

Intérêt du dosage de L'ACE et du CA19-9 dans le diagnostic des cancers pancréatiques

A. OMEZZINE*,
N. BEN REJEB*,
N. NABLI*,
F. DERBEL**,
S. AJMI***,
R. BELHADJ HMIDA**,
A. BOUSLAMA*

* Laboratoire de biochimie,

** Service de chirurgie générale et digestive

*** service de gastro-entérologie, hôpital Sahloul, Sousse

Introduction

Le cancer du pancréas, Suscite toujours un intérêt particulier de part sa fréquence (3ème cancer digestif après les cancers colo-rectaux et celui de l'estomac) (1) et de sa gravité (5% de survie globale à 5 ans). Il s'agit le plus souvent d'adénocarcinome particulièrement agressif et rapidement évolutif. Le diagnostic souvent tardif limite les possibilités thérapeutiques et constitue une cause importante du mauvais pronostic de ce cancer (2). Ce

Résumé : Le cancer du pancréas est de très mauvais pronostic du fait d'un diagnostic souvent tardif. Ce diagnostic est généralement basé sur l'échographie, l'anatomo-pathologie et les marqueurs tumoraux sériques (CA19-9 et ACE). Le but de notre travail est d'évaluer l'apport de ces deux marqueurs par rapport à l'examen anatomo-pathologique et à l'échographie, dans le diagnostic de ce cancer. Nous avons effectué une étude rétrospective sur 110 patients chez qui a été suspectée une tumeur pancréatique. Seulement 73 de ces patients ont bénéficié à la fois de l'examen anatomo-pathologique, de l'échographie et du dosage des marqueurs tumoraux CA19-9 et ACE. Nous nous sommes basés sur l'anatomo-pathologie pour diviser notre population en 3 groupes : tumeur pancréatique (n=46), pancréatite chronique (n=14), et sans pathologie pancréatique (n=13). Chez la population étudiée l'échographie a une très bonne sensibilité (100%), VPN (100%) et VPP (64%) mais une faible spécificité (15%). L'ACE (au seuil de 5ng/ml) a montré une sensibilité de 65%, une spécificité de 77%, une VPP de 80% et une VPN de 60%, alors que le CA19-9 (au seuil de 22 UI/ml) a montré une meilleure sensibilité (88%), VPP (88%) et VPN (72%) mais une spécificité légèrement plus faible (72%). L'association de ces deux marqueurs tumoraux montre une amélioration des critères de l'efficacité. Contrairement à l'ACE, le CA19-9 augmente dans les pancréatites chroniques, d'où la nécessité de déterminer une valeur seuil de CA19-9 discriminative entre le cancer et la pancréatite. L'étude de la distribution des valeurs de CA19-9 chez les différentes populations a montré qu'au seuil de 153 U/ml, la spécificité du dosage de CA19-9 dans le diagnostic du cancer pancréatique est de 100%. Ce seuil doit être confirmé sur un nombre plus important de patients. Chez les sujets présentant des valeurs de CA19-9 supérieures à ce seuil, le diagnostic du cancer pancréatique peut être confirmé en évitant des examens plus invasifs.

Mots clés : cancer du pancréas, CA 19-9, ACE, anatomo-pathologie, échographie.

retard du diagnostic est lié surtout au retard et à la non spécificité des manifestations cliniques. L'apport des techniques d'imagerie, notamment la tomodensitométrie et l'échographie est incontestable concernant le guidage de la ponction trans-pariétale pour le diagnostic histologique, et concernant l'étude de l'extension tumorale. Toutefois, elles n'ont pas influencé les délais du diagnostic (3). A Côté de l'anatomopathologie, permettant le diagnostic de certitude et de l'imagerie, deux marqueurs

tumoraux plasmatiques, le carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) et l'antigène carcinoembryonnaire (ACE) sont dosés pour le diagnostic biologique. En effet, le CA 19-9, antigène membranaire, est un monosialoganglioside, découvert en 1979 par Koprowsky (4) et l'ACE, une glycoprotéine découverte en 1965 par Gold et Freedman (6), est un antigène onco-fœtal, dont la production est codée par un gène fœtal réprimé chez l'adulte sain. Le CA19-9 et l'ACE augmentent au cours des cancers du pancréas mais aussi dans d'autres pathologies digestives et extra-digestives notamment tumorales.

