

LA SURVEILLANCE DES CANCERS RECTO-COLIQUES OPÉRÉS : UNE APPLICATION PRATIQUE DU CEA⁽¹⁾

J. Y. REGINSTER⁽²⁾, Cl. DESAIVE⁽³⁾, J. COLLETTE⁽⁴⁾, P. F. ZANGERLE⁽⁵⁾,
P. FRANCHIMONT⁽⁶⁾

INTRODUCTION

L'antigène carcino-embryonnaire (CEA) est une glycoprotéine de surface découverte en 1965 par Gold et Freedman (15) au niveau du tractus gastro-intestinal du fœtus humain et au niveau d'adénocarcinomes dérivés de l'épithélium gastro-intestinal. Le CEA est, de tous les marqueurs tumoraux, celui qui a été le plus étudié et caractérisé (2, 14, 21, 23, 28, 29).

Si l'utilisation du CEA est sujette à forte controverse dans le diagnostic des tumeurs recto-coliques (16, 18, 22) ou en tant que facteur de pronostic de survie chez les patients atteints de ce type de lésion (3, 19), par contre, son utilité dans la surveillance des patients opérés a été établie à de nombreuses reprises (19, 25, 26).

Cet article a pour but de démontrer la reproductibilité de la méthode de dosage, lorsque les échantillons sont répartis dans les séries de dosage de façon adéquate et son utilité pour détecter précocement les récives de cancers recto-coliques préalablement opérés.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

1. Dosage radio-immunologique du CEA

La méthode de dosage a été décrite en détail antérieurement (8). Dans cette méthode, le CEA extrait de métastases hépatiques (7) est utilisé comme traceur après marquage à l'¹²⁵I (17) et comme préparation de référence. L'antisérum est spécifique. En particulier, l'anti-

gène non spécifique (non specific cross reacting antigen : NCA) (4, 5) et les groupes sanguins (1, 6) n'interfèrent pas.

Selon nos études antérieures (9, 13) et celles d'autres auteurs (19, 25, 26), nous considérons comme normaux les taux sériques inférieurs à 10 ng/ml et pathologiques les taux sériques supérieurs à 20 ng/ml.

2. Population étudiée

Nous avons étudié 54 patients opérés de néoplasie recto-colique. Ces patients ont été suivis en ambulatoire tous les mois durant le premier trimestre, puis tous les trois mois durant un an. Pendant les deux années suivantes, ils ont été revus tous les six mois, et par la suite, une visite annuelle de contrôle a été jugée suffisante. La durée moyenne de cette surveillance a été de 23, 42 mois après l'opération, avec des valeurs extrêmes de 2 à 100 mois (tableau I).

TABLEAU I

Durée de la surveillance	Nombre de patients
< 6 mois	9
6 - 12 mois	10
12 - 18 mois	14
18 - 24 mois	4
> 24 mois	17

3. Exploration clinique et biologique

Les moyens d'investigation mis en œuvre à chaque consultation étaient un examen clinique complet, une endoscopie et la recherche de signes biologiques d'inflammation (VS, haptoglobine, fibrinogène, α_2 -globuline) ou de perturbation des tests hépatiques (TGO, TGP, 5-nucléotidase, γ -glutamyl-transférase, bilirubine directe et indirecte). En outre, annuellement, nous avons réalisé une radiographie

(¹) Travail subside par le crédit n° 3.4530.81 du FRSM et par le crédit cancérologique de la CGER.

(²) Boursier de Spécialisation, (⁶) Professeur, Université de Liège, Service de Rhumatologie, Médecine physique et Rééducation fonctionnelle.

(³) Chercheur qualifié du FNRS, Université de Liège, Clinique chirurgicale A (Pr. D. Honoré).

(⁴) Attaché au FRSM, (⁵) Assistant, (⁶) Professeur, Laboratoire de Radio-immunologie.

phie pulmonaire, une scintigraphie ou une échotomographie hépatique et une tomodesintométrie abdominale et pelvienne.

4. Répartition des échantillons de sang

Pour surveiller la variabilité des résultats lors des différents dosages, une quantité de 20 ml de sérum a été prélevée lors de chaque consultation postopératoire. Ce volume de sérum a été distribué par échantillons de 1 ml dans des tubes, puis congelé. Lors de chaque dosage, un échantillon de tous les prélèvements réalisés antérieurement chez le même patient a été dosé de façon à ce que la comparaison des résultats porte sur des valeurs obtenues au cours d'une même opération de dosage. Chaque sérum n'a donc été décongelé qu'une seule fois et soumis à une seule centrifugation avant d'être incubé dans le système dosage. Cette façon de répartir les dosages nous a également permis de comparer des résultats successifs obtenus sur un même prélèvement au cours d'opérations différentes de dosage.

