



HAL
open science

Utilisation clinique et évolution des biomarqueurs circulants à l'ère de l'oncologie personnalisée : des marqueurs protéiques aux scores clinicobiologiques

Alexandre Perrier, Pierre Hainaut, Pierre-Jean Lamy, Alexandre Guenoun, Dinh-Phong Nguyen, Fabrice Guerber, Frédéric Troalen, Jérôme Alexandre Denis, Mathieu Boissan

► To cite this version:

Alexandre Perrier, Pierre Hainaut, Pierre-Jean Lamy, Alexandre Guenoun, Dinh-Phong Nguyen, et al.. Utilisation clinique et évolution des biomarqueurs circulants à l'ère de l'oncologie personnalisée : des marqueurs protéiques aux scores clinicobiologiques. *Bulletin du Cancer*, 2022, 10.1016/j.bulcan.2021.11.010 . hal-03525850

HAL Id: hal-03525850

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03525850v1>

Submitted on 14 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Info suppl.

Utilisation clinique et évolution des biomarqueurs circulants à l'ère de l'oncologie personnalisée : des marqueurs protéiques aux scores clinicobiologiques

Alexandre Perrier¹, Pierre Hainaut², Pierre-Jean Lamy^{3,4}, Alexandre Guenoun⁵, Dinh-Phong Nguyen⁵, Fabrice Guerber⁶, Frédéric Troalen⁷, Jérôme Alexandre Denis⁸, Mathieu Boissan⁹

Reçu le 10 août 2021

Accepté le 28 novembre 2021

Disponible sur internet le :

1. Sorbonne Université, AP-HP, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Département de Génétique, 75013 Paris, France
2. Université Grenoble-Alpes, CHU de Grenoble-Alpes, Institut pour l'Avancée des Biosciences, Inserm 1209 CNRS UMR 5309, 38700 La Tronche, France
3. Institut d'Analyse Génomique Imagenome, Biopathologie et Génétique des Cancers, Groupe Inovie, 34000 Montpellier, France
4. Clinique BeauSoleil, Languedoc Mutualité, Unité de Recherche Clinique. 34000 Montpellier, France
5. KIRO, 13000 Marseille, France
6. Laboratoire Oriade-Noviale-Biogroup, 38300 Bourgoin-Jallieu, France
7. Université Paris-Saclay, Département de Biologie et de Pathologie Cliniques, Institut Gustave Roussy, 94805 Villejuif, France
8. Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, Laboratoire de Biochimie Endocrinienne et Oncologique, Oncobiologie Cellulaire et Moléculaire, 75013 Paris, France
9. Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, AP-HP, Hôpital Tenon, Laboratoire de Biochimie et Hormonologie, 75020 Paris, France

Correspondance :

Mathieu Boissan, Sorbonne Université, Inserm, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, 75012 Paris, France.
mathieu.boissan@inserm.fr

Mots clés

Marqueurs tumoraux
Biomarqueurs
Biopsie liquide
Scores clinicobiologiques
Combinaison

Résumé

En oncologie, l'identification de cibles corrélées à un type de cancer s'est traduite par une profonde évolution de la notion de « marqueurs tumoraux ». Les progrès technologiques, en particulier le développement du séquençage à haut débit, ont, en effet, conduit à l'émergence d'une nouvelle génération de biomarqueurs tumoraux moléculaires. Malgré leur limitation pour le dépistage et le diagnostic, les marqueurs tumoraux conventionnels conservent toutefois un intérêt dans l'évaluation du pronostic, le choix et l'optimisation des traitements, ainsi que pour le suivi de leur efficacité. Dans cet article, nous reviendrons sur les marqueurs sériques conventionnels dont les performances connaissent un rebond majeur grâce au développement de scores performants incluant des critères biologiques, cytologiques, cliniques et radiologiques.

Keywords

Tumoral markers
Biomarkers
Liquid biopsy
Clinicobiological scores
Combination

■ Summary

Clinical use and evolution of circulating biomarkers in the era of personalized oncology: From protein markers to bioclinical scores

In oncology, the identification of targets that correlate with a type of cancer has led to a profound change in the notion of "tumor markers". Technological advances, in particular the development of high-throughput sequencing, have led to the emergence of a new generation of molecular biomarkers for tumors. Despite their limited utility for screening and diagnosis, conventional tumor markers remain interesting for evaluation of prognoses, the choice and optimization of treatments, as well as for monitoring the effectiveness of those treatments. In this article, we revisit the conventional serum markers that are enjoying a 'come back' thanks to the development of high-performance scores based on biological, cytological, clinical, or radiological criteria.

Introduction

Le cancer est la première cause de mortalité en France devant les maladies cardiovasculaires selon les données du *Global Cancer Observatory* (GCO, <https://gco.iarc.fr>). Quatre-vingt-dix pour cent des décès des patients atteints de cancer sont dus à la dissémination métastatique [1]. Ainsi, une détection précoce du cancer et de la dissémination métastatique permettrait d'instaurer rapidement un traitement anticancéreux réduisant la mortalité et la morbidité par cancer. Par ailleurs, l'évaluation réalisée par l'Assurance Maladie en 2017 révèle que les dépenses liées à la prise en charge du cancer s'élèvent en France à 15,6 milliards d'euros (soit environ 10 % du total), ce qui en fait le deuxième poste de dépense spécifique derrière les pathologies psychiatriques ou psychotropes, mais devant les dépenses des pathologies cardiovasculaires. Afin d'optimiser la prise en charge la plus précoce possible des patients et l'utilisation de stratégies thérapeutiques les mieux adaptées à chaque patient, la bonne utilisation et le développement de nouveaux biomarqueurs sont essentiels. Ils représentent des enjeux médicaux et économiques pour lesquels les médecins aidés des biologistes médicaux sont des acteurs majeurs. Un biomarqueur tumoral (MT) est une molécule biochimique de nature variable (acides nucléiques, protéines, sucres, lipides...), qui est soit exprimée qualitativement et/ou quantitativement de manière anormale par la tumeur (MT tissulaire), soit sécrétée ou relarguée de manière passive après mort cellulaire par apoptose, nécrose ou destruction par les cellules immunitaires dans les fluides biologiques en particulier le sang, les urines ou le liquide céphalo-rachidien (MT circulant). Par extension de ce concept, le microenvironnement tumoral ou même des tissus normaux, parfois distants du foyer tumoral, peuvent être influencés par la présence d'une tumeur et ainsi constituer également des biomarqueurs.

Si la découverte de certains marqueurs tumoraux (MT) encore utilisés est ancienne, c'est avec les anticorps monoclonaux et

l'avènement des dosages immunologiques spécifiques à partir des années 1980 que l'utilisation des MT s'est développée. C'est une première révolution biologique, alors que les recherches de marqueurs étaient essentiellement réalisées sur les tumeurs. Les marqueurs tumoraux circulants ont alors été utilisés avec divers succès dans de multiples indications à savoir, la détection précoce, le diagnostic, l'évaluation du pronostic, l'évaluation de l'efficacité chez les patients traités et après traitement, la détection des récidives. Dans les années 2000-2010, les SOR (Standards Options et Recommandations) en France, comme la Société de Biochimie Américaine, ont évalué l'apport de ces MT. Il a alors été surtout retenu que leur manque de spécificité était un frein à leur utilisation dans le dépistage des cancers. Les MT ont acquis la réputation d'être des outils peu spécifiques, seulement complémentaires à l'imagerie, et dont l'utilisation était restreinte globalement à la détection des récidives.

Dans cette revue, nous nous intéresserons aux MT circulants utilisés depuis de nombreuses années sans pour autant que leurs indications aient été toujours constamment actualisées. Après avoir rappelé les caractéristiques générales de ces marqueurs, nous préciserons l'intérêt actuel des principaux marqueurs conventionnels utilisés seuls et, plus récemment, sous forme de scores composites. Nous aborderons également les limites et points essentiels à vérifier lors de leur usage, les critères de validation des biomarqueurs et la construction des modèles de prédiction.

Caractéristiques des MT circulants

Classification

Depuis la découverte en 1848 de la protéine de Bence-Jones dans les urines (qui correspond aux chaînes légères libres synthétisées en excès par un clone plasmocytaire malin, par exemple d'un myélome multiple), plusieurs autres marqueurs qui sont toujours utilisés à l'heure actuelle ont été découverts incluant les phosphatases acides et les phosphatases alcalines

TABLEAU I
Principaux marqueurs tumoraux sériques utilisés en routine

Type de cancer	Marqueur tumoral	Abréviation	Utilité clinique	Prélèvement	Demi-vie	Exemples de seuils décisionnels
Prostate	Antigène spécifique de prostate	PSA (total)	Dépistage Surveillance thérapeutique	Sérum	PSA libre : 1 à 2 h	≤ 4 ng/mL Variations selon l'âge
		PSA (complexe)			2 à 3 j	/
		PSA (PSA libre %)	Différenciation hypertrophie bénigne de prostate vs cancer		/	/
	Isoforme de la proenzyme de l'antigène spécifique de la prostate avec 2 résidus d'acides aminés restants	Pro2PSA	Différenciation hypertrophie bénigne de prostate vs cancer Calcul du score phi, <i>Prostate Health Index</i>	/	/	
Sein	Antigène carbonhydrate 15-3	CA 15-3	Surveillance thérapeutique	Sérum	8-10 j	25 U/mL
	<i>Human epidermal growth factor receptor-2 extracellular domain</i>	HER2 ECD soluble	Surveillance thérapeutique	Sérum	?	15 ng/mL
	Antigène carbonhydrate 27,29	CA 27-29	Surveillance thérapeutique	Sérum	?	38 U/mL
Ovaire	Antigène carbonhydrate 125	CA-125 (MUC16)	Surveillance thérapeutique	Sérum	5-6 j	35 U/mL
	Protéine épидидymaire humaine de type 4	HE4 (WFDC2)	Surveillance thérapeutique	Sérum	~4 h ?	89 pmol/L
Pancréas	Antigène carbonhydrate 19-9	CA 19-9	Diagnostic différentiel urgent Surveillance thérapeutique	Sérum	8 à 10 j	37 U/mL
Colon	ACE	Antigène carcinoembryonnaire	Surveillance thérapeutique	Sérum	2 phases : demi-vie initiale 2,5 j 2 ^e temps de vie : 11 j	5 µg/L
Foie	Alpha-fœtoprotéine	AFP	Diagnostic Classification Surveillance thérapeutique	Sérum	4 j	10 ng/mL

TABLEAU I (Suite).

