

**MARQUEURS SÉRIQUES  
DANS LES CANCERS DU SEIN  
ET LES CANCERS COLORECTAUX**

---

**SOMMAIRE**

---

I. Marqueurs sériques et cancer du sein.....	<b>183</b>
II. Marqueurs sériques et cancer colorectal.....	<b>190</b>
BIBLIOGRAPHIES.....	<b>195</b>

## MARQUEURS SÉRIQUES DANS LES CANCERS DU SEIN ET LES CANCERS COLORECTAUX

### Groupe de travail

Monsieur le Professeur Dominique BELLET, biologiste,  
président du groupe, Villejuif  
Madame le Docteur Najoua MLIKA-CABANNE,  
médecin bio-statisticien, chargée de projet, Soissons  
Monsieur le Professeur Laurent BEDENNE,  
gastro-entérologue, oncologue, Dijon  
Monsieur le Docteur Bernard BRUN, radiothérapeute,  
oncologue, Paris  
Monsieur le Docteur Jean-Louis DEMAUX, généraliste,  
Bordeaux  
Monsieur le Docteur Jean-Louis LEGRAND, biologiste,  
Toulouse

Monsieur le Docteur Gérard LORIMIER,  
chirurgien viscéral, Angers  
Monsieur le Docteur Hervé MIGNOTTE, chirurgien, Lyon  
Monsieur le Docteur Jean-Michel OLLIVIER, chirurgien,  
oncologue, Caen  
Madame le Docteur Sophie PIPERNO-NEUMANN,  
oncologue, Bobigny  
Monsieur le Docteur Yves RINALDI, gastro-entérologue,  
Marseille  
Monsieur le Professeur Hugues ROUSSET, interniste,  
Saint-Étienne  
Monsieur le Docteur Jean-Claude RYMER, biologiste, Créteil  
Représentant ANDEM

### Groupe de lecture

Monsieur Patrice BLOUIN, pharmacien biologiste,  
Bordeaux  
Madame le Docteur Marie-Jeanne BOUDET,  
chirurgien viscéral, Paris  
Monsieur le Professeur Jean BOULEZ,  
chirurgien viscéral, Lyon  
Monsieur le Docteur Hubert CALDEROLI, chirurgien,  
oncologue, Strasbourg  
Monsieur le Professeur Michel CAUDRY, oncologue,  
Bordeaux  
Monsieur le Docteur François CHASTE,  
gynécologue-obstétricien, Reims  
Monsieur le Docteur Jean-Pierre CHEVREUL,  
généraliste, Saint-Pierre-des-Corps  
Monsieur le Professeur Jean FAIVRE, gastro-entérologue,  
Dijon  
Monsieur Guy FOUILLET, pharmacien biologiste,  
Grenoble  
Monsieur le Professeur Jacques FOURNET,  
gastro-entérologue, Grenoble  
Monsieur le Professeur Gilles FORTANIER,  
chirurgien viscéral, Toulouse  
Monsieur le Docteur Eric FRANCOIS, gastro-entérologue,  
Nice  
Madame le Docteur Marie-Jeanne GILBERT, généraliste,  
Romagnat  
Monsieur le Docteur James GOLDBERG, cancérologue,  
Paris

Monsieur le Professeur Nicolas GRENIER, radiologue,  
Bordeaux  
Monsieur le Professeur Jean-Robert HARLE, interniste,  
Marseille  
Monsieur le Docteur Hervé LAUCHE, radiothérapeute,  
oncologue, Montpellier  
Monsieur le Docteur Alessandro LIBERATI,  
conseil scientifique, ANDEM, Milan  
Monsieur le Docteur Jean-Luc MEYER,  
gynécologue-obstétricien, Beaumont  
Madame Marie-Colombe NICOL, pharmacien biologiste,  
Eybens  
Monsieur le Docteur Patrice PIENKOWSKI,  
gastro-entérologue, Montauban  
Monsieur le Professeur Jean-Michel REME,  
gynécologue-obstétricien, Toulouse  
Monsieur le Docteur Rémy-Jacques SALMON, chirurgien,  
cancérologue, Paris  
Monsieur le Docteur Eric TEISSIER, radiothérapeute, Nice  
Monsieur le Docteur René THIBON, généraliste, Nîmes  
Monsieur le Professeur Maurice TUBIANA,  
radiothérapeute, Paris  
Monsieur le Docteur Fernand VICARI, gastro-entérologue,  
interniste, Nancy  
Monsieur le Docteur Pascal VINCENT, cancérologue,  
Avignon  
Monsieur le Professeur Denis VITAL-DURAND, interniste,  
Pierre-Bénite

---

## STRATÉGIE DE LA RECHERCHE DOCUMENTAIRE

---

### Recherche automatisée

Elle est fondée sur la mise à jour des recommandations de l'American Society of Clinical Oncology parues en 1996 : « Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer » (1).

Elle a porté sur la période 1994-1997.

- Marqueurs sériques dans le cancer du sein.

Les mots-clés suivants ont été utilisés : *Tumor markers*, *biological* ou *Tumor marker* ou *Biological marker* ou *Tumor antigen* ou *Carcinoembryonic antigen* ou *CA 15-3*

associés à : *Breast neoplasms* ou *Breast cancer* ou *Breast carcinoma* ou *Breast tumor*.

- Marqueurs sériques dans le cancer colorectal.

Les mots-clés suivants ont été utilisés : *Tumor markers*, *biological* ou *Tumor marker* ou *Biological marker* ou *Tumor antigen* ou *Carcinoembryonic antigen* ou *CA19-9 antigen*

associés à : *Colorectal neoplasms* ou *Colorectal cancer* ou *Colorectal carcinoma* ou *Colorectal tumor* ou *Colon cancer* ou *Colon carcinoma* ou *Colon tumor* ou *Rectal neoplasms* ou *Rectum cancer* ou *Rectum carcinoma* ou *Rectum tumor*.

161 références ont été obtenues lors de ces interrogations (toutes stratégies confondues avec possibilité de redondance). D'autres publications obtenues par consultation des références citées dans les articles déjà identifiés ont été utilisées.

### Recherche manuelle

Le sommaire des revues suivantes a été dépouillé de début septembre 1996 à fin février 1997.

- **Revues générales :** *Annals of Internal Medicine* ; *Archives of Internal Medicine* ; *British Medical Journal* ; *Canadian Medical Association Journal* ; *Concours Médical* ; *JAMA* ; *Lancet* ; *New England Journal of Medicine* ; *Presse Médicale* ; *Revue de Médecine Interne* ; *Revue du Praticien* ; *Revue Prescrire*.

- **Revues spécialisées :** *Anticancer Research* ; *Breast Cancer Research and Treatment* ; *British Journal of Cancer* ; *Cancer* ; *Diseases of the Colon and Rectum* ; *European Journal of Cancer* ; *International Journal of Biological Markers* ; *Journal of Clinical Oncology*.

167 articles ont été sélectionnés et analysés dont 82 références utilisées pour l'élaboration du texte de recommandations.

---

## ARGUMENTAIRE

---

### Introduction

L'incidence importante des tumeurs du sein et des tumeurs colorectales a motivé la réalisation de recherches sur les marqueurs tumoraux. Ces marqueurs tumoraux sont des substances produites par les tumeurs, détectables dans les cellules, les tissus ou les liquides biologiques. Leur modification quantitative ou qualitative peut suggérer le développement d'un cancer et éventuellement son origine, ou la progression d'une tumeur existante.

Nous avons limité ce travail à l'étude des marqueurs sériques des cancers du sein et colorectaux.

L'utilisation des marqueurs sériques en pratique clinique doit respecter trois règles :

- effectuer les dosages de marqueurs, d'un patient donné, dans le même laboratoire et avec la même technique, afin d'éviter les variations des taux dues à l'utilisation de réactifs différents ;
- vérifier sur un autre prélèvement un premier résultat supérieur aux valeurs usuelles ;
- interpréter le résultat d'un dosage en fonction du contexte clinique et des résultats d'autres examens.

**Compte tenu des nombreux travaux en cours sur les marqueurs tumoraux sériques en oncologie mammaire et colorectale, les recommandations devront être régulièrement actualisées.**

**Dans l'analyse de la littérature, le groupe de travail a considéré : l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le cancer antigen 19-9 (CA19-9) pour le cancer colorectal ; le cancer antigen 15-3 (CA15-3) et l'ACE pour le cancer mammaire primitif (et non l'adénocarcinome d'origine inconnue).**

**Seules les situations où le résultat de leur dosage conduit à des décisions cliniques susceptibles d'améliorer la survie ou la qualité de vie ont été analysées.**

### I. Marqueurs sériques et cancer du sein

Pendant longtemps, l'ACE a été le seul marqueur utilisé pour le cancer du sein. En 1997, le marqueur le plus utilisé est le CA15-3.

D'autres marqueurs sont en cours d'évaluation. Il s'agit du « Mucin-like Carcinoma-associated Antigen » (MCA), « Tissue Polypeptide-Specific Antigen » (TPS), CA27-29 et CA549. Ils ne semblent pas offrir un avantage en terme de sensibilité ou de spécificité par rapport au CA15-3.

#### I.1. Le CA15-3

Le CA15-3 est un antigène de différenciation de l'épithélium mammaire produit du gène MUC 1 (2). Il a été détecté grâce à deux anticorps monoclonaux :

## RECOMMANDATIONS ET RÉFÉRENCES

**Les dosages des marqueurs sériques, pour un même patient, doivent être effectués dans le même laboratoire et avec la même technique.**

**Un premier résultat supérieur aux valeurs usuelles doit être vérifié sur un autre prélèvement.**

**Le résultat d'un dosage de marqueur sérique doit être interprété en fonction du contexte clinique et des résultats des autres examens.**

### MARQUEURS SÉRIQUES ET CANCER DU SEIN

- Le CA15-3 ne doit pas être utilisé comme un moyen de dépistage ou de diagnostic précoce du cancer du sein, compte tenu de sa faible sensibilité et spécificité.
- Il est recommandé de ne pas doser le CA15-3 au stade initial de la maladie, en dehors d'un protocole de recherche.
- Après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe(s) d'appel(s) clinique(s), le groupe de travail a recommandé de ne pas pratiquer de dosage du CA15-3. Si ce dosage peut permettre un diagnostic précoce des rechutes, il n'est pas démontré, en l'état actuel des connaissances, que leur traitement au stade infraclinique améliore la survie.
- Lors du suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase, le dosage du CA15-3 est un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique mais ne peut en aucun cas être l'indicateur unique de l'efficacité du traitement.
- Il est recommandé de ne pas doser l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) dans le dépistage, le bilan initial, la surveillance et l'évaluation thérapeutique d'une patiente ayant un cancer du sein, sauf chez les patientes métastatiques qui n'expriment pas le CA15-3.

