

IMMUNITE ANTI-TUMORALE ET MARQUEURS TUMORAUX

Dr Sawsen Feki

Dr Hatem Masmoudi

I. INTRODUCTION

Le concept de la surveillance immunologique fut introduit dès les années 1970 par Macfarlane Burnet et Lewis Thomas. Il reposait sur l'idée que le système immunitaire, grâce à sa capacité à reconnaître les cellules tumorales, interviendrait en permanence pour prévenir l'apparition des tumeurs et limiter leur croissance.

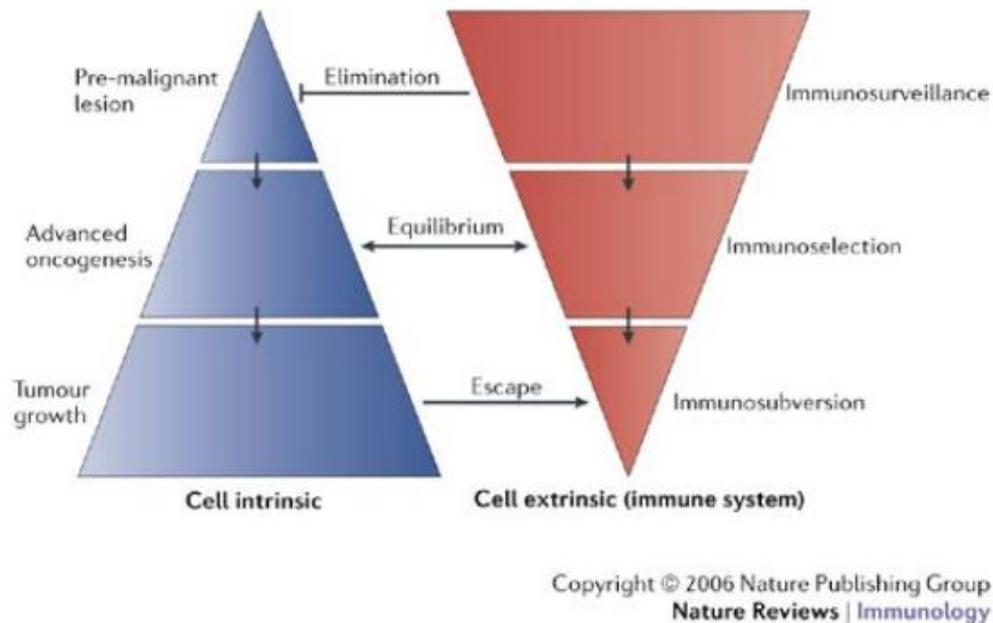
Ainsi le caractère immunogène d'une tumeur fut démontré à l'aide de modèles expérimentaux dans lesquels la capacité à rejeter une tumeur pouvait être transmise à un receveur syngénique naïf par les lymphocytes T (LT) d'un animal qui a rejeté la même tumeur. Depuis, de nombreuses évidences expérimentales se sont accumulées pour soutenir ce concept. Chez l'homme, aussi bien des LT CD4⁺ que CD8⁺ spécifiques d'antigènes (Ag) tumoraux ont été retrouvés dans le sang circulant et les ganglions, ou infiltrant les tumeurs. De la même manière, les lymphocytes cytotoxiques tueurs naturels (NK, NKT), de par leur spécificité pour les protéines de stress exprimées par les cellules tumorales, sont recrutés pour les détruire.

II. Oncogenèse et système immunitaire

La relation entre la tumeur et le système immunitaire passe par 3 phases, **Elimination/ Equilibre/ Echappement**, c'est la règle des "3E" de ce qui est couramment désigné "immuno-editing" (fig1):

- d'abord la phase d'élimination (immuno-surveillance): où la réponse immunitaire arrive à éliminer le faible nombre de cellules tumorales (stade de lésion précancéreuse).
- ensuite une phase d'équilibre (immuno-sélection): où la tumeur met en jeu des mécanismes de résistance contre la réponse immunitaire pour persister (clones résistants) mais sans pouvoir proliférer (stade d'oncogenèse).

- enfin, une phase d'échappement (immuno-subversion): où la tumeur devient tolérée par le système immunitaire, d'où développement tumoral et propagation de la maladie (stade de croissance tumorale).



