



Jean-Marc RIEDINGER¹, Nicole ECHE²

Cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien : mises en situation

RÉSUMÉ

L'analyse mathématique des courbes d'évolution des concentrations sériques des marqueurs tumoraux en fonction du temps permet le calcul de différents paramètres biologiques qui sont de puissants indicateurs d'efficacité thérapeutique ou de reprise évolutive. Les modalités pratiques d'analyse des courbes et les méthodes de calcul des paramètres sont brièvement rappelées. Les règles d'interprétation des différents profils évolutifs et des paramètres biologiques sont expliquées et illustrées à l'aide de cas cliniques qui correspondent à une utilisation du dosage des marqueurs tumoraux en pratique cancérologique courante.

MOTS-CLÉS

Marqueurs tumoraux, cinétique, demi-vie, nadir, temps de doublement

Cancer markers kinetic in everyday practice

SUMMARY

The mathematical analysis of serum concentration kinetics of cancer markers allows the calculation of various biologic parameters which are powerful indicators of therapeutic efficiency. The practical methods of curve analysis and the calculation methods of the parameters are briefly pointed out. The rules of interpretation of the various profiles and the biological parameters are explained and illustrated with clinical cases of routine practice.

KEYWORDS

Tumor marker, kinetic, half-life, nadir, doubling time

Biochimie

¹Laboratoire de Biologie Médicale - Centre Georges François Leclerc - 21034 Dijon.

²Laboratoire de Biologie Médicale - Institut Claudius Regaud - 31052 Toulouse

I - Introduction

Récemment de larges études et des conférences de consensus se sont attachées à préciser les indications cliniques des marqueurs tumoraux, leur reconnaissant un intérêt dans l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et dans la détection de récurrences. Dans ces situations, l'interprétation des taux sériques de marqueurs fondée sur la notion de cinétique est plus sensible et pertinente que celle reposant sur la notion de seuil statistique dont la valeur n'est souvent adaptée ni à la nature du traitement institué, ni à l'objectif de précocité du signal, ni même aux réactifs de dosage utilisés. Dans l'approche cinétique, chaque patient est son propre témoin et toute nouvelle concentration de marqueur tumoral est interprétée en fonction de la valeur précédente. L'arrivée dans les laboratoires d'analyses médicales de « logiciels de cinétiques », permettant le tracé automatique des courbes d'évolution des marqueurs tumoraux en fonction du temps, va très rapidement confronter le biologiste à la nécessité de maîtriser l'interprétation des profils évolutifs et des paramètres qui en dérivent. Nous nous proposons de faire le point sur les modalités pratiques d'analyse des courbes d'évolution des marqueurs, de rappeler les méthodes de calcul et de donner les règles d'interprétation des différents paramètres biologiques.

II - Rationnel

1. Croissance tumorale spontanée

De nombreux modèles mathématiques ont été développés pour tenter de décrire la croissance spontanée des tumeurs. Certains modèles sont simples, d'autres plus complexes, mais tous s'accordent pour admettre que pendant la durée d'observation clinique, la croissance d'un cancer peut être considérée comme exponentielle à temps de doublement constant. Rapportée à la concentration sérique (C) du marqueur tumoral, cette évolution se traduit sous la forme d'une exponentielle croissante d'équation $C(t) = C_0 \cdot e^{+kt}$. Son paramètre caractéristique est le temps de doublement $T_d = \ln 2/k$.

2. Evolution tumorale sous traitement

Quand une tumeur en croissance exponentielle est exposée à un traitement, la fraction de cellules tuées est constante, quel que soit le nombre de cellules présentes au moment de l'application du traitement. Une chirurgie radicale entraîne la disparition de 100% des cellules tumorales présentes, une cure de chimiothérapie ou une séance de radiothérapie détruit une fraction cellulaire d'importance variable selon la sensibilité de la tumeur au traitement. Dans tous les cas, la cinétique d'élimination sérique des marqueurs associés à la tumeur est décrite mathématiquement par une exponentielle décroissante ou une combinaison d'exponentielles décroissantes. L'équation la plus simple pour

rendre compte de la décroissance de la concentration (C) sérique d'un marqueur tumoral est de la forme $C(t) = C_0 \cdot e^{-kt}$. Le paramètre caractéristique associé à la courbe de décroissance est le temps de demi-vie ou « demi-vie », $T_{1/2} = \ln 2/k$, qui est le temps nécessaire pour que la concentration sérique du marqueur diminue de moitié.

