

## Utilité et limites du dosage de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) dans la surveillance postopératoire de malades atteints de carcinomes du côlon et du rectum

par

J.-P. MACH\*, M. M. BERTHOLET, P. JAEGER,  
J. PETTAVEL, B. WUILLERET

Les résultats de la littérature montrent que le dosage radio-immunologique de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) n'est pas un test spécifique des affections malignes et qu'il ne peut être utilisé pour le dépistage précoce du cancer (voir l'article sur le diagnostic immunologique du cancer (1)). La plupart des chercheurs sont d'avis que l'application principale du dosage du CEA en clinique devrait résider dans la « surveillance » après traitement de malades cancéreux dont le diagnostic a déjà été posé. Cependant, en dépit du très grand nombre de dosages du CEA déjà réalisés dans le monde entier, très peu d'études bien documentées à ce sujet ont été publiées (2, 3). Le but de ce travail est donc de déterminer l'utilité du dosage du CEA dans l'appréciation de la résection chirurgicale de carcinomes du gros intestin et dans le « follow-up » de ces malades après opération. Une partie de ces résultats ayant déjà été publiée (4) nous insisterons sur la description des quelques cas dans lesquels les dosages répétés du CEA ont apporté des informations intéressantes.

Cet article a déjà été publié dans *Schweiz med. Wschr.*, 1975, 105, n° 46, p. 1533-1538.

Il n'est reproduit ici que sur les instances du Commissariat à l'Énergie Atomique afin de regrouper tous les textes du Symposium.

REMERCIEMENTS : Nous remercions les P<sup>rs</sup> H. ISLIKER, F. SAEGESSER et R. MOSIMANN de leurs conseils et de l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

(\*) Institut de Biochimie de l'Université, 21, rue Bugnon, 1011 Lausanne (Suisse).

Tirés à part : Commissariat à l'Énergie Atomique, Laboratoire des Produits Biomédicaux, B.P. n° 21, 91190 Gif-sur-Yvette (France).

### Patients et méthodes

*Patients.* — Le dosage du CEA a été pratiqué sur plus de 1 500 échantillons de plasma provenant de 800 malades souffrant de maladies bénignes ou malignes. Dans ce travail, nous décrivons les résultats obtenus avant tout traitement chez 101 malades porteurs d'un carcinome du côlon ou du rectum confirmé histologiquement. Les patients sont répartis en fonction du degré d'extension de leur tumeur (fig. 1), selon la classification de Dukes (5) :

- Dukes A : tumeur limitée à la paroi intestinale,
- Dukes B : tumeur envahissant la séreuse sans atteindre les ganglions lymphatiques,
- Dukes C : tumeur envahissant les ganglions régionaux,
- Dukes D : présence de métastases à distance.

Chez 66 malades, le dosage du CEA a été pratiqué au moins deux fois après l'opération. Une résection qualifiée de macroscopiquement complète a été obtenue chez 45 de ces patients (fig. 2, gauche), alors qu'une résection partielle, due soit à une infiltration régionale, soit à des métastases à distance, a été rapportée dans 19 cas (fig. 2, droite). Dans 2 cas, le rapport des chirurgiens indiquait une résection totale alors que les pathologues signalaient une infiltration tumorale de la tranche de section. Ces deux cas seront décrits séparément.