Type de cancer	Marqueur tumoral	Abréviation	Utilité clinique	Prélèvement	Demi-vie	Exemples de seuils décisionnels
Tumeur testiculaire non séminomateuse	Alpha-fœtoprotéine	AFP	Diagnostic Classification	Sérum	4 j	10 ng/mL
Testicule	Hormone chorionique gonadotrope et sa sous-unité β libre	hCG et β -hCG libre	Diagnostic Classification Surveillance thérapeutique Pronostic	Sérum	hCG : 24 à 48 h β -hCG : 3 h	hCG 10 mUI/mL β -hCG < 0,1 ng/mL
Thyroïde	Thyroglobuline	Tg	Surveillance thérapeutique	Sérum	2-4 j	Indétectable si thyroïdectomie
	Calcitonine	hCT	Surveillance thérapeutique	Sérum	Demi-vie biphasique et dépendante de la concentration (~15 et ~40 min aux concentrations physiologiques)	10 pg/mL

(découvertes respectivement en 1936 et 1940), l'alpha-fœto-protéine (AFP) en 1956 et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) en 1965. En 1975, les anticorps monoclonaux apparaissent, permettant de réaliser des dosages immunologiques spécifiques de manière fiable et reproductible.

Quatre classes principales de marqueurs tumoraux peuvent être répertoriées : 1) les protéines oncofœtales : il s'agit de protéines présentes à l'état normal chez le fœtus et l'embryon mais qui disparaissent rapidement à la naissance. Elles sont présentes à la surface des cellules tumorales, mais peuvent être également retrouvées dans les liquides biologiques, en particulier le sang. Deux MT majeurs appartiennent à cette classe : l'ACE (antigène carcino-embryonnaire, [Supplément en ligne Complément 1](#)) et l'AFP (alpha-fœtoprotéine, [Supplément en ligne Complément 1](#)) ; 2) les antigènes de tumeur : il s'agit de protéines présentes à la surface des cellules tumorales et exprimées préférentiellement dans les tumeurs de certains organes ou tissus. Reconnues par des anticorps monoclonaux, elles sont nommées CA (*Cancer Antigen*). Le CA-125 (*Cancer Antigen 125*, [Supplément en ligne Complément 1](#)), le CA 19-9 (*Cancer Antigen 19-9*, [Supplément en ligne Complément 1](#)), et le CA 15-3 (*Cancer Antigen 15-3*, [Supplément en ligne Complément 1](#)) sont des exemples d'antigènes de tumeur ; 3) les enzymes et dérivés : il s'agit de protéines capables d'activer ou de catalyser une réaction chimique définie. Elles sont libérées par la tumeur dans le milieu extracellulaire lors des divisions cellulaires par nécrose, soit spontanée, soit induite par un traitement. Plus de trente activités enzymatiques anormales (activité exacerbée) ont été recensées lors de la formation d'une tumeur. Une tumeur peut aussi entraîner la libération d'enzymes des cellules saines avoisinantes. Les phosphatases alcalines prostatiques, les phosphatases acides prostatiques, le PSA (*Prostatic Specific Antigen*, [Supplément en ligne Complément 1](#)), la NSE (*Neuron Specific Enolase*) et le SCC (*Squamous Cell Carcinoma*) appartiennent à cette classe ; 4) les hormones : il s'agit de composés, généralement des glycoprotéines, exerçant une action à distance des cellules productrices et transportées par voie sanguine. Leur apparition ou l'augmentation de leur taux dans le sang peut être liée au développement tumoral. Nous distinguons l'hCG (hormone chorionique gonadotrope, [Supplément en ligne Complément 1](#)) et sa chaîne β libre, la thyroglobuline (Tg), la calcitonine (CT), la parathormone (PTH), et la chromogranine A (CgA). Parmi les marqueurs utilisés régulièrement en oncologie, au sein des biomarqueurs « classiques », la plupart concernent des protéines sériques ([tableau I](#) et [Supplément en ligne Complément 2](#)).

Caractéristiques idéales et précautions d'interprétation

Le MT sérique idéal n'existe pas. En théorie, ses caractéristiques idéales correspondraient à une molécule : 1) produite

TABLEAU II

Situations et pathologies associées à une augmentation des principaux biomarqueurs tumoraux conventionnels

Situations et pathologies associées à une augmentation		
Nom du biomarqueur tumoral	Pathologies tumorales	Circonstances non tumorales
PSA	Cancer de la prostate	Hypertrophie bénigne de la prostate Prostatite Infection urinaire Intervention ou examen médical récemment pratiqué sur la prostate (échographie transrectale, biopsie) Sonde urinaire Rétention aiguë d'urine Examen de la vessie Hépatite A Décompensation cardiaque et rénale Activité sexuelle avec éjaculation récente (48 h) Longue promenade récente en vélo Chimiothérapie incluant du cyclophosphamide et méthotrexate NB. : Les personnes afro-américaines ainsi que les personnes âgées ont des taux moyens plus élevés de PSA ; les populations asiatiques des taux plus faibles en moyenne.
CA-125	Cancer de l'ovaire Cancer de l'endomètre Cancer du sein	Kystes fonctionnels de l'ovaire Endométriose Adénomyose Diverticulose Épanchement pleural Péritonite Insuffisance rénale Léiomyome utérin Grossesse Menstruation Cirrhose hépatique Ascite Pancréatite Insuffisance cardiaque Statut postopératoire
ACE	Cancer colorectal Cancer de l'estomac Cancer du sein Cancer du pancréas Cancer médullaire de la thyroïde Cancer du poumon	Tabagisme Cholécystite Cirrhose hépatique Diverticulite Pancréatite RCUH (Rectocolite ulcéro-hémorragique), maladie de Crohn Cystadénome BPCO (Bronchopneumopathie chronique obstructive) Hypothyroïdie
CA 15-3	Cancer du sein Cancer de l'ovaire Cancer du poumon Cancer du pancréas Cancer hépatobiliaire Cancer colorectal	Hépatopathies (cirrhose, hépatite, lithiase...) Bronchopneumopathies (tuberculose, BPCO, infections) Pathologies ovariennes bénignes Mastopathie Pathologies auto-immunes (lupus, sarcoïdose...) Dernier trimestre de la grossesse
CA 19-9	Cancer du pancréas Cancer colorectal Cancer gastrique	Pathologies digestives (pancréatite, hépatite aiguë ou chronique, lithiase biliaire, angiocholite aiguë...) Transplantation hépatique

TABLEAU II (Suite).

Situations et pathologies associées à une augmentation	
	Cancer bronchique Cholangiocarcinome Cancer de l'ovaire de type mucineux
	Bronchopneumopathies (mucoviscidose, bronchopathies sévères) Diabète en décompensation aiguë
AFP	Carcinome hépatocellulaire Cancer de l'ovaire Tumeurs gastriques Cancer du pancréas Tumeurs testiculaires non séminomateuses
	Hépatopathies : cirrhose, hépatite aiguë ou chronique, transplantation hépatique... Pathologies intestinales : maladie de Crohn, polypes, atésie de l'œsophage et du duodénum Insuffisance rénale
hCG et sous-unité bêta-hCG	Cancer du testicule (tumeurs non séminomateuses, séminomes pures) Tératome Choriocarcinome Môle hydatiforme Tumeurs neuroendocrines Cancer de la vessie uniquement pour la sous-unité bêta hCG Cancer du pancréas uniquement pour la sous-unité bêta hCG Cancer du sein uniquement pour la sous-unité bêta hCG

uniquement par les cellules tumorales elles-mêmes et donc non produites par les tissus sains, puis libérée dans le sang, permettant ainsi une discrimination importante, grâce à des valeurs élevées de sensibilité et de spécificité, ainsi que l'obtention de valeurs prédictives positives et négatives optimales ; 2) présentant une valeur diagnostique de détection et de localisation tumorale plus sensible, plus précoce et moins onéreuse que toute autre méthode en particulier l'imagerie (scanner, IRM, TEP-FDG...); 3) présentant une valeur pronostique, c'est-à-dire la capacité à prévoir l'évolution clinique de la maladie, avant toute intervention thérapeutique, permettant ainsi d'adapter la stratégie thérapeutique initiale (intensification ou désescalade thérapeutique en fonction du mauvais ou du bon pronostic), mais aussi en cours de traitement, permettant de modifier, si besoin, le traitement le plus précocement possible en cas d'absence de réponse thérapeutique ou d'évaluer l'efficacité thérapeutique dans le cas contraire. Pour cela, sa concentration devrait être proportionnelle à la masse tumorale et refléter la cinétique tout au long de l'évolution de la maladie cancéreuse, diminuer avec l'efficacité d'une thérapeutique et augmenter avec les récives et les métastases ; 4) présentant une valeur théranostique, c'est-à-dire permettant le choix du traitement optimal sur les bases des caractéristiques moléculaires des

tumeurs et également de prédire les résistances primaires ou acquises ; 5) dont le dosage doit être standardisé, de faible coût et reproductible avec des valeurs de référence clairement établies par rapport à des étalons internationaux.

Il existe plusieurs situations pouvant conduire à l'obtention de valeurs faussement basses pouvant rassurer à tort : 1) la tumeur ne produit pas de marqueurs connus (sarcomes, tumeurs cérébrales, certains cancers, y compris métastatiques...); 2) une petite masse tumorale ne produit pas assez de marqueurs pour être détectables en périphérie ; 3) le marqueur tumoral est produit, mais n'est pas sécrété ; 4) la tumeur est insuffisamment vascularisée pour libérer une concentration détectable du marqueur. À l'inverse, il existe de nombreuses situations pouvant conduire à des valeurs augmentées de marqueurs et donc à des faux positifs, soit de manière artéfactuelle (destruction massive de la tumeur par nécrose ou par un traitement efficace pour des tumeurs particulièrement chimio-sensibles...), soit en conséquence à des circonstances physiologiques, des pathologies bénignes ou non tumorales, pouvant conduire à des investigations complexes et coûteuses (*tableau II*). Les taux de certains MT s'élèvent uniquement du fait de l'état inflammatoire produit par la tumeur et ne sont pas dus à une sécrétion ectopique de la tumeur.

