



# La lettre du réseau

[www.saint-louis-reseau-sein.org](http://www.saint-louis-reseau-sein.org)

Lettre | N° 12

septembre | 2014

## Les marqueurs tumoraux dans le cancer du sein

On appelle marqueurs tumoraux des substances présentes généralement dans le sang mais également dans d'autres fluides biologiques et qui sont à des taux plus élevés chez les patients atteints de cancers que chez les patients ne présentant pas de pathologie maligne.

Ces substances sont en général sécrétées par la tumeur. Il n'existe pas de marqueur unique pour tous les cancers et certains marqueurs peuvent s'élever pour des cancers d'origine différente. Ils ne sont pas spécifiques d'un organe dans la grande majorité des cas.

Pour le cancer du sein, nous nous intéressons à deux marqueurs : l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le CA 15-3.

Le CA 15-3 est une glyco-protéine qui

fait partie d'une famille associée au gène muc 1. Dans le tissu normal muc 1 est exprimé dans les canaux (par lesquels coulent le lait) et les acini (qui produisent le lait) d'où il est libéré dans le lait sous forme soluble et lié à des gouttelettes de lipides. En cas de transformation tumorale, il va y avoir une rupture de l'architecture cellulaire et une libération de muc 1 dans la circulation qui produira le CA 15-3.

L'ACE est également une glyco-protéine située à la surface des cellules. L'ACE a été initialement découvert dans les extraits de cancer du côlon et dans le colon du fœtus d'où son nom.

Ces marqueurs sont dosés dans le sang. Pour un patient donné, il est préférable que le suivi de ses marqueurs soit effectué dans le même laboratoire et avec la même méthode de dosage car il existe des variations importantes de techniques d'un laboratoire à l'autre pouvant alerter à tort les patientes.

Pour le CA 15-3, la valeur supérieure de la normale varie entre 25 et 35 kUI/litre. 93 à 98 % des femmes ne présentant pas de cancer du sein vont donc avoir des taux inférieurs à 30-35 kUI/litre. Le CA 15-3

peut s'élever dans certaines pathologies bénignes, gynécologiques, pulmonaires et digestives. Ce n'est pas un marqueur spécifique du cancer du sein. Le CA 15-3 peut s'élever avec les cancers de l'ovaire, les cancers pulmonaires et certains cancers digestifs.

Pour l'ACE, la valeur seuil varie de 3 à 5 à 10 µg/litre. Le tabagisme élève le taux de l'ACE jusqu'à 10 à 20 µg/litre. Il existe également des élévations liées à des maladies bénignes comme les pneumopathies, les polypes ou les diverticules coliques, certaines pathologies bénignes du sein, du foie et également l'insuffisance rénale. L'ACE peut par ailleurs s'élever dans de nombreuses pathologies cancéreuses.

L'ACE et le CA 15-3 ne sont pas utiles au diagnostic. Il n'est donc pas recommandé de les doser lorsque l'on découvre un nodule dans un sein dont on ne connaît pas la nature. Ces marqueurs sont en effet très peu sensibles et ils ne s'élèvent généralement que très rarement pour un cancer du sein de petite taille. Seules les tumeurs volumineuses ou avec un envahissement ganglionnaire important vont parfois être accompagnées d'une élévation de l'ACE ou du CA 15-3.

Le taux des marqueurs tumoraux est corrélé à la masse tumorale et à son extension. Il y a davantage de risque de noter une élévation du CA 15-3 pour une tumeur volumineuse. Pour les tumeurs de plus de 5 cms, le CA 15-3 est élevé

### Sommaire

- 1 Les marqueurs tumoraux dans le cancer du sein
- 2 La recherche clinique dans le cancer du sein

**Saint-Louis Réseau Sein**

1, avenue Claude Vellefaux

75475 PARIS cedex 10

[www.saint-louis-reseau-sein.org](http://www.saint-louis-reseau-sein.org)

01 42 49 47 48

dans plus de 40 % des cas. Le CA 15-3 est également plus élevé en cas de diffusion métastatique dans environ 75 % des cas. A l'hôpital St Louis, nous dosons les marqueurs tumoraux lors du diagnostic initial de cancer du sein pour avoir une valeur de référence et, si ces marqueurs sont élevés, cela va nous pousser à demander des examens supplémentaires pour être certains qu'il n'y a pas de diffusion métastatique.

Les tumeurs qui s'accompagnent d'une élévation importante du CA 15-3 avant traitement sont souvent de plus mauvais pronostic avec un risque accru de métastases ultérieures et de moins grande chance de guérison.