RÉSULTATS

A. Reproductibilité des résultats

La reproductibilité inter-essai, c'est-à-dire les fluctuations des résultats pour un même échantillon au cours des différents dosages et exprimées par le coefficient de variation (à savoir la déviation standard de la moyenne exprimée en % par rapport à cette moyenne) est le plus souvent inférieure à 10 %. Cependant pour deux échantillons sur les 416 étudiés, le coefficient de variation a dépassé 20 % et des valeurs tantôt inférieures tantôt supérieures à 20 ng ont été observées.

B. Analyse clinique des résultats

Les sujets ont été classés en fonction de l'évolution du taux de CEA.

1. *Patients dont le taux de CEA est resté inférieur à 20 ng/ml tout au long de la surveillance.*

Quarante-deux patients appartiennent à cette catégorie. Leur taux de CEA avant l'opération était tantôt normal (81 % des cas) tantôt accru (19 % des cas). Dans tous les cas de

patients dont les taux étaient initialement élevés, les valeurs sont revenues à la normale dès le premier contrôle postopératoire soit 1 mois après l'intervention (fig. 1).

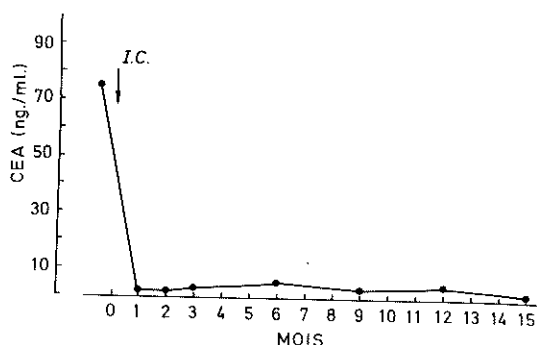


FIG. 1. Evolution du taux de CEA dans un cas de cancer colo-rectal après résection chirurgicale (= IC). Le taux de CEA était franchement pathologique avant l'intervention chirurgicale.

Aucun de ces patients n'a présenté d'altérations cliniques ou biologiques pouvant évoquer une reprise du processus néoplasique. De plus, les explorations radiologiques, échotomodensitométriques et isotopiques n'ont pas permis de visualiser une récurrence loco-régionale ou métastatique.

2. *Patients ayant présenté au cours de l'étude une persistance ou une remontée du taux de CEA au-dessus de 20 ng/ml.*

Douze sujets appartiennent à cette catégorie. Un seul sujet ne présentait aucun signe clinique, radiologique, isotopique de récurrence ou de métastase. L'exploration biologique était normale. Tous les autres sujets présentaient des signes tantôt cliniques, tantôt biologiques, tantôt paracliniques (radiologiques, isotopiques, échotomodensitométriques) de reprise du processus néoplasique. Les valeurs de CEA étaient très dispersées, allant de 21 ng/ml à 854 ng/ml.

L'étude de ces 12 cas nous révèle que 3 de ces patients avaient subi une intervention palliative tandis que 9 avaient été opérés dans un but curatif.

a) *Patients ayant subi une opération palliative.*

— Ces 3 patients ont subi une résection subtotale de leur tumeur mais ils présentaient, au moment de l'intervention, des métastases objectivables et inopérables. Chez ces 3 patients, tout au long de l'étude, le taux de CEA est toujours resté supérieur à 20 ng/ml. Ces patients présentaient, dès le début de l'observation, à la fois des métastases décelables et un taux franchement pathologique de CEA. Après l'intervention chirurgicale, le taux de CEA a diminué légèrement mais n'a jamais atteint des valeurs inférieures à 10 ng/ml.