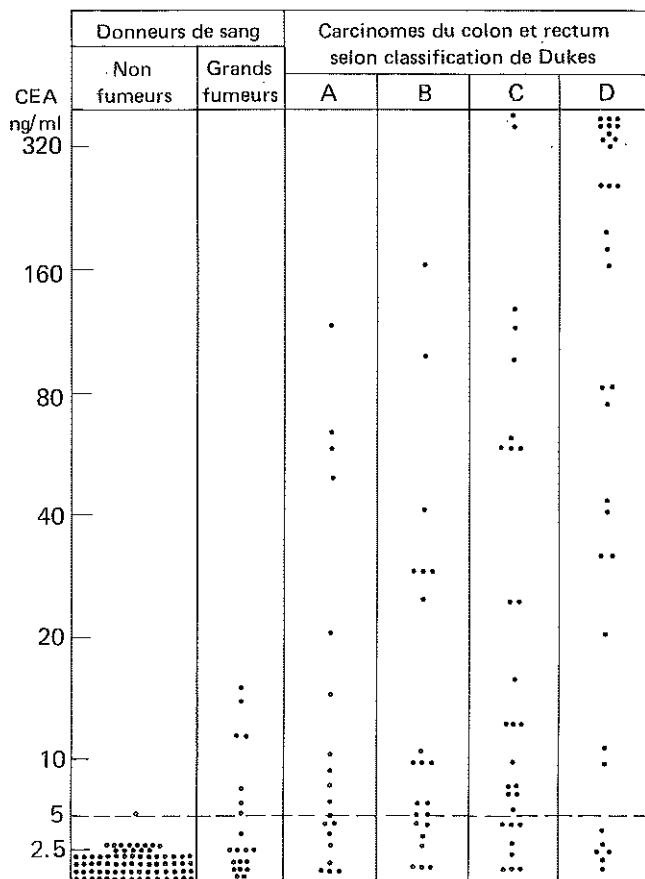


FIG. 1. — Taux de CEA plasmatique en ng/ml chez 101 différents malades atteints de carcinomes du côlon ou du rectum et chez 110 donneurs de sang en bonne santé. Les malades sont répartis selon le degré d'extension de leur tumeur (classification de Dukes (5)); les donneurs de sang selon leur consommation de cigarettes (fumeurs = > 15 cigarettes par jour pendant les 5 dernières années; non-fumeurs = < de 15 cigarettes par jour).

29 malades ayant eu une résection tumorale considérée comme complète et dont le taux de CEA dépassait 2,5 ng/ml avant l'opération ont été suivis pendant plusieurs mois par des dosages répétés du CEA (fig. 3-5).

*Contrôles.* — 110 donneurs de sang apparemment en bonne santé, non sélectionnés quant à l'âge et au sexe, ont été répartis selon leur habitude de tabagisme (fig. 1). Ont été considérés comme grands fumeurs : 20 donneurs ayant fumé plus de 15 cigarettes par jour depuis au moins 5 ans. Les individus fumant moins de 15 cigarettes ont été classés parmi les non fumeurs.

*Le dosage radio-immunologique* a été effectué selon la méthode de Gold (6), modifiée par Mach et coll. (7). La principale modification consiste dans le fait que nous faisons une extraction, dans l'acide perchlorique 1 M, de 2 ml de plasma au lieu de 5 ml de sérum. Tous les tests se font en duplicata; il faut donc récolter au minimum 10 ml de sang dans un tube contenant 33 mg d'EDTA-K3 (Laboratoire L. D., Genève). La sensibilité du test est de 1-2 ng/ml. La fiabilité de cette méthode a été démontrée dans une étude organisée par le « National Institute of Health » (USA) : le taux de CEA de 94 échantillons de sang prélevés chez différents malades a été mesuré simultanément dans 11 laboratoires. Nos résultats ont montré une corrélation de 82-90 p. 100 avec les 7 meilleurs laboratoires de cette étude, notamment avec ceux de Hoffman-La Roche, Bâle (8).

## Résultats

### CORRÉLATION ENTRE LE DEGRÉ D'EXTENSION DE LA TUMEUR ET LE TAUX DE CEA AVANT L'OPÉRATION

Les valeurs individuelles de CEA observées chez 101 malades porteurs de carcinome du côlon ou du rectum de sang apparemment en bonne santé sont présentés dans la figure 1. Les malades sont répartis selon le degré d'extension de leur tumeur (classification de Dukes (5)) et les donneurs de sang sont séparés en fumeurs et non-fumeurs (voir patients et méthodes). Presque tous les 90 donneurs de sang considérés comme non-fumeurs ayant un taux de CEA inférieur à 5 ng/ml, nous avons décidé d'utiliser cette valeur comme limite normale dans la description de nos résultats. Cependant, d'une manière générale, il ne faut pas considérer le dosage du CEA comme un test positif ou négatif, mais bien l'interpréter de manière quantitative.

Si l'on prend cette limite arbitraire de 5 ng/ml, on obtient des taux de CEA élevés chez 11 cas des 19 Dukes A (58 %), chez 15 des 22 Dukes B (68 %), chez 20 des 28 Dukes C (71 %) et chez 26 des 32 Dukes D (81 %). Sur l'ensemble des 101 cas de carcinomes du côlon et du rectum, les 71 % avaient un taux de CEA égal ou supérieur à 5 ng/ml.

