



En ligne
<https://www.atrss.dz/ajhs>



ArticleOriginal

Identification d'un profil de marqueurs tumoraux sériques pour le diagnostic du cancer du sein métastatique.

Identification of a profile of serum tumor markers for the diagnosis of metastatic breast cancer.

Mustapha ZENDJABIL^{1,2}

¹ Faculté de Médecine, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella.

² Service de Biochimie, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Oran.

RESUME

Introduction : L'apparition des métastases représente la principale cause de mortalité chez les patientes atteintes du cancer du sein. L'objectif de cette étude consiste à identifier un profil de marqueurs tumoraux capable de servir de biomarqueur du cancer du sein métastatique.

Patients et méthodes : Cette étude de type cas-témoin comporte un groupe de 46 patientes atteintes du cancer du sein avec métastases et un groupe témoin de 82 patientes ayant un cancer du sein sans métastases. Les marqueurs tumoraux suivants ont été dosés sur des échantillons sériques : *Carcinoma antigen 15-3* (CA 15-3), CA 125, CA19-9, alpha-foetoprotéine (AFP) et antigène carcino-embryonnaire (ACE).

Résultats : Une différence statistiquement significative ($p < 0.01$) entre les deux groupes a été observée pour les trois marqueurs tumoraux suivants : le CA 15-3, l'ACE et l'AFP. Les meilleures performances ont été obtenues avec le panel CA 15-3 + ACE + CA19-9 qui a montré une sensibilité et une spécificité de 79.6% et 83.4% respectivement.

Conclusion : Cette étude a permis d'identifier un profil de marqueurs tumoraux pouvant servir d'outil non invasif pour l'évaluation du risque de survenue de métastases chez les patientes atteintes du cancer du sein.

MOTS CLES: cancer du sein ; métastases ; marqueurs tumoraux ; sérum.

ABSTRACT:

Background: Metastases are the leading cause of death in patients with breast cancer. The aim of this study is to identify a profile of tumor markers that could serve as a biomarker for metastatic breast cancer.

Methods: This case-control study includes a group of 46 patients with metastatic breast cancer and a control group of 82 breast cancer patients without metastases. The following tumor markers were measured on serum samples: Carcinoma antigen 15-3 (CA 15-3), CA 125, CA19-9, alpha-fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen (CEA).



Results: A statistically significant difference ($p < 0.01$) between the two groups was observed for the following three tumor markers: CA 15-3, ACE and AFP. The best performances were obtained by the panel CA 15-3 + ACE + CA19-9 which showed a sensitivity and specificity of 79.6% and 83.4% respectively.

Conclusion: These tumor markers could serve as a non-invasive tool for assessing the risk of occurrence of metastases in patients with breast cancer.

KEYWORDS: breast cancer; metastases; tumor markers; serum.

* Auteur Corredpondant : *Mustapha ZENDJABIL*
Adresse E-mail: zendjabil.mustapha@univ-oran1.dz (M. Zendjabil)

TEL: 00213 796981309

Date de soumission : 16 Mai 2020

Date de révision : 14 Juin 2020

Date d'acceptation : 18 Juin 2020

Introduction

Le cancer du sein est le second type de cancer le plus fréquent et la cinquième cause de mortalité par cancer [1]. En Algérie, on recense 13 000 nouveaux cas diagnostiqués et 3 500 décès par an. Le cancer du sein représente à lui seul près de la moitié des cancers (47.3%) affectant les femmes dans notre pays [2]. Le traitement du cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie ou encore l'hormonothérapie. Le risque de développement de métastases est étroitement lié au stade de la maladie au moment de sa découverte [3]. Malheureusement, dans notre pays, un grand nombre de patientes se trouvent à un stade avancé au moment du diagnostic. La survie médiane des patientes se voit raccourcie à environ 27 mois à partir du début des métastases [4]. La recherche de biomarqueurs prédictifs de la survenue de métastases chez les patientes atteintes du cancer du sein est donc essentielle.