Zitvogel *et al.* *Nature Reviews Immunology* 6, 715–727 (October 2006) | doi:10.1038/nri1936

Fig. 1: Les 3 phases de "l'immuno-editing"

II. LES MECANISMES EFFECTEURS DE L'IMMUNITE ANTI-TUMORALE

1- Immunité naturelle

La réponse immunitaire anti-tumorale qui se développe durant la phase d'élimination va tout d'abord faire intervenir, en l'absence d'immunisation préalable, les acteurs de la réponse non spécifique (principalement les cellules NK, mais aussi les macrophages, les cellules NKT et les $LT\gamma/\delta$).

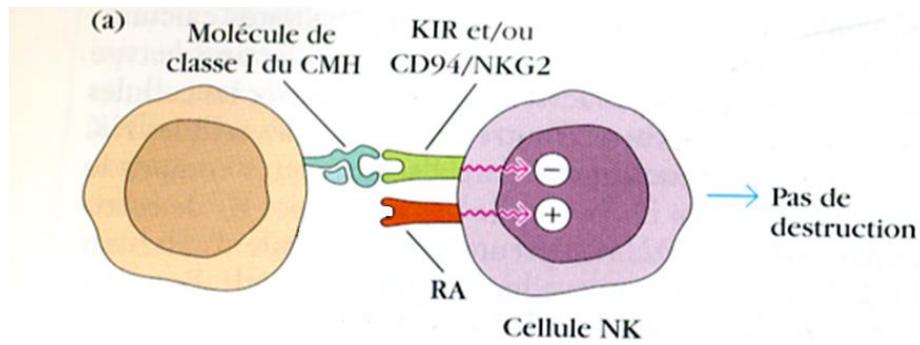
a/ Les cellules NK

Les cellules NK ("Natural Killer") sont les médiateurs de l'immunité anti-tumorale naturelle. Elles sont capables de lyser *in vitro* des lignées tumorales à faibles expression de molécules HLA classe I. Elles réalisent une **immunité non spécifique** (elles n'expriment pas de TCR à leur surface) **et non HLA restreinte** (elles n'ont pas besoin qu'on leur présente le peptide antigénique par une molécule du CMH).

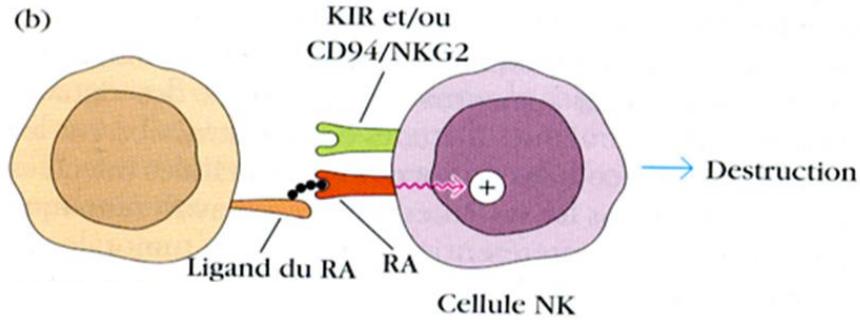
Leur activation est régulée par une balance entre les signaux reçus de récepteurs inhibiteurs et activateurs. Différents mécanismes sont mis en jeu par les cellules NK pour éliminer les cellules tumorales :

1. L'activation des récepteurs activateurs (KAR : "Killing Activating Receptors") sans les récepteurs inhibiteurs (KIR) des cellules NK par les cellules tumorales qui, en général, n'expriment pas les molécules CMH classe I, va entraîner l'exocytose de granules contenant des enzymes de type perforine/granzyme, provoquant la mort par nécrose et/ou apoptose des cellules tumorales : c'est le modèle de fonctionnement dit du «Missing self » des cellules NK (fig2).
2. L'interaction des molécules comme le ligand des récepteurs Fas (Fas-L) ou TRAIL ("Tumor Necrosis Factor-related apoptosis inducing ligand"), présents à la surface des cellules NK, avec leurs récepteurs spécifiques, exprimés par la tumeur entraîne également l'apoptose des cellules tumorales.
3. Les cellules NK sécrètent des facteurs solubles et de nombreuses cytokines, parmi lesquelles l'interféron gamma (INF- γ) qui réduit la néo-angiogenèse et recrute les acteurs de la réponse immunitaire spécifique comme les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques.
4. Elles peuvent détruire des cibles tumorales recouvertes d'anticorps (Ac) par ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante d'Ac) puisqu'elles expriment à leur surface un récepteur pour le fragment Fc des IgG (le CD16 ou Fc γ -RIII).