Parmi les 22 donneurs de sang apparemment normaux mais ayant fumé plus de 15 cigarettes par jour pendant les 5 dernières années, 7 avaient un taux de CEA supérieur à 5 ng/ml allant même jusqu'à 14 et 16 ng/ml pour 2 d'entre-eux. Chez ces individus, le dosage du CEA a été répété à plusieurs reprises et le taux de CEA est resté stable. Si l'on compare le taux de CEA circulant chez les malades atteints de carcinome et chez les individus normaux mais grands fumeurs, on constate qu'environ 1/3 des patients dont la tumeur est localisée, et 2/3 des patients porteurs de métastases ont un taux de CEA supérieur à la valeur la plus haute observée chez les grands fumeurs.

## VARIATIONS DU TAUX DE CEA APRÈS RÉSECTION DE LA TUMEUR

La figure 2, partie gauche, illustre les variations du taux de CEA observées 2-4 semaines après l'opération chez 45 malades ayant subi une résection de leur tumeur considérée macroscopiquement comme complète. Chez 40 malades sur 45 le taux de CEA s'est abaissé jusqu'à des valeurs normales ou est resté bas, après l'opération. Les 5 malades dont le taux de CEA ne s'est jamais abaissé au-dessous de 5 ng/ml ont tous présenté par la suite une élévation progressive de leur CEA et plus tard, les symptômes d'une récurrence tumorale. L'évolution de ces cas est décrite plus bas (voir description des cas 1-5 et fig. 3). Deux de ces cas ont été rapportés comme Dukes B et 3 comme Dukes C. Cependant les valeurs postopératoires de CEA ainsi que l'évolution clinique suggèrent fortement qu'une métastase à distance non détectable était déjà présente lors de l'opération. Les 4 malades dont le taux de CEA ne s'est abaissé après l'opération qu'à des valeurs situées entre 2,5 et 5 ng/ml étaient tous des Dukes C. Dans les autres cas (12 Dukes A, 16 Dukes B et 8 Dukes C), le taux de CEA s'est abaissé ou s'est maintenu au-dessous de 2,5 ng/ml après l'opération.

La partie droite de la figure 3 montre les variations du taux de CEA chez 19 malades présentant soit des métastases à distance, soit une tumeur ne pouvant être réséquée que partiellement. Contrairement au groupe précédent, on constate que chez ces malades la résection partielle de la masse tumorale n'influence que peu le taux de CEA. Toutefois, dans 3 cas dont le taux de CEA préopératoire était bas (ce qui indique la présence d'une tumeur sécrétant peu de CEA), celui-ci s'est encore abaissé après l'opération à des niveaux presque indétectables, en dépit de la présence de métastases hépatiques. Ces résultats montrent qu'il ne faut pas interpréter tous les abaissements du taux de CEA comme des preuves de résection tumorale complète. Cette observation est confirmée par l'exemple de 2 cas de notre série que l'on n'a pu classer ni dans la partie droite ni dans la partie gauche de la figure 3. Ces malades avaient subi une résection macroscopiquement complète mais l'examen histologique révéla que la tumeur avait infiltré la paroi intestinale sur la tranche de section. Dans ces deux cas, le CEA s'est abaissé de 8 et 4, respectivement, à 1 ng/ml bien que la présence de tissu tumoral résiduel ait été prouvée par l'examen histologique de la pièce réséquée.

---

FIG. 3. — Évolution du taux de CEA plasmatique chez 8 malades atteints de carcinomes du gros intestin qui ont présenté une récurrence tumorale après une résection tumorale considérée macroscopiquement comme complète. L'élévation du taux de CEA circulant est détectable 2,5-10 mois avant l'apparition des premiers symptômes cliniques ou des premières modifications enzymatiques, indiquées par une flèche sur le graphique. Pour chaque malade, après la dernière valeur de CEA est indiqué le numéro du cas et la lettre correspondant à la classification de Dukes. Les renseignements cliniques sur chaque cas sont donnés dans le paragraphe « Description des cas ».