III - Méthodologie

La représentation graphique de l'évolution en fonction du temps des concentrations sériques des marqueurs s'adresse à tous les patients porteurs de tumeurs sécrétantes. Le graphe est tracé en coordonnées semi-logarithmiques, avec l'axe des concentrations en échelle logarithmique et l'axe des temps en échelle arithmétique. L'analyse cinétique avec calcul des paramètres dérivés peut se faire à tout moment de l'évolution de la maladie dès lors que la concentration sérique présente une élévation. Pour être correcte, une analyse de courbe nécessite de :

- disposer de dosages régulièrement effectués selon un programme qui est établi en fonction de la nature du traitement institué dans le cadre d'une évaluation de son efficacité (avant chaque cycle de chimiothérapie par exemple) ou qui est adapté à la vitesse de croissance tumorale dans le cadre d'une surveillance ;
- d'un accès au dossier du patient afin de disposer des données cliniques et thérapeutiques ;
- d'un accès au bilan biochimique pour connaître l'état des fonctions d'épuration du marqueur ou pour avoir d'autres éléments biologiques (augmentation des enzymes hépatiques et/ou osseux) en faveur d'une récurrence.

IV - Cinétique des marqueurs tumoraux sous traitement

Plusieurs paramètres biologiques permettent de caractériser la cinétique d'un marqueur sous traitement. Il s'agit de la concentration initiale, de la demi-vie apparente du marqueur, du type de décroissance mono- ou bi-exponentielle, du nadir et de son délai d'obtention.

1. Concentration initiale

La concentration du marqueur mesurée avant traitement est une valeur de référence pour le suivi ultérieur du patient. Une valeur élevée est également un facteur de mauvais pronostic susceptible de générer des examens complémentaires et/ou d'influencer la décision thérapeutique. Les consensus internationaux intègrent la concentration sérique initiale des marqueurs dans la décision thérapeutique initiale, celle de l'antigène spécifique de prostate (PSA) pour le cancer de la prostate (1), celles de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG), de l'alpha-foetoprotéine (AFP)

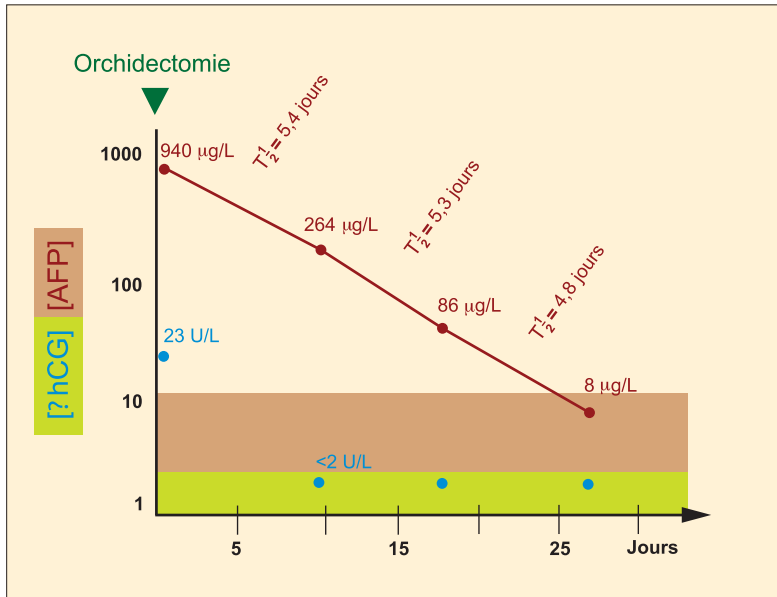
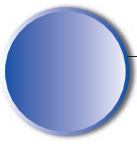