Dosage des MT

Les résultats dépendent étroitement de la technique utilisée et il existe, quelquefois, plus d'une dizaine de techniques de dosages différentes et parfois une absence d'un étalon international permettant de standardiser les différentes méthodes. La Société Française de Biologie Clinique (SFBC) a émis quatre recommandations concernant le dosage d'un MT : 1) les dosages des MT sériques, pour un même patient, doivent être effectués dans le même laboratoire avec la même technique ; 2) un premier résultat très supérieur aux valeurs seuils doit être vérifié sur un autre prélèvement ; 3) le résultat doit être interprété en fonction du contexte clinique et des résultats des autres examens ; et 4) chaque échantillon sérique doit être conservé dans une sérathèque permettant ainsi une vérification par un dosage ultérieur du marqueur si besoin. La tendance à la centralisation des examens, à une échelle régionale, et de plus en plus souvent désormais nationale associée à une consolidation des tests d'immunochimie sur un tube unique, permettant ainsi une épargne sanguine et un gain de productivité, impose une validation des dosages pour la nature du tube choisi et une validation des conditions de conservation et de transport pour les molécules fragiles. Les laboratoires sont, par ailleurs, soumis à des exigences législatives opposables en matière de garantie de qualité des résultats (norme ISO 15 189), normes réactualisées régulièrement : qualification de méthodes et vérification des performances, encadrement des séries par des sérums de contrôles connus internes et externes, origine de choix des limites d'interprétation et adéquation à l'évolution des *guidelines*.

Origine des discordances avec les dosages immunologiques

Le dosage des marqueurs biologiques tumoraux par des techniques immunologiques peut parfois être à l'origine de discordances. Trois aspects peuvent être examinés : 1) les facteurs intrinsèques à la trousse de dosage ; 2) la nature et la variabilité de la molécule à doser ainsi que les facteurs individuels ; et 3) les problèmes d'étalonnage.

En ce qui concerne les facteurs intrinsèques, les anticorps monoclonaux utilisés et les techniques *sandwich*, souvent utilisées pour le dosage des marqueurs biologiques, permettent de multiples combinaisons entre l'anticorps de capture et l'anticorps de détection. Selon les combinaisons, les résultats peuvent varier d'une trousse à l'autre. L'origine de ces variations est souvent liée à l'épitope reconnu par l'anticorps monoclonal. Une séquence présente sur la protéine concernée, mais également sur son précurseur entraînera une reconnaissance des deux molécules. L'utilisation de deux anticorps en technique *sandwich* diminue sensiblement ce risque, mais pour bon nombre d'anticorps dirigés contre des protéines complexes, les épitopes sont indéterminés. Le comportement d'un même anticorps est également dépendant des conditions expérimentales du

dosage (nature du support solide, matrice du dosage, protocole d'incubation, liquide de dilution, élément de détection...) qui peuvent ainsi être à l'origine de variations dans les résultats. C'est la raison pour laquelle la connaissance des molécules à doser permet de comprendre et d'interpréter certaines discordances qui peuvent être observées entre les réactifs de dosage et, à partir de là, parvenir à une meilleure homogénéité et une meilleure interprétation des résultats. Nous pourrions citer, comme exemple, le dosage de la calcitonine versus celui de la procalcitonine ou celui de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) et de sa sous-unité bêta hCG libre.

Deux artefacts techniques sont à l'origine de discordances. Premièrement, il est possible de détecter des anticorps hétérophiles correspondant à la présence d'immunoglobulines murines ou par auto-immunité d'anticorps humain anti-souris (HAMA). Ces anticorps créent des ponts artificiels avec les anticorps monoclonaux d'origine murine utilisés pour les immuno-dosages. En cas de doute sur la présence d'un anticorps hétérophile, il est possible d'utiliser des réactifs permettant de les neutraliser. Un dosage avec et en l'absence de ce réactif est réalisé en cas de discordance entre les deux résultats. La présence d'anticorps hétérophiles peut alors être confirmée et le résultat obtenu en présence du réactif neutralisant peut être rendu. Il existe de nombreux autres anticorps hétérophiles qui peuvent interférer comme les anticorps rhumatoïdes. Il convient donc d'être vigilant sur les cinétiques des réactions et les alertes signalées par les automates. Un autre problème, appelé « effet crochet », intervient lorsqu'une concentration élevée de la molécule à doser peut ne pas être complètement neutralisée par l'anticorps de capture. L'excès d'antigène neutralise alors l'anticorps de détection en empêchant la réaction *sandwich*. Dans ce cas, le dosage est sous-estimé avec le risque de rendre un résultat subnormal pour une valeur réelle très élevée. La technique de dilutions sériées permet de neutraliser cet effet. Certaines molécules présentes à l'état physiologique peuvent, dans un contexte tumoral, être présentes sous différents isoformes et/ou avec des modifications post-traductionnelles, en particulier des modifications qualitatives et quantitatives des profils de glycosylation [2], comme cela est observé avec l'ACE, le CA19-9, l'AFP ou la thyroglobuline. Ces molécules peuvent se complexer pour devenir une forme circulante majoritaire (PSA-antichymotrypsine) et ne plus être accessible à certains anticorps monoclonaux. Il existe, par ailleurs, des molécules apparentées proches par leur séquence de celle de la molécule qui peuvent interférer dans le dosage. C'est, par exemple, le cas du dosage de l'ACE avec des molécules apparentées comme la famille des oncogènes fécaux normaux (NFA) ou encore la BGP-I (glycoprotéine biliaire I).

Le dernier élément à l'origine de discordance entre différentes trouses de dosage concerne l'absence d'étalon international ou de préparation de référence connue pour la plupart des MT. Du fait de molécules complexes, la purification et la recherche

TABLEAU III
Recommandations sur l'usage des marqueurs circulants

Recommandation	Lien	Thématique
<i>Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers – American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i>	http://www.asco.org	ACE (2006) : recommandé en postopératoire pour la surveillance des cancers colorectaux couplé à l'imagerie
		ACE (2007) : peut être utilisé pour le suivi des patients atteints d'un cancer du sein métastatique pendant un traitement actif, en association avec l'imagerie diagnostique, les antécédents et l'examen physique
		AFP, hCG, LDH (2010) : recommandé pour l'aide au diagnostic, la classification de la maladie et son suivi avant et après l'orchidectomie
		CA 15-3 (2007) : peut être utilisé pour le suivi des patients atteints d'un cancer du sein métastatique pendant un traitement actif, en association avec l'imagerie diagnostique, les antécédents et l'examen physique
		CA 19-9 (2019) : dosage avant la mise en route du traitement d'un cancer du pancréas déjà diagnostiqué
<i>Clinical Guidelines – European Society for Medical Oncology (ESMO)</i>	http://www.esmo.org	ACE (2010) : recommandé en postopératoire pour la surveillance des cancers colorectaux couplé à l'imagerie
		AFP, hCG, LDH (2020) : recommandé pour le suivi après traitement
		CA-125 (2012) : recommandé pour le suivi d'un cancer ovarien en première intention en combinaison avec une évaluation radiologique et clinique
		CA 19-9 (2015) : dosage pour sa valeur pronostique dans le cancer du pancréas, notamment lorsque le taux préopératoire dépasse 500 UI/ml, synonyme de mauvais pronostic après la chirurgie
Recommandations et références médicales de la Haute Autorité de Santé (HAS)	https://www.has-sante.fr	PSA (2013) : non recommandé en première intention dans un cadre de dépistage du cancer de la prostate en population générale Recommandé en présence de signes cliniques urinaires et/ou osseux AFP et hCG (2011) : recommandé pour le bilan initial et le suivi du cancer du testicule et des tumeurs germinales AFP (2010) : bilan initial et suivi du cancer primitif hépatique
Recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU)		PSA (2020) : recommandé pour le dépistage du cancer de la prostate chez les sujets à risques, après décision concertée avec le patient au vu du rapport bénéfice/risque Recommandé pour la surveillance des cancers prostatiques en association avec des critères biologiques, cliniques, anatomopathologiques ou d'imagerie
Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CGNOF)		CA-125 (2019) : recommandé pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne maligne suspectée après imagerie HE4 (2019) : Détection des récives du cancer ovarien
Ramasamy Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE)		AFP (2019) : recommandé pour la prise en compte d'un taux d'AFP > 400 µg/L dans le diagnostic du cancer hépatocellulaire dans les populations à risque, en association avec d'autres critères

TABLEAU III (Suite).

Recommandation	Lien	Thématique
Recommandations et outils d'aide à la pratique de l'Institut National du Cancer (INCa)	https://www.e-cancer.fr/	<p>CA-125 (2019) : recommandé chez les patientes ayant eu une chirurgie initiale complète (résidu tumoral macroscopique nul) et avec un bon état général si un dosage du CA-125 était initialement élevé</p> <p>ACE et CA 19-9 (2018) : peut être utilisé pour les cancers colorectaux sur avis spécialisé (valeur pronostique possible en situation métastatique)</p> <p>CA 19-9 (2020) : recommandé pour le cancer du pancréas dans les situations suivantes : patient symptomatique ayant une masse pancréatique évocatrice de cancer ou patient atteint de pancréatite chronique avec une masse tumorale suspecte</p>

d'activité physiologique sont difficiles et compliquent l'établissement de certains étalons. Selon les situations décrites, les incertitudes actuelles imposent d'être toujours prudent dans l'interprétation des résultats et justifient certaines précautions, telles que surveiller l'évolution d'une tumeur sous traitement avec la même technique, de ne pas conclure définitivement sur la foi d'un seul résultat et le plus important de ne faire aucune interprétation en dehors du contexte clinique.

Encadrement de la prescription d'un MT

La prescription des marqueurs tumoraux et leur interprétation doivent se faire uniquement dans un cadre précis. Des recommandations concernant l'utilisation des MT à bon escient ont été instaurées par différentes conférences de consensus même si celles-ci peuvent parfois être contradictoires ou évolutives (*tableau III*). Malgré cela, un mésusage des prescriptions de ces dosages est régulièrement constaté, entraînant un surcoût important, direct (actes de biologie inutiles) comme indirect (examens d'imagerie de seconde intention, consultations spécialisées).