### MARQUEURS SÉRIQUES ET CANCER COLORECTAL

- L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) ne doit pas être utilisé pour le dépistage ou le diagnostic précoce du cancer colorectal car sa sensibilité et sa spécificité sont insuffisantes.
- Il est recommandé de ne pas doser l'ACE dans le bilan initial d'un cancer colorectal. Même s'il a une valeur pronostique, aucune donnée de la littérature ne suggère l'intérêt du dosage de l'ACE pour décider d'une thérapeutique et en particulier l'indication d'un traitement adjuvant.
- Après un geste chirurgical à visée curative, une valeur élevée de l'ACE au-delà de 6 semaines est en faveur de la persistance de tissu tumoral. Ceci peut amener à une modification de l'attitude thérapeutique. Il y a un accord professionnel en faveur d'un dosage de l'ACE en postopératoire. Par contre, la surveillance postopératoire par dosages répétés d'ACE n'est pas recommandée en dehors d'essais prospectifs. Si cette surveillance peut permettre le dépistage des récurrences et un traitement précoce de la maladie évolutive, il n'est pas démontré qu'elle permette de proposer une stratégie qui améliore la survie de façon significative.
- Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure en 1997 à l'intérêt de l'ACE dans le suivi thérapeutique d'une reprise évolutive.
- En 1997, les données sont insuffisantes pour recommander le CA19-9 pour le dépistage, le diagnostic, la surveillance ou le suivi du traitement des patients.

Les recommandations du groupe de travail devront être actualisées selon les conclusions de la conférence de consensus : « Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon » (janvier 1998).

- le 115D8, obtenu par hybridation de cellules d'un myélome murin avec des cellules spléniques de souris immunisées par des gouttelettes de lait humain ;
- le DF3, obtenu par hybridation de cellules d'un myélome murin avec des cellules de souris immunisées par des cellules d'un carcinome mammaire.

Seuls les dosages référencés CA15-3 utilisent ces deux anticorps monoclonaux.

Le dosage du CA15-3 s'effectue le plus souvent par une méthode immunométrique, fondée sur le principe du « sandwich » entre les deux anticorps : *Immuno Radio Metric Assay* (IRMA) avec traceurs radioactifs

ou *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) avec traceurs non radioactifs.

Des études comparatives de tests mesurant le CA15-3 ont conclu à une très bonne concordance entre ces différents tests. Les différentes méthodes de mesure du CA15-3 permettent une interprétation similaire des résultats en fonction du contexte clinique (3-6). Les valeurs absolues peuvent varier significativement selon les méthodes et les laboratoires (3, 6).

**Le groupe de travail a recommandé que les dosages du CA15-3 soient faits dans le même laboratoire et avec la même méthode.**

Les valeurs usuelles de CA15-3 généralement admises sont inférieures à 25-30U/mL (valeur variable selon les études et les techniques de dosage).

Les causes de variations physiologiques des taux du CA15-3 sont rares (7). Il n'y a pas de différence selon le sexe (8, 9). Le tabagisme et la lactation n'ont aucune influence sur les taux sériques de CA15-3 (10, 11), par contre, parmi 134 femmes enceintes (7 à 43 semaines de gestation) 9,8 % avaient un taux de

CA15-3 supérieur à 25 U/mL (12). D'autres affections bénignes (mammaires, hépatopathies bénignes, broncho-pneumopathies, pathologies digestives inflammatoires, pathologies endocrines et maladies auto-immunes) ou malignes extra-mammaires (ovaires, colon-rectum, pancréas, hépato-biliaire, poumons, estomac, thyroïde) peuvent être associées à une élévation du taux de CA15-3, limitant ainsi sa spécificité (*tableaux 1 et 2*).

**Tableau 1.** Affections malignes extra-mammaires associées à un taux de CA15-3 élevé.

Localisations cancéreuses	Nombre de patientes	CA15-3 élevé * n(%)	Seuil U/mL	Extrêmes**
<b>Ovariennes</b>				
Safi, 1989 (13)	19	9 (46)	25	-
Barak, 1988 (14)	14	11 (78)	30	-
Maigre, 1988 (10)	12	7 (58)	25	-
Hayes, 1986 (11)	44	24 (55)	30	-
<b>Colorectales</b>				
Safi, 1989 (13)	108	16 (15)	25	-
Barak, 1988 (14)	26	6 (23)	30	-
Maigre, 1988 (10)	15	6 (15)	25	-
Hayes, 1986 (11)	36	16 (44)	30	-
Fujino, 1986 (8)	16	3 (16)	24	8- 36
<b>Pancréatiques</b>				
Safi, 1989 (13)	34	9 (26)	25	-
Maigre, 1988 (10)	20	12 (60)	25	-
Hayes, 1986 (11)	10	7 (70)	30	-
Fujino, 1986 (8)	20	4 (20)	24	5- 69
<b>Hépatobiliaires</b>				
Safi, 1989 (13)	16	8 (50)	25	-
Hayes, 1986 (11)	14	3 (21)	30	-
Fujino, 1986 (8)	15	1 (6,6)	24	4-260
<b>Pulmonaires</b>				
Maigre, 1988 (10)	15	6 (4)	25	-
Hayes, 1986 (11)	17	12 (71)	30	-
Fujino, 1986 (8)	20	2 (10)	24	5-190
<b>Gastriques</b>				
Safi, 1989 (13)	33	0 2 (6)	25	-
Maigre, 1988 (10)	14	2 (15)	25	-
Hayes, 1986 (11)	14	1 (7)	30	-
Fujino, 1986 (8)	20	2 (10)	24	3- 88
<b>Thyroïdiennes</b>				
Safi, 1989 (13)	31	5 (16)	25	-

\* Supérieur à la valeur seuil.

\*\* Valeurs extrêmes du CA15-3 dans la population étudiée.

**Tableau 2.** Affections bénignes associées à un taux de CA15-3 élevé.

Localisations non cancéreuses	Nombre de patientes	CA15-3 élevé * n(%)	Seuil U/mL	Extrêmes**
<b>Mammaires</b>				
Giai, 1996 (15)	46	4 (9)	30	-
Devine, 1995 (16)	83	6 (7)	30	-
Dnistrian, 1991 (17)	20	1 (5)	36,7	-
Colomer, 1989 (18)	110	2 (1,8)	40	2-52
Maigre, 1988 (10)	22	0 (0)	25	-
Fujino, 1986 (8)	40	0 (0)	24	3-24
Hayes, 1986 (11)	25	2 (8)	30	-
<b>Hépatiques</b>				
Colomer, 1989 (18)	226	17 (7,5)	40	2-99
Safi, 1989 (13)	87	4 (5)	25	-
Maigre, 1988 (10)	14	10 (71)	25	-
Fujino, 1986 (8)	14	0 (0)	24	6-19
Hayes, 1986 (11)	52	16 (31)	30	-
<b>Endocriniennes</b>				
Colomer, 1989 (18)	60	1 (1,7)	40	2-66
Safi, 1989 (13)	147	14 (20)	25	2-50
<b>Digestives inflammatoires</b>				
Colomer, 1989 (18)	170	1 (0,6)	40	2-46
Safi, 1989 (13)	179	12 (7)	25	2-50
<b>Respiratoires</b>				
Colomer, 1989 (18)	85	3 (3,5)	40	2-56
<b>Auto-immunes</b>				
Colomer, 1989 (18)	100	7 (7,0)	40	2-70

\*\* Supérieur à la valeur seuil.

\*\* Valeurs extrêmes du CA15-3 dans la population étudiée.

### I.1.1. Intérêt du CA15-3 dans le cancer du sein : revue de la littérature

L'antigène CA15-3 est le marqueur sérique le plus utilisé chez les patientes ayant un cancer du sein. Le taux de CA15-3 est rarement élevé dans les stades précoces de la maladie. Le dosage du CA15-3 a été largement utilisé comme aide à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique en phase métastatique. Les données que nous avons consultées n'ont pas montré que le CA15-3 était le meilleur indicateur de la réponse du patient au traitement. Des essais contrôlés permettant de mieux définir l'intérêt précis du CA15-3 dans cette situation n'ont pas été faits avant la diffusion de ce test.

L'intérêt du CA15-3 a été évalué pour le diagnostic, le pronostic, le suivi thérapeutique des cancers du sein et pour prédire les rechutes du cancer du sein après traitement curatif chirurgical et/ou médical.

— — *Dépistage, diagnostic précoce*

Un marqueur ne peut être utile pour le dépistage ou

pour la détection précoce d'un cancer que s'il permet de le détecter à un stade curable chez des sujets asymptomatiques ou symptomatiques. Il doit n'être qu'exceptionnellement anormal chez des sujets sains ou des patients n'ayant pas de cancer.

Un taux de CA15-3 supérieur aux valeurs usuelles a été observé chez 2 à 7 % de sujets sains (11, 13, 16, 18, 19). Plusieurs états pathologiques autres que le cancer du sein peuvent s'accompagner d'une élévation du CA15-3 (tableaux 1 et 2), avec des valeurs maximales quantitatives souvent inférieures à 100 U/mL (18). Ces élévations non spécifiques du CA15-3 sont à l'origine d'un pourcentage important de faux positifs.

Si la spécificité mammaire du CA15-3 semble limitée, sa sensibilité au moment du diagnostic initial n'est guère meilleure. En effet, 7,1 à 34 % seulement des cancers du sein non métastatiques, tous stades confondus, ont un taux supérieur aux valeurs seuils du CA15-3 (tableau 3) (15, 16, 18-23).

**Tableau 3.** Sensibilité et spécificité du CA15-3 dans la détection d'un cancer du sein non métastatique.

Auteurs	Sensibilité	Spécificité	Seuil U/mL
Giai, 1996 (15)	34	91	30
Devine, 1995 (16)	20	93	30
Coveney, 1995 (20)	22	-	25
O'Hanlon, 1995 (21)	18,6	-	30
Pavesi, 1994 (22)	13	-	30
Yasasever, 1994 (19)	30	95	35
Dnistran, 1991 (17)	9,4	87	36,7
Colomer, 1989 (18)	7,1	-	40
Kallioneimi, 1988 (23)	33,6	100	38

- : non déterminé dans l'article

**Le CA15-3 ne doit pas être utilisé comme un moyen de dépistage ou de diagnostic précoce du cancer du sein, compte tenu de sa faible sensibilité et spécificité.**

— — *Bilan d'extension*

Plusieurs études ont montré que le taux sérique de CA15-3 était corrélé au stade de la maladie. Plus le stade est avancé, plus le taux de CA15-3 est élevé (15, 16, 21, 22, 24). Neuf pour cent des femmes avec un cancer du sein de stade I et 19 % des femmes avec un cancer du sein de stade II avaient un taux de CA15-3 supérieur aux valeurs usuelles. Cette incidence des taux du CA15-3 supérieurs aux valeurs usuelles était de 38 % et 75 % chez les patientes respectivement de stade III et IV (1).

