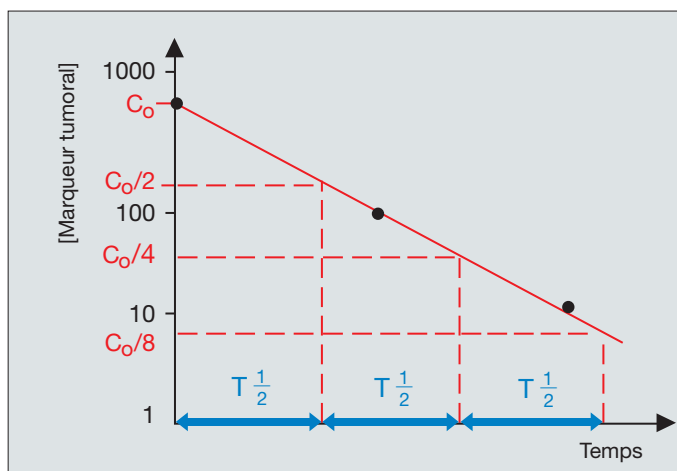


Figure 24 : Représentation schématique d'une décroissance monoexponentielle en coordonnées semi-logarithmiques.

Dans un modèle monocompartimental la demi-vie ($T_{1/2}$) est constante.

a. Traitement des données en temps réel

Le traitement des données au fur et à mesure de leur arrivée repose sur la représentation des points expérimentaux en coordonnées semi-logarithmiques et le calcul des temps de demi-vie instantanée $[T_{\frac{1}{2}}^1]$ entre deux concentrations successives de marqueur C_n et C_{n+1} mesurées aux temps t_n et t_{n+1} . La relation s'écrit :

$$C_{n+1} = C_n \cdot e^{-0,693 \cdot \Delta t / T_{\frac{1}{2}}^1}$$

avec $\Delta t = t_{n+1} - t_n$. Le temps de demi-vie instantanée est obtenu par la formule :

$$T_{\frac{1}{2}}^1 = 0,693 \cdot \Delta t / \ln(C_n / C_{n+1})$$

Soit l'exemple d'une cinétique de CA 125 observée chez une patiente porteuse d'une tumeur ovarienne traitée par chimiothérapie (figure 25).

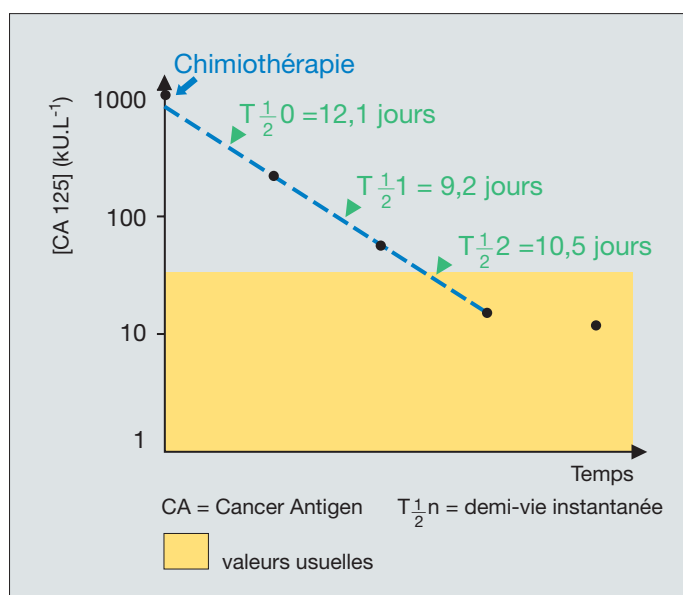


Figure 25 : Analyse en temps réel d'une cinétique décroissante monoexponentielle de CA 125.

Données relatives à l'analyse d'une cinétique de décroissance monoexponentielle de CA 125.

Dates	CA 125 (kU.L ⁻¹)
25/08/2002	850
15/09/2002	255
06/10/2002	52
27/10/2002	13
17/11/20002	10

La décroissance est linéaire en coordonnées semi-logarithmiques et les temps de demi-vie semblables jusqu'à obtention de la valeur basale

b. Traitement rétrospectif des données

La méthode consiste à tracer une droite au milieu de 3 points expérimentaux alignés (au moins), d'en calculer la pente et d'en déduire la valeur du $T_{\frac{1}{2}}^1$ (figure 26).

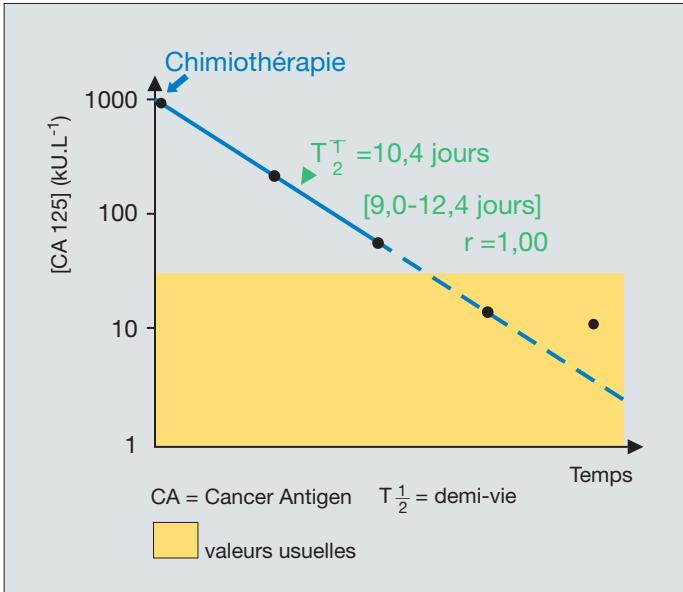


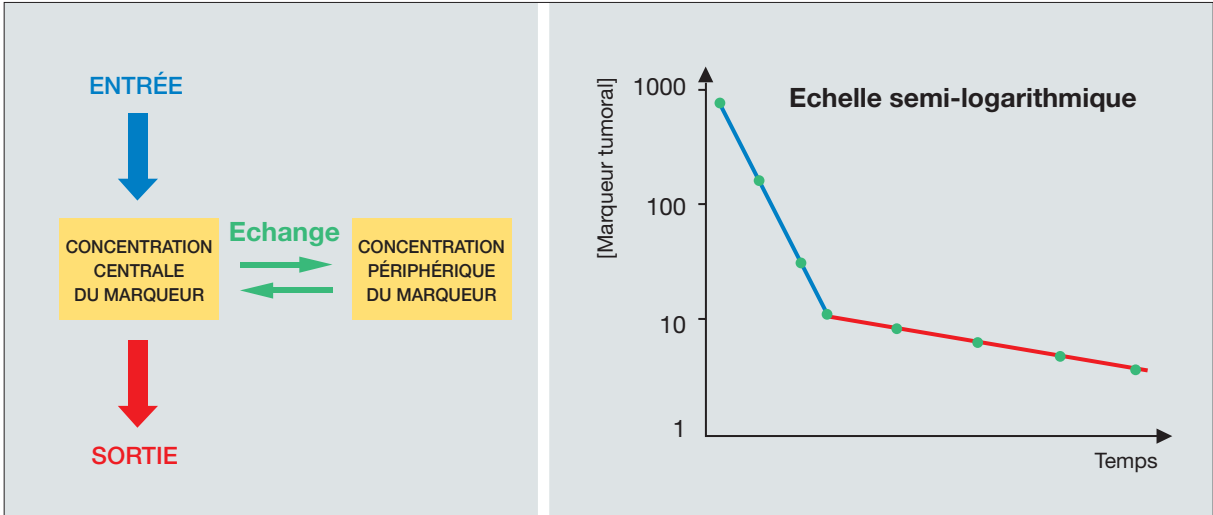
Figure 26 : Analyse graphique de la cinétique décroissante monoexponentielle de CA 125.

Calcul du temps de demi-vie initial à partir de quatre points alignés.

2. Modèle bicompartmental

Une décroissance de marqueur biexponentielle suggère l'existence d'un compartiment de dilution supplémentaire et est compatible avec un modèle bicompartmental à échange réversible [in 132] (figure 27).

Figure 27 : Modèle à deux compartiments.



Le marqueur décroît selon une cinétique biexponentielle. Chaque phase exponentielle est caractérisée par son propre $T_{1/2}$ [138].

L' équation est de la forme

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}.$$

où C est la concentration centrale (plasmatique) du marqueur à tout instant, A et B les concentrations initiales de chacune des deux exponentielles, α et β les constantes de renouvellement des deux processus de premier ordre.

Le $T_{\frac{1}{2}}$ de chaque composante est calculé de la manière suivante :

$$T_{\frac{1}{2}}\alpha = 0,693/\alpha \text{ et } T_{\frac{1}{2}}\beta = 0,693/\beta$$

a. Traitement des données en temps réel

Ce traitement repose sur la représentation des points expérimentaux en coordonnées semi-logarithmiques et le calcul des temps de demi-vie instantanée. La difficulté de cette résolution réside dans l'identification et le signalement rapides d'un changement de pente significatif. L'exemple suivant correspond à l'évolution de l'hCG chez une patiente porteuse d'une tumeur placentaire sous traitement (figure 28).

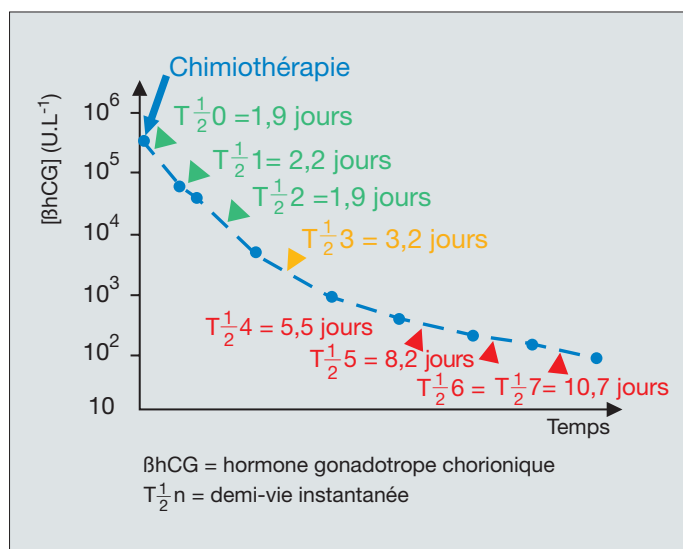


Figure 28 : Analyse graphique en temps réel d'une cinétique décroissante bi-exponentielle d'hCG.

Les 3 premières valeurs de $T_{\frac{1}{2}}$ sont semblables et basses (1,9 et 2,2 jours). L'allongement des $T_{\frac{1}{2}}$ est soupçonné à la cinquième mesure ($T_{\frac{1}{2}}^3 = 3,2$ jours) et confirmé à partir de la sixième ($T_{\frac{1}{2}}^4 = 5,5$ jours).

Dates	[hCG] (U.L ⁻¹)
06/04/2000	310 000
10/04/2000	70 000
11/04/2000	50 954
17/04/2000	5 535
25/04/2000	989
02/05/2000	411
09/05/2000	227
15/05/2000	154
22/05/2000	98

Données relatives à l'analyse graphique d'une cinétique de décroissance biexponentielle de hCG observée chez une patiente porteuse d'une tumeur trophoblastique traitée par chimiothérapie.

b. Traitement rétrospectif des données

La résolution mathématique a posteriori de ce modèle permet d'affiner l'interprétation biologique et de préciser l'importance de la composante tumorale résistante.

Cette analyse nécessite de décomposer la courbe (coordonnées semi-logarithmiques) en commençant par la seconde composante. Celle-ci est, aux temps tardifs, la seule contributive à la décroissance plasmatique du marqueur [in 132].

La seconde composante est tracée et prolongée jusqu'à l'axe des ordonnées. Les concentrations de cette composante à chaque date de prélèvement sont lues. Ces valeurs sont reportées sur un tableau et déduites des concentrations mesurées aux temps précoces. Cette différence est reportée sur le graphe et la droite correspondant à la phase rapide d'élimination du marqueur tracée. Le temps de demi-vie de chaque composante est calculé, ainsi que les proportions relatives de marqueur liée à la composante lente [P.R.β] ($P.R.\beta = B/C_0$) et à la composante rapide [P.R.α] ($P.R.\alpha = 1 - P.R.\beta$). La décomposition graphique de la cinétique décroissante d'hCG est représentée **figure 29**. Le **tableau XVIII** résume la signification et le mode de détermination ou de calcul des différents critères cinétiques d'une courbe décroissante biexponentielle.

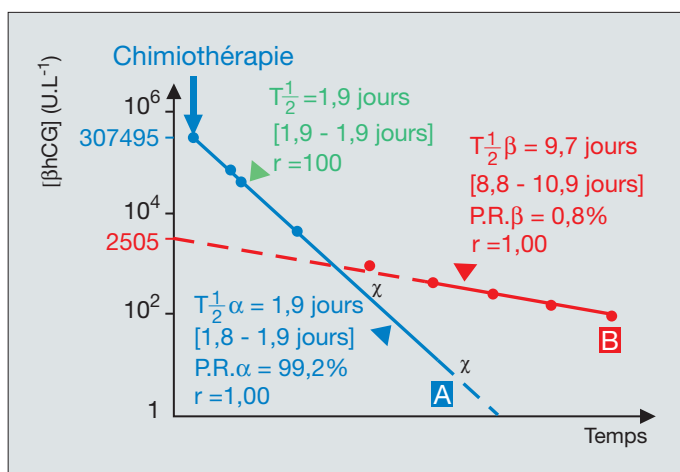


Figure 29 : Résolution a posteriori de la cinétique de décroissance biphasique de l'hCG.

Celle-ci présente un $T_{1/2}^1$ initial court, une composante rapide majoritaire ($T_{1/2}^1\alpha = 1,9$ jours) et une composante lente minoritaire ($T_{1/2}^1\beta = 9,7$ jours).

- $T_{1/2}^1$ = demi-vie initiale
- $T_{1/2}^1\alpha$ = demi-vie de la composante rapide
- P.R.α = pourcentage de marqueur lié à la composante rapide
- $T_{1/2}^1\beta$ = demi-vie de la composante lente
- P.R.β = pourcentage de marqueur lié à la composante lente

Calculs relatifs à la décomposition en deux composantes de la cinétique de décroissance biexponentielle de l'hCG

Dates	[hCG] (U.L ⁻¹)	[hCG] (U.L ⁻¹)	[hCG] (U.L ⁻¹)
	Mesurée	Composante lente [B]	Composante rapide [A]
06/04/2000	310000	2505	307495
10/04/2000	70000	1885	68115
11/04/2000	50954	1756	49198
17/04/2000	5535	1146	4389
25/04/2000	989	649	340
02/05/2000	411	394	17
09/05/2000	227	240	
15/05/2000	154	157	
22/05/2000	98	95	

Tableau XVIII : Tableau récapitulatif des différents critères cinétiques caractéristiques d'une décroissance biexponentielle de marqueur et de leurs modalités d'obtention.

<i>Symbole</i>	<i>Détermination</i>	<i>Signification</i>
k	Pente initiale	Constante de renouvellement initiale
$T_{\frac{1}{2}}$	$0,693 / k$	Demi-vie initiale
α (β)	Pente composante rapide (lente)	Constante de renouvellement de la composante rapide (lente)
$T_{\frac{1}{2}\alpha}$ (β)	$0,693 / \alpha$ (β)	Demi-vie de la composante rapide (lente)
C_0	Mesurée	Concentration initiale du marqueur
A (B)	Lues sur le graphe	Concentrations initiales de la composante rapide (lente)
P.R. β	B / C_0	Proportion relative de marqueur liée à la composante lente (%)
P.R. α	$1 - P.R.\beta$	Proportion relative de marqueur liée à la composante rapide (%)

3. Autres modèles compartimentaux

Dans les conditions normales de prescription des marqueurs tumoraux, il est illusoire d'évoquer des modèles compartimentaux plus complexes.

4. Choix et validation du modèle

Dans la réalité les points expérimentaux se répartissent de part et d'autre d'une droite dont il faut trouver le tracé le plus probable statistiquement par des méthodes d'ajustement des courbes aux données expérimentales. Cet ajustement à un modèle mono- ou biexponentiel peut être obtenu à l'aide de la méthode des moindres carrés (droite de régression) par comparaison des variances résiduelles avec le test de F. L'intervalle de confiance à 95% des temps de demi-vie doit être calculé.

5. Libération résiduelle du marqueur

La libération résiduelle d'un marqueur sous traitement radical dépend de plusieurs facteurs.

a. Influence du type de marqueur

Certains marqueurs ciblés tels que le PSA (cancer de la prostate), la CT (cancer médullaire de la thyroïde), la Tg (cancer différencié de la thyroïde) ou encore l'hCG chez l'homme (tumeur germinale) présentent un site unique de production. Après éradication d'une tumeur localisée seule sécrétrice (hCG chez l'homme) ou ablation totale du seul organe producteur (thyroïde, prostate), la concentration du marqueur diminue rapidement jusqu'à devenir indétectable.

En revanche pour les marqueurs ubiquitaires tels que les carbohydrates ou l'ACE il persiste une libération physiologique du marqueur dont la concentration, qui reste détectable, doit se maintenir dans la fourchette des valeurs usuelles.

b. Influence de la nature du traitement

La mort cellulaire, définie comme la perte irréversible de la capacité de prolifération, peut être immédiate ou différée. La mort cellulaire immédiate se caractérise par l'arrêt de toute fonction et une pycnose précoce, avant même l'entrée en mitose. Ce phénomène peu fréquent n'est quasiment obtenu qu'après le traitement chirurgical radical d'une lésion localisée.

Dans la plupart des autres cas (traitement systémique, radiothérapie à dose conventionnelle) la mort cellulaire ne survient pas immédiatement et les cellules traitées peuvent se diviser plusieurs fois avant de se lyser. Ce phénomène explique le délai observé entre l'institution du traitement et la régression clinique du volume tumoral. Ce sursis est à l'origine d'une libération résiduelle transitoire du marqueur qui ralentit sa décroissance et allonge son temps de demi-vie apparent. Le **tableau XIX** résume les caractéristiques de la libération résiduelle du marqueur tumoral selon le type de marqueur et la nature du traitement.

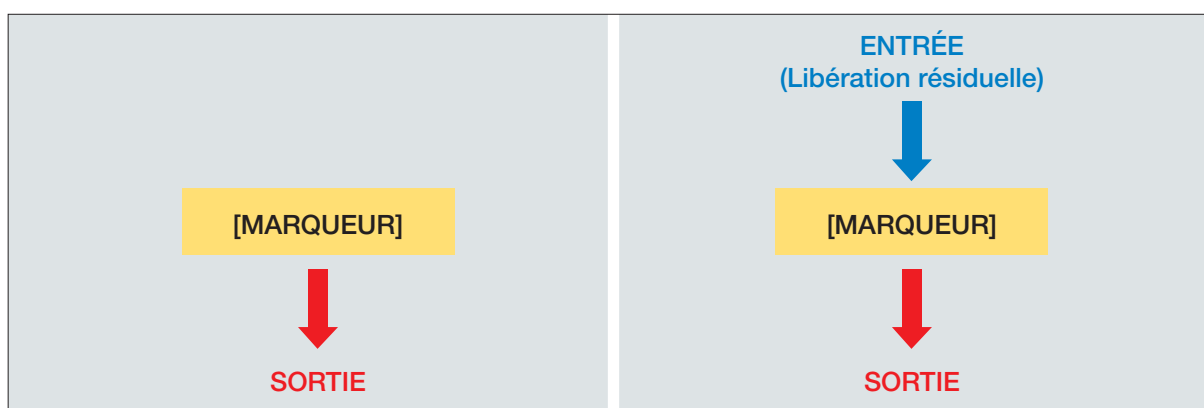
Tableau XIX : Caractéristiques de la libération résiduelle d'un marqueur.

Marqueur	Traitement	Libération résiduelle du marqueur
Spécifique	CR radicale	Nulle
	RT, CT	Tumorale transitoire
Ubiquitaire	CR radicale	Physiologique
	RT, CT	Tumorale transitoire et physiologique

CR : chirurgie, CT : chimiothérapie. RT : radiothérapie.

Deux modèles différents sont alors à envisager (**figure 30**) :

Figure 30 : Eradication chirurgicale complète.



Eradication chirurgicale complète d'une lésion sécrétant un marqueur spécifique.

Eradication d'une lésion sécrétant un marqueur ubiquitaire (chirurgie radicale, chimiothérapie ou radiothérapie) et d'une lésion sécrétant un marqueur spécifique (chimiothérapie ou radiothérapie).

6. Contraintes méthodologiques

a. Calendrier de dosages

Le calendrier de dosage (précocité des prélèvements par rapport au traitement et rythme des prélèvements) conditionne le type « apparent » de décroissance d'un marqueur, la valeur et la signification de la demi-vie calculée. Soit l'exemple d'une cinétique de décroissance de PSA observée après prostatectomie radicale (figure 31).

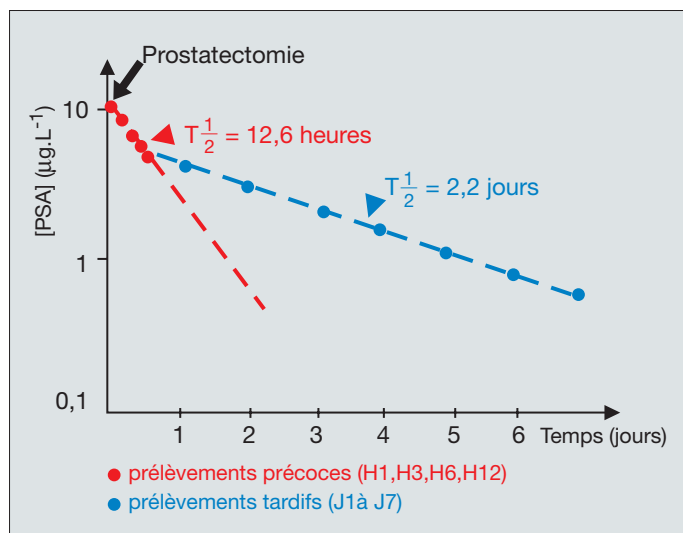


Figure 31 : Cinétique de décroissance de PSA après prostatectomie radicale.

D'après Stamey [222]

Après prostatectomie radicale la décroissance du PSA est biexponentielle.

La première composante (T_{1/2} = 12,6 heures) correspond à l'élimination du PSA relargué au moment de l'acte chirurgical.

La seconde composante (T_{1/2} = 2,2 jours) traduit la diminution du volume tumoral après chirurgie.

Prélèvements précoces

Les prélèvements effectués dans les heures qui suivent la chirurgie montrent une décroissance de PSA apparemment monoexponentielle et rapide.

Prélèvements tardifs

Les prélèvements effectués dans les jours qui suivent l'acte chirurgical montrent une décroissance de PSA apparemment monoexponentielle et lente.

Prélèvements précoces et tardifs

Si les prélèvements sont effectués dans les heures puis dans les jours qui suivent l'acte chirurgical, la décroissance du marqueur apparaît biexponentielle.

Cet exemple illustre l'influence de l'échantillonnage sur le type « apparent » de décroissance du PSA et la valeur de sa demi-vie « apparente » [160, 222], Ce phénomène a été décrit après chirurgie pour d'autres marqueurs : PSA libre [184, 188], PAP [256], CT [87], CA 19-9 [149, 269], AFP [100, 269] et ACE [137]).

b. Respect du calendrier de dosage

Une fois que le calendrier de dosage a été fixé, il doit être respecté. Ce respect scrupuleux du rythme des dosages conditionne la facilité de l'analyse de la courbe et la précision du calcul des paramètres qui lui sont associés.

Sous chimiothérapie, par exemple, il est indispensable de disposer d'une concentration de marqueur tumoral avant chaque cycle [190, 258]. La **figure 32** illustre le risque d'erreur associé à l'exploitation d'une cinétique incomplète.

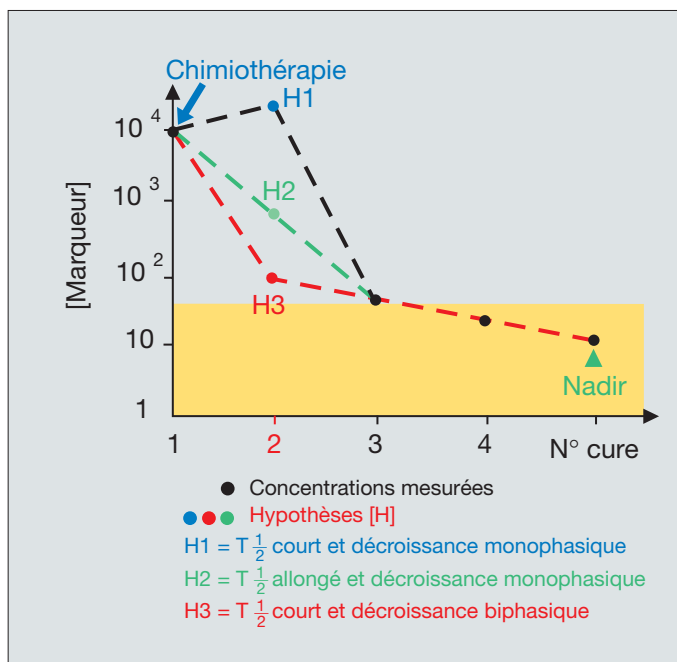


Figure 32 : Non respect du rythme des dosages

Le marqueur n'ayant pas été dosé avant la 2^{ème} cure de chimiothérapie il est impossible de trancher entre les hypothèses H1 (tumeur sensible), H2 (tumeur résistante) H3 (tumeur partiellement résistante).

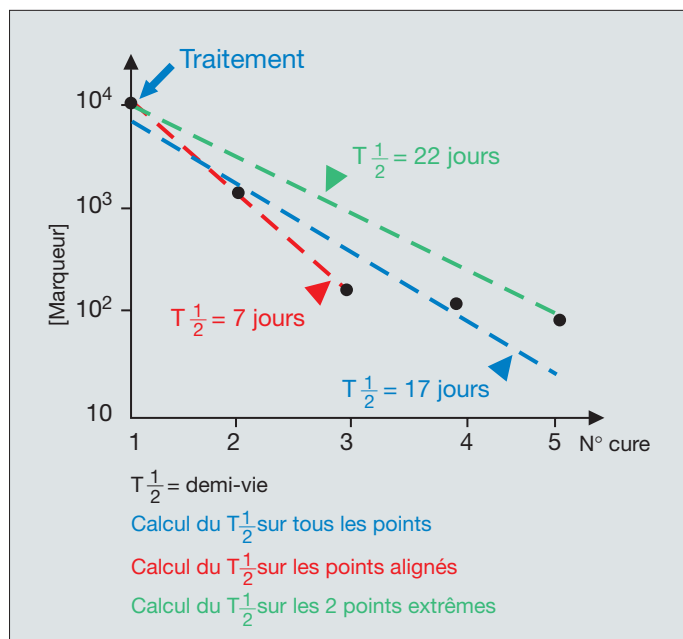
$T_{\frac{1}{2}}$ = demi-vie

■ valeurs usuelles

Le biologiste doit donc s'abstenir de toute analyse graphique s'il ne dispose pas de l'ensemble des valeurs et s'interdire de remplacer des valeurs manquantes par des concentrations mesurées dans d'autres laboratoires.....

c. Respect du mode de calcul de la demi-vie

La valeur d'une demi-vie, et donc son seuil d'interprétation, dépendent étroitement de la méthode de calcul de ce paramètre. Sous chimiothérapie, dans les cancers ovariens, le seuil communément décrit pour les demi-vies de CA 125 calculées sur 2 points est de 20 jours [50, 88, 89, 250]. Ce même seuil est de 14 jours lorsque la demi-vie est calculée à partir d'au moins trois points alignés [193]. La **figure 33** illustre l'influence de la méthode de calcul sur la valeur de la demi-vie.



d. Signification des temps de demi-vie

Un biologiste doit toujours rechercher la signification d'un temps de demi-vie avant de l'interpréter. L'exemple illustré par la figure 31 montre que seule la demi-vie de PSA calculée à partir de prélèvements tardifs traduit la réduction du volume tumoral et a une réelle utilité clinique.

e. Appréciation des processus exponentiels

L'identification d'un processus exponentiel nécessite de disposer d'au moins 3 points expérimentaux alignés [138].

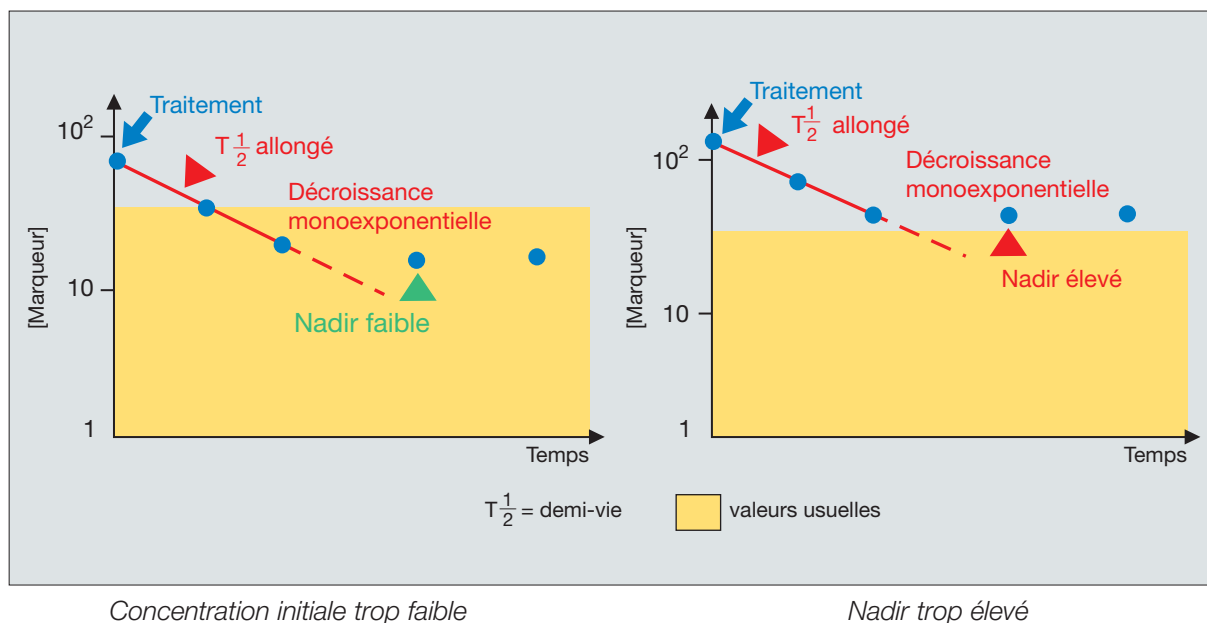
f. Précision des calculs

Le calcul du temps de demi-vie associé nécessite également de disposer d'au moins 3 points expérimentaux alignés [138]. Au-delà, la précision est d'autant plus importante que le nombre de points est important.

g. Respect d'un ratio valeur initiale/concentration basale élevée

Un ratio faible (concentration initiale trop basse ou nadir trop élevé) allonge artificiellement la demi-vie (demi-vie ininterprétable) et/ou en rend le calcul très imprécis (atteinte trop rapide de la ligne de base) [190] (figure 34).