Nous avons mené une étude rétrospective dans le but d'évaluer l'apport de ces deux marqueurs sériques (CA 19-9 et ACE) par rapport à l'examen anatomo-pathologique et par rapport à l'échographie, dans le diagnostic du cancer du pancréas.

Matériel et méthodes

Population d'étude

C'est une étude rétrospective (1996-2002). La population étudiée est formée de 110 patients admis dans les services de gastro-entérologie et de chirurgie générale au CHU Sahloul de Sousse pour suspicion de tumeur pancréatique. Aucun patient ne présentait de métastase hépatique. La moyenne d'âge est de 62 ans (32 à 86 ans) avec un sex-ratio (H/F) de 1,5.

Tous les patients sélectionnés ont eu une échographie abdominale.

L'examen anatomo-pathologique sur pièce opératoire du tissu pancréatique, a été effectué chez uniquement 73 patients (66,4%) ce qui a permis de les diviser en 3 sous groupes :

- 46 patients avec cancer du pancréas.
- 14 patients avec pancréatite chronique.

- 13 patients sans pathologie pancréatique.

Un dosage du CA19 - 9 et ACE a été réalisé pour tous les patients.

Méthodes

Le CA19-9 et l'ACE ont été dosés dans le sérum par méthode immunoenzymatique microparticulaire (MEIA) sur l'automate d'immunoanalyse AxSYM (Abbott ®, Wiesbaden, Allemagne) par les trousse de dosage utilisant les anticorps monoclonaux (kit CA19-9 réf.7A50-20 et Kit ACE réf.7A47-20) de Abbott ®. Les calibrations et les contrôles ont été effectués respectivement par les calibreurs (CA19-9 réf.7A50-01 et ACE réf.7A47-01) et les contrôles (CA19-9 réf.7A50-10 et ACE réf.7A47-10) de Abbott.

Analyse statistique

Le calcul des moyennes et des écarts types a été effectué sur le programme Microsoft excel 2000, la comparaison a été effectuée par le test de student bilatéral. Le seuil de signification a été fixé à 0.05.

Résultats

Echographie et dosage des marqueurs tumoraux

En considérant l'anatomo-pathologie comme examen de certitude, nous avons déterminé les performances (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive VPP, et valeur prédictive négative VPN) de l'échographie et des dosages des marqueurs tumoraux (ACE, CA19-9) dans le diagnostic des cancers pancréatiques, en fixant le seuil du CA 19-9 à 22 UI/L et celui de l'ACE à 5 ng/ml (tableau I).

Comparaison des valeurs de l'ACE et du

Tableau I : Caractéristiques de l'échographie et des dosages de l'ACE et CA19-9 dans le diagnostic des cancers pancréatiques (n = 73)

| | Sensibilité (%) | Spécificité (%) | VPP (%) | VPN (%) |
|---|-----------------|-----------------|---------|---------|
| Echographie abdominale | 100 | 15 | 64 | 100 |
| Dosage du CA 19-9 (seuil : 22 U/l) | 88 | 72 | 88 | 72 |
| Dosage de l'ACE (seuil : 5ng/ml) | 65 | 77 | 80 | 60 |
| Dosage ACE et CA 19-9 (seuils respectifs 5ng/ml et 22 U/l) | 90 | 80 | 90 | 60 |

CA19-9 chez les trois sous-populations.

La comparaison des valeurs de l'ACE et du CA19-9 chez les trois sous-populations a montré une augmentation significative de l'ACE et du CA19-9 (tableau II) dans les cancers pancréatiques par rapport aux patients sans pathologie pancréatique et par rapport à ceux ayant une pancréatite chronique.

Seul le CA 19-9 est significativement plus augmenté chez les patients ayant une pancréatite chronique par rapport à ceux n'ayant aucune pathologie pancréatique.