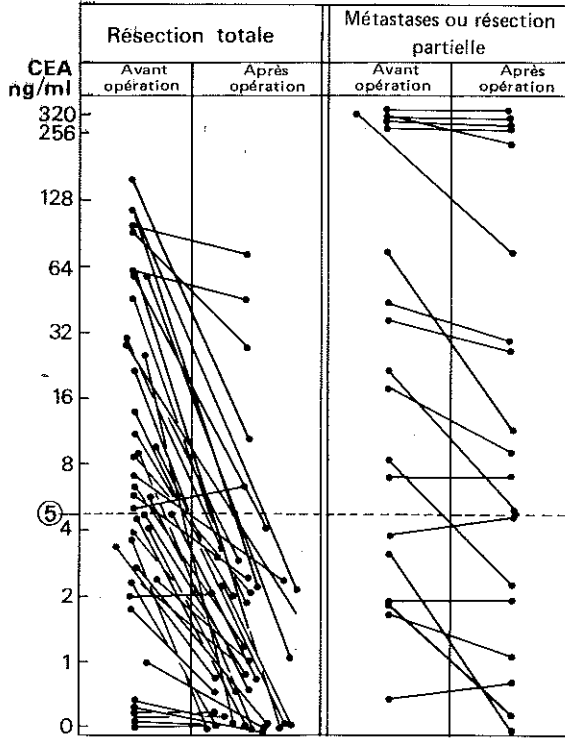


Fig. 2. — Variations du taux de CEA plasmatique avant et après opération chez 64 patients atteints de carcinomes du gros intestin. — A gauche, 45 patients ayant subi une résection considérée macroscopiquement comme totale. Les 5 patients dont le taux de CEA ne s'est pas abaissé au-dessous de 5 ng/ml dans un délai de 4 semaines après l'opération, ont présenté une récurrence tumorale. — A droite, 19 patients porteurs de métastases à distance ou n'ayant subi qu'une résection tumorale partielle.

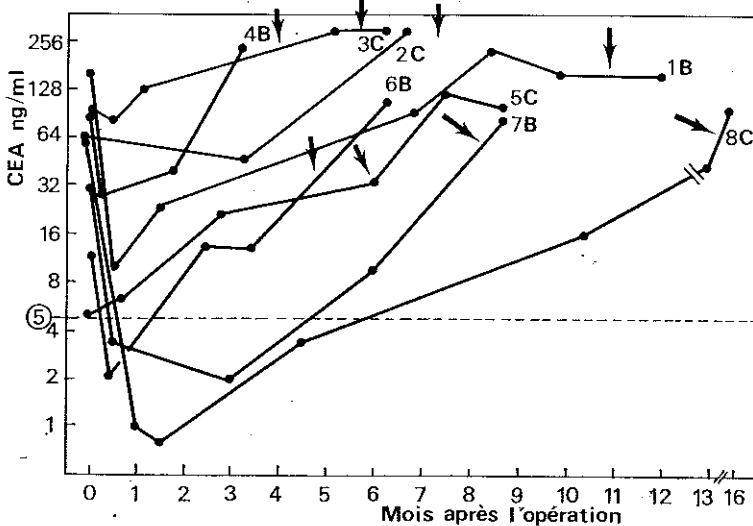


Fig. 3. — Légende ci-contre.

## SURVEILLANCE POSTOPÉRATOIRE À LONG TERME

Parmi les malades ayant subi une résection tumorale considérée macroscopiquement comme complète, 22 individus dont le taux de CEA préopératoire était plus élevé que 2,5 ng/ml ont été suivis par des dosages répétés du CEA. L'évolution du taux de CEA chez ces 22 malades est illustrée dans les figures 3-5. Les cas sont groupés selon leur évolution clinique et selon les résultats du dosage du CEA.

La figure 3 montre l'évolution du taux de CEA chez 8 malades qui ont présenté une récurrence tumorale dans l'année qui a suivi la résection de leur carcinome. Dans chacun de ces cas, il n'y avait aucune évidence de métastases au moment de l'opération. Tous ces malades ont présenté une élévation de leur taux de CEA détectable plusieurs semaines ou mois avant l'apparition des premiers symptômes de récurrence, indiquée par une flèche sur le graphique. L'évolution clinique de ces 8 malades sera brièvement décrite afin de démontrer l'utilité et les limites de ces dosages répétés du CEA dans des conditions cliniques pratiques.