Figure 34 : Ratio valeur initiale/valeur basale trop faible.



h. Extrapolation au delà des points de mesure

Après détermination du temps de demi-vie initial, l'extrapolation du modèle de décroissance du marqueur au delà du dernier point de mesure n'est pas licite et l'analyse graphique doit être poursuivie jusqu'à la valeur basale [190].

i. Facilité d'obtention des résultats

Les techniques « manuelles » sur papier semi-logarithmique permettent d'obtenir d'excellents résultats mais demandent un temps de réalisation important. En pratique courante, l'utilisation d'un tableur permet l'automatisation des étapes de calcul et suffit à une étude cinétique [132].

j. Influence de la méthode de dosage

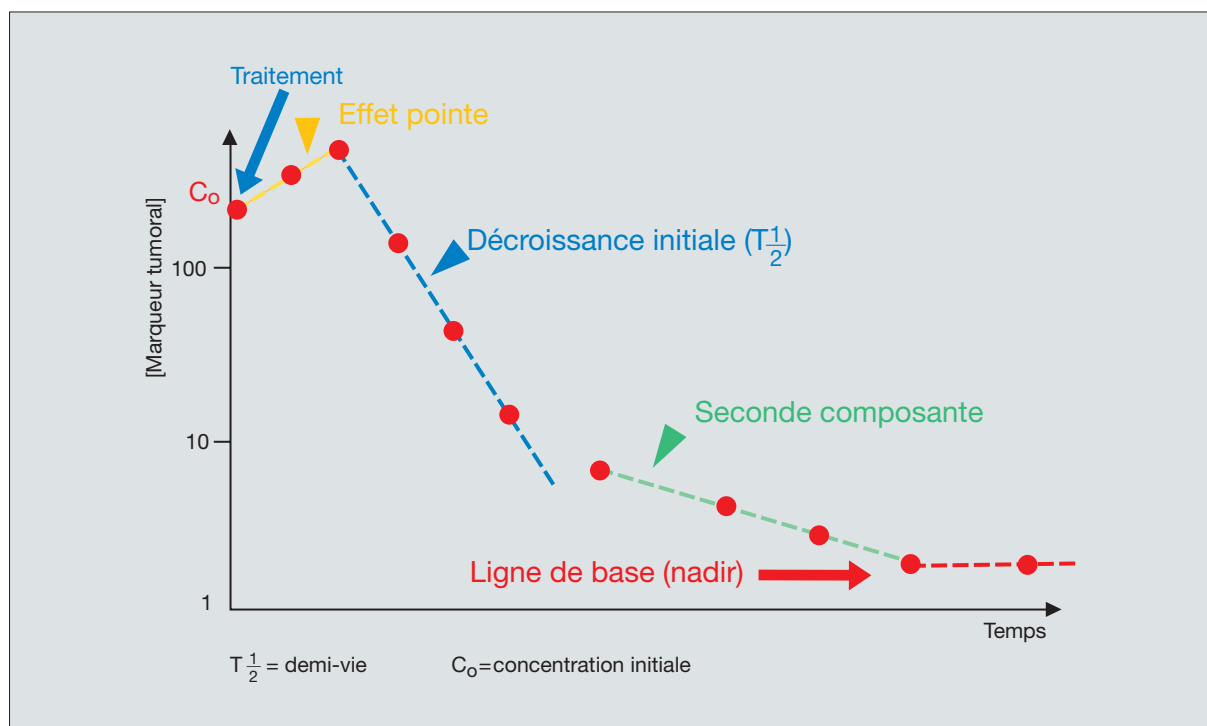
Nous avons vu précédemment que la concentration d'un même échantillon pouvait varier de façon parfois spectaculaire d'une technique de dosage à l'autre [52, 252]. En revanche si on s'intéresse non plus aux valeurs absolues mais aux variations de concentrations (valeurs relatives) celles-ci diffèrent peu d'une technique à l'autre. A titre d'exemple, sous chimiothérapie, la valeur seuil du nadir de CA 125 varie selon les techniques dans un rapport de 1 à 4

(7 à 28 kU.L⁻¹) alors que dans le même temps le seuil des demi-vies ne varie que dans un rapport de 1 à 1,4 (11 à 15 jours).

II. Critères biologiques d'efficacité thérapeutique

Sous traitement, le profil évolutif d'un marqueur peut comporter jusqu'à quatre phases successives : une augmentation initiale fugace (effet pointe), une décroissance exponentielle parfois suivie d'une composante plus lente et la ligne de base (figure 35) [96, 128, 190].

Figure 35 : Représentation d'une courbe théorique d'évolution de marqueur sous traitement tracée en coordonnées semi-logarithmiques.



1. Concentration initiale du marqueur

La concentration de marqueur mesurée avant l'institution du traitement (le jour même si possible) [190] est la valeur de référence indispensable pour juger de l'efficacité thérapeutique [in 14, in 75]. Cette valeur initiale doit être suffisamment élevée pour permettre une analyse graphique et le calcul du temps de demi-vie [190, 250].

2. Augmentations paradoxales

Des augmentations paradoxales et transitoires du marqueur peuvent être observées en phase initiale de traitement.

a. Après chirurgie

Ces augmentations fugaces, souvent appelées "effet-pointe", sont observées dans les minutes qui suivent une chirurgie carcinologique, Elles traduisent une libération ("relargage") du marqueur au moment de la manipulation peropératoire de la tumeur et concernent de nombreux marqueurs parmi lesquels le PSA [222], le PSA libre [188], la PAP [256], la CT [87], le SCC [111].

L'élévation post-chirurgicale de CA 125 plus tardive est liée à l'irritation péritonéale iatrogène (figure 36) [19, 251, 267].

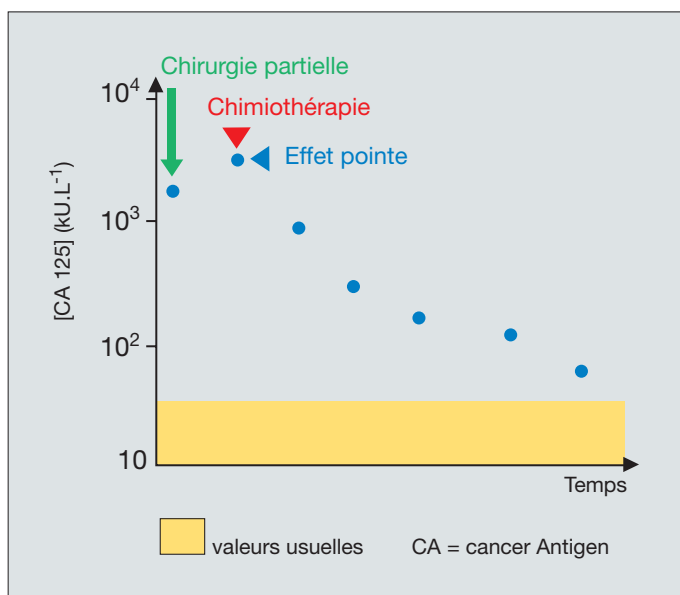


Figure 36 : Effet pointe après chirurgie de réduction tumorale (cancer de l'ovaire).

Après chirurgie l'élévation du CA 125 passe par un maximum à 15 jours.

Le retour du marqueur à l'état basal peut nécessiter jusqu'à deux mois.

b. Sous radiothérapie

Une augmentation transitoire du PSA survient chez 30% des patients traités par curiethérapie interstitielle. Cet effet de rebond ("bounce effect"), qui peut s'observer jusqu'à 24 mois après l'implantation des grains d'Iode 125, serait de bon pronostic [170].

c. Sous traitement systémique

Une augmentation transitoire et paradoxale de marqueur en phase initiale d'un traitement systémique correspond au syndrome de lyse tumorale (figure 37) : CA 15-3 et ACE dans les cancers du sein [123, 211], ACE dans les cancers coliques [213], CA 125 dans les cancers ovariens [190], NSE dans les carcinomes broncho-pulmonaires à petites cellules [26, 259], AFP dans l'hépatocarcinome [33], AFP et hCG dans les tumeurs testiculaires non séminomateuses [67, 113, 206, 258].

Ce syndrome ne doit pas être confondu avec la progression tumorale sous traitement (figure 37) : lié à l'effet cytolytique de la chimiothérapie, il est variable en intensité et en durée (1 à 3 mois) mais est exceptionnellement observé après la seconde cure de chimiothérapie. Il ne semble pas avoir de valeur pronostique à long terme [113].

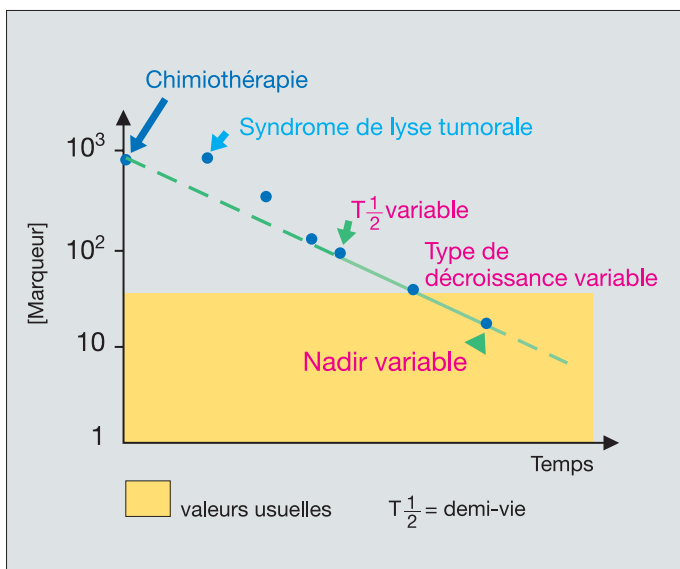


Figure 37 : Profil évolutif caractéristique du syndrome de lyse tumorale.

Le syndrome de lyse tumorale traduit une libération du marqueur par la tumeur consécutive à une lyse cellulaire massive. Ce syndrome n'a pas de valeur pronostique à long terme et les valeurs de la demi-vie, du nadir et le type de décroissance sont variables.

Ce syndrome ne doit pas être non plus confondu avec un phénomène de " flare-up " observé lors du traitement du cancer prostatique par analogue de la LH-RH sans adjonction d'anti-androgène ou d'œstrogène. Ce traitement s'accompagne dans 4% à 6% des cas d'une élévation de PSA secondaire à la stimulation hypophysaire transitoire [68, 201].

3. Demi-vie initiale

Le temps de demi-vie du marqueur est le premier indicateur d'efficacité thérapeutique : (figure 38) [190]. Le seuil d'interprétation d'un temps de demi-vie dépend de la nature du traitement institué.

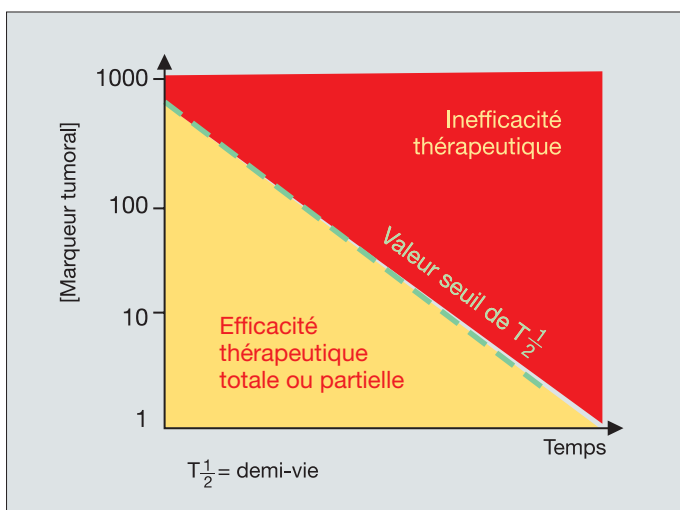


Figure 38 : Modalité d'interprétation de l'efficacité thérapeutique à partir du temps de demi-vie.

Toute demi-vie allongée signe l'échec du traitement institué [96, 237]. A l'opposé, une demi-vie courte est indicatrice d'une efficacité thérapeutique totale ou d'une efficacité thérapeutique partielle.

a. Après chirurgie

Les temps de demi-vie des principaux marqueurs après chirurgie sont connus (avec une certaine imprécision tout de même, à cause du petit nombre de cas explorés...) (**tableau XX**) [23, 72]. Les marqueurs sur fond bleu ont des temps de demi-vie très courts (quelques heures); leur calcul nécessite des prélèvements précoces.

Tableau XX : Demi-vies vraies des principaux marqueurs tumoraux après chirurgie radicale.

MT	[Ref]	$T_{\frac{1}{2}}$	MT	[Ref]	$T_{\frac{1}{2}}$
ACE	[38]	2,5 j [0,8 - 10 j]	hCG β libre	[23]	3 - 4 h
AFP	[100, 247]	4,0 j [+/- 0,9 j]	hCG α libre	[23]	2 h
CA 125	[36, 58]	4,8 j	PSA	[160]	3,2 j (+/- 0,09 j)
CA 19-9	[140]	4,9 j (+/- 1,1 j)	PSA libre	[184]	1,4 j (+/- 0,7 j)
CT	[87]	30 h	SCC	[269]	2,2 h [0,7 - 4,6 h]
Cyfra21-1	[269]	1,5 h [0,6 - 2,6 h]	Tg	[110]	65,2 h (+/- 4,3 h)
hCG	[136]	18 - 30 h	TPA	[269]	2,2 h [0,7-4,2 h]

ACE : Antigène carcino-embryonnaire, AFP ; Alpha-factoprotéine, CA : Cancer Antigen, CT ; calcitonine, h : heure, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hCG α libre : sous unité α libre de l'hCG, hCG β libre : sous unité β libre de l'hCG, j : jour, MT : marqueur tumoral, PSA : Antigène spécifique de prostate, ref. : référence, SCC : Squamous Cell carcinoma, $T_{\frac{1}{2}}$: demi-vie, Tg : thyroglobuline, TPA : antigène polypeptique tissulaire.

Après chirurgie tumorale macroscopiquement complète, une demi-vie allongée traduit la persistance d'une libération résiduelle de marqueur et l'échec du traitement radical [96] : AFP, hCG et tumeurs germinales [100, 126, 134], AFP et hépatocarcinome ou tumeur germinale ovarienne [100], PSA et cancer de la prostate [160, 177, 204, 222], ACE et cancer colique [45] ou broncho-pulmonaire [55].

La concentration du CA 125 est trop influencée par les remaniements inflammatoires post-chirurgicaux pour être un bon indicateur du geste chirurgical [19, 183, 251, 267].

b. Sous radiothérapie

L'intérêt pronostique sur la survenue de récidives de la demi-vie du PSA après radiothérapie externe (en moyenne 1,6 mois) est controversé [257, 271, 272]. Ceci tient essentiellement au fait que les études de demi-vies débutent trop tôt après la fin de la radiothérapie. Elles n'intègrent ni les élévations transitoires du marqueur observées après la première dose de rayons [257] ni le fait que la décroissance du PSA est tardive (du fait de la mort cellulaire différée). Elles ne tiennent pas compte non plus du fait que cette décroissance peut être bi-exponentielle du fait d'une possible libération résiduelle physiologique de PSA liée à la persistance de quelques cellules prostatiques normales.

c. Après castration chirurgicale

Après castration chirurgicale une demi-vie du PSA inférieure à 15 jours serait de meilleur pronostic [145].

d. Sous traitement systémique

Sous chimiothérapie, seuls quelques temps de demi-vie de marqueurs sont connus avec précision (tableau XXI).

Tableau XXI : Demi-vies de marqueurs tumoraux sous chimiothérapie.

MT	[Ref]	$T_{\frac{1}{2}}$
hCG	[133]	[1,0 – 2,2 jours]
AFP	[133]	[3,7 – 5,2 jours]
CA 125	[193]	9,8 +/- 1,8 jours

ACE : antigène carcino-embryonnaire, AFP : alpha-fœtoprotéine, CA : Cancer Antigen, hCG : hormone chorionique gonadotrope, MT : marqueur tumoral, ref. : référence, $T_{\frac{1}{2}}$: demi-vie.

Sous chimiothérapie l'allongement du temps de demi-vie signe une inefficacité thérapeutique totale et un mauvais pronostic [23]: CA 125 et tumeurs ovariennes [50, 88, 89, 190, 191, 250], AFP et hépatocarcinome [33, 34], ACE et tumeurs coliques [119], NSE et cancer broncho-pulmonaire à petites cellules [32]. Dans les tumeurs testiculaires, la valeur pronostique de la demi-vie de l'hCG, comme celle de l'AFP, semble intéressante [13, 94, 95, 115, 134, 142, 153, 237, 245, 258, 263, 266].

4. Cinétique tardive de décroissance

Quand la demi-vie initiale est courte, la recherche d'une seconde composante de décroissance est indispensable pour distinguer une efficacité thérapeutique totale d'une efficacité thérapeutique partielle. Cette seconde composante est très souvent observée à des niveaux de concentrations proches des valeurs usuelles ; elle est toujours associée à une demi-vie plus longue que celle de la première composante [190].

a. Après chirurgie

Après chirurgie tumorale complète, une seconde composante de décroissance du MT signe la persistance d'un tissu sécrétant, qu'il soit tumoral (ACE et cancer colique [137, 141], hCG et AFP et tumeur germinale [260], PSA et cancer [64]) ou physiologique (ACE et adénocarcinome pulmonaire [172, 253], hCG et mole [69, 152, 199, 207, 268], AFP dans les premiers mois de vie [162, 248, 265]).

b. Sous traitement systémique

Sous chimiothérapie, une seconde composante de décroissance du marqueur signe souvent l'existence d'une composante tumorale chimiorésistante : CA 125 et cancers ovariens [190, 193], AFP, hCG et tumeurs testiculaires [112, 260, 263], AFP et hépatocarcinomes ou tumeurs ovariennes germinales [260].

Il faut toujours être prudent dans l'interprétation d'une seconde composante et éliminer d'emblée toutes les étiologies non spécifiques : synthèse physiologique ou altération des fonctions d'épuration du marqueur, modification des modalités de traitement (cure différée, drogue supprimée, posologie modifiée), existence d'un compartiment de dilution supplémentaire (épanchements pleuraux ou ascitiques, compartiment de séquestration spécifique...).

5. Nadir

Le nadir est la concentration minimale de marqueur mesurée sous traitement ou après traitement. C'est un indicateur de maladie résiduelle.

a. Valeurs seuils

En l'absence de sécrétion physiologique, l'efficacité d'un traitement radical nécessite l'obtention d'un nadir indétectable. A la limite de détection analytique [LDA] indiquée par les fabricants, est souvent préférée la limite de détection biologique (LDA + 2 déviations standard) équivalente à la concentration en dessous de laquelle le marqueur est probablement indétectable [18].

Pour les marqueurs ubiquitaires, l'interprétation est plus délicate et fait en général appel aux valeurs usuelles.

b. Modalités d'interprétation

Un nadir élevé signe la persistance d'un tissu sécrétant le plus souvent tumoral (local ou métastatique). Un nadir faible ne signe pas toujours la guérison, puisqu'il peut être associé à une maladie résiduelle comportant jusqu'à 10^5 ou 10^6 cellules.

Par exemple, lors de la surveillance des maladies trophoblastiques gestationnelles, un taux d'hCG de 1U.L^{-1} traduit la persistance de 20 000 cellules trophoblastiques [69].

6. Récapitulatif

Le [tableau XXII](#) récapitule les différents paramètres dérivés de l'étude cinétique et leur signification.

Tableau XXII : Tableau récapitulatif des différents paramètres dérivés de l'étude cinétique et de leur signification.

<i>Critère cinétique</i>	<i>Signification</i>
Concentration initiale	Valeur de référence
	Valeur pronostique
Effet pointe	Flare-up (hormonothérapie - PSA)
	Irritation péritonéale (chirurgie - CA125)
	Relargage (chirurgie)
Syndrome de lyse tumorale	Lyse cellulaire massive (sous CT)
Demi-vie	Qualité du geste chirurgical (après CR)
	Chimiosensibilité tumorale (sous CT)
	Radiosensibilité tumorale (sous RT)
Seconde composante	Composante résistante
Nadir	Maladie résiduelle

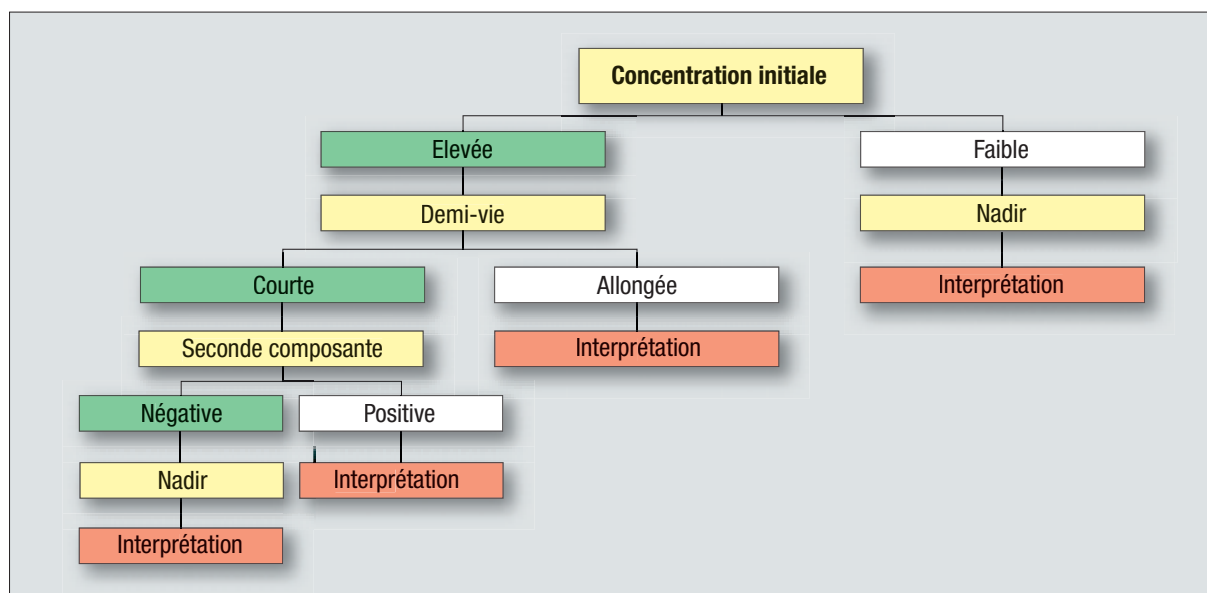
CA : Cancer Antigen, CR : chirurgie, CT : chimiothérapie, MT : marqueur tumoral, PSA : antigène spécifique de prostate, RT : radiothérapie.

III. Résultats

1. Modalités d'analyse

Les modalités d'analyse d'une cinétique décroissante de marqueur peuvent être définies par le logigramme suivant ([figure 39](#)).

Figure 39 : Logigramme d'analyse d'une cinétique de décroissance d'un marqueur.



Ce logigramme repose sur l'interprétation successive des différents critères biologiques.

2. Profils évolutifs typiques

La combinaison des différents critères biologiques permet de classer les profils évolutifs de marqueurs tumoraux en 5 types différents (tableau XXIII). Le type V est le plus défavorable et les types IV et III sont très péjoratifs. Le type II a un pronostic intermédiaire et le type I est le plus favorable.

Tableau XXIII : Profils évolutifs des marqueurs tumoraux.

Type	C_0	Δ	$T_{\frac{1}{2}}$	Décroissance	Nadir	Signification
I	Elevé	↓	Court	Monoφ	Faible	TTT efficace
II	Elevé	↓	Court	Biφ	Inter.	TTT majoritairement efficace
III	Elevé	↓	Allongé	Biφ	Elevé	TTT majoritairement inefficace
IV	Elevé	↓	Allongé	Monoφ.	Elevé	TTT inefficace
V		↑			Elevé	Progression tumorale

↑ = augmentation ; ↓ = diminution ; Δ = variation ; biφ = biphasique ; C_0 = concentration initiale du marqueur ; inter. = intermédiaire ; monoφ = monophasique ; $T_{\frac{1}{2}}$: demi-vie ; TTT = traitement.

A noter que les valeurs seuils de la concentration initiale et du nadir sont différentes. A titre d'exemple, pour le CA125, ces seuils d'interprétation sont de 100 kU.L⁻¹ pour la concentration initiale et de 20 et 35 kU.L⁻¹ pour le nadir [190].

3. Illustrations

a. Echappement thérapeutique

L'échappement thérapeutique correspond à une augmentation continue du marqueur sous traitement (figure 40).

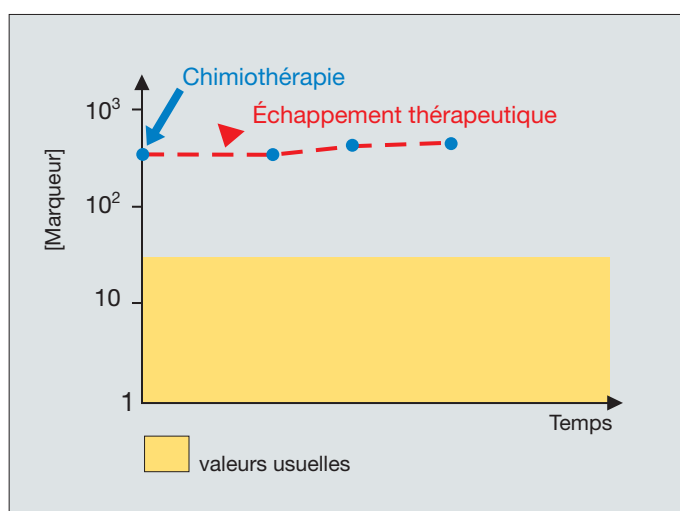


Figure 40 : Profil évolutif caractéristique d'une progression tumorale sous traitement.

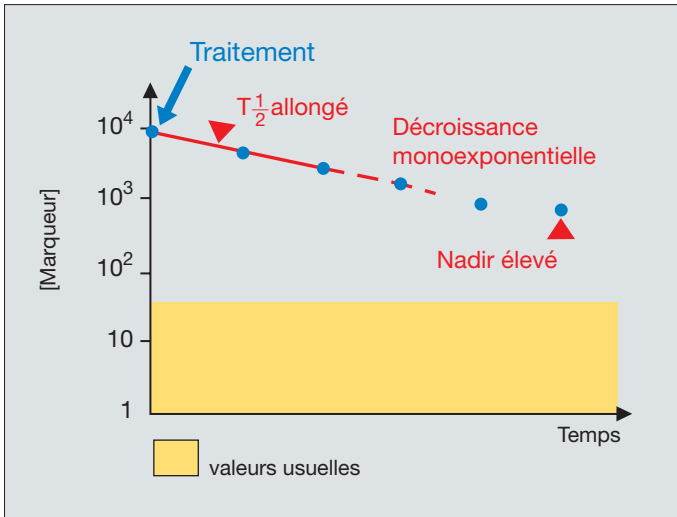
Ce profil est caractérisé par une augmentation régulière et durable du marqueur (ici au cours des trois premiers cycles de chimiothérapie).

C'est le plus défavorable de tous les profils évolutifs de MT.

b. Inefficacité thérapeutique globale

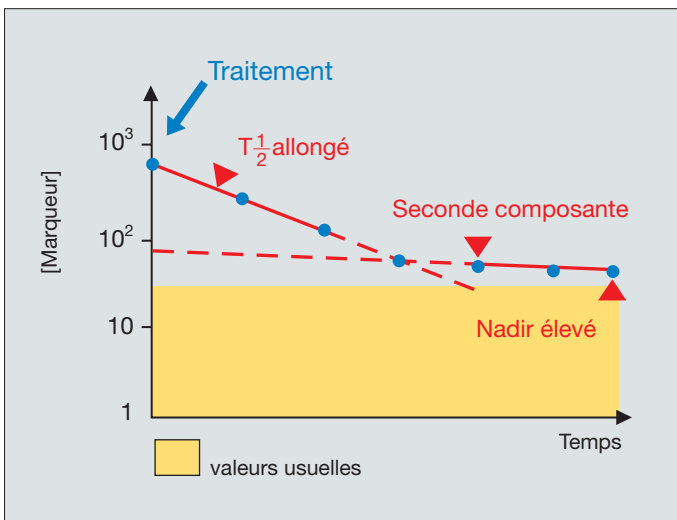
Les 2 profils caractéristiques d'inefficacité thérapeutique présentent une demi-vie initiale allongée et un nadir souvent élevé (figure 41).

Figure 41 : Profils évolutifs caractéristiques d'inefficacité thérapeutique.



Premier profil évolutif caractéristique d'inefficacité thérapeutique (tumeur apparemment homogène).

- la demi-vie [$T_{1/2}^1$] est allongée
- la décroissance est monoexponentielle
- le nadir est élevé



Second profil évolutif caractéristique d'inefficacité thérapeutique (tumeur hétérogène).

- la demi-vie [$T_{1/2}^1$] est allongée
- la décroissance est biexponentielle
- le nadir est élevé

Ces deux profils sont de très mauvais pronostic (le premier encore plus que le second).

c. Inefficacité thérapeutique partielle

Le profil d'inefficacité thérapeutique partielle associe une demi-vie initiale courte à une seconde composante (figure 42).

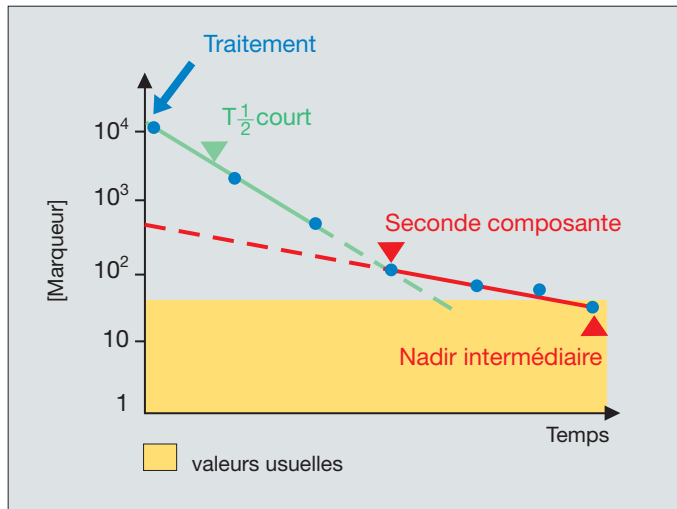


Figure 42 : Profil évolutif caractéristique d'inefficacité thérapeutique partielle.

- la demi-vie initiale $[T_{1/2}^1]$ est courte
- la décroissance est biexponentielle
- le nadir est intermédiaire

La seconde composante traduit une libération résiduelle (physiologique ou pathologique) du marqueur.

Le traitement n'est que partiellement efficace. La composante résistante minoritaire sera probablement à l'origine d'une reprise évolutive néoplasique.

d. - Efficacité thérapeutique

Le diagnostic d'efficacité thérapeutique est un diagnostic par défaut qui n'est porté que lorsque tous les critères biologiques sont de bon pronostic : temps de demi-vie court, décroissance monophasique et nadir faible (figure 43).

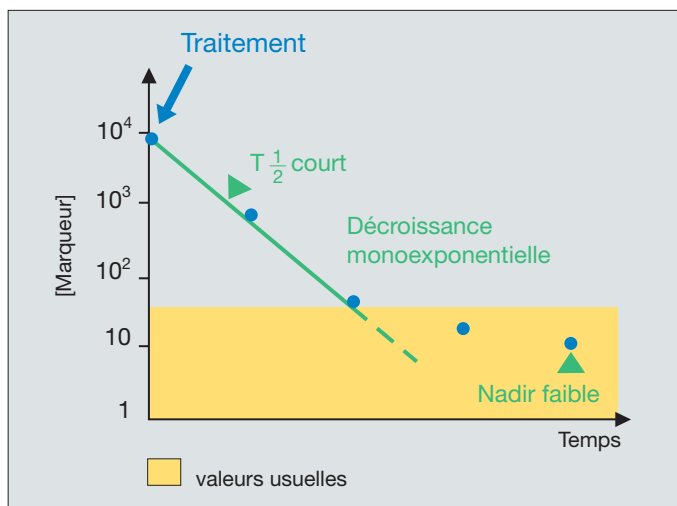


Figure 43 : Profil évolutif caractéristique d'efficacité thérapeutique. Tous les critères biologiques sont bons.

- la demi-vie $[T_{1/2}^1]$ est courte
- la décroissance est mono-exponentielle
- le nadir est faible

Ce diagnostic est porté tardivement, après obtention du nadir. C'est le profil le plus favorable et le plus fréquemment associé à une rémission histologique complète.

e. Cas particulier des valeurs initiales normales

Lorsque la concentration initiale d'un marqueur est normale, son évolution peut être de trois types :

- stabilité : profil non informatif,
- augmentation temporaire : lyse cellulaire,
- augmentation exponentielle : évolution tumorale.