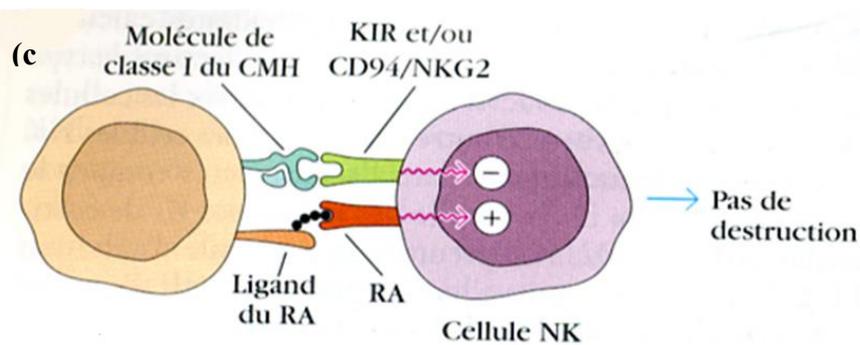
L'action des cellules NK est potentialisée par certaines cytokines : TNF, IL-2 (libérée par les LT CD4⁺) et IL-12 (sécrétée par les macrophages). Cela nécessite l'activation concomitante des LT CD4⁺ et des macrophages. Le rôle des cellules NK est surtout **potentialisé par l'IL-2** : lorsque les cellules NK sont en présence de l'IL-2, on les appelle cellules LAK (Lymphokine Activated Killer). Ces LAK peuvent être dérivées des TIL ("Tumor infiltrating lymphocytes") lorsque ceux-ci sont cultivés in vitro en présence de forte dose d'IL-2.



Signal inhibiteur seul sans signal



Signal activateur seul sans signal inhibiteur



Signal activateur et signal inhibiteur

fig 2: Modèle de fonctionnement dit du «Missing self » des cellules NK

- (a) Il s'agit d'une cellule normale du soi, les molécules HLA de classe I (et/ou d'autres molécules ubiquitaires du soi) présentes à la surface de la cellule du soi sont reconnues par les récepteurs inhibiteurs de la cellule NK ou KIR (Killing Inhibitory Receptors) : la cellule NK ne tue pas, il n'y a pas de destruction de la cellule du soi normale.
- (b) Il s'agit d'une cellule du soi transformée (cellule infectée par un virus ou cellule tumorale) : les néo-antigènes (d'origine virale ou de cancer) sont reconnus par les récepteurs activateurs (RA) ou KAR (Killing Activating Receptors). En l'absence de molécule HLA de classe I et donc de signal inhibiteur, la cellule NK est activée et tue cette cellule, il y aura donc destruction de la cellule du soi transformée.
- (c) Lorsque la cellule NK reçoit en même temps les 2 signaux, activateur et inhibiteur, elle ne tue pas, le signal inhibiteur étant dominant par rapport au signal activateur. Il peut s'agir dans ce cas d'une cellule cancéreuse ou d'une cellule infectée par un virus qui exprime donc des néo-antigènes (signal activateur) tout en continuant à exprimer les molécules HLA classe I et/ou d'autres molécules ubiquitaires du soi (signal inhibiteur)

b/ Les macrophages

Les macrophages associés aux tumeurs (TAM) sont originaires de la lignée monocyttaire. Comme les cellules NK, les macrophages sont capables de détruire les cellules cancéreuses in-vitro sans immunisation préalable et cet effet n'est obtenu que si les macrophages sont préalablement activés par diverses lymphokines secrétées par le LT en particulier l'INF γ , le TNF β et le GM-CSF. Cependant et malgré leur activité anti-tumorale intense in vitro, le rôle des macrophages dans la défense contre les cancers humains in vivo reste discuté (présentation des Ag tumoraux sur place, rôle inhibiteur de la croissance tumorale, pouvoir destructeur puissant après activation in situ...). Parfois, ces cellules sont associées à un mauvais pronostic et leur rôle est détourné par les cellules tumorales qui envoient des signaux vers les TAM pour la synthèse de facteurs de croissance liés à l'inflammation, ce qui va aboutir à un microenvironnement tumoral d'inflammation mitogénique qui va permettre à la tumeur de se multiplier.