## DESCRIPTION DES CAS

*Cas n° 1:* Il s'agit d'une femme de 64 ans, porteuse d'un adénocarcinome bien différencié de l'angle splénique du côlon (Dukes B). On lui enleva une tumeur splénique de 2,5 cm/2,5 cm et le côlon fut anastomosé à la peau. Deux semaines après l'opération, le taux de CEA était tombé de 160 ng/ml à 10 ng/ml. Mais il remonta progressivement jusqu'à 200 ng/ml. Des dosages répétés des phosphatases alcalines et des transaminases hépatiques (SGOT; SGPT) donnèrent toujours des valeurs situées dans les limites de la norme. Une scintigraphie hépatique effectuée 7 mois après l'opération ne montrait aucune altération significative. Quatre mois plus tard, on procéda à une seconde laparotomie pour rétablir la continuité du côlon. A cette occasion, l'inspection de la cavité abdominale ne révéla pas de récurrence locale mais permit par contre de mettre en évidence une métastase hépatique isolée de 2 cm/2 cm. L'histologie était celle d'un adénocarcinome bien différencié. Depuis 10 mois, la montée progressive du taux de CEA suggérait la présence de cette récurrence, alors que la patiente était absolument asymptomatique.

*Cas n° 2:* Il s'agit d'une femme de 84 ans atteinte d'un adénocarcinome différencié du rectum (Dukes C). Après résection de la tumeur, qui mesurait 6 cm/3 cm, le taux de CEA ne s'abaissa que de 63 à 50 ng/ml. La patiente se sentait bien. Au sixième mois postopératoire, le taux de CEA s'éleva à 300 ng/ml, alors que la patiente ne se plaignait que d'une légère constipation. Le lavement baryté permit de mettre en évidence une sténose au niveau de l'anastomose chirurgicale, sans signe de compression extrinsèque. Un mois plus tard, la patiente était rehospitalisée pour insuffisance rénale. L'urographie montra une hydronéphrose bilatérale. La patiente est décédée 3 semaines plus tard en insuffisance rénale terminale. A l'autopsie, on trouva une masse tumorale comprimant les deux uretères ainsi que plusieurs métastases hépatiques. L'histologie confirma le diagnostic d'adénocarcinome.

*Cas n° 3:* Il s'agit d'une femme de 49 ans porteuse d'un adénocarcinome du rectosigmoïde (Dukes C). Après résection d'une tumeur de 3 cm/3 cm, le CEA ne s'abaissa que de 95 à 80 ng/ml. Bien que la patiente soit asymptomatique, le CEA s'éleva progressivement jusqu'à 300 ng/ml au quatrième mois postopératoire. La patiente se sentait toujours bien, mais l'examen clinique révéla une discrète hépatomégalie. Trois semaines plus tard on pratiquait une biopsie à l'aiguille fine qui révélait la présence d'une métastase hépatique dont l'histologie était de type adénocarcinome.

*Cas n° 4:* Il s'agit d'une femme de 57 ans atteinte d'un adénocarcinome faiblement différencié du rectosigmoïde (Dukes B). Après résection totale de la tumeur qui mesurait 3 cm/3 cm, le CEA tomba de 90 à 28 ng/ml. Deux mois après l'opération, le CEA passait à 40 ng pour atteindre

240 ng/ml un mois et demi plus tard. A ce moment, les phosphatases alcalines étaient dans les limites de la norme. La patiente se sentait bien, n'avait pas perdu de poids, mais se plaignait de légers troubles neurologiques consistant en étourdissements et en parésie des membres inférieurs. Deux semaines plus tard, le fond d'œil permit d'objectiver une stase papillaire, tandis que l'EEG et la  $\gamma$ -encéphalographie suggéraient le diagnostic de métastase cérébrale.

*Cas n° 5 :* Il s'agit d'un homme de 71 ans atteint d'un adénocarcinome bien différencié du rectum. La résection fut qualifiée macroscopiquement de totale, mais l'examen histologique révéla que l'un des 8 ganglions lymphatiques prélevés présentait des cellules malignes (Dukes C). Le taux préopératoire de CEA de 5,5 ng/ml ne chuta pas après l'intervention mais se mit au contraire à monter progressivement jusqu'à 34 ng/ml au sixième mois postopératoire. A ce moment, la valeur des transaminases était normale mais les phosphatases alcalines étaient de 74 UI, alors qu'elles étaient à 40 UI avant l'opération. Un scintigramme hépatique effectué la semaine suivante suggéra la présence d'une métastase hépatique. Trois mois plus tard, le CEA s'élevait à 120 ng/ml et les phosphatases alcalines à 97 UI. Quatre mois plus tard, le CEA était à 160 ng/ml (cette dernière valeur ne figure pas dans le graphique) et les phosphatases alcalines à 114 UI. A ce moment, on notait un agrandissement du foie à la palpation, mais on ne possédait pas encore de confirmation histologique.