Les marqueurs tumoraux sont des glycoprotéines déversées dans les liquides biologiques comme le sang à partir du tissu tumoral ou en réponse de l'hôte à la tumeur [5]. Les transformations qui se produisent durant le processus tumoral s'accompagnent d'altérations géniques pouvant être à l'origine de modifications dans l'expression des protéines avec perturbations de leur structure et/ou de leur fonction. Ces protéines qui sont souvent présentes en faible quantité peuvent être dosées au laboratoire à partir d'un simple prélèvement sanguin et ont plusieurs

indications dans le cadre de l'exploration des pathologies cancéreuses telles que le dépistage, le diagnostic, le pronostic ou le suivi thérapeutique des patients. Actuellement, l'antigène du cancer 15-3 (CA 15-3; *Cancer Antigen 15-3*) est le seul marqueur tumoral à avoir fait l'objet de recommandations lors des conférences de consensus dans le cadre du suivi de l'efficacité thérapeutique chez les patientes atteintes du cancer du sein [6]. Toutefois, la faible sensibilité et spécificité du CA 15-3 ne permettent pas son utilisation à visée diagnostic. Par ailleurs, il existe d'autres marqueurs tumoraux dont la variation au cours du cancer du sein métastatique n'est pas claire et dont l'utilisation en tant que panel en association avec le CA15-3 notamment sous forme de score n'a pas été évaluée. C'est notamment le cas de l'alpha feto-protéine (AFP) et de l'antigène tumoral CA 125. L'AFP est une protéine qui n'est normalement produite que chez le fœtus et qu'on retrouve à des taux élevés dans un certain nombre de situations pathologiques comme dans le cancer du foie [7]. Le CA 125 est une glycoprotéine de la famille des mucines dont le taux s'élève dans les tumeurs épithéliales ovariennes, mais également dans des affections bénignes comme les péritonites et les pancréatites [8].

L'objectif de cette étude consiste à identifier un profil de marqueurs tumoraux capable de servir de biomarqueur du cancer du sein métastatique.

Patients and Méthodes

• Patientes

Il s'agit d'une étude observationnelle de type cas-témoin qui a été réalisée entre Septembre 2016 et Février 2017 au Service de Biochimie de l'Etablissement Hospitalier Universitaire (EHU) d'Oran. Notre échantillon comporte deux groupes, le premier comprend 46 patientes atteintes du cancer du sein avec métastases. Le second groupe qui sert de témoin, est constitué de 82 patientes ayant un cancer du sein, mais sans métastases. Les patientes ayant d'autres types de cancers ont été exclues du groupe témoin. Les données cliniques sont recueillies à partir des fiches de renseignements qui accompagnent les échantillons adressés à l'unité d'hormonologie et marqueurs tumoraux du service. L'étude a été menée de manière conforme aux principes éthiques de la déclaration d'Helsinki [9]. Nous n'avons entraîné aucun prélèvement sanguin supplémentaire à celui prescrit par le médecin traitant, les données cliniques des patientes sont traitées de manière anonyme et le consentement a été obtenu pour chacune des patientes incluses dans l'étude.

• Dosage des marqueurs tumoraux

Les prélèvements sanguins sont recueillis sur des tubes secs. Les échantillons sont centrifugés dans les deux heures qui suivent à 3000 g pendant 10 minutes. Les marqueurs tumoraux suivants ont été dosés sur le sérum : CA 15-3, CA 125, CA19-9, alpha-foetoprotéine (AFP) et antigène carcino-embryonnaire (ACE). Le dosage est réalisé sur l'automate *Access 2®* (*Beckmann Coulter®*) par des méthodes immunoenzymatiques.

• Analyse statistique

L'analyse statistique est effectuée sur le logiciel *IBM SPSS Statistics version 20*. Les variables quantitatives sont exprimées sous forme de moyenne \pm écart type, tandis que les variables qualitatives sont exprimées sous forme de fréquence (pourcentage). Le test de Student (test t) a été réalisé pour comparer les résultats des deux groupes. Une valeur de p inférieure à 0.01 est considérée comme statistiquement significative. En outre, nous avons déterminé la sensibilité et la spécificité de chaque marqueur, ainsi que celle des profils les plus pertinents.

Résultats

L'âge moyen des patientes atteintes du cancer du sein avec métastases est de 53.95 ± 10.21 ans et de 49.37 ± 11.24 ans pour le groupe témoin. Les principales localisations des métastases chez les patientes du premier groupe sont l'os avec 27 (58.7%) cas, le foie avec 9 (16.9%) cas et les poumons avec 6 (13.0%) cas.

Les résultats du dosage des marqueurs tumoraux sont représentés dans le **tableau 1** et leurs performances pour la détection des métastases sont représentées dans la **figure 1**.

Tableau 1. Résultats des marqueurs tumoraux chez les deux groupes de patientes.