Figure 1
Cinétique de chirurgie complète. Patient de 27 ans porteur d'une tumeur germinale non séminomateuse, limitée au testicule. Après orchidectomie, les concentrations sériques des marqueurs atteignent rapidement la limite des valeurs usuelles : l'hCG dès le premier dosage post-opératoire, l'AFP après une décroissance selon une demi-vie moyenne de 5 jours. La « normalisation » des marqueurs après l'intervention permet de classer la lésion en stade localisé. En l'absence de normalisation des marqueurs, la lésion aurait été classée en stade « métastatique biologique » et une chimiothérapie complémentaire aurait été nécessaire. L'allongement de la demi-vie permet d'anticiper l'absence de normalisation du marqueur et la mise en route du traitement.

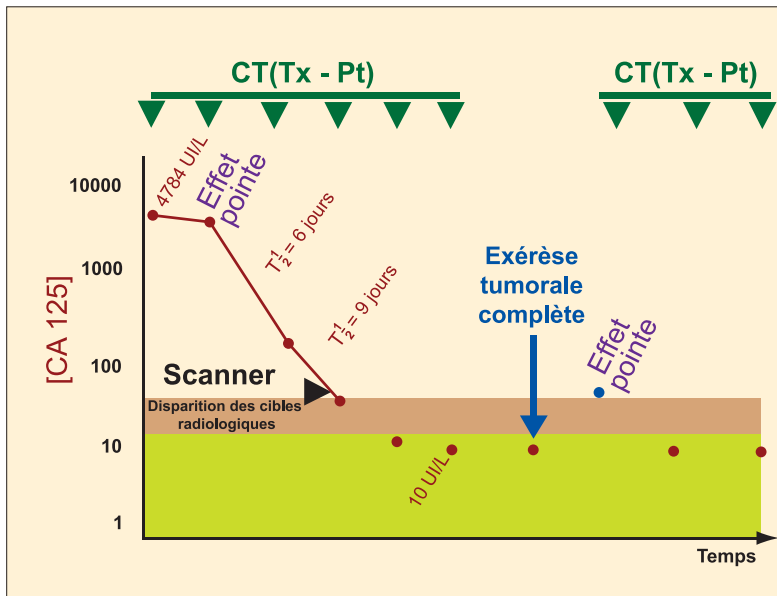


Figure 2
Cinétique d'efficacité thérapeutique. Patiente atteinte d'un cancer ovarien inextirpable par chirurgie. Six cures de chimiothérapie (Taxol – sels de Platine) (CT(Tx - Pt)) sont administrées pour rendre l'exérèse possible. Malgré un taux initial élevé (4784 kU/L), la cinétique du CA 125 est très favorable avec un effet pointe traduisant une lyse cellulaire massive sous l'effet du traitement, une décroissance rapide du CA 125 et un nadir bas (10 kU/L). Ce profil typique d'efficacité thérapeutique est confirmé par la disparition complète et rapide des cibles radiologiques. L'exérèse tumorale devenue possible ne laisse en place aucun résidu. Trois cures supplémentaires sont administrées pour consolider le traitement. A noter l'augmentation non confirmée du CA 125 correspondant à un « effet pointe » post-chirurgical lié à l'irritation péritonéale iatrogène.

et de la lactate-déshydrogénase (LDH) pour les tumeurs germinales du testicule (2), et de l'hCG pour les tumeurs trophoblastiques gestationnelles, môle et choriocarcinome (3).

2. Demi-vie apparente

Elle reflète la sensibilité de la tumeur au traitement (4). Sa valeur dépend du type de traitement (importance de la fraction cellulaire détruite à chaque administration, type de mort cellulaire, immédiate ou différée) et de son efficacité. Le $T_{1/2}$ est plus court après chirurgie qu'après chimiothérapie ou radiothérapie. Plus le traitement est efficace, plus le $T_{1/2}$ est raccourci jusqu'à une limite qui est celle de la clairance physiologique du marqueur (figure 1). Une augmentation transitoire et paradoxale de marqueur en phase initiale d'un traitement systémique a été décrite pour de nombreux marqueurs, notamment pour l'hCG et l'AFP dans les cancers du testicule, le CA 15.3 et l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) dans les cancers du sein, l'ACE dans les cancers coliques et le CA125 dans les cancers ovariens (figures 2 et 3) (4). Cette élévation fugace liée à l'effet cytolytique de la chimiothérapie ne doit pas être confondue avec une progression tumorale sous traitement. Dans ce cas, le calcul de la demi-vie doit débiter après l'effet pointe et peut n'être pertinent qu'après la deuxième cure de chimiothérapie (figure 2).