Les taux sériques du CA15-3 étaient corrélés positivement à la taille de la tumeur primitive, à l'extension ganglionnaire et au nombre des ganglions atteints (15, 21, 25).

Des valeurs préthérapeutiques de CA15-3 très élevées (5 à 10 fois la normale), peuvent suggérer un stade avancé de la maladie, voire une maladie métastatique d'emblée (15, 21, 26).

Yasasever (19) a étudié l'intérêt de différents mar-

queurs (CA15-3, MCA et ACE), dans la détection d'une métastase d'emblée, chez 159 patientes ayant un cancer du sein primitif non traité. L'analyse multivariée a montré qu'aucun marqueur ne permettait de discriminer entre la présence et l'absence de métastases d'emblée (19).

Aucun travail publié à ce jour n'a étudié la relation entre taux initial de CA15-3 et l'attitude thérapeutique, pour définir en particulier l'indication d'un traitement adjuvant.

**Le groupe de travail a recommandé de ne pas doser le CA15-3 au stade initial de la maladie, en dehors d'un protocole de recherche.**

— — *Surveillance après traitement initial*

**Indicateur d'une rechute ou d'une métastase**

Des études (9, 13, 15, 20, 27-34) (tableau 4) ont montré qu'en moyenne 70,4 % des patientes avec une première évolution métastatique avaient une élévation du taux sérique de CA15-3 avec un pourcentage non négligeable de sujets faux négatifs : 29,6 % en moyenne, de 7 à 50 % selon les études. Le pourcentage de faux positifs variait de 1 à 11 % selon les auteurs (27, 29, 32, 34).

**Tableau 4.** Pourcentage de patientes ayant un cancer du sein métastaté avec un taux sérique élevé de CA15-3.

Auteurs	Nombre de patientes	CA15-3 élevé* n (%)
Pectasides, 1996 (27)	68	46 (68,2)
Schuurman, 1996 (28)	42	39 (93,0)
Vizcarra, 1996 (9)	1 170	75 (64,1)
Giai, 1996 (15)	20	10 (50,0)
Coveney, 1995 (20)	88	74 (70,0)
Molina, 1995 (29)	91	48 (53,0)
Martoni, 1995 (30)	201	142 (71,0)
Deprés-Brummer, 1995 (31)	40	31 (75,6)
Blijlevens, 1995 (32)	71	52 (73,0)
Botti, 1994 (33)	39	30 (76,9)
Vizcarra, 1994 (34)	63	40 (63,5)
Safi, 1989 (13)	205	149 (73,0)
<b>TOTAL</b>	<b>1 045</b>	<b>736 (70,4)</b>

\* Supérieur aux valeurs usuelles

Des variations importantes de sensibilité (50 à 88,9 %) et de spécificité (75 à 97,6 %) des taux sériques du CA15-3 ont été observées lors de la première rechute de patientes suivies après traitement chirurgical à visée curative. Le délai médian d'élévation (3-14 mois) du CA15-3 avant la détection clinique et/ou radiologique de la première rechute ou de la métastase variait également. Les valeurs prédictives positives variaient selon les séries de 81 à 91 %, sug-

gérant une réelle valeur du taux de CA15-3 dans la confirmation d'une évolution métastatique (tableau 5). Le CA15-3 était plus sensible que l'ACE dans les séries ayant dosé les deux marqueurs chez des patientes en première évolution métastatique (9, 20, 27, 29, 34). Une élévation du taux de CA15-3 a été observée chez 41 à 72 % des patientes développant une rechute ou une métastase alors que le pourcentage de l'ACE élevé variait de 15,8 % à 44,5 % selon les études.

**Tableau 5.** Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et délais moyens d'augmentation du taux sérique du CA15-3 avant confirmation clinico-radiologique de la première rechute qu'elle soit métastatique ou locorégionale.

Auteurs	Se	Sp	VPP	VPN	Délai moyen d'augmentation* (mois)	Seuil (U/mL)
Vizcara, 1996 (9)	64,1	95,7	-	-	-	30
Pectasides, 1996 (27)	68,2	97,6	91	90	5 (1-11)	30
Giai, 1996 (15)	50,0	-	-	-	14 (5-21)	30
Coveney, 1995 (20)	70,0	-	-	-	9,9 (1-45)	25
Martoni, 1995 (30)	71,0	-	-	-	-	30
Blijlevens, 1995 (32)	73,0	86	90	66	6 (2-12)	30
Vanbrieken, 1995 (35)	88,9	75	89	75	-	25
Vizcarra, 1994 (34)	44,4	-	-	-	7,4 (1-23)	30
Markopoulos, 1994 (36)	67	96	81	91	3 (1-11)	30
<b>Extrêmes</b>	50-88,9	75-7,6	81-1	66-91	3-14 (1-45)	25-30

Se = Sensibilité, Sp = Spécificité, VPP = Valeur Prédictive Positive, VPN = Valeur Prédictive Négative, - = non déterminé dans l'article  
\* délai moyen entre l'augmentation de la valeur du CA15-3 au-dessus du seuil et la confirmation clinico-radiologique de la rechute.

L'incidence de l'élévation du taux sérique de CA15-3 variait significativement selon la localisation de la première rechute qu'elle soit osseuse, pulmonaire ou locorégionale (27). Le CA15-3 avait une sensibilité élevée dans les localisations osseuses (68 à 81 % de taux supérieurs aux valeurs usuelles), hépatiques (75 %) et pulmonaires (50 à 70 %) (25, 29, 32). Il avait une sensibilité médiocre en cas de rechutes locorégionales (23 %) (29).

Si l'efficacité des marqueurs sériques dans le diagnostic précoce des métastases est reconnue, aucune étude n'a montré encore de façon définitive l'intérêt ou l'absence d'intérêt du traitement précoce de celles-ci. Les résultats préliminaires de 2 études (37, 38) ont montré un retard de survenue de métastase clinique et une augmentation de la durée de survie chez les patientes traitées dès l'ascension d'un des deux marqueurs CA15-3 et/ou ACE.

**Après traitement initial d'un cancer du sein et en l'absence de signe(s) d'appel(s) clinique(s), le groupe de travail a recommandé de ne pas pratiquer de dosage du CA15-3. Si ce dosage peut permettre un diagnostic précoce des rechutes, il n'est pas démontré, en l'état actuel des connaissances, que leur traitement au stade infraclinique améliore la survie.**

### *Le suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase*

Le principal rôle d'un marqueur en phase métastatique déclarée est d'aider à l'évaluation thérapeutique.

Albuquerque et coll. (39) ont étudié la valeur préthérapeutique du taux sérique de CA15-3 dans la prédiction de la réponse au traitement des patientes ayant une métastase nouvellement diagnostiquée. Aucune corrélation significative n'a été observée entre le taux de CA15-3 et la réponse thérapeutique à 6 mois.

Des auteurs ont tenté de corréler l'évolution des taux de CA15-3 durant le traitement des métastases à l'efficacité de ce dernier. La plupart des investigateurs ont proposé le seuil de 25 % de variation du taux de CA15-3 pour prédire une progression de la maladie (28, 30-32). Les données de la littérature suggèrent une forte corrélation entre la réponse au traitement de la métastase et les variations du taux de CA15-3 (1, 25, 30-33, 40). Ces études ont montré que 66 % des patientes avaient une diminution des valeurs de CA15-3 en cas de réponse, 73 % avaient des taux de CA15-3 stables en cas de maladie stable et 80 % avaient une élévation des taux de CA15-3 en présence d'une maladie évolutive. La plupart de ces études soutiennent l'utilisation du CA15-3 comme marqueur de

l'efficacité thérapeutique seul ou associé à d'autres marqueurs (1, 25, 31, 33, 40). Dans chaque situation clinique (réponse, stabilisation, progression), une proportion non négligeable de résultats discordants a été observée chez 15 à 25 % des malades traités (1, 25, 41). Ces discordances peuvent être en partie liées à une augmentation transitoire et paradoxale des taux de CA15-3 : « effet pointe », après initiation d'un traitement systémique (9, 25, 41, 42). Cette augmentation variable dans son intensité et dans sa durée (1-3 mois), peut être difficile à différencier d'une réelle progression (25).

Peut-on affirmer qu'un traitement est efficace lorsque le CA15-3 diminue et inversement, peut-on dire que la maladie progresse lorsqu'il augmente ? Cette corrélation positive clinico-biologique est bonne dans près de 80 % des cas (25).

**Lors du suivi thérapeutique d'une rechute ou d'une métastase, le dosage du CA15-3 est un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique mais ne peut en aucun cas être l'indicateur unique de l'efficacité du traitement.**

## I.2. L'antigène carcino-embryonnaire : ACE

Cet antigène est une glycoprotéine de haut poids moléculaire faisant parti de la famille des immunoglobulines. C'est un antigène oncofœtal normalement présent dans l'intestin, le foie et le pancréas au cours des deux premiers mois de la gestation. L'ACE est très fortement exprimé par de nombreux adénocarcinomes, en particulier colorectaux, mammaires et pulmonaires.

Le dosage de l'ACE s'effectue habituellement par une méthode immunométrique. La limite supérieure des valeurs usuelles varie entre 3 et 5 ng/mL. L'âge, le sexe, la race n'ont aucune influence sur les taux sériques d'ACE. Les fumeurs ont des taux plus élevés que les non-fumeurs (1, 43).

Une augmentation modérée et/ou significative peut être observée dans des maladies inflammatoires aiguës ou chroniques pulmonaires et digestives, dans les cirrhoses alcooliques et les insuffisances rénales. D'autres cancers peuvent être à l'origine d'une élévation des taux de l'ACE (estomac, pancréas, foie, thyroïde, poumon, ovaire, colon, rectum, tumeurs neuroendocrines, lymphome et mélanome).

### I.2.1. Intérêt de l'ACE dans le cancer du sein : revue de la littérature

Le taux sérique de l'ACE peut être élevé dans 12 % des cancers du sein non métastatiques et dans 35 à 40 % des cancers du sein en phase métastatique (43). Le niveau et la fréquence de l'élévation de ce marqueur étaient corrélés avec la progression tumorale (1, 44).

La spécificité et la sensibilité d'un marqueur déterminent son utilité pour le dépistage et le diagnostic de cancer. Plusieurs études (8, 11, 13, 14, 17, 22) ont montré que le pourcentage de patientes avec un taux sérique d'ACE supérieur aux valeurs usuelles augmentait avec le stade de la maladie (*tableau 6*). La synthèse de ces 6 études a montré que le pourcentage des femmes ayant un taux d'ACE élevé serait de 11,7 % au stade I et II, de 23,3 % au stade III et de 58,2 % au stade IV (Groupements par stade selon la classification TNM).