Utilités cliniques d'un MT

L'élévation du taux d'un MT peut refléter : 1) la présence d'un cancer ; 2) la reprise évolutive de la maladie cancéreuse ; 3) la présence d'une pathologie bénigne ; 4) la réponse ou la non-réponse à un traitement ; 5) certaines circonstances physiologiques. Les performances des marqueurs sont donc très dépendantes du cadre nosologique de leur prescription.

Dépistage d'un risque de cancer

Après avoir suscité de grands espoirs en oncologie médicale dans le cadre de la détection précoce de cancer, les valeurs prédictives positives d'une majorité des MT sériques et qui dépendent de la prévalence des cancers se sont avérées décevantes. C'est la raison pour laquelle, il n'est pas recommandé d'utiliser les MT dans le cadre du dépistage, mis à part de rares exceptions et toujours dans ce cas dans une population ciblée de sujets à risques. La démarche de dépistage du cancer de la prostate concerne les hommes de 50 à 75 ans avec une

espérance de vie de plus de dix ans mais doit démarrer dès 45 ans en présence d'un risque moyen, familial ou ethnique, dès 40 ans en cas de risque élevé, et doit être répétée selon la stratification du risque, avec des dosages effectués avec la même technique (*tableau IV*).

Diagnostic d'un cancer

Plutôt que d'utiliser des valeurs de référence, il est préférable de définir un seuil de décision fixé par l'établissement de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristics*), sur laquelle une variation du seuil de décision est appliquée, en mesurant pour chaque valeur seuil, le pourcentage de vrais positifs et de faux positifs. Elle objective les conséquences de la variation du seuil de décision sur la prise en charge d'une population donnée et constitue donc un indice de la valeur diagnostique du test. Au sein d'une population d'individus sains et de patients cancéreux, la courbe ROC évalue la relation entre la probabilité de déclarer atteint un individu réellement malade (sensibilité en ordonnée) et la probabilité de déclarer atteint un individu réellement indemne (complément de spécificité ou 1 - spécificité en abscisse), pour toute la gamme de valeurs seuil choisies (*Supplément en ligne Complément 3*). Elle reflète donc la probabilité qu'un malade, pris au hasard, ait une valeur d'un marqueur plus élevée qu'un sujet sain, lui aussi pris au hasard. Si un test n'est pas discriminant, le taux de tests positifs parmi les patients cancéreux est identique à celui des individus sains, quelle que soit la valeur seuil. Si un test discrimine parfaitement les patients cancéreux des individus sains, la valeur seuil apporte alors une sensibilité et une spécificité de 100 %. Toute modification de la valeur seuil change la sensibilité et la spécificité du test (*Supplément en ligne Complément 4*). Une diminution de la valeur seuil entraîne une réduction du nombre de faux négatifs (d'où une augmentation de la sensibilité), mais aussi une augmentation du nombre de faux positifs (et, par conséquent, une diminution de la spécificité). Inversement, une augmentation du seuil décisionnel s'accompagnera d'une diminution du nombre de faux positifs (d'où une augmentation de la spécificité) et

TABLEAU IV

Conduite à suivre sur le dépistage de PSA selon le niveau de risque et le dosage du PSA d'après les recommandations de 2020 l'Association Française d'Urologie

Risque	Dosage PSA	Conduite à suivre
Sujets à risque faible	PSA initial < 1 ng/mL	Suivi du PSA tous les 5 ans jusqu'à 60 ans s'il se maintient en dessous de 1 ng/mL
Sujets à risque intermédiaire	PSA initial < 1,6 ng/mL entre 45 et 49 ans < 1,9 ng/mL entre 50 et 55 ans < 2 ng/mL entre 56 et 60 ans	Suivi du PSA tous les 2 à 4 ans
Sujets à haut risque avec	PSA initial > 1,6 ng/mL de 45 à 49 ans 1,9 ng/mL de 50 à 55 ans et > 2 ng/mL de 56 à 60 ans Sujets mutés <i>BRCA2</i> ou <i>HOXB13</i>	Suivi annuel du PSA, avec consultation chez l'urologue en cas de dépassement du seuil de 4 ng/mL

d'une augmentation du nombre de faux négatifs (donc une diminution de la sensibilité). La discrimination d'un test est sa capacité à distinguer les vrais des faux positifs et doit être analysée par la mesure de l'aire sous la courbe ROC (ASC ROC). Les valeurs obtenues varient entre 0,5 (aucune discrimination avec un nombre identique de vrais et de faux positifs) et 1 (l'idéal : il n'y a que des vrais positifs). Généralement, elles s'échelonnent entre 0,6 (discrimination médiocre), 0,7 (discrimination moyenne) et 0,8 ou plus (bonne à très bonne discrimination). La valeur seuil de positivité d'un test doit être fixée en fonction de la prévalence de la maladie dans la population concernée. Elle peut être différente selon que l'examen soit réalisé dans le cadre d'un dépistage de masse dans la population générale où la prévalence est faible ou comme examen diagnostique dans un service spécialisé où la prévalence est élevée. Dans le premier cas, il faudra privilégier la spécificité pour limiter le nombre de faux positifs et dans la seconde situation, il faudra au contraire privilégier la sensibilité.

Généralement, un taux élevé d'un MT ne permet pas de poser seul un diagnostic de cancer, par manque de spécificité. À l'inverse, un taux normal de MT ne permet pas d'exclure la présence d'un cancer, par manque de sensibilité. Cette règle s'applique à un grand nombre de MT : ACE, CA 19-9, CA-125, CA 15-3, NSE, SCC, CYFRA 21-1, CA72-4, TPA, index ROMA, PTH, chromogranine A, thyroglobuline, VIP. Néanmoins, le dosage de certains MT (calcitonine, sous-unité β libre de l'hCG et AFP) peut être intéressant dans certaines circonstances particulières et toujours dans une population ciblée. En effet, l'élévation de ces MT peut suffire à poser le diagnostic de cancer dans certaines situations : 1) la calcitonine et le cancer médullaire de la thyroïde en présence d'un nodule thyroïdien ; 2) la sous-unité β libre de l'hCG et le cancer du testicule chez l'homme ; et 3) un taux d'AFP > 400 $\mu\text{g/L}$ et l'hépatocarcinome chez un patient présentant une cirrhose hépatique (alcoolique, virale ou

métabolique) et des critères d'imagerie spécifiques. C'est dans ce cadre que les biopsies liquides que nous décrivons dans un autre article "En marche vers une oncologie personnalisée : l'apport des techniques génomiques et de l'intelligence artificielle dans l'usage des biomarqueurs tumoraux circulants" par Perrier et al. de cette issue peuvent apporter de nouvelles indications.

Évaluation du pronostic

Un biomarqueur pronostique est utilisé pour identifier la probabilité d'un événement clinique, d'une récurrence ou d'une progression de la maladie chez les patients atteints par cette pathologie. Certains MT peuvent être utilisés dans le cadre du pronostic car ils sont le reflet de l'extension tumorale. Ainsi, plus le marqueur est en concentration élevée, plus la masse tumorale est importante et plus le pronostic est réservé. Selon la classification de l'IGCCC (*International Germ Cell Consensus Classification*) et les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU), les taux sériques d'hCG, d'AFP et de LDH atteignant le nadir (taux résiduel le plus bas après traitement) après orchidectomie peuvent orienter le pronostic dans le cancer du testicule en association avec les critères cliniques et radiologiques (*tableau V*).

Évaluation de l'efficacité thérapeutique

Certains MT peuvent aider à prédire une différence de réponse à un traitement, afin de définir des groupes de patient qui peuvent retirer un bénéfice plus important d'une thérapie spécifique, et sont interprétés en fonction du contexte clinique et de l'imagerie médicale (scanner, IRM, TEP-FDG...). Un premier dosage est effectué avant le début du traitement afin d'obtenir une valeur de référence. Des dosages ultérieurs sont pratiqués en cours de traitement pour adapter le traitement, qu'il s'agisse de chirurgie, de chimiothérapie, d'immunothérapie/hormonothérapie, et/ou de radiothérapie. L'interprétation des variations

TABLEAU V

Classification pronostique des tumeurs germinales du testicule selon la classification de l'IGCCCG (*International Germ Cell Cancer Collaborative Group*)

Marqueur pronostique	LDH (U/L)	hCG (mUI/mL)	AFP (ng/mL)
S1 (bon)	< 1,5 N et	< 5000 et	< 1000
S2 (intermédiaire)	1,5 à 10 N ou	5000 à 50 000 ou	1000 à 10 000
S3 (mauvais)	> 10 N ou	> 50 000 ou	> 10 000

des taux sériques de MT est plus pertinente que celle reposant sur les valeurs de références ou les seuils décisionnels, non adaptés ni à la nature du traitement instauré, ni à l'objectif de précocité de détection d'une variation du signal, ni même au réactif utilisé.

Une analyse cinétique d'un MT nécessite : 1) au minimum, un dosage avant et après chaque cycle de traitement ; 2) l'utilisation de la même trousse de dosage ; et 3) une analyse mathématique des courbes permettant le calcul de plusieurs paramètres clés à savoir, pour le suivi thérapeutique : la demi-vie apparente, le nadir et le temps nécessaire pour l'atteindre, le type de décroissance (mono-compartimentale ou bi-compartimentale) et, pour la prédiction des rechutes/métastases : le temps de doublement (*figure 1* ; *Supplément en ligne Complément 5*). Dans certains cas, l'un des critères majeurs d'efficacité biologique d'un traitement est que le MT présentant initialement des valeurs élevées devienne indétectable. C'est le cas, par exemple, après une chirurgie radicale, pour le cancer de la prostate, le cancer du testicule, le cancer différencié de la thyroïde et le cancer médullaire de la thyroïde car, respectivement, le PSA, la β -hCG la thyroglobuline et la calcitonine sont des molécules qui ne sont sécrétées que par l'organe producteur et la tumeur localisée dans cet organe (à condition, bien sûr, qu'il n'y ait pas un ou plusieurs sites secondaires distants). Si l'organe a été totalement réséqué, l'absence de négativation de ces marqueurs est suspecte et nécessite des investigations et souvent une thérapie complémentaire. Dans les autres cas, l'objectif est de ramener la concentration sérique du marqueur tumoral à la valeur seuil de la population normale, c'est le cas, par exemple, du CA-125 dans le cancer de l'ovaire qui touche l'épithélium séreux, l'ACE et/ou le CA19-9 dans le cancer du côlon ou encore l'AFP dans le cancer hépatocellulaire. Un autre critère important est le délai d'obtention du nadir. Ce délai est le plus court en cas de chirurgie radicale (si tout le tissu ou l'organe a été enlevé, la diminution de ces marqueurs dépend uniquement de leur clairance). Dans tous les autres cas, que ce soit par traitement pharmacologique ou chirurgie partielle, la demi-vie est plus longue. L'information critique qui peut être déduite de ces courbes est le degré d'efficacité de la thérapie : il

est alors possible de calculer une demi-vie entre deux points consécutifs ou une demi-vie moyenne sur plusieurs points. Un calcul du degré de corrélation avec une décroissance exponentielle parfaite peut également être informatif. Certains logiciels permettent d'accéder facilement à cette donnée. Quoi qu'il en soit, un allongement de cette demi-vie, dès lors que le nadir n'est pas atteint, signe une efficacité incomplète du traitement qui peut être due soit à l'émergence de clones cellulaires résistants au traitement, soit à l'apparition de sites secondaires qui produisent le marqueur tumoral correspondant.