Distribution des valeurs du CA 19-9 en fonction de la pathologie pancréatique

Nous avons étudié la distribution des valeurs de CA 19-9 chez les différentes populations. Nous avons noté qu'au seuil de 153 U/ml, la spécificité du dosage de CA19-9 dans le diagnostic du cancer pancréatique est de 100% et la sensibilité de 55% (Fig 1).

Discussion

Ce travail rétrospectif sur 6 ans étudiant l'apport de l'échographie abdominale, des dosages de CA19-9 et de l'ACE dans le diagnostic du cancer pancréatique et en les comparant à l'examen anatomo-pathologique, considéré comme le diagnostic de certitude, a montré que l'échographie abdominale a une très bonne sensibilité

Tableau II : Comparaison des valeurs ACE, CA19-9 chez les trois sous-populations.

| Malades étudiés | Marqueurs utilisés (moyenne ± DS) | |
|--|-----------------------------------|--------------|
| | ACE (ng/ml) | CA19-9(U/ml) |
| Sans pathologie pancréatique (n = 13) | 2.1 ± 0.70 | 10.1 ± 4.81 |
| Pancréatite chronique (n = 14) | 2.2 ± 0.90 | 43 ± 19 |
| Cancer du pancréas (n = 46) | 58,5 ± 22.3 | 1175 ± 505 |
| Test de student (p) Sans pathologie pancréatique / Pancréatite chronique | N.S. | p < 0.05 |
| Test de student (p) Sans pathologie pancréatique / cancer du pancréas | p < 0.05 | p < 0.05 |
| Test de student (p) Pancréatite chronique / cancer du pancréas | p < 0.05 | p < 0.05 |

NS : non significative, DS : déviation standard

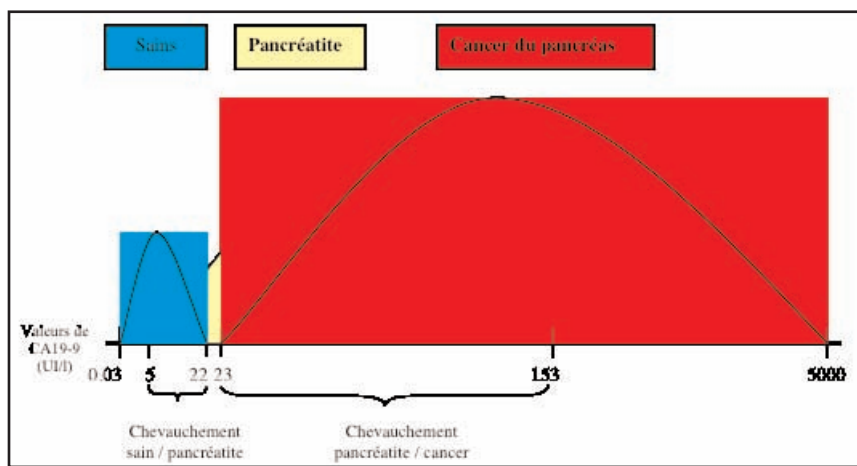


Figure 1 : Distribution des valeurs du CA 19-9 en fonction de la pathologie pancréatique

(100%), une VPN de 100%, une VPP de 64% mais une faible spécificité (15%), ce qui limite son utilisation uniquement pour le diagnostic du cancer du pancréas. D'autres études ont rapporté une moindre sensibilité (70%) due notamment à la présence d'obstacles pouvant entraver la qualité technique de l'échographie (obésité, ascite, gaz intestinal...) (7).

L'ACE, au seuil de 5 ng/ml, a montré une sensibilité de 65%, une spécificité de 77%, une VPN de 72% et une VPP de 80%.