**Tableau 6.** Incidence de l'élévation du taux de l'ACE selon le stade du cancer mammaire.

AUTEURS	STADE				SEUIL ng/mL
	I n (%)	II n (%)	III n (%)	IV n (%)	
Hayes, 1986 (11)	2 (0,0)	14 (14,0)	7 ( 0,0)	7 ( 0,0)	3
Fujino, 1986 (8)	54 (7,4)	16 (25,0)	7 (28,6)	17 (41,2)	12,5
Barak, 1988 (14)	38 (7,9)*		15 (20,0)	47 (72,0)	5
Safi, 1989 (13)	36 (6,0)	39 (26,0)	16 (19,0)	18 (72,0)	3
Dnistrian, 1991 (17)	12 (8,0)	13 (15,0)	7 (71,0)	4 (75,0)	5
Pavesi, 1994 (22)	45 (6,6)	65 (12,3)	21 (19,0)	17 (41,1)	5
<b>TOTAL</b>	334 (11,7)		73 (23,3)	110 (58,2)	

n = nombre total de sujets dans le groupe.

(%) = pourcentage des patientes avec une élévation du taux de l'ACE.

\* = valeurs correspondant aux stades I et II.

Malgré l'augmentation sensible du pourcentage de patientes ayant des taux sériques élevés, lors d'une utilisation combinée des dosages de l'ACE et du CA15-3, les taux restent normaux dans des proportions trop importantes pour que le dosage de ces deux marqueurs soit intéressant pour le dépistage ou le diagnostic précoce du cancer du sein : 28 % d'élévation pour les deux

marqueurs dans les tumeurs de type T1 et T2, 38 % d'élévation dans les tumeurs de type T3 et T4 (43).

Les performances du seul dosage de l'ACE dans le cancer du sein sont inférieures à celles du CA15-3 aussi bien pour la détection d'une rechute et/ou métastase que pour l'appréciation de l'efficacité du traitement de ces dernières (30, 33, 45).

Cinq études (9, 20, 27, 29, 34) ont évalué l'intérêt de l'ACE, du CA15-3 et d'autres marqueurs sériques dans la surveillance des patientes opérées d'un cancer du sein. Elles ont conclu à la supériorité du CA15-3 dans la détection précoce d'une rechute ou d'une métastase. Cependant 7 à 11 % des patientes en phase métasta-

tique avaient un taux de CA15-3 normal mais un taux d'ACE supérieur aux valeurs seuils (9, 20, 27, 29, 34) (tableau 7). Le pourcentage de patientes développant une rechute ou une métastase avec des taux de l'ACE élevés variait de 15,8 % à 64 % selon les études. Le CA15-3 était élevé chez 41 à 87 % de ces femmes.

**Tableau 7.** Pourcentage de patientes ayant un taux élevé de CA 15-3 et/ou d'ACE dans le cancer du sein métastaté.

Auteurs	n	ACE élevé n (%)	CA15-3 élevé n (%)	CA15-3 élevé ACE normal n (%)	ACE élevé CA15-3 normal n (%)	Valeur seuil CA15-3 U/mL	Valeur seuil ACE ng/mL
Vizcarra, 1996 (9)	117	52 (44,4 %)	75 (64,1 %)	33 (28,2 %)	10 (8,5 %)	30	5
Pectasides, 1996 (27)	149	51 (34,1 %)	102 (68,2 %)	-	-	30	5
Molina, 1995 (29)	91	30 (33 %)	37 (41 %)	17 (19 %)	10 (11 %)	60	10
Coveney, 1995 (20)	87	56 (64 %)	76 (87 %)	-	06 (7 %)	25	5
Vizcarra, 1994 (34)	63	10 (15,8 %)	28 (44,4 %)	-	-	30	5

\* Supérieur à la valeur seuil

La corrélation entre la réponse au traitement et l'évolution des taux de l'ACE semble être meilleure avec le CA15-3 combiné ou non à l'ACE (30-33, 40).

**Le groupe de travail a recommandé de ne pas doser l'antigène carcino-embryonnaire, dans le dépistage, le bilan initial, la surveillance et l'évaluation thérapeutique d'une patiente ayant un cancer du sein, sauf chez les patientes métastatiques qui n'expriment pas le CA 15-3.**

## II. Marqueurs sériques et cancer colorectal

Les marqueurs usuels dans le cancer colorectal sont l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et le CA19-9. D'autres marqueurs sont en cours d'évaluation : CA50, CA195, CA72-4 ou TAG 72 (Tumor Associated glycoprotein 72), CA242, TPA (Tissue Polypeptide Antigen), Villine, LAP (Leukocyte Alkaline Phosphatase), prolactine plasmatique. Ils ne semblent pas offrir, sauf situation particulière, un avantage en terme de sensibilité ou de spécificité vis-à-vis de l'ACE ou du CA19-9. Le groupe de travail n'a pas estimé utile de les considérer.

### II.1. L'antigène carcino-embryonnaire

Les caractéristiques de l'ACE ont été décrites ci-dessus. **Comme tout autre marqueur biologique, le groupe de travail a fortement recommandé, pour un même patient, que les dosages soient faits par le même laboratoire et avec la même méthode.**

#### II.1.1. Intérêt de l'ACE dans le cancer colorectal : revue de la littérature

L'ACE reste le marqueur le plus utilisé dans les cancers colorectaux, en particulier dans leur suivi.

— — *Dépistage, diagnostic précoce*

Le cancer colorectal réunit les conditions justifiant un dépistage :

- une incidence élevée : 33 000 nouveaux cas par an en France ; un pronostic médiocre : plus de 15 000 décès par an (46) ;
- un traitement efficace au stade initial.

La sensibilité du test de dépistage permet de détecter des tumeurs chez des patients asymptomatiques lorsqu'un traitement à visée curative est le plus efficace. La sensibilité de l'ACE variait entre 43 et 63 % selon les études et le seuil de normalité adopté (24, 47-51) (tableau 8). Cette sensibilité variait selon le stade de la maladie (1, 24, 47-55).

**Tableau 8.** Sensibilité et spécificité de l'ACE dans la détection d'un cancer colorectal.

Auteurs	Sensibilité %	Spécificité %	Seuil ng/mL
Frenette, 1994 (24)	62,9	57,1	2,5
Eskelinen, 1994 (47)	63,0	88,0	2,5
Fernandez-Fernandez, 1995 (48)	46,4	95,0	5,6
Carpelan-Holmström, 1995 (49)	43,0	90,0	5,0
Von Kleist, 1996 (50)	43,9	95,6	4,0
Filella, 1996 (51)	60,0	-	4,5
<b>Extrêmes</b>	<b>43,0 - 63,0</b>	<b>57,1 - 95,6</b>	<b>2,5 - 5,6</b>

Un taux d'ACE supérieur aux valeurs usuelles a été observé chez 4,4 % de sujets sains (50). Ce marqueur est exprimé par des cancers autres que les cancers colorectaux (cancer du sein, cancers broncho-pulmonaires, cancer ovarien, cancer de la prostate, cancer médullaire de la thyroïde) et dans d'autres affections bénignes (colites ulcéreuses, maladie de Crohn, maladies hépatobiliaires, pancréatite) (24, 43, 50, 55).

**L'ACE ne doit pas être utilisé pour le dépistage ou le diagnostic précoce du cancer colorectal, car sa sensibilité et sa spécificité sont insuffisantes.**

— — *Bilan initial*

Des études (48-51, 53, 56-60) ont montré que le taux initial de l'ACE était corrélé avec le stade de la maladie (*tableau 9*). La relation entre taux élevé d'ACE et cancer évolutif n'était pas parfaite. Un nombre important de patients ayant un cancer colorectal à un stade avancé avait un taux d'ACE normal : 21 % des patients de stade Dukes D avaient un taux d'ACE < 5 ng/mL (59).

La plupart des études évaluant l'ACE en préopératoire ont montré dans une analyse multivariée que ce marqueur était un indicateur pronostique indépendant de la classification de Dukes, du type histologique, de la localisation, de l'âge et du sexe (1, 52, 58, 61, 62).

Une relation directe entre le taux de l'ACE préopératoire et la survenue d'une rechute après chirurgie curative a été décrite (1, 52, 56, 60). Une corrélation négative avec la survie a été observée. Un taux supérieur aux valeurs usuelles de l'ACE préopératoire était associé à une survie faible. Dans l'étude de Slentz (63), 428 sujets opérés d'un adénocarcinome colorectal (Dukes B et C) ont été suivis pendant au moins 10 ans. Leur taux de survie à 5 ans était significativement plus élevé chez les patients ayant un taux d'ACE préopératoire normal (< 5ng/mL) comparé à ceux avec un taux d'ACE préopératoire supérieur à 5 ng/mL : 64 % *versus* 53 %,  $p < 0,05$ . Dans l'étude de Wang (59) incluant 318 patients (Dukes A à D), ces taux de survie étaient de 85 % *versus* 55 %,  $p < 0,05$ .

À un stade clinique égal, la survie était meilleure lorsque le taux de l'ACE préopératoire était faible (1, 58-60, 62-64).

Si l'ACE a une valeur pronostique indiscutable, il n'y a pas à ce jour de données évaluant son influence sur l'indication d'une thérapeutique ultérieure et en particulier d'un traitement adjuvant.

**Le groupe de travail a recommandé de ne pas doser l'ACE dans le bilan initial d'un cancer colorectal. Même s'il a une valeur pronostique, aucune donnée de la littérature ne suggère le recours ou non au dosage de l'ACE pour décider d'une thérapeutique et en particulier l'indication d'un traitement adjuvant.**

**Tableau 9.** Incidence de l'élévation du taux sérique de l'ACE en préopératoire et valeurs moyennes de ce taux selon le stade de Dukes, dans le cancer colorectal.