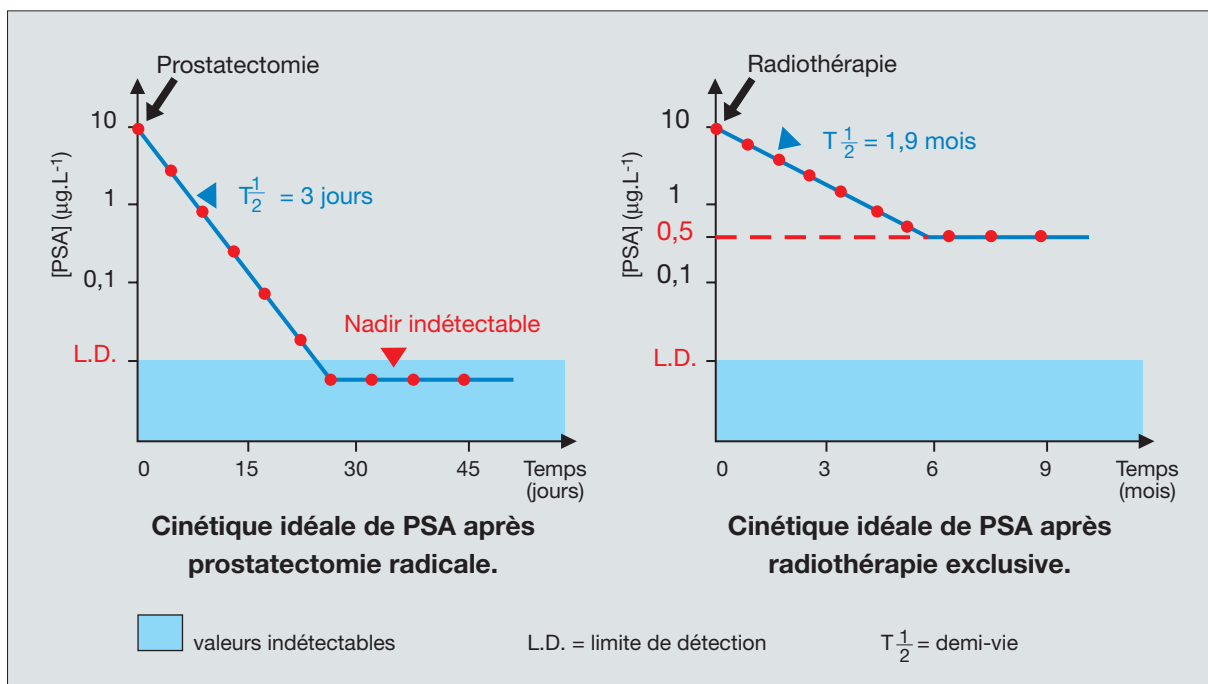
4. Influences diverses

a. Nature du traitement institué

La cinétique idéale d'un marqueur dépend de la nature du traitement institué (figure 44).

Figure 44 : Cinétiques idéales de PSA.

(noter les différences d'échelle des axes des abscisses).



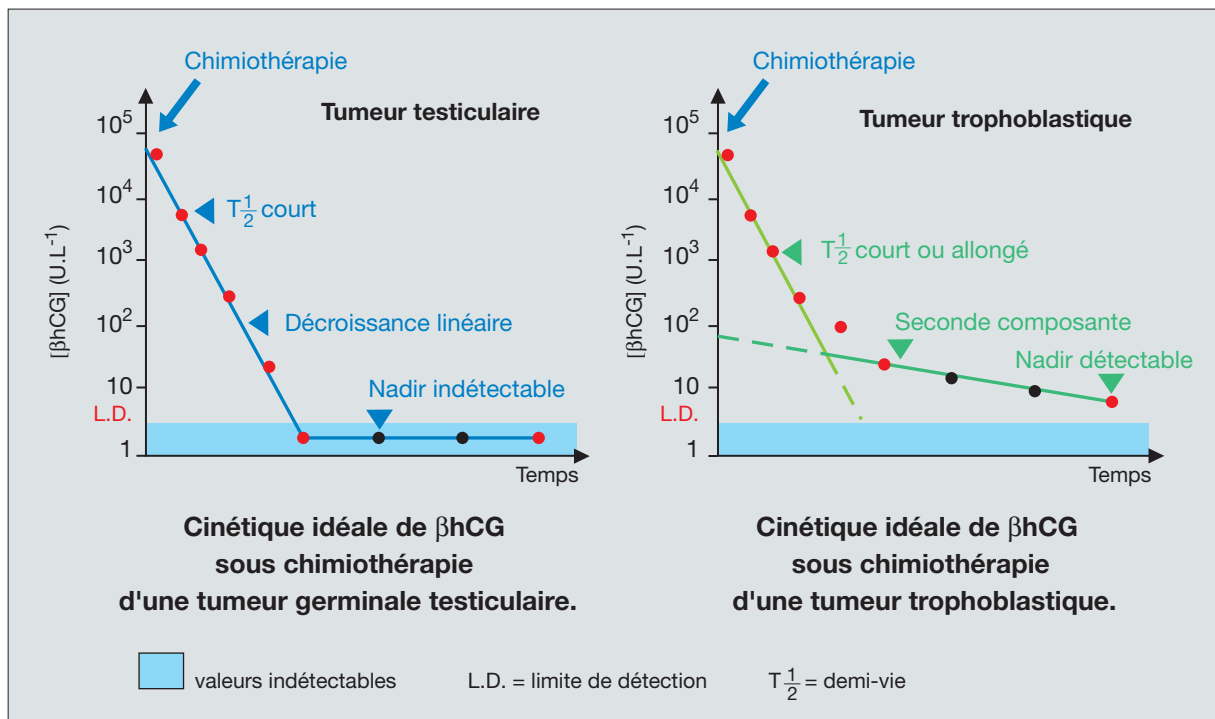
Les cinétiques de décroissance de PSA après prostatectomie et radiothérapie sont toutes deux monoexponentielles. Elles diffèrent cependant par les valeurs de la demi-vie et du nadir.

b. Synthèse physiologique du marqueur

La synthèse physiologique d'un marqueur est de nature à :

- allonger le temps de demi-vie
- et/ou induire une seconde composante de décroissance
- et/ou augmenter la valeur du nadir (figure 45).

Figure 45 : Cinétiques idéales de β hCG.



Le second profil de β hCG diffère du premier par la valeur de la demi-vie initiale, le type de décroissance du marqueur (monoexponentiel dans le premier cas, biexponentiel dans le second) et la valeur du nadir (indétectable dans le premier exemple, détectable dans le second).

E. SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE ET DÉTECTION PRÉCOCE DES RÉCIDIVES

I. Modèle compartimental

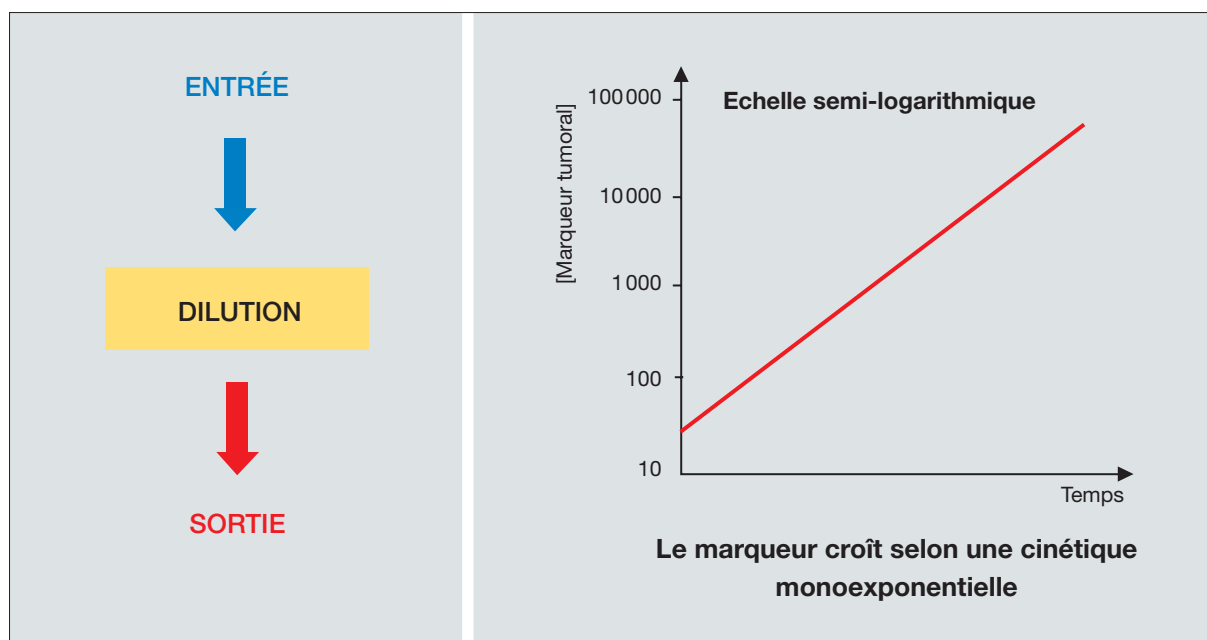
1. La croissance exponentielle

Au cours de la récurrence biologique l'équation régissant l'évolution de la concentration du marqueur au cours du temps est la suivante :

$$C = C_0 \cdot e^{+kt}$$

formule dans laquelle C_0 est la concentration à partir de laquelle est observée l'élévation du marqueur, k la constante de doublement apparent et t le temps. Cette équation est conforme au caractère apparemment monoexponentiel de la croissance tumorale. Elle est également compatible avec un modèle monocompartimental. Dans ces conditions, la concentration du marqueur, exprimée en coordonnées logarithmiques, varie linéairement en fonction du temps exprimé en coordonnée arithmétique (figure 46).

Figure 46 : Modèle de croissance à un compartiment.



2. Le calcul du temps de doublement

Une croissance exponentielle se caractérise par son temps de doublement (T_d) obtenu par la formule :

$$T_d = 0,693/k.$$

Le temps de doublement est le délai nécessaire au doublement de la concentration du marqueur dans un liquide biologique. Ce temps de doublement est constant et ne dépend pas de la concentration instantanée du marqueur (figure 47).

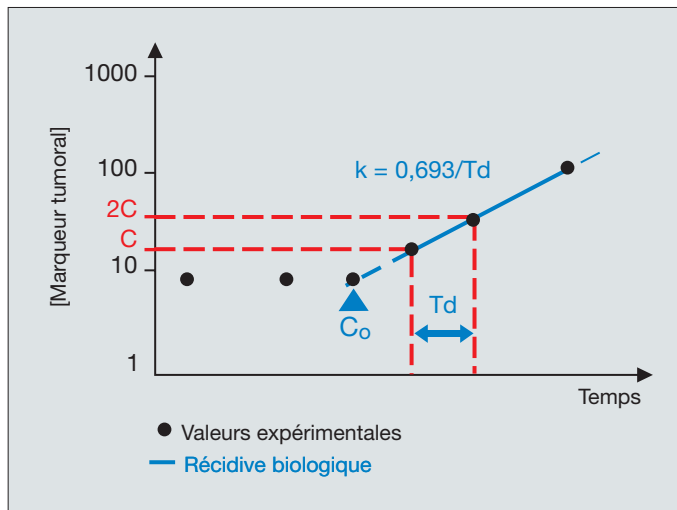


Figure 47 : Paramètres caractéristiques d'une récurrence biologique :

- C_0 : concentration initiale
- k : Constante de doublement apparent et pente de la droite tracée au milieu de 3 points alignés
- T_d : Temps de doublement apparent

Ce temps de doublement est corrélé à celui de la récurrence. C'est une caractéristique du pouvoir évolutif spontané de la récurrence.

Lors de l'analyse des données en temps réel, il faut calculer les temps de doublement instantanés [T_{dn}]. Ces paramètres sont calculés entre deux concentrations successives C_n et C_{n+1} mesurées aux temps t_n et t_{n+1} . Le T_{dn} est obtenu par la formule :

$$T_{dn} = 0,693 \cdot \Delta t / \ln(C_{n+1}/C_n)$$

avec

$$\Delta t = t_{n+1} - t_n$$

II. Facteurs pouvant influencer le mode de croissance du marqueur

La différenciation tumorale, la taille des lésions et l'hétérogénéité tumorale sont de nature à modifier le mode de croissance d'un marqueur.

1. La dédifférenciation tumorale

Quand les cellules métastatiques se dédifférencient très fortement au point de devenir parfois non-sécrétrices, le recours aux MT devient sans intérêt et l'étude cinétique impossible [179].

2. La taille tumorale

Il arrive fréquemment que la courbe d'évolution du marqueur tende vers un plateau dans la zone des fortes concentrations en raison d'un ralentissement graduel de la vitesse de croissance de la récidue (figure 48). Cet allongement progressif du temps de doublement est consécutif à un défaut de vascularisation, de nutrition et d'oxygénation tumorale.

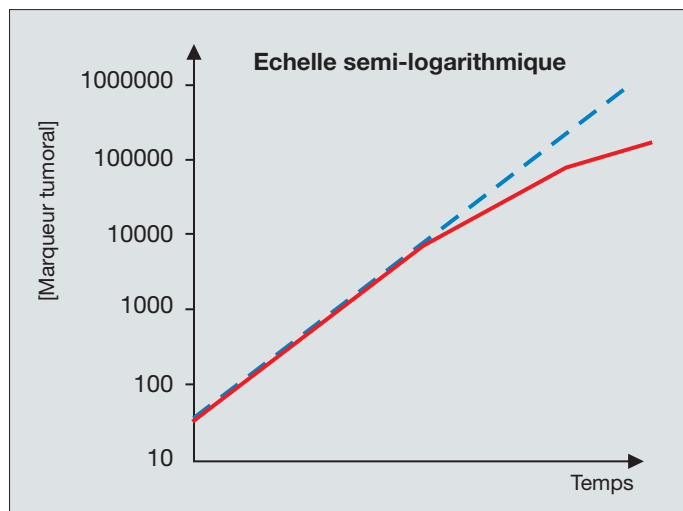


Figure 48 : Modèle de croissance de marqueur en phase ultime d'évolution des récides.

Au delà d'un certain volume tumoral le temps de doublement du marqueur a tendance à s'allonger en réponse au ralentissement de croissance de la récidue.

La survenue de ce plateau est très tardive, ce qui explique que la croissance des récurrences peut sans risque être assimilée à une exponentielle pendant la période initiale d'observation.

3. L'hétérogénéité tumorale

a. Origine

L'hétérogénéité d'évolution spontanée des récides multifocales est un fait bien établi. Cette hétérogénéité repose sur des différences de comportement entre :

- la maladie récidivante et ses métastases qui ont un phénotype souvent plus agressif,
- des métastases situées dans des localisations différant par leur vascularisation, la pression et/ou le métabolisme des tissus sains environnants,
- des métastases issues de clones différents.

Certains clones métastatiques sans pouvoir angiogénique peuvent rester dormants pendant de nombreuses années avant de s'exprimer au travers de métastases de survenue tardive.

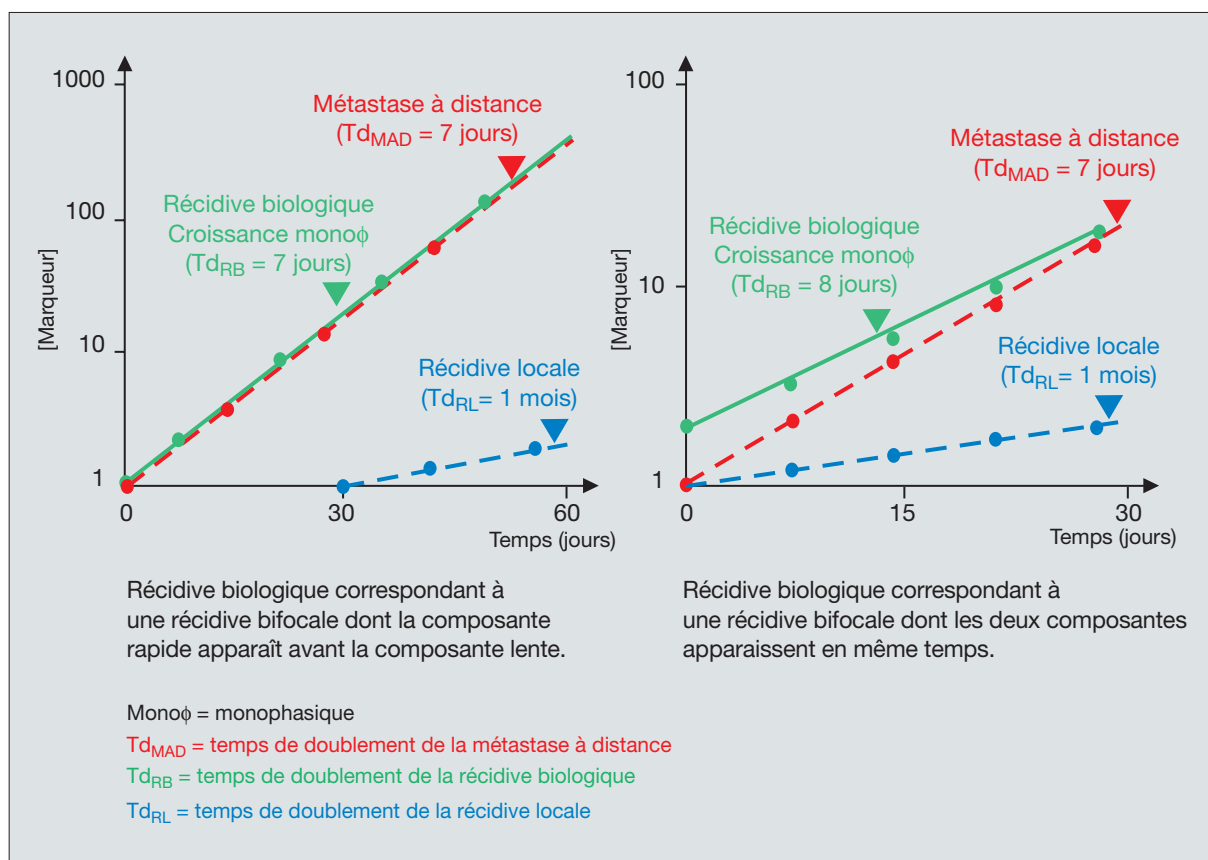
b. Incidence

Récidives bifocales

Soit l'exemple d'une récidive tumorale bifocale associant une récidive loco-régionale d'évolution lente ($T_d = 1$ mois) à une évolution métastatique beaucoup plus rapide ($T_d = 1$ semaine).

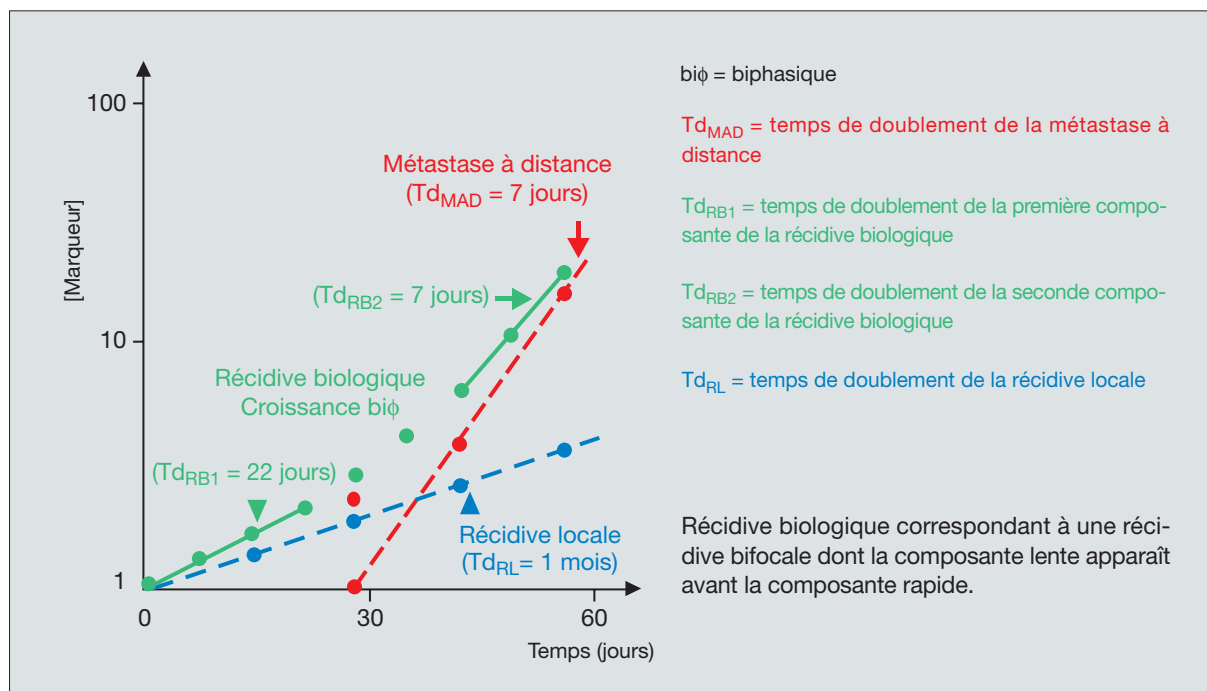
Dans ces conditions, l'émergence de la maladie métastatique est presque toujours précoce ou concomitante à celle de la récidive loco-régionale. Dans ces deux situations, l'élévation du marqueur est monoexponentielle (figure 49). Le temps de doublement apparent est identique à celui de la composante rapide.

Figure 49 : Profils monoexponentiels de récidive bifocale.



Il est rare que la récidive locale précède l'évolution métastatique. Dans cette situation exceptionnelle, la croissance du marqueur est biexponentielle (figure 50) : le premier temps de doublement calculé est identique à celui de la composante lente (majoritaire aux temps précoces) et le second temps de doublement égal à celui du contingent rapide qui devient dominant dans les temps tardifs.

Figure 50 : profil biexponentiel d'une récidive bifocale.



Récidives plus complexes

En raison des limites inhérentes à l'analyse graphique, il est souvent impossible de distinguer plus de deux composantes dans des conditions normales de prescription : période d'observation trop courte, rythme des dosages insuffisant et temps de doublement des différentes composantes trop voisins.

En résumé

En dépit de l'hétérogénéité des récidives néoplasiques, les récidives biologiques se traduisent le plus souvent par une croissance monoexponentielle du marqueur dont le temps de doublement est identique à celui de la composante rapide majoritaire ([tableau XXIV](#)).

Tableau XXIV : Profils de croissance des marqueurs en fonction du nombre de contingents cellulaires et de leur chronologie.

Récidive	Croissance	Composantes	
		Rapide	lente
Unique	Monophasique	Synchrones	
Multifocale		Précoce	Tardive
		Tardive	Précoce
		Biphasique	Tardive

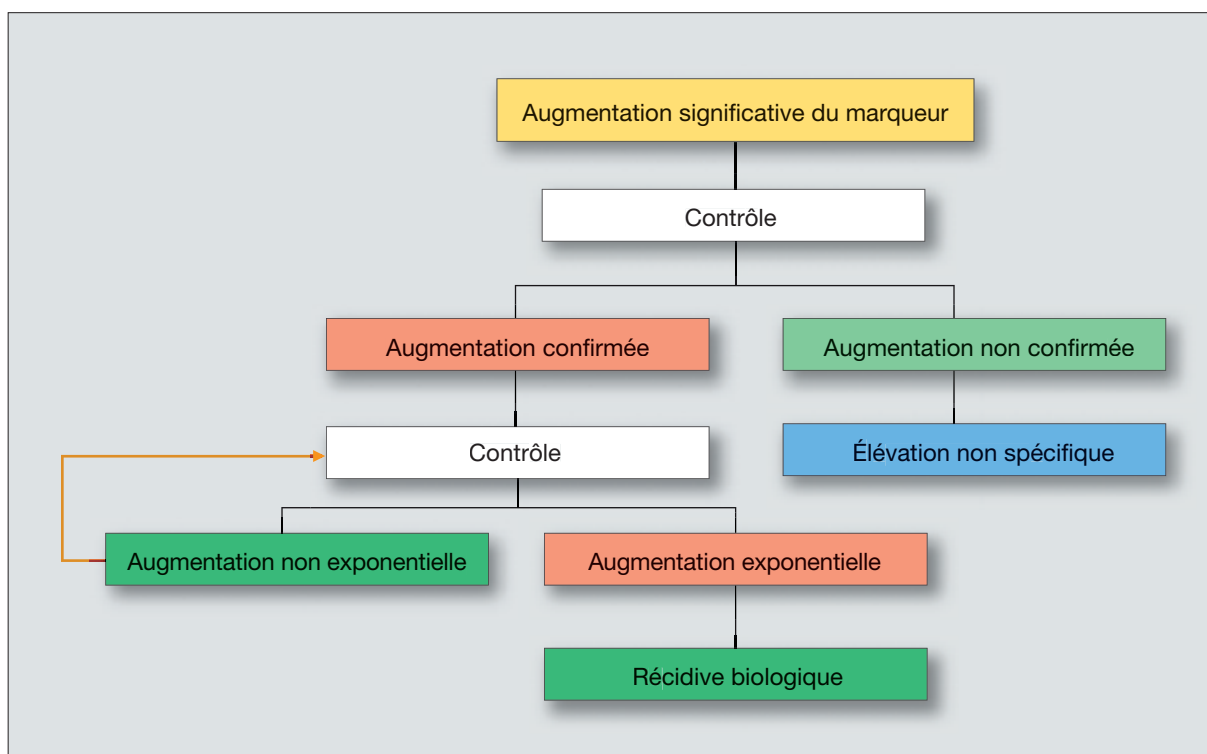
Le terme "composante rapide" (ou "composante lente") identifie l'ensemble des clones dont les vitesses de croissance sont voisines, soit "lente", soit "rapide".

III. Modalité d'interprétation des marqueurs

En l'absence de signes cliniques et radiologiques, une élévation de marqueur portant sur un seul résultat ne suffit pas à affirmer le diagnostic de récurrence biologique. De nombreux facteurs peuvent être à l'origine de variations significatives de marqueurs tumoraux : fluctuation individuelle, événement non spécifique associé, reproductibilité inter-séries, erreur d'identification du tube au laboratoire ou dans les services cliniques... (voir chapitre précédent). Récemment, une étude sur l'imprécision du dosage du CA 125 a évalué à 63% l'écart critique entre deux mesures successives de CA 125 chez une même patiente [249].

Il est donc indispensable de contrôler une augmentation significative de marqueur tumoral sur un nouveau prélèvement en respectant un délai compatible avec la rapidité et l'ampleur de cette élévation. Si l'augmentation est confirmée, un temps de doublement peut être calculé qui sera contrôlé sur un troisième prélèvement. Si la valeur du temps de doublement est confirmée, les trois points s'alignent en coordonnées semi-logarithmiques, l'élévation du marqueur est exponentielle et compatible avec une reprise évolutive. Cette démarche diagnostique qui vise à différencier une récurrence biologique d'une élévation non spécifique est résumée dans le logigramme de la [figure 51](#).

Figure 51 : Exemple de logigramme d'interprétation permettant de distinguer une récurrence biologique d'une augmentation non spécifique du marqueur.



Dans quelques situations d'urgence exceptionnelles, la reprise évolutive peut être affirmée à partir de deux concentrations de MT significativement augmentées (la seconde plus que la première). C'est le cas de croissances fulgurantes (Td de quelques jours) d'un marqueur spécifique qui imposent l'institution immédiate d'un traitement (AFP et hCG dans les tumeurs germinales par exemple).

IV. Contraintes méthodologiques

Quelques unes des contraintes méthodologiques liées au calcul de la demi-vie et développées dans le chapitre précédent s'appliquent également à la détermination du temps de doublement. Nous ne ferons ici que citer les plus importantes : nécessité de disposer d'une valeur de référence individuelle (ici la valeur basale) et d'au moins trois points alignés pour identifier le processus exponentiel et calculer un temps de doublement, respect du dogme " un laboratoire, une technique ", re-dosage des antécédents avec la nouvelle technique de dosage lors de tout changement de méthodologie. La détection précoce des récurrences oblige à adapter le rythme des dosages à la vitesse estimée de la reprise évolutive.

V. Illustrations

1. Analyse d'une récurrence biologique monoexponentielle

Soit l'exemple d'une cinétique de CA 125 observée chez une patiente porteuse d'une tumeur ovarienne initialement traitée.

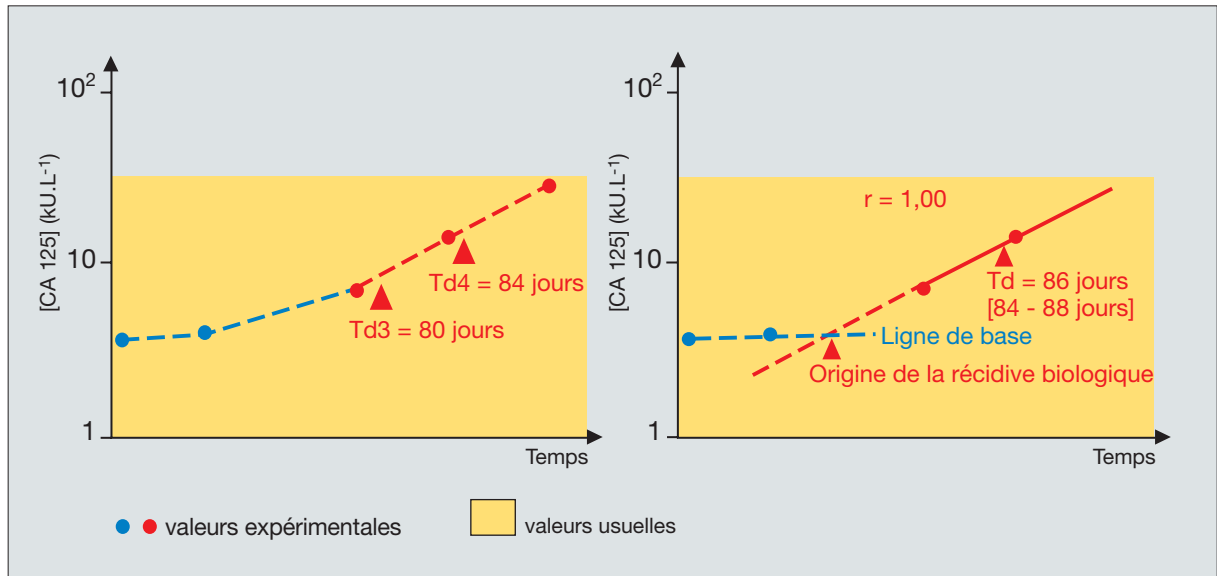
Données relatives à l'analyse mathématique d'une récurrence.

Dates	CA 125 (kU. L ⁻¹)
26/01/2000	4
30/03/2000	15,3
04/08/2000	14,1
23/10/2000	18,0
15/01/2001	22,8

La concentration de CA 125 augmente discrètement à l'intérieur des valeurs usuelles.

Le profil évolutif du CA 125 est tracé en coordonnées semi-logarithmiques (figure 52). Les trois derniers points sont alignés et les temps de doublement associés comparables. Un temps de doublement moyen peut être calculé à partir de la droite des moindres carrés.

Figure 52 : Récidive biologique monoexponentielle.



2. Analyse d'une récidive biologique biexponentielle

Elle repose également sur la représentation graphique de la cinétique du marqueur en coordonnées semi-logarithmiques et l'identification de tout changement de pente significatif. Soit l'exemple d'une récidive biologique biphasique de CA125 (figure 53).

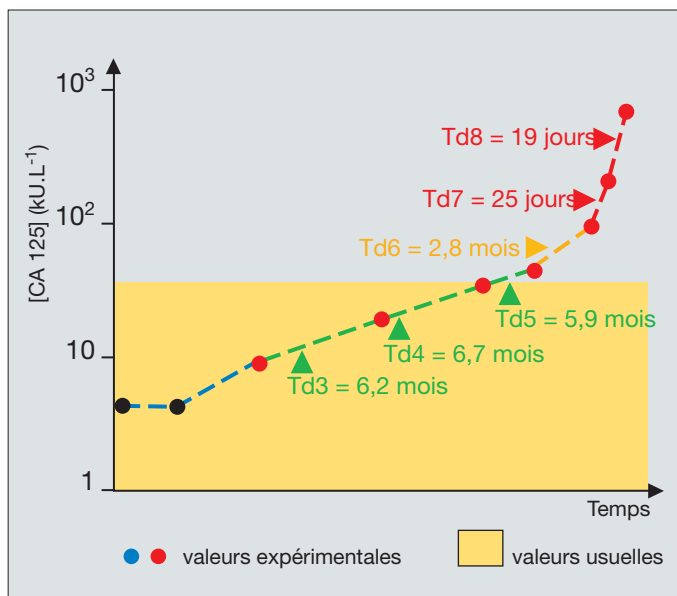


Figure 53 : Récidive biologique biexponentielle.

Dates	CA 125 (kU. L ⁻¹)
16/12/1999	4
15/03/2000	4
04/08/2000	8
25/02/2001	17
12/08/2001	30
07/11/2001	42
12/02/2002	92
11/03/2002	198
13/04/2002	642

La récidive biologique initialement lente s'accélère avec l'émergence d'un contingent tumoral à composante rapide ou l'apparition d'une ascite.