La comparaison des valeurs de l'ACE chez nos trois sous-populations a montré une différence significative ($p < 0.05$) entre sujets sans pathologie pancréatique (2.1 ± 0.7 ng/ml) et sujets avec cancer pancréatique (58.5 ± 22.3 ng/ml). Il n'existe pas de différence significative entre sujets sans pathologie pancréatique (2.1 ± 0.7 ng/ml) et sujets avec pancréatite chronique (2.2 ± 0.9 ng/ml), alors qu'une différence significative ($p < 0.05$) est notée en comparant les sujets avec pancréatite chronique (2.2 ± 0.9 ng/ml) et les sujets avec cancer pancréatique (58.5 ± 22.3 ng/ml). La pancréatite ne semble pas ainsi augmenter le taux d'ACE.

Par rapport à l'ACE, le CA 19-9, au seuil de 22 U/ml, a montré une meilleure sensibilité (88%), VPP (88%), VPN (72%), mais une spécificité légèrement plus faible (72%). D'autres auteurs ont rapporté une sensibilité de 80% et une spécificité seulement de 60% (8). Cette différence et ces valeurs de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives meilleures que celles rapportées par d'autres études (6,8), pourraient s'expliquer par la présélection de notre population d'étude du fait que les patients se présentent à un stade assez tardif de la maladie.

L'intérêt du CA 19-9 par rapport au CA 72-4 et à l'ACE dans le diagnostic du cancer du pancréas a été mis en évidence dans une autre étude qui a rapporté que les sensibilité et spécificité du CA19-9 étaient supérieures à celles du CA 72-4 et de l'ACE (9).

La comparaison des valeurs de CA 19-9 a montré des différences significatives ($p < 0.05$) chez les trois sous-populations comparées 2 à 2. Contrairement à l'ACE, le CA19-9 semble être augmenté lors des pancréatites (43 ± 19 U/ml) par rapport à l'absence de pathologie pancréa-

tique (10.1 ± 4.81 U/ml), ce qui expliquerait la légère diminution de la spécificité par rapport à celle de l'ACE. La différence entre les valeurs de CA19-9 dans les pancréatites (43 ± 19 U/ml) et les cancers de pancréas (1175 ± 505 U/ml) est significative. Le CA19-9 garde ainsi sa valeur discriminative entre ces deux pathologies.

En se basant sur l'étude de la distribution du CA19-9 en fonction de la pathologie pancréatique, la valeur de 153 U/ml pourrait être retenue comme valeur seuil pour le diagnostic du cancer pancréatique (spécificité à 100%, sensibilité à 55%). Ce seuil doit être confirmé sur un nombre plus important de patients. Avec une spécificité de 100%, chez les sujets présentant des valeurs de CA19-9 supérieures à ce seuil de 153 U/ml, le diagnostic du cancer pancréatique et le diagnostic différentiel avec la pancréatite chronique est confirmé en évitant des examens aussi invasifs que la laparoscopie ou la ponction echo-guidée. Toutefois, il existe une zone de chevauchement des valeurs de CA 19-9 entre les pancréatites chroniques et les cancers du pancréas s'étalant de 23 à 153 UI/l (Fig. 1). Dans cette zone, le CA19-9 ne permet pas d'établir le diagnostic et il faut recourir à des examens plus invasifs ou alors associer le dosage du CA19-9 à d'autres dosages ou à la détection de mutations.

A côté des pancréatites, il existe d'autres pathologies non tumorales qui pourraient augmenter les taux de CA 19-9, telles que les cholestases extra-hépatiques et les hépatites chroniques. Un nouveau marqueur, le CA 242, a été découvert (10). Il semble présenter les mêmes performances diagnostiques des cancers du pancréas avec une meilleure spécificité. Ce marqueur est en effet moins affecté par d'autres pathologies digestives non tumorales (11,12).

L'association ACE et CA19-9 améliore les critères d'efficacité en augmentant la sensibilité à 90% et la spécificité à 80%. En effet, du fait que l'ACE n'augmente pas lors des pancréatites, son association au CA19-9 permet une meilleure discrimination entre pancréatite et cancer pancréatique. Des études ont rapporté que l'association du dosage du CA19-9 à la détection de la mutation ponctuelle du codon 12 du gène K-ras (proto-oncogène augmenté dans plusieurs cancers) élève considérablement sa

sensibilité et sa spécificité dans le diagnostic des cancers pancréatiques (13,14,15) ce qui pourrait résoudre les difficultés du diagnostic tardif des cancers pancréatiques.