Détection des récurrences

À distance du traitement, un suivi souvent trimestriel, puis annuel des MT, peut aider à rechercher la survenue d'une récurrence ou d'une métastase. Pour la prédiction des rechutes, le temps de doublement (T_d) présente un intérêt en tant qu'indicateur d'agressivité et permet parfois de prédire une rechute locale (T_d long) ou une métastase (T_d court) plusieurs mois avant que celle-ci ne soit objectivée par d'autres moyens diagnostiques ou par la clinique. Par exemple, le temps de doublement du PSA (PSADT) dans le cancer de la prostate est utilisé en cas d'évolution exponentielle. Le PSADT correspond au temps nécessaire pour que le taux de PSA total double. Il existe plusieurs méthodes pour le calculer, la plus classique n'utilisant que le premier et dernier point des valeurs des dosages, ainsi que la pente les reliant selon la formule $PSADT = [\ln(2) \times IT] / [\ln(PSA \text{ final}) - \ln(PSA \text{ initial})]$, où IT correspond à l'intervalle de temps qui sépare la mesure du PSA final et initial. Ainsi, un patient avec un PSADT inférieur à dix mois est considéré comme à risque élevé de récurrence métastatique et de décès dans les dix ans. En outre, un PSADT plus long supérieur à dix mois est souvent révélateur d'une récurrence loco-régionale. Il en est de même du taux de calcitonine dans le cadre d'un cancer médullaire de la thyroïde, prédictif de la survie qui est meilleure si le temps de doublement est supérieur à deux ans que s'il est inférieur à six mois [3].

Il est important de rappeler et d'avoir à l'esprit que les MT ont un seuil théorique de détection d'une tumeur contenant environ 10^5 à 10^6 cellules cancéreuses. Les techniques d'imagerie

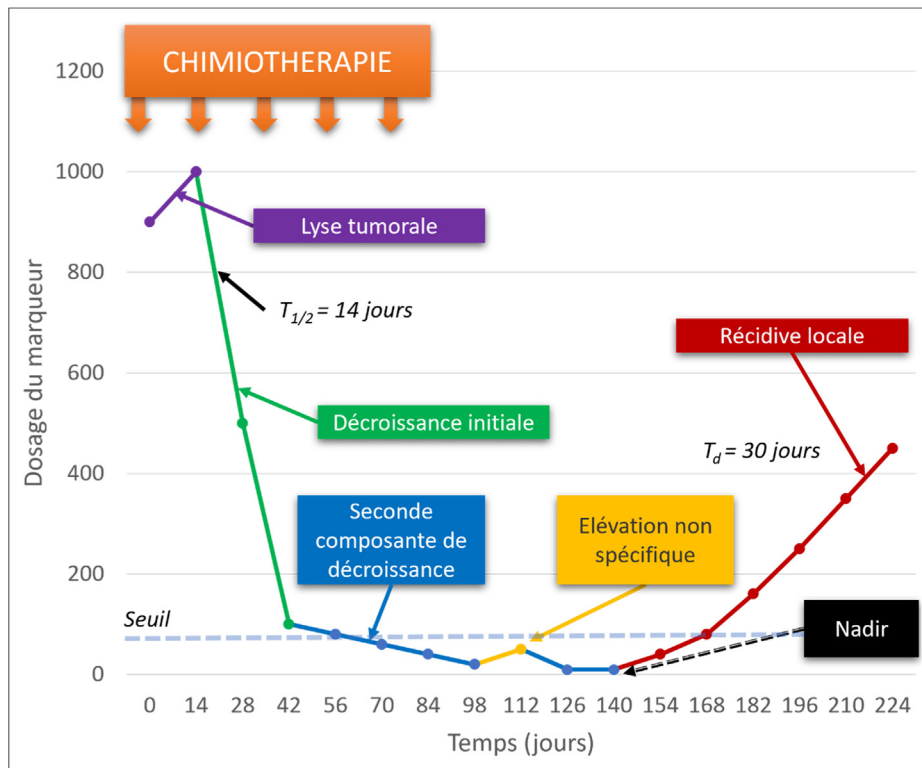


FIGURE 1

Exemple de la cinétique d'un biomarqueur tumoral

T_{1/2} : demi-vie ; T_d : temps de doublement

médicale permettent de détecter au mieux une tumeur de la taille d'une tête d'épingle qui contient déjà 10⁷ cellules cancéreuses par site. Le clinicien, quant à lui, ne peut détecter par palpation que des tumeurs superficielles ayant environ la taille d'une noisette et contenant déjà un milliard de cellules tumorales. Un marqueur qui se négative ne signe donc pas forcément la guérison de la maladie cancéreuse, mais seulement la présence de moins de 10⁵ à 10⁶ cellules tumorales détectables.

Augmentation des performances par la combinaison de marqueurs et l'élaboration de scores composites

L'association de plusieurs marqueurs et/ou de données cliniques permet d'augmenter les performances des examens exploités individuellement grâce au calcul d'un score composite. Cette tendance en plein essor s'est développée dans de nombreuses disciplines médicales et, en particulier, en oncologie. Il y a quelques années, des succès majeurs ont été obtenus avec le développement de scores en hépato-gastroentérologie, comme le Fibrotest® ou l'Actitest®, afin d'estimer de manière non invasive les risques de fibrose hépatique et l'activité nécrotico-inflammatoire. Validés initialement dans le cadre des

infections aux virus des hépatites B et C, certains d'entre eux sont à présent également recommandés chez les patients à risque métabolique, avec l'objectif commun de prévenir la survenue de cirrhose et de cancer du foie. L'Immunoscore®, également développé par une équipe française sous l'impulsion de Jérôme Galon, est également un bon outil prédictif de l'évolution du cancer du côlon de stade 3 selon la classification TNM et de réponse à la chimiothérapie. Il s'appuie sur les résultats d'un test immunologique comportant les taux des lymphocytes T CD3+/CD8+ cytotoxiques tissulaires [4].

Un score clinicobiologique (« Clinical Prediction Rule » pour les Anglo-Saxons) est un assemblage de données cliniques et biologiques assorties d'un coefficient de pondération et dont le résultat permet d'évaluer la probabilité d'un diagnostic (positif ou d'exclusion) ou de formuler un pronostic pour une maladie donnée. La formule du score et le choix de ses composantes sont élaborés à partir d'un échantillon représentatif, non biaisé, et quantitativement suffisant d'une population ciblée. À terme, l'exploitation automatisée de données, telles que le poids, la taille, la pression artérielle, le statut tabagique et surtout des données cliniques codées numériquement via la terminologie interopérable SNOMED CT (*Systematized Nomenclature of*

Medicine Clinical Terms), pourra faciliter le calcul automatisé des scores biocliniques, tout comme le ciblage des populations où ces scores sont utiles, comme les sujets diabétiques et/ou en surpoids pour le dépistage indirect du risque de cancer du foie.

Élaboration, bon usage et interprétation des scores prédictifs

Afin de cibler précocement les patients présentant la plus forte probabilité de survenue d'un risque, le recours à l'analyse décisionnelle et à la médecine basée sur des preuves (« *Evidence Based-Medicine* ») a favorisé l'émergence des scores prédictifs qui détrônent ceux basés sur les symptômes et les dires d'experts.

Construction d'un modèle de prédiction multivarié sur une population de référence

Le design idéal privilégié est celui d'une étude prospective multicentrique observationnelle et, à défaut, à partir de données rétrospectives, mais alors avec moins de puissance à la clé. Dans tous les cas, les variables éligibles au score doivent être clairement identifiées, standardisées et reproductibles, afin d'éviter tout jugement subjectif. Parmi ces variables, celles présentant une différence statistiquement significative (valeur p basse), selon l'existence de l'événement étudié, sont ensuite traitées par analyse multivariée avec régression (communément de type logistique), afin d'éliminer les variables confondantes. La contribution de chaque variable au modèle prédictif en présence des autres, et non, prise isolément est analysée. Les variables concourant statistiquement le plus à l'événement à prédire sont ensuite, dans un second temps, utilisées pour établir la formule du score. Dans celle-ci, chaque variable se voit attribuer une pondération en fonction de la force de son association avec l'événement, comme un risque d'avoir un cancer, d'évoluer vers un stade de progression, un pronostic de récurrence, de métastases, ou un risque de décès à une échéance donnée. Une calibration du modèle est ensuite nécessaire en faisant varier les *cut-offs* des variables (sociodémographiques, cliniques, biologiques, radiologiques...), puis en calculant le pouvoir discriminant global du score par la mesure de l'aire sous la courbe ROC. Dans la pratique, nous retiendrons qu'à partir de 0,8, le score peut être considéré comme utile et, qu'au-delà de 0,85, il possède une excellente performance discriminatoire.