VI. Utilisation clinique du temps de doublement

Le calcul du temps de doublement d'une récurrence permet d'en optimiser la prise en charge.

1. Estimation du temps de latence clinique

Le temps de latence clinique (TLC), ou avance au diagnostic ("lead time" chez les anglo-saxons) est le délai séparant l'élévation du marqueur de la récurrence clinique.

a. Patients en rémission

La récurrence biologique anticipe la symptomatologie clinique avec des délais très variables allant de quelques mois (CA 125 et récurrences de cancers ovariens [194], CA 15-3 et métastases de cancer du sein [in 14]) à plusieurs années (PSA et récurrences de cancers prostatiques [209]).

La théorie voudrait que la récurrence biologique (apparente pour des lésions de plus de 10^6 cellules) anticipe la symptomatologie clinique (tumeurs de 10^9 cellules) d'un délai égal à 10 fois la valeur du temps de doublement de la récurrence. Mais le manque de sensibilité de certaines techniques de dosage ou l'existence d'une libération physiologique résiduelle de certains marqueurs diminue souvent ce délai.

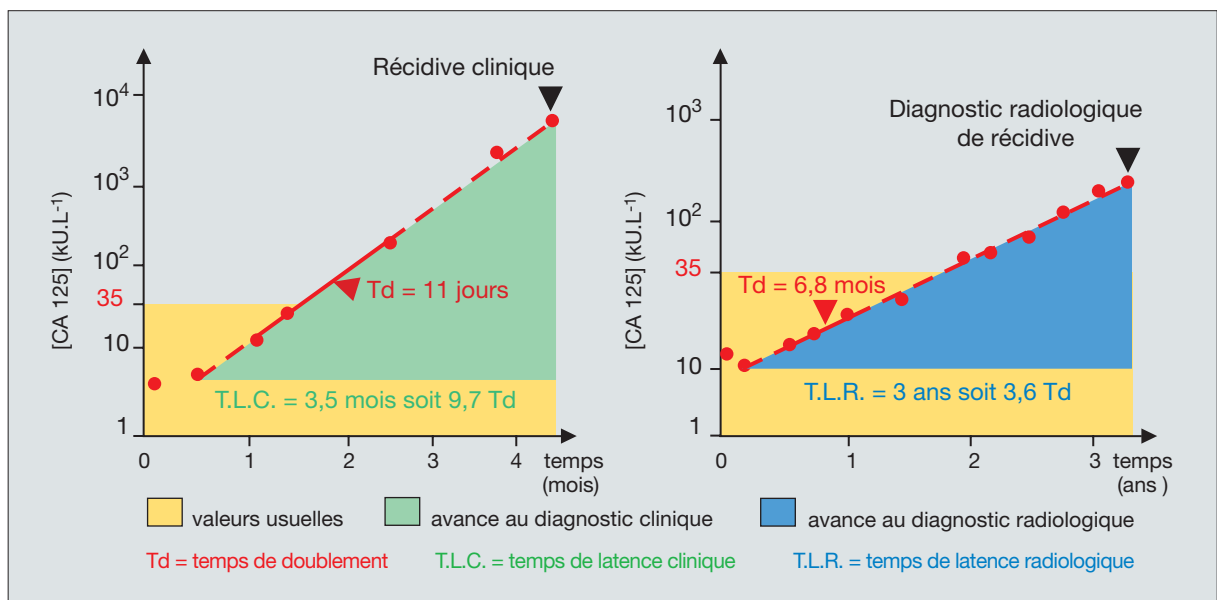
Pratiquement, la durée du temps de latence clinique chez un patient initialement en rémission biologique est d'environ 5 à 10 fois la valeur du temps de doublement. Ce délai est maximal (proche des 10 Td) pour des récurrences dont le temps de doublement est court (< 1 mois) et pour des marqueurs tels que l'hCG (chez l'homme) et le PSA (après prostatectomie notamment depuis l'utilisation de techniques de dosage ultrasensibles). Le temps de latence clinique est un peu plus faible pour des marqueurs tels que le CA 125, l'ACE, le CA 19-9, le PSA après radiothérapie ou sous hormonothérapie (environ 7 Td), en raison de la libération physiologique résiduelle du marqueur. Ce délai est encore plus court (5 Td et parfois moins) pour les récurrences lentes (Td de plusieurs mois, quel que soit le marqueur) ou pour des marqueurs tels que le CA 15-3, qui constituent des indicateurs de la maladie métastatique et dont l'élévation est relativement moins précoce. Ces exemples doivent bien évidemment être considérés avec précaution et toute la prudence qui s'impose : il importe à chaque biologiste de se faire sa propre expérience en ce domaine.

Avec les techniques d'imagerie conventionnelles, le temps de latence radiologique (TLR) est en partie lié au Td de la récurrence. Mais il dépend également beaucoup de la précocité d'élévation du marqueur, de la nature de la tumeur primitive, de la topographie de la (des) métastase(s) et de la méthode d'imagerie utilisée. Ce TLR est d'environ 2 à 5 fois la valeur du

Td. Cela signifie qu'une récurrence biologique confirmée (3 points) peut le plus souvent être localisée par les examens d'imagerie classique. Quand ce n'est pas le cas, et si la localisation de la métastase est indispensable au choix thérapeutique, le recours à la tomographie d'émission de positon est une stratégie extrêmement efficace et beaucoup plus sensible [234].

La figure 54 illustre ces propos en présentant deux profils évolutifs de CA 125 observés chez des patientes en rémission biologique d'un cancer ovarien traité. A gauche l'élévation rapide du CA 125 anticipe la récurrence clinique d'un délai égal à environ 10 fois la valeur du temps de doublement. A droite l'élévation lente de CA 125 anticipe la récurrence radiologique avec un délai beaucoup plus faible.

Figure 54 : Relation entre le Td, le TLR et le TLC.



La possibilité d'estimer le temps de latence clinique à partir du Td initial du marqueur est particulièrement utile pour la prise en charge de récurrences lentes (cancer prostatique par exemple) survenant chez les personnes âgées pour lesquelles l'attitude thérapeutique préconisée (traitement différé – surveillance) est de ne débiter le traitement qu'à l'apparition de la symptomatologie clinique [185].

La notion de TLC ou de TLR est également très utile quand la croissance du MT est lente et que le clinicien, en l'absence de confirmation clinique ou radiologique, met en doute la pertinence de l'information biologique. Il est normal que des examens radiologiques conventionnels (échographie, scannographie, IRM) peu performants pour le diagnostic de récurrence, particulièrement lorsqu'elle est péritonéale, soient pris en défaut alors que la biologie, plus sensible, est parlante [181].

b. Patients non en rémission

Chez les patients qui ne sont pas en rémission biologique le délai d'anticipation de la symptomatologie clinique par le marqueur est d'autant plus faible que le nadir est élevé (figure 55).

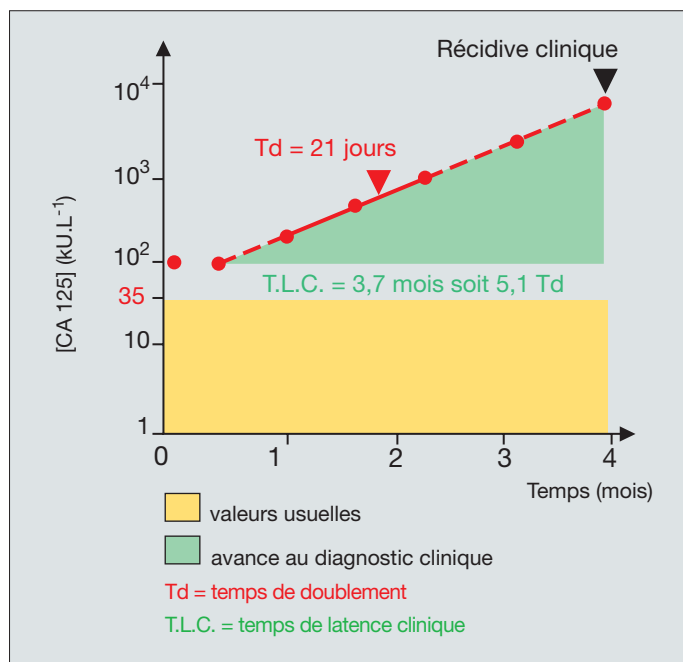


Figure 55 : Anticipation de la récurrence clinique.

Relation entre le TLC et le Td du CA 125 chez une patiente porteuse d'un cancer ovarien traité mais qui n'est pas en rémission biologique.

2. Adaptation du calendrier de surveillance

La différence d'agressivité des deux récurrences représentées figure 54 illustre bien l'intérêt d'adapter le calendrier de surveillance biologique du patient à la vitesse de l'évolution de son cancer (donc au temps de doublement de celui-ci). Quand la première patiente devient symptomatique (au bout de 3,5 mois) son volume tumoral est multiplié par un facteur 740 alors que dans le même temps la taille tumorale de la seconde patiente n'a augmenté que de moitié.

Le rythme de la surveillance biologique doit donc intégrer cette dimension temporelle : un contrôle à 3 mois est beaucoup trop tardif pour la première patiente qui présenterait une rechute au delà de toute possibilité thérapeutique alors que ce délai est tout à fait compatible avec la cinétique lente d'élévation du marqueur observée chez la seconde malade (+35%). A l'opposé un délai d'une semaine serait optimal pour contrôler l'élévation de CA 125 chez la première malade mais beaucoup trop court pour la seconde patiente pour laquelle l'élévation spécifique du marqueur ne serait que de 2% et donc inaccessible aux techniques de dosage.

3. Aide à la validation biologique

Si la validation biologique des concentrations de MT mesurées chez des patients en rechute est délicate, elle n'en est pas moins capitale surtout lorsque l'attitude thérapeutique adoptée

est de ne débiter un traitement qu'à l'apparition des signes cliniques. Il s'agit souvent de personnes âgées porteuses de récidives à croissance lente, de ce fait souvent réfractaires à la chimiothérapie et associées à un TLC allongé.

Pour ces patients, il faut pouvoir alerter sans retard le clinicien devant toute accélération de la croissance du marqueur probablement liée à l'émergence d'une nouvelle composante néoplasique beaucoup plus rapide que la précédente [217, 218]. En effet cette nouvelle composante modifie radicalement la stratégie thérapeutique initiale : elle assombrit le pronostic à court terme (TLC effondré), invalide la stratégie thérapeutique initiale et doit inciter le clinicien à instituer sans tarder une chimiothérapie dans le but d'agir sur cette composante à croissance rapide .

4. Prédiction de chimiosensibilité tumorale

Nous avons vu dans les généralités que les tumeurs les plus sensibles à la chimiothérapie et/ou à la radiothérapie sont celles dont le temps de doublement est le plus court. Cette règle s'applique également aux rechutes comme l'illustre la [figure 56](#).

Chez cette patiente en progression d'un cancer ovarien traité, la récidive biologique initiale lente connue (métastase hépatique) s'accélère subitement du fait de l'émergence d'une composante néoplasique péritonéale rapide. Une chimiothérapie instituée à ce moment sera efficace uniquement sur le contingent péritonéal (temps de doublement court : nombreuses cellules tumorales en prolifération) et pas sur la composante hépatique (temps de doublement long : cellules majoritairement quiescentes).

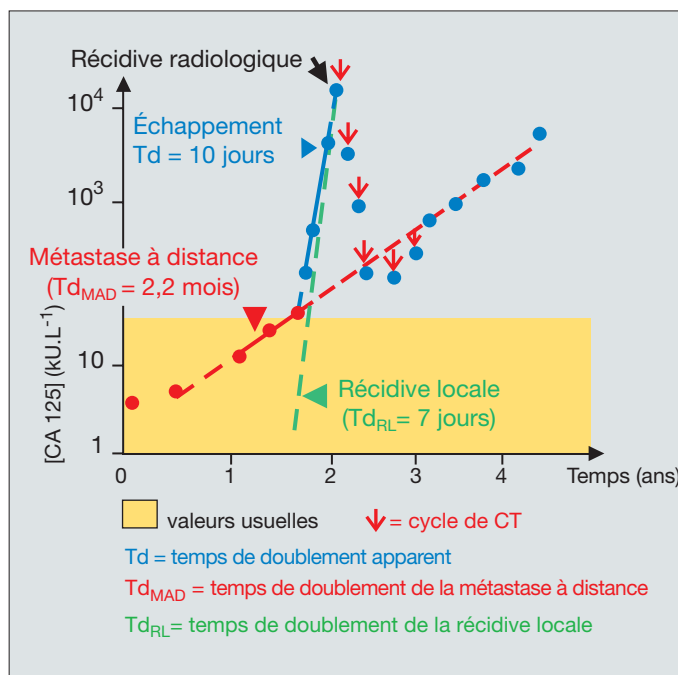


Figure 56 : Récidive bifocale de tumeur ovarienne.

Cinétique de CA 125 relative à une récidive de tumeur ovarienne mixte sous traitement. Le contingent péritonéal à croissance rapide est l'unique composante chimiosensible.

5. Prédiction de la nature de la récurrence

Le dépistage biologique d'une récurrence entraîne la recherche de cibles radiologiques jugées souvent indispensables à la mise en route d'un traitement de rattrapage. Ces cibles permettent d'orienter l'attitude thérapeutique vers un traitement local ou locorégional en cas de maladie récurrente, ou vers un traitement systémique en cas d'évolution métastatique à distance. L'analyse de la cinétique de croissance du marqueur au moment de la récurrence biologique peut déjà apporter quelques informations topographiques sur la récurrence en attendant la nécessaire confirmation radiologique.

a. Règle générale

Après un traitement à visée curatrice, une augmentation précoce et rapide de la concentration sérique des marqueurs est souvent associée à une évolution métastatique. A l'inverse, les récurrences locales sont évoquées devant toute élévation tardive et lente de marqueur. En dehors de ces situations extrêmes très informatives, il existe de nombreux profils intermédiaires qui ne permettent pas de trancher.

b. Exemple du PSA

Les cinétiques de PSA accompagnant les rechutes néoplasiques après prostatectomie radicale et/ou radiothérapie externe sont très informatives.

Après prostatectomie radicale

Après prostatectomie radicale, le PSA doit être indétectable ; une récurrence locale se caractérisera par une augmentation lente ($T_d > 11$ mois ; vitesse $< 0,75 \text{ ng.mL}^{-1}.\text{an}^{-1}$) et tardive du PSA (> 2 ans) (figure 57) [168]. Cette récurrence aura d'autant plus de chance d'être locale que la pièce opératoire montrait initialement une atteinte capsulaire (ou des marges positives) ainsi qu'un score de Gleason inférieur à 7 [168].

Une évolution métastatique se caractérisera par une augmentation précoce (< 2 ans) et rapide de PSA ($T_d < 11$ mois ; vitesse $> 0,75 \text{ ng.mL}^{-1}.\text{an}^{-1}$) (figure 57) [168]. Cette évolution sera d'autant plus probable que l'examen histologique initial objectivait un envahissement des vésicules séminales ou ganglionnaires et une faible différenciation cellulaire [168].

Dans ce contexte, une libération physiologique résiduelle de PSA liée à la présence d'un reliquat de tissu sain se traduirait par la persistance d'une concentration résiduelle de PSA détectable mais peu évolutive, voire non évolutive [185].

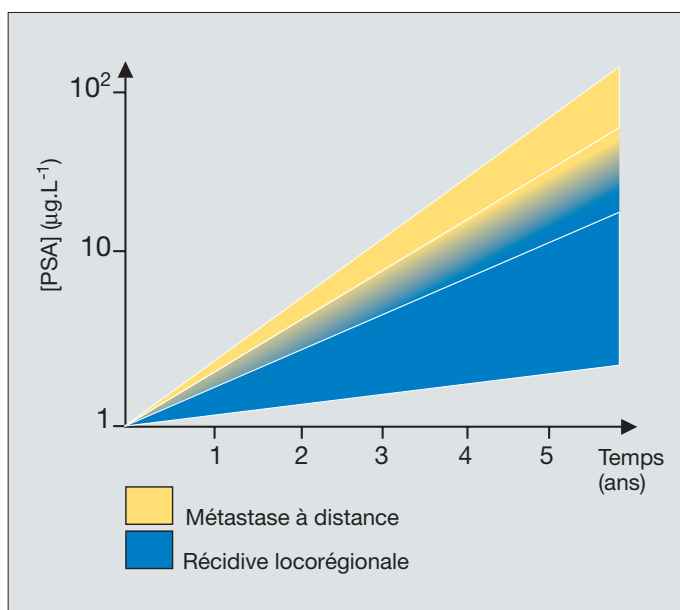


Figure 57 : Profils évolutifs de PSA caractéristiques d'une métastase à distance ou d'une récurrence locorégionale après prostatectomie radicale.

D'après Partin [168].

Après radiothérapie exclusive

Après radiothérapie exclusive, l'élévation de PSA s'observe le plus souvent au cours de la seconde ou de la troisième année qui suivent l'irradiation [102]. Même si la vitesse d'augmentation du PSA n'a pas une valeur prédictive absolue sur le type d'évolution, il semble qu'une croissance lente de PSA (T_d moyen = 12 mois) témoignerait d'une récurrence locale alors qu'une croissance rapide suggérerait plutôt une dissémination métastatique (T_d moyen = 3 mois) [101, 185].

c. Exemple de l'ACE

Beaucoup d'auteurs s'accordent sur le fait que la pente d'accroissement de l'ACE est plus rapide en cas de métastase hépatique qu'en cas de récurrence locale et que le temps de doublement du marqueur pourrait constituer une aide pour la localisation des récurrences [in 75].

d. Exemple du CA 125

Les tumeurs ovariennes séreuses constituent une exception à la règle précédemment décrite dans la mesure où leurs évolutions métastatiques pures sont associées à des temps de doublement de CA 125 significativement plus longs que les récidives péritonéales ou mixtes, et ce d'autant que celles-ci sont associées à une ascite (néoplasique ou non) (figure 58) [192].

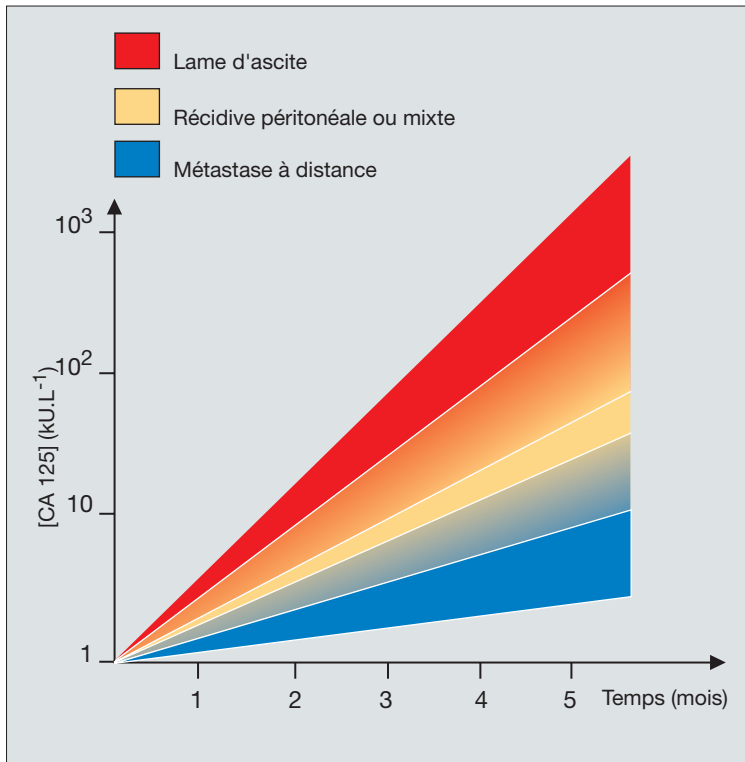


Figure 58 : Profils évolutifs de CA125 caractéristique de récidives métastatiques, péritonéales ou ascitiques de cancers ovariens séreux.

Place des marqueurs tumoraux au cours de la maladie

Dépistage

Diagnostic

Bilan d'extension - Valeur pronostique

Evaluation biologique d'un traitement

Surveillance

CHAPITRE IV

Devant l'ampleur prise par l'utilisation des marqueurs tumoraux, plusieurs conférences de consensus ont été réunies à ce sujet et des recommandations ont vu le jour parmi lesquelles :

- les "Clinical Practice Guidelines for the use of tumor markers" de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO : www.asco.org),
- les "Clinical Guidelines" de l'European Society for Medical Oncology (ESMO : www.esmo.org),
- les recommandations et références médicales de l'Agence Nationale pour l'Accréditation et l'Evaluation Scientifique (ANAES : www.anaes.fr)
- les Standards Options & Recommandations (SOR) de la Fédération nationale des Centres de Lutte contre le cancer [FNCLCC : www.fnclcc.fr].

D'autres recommandations ont été éditées par des sociétés savantes telles que :

- l'Association Française d'Urologie [AFU : www.urofrance.org],
- la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive [FFCD : www.snfge.org],
- l'European Group on Tumor Markers (EGTM : <http://egtm.web.med.uni-muenchen.de>)
- des réseaux régionaux en cancérologie tels
 - ONCOLOR en région Lorraine (www.oncolor.org)
 - ONCORA en Rhône-Alpes (www.oncoranet.lyon.fnclcc.fr)
 - ONCOBOURGOGNE en région Bourgogne (www.oncobourgogne.org)

A. DÉPISTAGE

Le dépistage d'un cancer consiste à identifier dans une population asymptomatique à l'aide d'un test approprié les sujets probablement atteints d'un cancer ou d'une lésion précancéreuse. Selon les critères de l'OMS il faut que la maladie soit fréquente, qu'elle constitue un problème de santé publique, qu'elle soit détectable à un stade latent pré-clinique, qu'elle puisse bénéficier d'un traitement efficace précoce, qu'il existe un test de dépistage spécifique, sensible, sans danger et facilement réalisable et enfin que le dépistage soit acceptable pour le patient et d'un coût supportable pour la collectivité.

I. Dépistage de masse

Soit l'exemple d'un marqueur particulièrement sensible (90%) et spécifique (95%) d'un cancer très fréquent (1/1000) pour lequel est envisagé un dépistage de masse portant sur une population de 100.000 personnes. Un test positif sera retrouvé chez 5085 individus, pour qui les explorations complémentaires ne confirmeront le diagnostic de cancer que dans moins de 2% des cas. Par contre, le test sera en défaut chez 10% des porteurs de cancers. Le dépistage de masse par le dosage des marqueurs tumoraux est donc illusoire et injustifié compte tenu des risques encourus par les sujets bien portants inutilement soumis à des examens complémentaires invasifs, du faible rendement et du coût d'une telle entreprise. (figure 59)

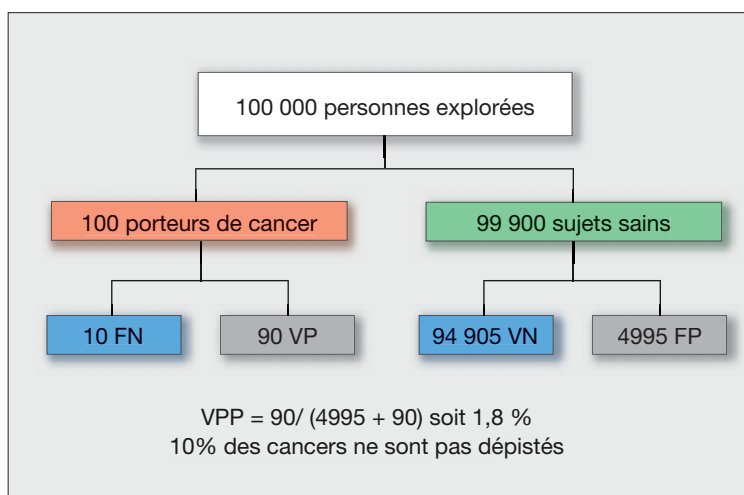


Figure 59 : Intérêt d'un test biologique pour le dépistage d'un cancer.

Prévalence du cancer : 1/1000

Sensibilité du test : 90%

Spécificité du test = 95%.

II. Dépistage sur des populations à risque

La situation est très différente si on considère une population limitée à haut risque de cancer. Le prévalence de la maladie devient alors importante, et si le marqueur considéré est sensible et spécifique, son dosage systématique devient précieux et indiscutable. C'est le cas des formes héréditaires du CMT pour lesquelles l'enquête familiale préconise la recherche systématique de mutation du gène RET associée à un dosage de calcitonine basale ou après stimulation par la pentagastrine sur tous les apparentés au premier degré [166, 195].

Le dosage de l'AFP est utilisé pour le dépistage de l'hépatocarcinome chez des patients porteurs d'une cirrhose d'origine virale ou non virale [198].

Le dépistage de choriocarcinome chez les patientes porteuses d'une maladie trophoblastique repose sur l'analyse de la cinétique de décroissance de l'hCG [268].

III. Dépistage individuel organisé

En France, le dépistage individuel du cancer de la prostate avec dosage du PSA, proposé par le médecin traitant à un patient bien informé du bénéfice et des conséquences induites par un résultat anormal, est une attitude admise par la majorité des sociétés savantes [1, 7].

B. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de cancer est un diagnostic histologique porté au terme d'une démarche intégrant des arguments cliniques, iconographiques et biologiques. Pour la plupart des localisations (sein, côlon, poumon, ORL, rein ...), le diagnostic de cancer est posé sans le concours des marqueurs tumoraux qui ne sont ni assez spécifiques pour éliminer une pathologie non cancéreuse, ni assez sensibles pour éviter les erreurs de diagnostic par défaut.

Néanmoins quelques marqueurs sont assez spécifiques pour avoir une valeur diagnostique précise. C'est le cas notamment :

- de l'AFP dans les hépatomes malins et les tumeurs testiculaires à différenciation vitelline,
- des catécholamines pour les neuroblastomes
- de la sérotonine pour les tumeurs carcinoïdes
- du PSA pour le cancer de la prostate.

Exceptionnellement, l'élévation d'un MT suffit à poser le diagnostic de cancer :

- calcitonine et CMT en présence d'un nodule thyroïdien [166, 195],
- hCG et cancer (très souvent testiculaire) chez l'homme,
- hCG et choriocarcinome chez une femme en période d'activité génitale porteuse d'une pathologie métastatique pelvienne ou pulmonaire avec un antécédent obstétrical récent,
- AFP ($> 400 \mu\text{g.L}^{-1}$) et hépatocarcinome chez un patient cirrhotique [91].

C. BILAN D'EXTENSION - VALEUR PRONOSTIQUE

Le diagnostic de cancer comporte toujours un bilan d'extension locale, ganglionnaire et métastatique de la maladie pour préciser le stade évolutif du cancer, évaluer son pronostic et orienter la thérapeutique. Les marqueurs tumoraux sont très utiles dans cette démarche car leur concentration initiale est un bon indicateur de la masse tumorale (tumeur initiale et extension) et constitue souvent un facteur pronostique reconnu.

Quand l'indépendance de cette valeur pronostique est démontrée, la concentration sérique initiale du marqueur peut influencer sur le choix thérapeutique : c'est le cas de la LDH dans les lymphomes malins, de l'AFP, de l'hCG et de la LDH dans des tumeurs germinales non séminomateuses de stade avancé [116]. D'autres marqueurs ont une valeur pronostique indépendante mais qui n'est pas encore exploitée en pratique clinique : c'est le cas du CA 15.3 dans les cancers du sein [14]. Une valeur de PSA supérieure à 100 $\mu\text{g.L}^{-1}$ est le facteur prédictif majeur d'une atteinte métastatique osseuse [46]. Pour évaluer la gravité du carcinome hépatocellulaire, les nouvelles classifications française du GRETCH [44] et italienne du CLIP [47] intègrent, parmi d'autres critères, la concentration initiale d'AFP.

D. ÉVALUATION BIOLOGIQUE D'UN TRAITEMENT

L'analyse de la réponse tumorale est une étape essentielle du traitement des cancers. A l'échelle individuelle, elle détermine la stratégie thérapeutique. A un niveau supérieur, elle contribue à une meilleure connaissance de l'efficacité de nouveaux protocoles thérapeutiques.

En pratique clinique quotidienne, l'évaluation du bénéfice thérapeutique apporté au patient repose sur l'examen clinique, les résultats de l'imagerie médicale et les examens de biologie, dont les marqueurs tumoraux. Dans le contexte des essais thérapeutiques, la normalisation de marqueurs tumoraux initialement élevés est un des éléments indispensables pour affirmer la rémission [241].

L'évaluation biologique précoce de l'efficacité thérapeutique est de nature à permettre une meilleure gestion des différentes lignes de traitement ; la mise en place d'essais thérapeutiques pour évaluer l'intérêt d'une telle démarche est nécessaire. Par exemple dans les tumeurs testiculaires, deux essais ont évalué l'intérêt d'une intensification thérapeutique avec greffe de cellules souches chez les patients présentant une demi-vie élevée de l'un au moins des deux MT (hCG et AFP) après deux cycles de chimiothérapie [70]. Actuellement un essai de phase III est en cours avec administration d'une chimiothérapie dose-dense chez des patients porteurs d'une tumeur germinale non séminomateuse de mauvais pronostic présentant une décroissance des marqueurs non satisfaisante après une première cure de chimiothérapie standard (protocole GETUG 13/0206).

I. Règles d'interprétation des marqueurs sous traitement

Les seules règles générales écrites concernant l'évolution biologique sont celles du Working Group of Tumor Markers Criteria ISOBM [27]. Très insuffisantes, elles ne considèrent, sous traitement, que :

- une augmentation de plus de 25% comme un signe de progression,
- une diminution de plus de 50% comme un signe de rémission partielle.

Plus intéressante est l'analyse cinétique (voir chapitre précédent) dont il est possible de dégager des profils-types de réponse au traitement.

II. Critères d'efficacité thérapeutique

Sous traitement, une cytoréduction précoce et rapide permet de bien augurer de l'avenir, tandis qu'une réponse lente a une signification pronostique défavorable et peut conduire à modifier le traitement initial. Les paramètres à prendre en considération dans l'interprétation des marqueurs diffèrent selon les localisations et la nature des traitements institués. Les tableaux suivants regroupent les principaux critères par pathologie d'organe. Ces données ne sont pas exhaustives et les seuils proposés entre parenthèses le sont à titre indicatif.

1. Tumeurs gynécologiques

Les critères d'efficacité des traitements sur les tumeurs gynécologiques figurent dans le [tableau XXV](#).

Tableau XXV : Principaux critères d'efficacité thérapeutique et de pronostic utiles à la surveillance biologique des tumeurs gynécologiques sous traitement.

Localisation	MT	TTT	Critères pronostiques
Ovaire (TE)	CA 125	CR ①	Nadir (20 kU.L ⁻¹) ① à 1 mois ②
		CT	T ₂ ¹ (14 j), type de ↓, nadir (14 kU.L ⁻¹) ③
Ovaire (TG)	AFP	CR ①	T ₂ ¹ (5 j), type de ↓, nadir (10 µg.L ⁻¹) ④
		CT	T ₂ ¹ (7 j), type de ↓, nadir (10 µg.L ⁻¹) ④
	hCG	CR/CT	Nadir (10 U.L ⁻¹) ⑤
	hCGβ L		Nadir (0,1 µg.L ⁻¹) ⑤
Placenta (TT) ②	hCG	AspCE/CT	Profil évolutif ⑥, nadir (5 U.L ⁻¹) à 8 s ⑦
	hCGβ L		Nadir (0,1 µg.L ⁻¹) ⑥
Sein M-	CA 15-3	CR ①	Nadir (30 kU.L ⁻¹) ⑧

① = [3, 92] ② = [267] ③ = [193] ④ = [100, 139, 260] ⑤ = [24] ⑥ = [61, 152, 202, 268] ⑦ = [97, 98] ⑧ = [14].
 ↓ : décroissance, AFP : alpha-fœtoprotéine, AspCE : aspiration curetage évacuateur, CA : Cancer Antigène, CR : chirurgie, CT : chimiothérapie, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hCGβ L : sous unité β libre de l'hormone chorionique gonadotrope, j : jours, M- : non métastatique, MT : marqueur tumoral, s : semaines, T₂¹ : demi-vie, TE : tumeur épithéliale, TG : tumeur germinale, TT : tumeur trophoblastique, TTT : traitement. Les seuils entre parenthèses sont donnés à titre indicatif.

① Tumeurs limitées à l'organe qui bénéficient d'une chirurgie de résection tumorale sans chimiothérapie associée.