3. Type de décroissance

Une décroissance avec une demi-vie constante et courte est de bon pronostic (4) car elle témoigne d'une sensibilité globale de la tumeur au traitement et est compatible avec l'obtention d'une rémission clinique complète (figures 1, 2 et 4). Un allongement significatif de la demi-vie en cours de traitement indique l'existence d'une sécrétion résiduelle du marqueur qui peut être physiologique mais qui, dans la majorité des cas, est tumorale (figures 5 voir p. 45, 3 et 4) (4). Exceptionnellement, cet allongement de la demi-vie est consécutif à une libération différée du marqueur à partir d'une zone nécrotique résiduelle ou à une altération des fonctions d'épuration du marqueur.

4. Nadir et délai d'obtention du nadir

Le nadir est la concentration la plus basse mesurée sous traitement (voir tableau 1). Sa valeur dépend du type de traitement institué et de la nature du marqueur. Le nadir du PSA illustre bien l'influence de ces 2 facteurs : après prostatectomie radicale (100% des cellules prostatiques saines et tumorales détruites), le PSA doit être indétectable par les techniques ultrasensibles de dosage ; après radiothérapie, du fait de la persistance potentielle de quelques cellules normales sécrétrices, le seuil d'efficacité thérapeutique est situé à un niveau de PSA qui

Cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien : mises en situation

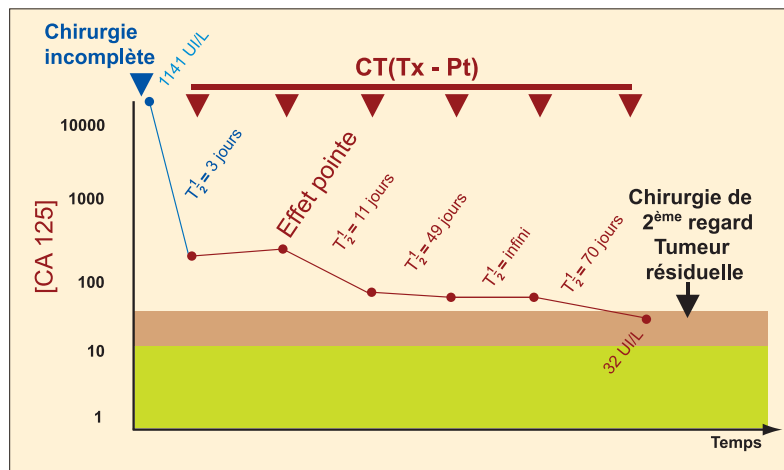


Figure 3

Cinétique de résistance partielle au traitement.

Patiente porteuse d'un cancer de l'ovaire de stade avancé traité par chirurgie (incomplète) et chimiothérapie avec un protocole conventionnel associant Taxol-sels de Platine (CT (Tx - Pt)). Sous chimiothérapie, après un effet pointe peu marqué, le ralentissement progressif de la cinétique de décroissance du CA125 traduit l'émergence d'une composante tumorale résistante. Chez cette patiente la chirurgie de second regard confirme la persistance d'une tumeur résiduelle.