Les cellules T γ/δ et T NK (ou NKT) sont des lymphocytes T cytotoxiques dont les fonctions sont à la frontière des réponses spécifiques et non spécifiques.

c/ Les cellules NKT

La fonction anti-tumorale des lymphocytes NKT semble être liée à la production de cytokines comme l'IL-2 et l'INF- γ , qui jouent un rôle essentiel dans l'induction et la régulation des lymphocytes T CD8⁺ et des cellules NK. De plus, ces lymphocytes peuvent être des effecteurs cytotoxiques tout comme les cellules NK puisque, comme ces dernières, ils expriment les récepteurs activateurs de la lyse. Toutefois, il est important de souligner la dualité fonctionnelle des cellules NKT dans l'immunité anti-tumorale dans la mesure où ces cellules sécrètent des cytokines comme l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 qui peuvent inhiber le développement des effecteurs cytotoxiques de l'immunité spécifique.

d/ Les Lymphocytes T γ/δ

Les lymphocytes T γ/δ sont des cellules T qui présentent des caractéristiques particulières liées à leur phénotype (récepteur TCR γ/δ différent du TCR α/β des LT conventionnels) et à leur spécificité. Bien qu'étant mal définie, la spécificité des lymphocytes T γ/δ semble être associée aux molécules du choc thermique et aux antigènes de stress. Il s'agit de lymphocytes effecteurs de la cytotoxicité capables de

détruire spontanément des cellules tumorales via une reconnaissance impliquant soit le TCR, soit des récepteurs activateurs de la lyse.

2- Immunité spécifique

Les cellules cancéreuses peuvent susciter, chez le malade porteur d'un cancer, une réponse immunitaire spécifique dirigée contre des Ag tumoraux et qui se traduit par l'apparition de LT et/ou d'Ac reconnaissant spécifiquement ces Ag. Cette réponse est acquise, elle n'apparaît qu'après un contact préalable entre les cellules immunocompétentes et les Ag tumoraux. Chez l'homme, la réactivité spécifique de lymphocytes de malades atteints d'un cancer vis-à-vis de cellules tumorales a été mise en évidence in vitro pour plusieurs types de cancers. Par ailleurs, des clones de LT cytotoxiques pour les cellules cancéreuses autologues ont été obtenus à partir du sang de malades cancéreux. De même que des Ac monoclonaux anti-tumoraux ont été obtenus à partir de lymphocytes B (LB) du sang circulant de malades immunisés contre leur propre tumeur.

La stimulation des LT nécessite la présence de plusieurs signaux d'activation. Dans un contexte tumoral, les Ag présentés en association avec les molécules du CMH sont d'origine et de nature diverses : produit anormal du gène muté p53, protéine d'origine virale (E6/E7) dans le cas des infections à papillomavirus, ou bien des Ag cellulaires spécifiquement exprimés à la surface des cellules malignes. Le second signal, dit de co-stimulation (ou co-activation), est délivré par des molécules de surface des cellules présentatrices d'Ag ou APC (B7-1 = CD 80 et B7-2 = CD 86) qui interagissent avec leur récepteur spécifique sur les LT (CD28), ou par des facteurs solubles comme certaines cytokines (IL1, IL6...).

Les cellules tumorales, généralement dépourvues de molécules de co-stimulation, ne peuvent donc pas déclencher de réponse immunitaire spécifique efficace. Cependant, **les cellules dendritiques (DC)** ayant capturé des débris de cellules tumorales, vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires et présenter ces Ag aux LT spécifiques. Par ailleurs, ces DC matures expriment de façon constitutive les molécules de co-stimulation nécessaires à l'activation des LT. Les LT naïfs ainsi activés par les DC au niveau des organes lymphoïdes secondaires, vont proliférer et se différencier en cellules T effectrices de type «helper» (Th) pour les LT CD4⁺ ou cytotoxiques (CTL : "Cytotoxic

T Lymphocytes") pour les LT CD8⁺. **Les LT CD8⁺** acquièrent des fonctions cytotoxiques mettant en jeu plusieurs mécanismes. Ces cellules sécrètent de l'IFN-γ ainsi que des molécules cytotoxiques comme les enzymes de type perforines/granzymes. Elles produisent de l'IL-2 et du TNF et vont proliférer en présence d'IL-2, d'IL-4, d'IL-7 et d'IL-15. Elles vont également exposer à leur surface de nombreuses protéines impliquées dans l'adhésion cellulaire et le chimiotactisme qui leur permettent de coloniser les tissus et les muqueuses.