Conclusion

Cette étude a montré que le dosage de l'ACE et en particulier du CA19-9 semble avoir un apport dans le diagnostic du cancer pancréatique. L'association des deux dosages présente de meilleures performances diagnostiques que l'échographie abdominale surtout en terme de spécificité. Contrairement à l'ACE, le CA 19-9 est augmenté lors des pancréatites, d'où l'intérêt de déterminer un seuil de discrimination entre pancréatite et cancer.

Malgré l'apport des marqueurs (ACE et CA 19-9) et l'évolution de l'imagerie médicale, l'examen anatomo-pathologique reste l'examen de certitude des cancers pancréatiques. Mais pour l'effectuer, il faut une chirurgie ou une ponction écho-guidée avec les inconvénients qu'elles présentent. Les résultats de notre étude restent toutefois à compléter sur une population plus importante ce qui permettrait une détermination plus rigoureuse d'un seuil de CA19-9 pour un diagnostic de certitude des cancers pancréatiques. Ainsi le dosage du CA19-9 associé à celui de l'ACE pourrait participer à un meilleur diagnostic des cancers pancréatiques.

Références

- 1- Pannal P, Kotassek D. Cancer and clinical biochemistry, 1^{ère} édition, London, A.C.B. Ventureb publications, 1997 : 136.
- 2- Rosty C, Goggins M. Early detection of pancreatic carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002 ; 16 : 37-52.
- 3- Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. Médecine interne principes et pratique, 18^{ème} édition, Paris, édition Maloine 2000 : 1186
- 4- Dubois JB et Grenier J. Les marqueurs tumoraux sériques, Montpellier, ed. espace 34v,1991 : 132.
- 5- Farouk S, Berger HG, Bittner R, Buchler M, Kreitzberger W, CA19-9 and pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1986;57:779-783.
- 6- Satake K, Kanazawa, Fho I, et al. A clinical evaluation of carbohydrate antigen CA19-9 and carcinoembryonic antigen in patients with pancreatic carcinoma. *J surg Oncol* 1985 ; 29 :15-21.
- 7- Niedera C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic cacinoma : imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992 ; 7 : 66-86
- 8- Haglund C., Roberts P. J.and Kuusela P. Tumour markers in pancreatic cancer. *Tumour marker update* 1991 ; 3 : 3-6
- 9- Czaco L, Takacs T, Babarczy E, Dux L, Lonovics J. Comparative study of the role of CA19-9, CA 72-4 and CEA tumor antigens in the diagnosis of pancreatic cancer and other gastrointestinal malignant. *Orv Hetil* 1997 ; 47 : 2981-5
- 10- Makinen K, Eskelinen M, Lipponen P, Alhava E. Expression of CA-242 antigen in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anticancer Res* 1995 ; 15 : 1605-8.
- 11- Pezzilli R, Billi P, Plate L, Laudadio MA, Sprovieri G. Serum CA- 242 in pancreatic cancer. Comparison with CA 19-9 and CEA. *Ital J Gastroenterol* 1995 ; 27 : 296-9.
- 12- Ozkan H, Kaya M, Cengiz A. Comparison of tumor marker CA 242 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2003 ; 50 : 1669-74.
- 13- Zhang Y, Ji SR, Feng DX, Ji J, Han TQ. Significance of detection of K-ras gene mutations and CA19-9 in serum for diagnosis of pancreatic carcinoma. *Ai Zheng* 2003 ; 22 : 295-7.
- 14- Dianxu F, Shengdao Z, Tianquan H, Yu J, Ruoqing L, Zurong Y, et al. Prospective study of detection of pancreatic carcinoma by combined plasma K-ras mutations and serum CA19-9 analysis. *Pancreas* 2002 ; 25 : 336-41.
- 15- Theodor L, Melzer E, Sologov M, Bar-Meir S. Diagnostic value of K-ras mutations in serum of pancreatic cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 2000 ; 906 : 19-24.