CA 15-3

Le CA 15-3 (MUC 1) est le marqueur tumoral sérique usuel du cancer du sein. C'est de loin le cancer le plus fréquent de la femme et la première cause de mortalité chez les femmes entre 50 et 69 ans. Une femme sur 10 présentera un cancer du sein au cours de sa vie. Le CA 15-3 est une glycoprotéine de haut poids moléculaire qui appartient à la famille des mucines. C'est l'expression sérique de la *polymorphic epithelial mucin* codée par le gène MUC 1, qui intervient dans les mécanismes d'adhésion cellulaire. Le gène MUC 1 est exprimé dans différents tissus épithéliaux glandulaires comme le sein, l'ovaire et le pancréas. L'apomucine MUC 1 est identique dans tous ces tissus, mais les glycoformes diffèrent d'un tissu à l'autre.

Le CA 15-3 est défini par sa réaction immunitaire avec deux anticorps monoclonaux :

- le premier (115D8) dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain ;
- le second (DF3) dirigé contre une fraction membranaire issue de cellules d'un carcinome du sein métastatique.

Pendant près de 10 ans, la plupart des techniques commercialisées en France utilisaient les anticorps Centocor, avec une forte représentation de la trousse commercialisée par CIS Bio International. En dépit de certaines variations, les résultats présentaient une homogénéité interlaboratoires intéressante. La commercialisation de nouveaux systèmes, utilisant parfois d'autres anticorps, entraîne, pour certains patients, une variation importante des résultats qui rend indispensable le suivi de chaque patient dans le même laboratoire. Le dosage est le plus souvent effectué par technique immunométrique, par technique sandwich, avec anticorps monoclonaux.

La valeur seuil généralement admise est comprise entre 25 et 30 U/ml.

Le pourcentage de résultats supérieurs au seuil dans une population de sujets sains est de 2 à 7 %. La demi-vie du CA 15-3 est de 8 à 10 jours. Il n'y a pas de différence selon le sexe. Le tabagisme et la lactation n'ont pas d'influence sur les taux sériques de CA 15-3. En revanche, la grossesse peut entraîner chez 10 % des patientes des taux supérieurs à 25 U/ml.

Le CA 15-3 n'est spécifique ni du cancer ni des pathologies mammaires, et peut donc être augmenté dans différentes pathologies cancéreuses, en particulier de l'ovaire, du foie, des appareils respiratoire et digestif, ou au cours d'affections bénignes gynécologiques, pulmonaires ou digestives inflammatoires. Il est exceptionnellement supérieur à 50 kU/L dans les pathologies bénignes. La prise en charge biologique des cancers du sein a fait l'objet de plusieurs textes de recommandations (ASCO, ANAES, RMO, FNCLCC, NACB), mais les pratiques restent diverses.

CA 15-3 et dépistage du cancer du sein

Le CA 15-3 ne constitue pas un élément de diagnostic précoce, encore moins de dépistage du cancer du sein, du fait de sa faible sensibilité pour les cancers localisés et de sa faible spécificité d'organe. Des taux élevés sont retrouvés dans environ 30 % des cas au moment du diagnostic de la tumeur mammaire primitive, ce pourcentage variant selon la taille de la tumeur. Le CA 15-3 est alors plus sensible que l'ACE. En revanche, dans le cadre du diagnostic de métastases d'adénocarcinome d'origine inconnue, le CA 15-3 est susceptible d'orienter le diagnostic, donc le choix thérapeutique.

Une fois que le diagnostic de cancer du sein a été posé par l'anatomo-cytopathologiste, le taux de CA 15-3 avant tout traitement est un facteur pronostique reconnu. Un taux initialement élevé de CA 15-3 est plus souvent rencontré dans les formes évoluées que dans les formes localisées. Une valeur initiale supérieure à 50 kU/l doit donc faire rechercher activement, et avant toute décision thérapeutique, une éventuelle dissémination, surtout si la connaissance de celle-ci doit modifier la stratégie thérapeutique (éviter une mastectomie mutilante à une femme déjà métastatique).

Le taux de CA 15-3 avant tout traitement constitue une valeur de référence indispensable si l'on souhaite réaliser un suivi ultérieur (accord d'experts) : la détection d'une évolution biologique est en effet plus précoce si l'on se réfère à la valeur basale de chaque patient plutôt qu'au seuil issu d'une statistique de groupe. Il n'existe pas de relation entre le CA 15-3 et le grade histologique.

CA 15-3 et suivi thérapeutique

Le CA 15-3 ne présente pas d'intérêt dans le diagnostic et le suivi des carcinomes *in situ*. Il est plus informatif dans le cas du suivi des carcinomes invasifs ou métastasés.

Dans le cas d'un cancer localisé où le CA 15-3 est initialement élevé, sa non-normalisation constitue un index d'inefficacité thérapeutique et un facteur de mauvais pronostic.

Dans le cas d'un cancer métastatique, la concentration du CA 15-3 ne semble pas être un élément pronostique de réponse au traitement. Il existe une corrélation entre l'évolution biologique et l'évolution clinique, pendant

le traitement des métastases. Le dosage du CA 15-3, pendant le suivi du traitement des métastases, constitue donc une aide à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique, comme dans les formes localisées, mais ne doit pas remplacer l'examen clinique.

On peut observer une augmentation des taux :

- lors de la chimiothérapie et jusqu'à 12 semaines après « effet pointe » ;
- lors d'affections bénignes.

Lorsque le CA 15-3 est normal, il est utile de trouver un autre marqueur pour évaluer l'efficacité thérapeutique comme l'ACE, le TPA (*tissue polypeptide antigen*) ou le TPS (*tissue polypeptide specific antigen*).

CA 15-3 et détection des récidives

Pour le dépistage des récidives locales, le CA 15-3 n'est pas utile puisque sa sensibilité est faible, de l'ordre de 20 %.

En revanche, son efficacité dans le diagnostic précoce de métastases est reconnue, avec une sensibilité de 67 % et une spécificité de 92 %. Il permet une avance sur le diagnostic. Mais son bénéfice pour les patientes en terme de survie n'est pas prouvé. Dans 30 à 40 % des cas, cette réascension des taux peut précéder de plusieurs mois (de 2 à 9 mois, parfois plus) les signes cliniques ou radiologiques. La sensibilité du CA 15-3 est variable en fonction du site métastatique. Elle est plus importante pour les localisations hépatiques et les épanchements pleuraux, moins pour les métastases osseuses et pulmonaires, inexistante pour les métastases cérébrales.

La sensibilité du CA 15-3 varie également selon que la patiente est RH+. Elle est meilleure pour les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs (RH+).

☞ *ACE, CA 549*

📖 Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer
Standards, options et recommandations : marqueurs tumoraux sériques du cancer du sein.
Validation : avril 2000.
Disponible sur : http://www.fnclcc.fr/sor

National Academy of Clinical Biochemistry
Guidelines for the use of tumor markers in breast cancer.
Disponible sur : http://www.nacb.org/lmpg/tumor/chp3f_breast.doc