② Les maladies trophoblastiques gestationnelles regroupent les môles hydatiformes, les môles invasives, les choriocarcinomes et les tumeurs du site d'implantation placentaire. Leur dénominateur commun est la sécrétion d'hCG et de sous-unités. Après évacuation molaire, la normalisation de l'hCG est observée avant la 8^{ème} semaine chez 40% des patientes, entre la 9^{ème} et la 22^{ème} semaine dans 55% des cas et au delà de la 22^{ème} semaine chez 5% des patientes [23]. Trois dosages hebdomadaires successifs d'hCG sont nécessaires pour affirmer la rémission [98].

2. Tumeurs digestives

Les critères d'efficacité des traitements sur les tumeurs digestives figurent dans le [tableau XXVI](#).

Tableau XXVI : Principaux critères d'efficacité thérapeutique et de pronostic utiles à la surveillance biologique des tumeurs digestives sous traitement.

Localisation	MT	TTT	Critères pronostiques
Côlon - rectum	ACE	CR ①	Nadir ($5 \mu\text{g.L}^{-1}$) à 6 semaines ①
Pancréas	CA 19-9	CR ①	Taux postopératoire (37 kU.L^{-1}) ②
Foie	AFP	CR ①	$T_{\frac{1}{2}}$ (5 j), type de ↓ et nadir ($10 \mu\text{g.L}^{-1}$) ③
		CT	$T_{\frac{1}{2}}$ (7 j), type de ↓ et nadir ($10 \mu\text{g.L}^{-1}$) ④

① = [2, 4] ② = [215, 243] ③ = [100] ④ = [33, 144, 260].

↓ : décroissance, ACE : antigène carcino-embryonnaire, AFP : alpha-fœtoprotéine, CA : Cancer Antigène, CR : chirurgie, CT : chimiothérapie. J : jours, MT : marqueur tumoral, $T_{\frac{1}{2}}$: demi-vie, TTT : traitement. Les seuils entre parenthèses sont donnés à titre indicatif.

① : Tumeurs limitées à l'organe qui bénéficient d'une chirurgie de résection tumorale sans chimiothérapie associée.

3. Tumeurs urologiques

Les critères d'efficacité des traitements sur les tumeurs urologiques figurent dans le [tableau XXVII](#).

Tableau XXVII : Principaux critères d'efficacité thérapeutique et de pronostic utiles à la surveillance biologique des tumeurs urologiques sous traitement.

Localisation	MT	TTT	Critères pronostiques
Testicule (TGNSM)	AFP	CR ①	$T_{\frac{1}{2}}$ (5 j), type de ↓ et nadir ($10 \mu\text{g.L}^{-1}$) ①
		CT	$T_{\frac{1}{2}}$ (7 j), type de ↓ et nadir ($10 \mu\text{g.L}^{-1}$) ①
Testicule (TGNSM, SP)	hCG	CR ①	$T_{\frac{1}{2}}$ (2 j), type de ↓ et nadir (< LD) ②
		CT	$T_{\frac{1}{2}}$ (3 j), type de ↓ et nadir (< LD) ②
	hCGβ L	CR,CT	Nadir ($0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$) ③
Prostate	PSA	PR	Nadir (< LD) à 3 mois ②④
		RTE	Nadir à 6 mois : $0,2$ à $0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$ ③⑤⑥
		RTI	Nadir ($0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) à 6 mois ④⑦
		HT+RT	Nadir ($0,5 \mu\text{g.L}^{-1}$) à 3 mois ⑤⑧
		HT	Nadir à 3 et 6 mois (1 à $4 \mu\text{g.L}^{-1}$) ⑨

① = [100, 126, 128, 134, 153, 245, 258] ② = [134, 153, 245, 258] ③ = [24] ④ = [179, 221] ⑤ = [8, 179] ⑥ = [56, 57] ⑦ = [17] ⑧ = [43, 189] ⑨ = [86, 143, 174].

↓ : décroissance, AFP : alpha-fœtoprotéine, CR : chirurgie, CT : chimiothérapie, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hCGβ L : sous unité β libre de l'hormone chorionique gonadotrope, HT : hormonothérapie, J : jours, LD : limite de détection, MT : marqueur tumoral, PR : prostatectomie, PSA : antigène spécifique de prostate, RTE : radiothérapie externe, RTI : radiothérapie interstitielle, SP : séminome pur, $T_{\frac{1}{2}}$: demi-vie, TGNSM : tumeur germinale non séminomateuse ou mixte, TTT : traitement. Les seuils entre parenthèses sont donnés à titre indicatif.

① : Tumeurs de stade I clinique bénéficiant d'une simple surveillance après chirurgie et pour lesquelles une décroissance anormalement lente des marqueurs ou leur non normalisation conduit à adopter l'attitude thérapeutique d'un stade métastatique biologique [6].

② : Un PSA détectable signe une persistance de tissu tumoral local ou métastatique ou plus rarement de tissu sain résiduel [185]

③ : Le nadir du PSA peut ne survenir qu'à un an, l'effet thérapeutique de l'irradiation se complétant jusqu'à plusieurs mois après la fin des séances. Il peut également persister quelques cellules prostatiques normales sécrétantes [185].

④ : Après curiethérapie, le nadir peut ne survenir que 18 mois à 3 ans après l'implantation des sources radioactives [185].

⑤ : Un nadir de PSA inférieur à 0,5 µg.L⁻¹ après 3 mois d'hormonothérapie est le facteur pronostique principal pour les patients qui recevront une radiothérapie à visée curatrice [189].

4. Tumeurs diverses

Les critères d'efficacité des traitements sur les diverses tumeurs figurent dans le [tableau XXVIII](#).

Tableau XXVIII : : Principaux critères d'efficacité thérapeutique et de pronostic utiles à la surveillance biologique des tumeurs diverses sous traitement.

Localisation	MT	TTT	Critères pronostiques
Neuroblastome	HVAu, VMAu ①	CR	Nadirs (indétectables) ①
Thyroïde (CMT)	CT	CR	Nadir (indétectable) ②
	ACE	CR	Nadir (5 µg.L ⁻¹) ②
Thyroïde (CDT)	Tg	CR+IT	Nadir (indétectable) ②
Poumon (CBPPC)	NSE	CT	T ₂ ¹ (14 j), nadir (12,5 µg.L ⁻¹) à 28 j ③

① = [232] ② = [175] ③ = [32].

ACE : antigène carcino-embryonnaire, CBPPC : cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, CDT : cancer différencié de la thyroïde, CMT : cancer médullaire de la thyroïde, CR = chirurgie, CT = chimiothérapie, CT : calcitonine, HVAu : acide homovanillique urinaire, IT = irradiation, MT = marqueur tumoral, NSE : Neuron Specific Enolase, T₂¹ = demi-vie. Tg : thyroglobuline, TTT = traitement, VMAu : acide vanilmandélique urinaire. Les seuils entre parenthèses sont donnés à titre indicatif.

① : Le dosage doit être fait sur les urines recueillies sur EDTA disodique à 10%. Trois prélèvements urinaires de 24 heures, 3 jours consécutifs peuvent être réalisés (options).

III. Calendriers de suivi biologique sous traitement

1. Traitements à visée curative

Les calendriers préconisés pour le suivi biologique des patientes sous traitement curatif pour des tumeurs gynécologiques figurent dans le [tableau XXIX](#).

a. Tumeurs gynécologiques

Tableau XXIX : Calendriers de suivi biologique sous traitement curatif des tumeurs gynécologiques.

Localisation	MT	TTT	Conseils pour le suivi sous traitement
Ovaire (TE)	CA 125	CT	Dosage avant chaque cycle [80] puis un mois après la fin de la CT [233].
Ovaire (TG)	AFP, hCG β L hCG, LDH	CT	Si femme jeune susceptible de TG : dosage initial puis en fin de TTT [233]
Ovaire (TCS)	NP	TPL	NR [187]
Endomètre M-	CA 125	TPL	NR [226]
Col utérin M-	CA125, SCC	TPL	Réservé aux formes évoluées [231]
Sein M-	CA15-3, ACE	TPL	NR [230]
Placenta (TT)	hCG β L, hCG	AspCE	Dosages hebdomadaires pendant 8 s ① [187]
		CT	Dosages hebdomadaires ② [187]

ACE : antigène carcinoembryonnaire, AFP : alpha-foetoprotéine, AspCE. : aspiration curetage évacuateur, CA : cancer antigène, CT : chimiothérapie, hCG : hormone chorionique gonadotrope, HCG β L : sous unité β libre de l'hormone chorionique gonadotrope, LDH : lactico-deshydrogénase, M- : non métastatique, MT : marqueur tumoral, NR : non recommandé, S : semaine, TCS : tumeur des cordons sexuels, TE : tumeur épithéliale, TG : tumeur germinale, TPL : traitement de première ligne, TT : tumeur trophoblastique, TTT : traitement.

① : Suspicion de maladie trophoblastique.

② : Maladie trophoblastique confirmée. La CT est poursuivie jusqu'à 6 semaines après normalisation des marqueurs.

b. Tumeurs digestives

Les calendriers préconisés pour le suivi biologique sous traitement curatif des tumeurs digestives figurent dans le [tableau XXX](#).

Tableau XXX : Calendriers de suivi biologique sous traitement curatif des tumeurs digestives.

Localisation	MT	TTT	Conseils pour le suivi sous traitement
Côlon-Rectum	ACE	CR	Dosage à 6 semaines [2]. Pas de dosage en post-opératoire immédiat [4]. NR [80, 82]
	CA 19-9		NR [2, 4, 82, 228]
Pancréas	CA 19-9	CR	Pas de recommandation

ACE : antigène carcino-embryonnaire, CA : cancer antigène, CR : chirurgie, MT : marqueur tumoral, NR : non recommandé, S : semaines, TTT : traitement.

c. Tumeurs urologiques

Les calendriers préconisés de suivi biologique sous traitement curatif des tumeurs testiculaires figurent dans le [tableau XXXI](#).

Tableau XXXI : Calendriers de surveillance biologique sous traitement curatif des tumeurs testiculaires.

Localisation	MT	TTT	Conseils pour le suivi sous traitement
Tumeur germinale non séminomateuse ou mixte ① ②	AFP LDH hCG hCGβ L	CR	Dosages répétés en post-opératoire [6, 80]. Rythme des dosages adapté au $T_{1/2}$ des MT [6]
		CT	Dosage avant chaque cycle (1/s = option) [80]. Dosage 4 s après CT ③ [6].
Séminome pur ② ④ ⑤	LDH, hCG hCGβ L	CR	Dosages répétés en post-opératoire [80]
		RT	Pas de recommandation [6, 80]
		CT	Dosage 1 mois après CT [80]

AFP : alpha-foetoprotéine, CR : chirurgie, CT : chimiothérapie, hCG = hormone chorionique gonadotrope, hCGβ L : sous unité β libre de l'hormone chorionique gonadotrope, LDH : lactate deshydrogénase, MT : marqueur tumoral, S : semaine, $T_{1/2}$: demi-vie, TTT : traitement.

① : Les tumeurs germinales non séminomateuses sont très souvent des tumeurs mixtes (60% des cas; elles associent plusieurs contingents cellulaires : carcinomes embryonnaires (sécrétion possible d'AFP et d'hCG), tumeurs du sac vitellin (sécrétion exclusive d'AFP), choriocarcinomes (sécrétion fréquente d'hCG à des taux parfois considérables), tératomes matures (souvent non sécrétants) ou immatures (sécrétion possible d'AFP et d'hCG), cellules syncytiotrophoblastiques (sécrétion possible d'hCG) et autres contingents sans incidence clinique [70].

② : 33% des séminomes et 5% des TGNS produisent de l'hCGβ libre sans hCG. Au total 67% des séminomes et 78% des TGNS excrètent l'une ou l'autre forme d'hCG. Il est recommandé d'utiliser une méthode présentant une sensibilité élevée (2UI.L^{-1}) et dosant simultanément l'hCG et sa sous unité β libre lorsque la mesure indépendante des 2 paramètres n'est pas possible [24].

③ : La normalisation des marqueurs 4 semaines après la dernière cure de chimiothérapie est indispensable [114].

④ : Une tumeur germinale n'est classée séminome que si elle n'est composée que d'un seul contingent séminomateux. Toute trace d'un contingent non séminomateux doit faire classer la tumeur dans les tumeurs germinales non séminomateuses. Un séminome pur ne sécrète jamais d'AFP et sécrète de l'hCG dans environ 15% des cas à des taux souvent inférieurs à 200 UI.L⁻¹. Des taux d'hCG supérieurs à 5000 UI.L⁻¹ sont incompatibles avec le diagnostic de séminome pur. Toute tumeur testiculaire sécrétante étiquetée séminome pur à l'histologie (environ 15% des cas) doit être considérée comme un choriocarcinome et traitée comme telle. Le profil sérique de l'hCG chez des patients atteints de tumeur médiastinale ou rétropéritonéale est comparable à celui des patients atteints de cancer du testicule [6, 187].

⑤ : Associer AFP, βhCG et LDH. [6, 187]

Les calendriers préconisés pour le suivi biologique sous traitement curatif des tumeurs prostatiques figurent dans le [tableau XXXII](#).

Tableau XXXII : Calendriers de surveillance biologique sous traitement curatif des tumeurs prostatiques.

Localisation	MT	TTT	Conseils pour le suivi sous traitement
Prostate	PSA	PR	Dosage à 3 mois [6, 227]
		RTE	Dosage à 6 mois [6, 227]

MT : marqueur tumoral, PSA : antigène spécifique de prostate, PR : prostatectomie radicale, RTE : radiothérapie exclusive.

d. Tumeurs diverses

Les calendriers préconisés pour le suivi biologique sous traitement curatif de diverses tumeurs figurent dans le [tableau XXXIII](#).

Tableau XXXIII : Calendriers de surveillance biologique sous traitement curatif des tumeurs diverses.

Localisation	MT	TTT	Conseils pour le suivi sous traitement
Neuroblastome	CAu	CR	Dosage postopératoire [232]
		CT	Dosage en post-CT (4 mois après le début de la CT = option) [232]
Thyroïde (CMT)	CT ACE	CR	CT postopératoire s 1 à 6 (+ ACE pour le 2 ^{ème} prélèvement). Si CT basale à 5 j normale → test à la pentagastrine à 6 s [175, 187] ②
Thyroïde (CDT) ①	Tg	CR + IT	Dosage sous traitement après HT 2 à 3 mois après le traitement initial [175, 187] ②

ACE : antigène carcino-embryonnaire, CAu : catécholamines urinaires, CDT : cancer thyroïdien différencié, CMT : cancer médullaire thyroïdien, CR : chirurgie, CT : chimiothérapie, CT : calcitonine, IR : irathérapie, s : semaine, Tg : thyroglobuline, TTT : traitement.

① : Les CDT sont les cancers papillaires et les cancers vésiculaires ou folliculaires. Ce sont des cancers rares et de bon pronostic. A noter que le cancer thyroïdien anaplasique ne sécrète aucun marqueur.

② : texte in [175].

2. Traitements à visée palliative

Même en situation d'incurabilité, la qualité de la réponse à la chimiothérapie possède une signification pronostique majeure : le taux de réponse objective à la chimiothérapie est d'autant plus élevé, et le moment de son obtention est d'autant plus précoce que la cinétique de décroissance d'un marqueur initialement élevé est plus rapide.

a. Tumeurs du sein

Les calendriers de suivi biologique préconisés sous traitement palliatif des tumeurs métastatiques du sein figurent dans le [tableau XXXIV](#).

Tableau XXXIV : Calendriers de suivi biologique des tumeurs du sein sous traitement palliatif.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
Sein (métastatique)	CA15-3	<p>♦ R. Rythme des dosages non précisé. Le CA 15-3 ne peut être l'unique IET [2, 4]. NR [80]. NR en routine. Réservé aux patientes sans cible clinique évaluable (métastases osseuses) [4]</p>
	ACE	<p>♦ R chez les patientes n'exprimant pas le CA 15-3. Rythme des dosages non précisé. L'ACE ne peut être l'unique IET [2, 4]. NR [80]. NR en routine. Réservé aux patientes sans cible clinique évaluable. Préférée au CA15-3 chez les patientes exprimant les 2 MT [4]</p>

ACE : antigène carcino-embryonnaire, CA : cancer antigène, IET : indicateur d'efficacité thérapeutique, MT : marqueur tumoral, NR : non recommandé, R : recommandé.

b. Tumeurs digestives

Les calendriers préconisés pour le suivi biologique sous traitement palliatif des tumeurs digestives figurent dans le [tableau XXXV](#).

Tableau XXXV : Calendriers de surveillance biologique sous traitement palliatif des tumeurs digestives.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
Colon (métastatique)	ACE	NR [2, 80, 82]. Tous les 2 à 3 mois au cours du traitement en l'absence d'autres IET [4]
	CA 19-9	NR [2, 4, 82]
Pancréas exocrine	CA 19-9	Hors protocole pour évaluer efficacité CT ou RT [82]

ACE : antigène carcino-embryonnaire, CA : cancer antigène, CT : chimiothérapie, IET : indicateur d'efficacité thérapeutique, MT : marqueur tumoral, NR : non recommandé, RT : radiothérapie.

c. Tumeurs urologiques

Les calendriers préconisés de suivi biologique sous traitement palliatif des tumeurs prostatiques figurent dans le [tableau XXXVI](#).

Tableau XXXVI : Calendriers de suivi biologique sous traitement palliatif des tumeurs prostatiques métastatiques.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
Prostate (métastatique)	PSA	Si HT : Dosage à 3 mois [6] ①
		Si CT : Calendrier variable selon protocole thérapeutique et/ou selon pronostic [6] ②

CT : chimiothérapie, M+ : métastatique, MT : marqueur tumoral, PSA : antigène spécifique de prostate, HT : hormonothérapie.

① : L'utilisation du PSA comme marqueur objectif de réponse est parfois délicate à ce stade [86]. L'obtention rapide d'un nadir de PSA inférieur à $4 \mu\text{g.L}^{-1}$ est un indicateur de réponse prolongée à l'hormonothérapie. Cette réponse sera d'autant plus longue que le nadir est précoce (avant 3 ou 6 mois). L'obtention d'un nadir de PSA indétectable serait un des principaux facteurs pronostiques du délai d'apparition de l'androgéno-indépendance [86].

② : Dans le cadre de protocoles thérapeutiques [59].

d. Tumeurs pulmonaires

Les calendriers préconisés pour le suivi biologique sous traitement palliatif des tumeurs pulmonaires figurent dans le [tableau XXXVII](#).

Tableau XXXVII : Calendriers de surveillance biologique sous traitement palliatif des tumeurs pulmonaires.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
CBPNPC	ACE, CYFRA 21-1	NR [80, 225]
CBPPC	NSE	NR [80]

ACE : antigène carcino-embryonnaire, CBPNPC : cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, CBPPC : cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, MT : marqueur tumoral, NR : non recommandé, NSE : Neuron Specific Enolase.

E. SURVEILLANCE

I. Définitions

1. Guérison

Un malade est guéri quand la totalité de sa tumeur a été éradiquée en fin de traitement. Ceci est difficile à affirmer du fait de l'impossibilité de détecter par les moyens cliniques et radiologiques une maladie résiduelle de moins de 10^6 cellules. Pratiquement, la définition de la guérison est de nature probabiliste et se fonde sur la survie relative à 5 ans, le risque de rechute s'estompant au fil des années. Cette durée de 5 ans doit être relativisée en fonction de chaque situation : elle est parfois trop longue (mélanomes, leucémies aiguës, cancers de l'enfant...) et quelques fois trop courte (cancer du sein, de la thyroïde, du rein...). Par exemple le critère de rémission complète après prostatectomie totale est défini par un taux de PSA total indétectable ($< 0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$) pendant au moins 7 ans [179, 223].

2. Récidive

La définition d'une récidive cancéreuse est plus complexe qu'il n'y paraît. Son évolution passe par quatre étapes successives : la première correspond au stade microscopique, où rien ne peut être observé en dehors d'examens microscopiques systématiques. Vient ensuite un stade préclinique, où seuls des examens sensibles, tels que les marqueurs tumoraux, permettent de détecter des anomalies, puis un stade clinique macroscopique mais asymptomatique où l'examen clinique et/ou les techniques d'imagerie permettent de poser le diagnostic de récidive. Enfin, survient un stade clinique symptomatique.

3. Récidive biologique

a. Définition générale

La seule règle écrite concernant l'évolution biologique est celle du Working Group of Tumor Markers Criteria ISOBM [27] qui définit l'évolution biologique simplement comme "une augmentation régulière sur trois dosages consécutifs". Il est important de noter que cette croissance exponentielle du MT peut être observée à l'intérieur des valeurs usuelles.

L'appréciation dynamique des variations des concentrations sériques de marqueur est plus sensible que l'interprétation basée uniquement sur la notion de seuil, puisqu'elle permet de constater une élévation de marqueur dans la zone des valeurs dites normales, et plus spécifique, puisqu'elle permet d'éliminer les variations transitoires des concentrations sériques du marqueur (voir chapitre précédent) [125, 205].

b. Cas du PSA

Pour le PSA les critères de progression diffèrent selon la nature du traitement institué. Après prostatectomie, une progression est définie par un PSA total supérieur à $0,1 \mu\text{g.L}^{-1}$ à 2 dosages successifs [6, 227]. Après radiothérapie externe, une récurrence correspond à une élévation du PSA sur 3 dosages successifs à 3 mois d'intervalle, indépendamment de la valeur du nadir obtenue [8, 102]. Enfin, sous hormonothérapie, c'est une élévation de PSA de 50% par rapport au nadir sous traitement, sur deux dosages successifs à 15 jours d'intervalle qui signe la progression [262].

II. Surveillance post-thérapeutique

1. Les objectifs

Les objectifs de la surveillance sont le dépistage et le diagnostic des rechutes ou un second cancer sur un organe pair, et le diagnostic des complications.

2. Les moyens

Les moyens de la surveillance dépendent :

- de l'évolution prévisible du cancer suivi (un risque de récurrence élevé peut justifier d'une surveillance étroite des patients alors qu' en cas de risque faible une surveillance allégée est préconisée),
- des alternatives thérapeutiques disponibles (il faut que la détection précoce d'une rechute débouche sur de réelles possibilités de prise en charge),
- de l'état général du patient (un patient en mauvais état général et à priori non ré-opérable sera surveillé a minima),
- de l'efficacité des techniques disponibles et de leur utilité.

La première idée à mettre en relief est la prépondérance nette de la clinique sur les examens complémentaires, dont l'utilité est restreinte à quelques cas particuliers. Le dosage des marqueurs est fondamental pour certains cancers sécrétants où l'évolution du marqueur tumoral est le signe le plus précoce de récurrence, mais il ne doit en aucun cas faire supprimer l'examen clinique.

3. Traitement précoce des métastases

Actuellement, un débat très vif concerne l'intérêt d'une surveillance clinique et biologique intensive. Une telle surveillance n'est justifiée que si à la précocité du diagnostic de récurrence est associée une plus grande efficacité du traitement (retard dans l'apparition d'une

symptomatologie invalidante ou allongement significatif de la survie). Cette preuve est souvent absente du fait de l'absence d'essais cliniques comparant l'efficacité d'un traitement instauré sur la base d'une élévation isolée du marqueur à celle d'un traitement instauré lors de l'apparition de la symptomatologie clinique.

Cependant tout le monde s'accorde sur la nécessité de diagnostiquer et de traiter le plus rapidement possible un certain nombre de récidives curables

- par chimiothérapie : récidives des cancers de l'enfant, tumeurs testiculaires et placentaires, lymphomes et certaines leucémies,
- par chirurgie : rechute métastatique unique d'un cancer colique, récidive locorégionale,
- par chirurgie + radiothérapie : certaines rechutes ganglionnaires.

Dans tous les autres cas, l'annonce de la récidive modifie radicalement les priorités thérapeutiques puisqu'il ne s'agit plus d'envisager la guérison de la maladie mais plutôt de contrôler efficacement son évolutivité, tout en restant dans des limites de toxicité compatibles avec une espérance de vie réduite [83].

a. Arguments indirects

En oncologie fondamentale, la probabilité d'obtention d'une réponse complète est étroitement corrélée au volume tumoral initial : la probabilité d'apparition de clones cellulaires résistants augmente avec le volume tumoral (théorie de Goldie et Goldman) ; le pourcentage de cellules en prolifération (donc sensibles aux agents cytotoxiques), la pénétration des drogues dans la cellule ainsi que l'efficacité du système immunitaire anti-tumoral sont d'autant plus importants que la masse tumorale est faible. Dans le modèle Gompertzien, la quantité de cellules tuées est plus grande pour les petites tumeurs que pour les grandes.

La notion intuitive que le traitement des rechutes est d'autant plus efficace que le volume tumoral (jugé sur le nombre et le volume des métastases) est faible, a été confirmée pour le cancer de l'ovaire [181], du sein [178, 216] et de la prostate [185, 200, 212]. L'efficacité du traitement systémique adjuvant (chimiothérapie et/ou hormonothérapie) sur la maladie micro-métastatique potentielle des patientes porteuses initialement de cancer du sein à risque est un autre argument positif.

b. Arguments directs

Ils sont peu nombreux. En ce qui concerne le cancer du sein, 4 études, portant sur des populations restreintes (52 patientes au plus), [66, 120, 129, 146, 155] montrent que la prise en charge précoce des métastases par un traitement le plus souvent hormonal (donc peu

agressif) retarde l'apparition des signes cliniques. En ce qui concerne le cancer de l'ovaire une étude japonaise récente portant sur 60 patientes montre que le traitement précoce des récidives allonge la survie [127].

4. Calendriers de surveillance

a. Tumeurs gynécologiques

Les calendriers de surveillance biologique des tumeurs gynécologiques après traitement curatif figurent dans le [tableau XXXVIII](#).

Tableau XXXVIII : Calendriers de surveillance biologique après traitement à visée curative des tumeurs gynécologiques primitives.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
Ovaire (T.E.) ①	CA 125	Pas de consensus [233]. 1/3 mois (2 ans), 1/4 mois (3 ^{ème} année), 1/6 mois (4 ^{ème} et 5 ^{ème} année) ; si pas de récurrence dans les 2 premières années, poursuivre la surveillance 1/3 mois (3 ^{ème} année), 1/4 mois (4 ^{ème} année) puis 1/6 mois [80]
Ovaire (T.G.)	AFP, hCG β L hCG, LDH	TGNS et stade pelvien : 1/4 mois (1 an), 1/4 à 1/6 mois (2 ^{ème} année), 1/6 mois (3 ^{ème} année) puis 1/an (4 ^{ème} → 7 ^{ème} année) [187]. TGNS et stade extra-pelvien : 1/2 mois (2 ans), 1/6 mois (3 ^{ème} et 4 ^{ème} année) puis 1/an (5 ^{ème} → 7 ^{ème} année) [187]
TdF	CA125	1/4 mois (2 ans), 1/6 mois (3 ans), 1/an (2 ans) [187]
Col utérin M-	CA125, SCC	NR en systématique [231] ②
Endomètre M-	CA125	NR en l'absence de signe(s) d'appel [226] ③
Sein ④	CA15-3	NR en l'absence de signe(s) d'appel [2, 4, 80, 230]
	ACE	NR en l'absence de signe(s) d'appel [2, 4, 80, 230]. Chez patientes M+ n'exprimant pas le CA 15-3 [2]
Placenta (TT)	hCG hCG β L	MH ⑤ : 1/15 jours (2 mois), 1/ mois jusqu'à 6 mois après normalisation [187] TTPF ⑥ : 1/ semaine (2 mois), 1/15 jours (2 mois), puis 1/mois (2 mois) [187] TTPD ⑦ : 1/ semaine (2 mois), 1/15 jours (2 mois), puis 1/mois jusqu'à 1 an [187]

AFP : alpha-fœtoprotéine, CA : cancer antigène, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hCG β L : sous unité β libre de l'hormone chorionique gonadotrope, LDH : lactate déshydrogénase ; M- : non métastatique, MH : môle hydatiforme, M+ : métastatique, MT : marqueur tumoral, NR : non recommandé, SCC : squamous Cell carcinoma, TdF : trompe de fallope, TE : tumeur épithéliale, TG : tumeur germinale, TTPD : tumeur trophoblastique de pronostic défavorable, TTPF : tumeur trophoblastique de pronostic favorable, TT : tumeur trophoblastique.

- ① : Un protocole d'étude thérapeutique comparant la surveillance purement clinique à la surveillance biologique par le CA 125 est en cours.
- ② : La surveillance repose sur la clinique et l'interrogatoire [231]
- ③ : La surveillance repose sur l'examen clinique général et gynécologique [226].
- ④ : L'interrogatoire et l'examen clinique sont à la base de la surveillance post-thérapeutique des patientes en rémission complète [230].
- ⑤ : Le principal risque de la môle réside dans la possibilité d'envahissement des tissus et de cancérisation. Bien que ces choriocarcinomes représentent moins de 1% des pathologies malignes gynécologiques il est essentiel de les reconnaître car un traitement précoce de ce cancer permet des taux élevés de guérison.
- ⑥ : Môle avec augmentation primaire ou secondaire des marqueurs après curetage en l'absence de CT ou tumeur trophoblastique avec au plus un site métastatique, augmentation isolée d'hCG et de β hCG, antécédents de grossesse molaire, pas de résistance à la chimiothérapie, pas d'histologie de choriocarcinome.
- ⑦ : Histologie de choriocarcinome ou un des facteurs suivants : antécédents de grossesse menée à terme, plus d'un site métastatique, résistance à la chimiothérapie.

b. Tumeurs digestives

Les calendriers de surveillance biologique des tumeurs digestives après traitement à visée curative figurent dans le [tableau XXXIX](#).

Tableau XXXIX : Calendriers de surveillance biologique après traitement à visée curative des tumeurs digestives primitives.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
Colon-rectum ①	ACE	NR [82] en dehors d'essais prospectifs [2]. Uniquement chez patient symptomatique si suspicion de récurrence [80]. Réservé aux patients pouvant supporter une ré-intervention [4, 54, 228] et aux stades B2 et C [54, 228]. Rythme : 1/3 mois (2 ans) puis 1/6 mois (3 ans) [54, 228] ; 1/2 à 3 mois (2 ans) [4].
	CA19-9	NR [2, 4]
Pancréas	CA19-9	NR [82, 228] ②
Œsophage	NP	NR [82, 229] ③
Estomac	NP	NR [82] ④
Foie	AFP	1/3 mois (1 an) puis 1/6 mois [82] ⑤
Tumeurs endocrines ⑥	Cg A	R , doit faire partie du bilan systématique de surveillance[82]. Associer le peptide initialement élevé (ou les 5-HIAA en cas de "carcinoïde" sécrétant) [82]. La fréquence dépend de la pathologie [82]. Si métastase hépatique 1/3 mois (6 mois), puis 1/6 mois ou en fonction du protocole thérapeutique [82].
LDM	β 2- μ g	1/6 mois (2 ans) puis 1/an [82]

β 2- μ g : β 2 microglobuline, O : option, LDM : Lymphomes digestifs du Malt (Malt : système lymphoïde des muqueuses), MT : marqueur tumoral, ACE : antigène carcino-embryonnaire, CA : cancer antigen, NP : non précisé, Cg A : chromogranine A, 5-HIAA : acide 5 hydroxy indole acétique, NR : non recommandé.

① : La surveillance standard repose sur l'examen clinique, l'échographie hépatique, la radiographie pulmonaire et la coloscopie [227]. Un patient en mauvais état général et à priori non ré-opérable sera surveillé à minima [227].

- ② : L'intérêt d'un suivi régulier du cancer du pancréas après exérèse chirurgicale n'est pas prouvé [228].
- ③ : La surveillance des cancers de l'œsophage a pour objectif l'aide au sevrage alcoolo-tabagique, la recherche d'une seconde localisation et la surveillance de l'état nutritionnel. Il repose sur l'examen clinique [82].
- ④ : Aucune étude ne prouve que la surveillance est utile [82].
- ⑤ : Il n'y a pas de consensus sur l'intérêt, les modalités et le rythme de surveillance autre que surveillance clinique [82].
- ⑥ : Il s'agit de tumeurs digestives et pancréatiques [82].

c. Tumeurs urologiques

Tumeurs prostatiques

Les calendriers de surveillance biologique des tumeurs de la prostate après traitement à visée curative figurent dans le [tableau XL](#)

Tableau XL : Calendriers de surveillance biologique après traitement à visée curative de tumeurs prostatiques primitives.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
Prostate	PSA	Après PR : ▶ R 1/3 mois (1 an) puis 1/6 mois (7 ans) [227]. 1/3 mois (1 an), 1/6 mois (4 ans) puis 1/an [6] ①.
		Après RTE : ▶ 1/6 mois (durée NP) [6, 227] ②
		Après HT (3) : ▶ 1/3mois puis 1/6 mois [6] ③

HT : hormonothérapie, MT : marqueur tumoral, NP : non précisé, PSA : antigène spécifique de prostate, PR : prostatectomie radicale, RTE : radiothérapie exclusive.