Marqueurs tumoraux	Groupe métastases (n=46)	Groupe témoin (n=82)	Valeur de p
CA 15-3 (kU/l)	61.4 ± 12.3	42.7 ± 10.9	< 0.01
CA 125 (kU/l)	29.0 ± 8.7	24.9 ± 6.8	N.S
CA 19-9 (kU/l)	28.4 ± 5.0	19.0 ± 3.9	N.S
ACE (ng/ml)	7.5 ± 1.9	4.1 ± 1.3	< 0.01
AFP (ng/ml)	11.4 ± 3.6	3.7 ± 0.9	< 0.01

Valeurs usuelles : CA 15-3 < 35 kU/l ; CA 125 < 35 kU/l ; CA 19-9 < 37 kU/l ; ACE < 3 ng/ml ; AFP < 10 ng/ml.

Abréviations : NS : non statistiquement significatif ; CA : *carcinoma antigen* ; ACE : antigène carcino-embryonnaire ; AFP : alpha foeto-protéine.

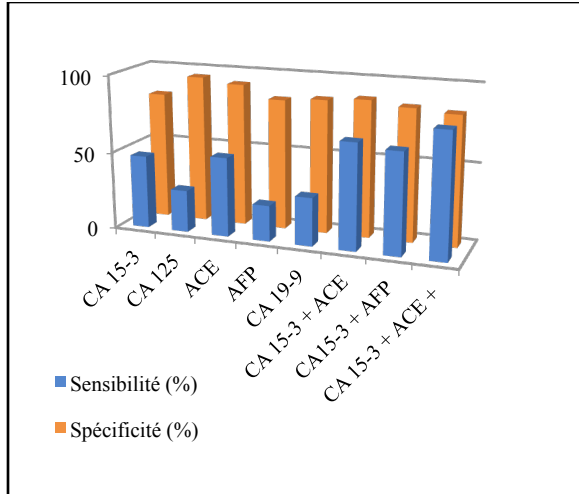


Figure 1. Sensibilité et spécificité des marqueurs tumoraux testés seuls ou en panel pour la détection du cancer du sein métastatique.

Discussion

Le taux de survie à 5 ans des patientes atteintes du cancer du sein à partir du moment du diagnostic est supérieur à 95% pour les formes localisées, environ 82% pour les formes invasives et seulement d'environ 23% pour les formes métastatiques [4]. Les métastases affectent donc considérablement la mortalité et le niveau de vie des patientes atteintes du cancer du sein. La recherche des métastases dans le bilan d'extension du cancer du sein repose en pratique courante essentiellement sur des examens d'imagerie ciblés à l'instar de la radiographie thoracique ou de la scintigraphie osseuse. Même si actuellement 70% des décisions médicales sont basées sur les résultats des examens biologiques [10], la biologie médicale a longuement demeurée peu contributive pour l'exploration du cancer du sein.

Nous avons évalué dans cette étude l'intérêt de plusieurs marqueurs tumoraux sériques pour l'identification des patientes à risque de développer des métastases. Une différence statistiquement significative ($p < 0.01$) entre les deux groupes a été observée pour les trois marqueurs tumoraux suivants : le CA 15-3, l'ACE et l'AFP. Les résultats montrent que pris séparément les marqueurs tumoraux testés ont une spécificité élevée, mais une faible sensibilité ($< 50\%$). Tandis que les combinaisons du CA15-3 avec l'ACE ou l'AFP, ou mieux encore le trio CA 15-3 + ACE + CA19-9

montrent d'excellentes performances diagnostics avec une sensibilité et une spécificité de 79.6% et 83.4% respectivement. Ce profil de marqueurs tumoraux sériques offre de meilleures performances pour la détection des métastases osseuses que la scintigraphie qui présente une sensibilité et une spécificité de 49% et 74 % respectivement [11]. Dans une étude rétrospective menée sur une population française comparant l'intérêt de l'ACE dans le bilan d'extension initial lorsqu'il est dosé seul ou en association avec le CA 15-3, il a été démontré que lorsqu'on associe l'ACE au CA15-3, on observe un gain de sensibilité allant jusqu'à 10% au CA 15-3 dont la sensibilité seule n'est que de 62% [12]. Dans une autre étude portant sur 134 patientes divisées en deux groupes, l'un avec métastases ($n=67$) et l'autre sans métastases ($n=67$) ; il a également été observé une nette augmentation des performances diagnostics lorsqu'on combine le CA 15-3 à l'ACE par comparaison à l'utilisation de ces deux paramètres séparément [13].