b) *Patients ayant subi une intervention à visée curative.* — Les 9 patients formant ce sous-groupe ont subi une résection apparemment totale de leur tumeur primitive et ne présentaient pas de métastases décelables au moment de l'opération. Six patients de ce sous-groupe ont présenté des métastases, le plus souvent hépatiques. Comme critères diagnostiques de la présence de métastases, nous avons considéré soit l'objectivation au cours d'une laparotomie «second-look», soit une confirmation par ponction-biopsie et analyse cytopathologique, soit une évidence clinique et/ou paraclinique. Dans tous les cas, la positivité du taux de CEA a précédé de 2 à 18 mois l'apparition des signes cliniques et paracliniques (fig. 2). Deux patients présentaient de fortes présomptions de métastases non encore confirmées par une exploration chirurgicale et par les explorations paracliniques toujours normales. La présomption de métastases hépatiques reposait sur une perturbation prolongée du bilan hépatique. Dans un cas, aucune autre pathologie ne pouvait être envisagée dans l'exploration de ce syndrome biologique. Dans l'autre de ces deux cas, la perturbation isolée du bilan hépatique et le taux de CEA pouvaient être d'origine éthylique. On sait en effet que l'éthylisme, et la cirrhose hépatique dont il est responsable, est une cause fréquente (jusqu'à 25 %) d'accroissement du taux de CEA (12, 13, 20). Enfin, dans un cas, il n'existe aucun signe clinique, biologique ou radiologique de métastase.

DISCUSSION

Sur la base des résultats de dosages différents et répétés sur 416 échantillons, nous pouvons

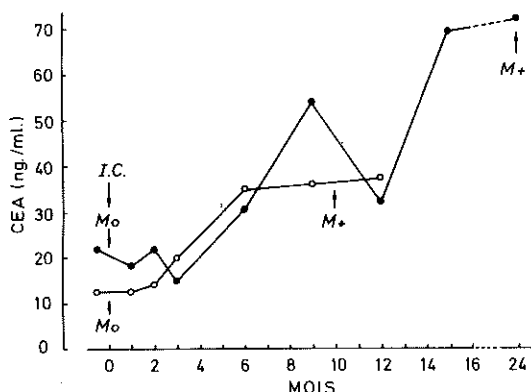


FIG. 2. Evolution du taux de CEA chez deux patients ayant subi une intervention chirurgicale (I.C.) à but curatif pour un adénocarcinome colique. Au moment de l'intervention, il n'existait aucune évidence clinique ou paraclinique de métastase (M_0). Les métastases (M_+) ont été décelées 9 (○) et 18 (●) mois après un accroissement du taux de CEA au-dessus de 20 ng/ml.

admettre que, dans nos conditions expérimentales, le dosage du CEA est une analyse reproductible dans le temps. En effet, le coefficient de variation est toujours inférieur à 10 % sauf pour deux échantillons (sur 416) provenant de sujets différents. Pour ces deux échantillons, la cause de l'erreur importante inter-essai n'apparaît pas. La preuve de la reproductibilité de la technique est une condition préalable et indispensable pour étudier la corrélation entre l'évolution clinique du patient et les valeurs de CEA.

A condition de suivre le patient de façon suffisamment rapprochée, nous trouvons une bonne corrélation entre le taux de CEA et l'évolution clinique. Ainsi, dans 42 cas où aucun signe clinique ou paraclinique de récurrence n'est observé, le taux de CEA est indosable ou inférieur à 10 ng/ml. Dans plusieurs cas, le taux préopératoire de CEA (19 %) est élevé et atteint même des valeurs supérieures à 40 ng/ml (3 cas).

Dans 12 cas, le taux de CEA reste ou devient pathologique en même temps ou avant que n'apparaissent des signes cliniques, paracliniques ou biologiques plaçant pour une récurrence loco-régionale ou pour des métastases à distance.

Une situation particulièrement intéressante est constituée par l'accroissement du taux de CEA alors que les données cliniques, paracliniques et biologiques sont encore normales. Cet état, s'il se confirme, permet d'envisager une exploration chirurgicale en vue de réaliser l'exérèse curative d'une éventuelle récurrence locale.

Des taux de CEA indosables ou inférieurs à 10 ng/ml n'excluent cependant pas l'existence de récidives locales ou de métastases. Semblable situation a été observée dans le cancer recto-colique par Persijn et Hart (1981) (27) et dans le cancer du sein par Franchimont et coll. (1977 et 1980) (10, 11).

Par contre, des taux accrus de CEA en période postopératoire sont toujours d'un pronostic plus sévère car ils accompagnent ou précèdent une extension locale ou métastatique. Une constatation semblable a été faite dans le cancer du sein (10, 11).

Ces résultats comme ceux obtenus par de nombreux autres auteurs (24, 30) démontrent que le CEA constitue un des paramètres quantitatifs de surveillance des patients atteints d'un cancer recto-colique, complémentaires aux critères cliniques, biologiques, radiologiques, échographiques, tomographiques et isotopiques.