① : Si PSA indétectable. En cas de PSA détectable il est recommandé de pratiquer un contrôle à 3 mois pour certifier l'anomalie et estimer le temps de doublement du PSA [169]. Le dosage ultra-sensible du PSA permet de dépister la récurrence biologique plus précocement (9 mois à 1 an) chez des patients ayant bénéficié d'un traitement à visée curative [220]. Le dosage du PSA libre n'a pas d'intérêt dans le suivi [185]. Un suivi de 3 ans est nécessaire pour détecter plus de 90% de récurrences tumorales et au moins 5 ans sont nécessaires pour détecter 98% des récurrences [227].

② : L'élévation de PSA se produit le plus souvent la seconde ou la troisième année après l'irradiation. Elle est plus rare après la 4^{ème} année mais reste possible très tardivement [102].

③ : Sous hormonothérapie, le PSA n'est pas un indicateur totalement fiable de l'échappement. Il existe en effet une possibilité de progression clinique à PSA normal (13% à 18% des cas) liée à deux mécanismes différents : 1- action directe des traitement anti-androgènes sur la production de PSA (régulation par les androgènes du gène du PSA), indépendamment de l'activité apoptotique; 2-l'augmentation de la proportion de cellules tumorales peu différenciées qui sécrètent moins de PSA [86]. L'hormono-indépendance (définie par la reprise évolutive biologique et/ou clinique du cancer en dépit d'une castration efficace) survient dans un délai de 12 à 18 mois après le début de l'hormonothérapie [86, 219]. A ce stade la prise en charge n'est que palliative [122]. L'élévation du PSA précède d'environ 6 à 12 mois la mise en évidence de nouvelles métastases scintigraphiques [73, 79]. La stabilité du PSA autorise à ne pratiquer aucun examen d'imagerie [6].

Tumeurs testiculaires

Le calendrier de surveillance biologique des tumeurs testiculaires après traitement à visée curative figure dans le [tableau XLI](#).

Tableau XLI : Calendriers de surveillance biologique après traitement à visée curative de tumeurs testiculaires primitives.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
Tumeur germinale non séminomateuse ou mixte	AFP hCG β L hCG LDH	Stade I clinique après chirurgie : ▶ 1/1 mois (1 an), 1/2 mois (1 an), 1/4 mois (1 an) puis 1/6 mois (2 ans) [80]. 1/1 mois (1 an), 1/2 mois (1 an), 1/3 mois (1 an) puis 1/6 mois (2 ans) [6] ①.
		Stade I clinique post-curage ou après chimiothérapie : 1/6mois (2 ans) puis 1/an [6] ②.
		Autres stades après chimiothérapie : ▶ 1/ 2 mois (1 an), 1/3 mois (1 an), 1/6 mois (3 ans) puis 1/an [80]. Selon pronostic [116] ▶ TBP : 1/3 mois (2 ans) puis 1/an [6] ④. TPI :1/mois (1 an), 1/2 mois (1 an), 1/6 mois (1 an), puis 1/an [6] ⑤. TMP : 1/mois (1 an), 1/2 mois (1 an), 1/6 mois (1 an), puis 1/an [6] ⑤.
Seminome pur	LDH hCG hCGβL	Après chirurgie ⑥ : ▶ 1 mois, 1/3 mois (2 ans), 1/6 mois (3 ans) [80]. Après radiothérapie ⑦ : ▶ 1 mois, 1/3 mois (2 ans), 1/6 mois (3 ans) [80]. NR [6] Après chimiothérapie ⑧ : ▶ Si Scan post CT - : à 1 mois, 1/3 mois (2 ans), 1/6 mois (3 ans) [80]. ▶ Si Scan post CT+ : 1/6mois [80]. NR [6]

AFP : alpha-foetoprotéine , CR : chirurgie, CT : chimiothérapie, hCG : hormone chorionique gonadotrope, hCGβ L : sous unité β libre de l'hormone chorionique gonadotrope, LDH : lactate deshydrogénase, MT : marqueur tumoral, NR : non recommandé, RT : radiothérapie, TBP : tumeur de bon pronostic, TMP : tumeur de mauvais pronostic, TPI : tumeur de pronostic intermédiaire.

① : Ces patients porteurs d'une lésion de stade I (critères de l'American Joint Committee on Cancer) à faible risque bénéficient d'une simple surveillance après orchidectomie. Cette attitude permet de ne traiter par chimiothérapie que les seules rechutes (26% à 33% après 3 ans ; délai moyen de survenue = 5 mois) avec un taux de guérison de 97%. La surveillance nécessite une extrême rigueur dans les contrôles pour éviter tout retard de diagnostic et de traitement.

② : Le curage est indiqué lorsque la surveillance est impossible (mauvaise compliance prévisible du patient) ou en présence d'un tératome mature pur (risque de rechute très tardif obligeant à une surveillance de plus de 10 ans). La chimiothérapie est réservée aux patients à haut risque évolutif (carcinome embryonnaire pur ou majoritaire et présence d'embols tumoraux intra vasculaires).

③ : Absence de métastases viscérale extra-pulmonaire et concentrations post-opératoires des marqueurs inférieures aux seuils suivants : AFP < 1 000 µg.L⁻¹, hCG < 5 000 UI.L⁻¹ et LDH < 1,5 fois la limite supérieure des valeurs usuelles [116]. Chez ces patients en rémission complète après chimiothérapie la surveillance a pour but de dépister précocement des rechutes, qui surviennent en général dans les douze premiers mois et nécessitent l'utilisation d'une chimiothérapie très agressive [6].

④ : Groupe défini par l'absence de métastases viscérales extra-pulmonaires, une AFP post-opératoire comprise entre 1 000 et 10 000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou une hCG comprise entre 5 000 et 50 000 UI.L^{-1} ou une LDH comprise entre 1,5 fois et 10 fois la normale [116].

⑤ : Le groupe de mauvais pronostic est défini par la présence de métastases viscérales extra-pulmonaires, un AFP > 10 000 $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou une hCG > 50 000 UI.L^{-1} ou une LDH > 10 fois la limite supérieure des valeurs usuelles [116]. La surveillance est rapprochée pour éviter tout retard dans le diagnostic des rechutes et l'institution d'une chimiothérapie très intensive (avec autogreffe de cellules souches) [6].

⑥ : Les séminomes de stade I ne se compliquent de métastases que dans 15% des cas. La surveillance après orchidectomie est une alternative acceptable à la radiothérapie systématique mais elle doit être prolongée pendant 10 ans car les récurrences sont souvent tardives. Les taux de guérison dans les 2 cas sont proches de 100% [6].

⑦ : Il s'agit de stades I, IIa et IIb [187] ou de lésions non métastatiques [6]. Pour l'AFU (Association Française d'Urologie) la surveillance est déconseillée car elle expose à un risque élevé de patients perdus de vue ou de diagnostic tardif de rechutes qui surviennent généralement plus tardivement que dans les tumeurs germinales non séminomateuses.

⑧ : Il s'agit des stades IIc [187] ou des tumeurs métastatiques [6]. Les taux de guérison sans rechute à 10 ans est proche de 90%.

d. Tumeurs diverses

Les calendriers de surveillance biologique de diverses tumeurs après traitement à visée curative figurent dans le [tableau XLII](#).

Tableau XLII : Calendriers de surveillance biologique après traitement à visée curative de diverses tumeurs primitives.

Localisation	MT	Conseils pour le suivi sous traitement
Neuroblastome	CAU	NR [232] ①
Thyroïde (CMT)	CT, ACE	1/3 mois la 1 ^{ère} année, 1/6 mois la 2 ^{ème} année puis 1/an ②.
Thyroïde (CDT)	Tg	Au 1 ^{er} bilan de sevrage réalisé à 6 ou 12 mois après traitement initial, puis une fois par an sous HT ou sous rhTSH exogène ③.
Poumon (CBPNPC)	ACE, CYFRA21-1	NR [80, 225] ④
Poumon (CBPPC)	NSE	NR [80]

ACE : antigène carcino-embryonnaire, CAU : catécholamine urinaire, CBPNPC : cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, CBPPC : cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, CDT : cancer différencié de la thyroïde, CMT : cancer médullaire de la thyroïde, CT : calcitonine, HT : hormone thyroïdienne, NR : non recommandé, NSE : Neuron Specific Enolase, rh TSH : thyrostimuline humaine recombinante, T : tumeur, Tg : thyroglobuline.

① : En l'absence d'étude prospective ou rétrospective sur la surveillance des neuroblastomes, aucun standard et aucune option ne peuvent être définis [232]

② : La surveillance biologique repose sur la CT et l'ACE. Elle doit être poursuivie à vie car les métastases de CMT sont relativement fréquentes et parfois tardives. La concentration basale de CT peut s'élever parfois plusieurs années avant que la récurrence ne puisse être documentée par une autre méthode.

③ : Après résection chirurgicale d'un cancer thyroïdien différencié, le dosage de la thyroglobuline associé à l'arrêt du traitement par thyroxine et à la scintigraphie à l'iode permet la détection de récurrences qui peuvent

être traitées par radiothérapie métabolique. Le rythme des bilans systématiques après sevrage ou sous TSH recombinante associant un dosage de Tg et une scintigraphie du corps entier à l'iode 131 est réalisé habituellement tous les 5 ans et dépend des facteurs pronostiques initiaux tout en sachant que la surveillance doit être plus étroite les 10 premières années [in 175].

④ : Il n'existe pas d'attitude standard de surveillance. L'endoscopie et le scanner peuvent être réalisés [225]

Les bonnes pratiques

Tableau d'aide à la prescription des marqueurs tumoraux

LES BONNES PRATIQUES

Faut-il doser les MT avant tout traitement ?

OUI : cette concentration constitue la valeur de référence indispensable pour étudier l'évolution ultérieure du MT.

Faut-il associer plusieurs MT ?

En règle générale : **NON**.

L'association des MT doit être réservée à quelques cas particuliers :

- Au moment du diagnostic de la maladie, pour choisir le MT le plus sensible,
- En cas de tumeurs hétérogènes associant plusieurs contingents cellulaires,
- Pour l'étude biologique d'une métastase d'origine inconnue,
- A la recherche d'un indicateur secondaire quand le MT habituel est non informatif.

Peut-on interpréter isolément les résultats de MT ?

NON : la concentration des MT doit toujours être interprétée à la lumière des données anatomo-pathologiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques. Le MT est parfois l'unique indicateur dont dispose le clinicien pour poser un diagnostic, établir un pronostic, juger l'efficacité d'un traitement ou suspecter une reprise évolutive. Dans ces circonstances précises, le biologiste, au delà du simple rendu des résultats, est amené à proposer, dans la limite de ses compétences, une interprétation qui devra tenir compte du contexte clinique, de ses conséquences potentielles sur la stratégie thérapeutique et de son impact psychologique sur le patient.

Un patient peut-il être suivi dans plusieurs laboratoires ?

NON : le nomadisme biologique est très pénalisant pour le patient qui doit toujours être suivi par le même laboratoire.

La reprise des sérums antérieurs est-elle souhaitable ?

NON : chez un patient connu, le re-dosage sur un même automate des sérums antérieurs conservés n'apporte aucun bénéfice pour la comparaison de sérum du jour dans le suivi du traitement. Le re-dosage des antécédents est cependant nécessaire à chaque changement de technique et devant toute variation significative de MT inexplicée par la clinique.

Faut-il constituer une sérothèque ?

OUI : c'est une obligation réglementaire (un an, prévu à la nomenclature des actes de biologie médicale). C'est également le moyen de valider initialement les valeurs usuelles proposées par le fabricant, de pouvoir contrôler - si nécessaire - une évolution biologique en reprenant dans la même série l'échantillon précédent et de tester rétrospectivement de nouveaux MT.

Le compte-rendu doit-il comporter le rappel des valeurs antérieures ?

OUI : pour l'Association Française d'Urologie, par exemple, le rappel des valeurs antérieures de PSA sur le compte-rendu donne des informations importantes.

Le compte-rendu doit-il comporter un graphe ?

OUI : chaque fois que la représentation graphique est informative (décroissance biphasique, récurrence biologique) un tracé en coordonnées semi-logarithmiques intégrant les valeurs antérieures est indispensable. Un calcul de pente « instantané » (entre deux valeurs consécutives) peut être réalisé en cas de changement de pente. Si la pente est stable, le calcul sera plus précis sur plusieurs points .

Peut-on modifier une stratégie thérapeutique sur une seule valeur ?

NON : il faut toujours contrôler sur un nouveau prélèvement un résultat positif impliquant une décision thérapeutique.

TABLEAU D'AIDE À LA PRESCRIPTION DES MARQUEURS TUMORAUX

On peut résumer l'utilisation clinique des marqueurs sous forme d'un tableau d'aide à la prescription des principaux marqueurs tumoraux ([tableau XLIII](#)).

Tableau XLIII : Efficacité des principaux marqueurs aux différents stades de la maladie cancéreuse.

Marqueur	Localisation	Dp	Dg	P	T	S
ACE	Côlon rectum					1
	Sein				2	1 et 2
	CMT			3	3	3
	Poumon (CBPNPC)					
	Ovaire (mucineux)				8	1 et 8
	Estomac					12
AFP	Foie	4		6		1
	Testicule			5	5	5
	Ovaire (germinal)			6		1
β2 micro.	Myélome					
CA 125	Ovaire					1
	Endomètre			7	7	1 et 7
CA 15-3	Sein					1
CA 19-9	Pancréas					12
	Ovaire (mucineux)					1
	Côlon rectum			9	9	1 et 9
Calcitonine	CMT	10		3	3	3
Cyfra 21-1	Poumon (NPC)					1
βhCG	Placenta	11	15			
	Testicule		5	5	5	5
βhCG libre	Placenta	11	16			
	Testicule					
Ig monocl.	Myélome					
LDH	Lymphome					
	Testicule		5	5	5	5
NSE	Poumon (CBPPC)					12
CgA	Tumeurs endocrines					
PSA	Prostate	14				
SCC	Utérus (col)					13
	Œsophage					12
	ORL					12
Tg	Thyroïde (dif.)					

Efficace
 Inefficace (sauf cas particulier)
 Inefficace

ACE : antigène carcino-embryonnaire, AFP : alpha-fœtoprotéine, $\beta 2$ micro : $\beta 2$ microglobuline, CA : Cancer Antigen, CBPNPC : cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules, CBPPC : cancer broncho-pulmonaire à petites cellules, CDT : cancer thyroïdien différencié, CMT : cancer médullaire de la thyroïde, Dg : diagnostic, Dp : dépistage, hCG : hormone chorionique gonadotrope, Ig : immunoglobuline, LDH : lactate deshydrogénase, NSE : Neuron Specific Enolase, P : pronostic, PAP : phosphatase acide prostatique, PSA : Antigène Spécifique de Prostate, S : surveillance après traitement, SCC : Squamous Cell Carcinoma, T : suivi sous traitement, Tg : thyroglobuline.

1 : Toutes histologies hors tumeurs germinales testiculaires, choriocarcinomes, cancers thyroïdiens médullaire et différencié

En l'absence d'études randomisées démontrant son efficacité en termes d'amélioration de survie, l'utilisation du marqueur en surveillance après traitement n'est pas formellement recommandée.

2 : Cancer du sein : ne pas prescrire sauf si le cancer du sein n'exprime pas le CA 15-3.

3 : Cancer médullaire de la thyroïde : l'ACE doit être associé au dosage de calcitonine (valeur basale ou sous stimulation par la pentagastrine)

4 : Cancer hépatocellulaire : sur population à risque : malades cirrhotiques (sauf Child C où il n'y a pas de traitement), porteurs chroniques actifs du VHB ou du VHC.

5 : Tumeur du testicule : associer AFP, β hCG et LDH.

6 : Pronostic : la concentration initiale du marqueur a une valeur pronostique. Cette valeur pronostique n'est pas indépendante notamment du stade ou de la masse tumorale.

7 : Cancer de l'endomètre : à utiliser une fois le type histologique du cancer connu. Inutile dans le choriocarcinome et dans le cancer épidermoïde du col de l'utérus.

8 : Cancer ovarien mucineux : ne pas prescrire sauf si le cancer n'exprime pas le CA 19-9.

9 : Cancer colorectal : ne pas prescrire sauf si le cancer n'exprime pas l'ACE.

10 : Cancer médullaire de la thyroïde : sur population à risque (formes familiales) et en association avec le test à la pentagastrine.

11 : Choriocarcinome : sur population à risque (avortement molaire).

12 : Cancer du poumon, du pancréas, de l'œsophage, de l'estomac, ORL : apparaissent depuis peu des chimiothérapies efficaces et le dosage du marqueur permet de limiter le recours à l'imagerie.

13 : Cancer du col de l'utérus : le suivi est réalisé par d'autres méthodes.

14 : Cancer de la prostate : dépistage orienté sur les hommes de plus de 50 ans (ou 45 ans si facteurs de risque). A ne prescrire qu'après avoir complètement informé le patient des conséquences de la découverte d'un PSA élevé. A moduler avec l'âge et à proscrire chez les patients dont l'espérance de vie ne dépasse pas 10 ans.

15 : Tumeurs placentaires : Le dosage de β hCG libre effectué en parallèle avec celui de l'hCG facilite le diagnostic différentiel entre une grossesse normale, une môle et un choriocarcinome. Le pourcentage de l'hCG β libre est de 0,5% à 1% en cas de grossesse normale ; il s'élève entre 1% et 5% en cas de môle et dépasse 5% en cas de choriocarcinome.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé [ANAES]**. Appropriateness of systematic screening for prostatic cancer by prostate specific antigen (PSA). Paris, 1999.
2. **Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé [ANAES]**. Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998, 22, 442-457.
3. **Alagoz T, Buller RE, Berman M, Anderson B, Manetta A, DiSaia P**. What is a normal CA125 level? *Gynecol Oncol*. 1994;53(1):93-7.
4. **American Society of Clinical Oncology**. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1996 ;14(10):2843-77.
5. **Andre J**. Hormones and antihormones, cancer of the breast and prostate, escape and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003;64(4):350-1.
6. **Association Française d'Urologie [AFU]**. Publications du Comité de Cancérologie . www.urofrance.org.
7. **Association Française d'Urologie**. Cancer de la prostate et dépistage. Recommandations. *Progrès en Urologie*. 2002, 12 (suppl 2), 32-34.
8. **ASTRO** Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1035-41.
9. **Bachelot T, Jouanneau E, Blay JY**. Clinical development of anti-angiogenic agents in 2002. *Bull Cancer*. 2003;90(1):19-23.
10. **Balk SP, Ko YJ, Bublej GJ**. Biology of prostate-specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):383-91.
11. **Banfi G, Parma P, Pontillo M**. Stability of tumor markers CA 19.9, CA 125, and CA 15.3 in serum obtained from plain tubes and tubes containing thixotropic gel separator. *Clin Chem*. 1997;43(12):2430-1.
12. **Baruch A, Hartmann M, Zrihan-Licht S, Greenstein S, Burstein M, Keydar I, Weiss M, Smorodinsky N, Wreschner DH**. Preferential expression of novel MUC1 tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor-potentiating function. *Int J Cancer*. 1997;71(5):741-9.
13. **Bassetto MA, Franceschi T, Lenotti M, Parise G, Pancheri F, Sabbioni R, Zaninelli M, Cetto GL**. AFP and hCG in germ cell tumors. *Int J Biol Markers*. 1994, 9(1):29-32.
14. **Basuyau JP, Blanc-Vincent MP, Bidart JM, Daver A, Deneux L, Eche N, Gory-Delabaere G, Pichon MF, Riedinger JM**. Standards, Options and Recommendations (SOR) for tumor markers in breast cancer. *Bull Cancer*. 2000; 87(10):723-37.
15. **Basuyau JP, Daver A, Florias JL, Pecking A, Pichon MF**. Quel avenir pour les dosages des marqueurs tumoraux sériques ? *Immuno Anal Biol Spéc*, 2002, 17: 218-227.
16. **Basuyau JP, Leroy M, Brunelle P**. Determination of tumor markers in serum. Pitfalls and good practice. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39(12):1227-33.
17. **Battermann JJ, Boon TA, Moerland MA**. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. *Radiother Oncol*. 2004;71(1):23-8.

18. **Baud M, Cohen R, Dumont G, Mercier M, Naudin C, A Vassault.** Protocole d'évaluation de la limite de détection d'une méthode analytique. *Immuno Anal Biol Spéc*, 1989, 14 :17-28.
19. **Beattie GJ, Sturgeon C, Fiskén J, Roulston JE.** The effect of surgery on the serum concentration of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Ann Clin Biochem*. 1993;30 (Pt 4):402-3.
20. **Bey P, Gaboriaud G, Peiffert D, Aletti P, Cosset JM.** Standards, options and recommendations for the practice of external radiotherapy and brachytherapy in oncology. *Bull Cancer*. 1995;82(10):811-22.
21. **Beyne P, Vigier JP, Bourgoïn P, Vidaud M.** Comparison of single and repeat centrifugation of blood specimens collected in BD evacuated blood collection tubes containing a clot activator for cardiac troponin I assay on the ACCESS analyzer. *Clin Chem*. 2000;46(11):1869-70.
22. **Bidart JM, Birken S, Berger P, Krichevsky A.** Immunochemical mapping of hCG and hCG-related molecules. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1993;216:118-36.
23. **Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, Labrousse F, Voitot H.** Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem*. 1999; 45(10):1695-707.
24. **Bidart JM.** Fiche immunoanalytique : L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et ses formes moléculaires. *Immuno Anal Biol Spéc*. 1995, 10 :341-346.
25. **Bikfalvi A.** Tumor angiogenesis. *Bull Cancer*. 2003;90(5):449-58.
26. **Biran H, Feld R, Malkin A.** Circulating arginine-vasopressin, calcitonin, carcinoembryonic antigen, neuron-specific enolase, and beta-2 microglobulin fluctuations during combined modality induction therapy for small-cell bronchogenic carcinoma. Association of postchemotherapy AVP surge with high tumor response rate and durable remission. *Tumour Biol*. 1991;12(3):131-7.
27. **Bonfrer JM.** Working Group on Tumor Marker (WGTM). *Tumor Biol*. 1990; 11(5):287-288.
28. **Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F.** Errors in laboratory medicine. *Clin Chem*. 2002;48(5):691-8.
29. **Borg C, Trillet-Lenoir V.** General principles of dose-effect relationship. *Bull Cancer*. 2001;88(9):833-4.
30. **Brewer JA, Tank ES.** Yolk sac tumors and alpha-fetoprotein in first year of life. *Urology*. 1993;42(1):79-80.
31. **Brun B, Piedbois P.** Chimiothérapie anticancéreuse (hormonothérapie incluse). *La Revue du Praticien* 1998 ; 48 :1587-1600.
32. **Buamah PK, Drake SR, Smedley HM, Bodger WA, Skillen AW.** Neuron-specific enolase during chemotherapy of small cell lung cancer. *J Surg Oncol*. 1990 ; 44(1):1-4.
33. **Buamah PK, James OF, Skillen AW, Harris AL.** The value of tumour marker kinetics in the management of patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 1988;37(3):161-4.
34. **Buamah PK, Skillen AW, Ward AM.** Serum alpha fetoprotein kinetics in hepatocellular carcinoma. A case for cessation of therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;16(1):75-7.
35. **Campone M, Kerbrat P, Roche H, Bennouna J, Cuillière JC, Le Mevel B, Fumôleau P.** Future perspectives. From basic research to the development of new therapies aimed at the inhibition of the different stages of signal transduction: applications in breast cancer. *Bull Cancer*. 2003;90(10):851-64.

36. **Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD.** Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. *Br J Cancer.* 1984;50(6):765-9.
37. **Cappelli G.** Mathematical model application to the kinetic study of tumor markers. *Int J Biol Markers.* 1994;9(1):8-14.
38. **Carl J, Bentzen SM, Norgaard-Pedersen B, Kronborg O.** Modelling of serial carcinoembryonic antigen changes in colorectal cancer. *Scand J Clin Lab Invest.* 1993;53(7):751-5.
39. **Carruth J, Dougherty TJ.** Photodynamic therapy. State of art. *Laser Surg. Med.* 1986; 6: 404-407.
40. **Chardot C, Fervers B, Bey P, Abbatucci JS, Philip T.** Standards, options and recommendations for the multidisciplinary organization of oncology. *Bull Cancer.* 1995;82(10):780-94.
41. **Charrier JP, Tournel C, Michel S, Dalbon P, Jolivet M.** Two-dimensional electrophoresis of prostate-specific antigen in sera of men with prostate cancer or benign prostate hyperplasia. *Electrophoresis.* 1999;20(4-5):1075-81.
42. **Chauffert B, Correia M, Sergent C.** Update on mechanisms of drug resistance. *Bull Cancer.* 1999;86(1):97-103.
43. **Chautard D, Cellier P, Dalifard I, Pabot du Chatelard P, Chaussis F, Vielle B, Soret JY, Passagot J, Courte C, Daver A.** Biochemical monitoring of prostate cancer treated exclusively by radiotherapy: prognostic value of pretreatment PSA, PSA nadir and PSA half-life. *Prog Urol.* 2002;12(3):421-8.
44. **Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C.** A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol.* 1999;31(1):133-41.
45. **Choi JS, Min JS.** Significance of postoperative serum level of carcinoembryonic antigen (CEA) and actual half life of CEA in colorectal cancer patients. *Yonsei Med J.* 1997;38(1):1-7.
46. **Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE.** Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol.* 1991;145(2):313-8.
47. **CLIP** Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Hepatology.* 2000;31(4):840-5.
48. **CNHIM** Dossier « Evaluation thérapeutique : médicaments utilisés en cancérologie (4ème édition) 2001, XXII, 1-2.
49. **Cohen P, Peehl DM, Graves HC, Rosenfeld RG.** Biological effects of prostate specific antigen as an insulin-like growth factor binding protein-3 protease. *J Endocrinol.* 1994;142(3):407-15.
50. **Colakovic S, Lukic V, Mitrovic L, Jelic S, Susnjar S, Marinkovic J.** Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer. *Int J Biol Markers.* 2000;15(2):147-52.
51. **Cole LA, Kardana A, Birken S.** The isomers, subunits and fragments of hCG. In : *Structure-function relationship of gonadotrophins.* Raven Press, New-York, 1989, 59-80.
52. **Cole LA, Kardana A.** Discordant results in human chorionic gonadotropin assays. *Clin Chem.* 1992;38(2):263-70.

53. **Comoy E, Rougier P.** Syndromes para-néoplasiques. *Le Concours Médical*, 1983, 39, 44-47.
54. **Conroy T, Adenis A.** Standards, Options, and Recommendations for the surveillance after treatment in cancer of the colon. The SOR Working Group "Cancer du Côlon" de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Bull Cancer*. 1998;85(2):152-9.
55. **Cristofori R, Aimo G, Mengozzi G, Oliaro A, Revello F, Rapellino M.** Tumor markers kinetics in malignant lung neoplasms. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1999;40(2):299-305.
56. **Critz FA, Williams WH, Holladay CT, Levinson AK, Benton JB, Holladay DA, Schnell FJ Jr, Maxa LS, Shrake PD.** Post-treatment PSA < or = 0.2 ng/mL defines disease freedom after radiotherapy for prostate cancer using modern techniques. *Urology*. 1999;54(6):968-71.
57. **Critz FA.** A standard definition of disease freedom is needed for prostate cancer: undetectable prostate specific antigen compared with the American Society of Therapeutic Radiology and Oncology consensus definition. *J Urol*. 2002;167(3):1310-3.
58. **Cruickshank DJ, Terry PB, Fullerton WT.** The potential value of CA 125 as a tumour marker in small volume, non-evaluable epithelial ovarian cancer. *Int J Biol Markers*. 1991;6(4):247-52.
59. **Culine S.** Place de la mitoxantrone dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-indépendant. 2002. www.urofrance.org.
60. **Cure H, Bay JO, Plagne R, Chollet P, Dauplat J.** High-dose chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer. *Bull Cancer*. 2001;88(9):842-51
61. **Dargent D.** Chimiothérapie de la grossesse molaire. *J. Gynécol. Biol. Reprod*, 1977, 3, 1087-1106.
62. **Dauplat J, Guillemin F, Depadt G, Borella L.** Le livre blanc de la chirurgie oncologique. 2002;89:7-44.
63. **Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P.** Comparison of seven immunoassays for the quantification of CA 125 antigen in serum. *Clin Chem*. 1998;44(7):1417-22.
64. **Daver A, Chautard D.** Les marqueurs tumoraux : une nouvelle stratégie d'utilisation. Colloque national des Biologistes d'hôpitaux, Colmar, octobre 1999.
65. **Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr, Klug TL.** Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 1986;46(12 Pt 1):6143-8.
66. **De La Lande B, Hacene K, Floiras JL, Alatrakchi N, Pichon MF.** Prognostic value of CA 15.3 kinetics for metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers*. 2002;17(4):231-8.
67. **De Wit R, Collette L, Sylvester R, de Mulder PH, Sleijfer DT, Ten Bokkel Huinink WW, Kaye SB, Van Oosterom AT, Boven E, Stoter G.** Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer*. 1998;78(10):1350-5.
68. **Debruyne F.** Hormonal therapy of prostate cancer. *Semin Urol Oncol*. 2002;20(3 Suppl 1):4-9.
69. **Delpont PJ, Ruf H, Blanc B, Gamerre M, Adrai J, Conte M, Dupont S, Bellia-Rousseau J.** Value of the radioimmunological assay of HCG and its subunits in the diagnosis and follow-up of gestational trophoblastic disease. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1985;80(10):737-52.

70. **Dourthe LM, Ouachet M, Fizazi K, Droz JP.** Testicular germ cell tumors. Bull Cancer. 1998;(1 Suppl):26-39.
71. **Druette J, Bornet H, Sassolas G, Rousset B.** Analyse critique du dosage de la thyroglobuline. Immuno Anal Biol Spéc. 1998, 13 :201-207.
72. **Duffy MJ, McGong P, McSweeney J.** Guidelines for the use of tumors markers. Second edition. 2000. www.her2support.org.
73. **Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Thibeault MM, Tremblay M, Labrie F.** Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of carcinoma of the prostate. J Urol. 1991;146(4):1064-7; discussion 1067-8.
74. **Dupuy E, Tobelem G.** Mechanisms and role of lymphangiogenesis in cancer metastasis. Bull Cancer. 2003;90(7):595-9.
75. **Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, Daver A, Buecher B, Conroy T, Dieu L, Bidart JM, Deneux L.** Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. Bull Cancer. 2001;88(12):1177-206.
76. **Ehrlich PH, Moyle WR.** Cooperative immunoassays : Ultrasensitive assay with mixed monoclonal antibodies. Science 1983, 221, 279-81.
77. **Eisinger F, Bressac B, Castaingne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP, Lesur A, Nogues C et al.** Identification and management of hereditary breast/ovarian cancers (2004 update). Bull Cancer 2004; 91 (3) : 219-237.
78. **Eisinger F, Thouvenin D, Bignon YJ, Cuisenier J, Feingold J, Hoerni B, Lasset C, Lyonnet D, Maraninchi D, Marty M, et al.** Considerations on the organization of oncologic-genetic consultations (a first step towards the publication of clinical practice guidelines). Bull Cancer. 1995;82(10):865-78.
79. **Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL.** Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. J Urol. 1987;138(5):1181-4.
80. **European Society for medical Oncology [ESMO].** Clinical guidelines. www.esmo.org.
81. **Evrard S.** Towards the redefinition of the aims of palliative surgery?. Bull Cancer. 2001 Mar;88(3):329-31.
82. **Fédération Francophone de Cancérologie Digestive [FFCD].** Recommandations. www.u-bourgogne.fr/FFCD.
83. **Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer [FNCLCC].** Recommandations pour la pratique clinique. www.fnclcc.org.
84. **Flechon A, Droz JP.** Is still there an indication for high-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell support in the treatment of germ-cell tumors?. Bull Cancer. 2001;88(9):852-7.
85. **Fortier AH, Nelson BJ, Grella DK, Holaday JW.** Antiangiogenic activity of prostate-specific antigen. J Natl Cancer Inst. 1999;91(19):1635-40.
86. **Fournier G, Piechaud T, Chautard D, Hubert J, Flam T, Peneau M, Cariou G, Cussenot O.** Modalités de suivi du cancer prostatique sous traitement hormonal. Progrès en Urologie. 1996, (suppl n°1) :101-110.