Validation du modèle prédictif sur une population externe

Une différence notable, dans le type de population en termes de prévalence de la maladie, d'ethnie ou encore l'absence d'une variable pronostique importante, prise en compte dans le modèle initial, peuvent altérer la performance du score lorsqu'il sera transposé en routine. Il est donc indispensable, avant de généraliser l'usage d'un score, de vérifier sur une population indépendante de la population de construction, par d'autres investigateurs, la capacité du score à prédire correctement la

survenue de l'événement, sa performance à chaque stade de gravité, sa robustesse par rapport à des variations de recrutement, sans omettre son impact en termes de différence absolue de mortalité spécifique ou de ratio de coût/bénéfice apporté aux patients, en évaluant, par des questionnaires, le nombre d'années de vie gagnées en bonne santé par calcul des QALY (*Quality-Adjusted Life Year*).

Validation de méthode

La facilité technique du calcul automatisé d'un score ajouté à l'envie d'innovation ne peut dispenser le praticien de conserver un esprit critique et une méthodologie de validation des changements de pratiques médicales, qu'il induira, en intégrant quelques notions essentielles :

- quelles sont les caractéristiques d'interprétation des *cut-offs* recommandés par les investigateurs : s'agit-il d'un seuil d'exclusion ou de confirmation, et avec quels intervalles de confiance à la clé ?
- le *cut-off* de confirmation est-il suffisamment élevé pour garantir au clinicien une valeur prédictive suffisante pour prendre sa décision sans ambiguïté ? ;
- pour un score supérieur à un seuil décisionnel, justifiant alors d'une annonce personnalisée au patient pour des pathologies potentiellement malignes, a-t-on pris soin de préciser les limites de confiance ? ;
- quelle est l'étendue de la zone grise ne permettant pas de classer les patients correctement, quelle proportion de mes patients seront concernés et quelle conduite à tenir dans ce cas ? ;
- la probabilité de prédiction de l'événement associé au score est-elle restreinte à du court terme (par exemple : un à deux ans), du moyen terme (par exemple : dix ans) ou du très long terme (30 ans et plus) ? ;
- quelle est la transférabilité du score dans une population générale dans laquelle la prévalence de la maladie peut être plus basse que celle qui a servi à l'établissement du score, qui est souvent hospitalière, et sélectionnée comme à haut risque ? Une diminution de prévalence génère mathématiquement un nombre supérieur de faux positifs et donc d'exams de seconde intention réalisés et facturés inutilement ;
- les méthodes de dosages des analytes constituant le score composite sont-elles utilisables car comparables à celles recommandées par les investigateurs ayant publié le score ? ;
- les effectifs des cohortes d'élaboration du score et ceux de sa validation externe par des équipes indépendantes sont-ils suffisants pour qualifier le score ? ;
- les caractéristiques physio-sociologiques des cohortes (âge et pour chaque tranche : sexe, IMC, ethnie, statut tabagique, consommation d'alcool...) et pathologiques (populations hospitalières/ambulatoires, sujets naïfs/traités, sous/sur-représentation de certains stades) sont-elles transposables à ma patientèle ? ;

TABLEAU VI
Exemples de scores associant des biomarqueurs

Type de cancer	Marqueur tumoral	Biomarqueurs inclus	Utilité clinique	Technique	Prélèvement
Ovaire	ROMA	HE-4 CA-125 Statut ménopausal	Prédiction de la malignité	Méthode immunométrique	Sérum
	RMI	CA-125 Statut ménopausal Critères échographiques	Prédiction de la malignité	Méthode immunométrique et échographie	Sérum
Prostate	Index phi (<i>Prostate Health Index</i>)	PSA PSA libre Pro2PSA	Dépistage Différenciation hypertrophie bénigne de prostate vs cancer	Méthode immunométrique	Sérum
	OPKO 4Kscore Prostate Cancer Test (panel de 4 kalliréines)	PSA, PSA libre, PSA intacte, kallikréine 2 [hK2] Âge, notion de biopsie prostatique antérieure, et de toucher rectal (optionnel)	Dépistage Différenciation hypertrophie bénigne de prostate vs cancer	Méthode immunométrique et clinique	Sérum
	MiPS	PSA plasmatique et urinaire TMPRSS2 :ERG et PCA3	Dépistage Différenciation hypertrophie bénigne de prostate vs cancer	TMA (transcription mediated amplification) + HPA (<i>hybrid protection assay</i>)	Sérum et urine

- lors de l'élaboration du score, les méthodes de référence utilisées et les critères de sélection des opérateurs ont-ils été rigoureux (par exemple, la citation d'une taille minimum requise pour les biopsies servant de référence, la spécialisation du pathologiste, des biopsies datant de moins de 6 mois) ? ;
- le score a-t-il fait l'objet d'une recommandation pour la pratique clinique d'une société savante nationale et surtout internationale, de la HAS, et, si oui, dans quel cadre nosologique ? Les scores de prédiction clinique sont donc des outils d'aide à la décision puissants si leur développement, leur validation et la mesure de leur impact répondent à des standards méthodologiques élevés, que les biologistes doivent connaître avant de rendre leurs résultats à grande échelle via des systèmes informatiques désormais communs à des centaines de laboratoires. L'utilisation des scores pronostiques doit être raisonnée grâce à une approche pluridisciplinaire pour tenir compte des faux positifs, engendrant des manœuvres diagnostiques et thérapeutiques. Les bénéfices de réduction des manœuvres diagnostiques et l'absence de surdiagnostic sont-ils supérieurs aux conséquences d'un retard diagnostique qui serait observé chez certains patients ?

Apports des associations de biomarqueurs en oncologie

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire représente la cinquième cause mondiale de décès par cancer chez la femme. Dans la majorité des cas, il est diagnostiqué à un stade avancé. Le taux moyen de survie n'est que de 50 % à cinq ans. Il s'agit d'une des pathologies néoplasiques pour laquelle plusieurs tests prometteurs associant différents biomarqueurs existent (*tableau VI*), en particulier concernant le sous-type majoritaire qui touche la séreuse (épithélium ovarien). L'Institut national du cancer (INCa) a émis des recommandations concernant l'utilisation des biomarqueurs du cancer épithélial de l'ovaire [5]. Le diagnostic primaire repose sur l'anamnèse, l'examen clinique et l'imagerie (échographie, IRM) et celui de certitude sur l'histologie. Devant un diagnostic de cancer de l'ovaire, la recherche d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* doit être proposée avant 70 ans et, après 70 ans, s'il existe un antécédent familial au premier degré de cancer du sein ou de l'ovaire, et au second degré si le parent touché est un homme.

La combinaison HE4/CA-125 et le score ROMA Dans le cadre du bilan initial

Devant une masse pelvienne suspecte ou indéterminée à l'imagerie, les marqueurs sériques peuvent contribuer à la différenciation entre une tumeur ovarienne bénigne et un cancer de l'ovaire. HE4, ou protéine épидидymaire humaine de type 4, est une glycoprotéine produite par le gène *WFDC2*. Elle est surexprimée dans les cancers de l'ovaire principalement de type séreux dès les stades précoces (stades I et II). L'expression d'HE4 est indépendante de celle du CA-125. L'utilisation d'HE4 au cours de la surveillance du cancer de l'ovaire a été approuvée par la FDA [6], mais pas par l'ESMO devant les résultats contradictoires concernant son utilisation [7].

Le potentiel diagnostique de la combinaison CA-125/HE4 a été reconnu pour la première fois par Moore et al. dans une étude portant sur les taux sériques de neuf biomarqueurs chez 233 femmes présentant une masse pelvienne [8]. La combinaison du CA-125 et d'HE4 a fourni une plus grande précision pour la classification des tumeurs que chaque biomarqueur utilisé seul. Les mêmes auteurs ont ensuite utilisé cette combinaison dans une étude multicentrique prospective portant sur 531 patientes obtenant 93,8 % de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire correctement classées dans le groupe à haut risque [9]. Plusieurs analyses ultérieures, menées par d'autres équipes, ont aussi confirmé la performance supérieure de la combinaison CA-125/HE4 sur l'un ou l'autre biomarqueur utilisé seul [10-12]. En 2011, sur la base de ces résultats, un modèle de notation a été développé, appelé « algorithme de risque de malignité ovarienne » (ROMA), qui intègre des dosages sériques du CA-125 et d'HE4 associés au statut ménopausique afin d'attribuer un risque de malignité à une femme présentant une masse pelvienne à l'imagerie. Avec une ASC ROC de 0,91 à 0,93, il permet de classer les patientes selon leur niveau de risque de malignité, faible ou élevé, en tenant compte du statut ménopausique. Pour calculer le ROMA, les dosages HE4 et du CA-125 doivent être réalisés à partir du même prélèvement et avec la même technologie de dosage. Le score ROMA a permis d'obtenir des résultats particulièrement robustes notamment dans le sous-groupe des patientes pré-ménopausées. Il est désormais recommandé en France par le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) depuis 2019 [13], par la FDA en 2011 et depuis 2015 par le Groupe européen des marqueurs tumoraux [14], en particulier chez les femmes pré-ménopausées. D'après l'INCa en 2018, le score ROMA présente une supériorité en termes de sensibilité, spécificité, d'ASC ROC par rapport au CA-125 et à l'HE4 sérique dosés isolément pour le diagnostic d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité devant une masse ovarienne indéterminée en imagerie. Cependant, certaines évaluations du score ROMA ont conduit à des résultats parfois contradictoires [15-17]. Cela pourrait s'expliquer en partie par

la variabilité de la composition de la population cible qui semble avoir un impact majeur sur les performances de la combinaison CA-125/HE4.

Un autre index de risque de malignité (*Risk Malignancy Index* ou RMI) repose sur l'association de critères échographiques, avec le dosage du CA-125 et le statut ménopausal. Dans une comparaison ROMA vs RMI chez 467 patientes, le score ROMA a obtenu une sensibilité plus élevée (94,3 % vs 84,6 %) à un seuil de spécificité de 75 % [18]. Cela a notamment été observé pour les cancers de stades I et II, où le score ROMA a détecté 85 % de ces cancers et l'indice RMI seulement 65 %. Cependant, une évaluation ultérieure sur 432 patientes par une autre équipe a révélé que les performances du RMI étaient supérieures à celles du score ROMA chez les femmes pré et post-ménopausées présentant une masse pelvienne [19]. Dans une étude prospective plus large, menée chez 1218 femmes présentant une masse pelvienne comparant les deux algorithmes, les performances de l'index RMI et du score ROMA étaient globalement comparables sur l'ensemble des patientes, avec une ASC ROC de 0,958 pour RMI contre 0,954 pour ROMA [20]. Pour la détection des cancers ovariens à un stade précoce, les performances étaient également superposables (ASC ROC 0,905 vs 0,897). L'index RMI, qui inclut une évaluation échographique, nécessite un opérateur expérimenté. Le score ROMA, n'étant basé que sur les seuls biomarqueurs et le statut ménopausal, est, par conséquent, moins opérateur-dépendant et ne nécessitant pas une consultation supplémentaire pour la réalisation d'une échographie, il réduit le délai de prise en charge spécialisée des patientes à haut risque de malignité.