Les LT CD4⁺ activés peuvent dériver en deux sous-populations en fonction de leur profil de sécrétion de cytokines. La réponse de type Th1 est caractérisée principalement par la sécrétion d'IL-2 et d'IFN-γ qui stimulent efficacement la prolifération et l'activité cytotoxique des LT CD8⁺ et des cellules NK. La production de cytokines pro-inflammatoires et de médiateurs cytotoxiques va également stimuler les fonctions cytotoxiques des macrophages. Les cytokines de type Th2 définissent une population de LT produisant majoritairement de l'IL-4, l'IL-5, et de l'IL-10 qui orientent la réponse plutôt vers une immunité humorale. Le rôle des LTCD4⁺ dans l'immunité anti-tumorale est donc complexe :

- Rôle anti-tumoral : * direct via la production de cytokines, la libération de granules cytotoxiques ou l'interaction de molécules membranaires (Fas-FasL) ; et surtout
 - * indirect via la production de cytokines de type Th1 (IL-2, IFNγ) qui ont un rôle essentiel dans l'induction et la persistance des LT CD8⁺ anti-tumoraux.
- Rôle pro-tumoral : présence de LT CD4⁺ de type T régulateurs (Treg) ou avec une polarisation cytokinique particulière (Th2, Th17...).

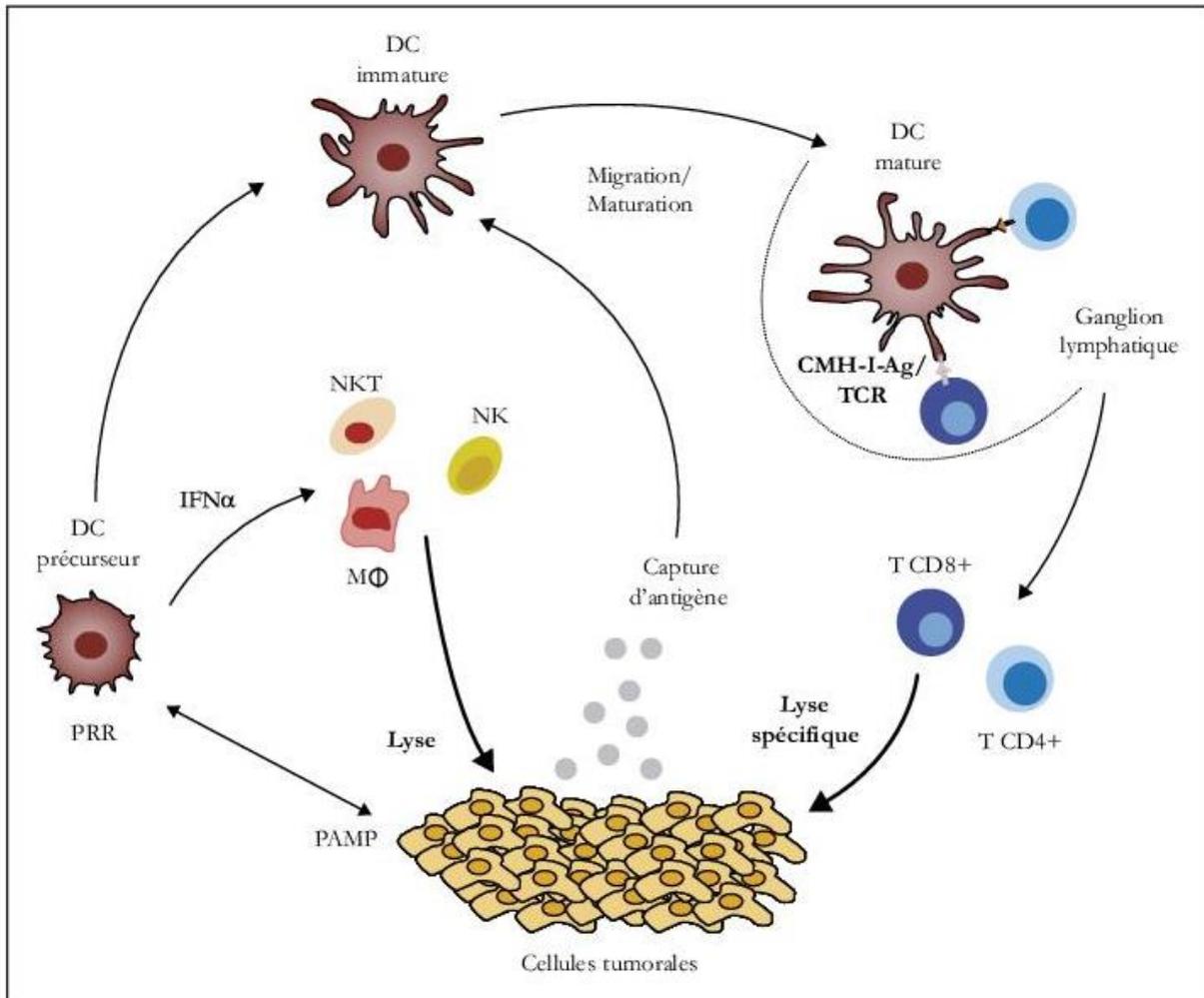


fig3 : Immunité antitumorale spécifique et non spécifique

Il est donc théoriquement envisageable qu'un organisme au sein duquel se développe une tumeur puisse engendrer une réponse immunitaire spécifique et non spécifique (fig3). Cependant, la prolifération des cancers indique que cette réponse n'est pas suffisante pour empêcher la progression de la maladie.

En effet, au cours de leur croissance, les cellules tumorales vont acquérir la capacité de contourner les réponses immunitaires mises en place par l'organisme.

III. LES MECANISMES D'ECHAPPEMENT A LA REPOSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE

L'échappement tumoral est un phénomène progressivement croissant : au fur et à mesure du développement de la tumeur, les cellules acquièrent des mécanismes pour échapper à la réponse immunitaire. Ces mécanismes sont nombreux :

- Pour une même tumeur, ces mécanismes peuvent varier d'un individu à un autre.

- Pour un même individu, ces mécanismes peuvent varier d'une métastase à une autre. Ceci conduit à l'hétérogénéité des populations tumorales, ce qui va causer des difficultés thérapeutiques.

1. Diminution de l'expression des molécules HLA de classe I :

La diminution ou la perte d'expression des molécules HLA classe I par diverses tumeurs humaines est fréquente, elle leur permet d'échapper à la reconnaissance et la lyse par les LT CD8⁺ cytotoxiques spécifiques.

2. Modulation de l'expression de l'antigène :