Auteurs	Classification de Dukes				Seuil ng/mL
	A % (n) <i>m ± sd</i>	B % (n) <i>m ± sd</i>	C % (n) <i>m ± sd</i>	D % (n) <i>m ± sd</i>	
Wanebo, 1978 (56)	4 (58) ---	25 (51) ---	44 (63) ---	65 (31) ---	5
Wolmark, 1984 (57)	--- (119) <b>3,9 ± 0,6</b>	--- (293) <b>9,3 ± 1,4</b>	--- (413) <b>32,1 ± 8,9</b>	--- (120) <b>251,0 ± 84,0</b>	2,5
Filella, 1994 (58)	---	42 (111) <b>7,2 ± 11,6</b>	59 (96) <b>11,8 ± 18,4</b>	---	3,5
Wang, 1994 (59)	0 (11) ---	32 (160) ---	48 (112) ---	79 (35) ---	5
Chiang, 1994 (60)	0 (15) ---	34 (252) ---	49 (156) ---	70 (43) ---	5
Alvarez, 1995 (53)	33 (10) <b>4,9 ± 0,9</b>	49 (37) <b>22,9 ± 7,7</b>	48 (46) <b>31,4 ± 10,4</b>	--- (7) <b>39,3 ± 13,3</b>	5
Fernandez-Fernandez, 1995 (48)	--- (11) <b>3,3 ± 1,8</b>	--- (53) <b>11,4 ± 19,3</b>	--- (40) <b>19,0 ± 102,4</b>	--- (23) <b>619,4 ± 2 067,6</b>	---
Carpelan-Holmström, 1995 (49)	26 (39) ---	32 (100) ---	38 (60) ---	77 (61) ---	5
Von Kleist, 1996 (50)	38 (24) ---	23 (24) ---	41 (42) ---	69 (29) ---	4
Filella, 1996 (51)	53 (19) <b>9,0 ± 7,0</b>	49 (45) <b>15,0 ± 30,4</b>	53 (45) <b>28,6 ± 52,0</b>	80 (49) <b>478,2 ± 917,8</b>	4,5

n : nombre total de patients dans la classe, m+sd : valeur moyenne + écart type de l'ACE,  
 --- : donnée non précisée dans l'article.

### — — Surveillance après traitement initial

#### Évaluation postopératoire

Après traitement chirurgical à visée curative d'un cancer colorectal, le taux de l'ACE se normalise en 4 à 6 semaines (65-69). Au-delà de 6 semaines, la persistance d'un taux élevé après le traitement chirurgical est un signe d'une maladie persistante locale ou métastatique. Ceci s'applique aussi bien à la résection du cancer colorectal primitif qu'à la résection des métastases. L'ACE est utile pour prédire le succès de la résection hépatique d'une métastase d'un cancer colorectal (61, 70). Dans l'étude de Hohenberger (61), la normalisation du taux de l'ACE après résection d'une métastase hépatique était corrélée à une survie globale ou sans rechute plus longue.

En cas de chimiothérapie adjuvante, un taux élevé de l'ACE peut persister au-delà de 6 semaines. Dans l'étude de Moertel (71), parmi 253 patients sans maladie évolutive apparente, 21 % sous 5FU-levamisole avaient un taux d'ACE > 5ng/mL (au-delà de 6 semaines) du fait d'une hépatotoxicité.

**Après un geste chirurgical à visée curative, une valeur élevée de l'ACE au-delà de 6 semaines est en faveur de la persistance de tissu tumoral. Ceci peut amener à une modification de l'attitude thérapeutique. Il y a un accord professionnel en faveur d'un dosage de l'ACE en postopératoire.**

#### Détection d'une reprise évolutive

L'intérêt du dépistage des reprises évolutives réside dans la possibilité d'en pratiquer la résection avec pour objectif, un gain de survie. Lors de la surveillance ultérieure, après normalisation, la constatation à plusieurs dosages successifs d'un taux élevé de l'ACE témoigne le plus souvent d'une reprise évolutive avec une spécificité variant de 84 % à 97 % et une sensibilité entre 55 % et 97 % (52, 59, 60, 71, 72) (tableau 10).

L'augmentation de l'ACE n'a pas une valeur prédictive fiable sur le type d'évolution, même s'il a été décrit qu'une croissance lente des taux de l'ACE témoignait d'une récurrence locale et qu'une croissance rapide atteignant des valeurs très importantes suggérait une dissémination métastatique (60, 66).

**Tableau 10.** Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives du taux sérique de l'ACE dans le dépistage des récidives du cancer colorectal.

Auteurs, années	Se	Sp	VPP	VPN	Taux de référence ng/mL
Wang, 1994 (59)	97,0	88,0	84,0	99,0	5
Chiang, 1994 (60)	64,5	96,9	-	-	5
Moertel, 1993 (71)	59,0	84,0	72,0	75,0	5
McCall, 1994 (72)	58,0	93,0	79,0	83,0	5
Kim, 1995 (52)	55,0	91,3	61,1	89,0	6
<b>Extrêmes</b>	<b>55,0-97,0</b>	<b>84,0-96,9</b>	<b>61,1-84,0</b>	<b>75,0-99,0</b>	<b>5 - 6</b>

Se = sensibilité, Sp = Spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative, - = non précisé dans l'article

McCall (72) a suivi 311 patients de stade A à C de la classification de Dukes pendant 3 ans après résection curative de leur cancer colorectal, par des dosages répétés d'ACE. Une récidive a été observée chez 32 % des patients dont 58 % avaient une élévation du taux d'ACE. L'élévation de l'ACE a précédé, en moyenne de 6 mois (1-30 mois), le diagnostic clinique de la récidive.

Dans ce contexte clinique, l'intérêt des interventions exploratrices (*second-look operation*) décidées devant une élévation du taux sérique de l'ACE, sans que la récidive ne soit diagnostiquée, n'a pas été définitivement démontré.

Dans une étude rétrospective non randomisée (71), parmi 29 laparotomies exploratrices décidées d'après le taux de l'ACE, 8 (28 %) n'ont pas dépisté de récidive et 4 (14 %) ont permis une résection à visée curative.

De plus, un essai randomisé coordonné par J. Northover (sous l'égide du Cancer Research Campaign et du US National Institute of Health), dont le but était d'évaluer l'intérêt de l'ACE dans le suivi des patients opérés d'un cancer colorectal, est en cours de publication (1, 73, 74). Cet essai a débuté en 1982 et s'est terminé en 1993. La surveillance postopératoire des patients a été effectuée par des dosages mensuels de l'ACE. Les patients ayant une augmentation de l'ACE ont été randomisés en deux groupes :

- groupe I : le clinicien était informé de l'élévation des taux sériques de l'ACE et encouragé à faire une laparotomie exploratrice (*second-look surgery*) même si le bilan était négatif ;

- groupe II : le praticien n'était pas informé des taux de l'ACE, le patient était suivi cliniquement.

Un troisième groupe était constitué des patients sans augmentation de l'ACE. Nous ne disposons que de résultats préliminaires sous forme de lettre de réponse à d'autres écrits. Malgré un nombre significativement plus important de réinterventions à visée curative dans le groupe I, il n'a pas été observé de différence significative en terme de survie chez les patients des groupes I et II qui ont eu une réintervention (1, 73).

**La surveillance postopératoire par dosages répétés d'ACE n'est pas recommandée, en dehors d'essais prospectifs. Si cette surveillance peut permettre le dépistage des récidives et un traitement précoce de la maladie évolutive, il n'est pas démontré qu'elle permette de proposer une stratégie qui améliore la survie de façon significative.**

— Le suivi du traitement palliatif d'une reprise évolutive

Plusieurs études (1, 75, 76), toutes avec un petit nombre de patients, ont montré une corrélation entre les taux de l'ACE et la réponse au traitement des métastases. Dans l'étude de Noda et coll. (75), le taux de l'ACE, 2 mois après le début d'une chimiothérapie par le 5-FU, avait diminué significativement chez les sujets en rémission complète ou partielle. La durée de survie de ces patients était plus longue.

Une étude australienne (76) incluant 33 patients ayant une métastase hépatique traitée par cryothérapie associée ou non à une chimiothérapie intra-artérielle a montré qu'une diminution des taux de l'ACE postopératoire était significativement associée à une survie plus longue.

**Les données de la littérature sont insuffisantes pour conclure en 1997 à l'intérêt de l'ACE dans le suivi thérapeutique d'une reprise évolutive.**

## II.2. Le CA19-9

Le *carbohydrate-antigen 19-9* est appelé aussi GICA (*Gastro Intestinal Carbohydrate Antigen*). Le CA19-9 est une sialoglycoprotéine de structure proche du groupe sanguin Lewis a. C'est un déterminant antigénique porté par une protéine de type mucine dans le sérum. Il a été défini par un anticorps monoclonal, le 1116 NS19, préparé contre des cellules issues d'un cancer rectocolique humain (la lignée SW 1116).

La plupart des méthodes actuelles de dosage du CA19-9 utilisent cet anticorps monoclonal. Le dosage du CA19-9 s'effectue souvent par une méthode immunométrique, fondée sur le principe du « sandwich ».

La limite supérieure de la normale généralement admise est de 37 U/mL (1, 55, 77). Le CA19-9 est un marqueur très utilisé pour le cancer du pancréas (1).

Les causes de variations physiologiques du CA19-9 sont rares. Le CA19-9 n'est pas influencé par le tabagisme (77). Par contre, d'autres affections bénignes hépatobiliaires et pancréatiques, ou malignes (pancréatique, hépatocellulaire, gastrique, colorectale, mammaire, bronchique, ovarienne) peuvent s'associer à une élévation du CA19-9 (1, 55, 77).

### II.2.1. Intérêt du CA 19-9 dans le cancer colorectal : revue de la littérature

Le taux de CA19-9 était élevé dans 17 % à 32,7 % des cancers colorectaux (78-80). Le taux et l'incidence d'élévation de ce marqueur étaient corrélés avec le degré d'extension (48, 50, 53, 79, 81) avec une sensibilité plus grande chez les patients en phase métastatique (79). La sensibilité du CA19-9 était toujours inférieure à celle de l'ACE à tous les stades de la maladie (50, 80).

Dans une analyse multivariée, Diez et coll. (80) ont montré que le CA19-9 était un indicateur pronostique indépendant de la classification de Dukes, de la localisation de la tumeur, du sexe, de l'âge et du taux d'ACE. La survie des patients ayant un CA19-9 élevé était significativement plus mauvaise comparée à celle des patients dont le taux de CA19-9 était normal (79). L'augmentation du CA19-9 au cours de la surveillance après normalisation des taux permet de suspecter l'apparition d'une récurrence ou d'une métastase d'un cancer colorectal (1). Quatre-vingt-seize parmi 370

patients suivis après résection de leur cancer colorectal ont eu une rechute. Une élévation du taux de CA19-9 a été observée chez 48 % des patients. Une augmentation progressive du CA19-9 supérieure à 48 U/mL a été observée chez 25 % des patients avant le diagnostic clinique de la rechute survenue en moyenne 3 mois plus tard. Par contre, l'ACE était anormal dans 84 % des rechutes. Une augmentation progressive du taux d'ACE a été observée chez 75 % des patients avant le diagnostic clinique de la récurrence. L'association des deux marqueurs n'améliorait pas les performances de l'ACE seul (78).

Le rôle du CA19-9 et de l'ACE comme indicateurs pronostiques et d'une réponse au traitement du cancer colorectal métastatique a été analysé. L'analyse univariée a montré une corrélation significative de la survie avec le CA19-9 et l'ACE. Mais l'analyse multivariée a montré que seule l'élévation du taux de CA19-9 était un facteur pronostique de la survie. L'ACE par ailleurs, était corrélé à la réponse thérapeutique (82).