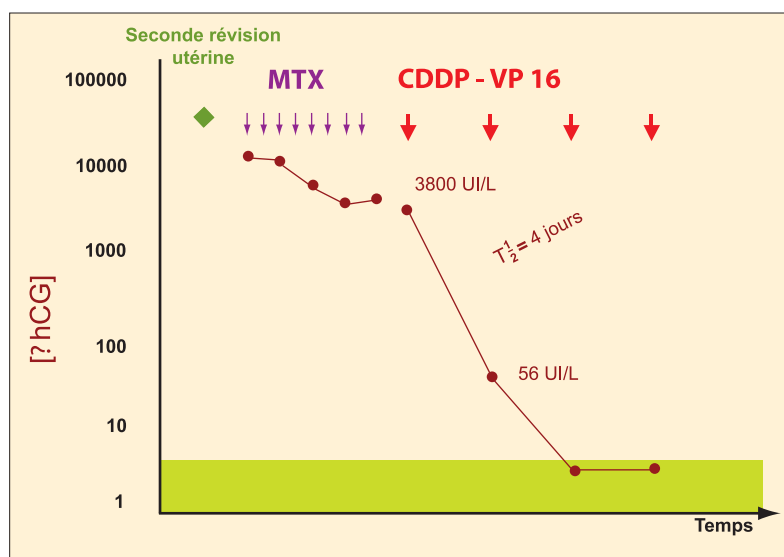


Figure 4

Changement de traitement induit par une cinétique non satisfaisante.

Patiente de 30 ans porteuse d'une maladie trophoblastique résiduelle malgré 2 révisions utérines pour môle hydatiforme. La maladie est attestée par un taux d'hCG très élevé à 10000 U/L, en l'absence de toute détection clinique ou radiologique de tumeur. La patiente est traitée par injections bi-hebdomadaires de méthotrexate (MTX). Au bout d'un mois, l'absence de décroissance significative de l'hCG induit un changement de thérapeutique, décidé sur la seule évolution défavorable du marqueur. Le relais est pris par une association sels de platine-étoposide (CDDP - VP 16) dont la patiente reçoit 4 cures. La décroissance rapide du marqueur montre l'efficacité de cette deuxième thérapeutique.

Tableau I

Principaux critères cinétiques d'efficacité thérapeutique.

LOCALISATION	MARQUEUR TUMORAL	TRAITEMENT	SEUILS D'EFFICACITE
Ovaire	CA 125	Chimiothérapie	T _{1/2} (14 jours), décroissance et nadir (20 kU/L)
Sein M-	CA 15-3	Chirurgie	Nadir (30 kU/L)
Placenta	β-hCG	Curetage endo-utérin Chimiothérapie	Nadir à 8 semaines (5 U/L)
Colon	ACE	Chirurgie	Nadir (5 µg/L) à 6 semaines
Testicule	AFP	Chirurgie	T _{1/2} (5 jours), décroissance et nadir (10 µg/L)
		Chimiothérapie	T _{1/2} (7 jours), décroissance et nadir (10 µg/L)
	β-hCG	Chirurgie	T _{1/2} (2 jours), décroissance, nadir (indélectable)
		Chimiothérapie	T _{1/2} (3 jours), décroissance, nadir (indélectable)
Prostate	PSA	Prostatectomie radicale	Nadir à 3 mois (indélectable)
		Radiothérapie	Nadir à plusieurs mois (0,5 µg/L)
Thyroïde (cancer différencié)	Thyroglobuline	Chirurgie + Radiothérapie ¹³¹ I-Iode	Nadir (indélectable)

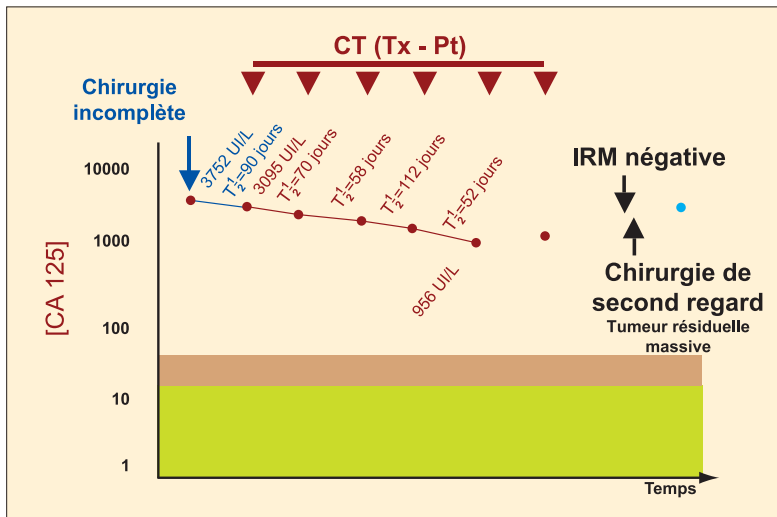
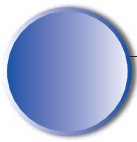