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par forte une instabilité génétique, les mutations ponctuelles fréquentes conduisent ainsi à la perte de l'antigénicité initiale, qui associée à l'apparition de nouveaux Ag, rend la réponse immunitaire spécifique « durement » mise en place « obsolète ».

D'autre part, la fixation d'Ac spécifiques sur les Ag tumoraux, entraîne l'endocytose de ces Ag de surface et leur dégradation conduisant ainsi à la perte d'expression par les cellules cancéreuses des Ag reconnus par les CTL.

3. Sécrétion de cytokines immunosuppressives par la tumeur elle-même :

Le TGFβ ("transforming growth factor"), une puissante cytokine immunosuppressive agissant notamment sur l'immunité à médiation cellulaire, est souvent présent dans le surnageant de culture de tumeurs.

4. Absence de molécules de co-stimulation :

La plupart des cellules tumorales n'expriment pas ou très peu les molécules de co-stimulation de type B7 (B7-1 = CD 80 et B7-2 = CD86), ce qui leur permet d'éviter l'activation des LT spécifiques des Ag tumoraux qu'elles expriment. En effet, le second ou signal de co-stimulation, amené par l'interaction B7-CD28, est nécessaire à l'activation des LT spécifiques. Son absence entraîne l'anergie (inactivation fonctionnelle permanente) du LT.

5. Surexpression des gènes de résistance à l'apoptose :

Augmentation de l'expression de molécules anti-apoptotiques (bcl-2, c-flip...)

6. Expression de molécules favorisant l'apoptose des LT activés telles que les ligands des récepteurs de mort cellulaire Fas (Fas-L) et PD1 (PD-L1 et PD-L2) (voir cours « Immunothérapie des cancers »).

7-Création d'une barrière physique pour la tumeur « site de privilège immun »:

Fibre de collagène, facteurs de coagulation....

IV. MARQUEURS TUMORAUX

Les marqueurs tumoraux sont des molécules antigéniques produites par les cellules tumorales et trouvées en quantité détectable dans le sang circulant. Chaque marqueur tumoral est ainsi associé à un ou plusieurs cancers. La plupart des marqueurs tumoraux sont utiles pour la détection de cancers chez des sujets symptomatiques (diagnostic) et surtout pour le suivi phénotypique des malades (surveillance).

Avec le développement des techniques de cytométrie de flux (analyse au FACS) et d'immunohistochimie permettant la détection de ces marqueurs à la surface des cellules tumorales sur un prélèvement de sang ou sur une coupe tissulaire, on préfère actuellement utiliser le terme de **marqueurs tumoraux circulants** ou **marqueurs biologiques de cancers** pour désigner les marqueurs solubles détectés dans le sang.