RÉSUMÉ

Cinquante-quatre patients opérés d'une tumeur recto-colique ont été surveillés pendant des périodes allant de 2 à 100 mois par le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) sérique et par les examens cliniques, biologiques, radiologiques, échographiques, tomographiques et isotopiques habituels. Chaque nouvel échantillon de sérum était dosé en même temps que les échantillons prélevés antérieurement chez le même malade. Cette répétition du dosage sur un même échantillon a permis de confirmer la reproductibilité excellente de la méthode. De plus, il existe une bonne corrélation entre l'évolution clinique et celle des taux de CEA. Dans 42 cas, les taux de CEA sont restés ou redevenus normaux après l'intervention chirurgicale et aucune évidence de métastase ou de récurrence locale n'a pu être observée. Dans 12 cas, au contraire, les taux de

CEA restent ou deviennent pathologiques en même temps ou avant que n'apparaissent des signes cliniques, biologiques ou paracliniques plaçant pour des métastases ou pour une récurrence loco-régionale.

Ces résultats démontrent que le dosage du CEA constitue un paramètre quantitatif de surveillance de l'évolution d'un cancer colorectal, complémentaire aux critères cliniques, radiologiques, biologiques, isotopiques classiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALI, J. P., MAGOUS, R., LECOU, C., MOUSSERON-CONET, M. — Presence of blood group H antigen on a carcinoembryonic antigen and its enzymatic modification into group A and B specificities. *Cancer Res.*, 1976, **36**, 2124-2129.
2. BIVINS, B. A., BOYD, C. R., MEENER, W. R., GRIFFEN, W. D. — CEA levels and prognosis in colon carcinoma. *J. surg. Oncol.*, 1974, **6**, 417-421.
3. BOOTH, S. N., KING, J., LEONARD, J., JAMIESON, G. C., OATES, G. D., DYKES, P. W. — Carcinoembryonic antigen in management of colorectal carcinoma. *Brit. med. J.*, 1974, **IV**, 183-187.
4. BURTIN, P., CHAVANNEL, G., HURSCHE-MARIE, H. — Characterization of a second normal antigen that cross-reacts with CEA. *J. Immunol.*, 1973, **111**, 1926-1928.
5. BURTIN, P., CHAVANNEL, G., VON KLEIST, S. — Demonstration in normal human plasma of an antigen that cross-reacts with the carcinoembryonic antigen of digestive tract tumours. *J. nat. Cancer Inst.*, 1972, **49**, 1727-1729.
6. DUBUCO, M. — *Mise au point et étude comparative des dosages radio- et enzymo-immunologiques de l'antigène carcino-embryonnaire*. Thèse de Doctorat en Sciences biomédicales expérimentales, Université de Liège, 1981.
7. DURAISWAMI, P., CORDOVA, T., FRANCHIMONT, P. — An improved method for the isolation of carcinoembryonic antigen. *I. R. C. S. med. Science*, 1976, **4**, 172.
8. FRANCHIMONT, P., DEBRUCHE, M. L., ZANGERLÉ, P. F., PROYARD, J. — Dosage radioimmunologique de l'antigène carcinoembryonnaire. *Ann. Immunol.*, 1973, **124**, 619-630.
9. FRANCHIMONT, P., ZANGERLÉ, P. F. — Present and future clinical relevance of tumour markers. *Europ. J. Cancer*, 1977, **13**, 637-646.
10. FRANCHIMONT, P., ZANGERLÉ, P. F., HENDRICK, J. C., REUTER, A., COLIN, C. — Simultaneous assays of cancer associated antigens in benign and malignant breast diseases. *Cancer*, 1977, **39**, 2806-2812.
11. FRANCHIMONT, P., ZANGERLÉ, P. F., COLON, C., OSTERTRIETH, P., HENDRICK, J. C., VAN CAUWENBERGE, J. R., HUSTIN, J. — Tumor associated markers in