En 2019, une étude menée chez 221 patientes [21] a montré que la combinaison d'HE4 et du CA-125 permettait d'obtenir une meilleure spécificité que ces marqueurs utilisés seuls, et également de façon plus étonnante par rapport au score ROMA et à l'index RMI, chez les patientes présentant des tumeurs ovariennes présumées bénignes (TOPB). Comme les taux d'HE4 augmentent avec l'âge, établir des algorithmes prenant en compte l'âge des patientes pourrait être une solution pertinente. Cependant, en 2016, Chudecka-Glaz et al. [22] ont évalué un algorithme ROMA modifié, appelé ROMA P, qui tenait compte de l'âge de la patiente et non de son statut ménopausique et qui ne s'est pas avéré réellement supérieur aux algorithmes RMI ou ROMA classiques [21]. Les taux sériques d'HE4 varient également chez les patientes tabagiques et les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Il semble donc pertinent que ces informations soient toujours incluses dans les antécédents cliniques des patientes. Néanmoins, comme les niveaux de CA-125 sont indépendants de ces variables, la mesure simultanée de ces deux marqueurs permet sans doute de corriger d'éventuelles variations dans de tels cas spécifiques.

En surveillance post-chirurgicale et dans la détection de récidives

La normalisation des marqueurs après le troisième cycle de chimiothérapie est considérée comme de bon pronostic. L'ESMO recommande le suivi par dosage du CA-125 en première intention en combinaison avec une évaluation radiologique et clinique. Le CNGOF recommande le suivi de préférence par l'HE4. Celui-ci semble plus précoce que le CA-125 en ré-augmentant deux à cinq mois avant une récidive clinique.

Cancer de la prostate

L'*index phi* (Prostate Health Index)

Un problème majeur associé au dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA est sa spécificité diagnostique relativement faible. Ainsi, nous pouvons estimer que 85 % des hommes avec des dosages de PSA < 4 ng/mL ont des biopsies non tumorales, tandis que les hommes avec des dosages de PSA compris entre 4 et 10 ng/mL ont environ 30 à 35 % de chances d'obtenir un résultat positif à la biopsie. Cela expose potentiellement plus des deux tiers de ces hommes aux complications associées aux biopsies de la prostate telles que les saignements, la douleur et le risque d'infection. Compte tenu de ces limites, et de celles des calculs dérivés du PSA et de sa fraction libre, il existe un intérêt considérable pour de nouveaux biomarqueurs avec une spécificité clinique améliorée (*tableau VI*).

L'indice de santé de la prostate Beckman Coulter® (*phi*) combine les résultats de trois dosages immunologiques quantitatifs de la famille des kallikréines qui doivent être dosés avec les réactifs de la marque : le PSA total (PSAT), le PSA libre (PSAL) et le [-2] proPSA (pro2PSA) (qui correspond à un des précurseurs lors de la synthèse du PSA). Ce score *phi* ($(\text{pro2PSA}/\text{PSAL}) \times \sqrt{\text{PSAT}}$) a été approuvé par la FDA, en 2012, pour être utilisé comme une aide pour distinguer le cancer de la prostate des autres affections bénignes de la prostate chez les hommes, âgés de plus de 50 ans, ayant des touchers rectaux non suspects de malignité et avec des taux sériques de PSA total compris entre 4 à 10 ng/mL. L'essai clinique « pivot » soumis à l'approbation de la FDA a inclus 658 hommes répondant aux critères ci-dessus et âgés de 50 à 84 ans [23]. Le test *phi* a montré une amélioration significative de la détection du cancer de la prostate par rapport au PSA total et au rapport PSA libre/PSA total. Par exemple, un score *phi* de 27,0 a fourni une spécificité clinique de 31,1 % au seuil de sensibilité de 90 %. Cela représentait une amélioration de près de 3 fois de la détection du cancer de la prostate par rapport au dosage du PSA total [23]. Une autre étude multicentrique élargie, incluant 892 hommes avec des taux sériques de PSA total compris entre 2 et 10 ng/mL a démontré qu'un score *phi* augmenté était associé à un risque 4,7 fois plus élevé de cancer de la prostate et un risque 1,61 fois plus élevé de cancer agressif (score de Gleason ≥ 7) à la biopsie [24]. De plus, l'amélioration des performances diagnostiques de l'*index phi* a été démontrée dans de nombreuses autres études cliniques

publiées dans le monde [25-28]. Une méta-analyse de huit de ces études [29], représentant 2919 patients au total, a montré une spécificité clinique de 31,6 % au seuil de sensibilité de 90 %.

Malgré les performances diagnostiques éprouvées de l'*index phi*, peu d'études ont été publiées, à ce jour, concernant son utilité clinique dans la pratique courante [30]. White et al. [31], ont montré que les hommes ayant effectué un test *phi* ont vu une réduction significative des procédures de biopsie effectuées par rapport au groupe témoin historique (36,4 % contre 60,3 %, respectivement, $p < 0,0001$). Sur la base des réponses au questionnaire, le score *phi* a eu un impact sur la gestion des patients par les médecins dans 73 % des cas : des reports de biopsie lorsque le score *phi* était faible et des décisions d'effectuer celle-ci lorsque le score *phi* indiquait une probabilité intermédiaire ou élevée de cancer de la prostate ($\text{phi} \geq 36$). En outre, l'*index phi* en combinaison avec l'IRM multiparamétrique améliore la capacité prédictive de la détection d'un cancer de la prostate significatif (Gleason ≥ 7) et permet d'évaluer le besoin d'une nouvelle biopsie chez les hommes avec une IRM négative [32,33]. En conclusion, l'*index phi* semble avoir un impact favorable sur la décision de la réalisation d'une biopsie prostatique pour les hommes avec un dosage PSA total compris entre 4 à 10 ng/mL, y compris ceux avec des résultats normaux de toucher rectal. Son utilisation pourrait entraîner une réduction significative des biopsies effectuées inutilement. L'AFU relate également un niveau de preuve élevé de l'*index phi* pour améliorer la sélection des patients candidats à une surveillance active ou à une prostatectomie radicale, ainsi que pour prédire le risque d'agressivité du cancer prostatique. L'EAU (*European Association of Urology*) accorde, quant à elle, un niveau de preuves supérieur aux calculateurs de risques, comme celui issu de la cohorte de l'*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), intégrant le décompte des signes urinaires, le résultat du toucher rectal, le taux de PSA total et le résultat d'une IRM [34].

De nouveaux scores ont également émergé comme le panel à 4 kallikréines (4Kscore), le score MiPS [35] (*tableau VI*) et, plus récemment, des signatures moléculaires tissulaires comme Oncotype Dx®, Prolaris®, Decipher®, Decipher PORTOS® et ProMark®, mais avec des niveaux de preuve inférieurs selon l'AFU [36].

Cancer du sein

L'*association du CA 15-3, ACE et SHER2 ECD*

Le récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase HER2 est surexprimé dans environ 15 % des tumeurs du sein et est associé à un mauvais pronostic. Le domaine extracellulaire (ECD) de HER2 peut être clivé par protéolyse et relargué dans la circulation sanguine ; le taux sérique de cette forme dite soluble, sHER2, est augmenté chez les patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2-positif [37]. Plusieurs traitements

ciblant HER2 sont approuvés dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2-positif. Plusieurs études ont pointé l'intérêt pronostic indépendant du sHER2 ECD et du CA 15-3, les patients conjuguant des taux d'HER2 ECD (> 15 ng/mL) et de CA 15-3 (> 24 U/mL) ayant un pronostic à trois ans défavorable [38,39].

Récemment, l'association de trois biomarqueurs tumoraux, le CA 15-3, l'ACE et le sHER2 ECD, a montré des résultats prometteurs dans la surveillance des thérapies anti-HER2 du cancer du sein [40]. Les taux sériques de ces trois biomarqueurs ont été mesurés en pré-traitement et post-traitement (jour 1, 30, 60 et 90) chez 47 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif traitées par le trastuzumab en association avec le paclitaxel. L'évaluation de la maladie cancéreuse a été réalisée selon les critères d'évaluation de la réponse dans la tumeur solide (RECIST) au jour 90 [40]. Les patientes atteintes d'une maladie évolutive au jour 90 ont présenté des changements relatifs des taux sériques des trois biomarqueurs plus faibles entre le jour 1 et le jour 30 que celles présentant des réponses complètes, partielles ou stables au jour 90 : -9% vs -38% pour sHER2 ($p = 0,02$), $+23\%$ vs -17% pour le CA 15-3 ($p = 0,005$) et $+29\%$ vs -26% pour l'ACE ($p = 0,02$). Les patientes atteintes d'une maladie évolutive au jour 90 étaient moins susceptibles que les autres patientes de présenter une diminution relative $> 20\%$ des taux des biomarqueurs au jour 30 : 6% vs 33% pour sHER2 ($p = 0,03$), 0% vs 27% pour le CA 15-3 ($p = 0,03$), 4% vs 29% pour l'ACE ($p = 0,04$). Aucune patiente atteinte d'une maladie évolutive au jour 90 n'a présenté une réduction de plus de 20% des taux moyens combinés des biomarqueurs au jour 30, contrairement à 63% des autres patientes ($p = 0,003$). Aussi, quand une analyse d'une réduction $> 10\%$ des taux moyens sériques des biomarqueurs a été réalisée, aucune patiente atteinte d'une maladie évolutive au jour 90 n'a présenté une diminution $> 10\%$ au jour 30 contrairement à 78% des autres patientes ($p < 0,001$, Se = 100% , Sp = 78%). Il a donc été montré que le dosage sérique régulier des taux de sHER2, CA 15-3 et d'ACE est utile pour prédire la réponse thérapeutique et pour surveiller la thérapie ciblée anti-HER2 chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif. La diminution moyenne des trois biomarqueurs avec un seuil $> 10\%$ semble être le meilleur paramètre biologique pour discriminer les patientes présentant une maladie cancéreuse évolutive de celles présentant une réponse complète, partielle ou stable [40]. Cependant, devant le faible nombre de patientes incluses et aussi de patientes en progression, il semble nécessaire à l'avenir d'utiliser une plus grande cohorte pour déterminer si les résultats prometteurs obtenus sont généralement applicables en pratique courante.