Figure 5
Cinétique de résistance au traitement. Cancer de l'ovaire de stade avancé traité par chirurgie initiale (incomplète) puis six cures d'une chimiothérapie associant le Taxol à des sels de Platine (CT (Tx - Pt)). La décroissance lente du CA 125 traduit une chimiorésistance globale de la tumeur. A la fin du traitement de première ligne, malgré un bilan radiologique négatif (IRM négative ; l'imagerie médicale est peu performante pour distinguer les patientes en rémission complète de celles porteuses d'une maladie résiduelle), la chirurgie de vérification retrouve une tumeur résiduelle massive. La patiente décède en 6 mois d'une méningite néoplasique.

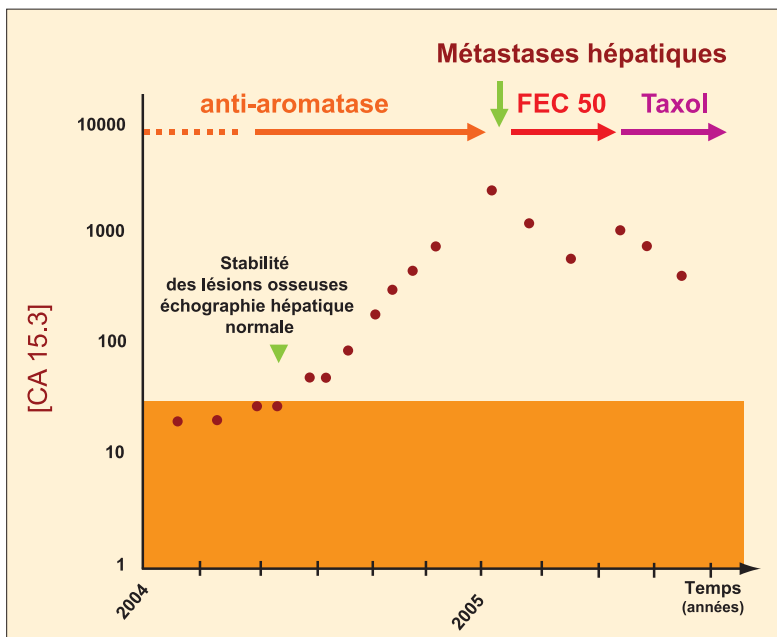


Figure 6
Cinétique d'aide à la conduite d'un traitement palliatif. Traitement palliatif pour une patiente atteinte d'un cancer du sein avec métastases osseuses. Les traitements successifs sont ordonnés en fonction de l'évolution du CA 15.3. L'augmentation du marqueur induit un changement de thérapeutique. La patiente bénéficie d'une survie de plusieurs années.

n'est pas indétectable mais le plus bas possible (inférieur à 0,5 µg/L). Le nadir du PSA est atteint entre 1 et 3 mois après prostatectomie (5) (mort cellulaire immédiate) et 1 à 3 ans après la fin de la radiothérapie (mort cellulaire différée secondaire à l'impossibilité des cellules irradiées à se renouveler). Pour les marqueurs spécifiques d'organe (PSA, thyroglobuline, hCG chez l'homme), un nadir indétectable est obtenu après élimination complète de l'organe atteint. Pour les marqueurs ubiquitaires (ACE, CA 125, CA 15.3, AFP, ...) ou sécrétés physiologiquement (hCG chez la femme), le nadir d'efficacité thérapeutique est situé dans la zone des valeurs de référence.

Le nadir est un indicateur de sécrétion résiduelle qui témoigne, lorsqu'il est élevé, de la persistance d'un reliquat tumoral (figures 5 et 3). Un nadir faible (figures 1, 2 et 4) entre dans la définition de la rémission complète mais ne signe aucunement la guérison du patient.