**En 1997, les données sont insuffisantes pour recommander le CA19-9 pour le dépistage, le diagnostic, la surveillance ou le suivi du traitement des patients.**

**Les recommandations du groupe de travail devront être actualisées selon les conclusions de la conférence de consensus : « Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du colon » (janvier 1998).**

## BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. **American Society of Clinical Oncology.** Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-77.
2. **Gimmi CD, Morrison BW, Mainprice BA, Gribben JG, Boussiotis VA, Freeman GJ, et al.** Breast cancer-associated antigen, DF3/MUC1, induces apoptosis of activated human T cells. *Nature Med* 1996; 2: 1367-70.
3. **Huber PR, Bischof P, Kretschmer R, Truschnig M, Halwachs G, Schmidt M.** CA15-3 : a multicentre evaluation of automated and manual tests. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 77-84.
4. **Van Dalen A.** New markers for breast carcinoma-associated antigen in comparison with CA15-3. *Anticancer Res* 1996; 16: 2339-43.
5. **Ortega MD, Maestro ML, Encabo G, Varon C, Allende MT, Martinez I, Palacios G.** Analytical and clinical evaluation of a procedure for measuring CA15-3 in the IMx analyser. *Tumour Biol* 1996; 17: 110-6.
6. **Roth HJ, Zahn I, Maimonis P.** Performance characteristics of the ACS (r) BR : a comparison with three other assays that also measure CA15-3. *Klinisches Labor* 1995; 41: 1031-5.
7. **Beaudonnet A, Cohen R, Revenant MC, Mailliavin A.** CA15-3 : revue générale des méthodes de dosage et des indications. *Immunoanal Biol Spec* 1996; 11: 311-8.
8. **Fujino N, Haga Y, Sakamoto K.** Clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA15-3 antigen associated with human mammary carcinomas : comparison with carcinoembryonic antigen. *Jpn J Clin Oncol* 1986; 16: 335-46.
9. **Vizcarra E, Lluch A, Cibrian R, Jarque F, Alberola V, Belloch V, Garcia-Conde J.** Value of CA15-3 in breast cancer and comparison with CEA and TPA: a study of specificity in disease-free follow-up patients and sensitivity in patients at diagnosis of the first metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 37: 209-16.
10. **Maigre M, Fumoleau P, Ricolleau G.** Le CA15-3 dans le cancer du sein. Comparaison avec l'ACE. *Sem Hôp Paris* 1988; 64: 9-13.
11. **Hayes DF, Zuraswki VR, Kufe DW.** Comparison of circulating CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1542-50.
12. **Lelle RJ, Henkel E, Leinemann D, Goeschen K.** Measurement of CEA, TPA, Neopterin, CA125, CA153 and CA199 in sera of pregnant women, umbilical cord blood and amniotic fluid. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27: 137-42.
13. **Safi F, Kohler I, Rottinger E, Suhr P, Beger HG.** Comparison of CA15-3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 207-14.
14. **Barak V, Carlin D, Sulkes A, Treves A, Biran S.** CA15-3 serum levels in breast cancer and other malignancies. Correlation with clinical course. *Isr J Med Sci* 1988; 24: 623-7.
15. **Giai M, Roagna R, Ponzone R, Biglia N, Sgro L, Perona M, Sismondi P.** TPS and CA15-3 serum values as a guide for treating and monitoring breast cancer patients. *Anticancer Res* 1996; 16: 875-81.
16. **Devine PL, Duroux MA, Quin RJ, McGuckin MA, Joy GJ, Ward BG, Pollard CW.** CA15-3, CASA, MSA, and TPS as diagnostic serum markers in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 34: 245-51.
17. **Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC.** Evaluation of CA M26, CA M29, CA15-3 and CEA as circulating tumor markers in breast cancer patients. *Tumour Biol* 1991; 12: 82-90.
18. **Colomer R, Ruibal A, Genolla J, Rubio D, Del Campo JM, Bodi R, Salvador L.** Circulating CA15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 123-33.
19. **Yasasever V, Karaloglu D, Erturk N, Dalay N.** Diagnostic value of the tumor markers in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15: 33-6.
20. **Coveny EC, Geraghty JG, Sherry F, McDermott EW, Fennelly JJ, O'Higgins NJ, Duffy MJ.** The clinical value of CEA and CA15-3 in breast cancer management. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 35-41.
21. **O'Hanlon DM, Kerin MJ, Kent P, Maher D, Grimes H, Given HF.** An evaluation of preoperative CA15-3 measurement in primary breast carcinoma. *Br J Cancer* 1995; 71: 1288-91.
22. **Pavesi F, Lotzniker M, Scarabelli M, Mauro E, Visconti G, Nicolato E, Moratti R.** Circulating CA549 and other associated antigens in breast cancer patients. *Oncology* 1994; 51: 18-21.
23. **Kallioneimi OP, Oksa H, Aaran RK, Hietanen T, Lehtinen M, Koivula T.** Serum CA15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer. *Br J Cancer* 1988; 58: 213-5.
24. **Frenette PS, Thirlwell MP, Trudeau M, Thomson DM, Joseph L, Shuster JS.** The diagnostic value of CA 27-29, CA15-3, mucin-like carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 in breast and gastrointestinal malignancies. *Tumour Biol* 1994; 15: 247-54.
25. **Antoine E, Kayitalire L, Spielmann M.** CA15-3 et cancers du sein. *Rev Méd Interne* 1994; 15: 650-62.
26. **Colomer R, Ruibal A, Salvador L.** Circulating tumor marker levels in advanced breast carcinoma correlate with the extent of metastatic disease. *Cancer* 1989; 64: 1674-81.
27. **Pectasides D, Pavlidis N, Gogou L, Antoniou F, Nicolaidis C, Tsikalakis D, Fountailas G.** Clinical value of CA15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen, tumor polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen in monitoring early breast cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 459-64.
28. **Schuurman JJ, Bong SB, Einarsson R.** Determination of serum tumor markers TPS and CA15-3 during monitoring of treatment in metastatic breast cancer patients. *Anticancer Res* 1996; 16: 2169-72.
29. **Molina R, Zanon G, Filella X, Moreno F, Jo J, Daniels M, et al.** Use of serial carcinoembryonic antigen and CA15-3 assays in detecting relapses in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 41-8.
30. **Martoni A, Zamagni C, Bellanova B, Zanichelli L, Vecchi F, Cacciari N, et al.** CEA, MCA, CA15-3 and CA549 and their combinations in expressing and monitoring metastatic breast cancer: a prospective comparative study. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1615-21.
31. **Deprés-Brummer P, Itzhaki M, Bakker PJ, Hoek FJ, Veenhof KH, de Wit R.** The usefulness of CA15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen and carcinoembryonic antigen in determining the clinical course in patients with metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 419-22.
32. **Blijlevens NM, Oosterhuis WP, Oosten HR, Mulder NH.** Clinical value of TPS, CEA and CA15-3 in breast cancer patients. *Anticancer Res* 1995; 15: 2711-6.
33. **Botti C, Bogni A, Seregni E, Vicario G, Buzzoni R, Carnaghi C, et al.** Reliability of immunoradiometric assays for sex hormone binding globulin, androstenedione, 17-beta estradiol and tumor markers CEA and CA15-3 to assess the biological response of megestrol acetate treatment in patients with advanced breast cancer. *Int J Oncol* 1994; 5: 881-8.
34. **Vizcarra E, Lluch A, Cibrian R, Jarque F, Garcia-Conde J.** CA15-3, CEA and TPA tumor markers in the early diagnosis of breast cancer relapse. *Oncology* 1994; 51: 491-6.
35. **Vanbrieken L, Heureux F, Longueville J, de Hertogh R.** Longitudinal follow-up of breast cancer patients with the tumor markers CA 549 and CA15-3. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 30-4.
36. **Markopoulos CJ, Gogas HJ, Alevizou-Terzaki BP, Gogas JG.** CA15-3 in the prediction of recurrence of breast cancer. *Breast Dis* 1994; 7: 1-5.
37. **Jäger W, Merkle E, Lang N.** Erlanger tumor marker study on breast cancer. *J Tumor Marker Oncol* 1991; 6: 56-Abs 63.