Les dosages immunoenzymatiques sont à l'heure actuelle les plus utilisés, mais la radio-immunologie et l'immunofluorimétrie quantitative gardent une place importante.

Un autre apport majeur de l'immunologie dans le domaine des marqueurs tumoraux est celui **des Ac monoclonaux**. Cet apport est double. D'une part, ces réactifs ont permis de reconnaître et de doser avec une haute spécificité et une très grande sensibilité des molécules déjà connues. D'autre part, la technologie des hybridomes a permis de définir un nombre croissant de nouveaux marqueurs tumoraux.

L'évolution des techniques immunologiques utilisées pour la mise en évidence et le dosage des marqueurs tumoraux rend compte de l'évolution du concept de marqueur tumoral. Si, à leur début, les marqueurs tumoraux ont été considérés comme des molécules spécifiques de cancer, on sait aujourd'hui que la plupart d'entre elles sont présentes, en petites quantités, chez l'individu normal et que leur taux peut être faiblement augmenté dans certaines maladies inflammatoires ou bénignes (tableau 2).

La nature de ces marqueurs tumoraux est diverse. Le plus souvent, il s'agit de protéines ou de glycoprotéines. Beaucoup de ces marqueurs sont des molécules dites onco-fœtales c-à-d normalement présentes dans les tissus embryonnaires ou fœtaux et

dont la synthèse est fortement diminuée après la naissance (ex : AFP, ACE...).

Les fonctions biologiques de la plupart de ces marqueurs onco-fœtaux sont mal connues. Par contre, d'autres marqueurs ont des activités biologiques bien caractérisées. Il peut s'agir :

- D'enzymes comme les phosphatases acides prostatiques (PAP), l'énolase neurone-spécifique (NSE), l'aldolase A etc. Ces marqueurs peuvent être dosés par des méthodes biochimiques mais les techniques immunologiques sont, au moins, aussi performantes

- D'hormones comme la gonadotrophine chorionique humaine ou sa chaîne β (HCG, β -HCG), la calcitonine, les hormones hypophysaires (ACTH, LH, STH), les catécholamines et leurs métabolites

- De protéines de stockage ou de transport : thyroglobuline (Tg), ferritine, lactoferrine etc

- D'éléments du système immunitaire : β 2-microglobuline, pièce sécrétoire, immunoglobulines monoclonales

Enfin, pour de nombreux marqueurs, ni le caractère onco-fœtal, ni la fonction biologique ne sont clairement établis : Ag CA19-9, CA125, CA50 etc...

L'intérêt clinique de ces marqueurs tumoraux est multiple : diagnostique, pronostique et thérapeutique :

- Le dépistage : Il est malheureusement très rare que la concentration sanguine d'un marqueur tumoral s'élève avant que la tumeur ne soit symptomatique ou avant qu'elle puisse être mise en évidence par les autres moyens diagnostiques. Le dosage des marqueurs tumoraux ne permet donc généralement pas un dépistage de cancer dans une population générale (exception faite de l'alpha-fœtoprotéine et de la calcitonine utile respectivement pour le dépistage des cancers du foie et des cancers médullaires de la thyroïde).

- Le diagnostic : Le dosage des marqueurs tumoraux peut souvent aider à étayer un diagnostic de tumeur lorsque son existence est suspectée sur des arguments cliniques ou paracliniques.

Le pronostic : la concentration sanguine du marqueur tumoral est souvent corrélée à la taille et au degré d'extension de la tumeur.

- Enfin, le dosage des marqueurs tumoraux circulants constitue généralement un outil précieux de surveillance au cours d'un traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie, ou après un traitement chirurgical.

Il faut signaler que l'élévation de la concentration d'un marqueur tumoral, surtout si elle n'est pas très importante ne permet pas à elle seule d'affirmer la présence d'une tumeur maligne, ni de déterminer avec certitude sa localisation et que, à l'inverse, une concentration normale ne permet pas d'éliminer un diagnostic de cancer.