87. **Fugazzola L, Pinchera A, Luchetti F, Iacconi P, Miccoli P, Romei C, Puccini M, Pacini F.** Disappearance rate of serum calcitonin after total thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma. *Int J Biol Markers.* 1994;9(1):21-4.
88. **Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, Negri S, Cristofani R, Genazzani AR.** The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2004;93(1):131-6.
89. **Gadducci A, Zola P, Landoni F, Maggino T, Sartori E, Bergamino T, Cristofani R.** Serum half-life of CA 125 during early chemotherapy as an independent prognostic variable for patients with advanced epithelial ovarian cancer: results of a multicentric Italian study. *Gynecol Oncol.* 1995;58(1):42-7.
90. **Gale GB, O'Connor DM, Chu JY.** Normal values of alpha-fetoprotein in neonates and infants. *Pediatrics.* 1988;82(1):138.
91. **Ganne-Carrie N, Mohand D, N'kontchou G, Grando-Lemaire V, Trinchet JC.** Synopsis: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26(1):73-7.
92. **Gard GB, Houghton CR.** An assessment of the value of serum CA 125 measurements in the management of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1994;53(3):283-9.
93. **Gerard JP, Chapet O, Cucherat M, Romestaing P, Mornex F, Bobin JY, Roy P, Favrel V.** Local control in the management of cancer: a few thoughts. *Bull Cancer.* 2001 Jul;88(7):693-9.
94. **Gerl A, Lamerz R, Clemm C, Mann K, Hartenstein R, Wilmanns W.** Does serum tumor marker half-life complement pretreatment risk stratification in metastatic nonseminomatous germ cell tumors? *Clin Cancer Res.* 1996;2(9):1565-70.
95. **Gerl A, Lamerz R, Mann K, Clemm C, Wilmanns W.** Is serum tumor marker half-life a guide to prognosis in metastatic nonseminomatous germ cell tumors?. *Anticancer Res.* 1997;17(4B):3047-9.
96. **Gion M, Mione R, Barioli P, Dittadi R.** Dynamic use of tumor markers, rationale-clinical applications and pitfalls. *Anticancer Res.* 1996;16(4B):2279-84.
97. **Goldstein DP, Berkowitz RS, Bernstein MR.** Management of molar pregnancy. *J Reprod Med.* 1981;26(4):208-12.
98. **Goldstein DP.** Chorionic gonadotropin. *Cancer.* 1976 Jul;38(1 SUPPL):453-7.
99. **Grimm T, Johnson JP.** Ectopic expression of carcinoembryonic antigen by a melanoma cell leads to changes in the transcription of two additional cell adhesion molecules. *Cancer Res.* 1995 1;55(15):3254-7.
100. **Han SJ, Yoo S, Choi SH, Hwang EH.** Actual half-life of alpha-fetoprotein as a prognostic tool in pediatric malignant tumors. *Pediatr Surg Int.* 1997;12(8):599-602.
101. **Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA.** Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol.* 1995;154(4):1412-7.
102. **Hanlon AL, Moore DF, Hanks GE.** Modeling postradiation prostate specific antigen level kinetics: predictors of rising postnadir slope suggest cure in men who remain biochemically free of prostate carcinoma. *Cancer.* 1998 1;83(1):130-4.

103. **Hashino J, Fukuda Y, Oikawa S, Nakazato H, Nakanishi T.** Metastatic potential of human colorectal carcinoma SW1222 cells transfected with cDNA encoding carcinoembryonic antigen. *Clin Exp Metastasis*. 1994;12(4):324-8.
104. **Heidtmann HH, Nettelbeck DM, Mingels A, Jager R, Welker HG, Kontermann RE.** Generation of angiostatin-like fragments from plasminogen by prostate-specific antigen. *Br J Cancer*. 1999;81(8):1269-73.
105. **Henderson RJ, Eastham JA, Culkin DJ, Kattan MW, Whatley T, Mata J, Venable D, Sartor O.** Prostate-specific antigen (PSA) and PSA density: racial differences in men without prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89(2):134-8.
106. **Héron JF, Fervers B, Latour JF, Sommelet D, Chauvergne J, Philip T.** Standards, options and recommendations for a successful practice in chemotherapy. *Bull Cancer*. 1995;82(10):823-34.
107. **Heron JF.** Cours de Cancérologie fondamentale pour les étudiants de DCEM1 et DCEM3, www.baclesse.fr
108. **Hill C, Doyon F.** Frequency of cancer in France: 2004 update. *Bull Cancer*. 2004;91(1):9-14.
109. **Hilz H, Noldus J, Hammerer P, Buck F, Luck M, Huland H.** Molecular heterogeneity of free PSA in sera of patients with benign and malignant prostate tumors. *Eur Urol*. 1999;36(4):286-92.
110. **Hocevar M, Auersperg M, Stanovnik L.** The dynamics of serum thyroglobulin elimination from the body after thyroid surgery. *Eur J Surg Oncol*. 1997;23(3):208-10.
111. **Hoffmann J, Munz A, Krimmel M, Alfter G.** Intraoperative and postoperative kinetics of serum tumor markers in patients with oral carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998 Dec;56(12):1390-3.
112. **Horwich A, Peckham MJ.** Serum tumour marker regression rate following chemotherapy for malignant teratoma. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1984;20(12):1463-70.
113. **Horwich A, Peckham MJ.** Transient tumor marker elevation following chemotherapy for germ cell tumors of the testis. *Cancer Treat Rep*. 1986 Nov;70(11):1329-31
114. **Houlgatte A, Dourthe LM, Bernard O.** Update on about testicular cancer. *Bull Cancer*. 2002;89(1):47-56.
115. **Inanc SE, Meral R, Darendeliler E, Yasasever V, Onat H.** Prognostic significance of marker half-life during chemotherapy in non-seminomatous germ cell testicular tumors. *Acta Oncol*. 1999;38(4):505-9.
116. **International Germ Cell Cancer Collaborative Group:** a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Consensus Classification. *J Clin Oncol*. 1997 Feb;15(2):594-603.
117. **International Union Against Cancer (UICC).** TNM Classification of malignant tumours. Wiley-Liss, NewYork, 239p, 2002 (Sixth Edition).
118. **InVS.** Rapport sur l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. 2003, www.invs.sante.fr
119. **Ito K, Hibi K, Ando H, Hidemura K, Yamazaki T, Akiyama S, Nakao A.** Usefulness of analytical CEA doubling time and half-life time for overlooked synchronous metastases in colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32(2):54-8.

120. **Jäger W.** The early detection of disseminated (metastasized) breast cancer by serial tumour marker measurements. *Eur J Cancer Prev.* 1993; suppl3:133-139.
121. **Kennedy C, Angermuller S, King R, Noviello S, Walker J, Warden J, Vang S.** A comparison of hemolysis rates using intravenous catheters versus venipuncture tubes for obtaining blood samples. *J Emerg Nurs.* 1996;22(6):566-9.
122. **Khoury S.** Cancer de la prostate hormone-indépendant. 2002. www.urofrance.org.
123. **Kiang DT, Greenberg LJ, Kennedy BJ.** Tumor marker kinetics in the monitoring of breast cancer. *Cancer.* 1990 Jan 15;65(2):193-9.
124. **Killian CS, Corral DA, Kawinski E, Constantine RI.** Mitogenic response of osteoblast cells to prostate-specific antigen suggests an activation of latent TGF-beta and a proteolytic modulation of cell adhesion receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993;192(2):940-7.
125. **Klapdor R, Bahlo M, Babinski A.** Atypical courses of serum tumor markers--4 case reports. *Anticancer Res.* 2003;23(2A):845-50.
126. **Kohn J.** The dynamics of serum AFP in the course of testicular teratoma. *Scand J Immunol (suppl 8)* 8:103-107, 1978.
127. **Komai K.** Does second-line chemotherapy, performed in response to marker recurrence, improve the outcome of ovarian cancer ? Proceedings of American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, Orlando (Floride), 18-21 mai 2002.(p 879).
128. **Koshida K, Kadono Y, Konaka H, Kitagawa Y, Imao T, Kobayashi T, Kunimi K, Uchibayashi T, Namiki M.** Chemotherapy of metastatic testicular germ cell tumors: relationship of histologic response to size reduction and changes in tumor markers. *Int J Urol.* 1998;5(1):74-9.
129. **Kovner F, Merimsky O, Hareuveni M, Wigler N, Chaitchik S.** Treatment of disease-negative but mucin-like carcinoma-associated antigen-positive breast cancer patients with tamoxifen: preliminary results of a prospective controlled randomized trial. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1994;35(1):80-3
130. **Kricka LJ.** Human anti-animal antibody interferences in immunological assays. *Clin Chem.* 1999 ; 45(7):942-56. Review. Erratum in: *Clin Chem* 2000;46(10):1722.
131. **Kwiatkowski F, Gachon F, Charrier S, Sancho-Garnier H, Kramar A.** Stratégie de décision en biologie : l'analyse ROC. *Bull Cancer* 1999, 86(9) :787-9.
132. **Labauve JP.** Pharmacocinétique. Principes fondamentaux. Edition Masson 1984.
133. **Lange PH, Vessella RL.** Mechanisms, hypotheses and questions regarding prostate cancer micrometastases to bone. *Cancer Metastasis Rev.* 1998-99;17(4):331-6.
134. **Lange PH, Vogelzang NJ, Goldman A, Kennedy BJ, Fraley EE.** Marker half-life analysis as a prognostic tool in testicular cancer. *J Urol.* 1982;128(4):708-11.
135. **Lesimple T, Voigt JJ, Bataillard A, Coindre JM, Culine S, Lortholary A, Merrouche Y, Ganem G, Kaminsky MC, Negrier S, Perol M, Bedossa P, Bertrand G, Bugat R, Fizazi K.** Clinical practice guidelines: Standards, Options and Recommendations for the diagnosis of carcinomas of unknown primary site. *Bull Cancer.* 2003;90(12):1071-96.
136. **Lo RK, Johnson DE.** A graphical method to analyze serum tumor marker decay in nonseminomatous testis tumour. *The Journal of Urology* 1984, 131 :896-8.

137. **Lokich J, Ellenberg S, Gerson B, Knox WE, Zamcheck N.** Plasma clearance of carcinoembryonic antigen following hepatic metastasectomy. *J Clin Oncol.* 1984;2(5):462-5.
138. **Lokiec F.** La demi-vie plasmatique. *Bull Cancer* 1997 ; 84(11) :1083-4.
139. **Maeyama M, Tayama C, Inoue S, Tajima C, Onizuka Y, Tanaka N, Nakayama M, Iwamasa T.** Serial serum determination on alpha-fetoprotein as a marker of the effect of postoperative chemotherapy in ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol.* 1984,;17(1):104-16.
140. **Magnani JL, Steplewski Z, Koprowski H, Ginsburg V.** Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. *Cancer Res.* 1983;43(11):5489-92.
141. **Mai M, Takahashi Y.** Prediction of recurrence of gastrointestinal cancer from standpoint of biological malignancies (tumor marker doubling time and its a half life period line). *Human Cell.* 1993, 6(2) : 82-7.
142. **Matsuyama H, Yamamoto N, Sakatoku J, Suga A, Hayashida S, Kamiryo Y, Nagata K, Naito K.** Predictive factors for the histologic nature of residual tumor mass after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer. *Urology.* 1994;44(3):392-8; discussion 398-9.
143. **Matzkin H, Eber P, Todd B, van der Zwaag R, Soloway MS.** Prognostic significance of changes in prostate-specific markers after endocrine treatment of stage D2 prostatic cancer. *Cancer.* 1992;70(9):2302-9.
144. **McIntire KR, Vogel CL, Primack A, Waldmann TA, Kyalwazi SK.** Effect of surgical and chemotherapeutic treatment on alpha-fetoprotein levels in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1976 ; 37(2):677-83.
145. **Mecz Y, Barak M, Lurie A.** Prognostic importance of the rate of decrease in Prostate Specific Antigen (PSA) levels after treatment of patients carcinoma of prostate. *J Tumor Marker Oncol.* 1989,4:323-328.
146. **Merimsky O, Kovner F, Inbar M, Hareuveni M, Rosenboim Y, Chaitchik S.** Tamoxifen for disease-negative but mucin-like carcinoma associated antigen positive breast cancer patients. *Oncol Rep.* 1997, 4:843-847.
147. **Metz CE.** Basic principles of ROC analysis. *Semin Nucl Med.* 1978;8(4):283-98.
148. **Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG.** Pro PSA: a more cancer specific form of prostate specific antigen for the early detection of prostate cancer. *Keio J Med.* 2003;52(2):86-91.
149. **Mikuni M, Makinoda S, Tanaka T, Okuda T, Domon H, Fujimoto S.** Evaluation of tumor marker in ovarian dermoid cyst. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1990 May;42(5):479-84.
150. **Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW.** Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med.* 1996;335(5):304-10.
151. **Morin V, Morin JF, Mercier M, Moineau MP, Codet JP.** Les courbes ROC en biologie médicale (Clock Around the ROC). *Immunoanal Biol Spéc* 1998, 13 : 279-286.
152. **Morrow CP, Kletzky OA, Disaia PJ, Townsend DE, Mishell DR, Nakamura RM.** Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1977 ; 128(4):424-30.

153. **Murphy BA, Motzer RJ, Mazumdar M, Vlamis V, Nisselbaum J, Bajorin D, Bosl GJ.** Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. *Cancer*. 1994 15;73(10):2520-6.
154. **Nap M, Vitali A, Nustad K, Bast RC Jr, O'Brien TJ, Nilsson O, Seguin P, Suresh MR, Borner OP, Saga T, de Bruijn HW, Nozawa S, Kreutz FT, Jette D, Sakahara H, Gadnell M, Endo K, Barlow EH, Warren D, Paus E, Hammarstrom S, Kenemans P, Hilgers J.** Immunohistochemical characterization of 22 monoclonal antibodies against the CA 125 antigen: 2nd report from the ISOBM TD-1 Workshop. *Tumour Biol*. 1996;17(6):325-31..
155. **Nicolini A, Carpi A, Ferrari P, Anselmi L.** Clinical use of tumor markers in the postoperative management of breast cancer patients: new concepts. *Int J Biol Markers*. 1997;12(4):181-6.
156. **Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK.** Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol*. 1997;157(6):2183-90.
157. **Noldus J, Chen Z, Stamey TA.** Isolation and characterization of free form prostate specific antigen (f-PSA) in sera of men with prostate cancer. *J Urol*. 1997 Oct;158(4):1606-9.
158. **Nustad K, Bast RC Jr, Brien TJ, Nilsson O, Seguin P, Suresh MR, Saga T, Nozawa S, Borner OP, de Bruijn HW, Nap M, Vitali A, Gadnell M, Clark J, Shigemasa K, Karlsson B, Kreutz FT, Jette D, Sakahara H, Endo K, Paus E, Warren D, Hammarstrom S, Kenemans P, Hilgers J.** Specificity and affinity of 26 monoclonal antibodies against the CA 125 antigen: first report from the ISOBM TD-1 workshop. *International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. Tumour Biol*. 1996;17(4):196-219.
159. **O'Connor JF, Birken S, Lustbader JW, Krichevsky A, Chen Y, Canfield RE.** Recent advances in the chemistry and immunochemistry of human chorionic gonadotropin: impact on clinical measurements. *Endocr Rev*. 1994, 5:650-83.
160. **Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW Jr, Bruzek DJ, Rock RC, Brendler CB, Walsh PC.** Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 1988;139(4):766-72.
161. **Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM.** Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 1993 Aug 18;270(7):860-4.
162. **Ohama K, Nagase H, Ogino K, Tsuchida K, Tanaka M, Kubo M, Horita S, Kawakami K, Ohmori M.** Alpha-fetoprotein (AFP) levels in normal children. *Eur J Pediatr Surg*. 1997;7(5):267-9.
163. **Omezzine A, Nabli A, Ben Rejed N, Ben Said D, Masbah AF, Bousmala A.** Influence du délai de séparation du sérum et des conditions de conservation sur les dosages de l'antigène spécifique prostatique total et de sa fraction libre. *Immuno Anal Biol Spéc*. 2004, 19 :126-130.
164. **Oosterkamp HM, Scheiner L, Stefanova MC, Lloyd KO, Finstad CL.** Comparison of MUC-1 mucin expression in epithelial and non-epithelial cancer cell lines and demonstration of a new short variant form (MUC-1/Z). *Int J Cancer*. 1997;72(1):87-94.
165. **Otto A, Bar J, Birkenmeier G.** Prostate-specific antigen forms complexes with human alpha 2-

macroglobulin and binds to the alpha 2-macroglobulin receptor/LDL receptor-related protein. *J Urol.* 1998;159(1):297-303.

166. **Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A.** Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78(4):826-9.

167. **Parsons GH.** Antibody-coated plastic tubes in radio-immunoassay. In : *Methods in enzymology.* New-York Academic Press, 1981, 73, 224-39.

168. **Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC.** Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology.* 1994;43(5):649-59.

169. **Patel A, Dorey F, Franklin J, De Kernion JB.** Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol.* 1997;158(4):1441-5.

170. **Patel C, Elshaikh MA, Angermeier K, Ulchaker J, Klein EA, Chehade N, Wilkinson DA, Reddy CA, Ciezki JP.** PSA bounce predicts early success in patients with permanent iodine-125 prostate implant. *Urology.* 2004;63(1):110-3.

171. **Paus E, Nustad K, Borner OP.** Epitope mapping and affinity estimation of 83 antibodies against prostate-specific antigen. *Tumour Biol.* 1999;20 Suppl 1:52-69.

172. **Pecchio F, Rapellino M, Ruffini E, Cavallo A.** Half-life of carcinoembryonic antigen following curative resection of adenocarcinoma of the lung. *Int J Biol Markers.* 1992;7(2):119-20.

173. **Peter J, Unverzagt C, Krogh TN, Vorm O, Hoesel W.** Identification of precursor forms of free prostate-specific antigen in serum of prostate cancer patients by immunosorption and mass spectrometry. *Cancer Res.* 2001;61(3):957-62.

174. **Petros JA, Andriole GL.** Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am.* 1993;20(4):749-56.

175. **Pichon MF, Basuyau JP, Gory-Delabaere G, Eche N, Daver A, Blanc-Vincent MP, Riedinger JM, Deneux L, Bidart JM.** Standards, options and recommendations for blood tumor markers in thyroid cancers. *Bull Cancer.* 2001;88(8):775-92.

176. **Pichon MF.** Des avancées du côté du CA 15.3 et du CA 125. *Immunoanal Biol Spec* 1998, 13 : 116-7.

177. **Pontes JE, Jabalameli P, Montie J, Foemmel R, Howard PD, Boyett J.** Prognostic implications of disappearance rate of biologic markers following radical prostatectomy. *Urology.* 1990 Nov;36(5):415-9.

178. **Pouillard P.** Les causes d'échec de la chimiothérapie : les mécanismes de résistance. *Cancer du sein métastatique – chimiothérapie de première ligne.* Brochure Bristol Myers Squibb 1997.

179. **Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC.** Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281(17):1591-7.

180. **Prestigiacomo AF, Stamey TA.** Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml. range in male volunteers. *J Urol.* 1996;155(6):1977-80.

181. **Pujade Lauraine E.** Diagnostic et traitement des rechutes des cancers de l'ovaire. Cancer épithélial des ovaires. Initiative Santé 1998.
182. **Raguenez G, Blanc E, Benard J.** Metastatic potential: a generic characteristic of the primary tumor. Bull Cancer. 2004;91(2):129-32
183. **Rapellino M, Piantino P, Pecchio F, Ruffini E, Cavallo A, Scappaticci E, Baldi S, Ciocia E, Pivetti S.** Disappearance curves of tumor markers after radical surgery. Int J Biol Markers. 1994;9(1):33-7.
184. **Ravery V, Meulemans A, Boccon-Gibod L.** Clearance of free and total serum PSA after prostatic surgery. Eur Urol. 1998;33(3):251-4.
185. **Rebillard X, Villers.** Cancer de la prostate. Progrès en Urologie. 2002,12(5),suppl. 2:31-67.
186. **Regimbald LH, Pilarski LM, Longenecker BM, Reddish MA, Zimmermann G, Hugh JC.** The breast mucin MUC1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule- 1 in breast cancer. Cancer Res. 1996;56(18):4244-9.
187. **Réseau de santé en oncologie de la Région Lorraine [ONCOLOR].** Référentiels. www.oncolor.org.
188. **Richardson TD, Wojno KJ, Liang LW, Giacherio DA, England BG, Henricks WH, Schork A, Oesterling JE.** Half-life determination of serum free prostate-specific antigen following radical retropubic prostatectomy. Urology. 1996;48(6A Suppl):40-4.
189. **Richaud P, Mazon JJ.** Hormono-radiotherapy of non-metastatic prostate cancers Cancer Radiother. 2002;6(3):175-82
190. **Riedinger JM, Eche N, Basuyau JP, Daver A, Touzery C, Mayer F, Coudert B, Fargeot P, Chauffert B, de Gislain C.** Interprétation des cinétiques du CA 125 sous chimiothérapie de première ligne des cancers de l'ovaire : aspects méthodologiques et profils caractéristiques. Ann Biol Clin, 2002, 60(2) : 183-191.
191. **Riedinger JM, Barillot I, Coudert B, Fargeot P, Berriolo-Riedinger A, Guerrin J.** Prognostic value of CA 125 initial half-life measured during first-line chemotherapy in 62 patients with epithelial ovarian cancer stage III or IV. Bull Cancer. 1996;83(8):654-63.
192. **Riedinger JM, Basiletti S, Lizard S, Mayer F, Fargeot P, Cuisenier J, Coudert B.** Evaluation clinique du cancer associated serum antigen (CASA) comme marqueur tumoral des cancers ovariens : comparaison avec le CA 125. Immunoanal Biol Spec. 2001,16: 172-180.
193. **Riedinger JM, Basuyau JP, Eche N, Daver A, Barillot I, Mayer F, Chinet P, Gladiéff L, Delva R, Coudert B.** The prognostic value of a biexponential disappearance curve of CA 125 during first line cis-platin/Taxol chemotherapy for ovarian cancers. American Society of Clinical Oncology 2002 Annual Meeting, Orlando (Floride), 18-21 mai 2002.
194. **Riedinger JM, Coudert B, Barillot I, Buffenoir G, Mayer F, Fargeot P, Cuisenier J, Guerrin J.** Clinical value of the estimation of growth kinetics of primary ovarian cancer recurrences by CA 125 doubling time. Bull Cancer. 1997;84(9):855-60.
195. **Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, Berrod JL, Fombeur JP.** Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;42(5):453-60.

196. **Robert J.** New concepts for the study of anticancer drug resistance. *Bull Cancer*. 2002;89(1):17-22.
197. **Rodbard D, Feldman Y, Jaffe ML, Miles LEM.** Kinetics of two-site immunoradiometric (sandwich) assays II. Studies on the nature of the "high-dose hook effect". *Immunochemistry* 1978, 15, 77-82.
198. **Rosmorduc O.** Dépistage et prevention du carcinome hépatocellulaire au cours des cirrhoses. 1999. www.bmlweb.org.
199. **Rotmensch J, Rosenshein NB, Block BS.** Comparison of human chorionic gonadotropin regression in molar pregnancies and post-molar nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1988;29(1):82-6.
200. **Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, Imbriaco M, Horak I, Conolly M, Ding C, Ouyang P, Kelly WK, Scher HI.** Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 17(3):948-57.
201. **Sasagawa I, Nakada T, Kubota Y, Sawamura T, Izumiya K.** Changes in serum levels of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen after luteinizing hormone-releasing hormone analogue administration in patients with metastatic prostatic cancer in relation to glandular differentiation. *Int Urol Nephrol*. 1995;27(6):769-74.
202. **Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky OA, Nalick RH, D'Ablaing GA.** Prognostic characteristics of serum human chorionic gonadotropin titer regression following molar pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1981;58(4):478-82.
203. **Segal-Bendirdjian E, Hillion J, Belmokhtar CA.** Current concepts on apoptotic signalling pathways: new targets for anticancer strategies. *Bull Cancer*. 2003;90(1):9-17.
204. **Semjonow A, Hamm M, Rathert P.** Elimination kinetics of prostate-specific antigen serum and urine. *Int J Biol Markers*. 1994;9(1):15-20.
205. **Sevinc A, Camci C, Turk HM, Buyukberber S.** How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. *Oncology*. 2003;65(1):1-6.
206. **Shetty MR.** Transient tumor marker elevation following chemotherapy for germ cell tumors of the testis. *Cancer Treat Rep*. 1986;70(11):1329-31.
207. **Shigematsu T, Kamura T, Saito T, Kaku T, Nakano H, Kinugawa N.** Identification of persistent trophoblastic diseases based on a human chorionic gonadotropin regression curve by means of a stepwise piecewise linear regression analysis after the evacuation of uneventful moles. *Gynecol Oncol*. 1998;71(3):376-80.
208. **Shimono R, Mori M, Akazawa K, Adachi Y, Sgimachi K.** Immunohistochemical expression of carbohydrate antigen 19-9 in colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(1):101-5.
209. **Shulman MJ, Karam JA, Benaim EA.** Prostate-specific antigen doubling time predicts response to deferred antiandrogen therapy in men with androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 2004; 63(4):732-6.
210. **Solary E, Bettaieb A, Sordet O, Belon JP.** Apoptosis and chemotherapy. *Bull Cancer*. 1999;86(1):41-6.
211. **Soletormos G, Nielsen D, Schioler V, Skovsgaard T, Dombernowsky P.** Tumor markers cancer

antigen 15.3, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen for monitoring metastatic breast cancer during first-line chemotherapy and follow-up. *Clin Chem.* 1996;42(4):564-75.

212. **Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M.** Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer.* 1988;61(1):195-202.

213. **Sorbye H, Dahl O.** Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: implications for tumor marker monitoring and guidelines. *J Clin Oncol.* 2003 Dec 1;21(23):4466-7.

214. **Spencer CA.** Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain Tg autoantibodies. *Clin Chem.* 1996;42(5):661-3.

215. **Sperti C, Pasquali C, Catalini S, Cappellazzo F, Bonadimani B, Behboo R, Pedrazzoli S.** CA 19-9 as a prognostic index after resection for pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 1993;52(3):137-41.

216. **Spielmann M, Riofrio M, Zelek L.** Facteurs pronostiques du cancer du sein et facteurs prédictifs de réponse au traitement. *La Lettre du Cancérologue.* 2000, IX, 1 :29-35.

217. **Staab HJ, Ahlemann LM, Koch HL, Anderer FA.** Serial carcinoembryonic antigen (CEA) determinations in the management of patients with breast cancer. *Oncodev Biol Med.* 1980;1(3):151-60.

218. **Staab HJ, Anderer FA, Hornung A, Stumpf E, Fischer R.** Doubling time of circulating CEA and its relation to survival of patients with recurrent colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1982;46(5):773-81.

219. **Staerman F.** Conduite à tenir devant une hormonodépendance (2002). www.urofrance.org.

220. **Stamey TA, Ferrari MK, Schmid HP.** The value of serial prostate specific antigen determinations 5 years after radiotherapy: steeply increasing values characterize 80% of patients. *Urol.* 1993;150(6):1856-9.

221. **Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N.** Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol.* 1989;141(5):1076-83.

222. **Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med.* 1987;317(15):909-16.

223. **Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM.** Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2000;163(4):1155-60.

224. **Stamey TA.** Second Stanford Conference on International Standardization of Prostate-Specific Antigen Immunoassays: September 1 and 2, 1994. *Urology.* 1995;45(2):173-84.

225. **Standards, Options & Recommendations.** Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules. John Libbey Eurotext, Paris, 425p, 2002.

226. **Standards, Options & Recommendations.** Cancer de l'endomètre. Stades non métastatiques. John Libbey Eurotext, Paris, 173p, 2001.

227. **Standards, Options & Recommendations.** Cancer de la prostate non métastatique. John Libbey Eurotext, Paris, 294p, 2002.

228. **Standards, Options & Recommendations.** Cancers digestifs II. Pancréas. Rectum. John Libbey Eurotext, Paris, 229p, 1998.
229. **Standards, Options & Recommendations.** Cancers digestifs. Arnette Blackwell. 160p, 1995.
230. **Standards, Options & Recommendations.** Cancers du sein infiltrants non métastatiques (2ème édition). John Libbey Eurotext, Paris, 369p, 2001.
231. **Standards, Options & Recommendations.** Cancers invasifs du col utérin. Stades non métastatiques. John Libbey Eurotext, Paris, 280p, 1999.
232. **Standards, Options & Recommendations.** Pédiatrie II. Neuroblastome et médulloblastome. John Libbey Eurotext, Paris, 222p, 1999.
233. **Standards, Options & Recommendations.** Tumeurs épithéliales malignes de l'ovaire. John Libbey Eurotext, Paris, 212p, 1998.
234. **Standards, Options & Recommendations.** Utilisation de la tomographie par émission de positons au [18F]-FDG en cancérologie. Bull cancer, 90, 212p, 2003.
235. **Stenman UH, Bidart JM, Birken S, Mann K, Nisula B, O'Connor J.** Standardization of protein immunoprocédures. Choriogonadotropin (CG). Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1993;216:42-78.
236. **Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P.** Prostate-specific antigen. Semin Cancer Biol. 1999;9(2):83-93.
237. **Stevens MJ, Norman AR, Dearnaley DP, Horwich A.** Prognostic significance of early serum tumor marker half-life in metastatic testicular teratoma. J Clin Oncol. 1995;13(1):87-92.
238. **Sturgeon C.** Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem. 2002;48(8):1151-9.
239. **Takada A, Ohmori K, Yoneda T, Tsuyuoka K, Hasegawa A, Kiso M, Kannagi R.** Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis A and sialyl Lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. Cancer Res. 1993;53(2):354-61.
240. **Theodore C.** Hormone therapy for prostate cancer. Bull Cancer. 2004;91(1):69-74.
241. **Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG.** New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000;92(3):205-16.
242. **Thompson J, Seitz M, Chastre E, Ditter M, Aldrian C, Gespach C, Zimmermann W.** Down-regulation of carcinoembryonic antigen family member 2 expression is an early event in colorectal tumorigenesis. Cancer Res. 1997;57(9):1776-84.
243. **Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM.** Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. Ann Surg. 1992;215(4):350-5

244. **Tibbetts LM, Doremus CM, Tzanakakis GN, Vezeridis MP.** Liver metastases with 10 human colon carcinoma cell lines in nude mice and association with carcinoembryonic antigen production. *Cancer*. 1993;71(2):315-21.
245. **Toner GC, Geller NL, Tan C, Nisselbaum J, Bosl GJ.** Serum tumor marker half-life during chemotherapy allows early prediction of complete response and survival in nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer Res*. 1990;50(18):5904-10.
246. **Tranchand B, Ardiet CJ.** Le volume de distribution. *Bull Cancer* 1998; 85(9):813-5.
247. **Tsuchida Y, Endo Y, Saito S, Kaneko M, Shiraki K, Ohmi K.** Evaluation of alpha-fetoprotein in early infancy. *J Pediatr Surg*. 1978;13(2):155-62.
248. **Tsuchida Y, Kaneko M, Yokomori K, Saito S, Urano Y, Endo Y, Asaka T, Takeuchi T.** Alpha-fetoprotein, prealbumin, albumin, alpha-1-antitrypsin and transferrin as diagnostic and therapeutic markers for endodermal sinus tumors. *J Pediatr Surg*. 1978;13(1):25-9.
249. **Tuxen MK, Soletormos G, Rustin GJ, Nelstrop AE, Dombernowsky P.** Biological variation and analytical imprecision of CA 125 in patients with ovarian cancer. *Scand J Clin Lab Invest*. 2000;60(8):713-21.
250. **Van der Burg ME, Lammes FB, Van Putten WL, Stoter G.** Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA 125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 1988;30(3):307-12.
251. **Van der Zee AG, Duk JM, Aalders JG, Boontje AH, Ten Hoor KA, de Bruijn HW.** The effect of abdominal surgery on the serum concentration of the tumour-associated antigen CA 125. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(10):934-8.
252. **Van Kamp GJ, Verstraeten AA, Kenemans P.** Discordant serum CA 125 values in commercial immunoassays. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;49(1-2):99-103.
253. **Verhelst J, Vanden Broecke E, Van Meerbeeck J, De Backer W, Blockx P, Vermeire P.** Calculation of half-life of carcinoembryonic antigen after lung tumour resection: a case report. *Eur Respir J*. 1991;4(3):374-6.
254. **Vestergaard EM, Hein HO, Meyer H, Grunnet N, Jorgensen J, Wolf H, Orntoft TF.** Reference values and biological variation for tumor marker CA 19-9 in serum for different Lewis and secretor genotypes and evaluation of secretor and Lewis genotyping in a Caucasian population. *Clin Chem*. 1999 ;45(1):54-61.
255. **Viens P, Maraninchi D.** High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell support in breast cancer. *Bull Cancer*. 2001;88(9):835-41.
256. **Vihko P, Schroeder FH, Lukkarinen O, Vihko R.** Secretion into and elimination from blood circulation of prostate specific acid phosphatase, measured by radioimmunoassay. *J Urol*. 1982;128(1):202-4.
257. **Vijayakumar S, Quadri SF, Karrison TG, Trinidad CO, Chan SK, Halpern HJ, Rubin SJ, Sutton HG.** Localized prostate cancer: use of serial prostate-specific antigen measurements during radiation therapy. *Radiology*. 1992; 184(1):271-4.