38. Kovner F, Merimsky O, Hareuveini 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: 80-3.
39. Albuquerque KV, Price MR, Badley RA, Jonrup I, Pearson D, Blamey RW, Robertson JFR. Pre-treatment serum levels of tumour markers in metastatic breast cancer: a prospective assessment of their role in predicting response to therapy and survival. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 504-9.
40. Willsher PC, Beaver J, Blamey RW, Robertson JF. Serum tissue polypeptide specific antigen (TPS) in breast cancer patients: comparison with CA15-3 and CEA. *Anticancer Res* 1995; 15: 1609-11.
41. Solétormos G, Nielsen D, Schioler V, Skovsgaard T, Dombrowsky 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: 564-75.
42. Kiang DT, Greenberg LJ, Kennedy BJ. Tumor marker kinetics in the monitoring of breast cancer. *Cancer* 1990; 65: 193-9.
43. Dubois JB, Grenier J, Pujol H. Les marqueurs tumoraux sériques. De la théorie à la pratique. *Montpellier: Édition Espaces*; 1996.
44. Bremer K, Micus S, Bremer G, Eberhard A. Comparison of the clinical relevance of CEA, CA15-3 and MCA in breast cancer. *Onkologie* 1996; 19: 170-4.
45. Rodriguez de Paterna L, Arnaiz F, Estenoz J, Ortuno B, Lanzos E. Study of serum tumor markers CEA, CA15-3 and CA 27-29 as diagnostic parameters in patients with breast carcinoma. *Int J Biol Markers* 1995; 10: 24-9.
46. Hill C, Doyon F, Sancho-Garnier H. Résultats par localisation : côlon et rectum. In: *Épidémiologie des cancers. Paris: Flammarion, Médecine-Sciences*; 1997. p. 33-7.
47. Eskelinen M, Pasanen P, Kulju A, Janatuinen E, Miettinen P, Poikolainen E, et al. Clinical evaluation of serum tumour markers CEA, CA 50 and CA 242 in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 1427-32.
48. Fernandez-Fernandez L, Tejero E, Tieso A. Significance of CA 72-4 in colorectal carcinoma. Comparison with CEA and CA 19-9. *Eur J Surg Oncol* 1995; 21: 388-90.
49. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Kuusela P, Jarvinen H, Roberts PJ. Preoperative serum levels of CEA and CA 242 in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 868-72.
50. Von Kleist S, Hesse Y, Kananeeh H. Comparative evaluation of four tumor markers, CA 242, CA 19/9, TPA, and CEA in carcinomas of the colon. *Anticancer Res* 1996; 16: 2325-31.
51. Filella X, Ballesta AM, Fox M, Mitchell H, Molina R, Pustner P, Thome H. Multicentre clinical evaluation of the COBAS CORE CEA, CA 125 II and PSA tumor marker assays. *Int J Biol Markers* 1996; 11: 40-5.
52. Kim JC, Chung HW, Park KC. Serum carcinoembryonic antigen and DNA ploidy pattern in 215 colorectal carcinoma patients. *As J Surg* 1995; 18: 310-6.
53. Alvarez JA, Marin J, Jover JM, Fernandez R, Fradejas J, Moreno M. Sensitivity of monoclonal antibodies to carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, alpha-fetoprotein, carbohydrate antigen 50, and carbohydrate antigen 19-9 in the diagnosis of colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 535-42.
54. Klein B, Levin I, Michaeli M, Wolfson LR, Gal R, Shapira I, et al. Correlation between TPS and CEA in patients with colorectal cancer. *Intern J Oncol* 1995; 7: 267-71.
55. Fulla Y, Paycha F. Place des marqueurs tumoraux circulants dans le diagnostic et le suivi des tumeurs colorectales. *Méd Nucl* 1996; 20: 269-75.
56. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, Oettgen MF. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 448-51.
57. Wolmark N, Fisher B, Wieand HS, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S, et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer : results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) clinical trials. *Ann Surg* 1984; 199: 375-81.
58. Filella X, Molina R, Pique JM, Grau JJ, Garcia-Valdecasas JC, Biete A, et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 705-8.
59. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 272-7.
60. Chiang JM, Wang JY. The value of CEA in the management of colorectal cancer. *J Surg Assoc ROC* 1994; 27: 2513-21.
61. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 135-43.
62. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Lundin J, Jarvinen H, Roberts P. Pre-operative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1156-61.
63. Slentz K, Senagore A, Hibbert J, Mazier WP, Talbott TM. Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? *Am Surg* 1994; 60: 528-32.
64. Nakamura T, Tabuchi Y, Nakae S, Ohno M, Saitoh Y. Serum carcinoembryonic antigen levels and proliferating cell nuclear antigen labeling index for patients with colorectal carcinoma. Correlation with tumor progression and survival. *Cancer* 1996; 77(Suppl): 1741-6.
65. Reale MG, Santini D, Chiodini S, Izzo P, Marchei P, Frati L. Tumor markers in colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 1995; 14 Suppl: 19-27.
66. Rice DC, Nelson H. Tumor markers in colorectal cancer: predictors of risk. *Semin Colon Rectal Surg* 1996; 7: 16-30.
67. Koness RJ. CEA: is it of value in colorectal cancer? *R I Med* 1995; 78: 164-6.
68. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66-73.
69. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement : CEA (carcinoembryonic antigen): its role as a marker in the management of cancer. *N C Med J* 1981; 42: 660-4.
70. Steele G, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver. Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1105-12.
71. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *JAMA* 1993; 270: 943-7.
72. McCall JL, Black RB, Rich CA, Harvey JR, Baker RA, Watts JM, Toouli J. The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 875-81.
73. Northover J, Houghton J, Lennon T. CEA to detect recurrence of colon cancer [letter]. *JAMA* 1994; 272: 31.
74. Northover J. The use of prognostic markers in surgery for colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1207-9.
75. Noda M, Kusunoki M, Yanagi H, Yamamura T, Utsunomiya J. Serum carcinoembryonic antigen (CEA) correlates with the survival time during 5-FU hepatic arterial infusion chemotherapy for unresectable colorectal hepatic metastases. *Intern J Oncol* 1996; 9: 741-6.
76. Preketes AP, King J, Caplehorn JRM, Clingan PR, Ross WB, Morris DL. CEA reduction after cryotherapy for liver metastases from colon cancer predicts survival. *Aust N Z J Surg* 1994; 64: 612-4.

77. **Pélessier E, Bosset JF, Meneveau N.** Intérêt du dosage sanguin des marqueurs tumoraux dans le dépistage des récidives du cancer colorectal. *Bull Cancer* 1994; 81: 1050-6.
78. **Filella X, Molina R, Pique JM, Garcia-Valdecasas JC, Grau JJ, Novell F, et al.** Use of CA19-9 in the early detection of recurrences in colorectal cancer: comparison with CEA. *Tumour Biol* 1994; 15: 1-6.
79. **Ueda T, Shimada E, Urakawa T.** The clinicopathologic features of serum CA19-9 positive colorectal cancers. *Surg Today* 1994; 24: 518-25.
80. **Diez M, Cerdan FJ, Pollan M, Maestro ML, Ortega MD, Martinez S, et al.** Prognostic significance of preoperative serum CA19-9 assay in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 1994; 14: 2819-25.
81. **Yuceyar S, Erturk S, Dirican A, Cengiz A, Saner H.** The role of acute-phase reactant proteins, carcinoembryonic antigen and CA19-9 as a marker in the preoperative staging of colorectal cancer: a prospective clinical study. *Int Surg* 1996; 81: 136-9.
82. **Kouri M, Pyrhonen S, Kuusela P.** Elevated CA19-9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 49: 78-85.

**Busetto M, Vianello L, Franceschi R, Bolzan M.** CA15-3 value and neoplastic disease predictivity in the follow-up for breast cancer. *Tumour Biol* 1995; 16: 243-53.

**Carpelan-Holmström MA, Haglund CH, Roberts PJ.** Differences in serum tumor markers between colon and rectal cancer. Comparison of CA 242 and carcinoembryonic antigen. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 799-805.

**Carpelan-Holmström MA, Haglund CH, Jarvinen HJ, Roberts PJ.** Serum CA 242 and CEA detect different patients with recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res* 1996; 16: 981-6.

**Cohen AD, Gopas J, Karplus G, Cohen Y.** CA15-3, mucin-like carcinoma-associated antigen and tissue polypeptide-specific antigen: correlation to disease state and prognosis in breast cancer patients. *Isr J Med Sci* 1995; 31: 155-9.

**Cohen AD, Shoefeld Y, Gopas J, Cohen Y.** Immunosuppressive acidic protein serum levels in breast cancer patients in a reference to CA15-3 levels. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 197-200.

**Collopy BT.** The follow-up of patients after resection for large bowel cancer, May 1992. Colorectal Surgical Society of Australia. *Med J Aust* 1992; 157: 633-4.

**Colomer R, Sole LA, Navarro M, Encabo G, Ruibal A, Salvador L.** CA15-3 : early results of a new breast cancer marker. *Anticancer Res* 1986; 6: 683-4.

**Dixon AR, Jackson L, Chan SY, Badley RA, Blamey RW.** Continuous chemotherapy in responsive metastatic breast cancer : a role for tumour markers ? *Br J Cancer* 1993; 68: 181-5.

**Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Schwartz DC.** CA15-3 and carcinoembryonic antigen in the clinical evaluation of breast cancer. *Clin Chem Acta* 1991; 200: 81-94.

**Eskelinen M, Hippelainen M, Kettunen J, Salmela E, Penttila I, Alhava E.** Clinical value of serum tumour markers TPA, TPS, TAG 12, CA15-3 and MCA in breast cancer diagnosis : results from a prospective study. *Anticancer Res* 1994; 14: 699-703.

**Eskelinen M, Hippelainen M, Carlsson L, Jonsson P, Alhava E.** A decision support system for predicting a recurrence of breast cancer : a prospective study of serum tumour markers TAG 12, CA15-3 and MCA. *Anticancer Res* 1992; 12: 1439-42.

**Ferrero JM, Namer M.** Intérêt clinique du CA15-3 dans le cancer du sein. *Immunoanal Biol Spéc* 1994; 9: 43-6.

**Gardner B.** Surveillance in the management of the cancer patient with special reference to breast and colon cancer. *Am J Surg* 1997; 173: 141-4.

**Gion M, Cappelli G, Mione R, Pistorello M, Meo S, Vignati G et al.** Évaluation of critical differences of CEA and CA15-3 levels in serial samples from patients operated for breast cancer. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 135-9.

**Gion M, Plebani M, Mione R, Penzo C, Meo S, Burlina A.** Serum CA549 in primary breast cancer: comparison with CA15-3 and MCA. *Br J Cancer* 1994; 69: 721-5.

**Giovagnoli MR, Reale G, Cosentino L, Manna A, Midulla C, Marchei G, Vecchione A.** Evaluation of the expression of tissue DF-3 and MCA and the corresponding serum values in patients with breast carcinoma. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 140-4.

**Go VL, Zamcheck N.** The role of tumor markers in the management of colorectal cancer. *Cancer* 1982; 50 Suppl 11: 2618-23.

**Goirevitch MM, Von Mensdorff-Pouilly S, Litvinov SV, Kenemans P, Van Kamp GJ, Verstraeten AA, Hilgers J.** Polymorphic epithelial mucin (MUC-1)-containing circulating immune complexes in carcinoma patients. *Br J Cancer* 1995; 72: 934-8.

**Grogan L, Behan KA, Johnston PG.** Recent advances in the biology of colorectal cancer. *Histol Histopathol* 1996; 11: 807-20.

**Guastalla JP, Kerbrat P.** Tumeur maligne primitive du sein. Surveillance après traitement. *Presse Méd* 1995; 24: 1415-7.

**Gupta RK, Morton DL.** Detection and comparison of a 90 KD glycoprotein tumor-associated antigen specific immune complexes with CEA and CA15-3 in breast cancer. *Intern J Oncol* 1995; 7: 741-7.

## BIBLIOGRAPHIE COMPLÉMENTAIRE

Summary of consensus development conference on CEA. *Del Med J* 1981; 53: 577.

**Adams WJ, Morris DL.** Carcinoembryonic antigen in the evaluation of therapy of primary and metastatic colorectal cancer. *Aust N Z J Surg* 1996; 66: 515-9.

**Ahmed S, Tartter PI, Weiss SE, Brower ST, Brusco C, Amberson JB.** The primacy of tumor size as a prognostic factor in node-negative breast cancers. *Breast Dis* 1996; 9: 115-23.

**Allende M, Fernandez Llana B, Rodriguez Alvarez JM, Roiz MC, Vizoso F, Ruibal A.** BCM-IMx and CA15-3 serum levels in patients with breast cancer : a comparative study. *Bull Cancer* 1991; 78: 743-5.

**Antoine EC.** Cancer du sein : intérêts cliniques du CA15-3. *Cah Oncol* 1996; 5: 26-35.

**Atkins CD.** Guidelines for the use of carcinoembryonic antigen in colorectal cancer [letter]. *J Clin Oncol* 1997; 15: 862-3.