Les limites de notre étude sont liées à une taille d'échantillon limitée. En outre, on a dosé uniquement les marqueurs qui étaient disponibles au laboratoire à ce moment là et qui sont aussi les plus courants. Toutefois, il aurait également été intéressant de quantifier un panel de marqueurs plus large comprenant notamment le HER2 (*human epidermal growth factor receptor 2*) sérique.

La recherche de biomarqueurs du cancer du sein n'est encore qu'à ses débuts. Ainsi, de nombreux marqueurs d'apparition récente doivent être testés. Ceux qui nous paraissent les plus pertinents sont les microARN. Ces acides nucléiques de petite taille jouent un rôle très important dans le développement du cancer du sein et sont retrouvés dans les liquides biologiques comme le sang de manière stable [14]. Ainsi, les microARN pourraient non seulement servir de biomarqueurs pronostiques, mais également à la détection précoce et au suivi thérapeutique des patientes atteintes du cancer du sein. Nous focalisons actuellement nos travaux sur cette nouvelle piste de recherche qui nous semble prometteuse.

Conclusion

Cette étude a permis d'identifier un profil de marqueurs tumoraux pouvant servir d'outil pour l'évaluation du risque de survenue de métastases chez

les patientes atteintes du cancer du sein. Ces biomarqueurs offrent l'avantage majeur d'être non invasif, contrairement aux examens anatomo-pathologiques qui nécessitent la réalisation d'une ponction ou encore à l'imagerie qui expose à des rayonnements.

Conflits d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

Références

1. Kabel AM, Baali FH. Breast cancer: insights into risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. *J. Cancer Res. Treat.*, 2015;3(2):28-33.
2. Bannour I, Briki R, Zrairi F, Zahmoul T, Hamchi H, Kammoun Belajouza S, et al. Breast cancer in the Maghreb : epidemiology and control strategies. *Review. Tunis Med.*, 2018;96(10):658-64.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. Cancer Statistics Review, 1975-2017. Previous Version. SEER Cancer Statistics Review. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/result_s_merged/sect_04_breast.pdf (consulté le 03/05/2020).
4. Largillier R, Ferrero JM, Doyen J, Barriere J, Namer M, Mari *et al.* Prognostic factors in 1038 women with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.*, 2008;19(12):2012-2019.
5. Kabel AM. Tumor markers of breast cancer: New prospectives. *J. Oncol. Sci.*, 2017;3(1):5-11.
6. Abbou O, Zendjabil M. Apport du CA15-3 dans la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. *Revue Médicale de l'EHU* 1er Novembre d'Oran, 2015;02:14-15.
7. Laffont A, Goussot V, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM. Le CA 125 dans le bilan d'extension des cancers du sein nouvellement diagnostiqués: pourquoi et comment? *Ann. Biol. Clin.* 2018;76(5) :553-561.
8. Bellet D, Pecking A. Marqueurs tumoraux: utilisation clinique en 2008 et avancées récentes. *Rev. Fr. Lab.*, 2008;2008(399):23-26.
9. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2013;310(20):2191-4.
10. Zendjabil M, Saadi AS. Cas cliniques en biochimie. Edition Dar Elqods, Oran, Algérie, 2020 ; p.3.
11. Yildiz M, Oral B, Bozkurt M, Cobaner A. Relationship between bone scintigraphy and tumor markers in patients with breast cancer. *Ann. Nucl. Med.*, 2004;18(6):501-505.
12. Maccio G, Goussot V, Berriolo-Riedinger A, Riedinger JM. Intérêt clinique de l'ACE pour la détection des métastases des cancers du sein nouvellement diagnostiqués: comparaison au CA 15-3. *Ann. Biol. Clin.* 2017;75(4):431-441.
13. Hing JX, Mok CW, Tan PT, Sudhakar SS, Seah CM, Lee WP et al. Clinical utility of tumour marker velocity of cancer antigen 15-3 (CA 15-3) and carcinoembryonic antigen (CEA) in breast cancer surveillance. *The Breast*, 2020 20(52):95-101.
14. Zendjabil M, Favard S, Tse C, Abbou O, Hainque B. Les microRNA comme biomarqueurs: quelles perspectives?. *C. R. Biol.*, 2017;340(2):114-131.