A l'hôpital St Louis, nous dosons les marqueurs tumoraux dans le cadre du suivi des patientes en cours de traitement et ayant été traitées pour un cancer du sein. En effet, l'élévation de ces marqueurs corrélée à l'évolution clinique peut permettre de faire un diagnostic de rechute plus précoce. Il faut cependant bien comprendre qu'un chiffre isolé n'a pas de valeur et on va s'intéresser plutôt à la courbe d'évolution des marqueurs en regardant plusieurs points avant de porter une conclusion. Une variation de moins de 25 % n'est pas considérée comme significative.

En situation métastatique, les marqueurs tumoraux sont utiles car leur évolution reflète généralement bien la réponse au traitement. Le – peut s'élever parfois plusieurs mois avant la découverte clinique ou radiologique des métastases. Les métastases qui s'accompagnent le plus souvent d'une élévation du CA 15-3 vont être les métastases hépatiques puis osseuses, puis pulmonaires, puis celles localisées au niveau de la peau et des ganglions et enfin celles localisées au cerveau. L'ACE est moins sensible que CA 15-3. Il s'élève cependant fréquemment en cas de métastase osseuse.

Les recommandations internationales et nationales sont cependant de ne pas doser les marqueurs au cours de la

surveillance d'une patiente atteinte d'un cancer du sein, l'idée fondamentale étant que le diagnostic anticipé de métastases ne va pas fondamentalement modifier le pronostic des patientes.

Nous ne partageons pas cet avis car il nous semble qu'il vaut mieux traiter les patientes atteintes de métastases tôt lorsqu'elles sont dans les meilleures conditions possibles pour supporter les thérapeutiques que nous leur proposons et notamment la chimiothérapie plutôt que d'attendre que leur état de santé se détériore et que les traitements proposés ne puissent pas être menés à bien.

En conclusion, nous n'avons actuellement aucun marqueur tumoral permettant de dépister les cancers du sein. L'ACE et le CA 15-3 ne sont pas utilisés pour diagnostiquer un cancer du sein mais ils sont utiles lorsque l'on effectue le bilan de référence une fois le diagnostic de cancer du sein posé et très important dans le cadre du suivi et de l'adaptation de la thérapeutique en situation métastatique, en corrélation avec l'examen clinique et les autres paramètres

biologiques. Nous ne soignons pas des chiffres mais des patientes et c'est la somme des informations recueillies (douleur, anomalie perçue) associée à l'examen clinique et aux résultats des examens biologiques et radiologiques qui en concordance avec les marqueurs tumoraux permettront de proposer les traitements les plus adaptés.

Et le futur .... En dehors des marqueurs tumoraux, les cancers peuvent notamment en situation métastatique s'accompagner d'un passage de cellules cancéreuses dans le sang voire de petits fragments d'ADN de la tumeur. De nombreuses études sont en cours pour voir si ces cellules tumorales et/ou ces fragments d'ADN ne vont pas remplacer les marqueurs tumoraux classiques que sont l'ACE et le CA 15-3. Tout ceci est encore au stade préliminaire mais semble prometteur.

*Dr Marc Espié, Centre des maladies du sein*

## La recherche clinique dans le cancer du sein

La recherche médicale faite chez l'être humain a pour objectif le développement des connaissances médicales et biologiques : elle permet de faire progresser le traitement des maladies. Elle est donc nécessaire mais dans la mesure où elle implique l'être humain elle doit être encadrée.

Le 3ème plan cancer a eu pour objectif que 10% des patients de chaque centre soient inclus dans des études. La loi 2001-300 du 5 mars 2002 renforce les garanties des personnes qui se prêtent à la recherche.

### **I. La loi relative aux recherches impliquant la personne humaine**

La loi du 5 mars 2002 a pour objectifs d'homogénéiser les règles relatives à la recherche en conformité avec le droit

européen. Elle définit :

#### **1. Les différentes catégories de recherches**

Il existe trois catégories de recherches : les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur les personnes non justifiée par leur prise en charge habituelle ; les recherches interventionnelles qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales ; les recherches non interventionnelles ou

observationnelles dans lesquelles tous les actes sont pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle, sans procédure supplémentaire ou inhabituelle de diagnostic, de traitement ou de surveillance.

## **2. Les responsables des études**

Toute étude comporte un promoteur c'est à dire une personne physique ou morale qui prend l'initiative de la recherche. Il assure la gestion et le financement de l'étude ainsi que l'indemnisation des victimes au cas où surviendrait un dommage. Il doit obligatoirement souscrire une assurance pour cela.

La personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu donné est l'investigateur. Si la recherche est faite en équipe, l'investigateur responsable de l'équipe prend le nom d'investigateur principal.

## **3. Les conditions de la recherche**

Une recherche ne peut être réalisée que sous des conditions strictes. Elle doit se fonder sur le dernier état des connaissances et sur une expérimentation pré clinique suffisante ; les risques encourus par la personne qui se prête à la recherche ne doivent pas être disproportionnés au bénéfice escompté ; elle ne peut être faite que dans un établissement autorisé ; les fichiers de recherches doivent être déclarés à la CNIL.

## **4. La protection de la personne**

Elle est assurée par différentes dispositions :

- Le Comité de protection des personnes (CPP)

Aucune recherche ne peut être mise en œuvre sans l'avis d'un CPP auquel participent des représentants des usagers. Le CPP est averti de toute modification d'une étude en cours voire de l'arrêt d'une recherche.

- L'obligation d'information des patients

Avant la réalisation de l'étude une information sur le protocole doit être délivrée par l'investigateur à chaque patient sollicité. Elle porte notamment sur les bénéfices attendus, les risques éventuellement encourus, la méthodologie, le dé-

roulement, la durée de l'étude, les éventuelles contraintes supplémentaires.

- Le consentement du patient

Aucune étude ne peut être pratiquée sur un patient sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit. Le patient est informé de son droit de refuser de participer à la recherche et de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité et sans que la qualité des soins qui lui sont donnés ne soit modifiée.

- La gratuité de la participation à la recherche

La recherche ne donne lieu à aucune contrepartie financière pour les personnes qui s'y prêtent afin d'éviter que des personnes en situation de précarité économique ne deviennent des « cobayes » avec tous les risques que cela pourraient avoir pour elles.

## **II. Les différentes recherches en pratique**

### **1. Les recherches non interventionnelles**

Il s'agit soit d'études observationnelles réalisées à partir de registres ou de bases de données institutionnelles portant sur plusieurs milliers voire plusieurs centaines de milliers de patients ; soit d'études clinico-biologiques réalisées dans le cadre d'une ou plusieurs institutions ; soit d'enquêtes auprès de populations.

Elles permettent de générer des données épidémiologiques (facteurs de risque du cancer du sein, résultats du dépistage...); de mieux connaître les pratiques professionnelles, comme la proportion de patientes bénéficiant d'une hormonothérapie ou de chimiothérapie pour un cancer à un stade donné; d'améliorer les prises en charge par le recours à certains examens biologiques ou radiologiques tant pour le diagnostic que le traitement de la maladie.

L'exemple le plus récent est une étude américaine portant sur près 200 000 patientes opérées pour un cancer du sein qui révèle que la mastectomie bilatérale pour un cancer du sein unilatéral n'offre pas de bénéfice sur la survie par rapport

aux traitements plus limités conservant le sein ou la mastectomie unilatérale.

Ces études sont dans la majorité des cas académiques c'est-à-dire financées par des structures publiques ou associatives et des sociétés savantes.

## **2. Les recherches interventionnelles**

Elles sont une étape indispensable pour l'amélioration des thérapeutiques et la définition des stratégies de traitement. On distingue les essais cliniques qui concernent les médicaments dont le promoteur est l'industrie pharmaceutique et les recherches interventionnelles académiques. Dans le domaine du cancer du sein ces essais nécessitent souvent l'inclusion d'un nombre important de malades (plusieurs centaines voir plusieurs milliers) pour obtenir des résultats statistiquement valables. Ils sont donc longs et coûteux à réaliser et leurs résultats souvent connus après plusieurs années. Afin fin d'en diminuer la durée et de faciliter l'inclusion des patientes, ils sont multicentriques, c'est à dire effectués concomitamment dans plusieurs institutions au niveau national ou international.

Elles permettent de pouvoir proposer un nouveau traitement plus efficace que le traitement de référence appliqué dans la pathologie à un stade donné ou d'améliorer la prise en charge des patientes en améliorant la connaissance de la maladie ou la stratégie d'utilisation des différentes thérapeutiques.

*A) les essais cliniques concernant les médicaments*

En cancérologie, ils ne s'adressent qu'à des personnes malades. Ils comportent plusieurs étapes ou phases :

Les études de phase 1 : un nouveau médicament est administré à un petit nombre de patientes (de 10 à 40) afin de trouver le meilleur moyen d'administrer ce médicament en toute sécurité pour le patient en surveillant l'apparition d'effets secondaires. Elles permettent de définir la dose qui sera celle des prochaines étapes.

Dans le cancer du cancer du sein on réserve ces essais à des patientes dont la pathologie est avancée et pour lesquelles

aucun autre traitement connu n'est efficace.