258. **Vogelzang NJ, Lange PH, Goldman A, Vessela RH, Fraley EE, Kennedy BJ.** Acute changes of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin during induction chemotherapy of germ cell tumors. *Cancer Res.* 1982;42(11):4855-61.
259. **Vogelzang NJ, Nelimark RA, Nath KA.** Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma. *JAMA.* 1983;249(4):513-4.
260. **Walhof CM, Van Sonderen L, Voute PA, Delemarre JF.** Half-life of alpha-fetoprotein in patients with a teratoma, endodermal sinus tumor, or hepatoblastoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 1988;5(3):217-27.
261. **Wang TJ, Linton HJ, Payne J, Rittenhouse HG, Chan DW, Partin AW, Wolfert RL, Kuus-Reichel K.** Generation of PSA-ACT-specific monoclonal antibodies and their application in a sandwich immunoassay. *Hybridoma.* 1999;18(6):535-41.
262. **Waselenko JK, Dawson NA.** Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997; 11(10):1551-60; discussion 1560-3, 1567-8.
263. **Willemse PH, Sleijfer DT, Schraffordt Koops H, De Bruijn HW, Oosterhuis JW, Brouwers TM, Ockhuizen T, Marrink J.** The value of AFP and HCG half lives in predicting the efficacy of combination chemotherapy in patients with non-seminomatous germ cell tumors of the testis. *Oncodev Biol Med.* 1981;2(1-2):129-34.
264. **Wong EC.** Difficulties in analysis of CA 125 in diluted samples. *Clin Chem.* 1995;41(10):1543-4.
265. **Wu JT, Book L, Sudar K.** Serum alpha fetoprotein (AFP) levels in normal infants. *Pediatr Res.* 1981;15(1):50-2.
266. **Wylie JP, Logue JP.** Pitfalls of hCG monitoring in stage I seminoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 1998;10(2):131-2.
267. **Yedema CA, Kenemans P, Thomas CM, Massuger LF, Wobbes T, Verstraeten R, Van Kamp GJ, Hilgers J.** CA 125 serum levels in the early post-operative period do not reflect tumour reduction obtained by cytoreductive surgery. *Eur J Cancer.* 1993;29A(7):966-71.
268. **Yedema KA, Verheijen RH, Kenemans P, Schijf CP, Borm GF, Segers MF, Thomas CM.** Identification of patients with persistent trophoblastic disease by means of a normal human chorionic gonadotropin regression curve. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(3 Pt 1):787-92.
269. **Yoshimasu T, Maebeys S, Suzuma T, Bessho T, Tanino H, Arimoto J, Sakurai T, Naito Y.** Disappearance curves for tumor markers after resection of intrathoracic malignancies. *Int J Biol Markers.* 1999;14(2):99-105.
270. **Young CY, Seay T, Hogen K, Charlesworth MC, Roche PC, Klee GG, Tindall DJ.** Prostate-specific human kallikrein (hK2) as a novel marker for prostate cancer. *Prostate Suppl.* 1996; 7:17-24.
271. **Zagars GK, Pollack A, Von Eschenbach AC.** Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer.* 1997;79(7):1370-80.
272. **Zagars GK, Pollack A.** Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 1997;44(3):213-21.
273. **Zhang WM, Finne P, Leinonen J, Vesalainen S, Nordling S, Rannikko S, Stenman UH.** Characterization and immunological determination of the complex between prostate-specific antigen and alpha2-macroglobulin. *Clin Chem.* 1998;44(12):2471-9.

INDEX

5-HIAA (urinaire) :	64-5, 67, 144
5-HT :	64-5, 129
5-HTP (urinaire) :	65-67
<i>5-hydroxy-tryptophane</i> → 5-HTP	

A

ACE :	
- aide à la prescription :	152-3
- caractéristiques :	64-7, 69, 77, 85
- cinétique après CR :	94, 101-2, 133-4
- cinétique sous CT :	99, 102
- surveillance après traitement :	118, 123, 143-4, 147
- surveillance sous CT :	136-139

Acide 5-hydroxyindolacétique → 5-HIAA

Acide homovanillique → HVA

Acide hyaluronique :	64, 67
----------------------	--------

Acide vanyl mandélique → VMA

ACTH :	64, 68
--------	--------

Adénocarcinome :	25, 34, 39, 49, 65-7
------------------	----------------------

ADH :	64, 68
-------	--------

Adhésion cellulaire:	28-9, 69
----------------------	----------

AFP :	
- aide à la prescription :	152-3
- caractéristiques :	64-6, 78, 84-5
- cinétique après CR :	94, 101-2, 132-3
- cinétique sous CT :	99, 102, 131-3
- dépistage :	128
- diagnostic :	129
- pronostic :	130, 146-7
- surveillance après traitement :	116, 143-4, 146-7
- surveillance thérapeutique :	131, 135-7

Alpha-foetoprotéine → AFP

AMH :	66
-------	----

Angiogenèse :	27-9, 60, 69
---------------	--------------

Anticorps :	
- anti-Tg :	73
- chimérique :	59
- endogènes :	73-4
- hétérophiles :	73-4
- monoclonal :	59, 62

Antigène carcino-embryonnaire → ACE

Antigène polypeptidique tissulaire → TPA

Antigène spécifique de prostate → PSA

Anus (tumeur épidermoïde) :	65
-----------------------------	----

Apoptose :	37, 55, 60
------------	------------

Apudome :	25, 68
-----------	--------

Augmentation non spécifique :	115
-------------------------------	-----

B

β2 microglobuline :	
- aide à la prescription :	152-3
- caractéristiques :	64, 85
- surveillance après traitement :	144

BCM :	66
-------	----

Bladder Tumor Antigen → BTA

Breast cancer Mucin → BCM

BTA :	66
-------	----

C

CA 125 :	
- caractéristiques :	64, 66, 72, 75-6, 84-5, 97-8, 115
- cinétique après CR :	99, 101, 104, 132
- cinétique sous CT :	88-9, 95, 97, 102-3, 132
- surveillance thérapeutique :	135
- surveillance après traitement :	116-21, 124, 143-4
- aide à la prescription :	152-3

CA 15-3 :	
- caractéristiques :	64-6, 69, 85
- cinétique :	99, 118
- pronostic :	130
- cinétique après CR :	132
- surveillance thérapeutique :	135, 138
- surveillance après traitement :	118, 143-4
- aide à la prescription :	152-3

CA 195 :	65
----------	----

CA 19-9 :	
- caractéristiques :	64-6, 69, 72, 75, 77, 85
- cinétique :	94, 101, 118
- Surveillance thérapeutique :	133, 136, 138
- Surveillance après traitement :	118, 144-5
- aide à la prescription :	152-3

CA 242 :	65
----------	----

CA 27-29 :	66
------------	----

CA 50 :	65, 77
---------	--------

CA 549 :	66
----------	----

CA 72-4 :	64-6, 85
-----------	----------

CA M 26 :	66
-----------	----

CA M 29 :	66
-----------	----

Calcitonine :	
- aide à la prescription :	152-3
- caractéristiques :	64, 66, 68, 85
- cinétique après CR :	99, 101, 134
- dépistage :	23, 128
- diagnostic :	129
- surveillance après traitement :	147-8
- surveillance thérapeutique :	137

Calendrier des dosages :	94-95, 120, 135-9, 143-8
--------------------------	--------------------------

Cancer Associated Serum Antigen → CASA

Cancérogénèse :	30, 69
-----------------	--------

Carcinome :	
- in situ :	26, 31, 41, 43
- invasif :	24, 26-7, 31
- microinvasif :	26

CASA :	66
--------	----

Castration :	
- chirurgicale :	47, 102
- chimique :	57, 145
- physique :	57

Catécholamines (urinaires) :	
- caractéristiques :	67
- diagnostic :	129
- surveillance thérapeutique :	137
- surveillance après traitement :	147

<i>CBPNPC</i> → poumon-bronche (non à petites cellules)	
<i>CBPPC</i> → poumon-bronche (petites cellules)	
<i>CDT</i> → thyroïde (différencié)	
Chimiorésistance :	
- drogues (spécificité d'action) :	51-3
- modalités d'acquisition :	29, 41, 55
- prolifération :	38-9, 51-3, 121
- rechute :	42, 121, 141-3
- tumeur primitive :	38-9, 42, 52-3
- tumeur trophoblastique :	144
Chimiosensibilité :	
- association à la RT :	56
- drogues (spécificité d'action) :	51-3
- influence de la CR :	41
- prolifération :	38-9, 52-3, 55, 121 142
- rechutes :	42, 121, 141-3
- synchronisation – recrutement :	53
- tumeur primitive :	38-9, 42, 52-3
Chimiothérapie :	
- adjuvante :	50
- calendriers de dosage :	95, 135-9
- d'induction :	50
- indication :	32
- intensive :	146-7
- loco-régionale :	50
- mort cellulaire différée :	93
- palliative :	50
- stratégie pluridisciplinaire :	46, 56
Chirurgie :	
- association à CT/RT :	41, 46, 49, 50
- calendriers de dosages :	94-5, 136-7
- castration :	47
- chirurgie de rattrapage :	47
- chirurgie des métastases :	47
- chirurgie réparatrice :	47
- chirurgie réparatrice :	47
Choriocarcinome :	
- généralités :	25, 55, 132
- surveillance thérapeutique :	135
- surveillance après traitement :	143-4
- aide à la prescription :	152-3
Chromogranine A :	
- aide à la prescription :	152
- caractéristiques :	64, 67
Clone :	27-8, 30, 41
<i>CMT</i> → thyroïde (médullaire)	
Coefficient de prolifération :	38-9, 42
Col utérin (cancer) :	
- aide à la prescription :	152-3
- généralités :	21, 55, 66
- surveillance post-thérapeutique :	143
- surveillance thérapeutique :	135
Côlon-rectum (cancer) :	
- généralités :	21-3, 25, 27, 33, 40, 5, 65
- surveillance thérapeutique :	136, 138
- traitement rechute unique :	142
- surveillance post-thérapeutique :	144
- aide à la prescription :	152-3

Concentration initiale :	87, 92, 97-8, 104-5
Coordonnées :	
- linéaires :	35
- semi-logarithmiques :	36, 39, 42, 48, 52-3, 86-91, 98, 110, 115-7.
<i>Corticotrophin</i> → ACTH	
<i>Corticotrophin Releasing Factor</i> → CRF	
Courbe de survie cellulaire :	42, 48, 52-3
<i>CR</i> → chirurgie	
CRF :	68
Croissance tumorale :	
- exponentielle :	36, 39
- métastases :	41
- tumeur primitive :	35-6, 38-9, 42
- gompertz :	38-9, 41-2, 142
<i>CT</i> → chimiothérapie	
Curiethérapie :	48-9, 99
Cycle cellulaire :	36-8, 41, 49, 51-3
CYFRA 21-1 :	
- caractéristiques :	64, 85
- cinétique après CR :	101
- surveillance thérapeutique :	139
- aide à prescription :	152
D	
DA :	67
Décroissance :	93-4, 97
- biphasique :	89-92, 94, 101, 106-7, 109
- exponentielle :	86, 98
- monophasique :	87-89, 92, 94, 106-9
- tardive :	101
Dédifférenciation :	27, 111
Demi-vie :	
- calcul :	87-92, 94-98
- CR :	101-2, 104-8, 132-3
- CT :	102, 104-7, 109, 132-4
- RT :	101, 104, 108
Dépistage :	
- de masse :	84, 127
- généralités :	42-3
- individuel organisé :	128
- population à risque :	23, 128
- précoce de récurrence :	122, 145-6
Diagnostic :	40-3, 47, 70 78, 80-4, 127, 129
Différencié :	25, 27, 38, 145
Dissémination :	
- lymphatique :	32
- métastatique :	28, 31, 32-33, 42, 69, 123
- par contiguïté :	34
- par greffe :	34
- régionale :	32
<i>Dopamine</i> → DA	
Dosage ultra-sensible :	118, 145

E

Echappement thérapeutique : 105, 145

Effet :

- crochet : 72-3
- de rebond : 99
- matrice : 76-7
- pointe : 98-9

Efficacité thérapeutique :

- totale : 100, 105, 107
- Partielle : 100, 105, 107

Endomètre (cancer) :

- aide à la prescription : 152-3
- généralités : 21, 57, 66, 68
- surveillance post-thérapeutique : 143
- surveillance thérapeutique : 135

Epidermoïde (cancer) : 25, 39, 49, 65-7

EPO : 68

Erythropoïétine → EPO

Estomac (cancer) :

- aide à la prescription : 152-3
- généralités : 21, 25, 65
- surveillance post-thérapeutique : 144

Exponentiel :

- cinétique : 39, 86
- croissance : 36, 38, 110, 115
- décroissance : 42, 86, 98
- modèle : 36, 38, 42

Exponentiel (mono-) :

- croissance : 110, 113-4
- décroissance : 87-9, 94, 106-9
- récurrence : 116-7
- modèle : 92

Exponentiel (bi-) :

- cinétique : 89
- croissance : 113-4
- décroissance : 90-92, 94, 101, 106-7, 109
- récurrence : 117
- modèle : 92

F

Facteur de croissance : 29, 37, 55, 69.

Ferritine : 46

Flare-up : 100, 104

Foie (cancer primitif) :

- aide à la prescription : 152-3
- dépistage : 128
- diagnostic : 129
- généralités : 21, 33, 55, 65, 68
- pronostic : 130
- surveillance post-thérapeutique : 144

FSH : 68

G

Gamma glutamyl transpeptidase → γ -GT

Gastrine : 64-5, 68

Gastrinome : 65

γ -GT : 64

GH : 64, 68

Glucagon : 64-5, 68

Glucagonome : 65

Gompertz (modèle) : 38-39, 41-2

Grêle (carcinoïde) : 65

Guérison : 42-3, 47, 103, 116, 140, 142, 146-7

H

β hCG :

- aide à la prescription : 152-153
- caractéristiques : 64, 66, 68, 72-6, 85
- cinétique après CR : 92, 101, 103, 132-3
- cinétique sous CT : 90-1, 99, 103, 109, 131-3
- dépistage : 128
- diagnostic : 78, 129
- pronostic : 120, 143-4, 146-7
- surveillance post-thérapeutique : 116, 143-4, 146-7
- surveillance thérapeutique : 135-7

HAMA → anticorps hétérophiles

hCG β libre :

- aide à la prescription : 152-153
- caractéristiques : 64, 66, 72-6, 85
- cinétique après CR : 101, 132-3
- cinétique sous T : 132-3
- pronostic : 143-4
- surveillance post-thérapeutique : 143-4, 146-7
- surveillance thérapeutique : 135-7

hCG α libre : 74, 85

HCG clivée : 74, 76

Hémangioblastome : 68

HER-2 ECD : 66

Hétérogénéité :

- de la population : 70
- moléculaire : 74-5
- tumorale : 27, 78, 111-2
- des récurrences : 114

Hk → kalicrine

Hook effect → effet crochet

Hormone antidiurétique → ADH

Hormone antimüllérienne → AMH

Hormone chorionique gonadotrope → β hCG

Hormone de croissance → GH

Hormone folliculo-stimulante → FSH

Hormone lutéinisante → LH

Hormone mélanotrope → MSH

Hormone placentaire lactogène → HPL

Hormone thyroïdostimulante → TSH

Hormonorésistance : 41, 57, 145

Hormonosensibilité : 57

Hormonothérapie : 41, 47, 57-8, 100, 139, 142, 145, 147-8

- ablative : 57
- additive : 57
- compétitive : 58
- par inhibition de synthèse : 58
- freinatrice : 58

HPL :	66
HVAu :	67, 134

I

Immunoglobulines monoclonales :	64, 152
Immunoscintigraphie :	62, 73
Immunistimulant :	59
Immunosuppresseur :	59
Immunothérapie : 59-60	
- passive adoptive :	59
- active :	59
- adoptive :	59
Inefficacité thérapeutique :	102, 105-7
Inhibine :	66
Initiation :	29-30, 41, 43
<i>In situ</i> → carcinome	
Insuline :	64-5, 68
Insulinome :	65
<i>Invasif</i> → carcinome	
Invasion locale :	29, 31

K

Kallicréine :	74-5
---------------	------

L

Lactico-déshydrogénase → LDH

LDH :	
- aide à la prescription :	152-3
- caractéristiques :	64, 66
- pronostic :	130, 146-7
- surveillance après traitement :	143-4, 146-7
- surveillance thérapeutique :	135-7
Leucémie :	26, 38, 140, 142
Lewis :	65, 77
LH :	64, 68
Libération :	
- physiologique :	92, 93, 101
- résiduelle :	93
Limite de détection :	
- analytique :	103, 109, 133-4
- biologique :	103, 108-9, 133
LMNH :	21
Lymphome :	26, 39, 152
Lymphome digestif de malte :	144-5
<i>Lymphome Malin Non Hodgkinien</i> → LMNH	
<i>Lyse tumorale</i> → Syndrome de lyse tumorale	

M

Maladie résiduelle :	42, 103-4, 140
Marqueur :	
- tumoral idéal :	79
- spécifique :	93
- ubiquitaire :	93, 103
MCA :	66

Médullosurrénale → Phéochromocytome.

Mélanome :	21, 25, 33, 55, 57, 67, 69, 140
------------	---------------------------------

Mélanome Inhibiting Activity → MIA

Mésothéliome :	34, 67
Métanéphrine urinaire :	67
Métastase :	
- à distance :	113-4, 121, 123
- cervicale :	33
- de survenue tardive :	33, 40, 112
- ganglionnaire :	32
- généralités :	28-34, 40-42, 47, 49, 50, 60, 65, 119, 147
- hépatique :	21, 33, 65, 78, 121, 144
- médullaire :	33
- occulte :	40, 50
- osseuse :	33, 49, 138
- pulmonaire :	33-4, 40, 78
- révélatrice :	33
- scintigraphique :	145
- synchrones :	33
MIA :	67

Micro invasif → carcinome

Modèle :	
- monocompartmental :	86-9, 92
- bicompartimental :	89, 92

Mortalité :	21-2, 35-6, 4
-------------	---------------

Mort cellulaire :	
- immédiate :	93
- différée :	48, 93, 101

MSH :	68
-------	----

Mucin-like Carcinoma associated Antigen → MCA

Myélome :	26, 152
-----------	---------

N

Nadir :	97-8, 100, 103-9, 132-4, 139
---------	------------------------------

Neuroblastome :	
- diagnostic :	129
- généralités :	67-8
- surveillance post-thérapeutique :	147
- surveillance thérapeutique :	137

Neurofibrome :	68
----------------	----

Neuron Specific Enolase → NSE

NSE :	
- aide à la prescription :	152
- caractéristiques :	64-5, 67, 85
- cinétique sous CT :	99, 102, 134
- surveillance post-thérapeutique :	147
- surveillance thérapeutique :	139

O

Oesophage (cancer) :	
- Aide à la prescription :	152-3
- généralités :	21, 25, 34, 65, 68
- surveillance post-thérapeutique :	144

Oestradiol :	66
--------------	----

Oxygénation :	38, 49
---------------	--------

Orchidectomie :	146-7
-----------------	-------

Ovaire (cancer) :	
- aide à la prescription :	152-3
- généralités :	21, 23, 26, 33, 55, 66, 68
- surveillance après traitement :	142-4
- surveillance thérapeutique :	135
- tumeur de la granulosa :	66
- tumeur des cordons sexuels :	135
- tumeur épithéliale :	132, 135, 143-4
- tumeur germinale :	55, 66, 78, 132, 135, 143
- Tumeur mixte :	78
- tumeur mucineuse :	66
- Tumeur séreuse :	66

Ovarian Cancer Antigen → OVCA

OVCA : 66, 85

P

Pancréas (cancer) :	
- adénocarcinome :	65, 136, 144, 152-3
- aide à la prescription :	152-3
- endocrine :	65, 68
- exocrine :	68, 138
- généralités :	65, 68, 78
- surveillance post-thérapeutique :	144
- surveillance thérapeutique :	136, 138

PAP :	
- généralités :	64, 66, 85
- cinétique après CR :	94, 99

Parathormone → PTH

Peau (cancer) → mélanome

Pentagastrine (test à la) :	
- dépistage :	23, 128
- surveillance thérapeutique :	137

Peptide intestinal vasoactif → VIP

Pertes cellulaires : 38-41

Pg : 68

Phase :	
- cachée (infra-clinique) :	35-6, 39, 43, 127
- clinique :	35-6, 39, 43

Phéochromocytome : 67-8

Phosphatases acides prostatiques → PAP

Placenta (tumeur) :	
- généralités :	66, 74, 90-1, 132
- pronostic :	144
- surveillance thérapeutique :	135
- surveillance post-thérapeutique :	143
- aide à la prescription :	152-3

Plèvre (cancer) → mésothéliome

Poumon-bronche (cancer) :	
- généralités :	21, 25, 33, 40, 67, 78
- adénocarcinome :	39, 67
- carcinoïde :	67-8
- épidermoïde :	39-40, 49, 67-8
- indifférencié :	40
- non à petites cellules :	139, 147-8, 152
- petites cellules :	67-8, 134, 139, 147, 152-3
- surveillance thérapeutique :	139
- surveillance post-thérapeutique :	147
- Aide à la prescription :	152-3

Prévalence :	84, 127-8
Progression :	29-30, 99, 105
Prolifération :	28, 30, 37, 39, 60, 121
Promotion :	29-30, 41
Pro-PSA :	74-5
Pronostic :	26, 40, 62, 69, 99, 102, 105, 121, 132-4, 137-9, 146-7

Prostaglandine → Pg

Prostatectomie : 94, 108, 118, 122-3, 133-4, 137, 141, 145

Protéine S100b : 67

PSA :	
- généralités :	66, 71, 75-6
- cinétique après CR :	99, 101-2, 108, 133-4
- dépistage organisé :	128
- diagnostic :	78, 129
- pronostic :	130
- surveillance thérapeutique :	137, 139
- surveillance post-thérapeutique :	118, 140-1, 145
- aide à la prescription :	152-3

PSA complexé : 75

PSA libre : 64, 66, 69-71, 74-6, 84-5, 92, 94, 96, 101

Prostate (cancer) :	
- généralités :	21-2, 25, 33, 55, 57, 66, 68
- dépistage :	128
- diagnostic :	78, 129
- pronostic :	130
- critères biologiques d'efficacité :	133-4, 140-1
- surveillance thérapeutique :	137, 139, 145, 152
- Surveillance post-thérapeutique :	145

PTH : 64, 68

Putrescine : 64

Q

Quiescent : 37-8, 51

R

Radorésistance : 41, 49

Radiosensibilité : 38-9, 42, 49, 51, 104

Radiothérapie :	
- association avec CR/CT :	46-7, 56
- calendriers de dosage :	137
- critères biologique d'efficacité :	133-4
- généralités :	32, 41-2
- radiothérapie adjuvante :	49
- radiothérapie antalgique :	49
- radiothérapie désobstructive :	49
- radiothérapie hémostatique :	49
- radiothérapie métabolique :	48
- radiothérapie palliative :	49
- radiothérapie per-opératoire :	49
- radiothérapie transcutanée :	48

Récidive :	143
- bifocale :	113, 121
- biologique biexponentielle :	117
- biologique monoexponentielle :	116-7
- biologique :	113-9, 121-2, 145
- clinique :	118-20

<i>Récidive (suite)</i>	
- curable :	142
- lente :	118, 121
- locale :	24, 34, 43, 47, 113-4, 121-3
- loco-régionale :	113, 123
- multifocale :	114
- péritonéale ou mixte :	124
- radiologique :	119, 121
- rapide :	121
- tardive :	147
- viscérale extra-pulmonaire :	146-7

Rectum (cancer) → cœlon rectum (cancer)

Rein (cancer) :	21, 33, 55, 57, 59, 68, 78
Rénine :	68
Rémission :	47
- biologique :	118-20
- complète :	50, 108, 144
ROC :	81

S

Sarcome :	25, 49
SCC :	64-7, 85, 99, 101, 152
Schwannome :	25, 68
Seconde composante :	94, 98, 102-4, 106-7, 109
Sécrétine :	68
Sécrétion ectopique :	64, 67-8
Sein :	
- généralités :	21-3, 25, 33, 40-1, 49, 55, 57, 59, 66, 68
- surveillance thérapeutique :	132, 135, 138
- surveillance post-thérapeutique :	143-4
- aide à la prescription :	152-3

Séminome → testicule (cancer)

Sensibilité :	65-7, 81-4, 118, 127, 132
<i>Sérotonine urinaire</i> → 5-HTu	

Seuil :	
- de dépistage :	43, 118-20
- de diagnostic :	36, 41, 43, 118-20
- de décision :	79-83
- de décès :	36, 43
- de dissémination métastatique :	40

Somatostatine :	64-5, 68
Somatostatinoïde :	65
Sous-estimation :	72-3
Spécificité :	65-7, 74, 81-4, 12
Spermine :	64
Spermidine :	64

Squamous Cell Carcinoma → SCC

SRE :	68
Standardisation :	76
Sur-estimation :	73
Surveillance :	23, 78
- biologique :	141, 144, 147
- clinique :	141, 144-5
- impossible :	146
- post-thérapeutique :	140-8
- simple :	146

Symphoblastome :	25, 68
Syndrome de lyse tumorale :	99-100, 104, 108
Syndromes paranéoplasiques :	67
Synthèse physiologique :	103, 109

Système nerveux (cancer) → Neuroblastome

Système réticulo endothélial → SRE

T

T_2^1 → demi-vie

TAG 72 :	65
TATI :	64
<i>Td</i> → temps de doublement	

Temps de doublement :	
- tumoral :	36, 38-40, 42-3
- biologique :	111-24, 145

Temps de demi-vie → demi-vie

Temps de latence :	
- clinique :	118-21
- radiologique :	119

Testicule (cancer) :	
- aide à la prescription :	152-3
- diagnostic :	129
- dysembriome :	33-4
- généralités :	33, 52, 68
- pronostic :	130
- séminome :	49, 66, 133-4, 136-7, 146-7
- surveillance post-thérapeutique :	116, 142, 146-7
- surveillance thérapeutique :	109, 131, 133-4, 136-7
- tumeur germinale :	55, 109, 116
- tumeur non séminomateuse ou mixte :	66, 130, 133-4, 136-7, 146-7
- tumeur embryonnaire :	39

Tg :	
- aide à la prescription :	152
- caractéristiques :	64, 67, 72-3, 76, 85
- cinétique après CR :	92, 101, 134
- diagnostic :	78
- surveillance post-thérapeutique :	147
- surveillance thérapeutique :	137

TGNM → Testicule (cancer) tumeur non séminomateuse ou mixte

Thymus (cancer) :	68
<i>Thyroglobuline</i> → Tg	

Thyroïde (cancer) :	
- généralités :	21, 25, 33, 55, 58, 67-8
- dépistage (CMT) :	23, 128
- diagnostic (CMT) :	129
- surveillance thérapeutique :	137
- surveillance post-thérapeutique :	147
- aide à la prescription :	152-3
- médullaire :	23, 67-8, 134, 137, 147, 152-3
- différencié :	49, 67, 78, 134, 137, 147, 152

Tissue Polypeptide Specific antigen → TPS

TLC → Temps de latence clinique

TLR → Temps de latence radiologique

TPA :	64-7, 101
TPS :	64

Traitement :	
- adjuvant :	32, 41, 50, 56
- antalgique :	49
- curatif :	46-7, 56-7, 122, 135-7, 143-8
- palliatif :	34, 46-7, 49-50, 57, 138-9, 145
- Précoce :	141-2
- local :	46-9, 56, 122
- loco-régional :	122
- systémique :	50, 56, 93, 99, 103, 122
Transaminases :	64
Trompe de Fallope (cancer) :	143
Trophoblastique (tumeur) :	66, 78, 90 128-9, 132, 135, 143
TSH :	58, 64, 68
<i>Tumeur germinale → testicule (cancer)</i>	
<i>Tumeur non séminoteuse ou mixte → testicule (cancer)</i>	
Tumeurs :	
- bénignes :	24
- digestives :	65, 78, 133, 136, 138, 144
- gynécologiques :	66, 135, 138, 143
- localisée :	47
- malignes :	24
- primitive :	33, 38, 40-2, 65, 78, 118, 143-8
- superficielle :	35
- urologiques :	66, 133-4, 136-7, 139, 145-7
<i>Tumor Associated Glycoprotéin 72 → TAG 72</i>	
<i>Tumor Associated Trypsin Inhibitor → TATI</i>	
Type de décroissance :	123-3

U

Uretère (cancer) : 25

Utérus (cancer) → endomètre (cancer).

V

Valeurs :

- seuils : 84-5, 109
- usuelles : 88-9, 92, 95, 97, 99, 100, 103, 105-7, 117, 119-21, 140, 146-7

Valeur prédictive :

- positive : 80, 127
- négative : 80

Validation :

- biologique : 120-1
- analytique : 72-7

Variabilité :

- inter-individuelle : 70
- intra-individuelle : 70
- pré-analytique : 70-1

Vessie (cancer) : 21, 25, 59, 66

Villine : 65

VIP : 64-65, 68

VIPome : 65

VMA (urinaire) :

- tumeur associée : 67
- cinétique après CR : 134
- surveillance thérapeutique : 137
- surveillance post-thérapeutique : 147

Voies biliaires (cancer) : 65

ISSN : 1293-2892

ISBN : 2-913-633-43-9

EGOPRIM

45, rue de la Glacière 75013 Paris

Dépôt légal : Mars 2005

CAHIER DE **Formation** Biologie médicale

Cahiers de formation déjà parus

- | | |
|--|--|
| N° 1 : Hématologie | N° 18 : Dosage des médicaments Tome II |
| N° 2 : Immunoanalyse | N° 19 : Vaginites et vaginoses |
| N° 3 : Parasitologie | N° 20 : Hémostasie et thrombose |
| N° 4 : Bactériologie | N° 21 : Virus des hépatites B (VHB), Delta (VDH), C (VHC), autres |
| N° 5 : Hormonologie - Gazométrie | N° 22 : Syndrome des anti-phospholipides |
| N° 6 : G.B.E.A | N° 23 : Parasites sanguins |
| N° 7 : Immuno-allergie (1) | N° 24 : Biochimie pédiatrique |
| N° 8 : Hémoglobines glyquées - Lipides | N° 25 : Les moisissures d'intérêt médical |
| N° 9 : Dosage des médicaments Tome I | N° 26 : Immuno-hématologie et groupes sanguins |
| N° 10 : Hématologie Cas illustrés | N° 27 : Les marqueurs cardiaques |
| N° 11 : Amibes et flagellés intestinaux | N° 28 : Immunoglobulines monoclonales |
| N° 12 : Les maladies à Prions | N° 29 : Mycobactéries - Mycobactérioses |
| N° 13 : Autoimmunité et autoanticorps | N° 30 : Exploration de la fonction de reproduction - versant féminin |
| N° 14 : L'exploration de la thyroïde | N° 31 : Les dermatophytes |
| N° 15 : Dépistage de la trisomie 21 | |
| N° 16 : Immuno-allergie (2) | |
| N° 17 : Virus des hépatites A (VHA) et E (VHE) | |
-

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A. et C.A.N.A.M.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes (S.d.B., S.N.M.B. et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privé ou hospitalier, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros sont disponibles à la consultation sur le site Internet www.bioforma.net.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6500 exemplaires.

ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913-633-43-9
Dépôt légal : MARS 2005