La cinétique des marqueurs sous traitement est particulièrement intéressante chaque fois qu'un complément thérapeutique est nécessaire à un geste initial insuffisant ou qu'il existe une alternative thérapeutique (figure 4), y compris en situation palliative (figure 6).

V - Surveillance des patients traités

Le dosage des marqueurs est reconnu comme un élément fondamental de la surveillance des cancers :

- Quand les récurrences sont susceptibles d'être curables lorsqu'elles sont diagnostiquées précocement. C'est le cas des tumeurs germinales du testicule (AFP, hCG) et des choriocarcinomes utérins (hCG) pris en charge par une chimiothérapie de rattrapage. Le dosage de l'ACE n'est indiqué dans la surveillance des patients atteints d'un cancer du côlon à risque métastatique que chez les patients capables de supporter une intervention chirurgicale hépatique en cas de découverte de localisation secondaire dans cet organe (6).

- Quand le dosage des marqueurs est plus performant et/ou moins coûteux que tout autre examen paraclinique de surveillance. La surveillance des cancers de la prostate après traitement repose sur le dosage du PSA (5), seul examen à être pratiqué en routine avec l'examen clinique. C'est aussi le cas des cancers différenciés de la thyroïde pour lesquels le dosage de la thyroglobuline a quasiment réduit les indications des scintigraphies à l'Iode 131 aux situations d'élévation du marqueur (7).

1. Cinétique de croissance

L'identification d'une croissance exponentielle d'un marqueur nécessite de disposer d'au moins trois points alignés en coordonnées semi-logarithmiques. Cette identification permet :

- la détection précoce et fiable d'une récurrence biologique grâce à la possibilité d'exploiter des augmentations infimes de marqueur, y compris dans les valeurs usuelles (figure 7)

Cinétique des marqueurs tumoraux au quotidien : mises en situation

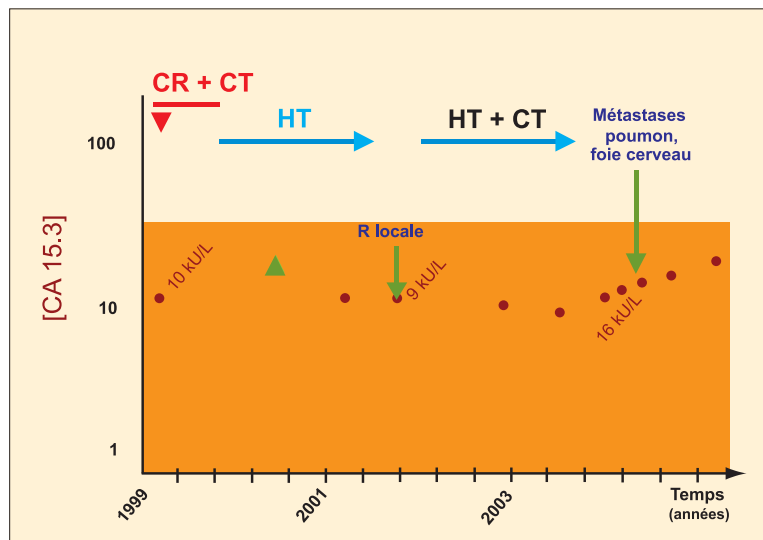


Figure 7
Cinétique de récurrence avec augmentation du marqueur dans la zone des valeurs de référence. Patiente de 33 ans porteuse d'un cancer du sein sans envahissement ganglionnaire traitée par une séquence chirurgie (CR)-chimiothérapie (CT)-hormonothérapie (HT). Une récurrence locale est mise en évidence sans que le marqueur soit élevé. Les récurrences locales ne s'accompagnent pas habituellement d'élévation du CA 15.3. La patiente est traitée par une nouvelle séquence de chimiothérapie-hormonothérapie. Quelques mois après, une élévation exponentielle du CA 15.3, bien qu'observée dans la limite des valeurs usuelles, conduit à pratiquer des explorations complémentaires et à mettre en évidence des métastases au niveau du poumon, du foie et du cerveau.