- breast cancer, in *Breast cancer experimental and clinical aspects*, H. T. MOURIDSEN, T. PALSHOF, Ed. Pergamon Press, Oxford, Toronto, Sydney, New York, Paris, Frankfurt, 1980, 17-20.
12. FRANCHIMONT, P., ZANGERLÉ, P. F., COLLETTE, J., DEBRUCHE, M. L., PROYARD, J., REUTER, A., MAILLEUX, M. — La détection radioimmunologique d'antigènes d'origine cancéreuse. *Bull. Acad. roy. Méd. Belg.*, 1974, **129**, 291-329.
 13. FRANCHIMONT, P., ZANGERLÉ, P. F., NOGAREDE, J., BURY, J., MOLTER, F., REUTER, A., HENDRICK, J. C., COLLETTE, J. — Simultaneous assays of cancer associated antigens in various neoplastic disorders. *Cancer*, 1976, **38**, 2287-2295.
 14. GO, V. L. — Carcinoembryonic antigen (CEA) : Clinical applications. *Cancer*, 1976, **37**, 562-566.
 15. GOLD, P., FREEDMAN, S. O. — Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinoma by immunologic tolerance and absorption techniques. *J. exp. Med.*, 1965, **121**, 439-462.
 16. GOLD, P., FREEDMAN, S. O., SCHUSTER, J. — Carcinoembryonic antigens. Historical perspectives, experimental data, in *Immunodiagnosis of cancer*, R. B. HERBERMAN, K. R. MCINTYRE, Ed. Marcel Dekker, Inc. New York, Basel, 1979, Part I, 147-164.
 17. GREENWOOD, F. C., HUNTER, W. M., GLOVER, J. — The preparation of ¹³¹I labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem. J.*, 1963, **89**, 114-123.
 18. HANSEN, H. T., SNYDER, J. J., MILLER, E., VANDEVOORDE, J. P., MILLER, O. N., HINES, L. R., BIRNS, J. J. — Carcinoembryonic antigen (CEA) assay. A laboratory adjacent in the diagnosis and management of cancer. *Hum. Path.*, 1974, **5**, 139-147.
 19. HOLYOKE, E. D., CHU, T. M., MURPHY, G. P. — CEA as a monitor of gastro-intestinal malignancy. *Cancer*, 1975, **35**, 830-836.
 20. KHOO, S. K., WARNER, N. L., LIE, J. T., MAC KAY, I. R. — Carcinoembryonic antigen activity of tissue extracts ; a quantitative study of malignant and benign neoplasm, cirrhotic liver, normal adults and foetal organs. *Int. J. Cancer*, 1973, **11**, 681-687.
 21. KREBS, B. P., LALANNE, C. M., SCHNEIDER, M. — *Clinical application of carcinoembryonic antigen assay*. Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford, 1978.
 22. LIVINGSTON, A. S., HAMPOON, L. G., SHUSTER, J., GOLD, P., HINCHNEY, E. J. — Carcinoembryonic antigen (CEA) in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. *Arch. Surg.*, 1974, **109**, 259-264.
 23. LOGERFO, P., KRUEPY, J., HANSEN, H. J. — Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. *New Engl. J. Med.*, 1971, **285**, 138-141.
 24. LUNDE, O. C. H., HAVIG, O. — Clinical significance of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with adenocarcinoma in colon and rectum. *Acta chir. scand.*, 1982, **148**, 189-193.
 25. MACH, J. P., PUSTASZERI, J., MAC DONALD, D., BERTHOLET, M. M. — Carcinoembryonic antigen (CEA). Use and limitations of the CEA radioimmunoassay in the diagnosis and follow up of colorectal carcinoma. *Med. J. Suppl.*, 1974, **3**, 369-379.
 26. MAC KAY, A. M., DATEL, S., CARTER, S., STEVENS, V., LAWRENCE, D. Y. R., COOPER, E. N., NEVILLE, A. M. — Role of serial plasma CEA levels in detection of recurrent and metastatic colorectal carcinomas. *Brit. med. J.*, 1974, IV, 382-395.
 27. PERSLIN, J. P., HART, A. A. M. — Prognostic significance of CEA in colorectal cancer : a statistical study. *J. clin. Chem. clin. Biochem.*, 1981, **19**, 1117-1123.
 28. RAVAY, M., MOERTEL, C. G., SCHUTT, A. J., GO, V. L. W. — Usefulness of serial serum carcinoembryonic antigen (CEA) determination during anticancer therapy or long term follow up of gastrointestinal carcinoma. *Cancer*, 1974, **34**, 1230-1234.
 29. REYNOSO, G., KEANE, M. — Carcinoembryonic antigen in prognosis and monitoring of patients with cancer, in *Immunodiagnosis of cancer*, R. B. HERBERMAN, K. R. MCINTYRE, Ed. Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1979, Part I, 239-254.
 30. SZYNENDERS, J. J., NOWALCKI, M. P., SZAWLONSKI, A. W., KAMINSKA, J. A. — Prolactine value of plasma CEA levels : preoperative prognosis and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rect.*, 1982, **25**, 46-52.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Y. Reginster, Laboratoire de Radio-immunologie, CHU, Bât. B23, Sart Tilman, 4000 Liège.