Conclusion

Soixante-dix ans après leur découverte, l'usage des marqueurs tumoraux dans le cadre de dépistages ciblés s'est restreint à la thyrocalcitonine pour le cancer médullaire de la thyroïde,

l'alphafoetoprotéine pour l'hépatocarcinome et l'HCG pour les tumeurs germinales. S'y ajoutent le PSA pour le cancer de la prostate, la sérotonine pour les tumeurs carcinoïdes, les catécholamines pour les neuroblastomes et l'immunoglobuline monoclonale pour le myélome. Dans la majorité des cas, le diagnostic du cancer reste histologique, à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire, complété par l'imagerie. Les biomarqueurs sériques conservent un rôle pour préciser le stade évolutif du cancer, évaluer son pronostic, l'efficacité thérapeutique et anticiper les rechutes et les métastases, bien avant les indices cliniques ou d'imagerie.

Outre le respect du bon usage de ces marqueurs, réservé à un cadre nosologique donné, leur interprétation doit intégrer des facteurs intra-individuels (comme l'âge et l'existence de pathologies bénignes), interindividuels (comme l'ethnie et des composantes familiales génétiques), sans oublier les variations analytiques intertechniques. L'avantage des marqueurs sériques par rapport à ceux de l'infiltrat péritumoral est leur accessibilité, sans recours à la biopsie. De nouvelles techniques en *point of care* viendront encore améliorer leur praticabilité.

Afin de pallier le manque de sensibilité et surtout de spécificité de la plupart des biomarqueurs utilisés de façon individuelle, l'usage des marqueurs tumoraux évolue vers une approche composite. De meilleurs résultats émergent, notamment pour le cancer prostatique, en combinant plusieurs marqueurs sériques, à des données cliniques et d'imagerie et en exploitant leurs taux en cinétique. L'intérêt d'un score est lié à son accessibilité (calculs automatisés) et sa puissance prédictive est majorée par la combinaison de données biologiques chronologiques, avec des datas cliniques et d'imagerie numérisée, exploitables de manière automatisée. Elle deviendra optimale en oncologie avec l'ajout des données génomiques somatiques et constitutionnelles, de manière automatisée et dans le respect des règles éthiques.

Les limites des scores résultent du bon équilibre à trouver entre un nombre suffisant de paramètres à intégrer pour les rendre suffisamment prédictifs, et un coût acceptable de réalisation de l'ensemble des actes, notamment pour des dépistages de masse. Un ciblage plus précis des sujets à haut risque peut, néanmoins, justifier d'un coût supérieur.

Au final, les marqueurs tumoraux sériques restent toujours en selle dans les suivis de cancers, parce qu'ils sont mieux exploités en cinétique et sous forme de scores, et parce que leur sensibilité est souvent bien supérieure à celle de l'imagerie. Ils permettent aussi de réaliser des économies en limitant le nombre d'exams plus coûteux ou irradiants. Cependant, le clinicien demeure confronté à des recommandations évoluant sans cesse et parfois contradictoires comme pour le dépistage du cancer prostatique chez le sujet asymptomatique entre la HAS et l'Association Française d'Urologie.

La limite des MT classiques est liée à la compréhension récente de la capacité des tumeurs à s'adapter, de façon dynamique,

à leur environnement tissulaire et immunitaire pour faire émerger des phénotypes résistants aux thérapies. La transition vers des marqueurs génomiques est donc en marche. Un autre article "En marche vers une oncologie personnalisée : l'apport des techniques génomiques et de l'intelligence artificielle dans l'usage des biomarqueurs tumoraux circulants" par Perrier et al. de cette issue va nous permettre de discuter cet aspect.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Matériel complémentaire

Complément électronique disponible sur le site Internet de *Bulletin du cancer* (<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.11.010>).

Principaux marqueurs tumoraux sériques
Marqueurs tumoraux sériques secondaires utilisés en routine

Références

- [1] Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Res* 2019;79(12):3011-27.
- [2] Wang M, Zhu J, Lubman DM, Gao C. Aberrant glycosylation and cancer biomarker discovery: a promising and thorny journey. *Clin Chem Lab Med* 2019;57(4):407-16.
- [3] Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
- [4] Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer* 2020;20(11):662-80.
- [5] *Cancers de l'ovaire - Du diagnostic au suivi - Ref: OUTMGKOVAI19* [Internet]. [cited 2021 Jun 28]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Cancers-de-l-ovaire-Du-diagnostic-au-suivi>.
- [6] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65(6):2162-9.
- [7] Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease†. *Ann Oncol* 2019;30(5):672-705.
- [8] Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108(2):402-8.
- [9] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40-6.
- [10] Nolen B, Velikokhatnaya L, Marrangoni A, De Geest K, Lomakin A, Bast RC, et al. Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2010;117(3):440-5.
- [11] Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315-9.
- [12] Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, Knapp RC. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):358e1-85e6.
- [13] Bendifallah S, Body G, Daraï E, Ouldamer L. Diagnostic and prognostic value of tumor markers, scores (clinical and biological) algorithms, in front of an ovarian mass suspected of an epithelial ovarian cancer: article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2019;47(2):134-54.
- [14] Solétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, Verheijen RHM, Tholander B, Bast RC, et al. Clinical use of cancer biomarkers in epithelial ovarian cancer: updated guidelines from the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(1):43-51.
- [15] Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm. *Br J Cancer* 2011;104(5):863-70.
- [16] Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med* 2011;49(3):521-5.
- [17] Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecol Oncol* 2011;121(3):487-91.
- [18] Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs. the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(3):228e1-e6.
- [19] Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer* 2012;48(11):1649-56.
- [20] Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, Christensen IJ, Nedergaard L, Lundvall L, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):379-83.
- [21] Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res* 2019;12:28.
- [22] Chudecka-Głaz A, Cymbaluk-Płoska A, Jastrzębska J, Menkiszak J. Can ROMA algorithm stratify ovarian tumor patients better when being based on specific age ranges instead of the premenopausal and postmenopausal status? *Tumour Biol* 2016;37(7):8879-87.
- [23] Loeb S, Sanda MG, Broyles DL, Shin SS, Bangma CH, Weij JT, et al. The prostate health index selectively identifies clinically

- significant prostate cancer. *J Urol* 2015;193(4):1163-9.
- [24] Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/mL prostate specific antigen range. *J Urol* 2011;185(5):1650-5.
- [25] Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, Cammann H, Jung K, Semjonow A. Multi-center evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin Chem* 2013;59(1):306-14.
- [26] Lazzeri M, Haese A, de la Taille A, Palou Redorta J, McNicholas T, Lughezzani G, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/mL: a multicentric European study. *Eur Urol* 2013;63(6):986-94.
- [27] Guazzoni G, Nava L, Lazzeri M, Scattoni V, Lughezzani G, Maccagnano C, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA significantly improves the prediction of prostate cancer at initial extended prostate biopsies in patients with total PSA between 2.0 and 10 ng/mL: results of a prospective study in a clinical setting. *Eur Urol* 2011;60(2):214-22.
- [28] Jansen FH, van Schaik RHN, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol* 2010;57(6):921-7.
- [29] Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013;51(4):729-39.
- [30] Tosoian JJ, Druskin SC, Andreas D, Mullane P, Chappidi M, Joo S, et al. Use of the Prostate Health Index for detection of prostate cancer: results from a large academic practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(2):228-33.
- [31] White J, Shenoy BV, Tutrone RF, Karsh LJ, Saltzstein DR, Harmon WJ, et al. Clinical utility of the Prostate Health Index (phi) for biopsy decision management in a large group urology practice setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018;21(1):78-84.
- [32] Gnanapragasam VJ, Burling K, George A, Stearn S, Warren A, Barrett T, et al. The Prostate Health Index adds predictive value to multi-parametric MRI in detecting significant prostate cancers in a repeat biopsy population. *Sci Rep* 2016;6:35364.
- [33] Hsieh P-F, Li W-J, Lin W-C, Chang H, Chang C-H, Huang C-P, et al. Combining prostate health index and multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer in an Asian population. *World J Urol* 2020;38(5):1207-14.
- [34] Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer [Internet]. Uroweb. [cited 2021 Jun 28]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- [35] Lamy P-J, Allory Y, Gauchez A-S, Asselain B, Beuzeboc P, de Cremoux P, et al. Prognostic biomarkers used for localised prostate cancer management: a systematic review. *Eur Urol Focus* 2018;4(6):790-803.
- [36] Base bibliographique | Urofrance [Internet]. [cited 2021 Jun 28]. Available from: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-958>.
- [37] Perrier A, Gligorov J, Lefèvre G, Boissan M. The extracellular domain of Her2 in serum as a biomarker of breast cancer. *Lab Invest* 2018;98(6):696-707.
- [38] Darlix A, Lamy P-J, Lopez-Crapez E, Braccini AL, Firmin N, Romieu G, et al. Serum HER2 extra-cellular domain, S100β and CA 15-3 levels are independent prognostic factors in metastatic breast cancer patients. *BMC Cancer* 2016;16:428.
- [39] Di Gioia D, Dresse M, Mayr D, Nagel D, Heinemann V, Stieber P. Serum HER2 in combination with CA 15-3 as a parameter for prognosis in patients with early breast cancer. *Clin Chim Acta* 2015;440:16-22.
- [40] Perrier A, Boelle P-Y, Chrétien Y, Gligorov J, Lotz J-P, Brault D, et al. An updated evaluation of serum sHER2, CA15.3, and CEA levels as biomarkers for the response of patients with metastatic breast cancer to trastuzumab-based therapies. *PLoS One* 2020;15(1):e0227356.