Les études de phase II: elles visent à déterminer l'efficacité d'un médicament dans une maladie particulière. On teste aussi la sécurité du médicament. Elles nécessitent en général l'inclusion de 40 à 80 malades.

Les études de phase III: ne sont réalisées que si les études de phases II suggèrent que le traitement est efficace. Elles testent les résultats entre le nouveau médicament et le meilleur traitement connu appelé traitement de référence ou « standard ». Ces études sont le plus souvent randomisées c'est-à-dire que le traitement est tiré au sort, afin de ne pas induire de biais dans la sélection des patients.

Ces études peuvent aussi tester différentes séquences thérapeutiques par exemple déterminer quelles malades vont bénéficier de recevoir de la chimiothérapie avant la chirurgie et quelle sera la chimiothérapie la plus efficace.

Elles constituent une étape cruciale et elles précèdent la demande d'autorisation de mise sur le marché indispensable à la commercialisation du médicament.

Le médecin investigateur est toujours un médecin du service, le plus souvent le médecin référent de la patiente. L'inclusion dans les essais cliniques se fait selon des critères stricts d'inclusions et de non inclusion définis au préalable. C'est la raison pour laquelle certains patients se voient proposer un essai clinique alors que d'autres ne pourront pas être inclus selon ces critères. Ces essais sont proposés par l'industrie pharmaceutique qui les finance mais ils sont discutés

par les investigateurs avec le promoteur et l'équipe soignante ne retient que les essais qu'elle juge les plus utiles pour les patientes.

Il peut arriver que des études soient arrêtées si l'on s'aperçoit que les risques encourus par les patients sont plus importants que prévus, si le nombre de malades inclus est insuffisant pour obtenir des résultats fiables ou au contraire si l'étude donne très rapidement des résultats positifs. Le patient doit être informé de l'arrêt de l'étude.

### *B) Les recherches interventionnelles académiques*

Ce sont des recherches indépendantes de l'industrie. Elles concernent essentiellement les séquences thérapeutiques, l'utilisation de nouveaux paramètres biologiques, l'intérêt de certaines procédures diagnostiques en imagerie telles que l'IRM ou thérapeutiques surtout en chirurgie et en radiothérapie. Il peut aussi s'agir d'études de transfert de données biologiques préalablement mises en évidence par la recherche fondamentale, au niveau pré-clinique, sur l'animal ou des modèles cellulaires et validées sur des échantillons de tissus dans un contexte clinique. Les études de qualité de vie, les études socio-économiques entrent dans ce même cadre.

C'est à partir des résultats de ce type d'étude que l'on sait, depuis plus de 30 ans que, pour les cancers du sein de moins de 3 cm, la conservation du sein associée à la radiothérapie donne les mêmes résultats en termes de survie que la mastectomie ou que la technique du ganglion sentinelle est aussi fiable que le curage axillaire dans le traitement chirur-

gical des cancers du sein à un stade précoce.

### **III) La recherche clinique au Centre des maladies du sein**

La recherche clinique occupe une place importante au Centre des maladies du sein de l'hôpital Saint Louis puisque plus de 10% des malades sont inclus dans des essais cliniques. Il s'agit principalement d'essais testant de nouveaux médicaments mais aussi d'essais testant de nouvelles techniques de chirurgie, d'imagerie et de radiothérapie. ainsi que des études de transfert. Ces activités, actuellement coordonnées par le CIRCO (Centre d'Investigations et de Recherche Clinique en Oncologie) se font en collaboration avec la direction de la recherche clinique de l'APHP, des unités de recherche de l'UFR Paris-Diderot, l'INSERM (U944).

Les différentes études en cours sont accessibles sur le site internet; [cancer-ghparis10.aphp.fr/les-essais-cliniques](http://cancer-ghparis10.aphp.fr/les-essais-cliniques)

*Dr E. Bourstyn, Dr P. De Crémoux, Dr L. Teixeira, CH Saint-Louis.*

## Renseignements pratiques

### **Centre des maladies du sein**

1, avenue Claude Vellefaux

75475 Paris Cedex 10

Bureau des rendez vous : 01 42 49 42 62

### **Europa Donna Forum France**

14, rue Corvisart

75013 Paris

Téléphone : 01 44 30 07 66

Site : [www.europadonna.fr](http://www.europadonna.fr)

### **Vivre comme avant**

14, rue Corvisart

75013 Paris

Téléphone : 01 53 55 25 26

Site : [www.vivrecommeavant.fr](http://www.vivrecommeavant.fr)