Les marqueurs tumoraux couramment utilisés sont associés à des localisations cancéreuses bien connues :

- Alpha-fœtoprotéine (AFP) : foie (hépato-carcinomes), testicule et ovaire (tumeurs germinales non séminomateuses)

- Ag carcino-embryonnaire (ACE) : côlon-rectum, foie, pancréas et voies biliaires, poumon (adénocarcinome), sein, col de l'utérus, cancer médullaire de la thyroïde

- CA19-9 : pancréas et voies biliaires, côlon-rectum, estomac

- CA125 : ovaire (adénocarcinomes séreux surtout)

- CA15-3 : sein

- PSA : prostate

- β HCG : testicules et ovaires (tumeurs germinales non séminomateuses) et placenta (choriocarcinomes et mûles hydatiformes)

- Calcitonine : thyroïde (cancers médullaires)

- Thyroglobuline : thyroïde (cancers différenciés)

Les marqueurs tumoraux peuvent être utilisés, non plus comme substrat que l'on dose dans le sang, mais comme **cible tissulaire d'Ac monoclonaux** que l'on injecte dans l'organisme. Ces Ac monoclonaux hautement spécifiques servent comme vecteurs d'un isotope radioactif ou d'une drogue cytotoxique. La fixation de ces Ac radiomarqués sur le tissu tumoral peut permettre de localiser la tumeur à l'aide d'un détecteur externe, c'est le principe de l'immuno-scintigraphie ou radio-immunodétection. Si le rayonnement émis par l'isotope est suffisamment intense, on peut détruire le tissu tumoral sur lequel s'est fixé l'Ac. Le même résultat est obtenu avec l'Ac monoclonal couplé à une drogue cytotoxique. Toutes ces méthodes d'immunociblage présentent

théoriquement l'énorme avantage de concentrer l'isotope ou la drogue cytotoxique sur le seul tissu tumoral. Cependant il s'agit, surtout pour l'immuno-scintigraphie, de méthodes lourdes, onéreuses, sujettes à de nombreuses difficultés pratiques et nécessitant une étroite collaboration entre biophysiciens, cancérologues et immunologistes.

Tableau 1 : Valeurs habituelles des principaux marqueurs tumoraux circulants

Marqueur	Valeurs normales	Valeurs suspectes	Valeurs pathologiques
NSE	< 12,5 ng/ml	12,5 - 25 ng/ml	> 25 ng/ml
β-HCG	< 5 mUI/ml	---	> 5 mUI/ml
SCC	< 1,5 ng/ml	1,5 - 2,5 ng/ml	> 2,5 ng/ml
CA 72-4	< 6 U/ml	6 - 10 U/ml	> 10 U/ml
CA 125	< 35 U/ml	35 - 65 U/ml	> 65 U/ml
CA 19-9	< 37 U/ml	37 - 120 U/ml	> 120 U/ml
CA 15-3	< 30 U/ml	30 - 50 U/ml	> 50 U/ml
PAP	< 3 ng/ml	3 - 5 ng/ml	> 5 ng/ml
PSA	< 3 ng/ml	3 -10 ng/ml	> 10 ng/ml
AFP	< 10 ng/ml	10 - 200 ng/ml	> 200 ng/ml
ACE	< 5 ng/ml	5 -10 ng/ml	> 10 ng/ml
Calcitonine	< 10 pg/ml	10 -100 pg/ml	> 100 pg/ml
Tg	< 2,5 ng/ml	---	> 2,5 ng/ml

Tableau 2 : Augmentations non spécifiques des marqueurs tumoraux

Marqueur	PATHOLOGIES BENIGNES
ACE	Certaines maladies inflammatoires digestives (cirrhose) et pulmonaires, insuffisance rénale chronique évoluée, tabagisme
AFP	Hépatites, cirrhoses, maladie de Crohn, Polypes, grossesses multiples,
PSA	Adénome prostatique, prostatite,
PAP	Adénome prostatique, infarctus. Maladies osseuses, hépatobiliaires et rénales
CA 15-3	Pathologies bénignes du sein, maladies hépatobiliaires, infections urinaires, pancréatite aiguë
CA 19-9	Pancréatite aiguë ou chronique, cholécystite, maladies hépatobiliaires et pulmonaires
CA 125	Endométriose, tumeurs bénignes de l'ovaire, cirrhose, ascite, pancréatite aiguë, 3 ^{ème} trimestre de la grossesse
CA 72-4	Rares
SCC	Broncho-pneumopathies obstructives, asthme
βHCG	Grossesses pathologiques (GEU, môle)
NSE	Pneumonie, état septique, traumatisme crânien
Calcitonine	Insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie, maladie de Paget
Thyroglobuline	Basedow, goitres toxiques, thyroïdites aiguës ou subaiguës
β2-Microglobuline	Maladies inflammatoires chroniques, hépatite virale, mononucléose infectieuse