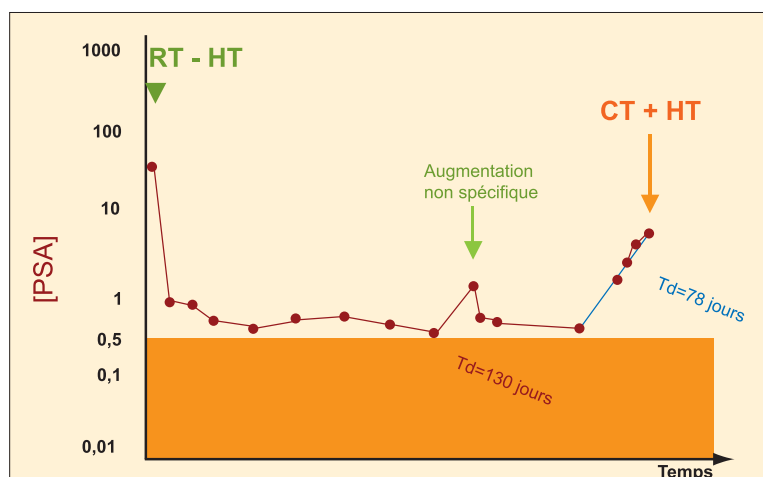


Figure 8
Récurrence dont la nature métastatique est déduite de la valeur du temps de doublement. Cancer prostatique traité par une association radiothérapie-hormonothérapie (RT - HT) adjuvante. La première augmentation de PSA, non confirmée, correspond à une élévation non spécifique. La seconde augmentation du PSA, confirmée par les dosages successifs, est de nature exponentielle et compatible avec une reprise évolutive. Le temps de doublement (Td) étant court, la récurrence est considérée comme métastatique et le patient bénéficie d'un traitement systémique combiné chimiothérapie-hormonothérapie (CT + HT).

• l'élimination des augmentations non spécifiques caractérisées par le caractère transitoire ou non exponentiel de l'augmentation (figures 2 et 8);

2. Temps de doublement

Le temps de doublement du marqueur, indicateur d'agressivité de la récurrence, est prédictif du délai d'apparition de la récurrence clinique. Dans certaines localisations (cancers colo-rectaux, cancer de la prostate, cancer de l'ovaire), il a une valeur indicative sur la nature loco-régionale ou métastatique de la récurrence (figure 8). Des temps de doublement courts sont associés aux récurrences à distance et des temps de doublement longs à des récurrences loco-régionales, excepté dans le cancer de l'ovaire où les temps de doublement les plus longs correspondent aux métastases isolées et les plus courts aux récurrences péritonéales ou mixtes (4).

VI - Conclusion

Avec le développement des « logiciels de cinétiques », l'exploitation graphique et mathématique des résultats de dosage des marqueurs tumoraux ne pose guère de problème en routine. Le biologiste doit se familiariser avec les profils d'évolution et avec la signification des valeurs des paramètres dérivés de ces études. Il est recommandé que l'apprentissage de cette interprétation soit partagée avec les cliniciens pour que la prise en charge biologique des patients atteints de cancer soit optimale.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SOULIE M, BARRE C, BEUZEBOC P et al. Cancer de la prostate. *Prog Urol.*, 2004, 14(4 Suppl 1), 913-955.
- (2) MOTTET N, AVANCES C, BASTIDE C. Tumeurs du testicule. *Prog Urol.*, 2004, 14(4 Suppl 1), 891-901.
- (3) KOHORN EI. The trophoblastic Tower of Babel: classification systems for metastatic gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol.*, 1995, 56, 280-288.
- (4) RIEDINGER JM, ECHE N, BASUYAU JP et al. Cahier de formation BIOFORMA n°32, Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides, EGOPRIM 2005
- (5) ASSOCIATION FRANÇAISE D'UROLOGIE. Publications du Comité de Cancérologie. www.urofrance.org.
- (6) STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS pour la prise en charge des patients atteints de cancer du côlon. www.fnclcc.fr
- (7) SCHLUMBERGER M, BERG G, COHEN O et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur. J. Endocrinol.*, 2004, 150,105-112.