**Aydiner A, Topuz E, Disci R, Yasasever V, Dincer M, Dincol K, Bilge N.** Serum tumor markers for detection of bone metastasis in breast cancer patients. *Acta Oncol* 1994; 33: 181-6.

**Barros AC, Fry W, Nazario AC, Santos MO, Sato MK.** Experience with CA15-3 as a tumor marker in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 130-3.

**Basuyau JP, Brunelle P, Charrot P, Chevalier B, Delapierre F, Graic Y, et al.** CA15-3 et diagnostic précoce de récurrence dans les cancers du sein. *Bull Cancer* 1993; 80: 213-8.

**Beard DB, Haskell CM.** Carcinoembryonic antigen in breast cancer. *Am J Med* 1986; 80: 241-5.

**Berruti A, Tampellini M, Torta M, Buniva T, Gorzegno G, Dogliotti L.** Prognostic value in predicting overall survival of two mucinous markers: CA15-3 and CA 125 in breast cancer patients at first relapse of disease. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 2082-4.

**Bhatavdekar JM, Patel DD, Karelia NH, Vora HH, Ghosh N, Shah NG, et al.** Tumor markers in patients with advanced breast cancer as prognosticators: a preliminary study. *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30: 293-7.

**Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, Van Houwelingen HC, Habbema JD, Van de Velde CJ.** Follow-up of patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 174-82.

**Bruinvels DJ, Kievit J, Habbema JD, Van de Velde CJ.** Carcinoembryonic antigen monitoring in the follow-up of colorectal cancer patients: a decision analysis. *Theor Surg* 1993; 8: 173-80.

- Guthrie TH.** Carcinoembryonic antigen: the old dog finally learns new tricks. *Dig Dis* 1996; 14: 1-4.
- Hall NR, Finan PJ, Stephenson BM, Purves DA, Cooper EH.** The role of CA-242 and CEA in surveillance following curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 1994; 70: 549-53.
- Hannisdal E, Tveit KM, Theodorsen L, Host H.** Host markers and prognosis in recurrent rectal carcinomas treated with radiotherapy. *Acta Oncol* 1994; 33: 415-21.
- Hayes DF.** Serum (circulating) tumor markers for breast cancer. *Recent Results Cancer Res* 1996; 140: 101-13.
- Hayes DF.** Tumor markers for breast cancer: current utilities and future prospects. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994; 8: 485-506.
- Hida J, Yasutomi M, Shindoh K, Kitaoka M, Fujimoto K, Ieda S, et al.** Second-look operation for recurrent colorectal cancer based on carcinoembryonic antigen and imaging techniques. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 74-9.
- Holzel WG, Beer R, Deschner W, Griesmacher A, Muller MM.** Individual reference ranges of CA15-3, MCA and CEA in recurrence of breast cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 55: 93-101.
- Ichihara S, Aoyama H.** Intraductal carcinoma of the breast associated with high levels of circulating tumor-associated antigens (CA15-3 and NCC-ST-439). *Cancer* 1994; 73: 2181-5.
- Ichikawa W, Nihei Z, Kawamura N, Sawai S, Miyanaga T, Hirayama R, Mishima Y.** Comparison by carcinoembryonic antigen doubling time of hepatic injection and infusion for unresectable hepatic metastasis from colorectal cancer. *Surg Oncol* 1995; 4: 271-6.
- Jager W, Kramer S, Palapelas V, Norbert L.** Breast cancer and clinical utility of CA15-3 and CEA. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 55: 87-92.
- Karaloglu D, Yasasever V, Erturk N, Dalay N.** The value of TPS in breast cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16: 363-7.
- Kievit J, Van de Velde CJ.** Utility and cost of carcinoembryonic antigen monitoring in colon cancer follow-up evaluation. A Markow analysis. *Cancer* 1990; 65: 2580-7.
- Klein B, Lurie H, Levin I, Michaeli M, Farbstein M, Shapira I, et al.** A comparative study of tumor markers of proliferation, differentiation, and tumor immunology in breast cancer patients. *Cancer J* 1994; 7: 238-40.
- Loizeau E.** Surveillance des cancers colorectaux. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 468-71.
- Lortholary A, Delva R, Cellier P, Daver A, Masson C, Lorimier G, et al.** Les marqueurs tumoraux : intérêt clinique. *Sem Hôp Paris* 1992; 68: 1466-71.
- Lucha PA, Rosen L, Olenwine JA, Reed JF, Riether RD, Stasik JJ, Khubchandani IT.** Value of carcinoembryonic antigen monitoring in curative surgery for recurrent colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 145-9.
- Mäkelä JT, Laitinen SA, Kairaluoma MI.** Five year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130: 1062-7.
- Martoni A, Ercolino L, Bellanova B, Zanichelli L, Canova N, Pannuti F.** CA15-3 and CEA plasma level monitoring in patients with breast cancer. *Int J Biol Markers* 1988; 3: 154-8.
- Massidda B, Ionta MT, Foddi MR, Mascia L, Bruder F, Aloï MB et al.** Usefulness of pyridinium crosslinks and CA15-3 as markers in metastatic bone breast carcinoma. *Anticancer Res* 1996; 16: 2221-3.
- Miserez AR, Gunes I.** Clinical value of a mucin-like carcinoma-associated antigen in monitoring breast cancer patients in comparison with CA15-3. *Eur J Cancer* 1991; 27: 126-31.
- Molina R, Jo J, Zanon G, Filella X, Farrus B, Munoz M et al.** Utility of C-erbB-2 in tissue and in serum in the early diagnosis of recurrence in breast cancer patients: comparison with carcinoembryonic antigen and CA15-3. *Br J Cancer* 1996; 74: 1126-31.
- Nelson RL.** Postoperative evaluation of patients with colorectal cancer. *Semin Oncol* 1995; 22: 488-93.
- Noiry JP.** Place de l'antigène carcino-embryonnaire : des indications limitées. Résumé de la Conférence de Consensus de l'Office of Medical Applications of Research (OMAR), National Institutes of Health (NIH) - septembre 1980. *Rev Prescrire* 1987; 7: 140-1.
- Northover JM.** Carcinoembryonic antigen and recurrent colorectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72: S44-6.
- O'Hanlon DM, Kerin MJ, Kent PJ, Skehill R, Maher D, Grimes H, Given HF.** A prospective evaluation of CA15-3 in stage I carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 210-2.
- Obrand DI, Gordon PH.** Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 15-24.
- Paganuzzi M, Onetto M, de Paoli M, Castagnola M, de Salvo L, Civalleri D, Grossi CE.** Carcinoembryonic antigen (CEA) in serum and bile of colorectal cancer patients with or without detectable liver metastases. *Anticancer Res* 1994; 14: 1409-12.
- Pinto MM.** CA15-3 assay in effusions: comparison with carcinoembryonic antigen and CA-125 assay and cytologic diagnosis. *Acta Cytol* 1996; 40: 437-42.
- Pommier R, Woltering EA.** Follow-up of patients after primary colorectal cancer resection. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 129-32.
- Pujol H.** Intérêt d'une détection précoce des métastases? Impact sur la survie et la qualité de vie. *Nucl Méd Biol* 1994; 21: 303-15.
- Rapellino M, Piantino P, Pecchio F, Ruffini E, Cavallo A, Scappaticci E et al.** Disappearance curves of tumor markers after radical surgery. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 33-7.
- Robertson JF, Pearson D, Price Mr, Selby C, Blamey RW, Howell A.** Objective measurement of therapeutic response in breast cancer using tumour markers. *Br J Cancer* 1991; 64: 757-63.
- Seigner C, Giovannini M, Sauvan R, Reggio H.** Intérêt clinique de la détermination des formes hydrophobes de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) sérique dans les cancers métastatiques du côlon. *Bull Cancer* 1995; 82: 303-8.
- 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: 101-5.
- Sonoo H, Kurebayashi J.** Serum tumor marker kinetics and the clinical course of patients with advanced breast cancer. *Surg Today* 1996; 26: 250-7.
- Teixeira CR, Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Shimamoto F.** Carcinoembryonic antigen staining patterns at the invasive tumor margin predict the malignant potential of colorectal carcinoma. *Oncology* 1994; 51: 228-33.
- Tempfer C, Hanzal E, Zeillinger R, Koelbl H, Dadak C, Kainz CH.** The serum tumor marker M3/M21 in the follow-up of breast cancer patients. *Anticancer Res* 1996; 16: 3049-52.
- Thomas CM.** Application of tumour markers in mammary carcinoma. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1995; 20: 298-300.
- Thomas P, Gangopadhyay A, Steele G, Andrews C, Nakazato H, Oikawa S, Jessup JM.** The effect of transfection of the CEA gene on the metastatic behavior of the human colorectal cancer cell line MIP-101. *Cancer Lett* 1995; 92: 59-66.
- Tokunaga N, Kijima H, Noto T, Osamura Y, Sadahiro S, Tajima T, Mitomi T.** Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen as a predictor of lymph node status in submucosa-invasive colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 842-7.
- Tondini C, Hayes DF, Gelman R, Henderson IC, Kufe DW.** Comparison of CA15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 1988; 48: 4107-12.
- Van Dalen A, Van Der Linde DL, Heering KJ.** How can treatment response be measured in breast cancer patients? *Anticancer Res* 1993; 13: 1901-4.
- Van Dalen A.** How to integrate serum tumor markers into clinical oncologic practice. *Nutrition* 1995; 11 Suppl: 489-91.
- Van Dalen A.** Analytical requirements and standardization of CA15-3. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1995; 55: 102-4.

**Vauthey JN, Dudrick PS, Lind DS, Copeland EM.** Management of recurrent colorectal cancer: another look at carcinoembryonic antigen-detected recurrence. *Dig Dis* 1996; 14: 5-13.

**Vogel T, Hohenberger P, Schlag PM.** Impact of CEA determinations as an indicator for adjuvant treatment of colorectal cancer. *Onkologie* 1995; 18: 334-8.

**Watanabe N, Miyamoto M, Tokuda Y, Kubota M, Ando Y, Tajima T, Mitomi T.** Serum c-erbB-2 in breast cancer patients. *Acta Oncol* 1994; 33: 901-4.

**Wei WZ, Heppner GH.** Breast cancer immunology. *Cancer Treat Res* 1996; 83: 395-410.

**Wiggers T, Wagenaar H, de Charro FT.** A Markov analysis of the effects of CEA directed follow-up in colorectal cancer. *Ned Tijdschr Klin Chem* 1994; 19: 33-5.

**Wojtacki J, Dziewulska-Bokiniec A, Kowalski DM, Zoltowska A, Ciesielski D, Suszko M.** Pretreatment values of serum CA15-3 antigen related to prognostic factors in breast cancer patients. *Neoplasma* 1996; 43: 225-9.