*Cas n° 6 :* Il s'agit d'un homme de 70 ans porteur d'un adénocarcinome bien différencié du rectosigmoïde de 7 cm de diamètre (Dukes B). Après une amputation radicale du rectum, le CEA descendit de 12 ng/ml à une valeur de 2 ng/ml. Cependant, deux mois plus tard, le CEA s'élevait à 13 ng/ml, niveau auquel il se trouvait encore au contrôle mensuel suivant. Les transaminases étaient normales. Cinq mois après l'intervention, le patient fut réopéré pour une suppuration de la plaie périnéale; c'est à cette occasion que l'on constata la récurrence d'un adénocarcinome bien différencié. Un mois plus tard, le CEA était à 100 ng/ml.

*Cas n° 7 :* Il s'agit d'un homme de 77 ans atteint d'un adénocarcinome peu différencié du cæcum (Dukes B). Le CEA qui était de 32 ng/ml avant l'opération tomba à 1,9 ng/ml trois mois après l'intervention chirurgicale. Au sixième mois postopératoire, le CEA passa à 10 ng/ml; à ce moment le patient se sentait bien et l'examen clinique ne permettait pas de détecter une tumeur. Le patient revint deux mois et demi plus tard, se plaignant d'anorexie et de douleurs dans la région inguinale droite où l'on palpa aisément une masse de 5 cm/5 cm. Le CEA était alors à 100 ng/ml. Les phosphatases alcalines normales, et les SGOT à la limite supérieure de la norme. Dans ce cas le CEA a suggéré la présence d'une récurrence deux mois et demi avant que la clinique ne permette le diagnostic. Le patient mourut deux mois plus tard. L'autopsie permit de confirmer la présence de la récurrence locale et l'on découvrit en outre des métastases hépatiques.

*Cas n° 8 :* Il s'agit d'un homme de 65 ans porteur d'un adénocarcinome bien différencié du rectosigmoïde (Dukes C). Une masse tumorale de 12 cm/10 cm fut extirpée totalement. Le CEA passa de 60 ng/ml à 1 ng/ml un mois après l'opération. Quatre mois et demi après l'opération, le CEA était à 3,5 ng/ml; il montait à 16 ng/ml six mois plus tard. A ce moment, l'examen clinique ne permettait pas d'affirmer la récurrence locale. Cinq mois plus tard, le CEA s'élevait à 100 ng/ml. Une légère obstruction intestinale survenant alors nécessita une laparotomie; on diagnostiqua une récurrence pélyenne du carcinome confirmée par un examen histologique.

La figure 4 montre l'évolution du taux de CEA chez 6 autres malades présentant une élévation modérée des valeurs de CEA au-dessus de 5 ng/ml, en l'absence de symptômes cliniques de récurrences. La plupart des malades de ce groupe ont une évolution semblable. Parti d'une valeur préopératoire légèrement élevée, leur taux de CEA s'abaisse après l'opération avant de regagner progressivement sa valeur de départ 6-12 mois après la résection tumorale. On n'observe pas de remontée nette des valeurs de CEA comme dans les cas de la figure 3. Seuls 2 malades (n°s 2 et 4) ont présenté quelques signes de récurrence tumorale consistant en une légère perte de poids et une augmentation discrète des phosphatases alcalines.

La figure 5 illustre les variations du taux de CEA chez 8 autres malades dont les valeurs sont restées au-dessous de 5 ng/ml. Aucun de ces cas n'a présenté des symptômes de récurrence. La plupart de ces malades ont vu leur taux de CEA s'abaisser très nettement après l'opération. Il faut noter que le taux de CEA du cas n° 1 (Dukes C) ne s'est abaissé que tardivement après être resté aux environs de 4 ng/ml pendant une période de 9 mois.

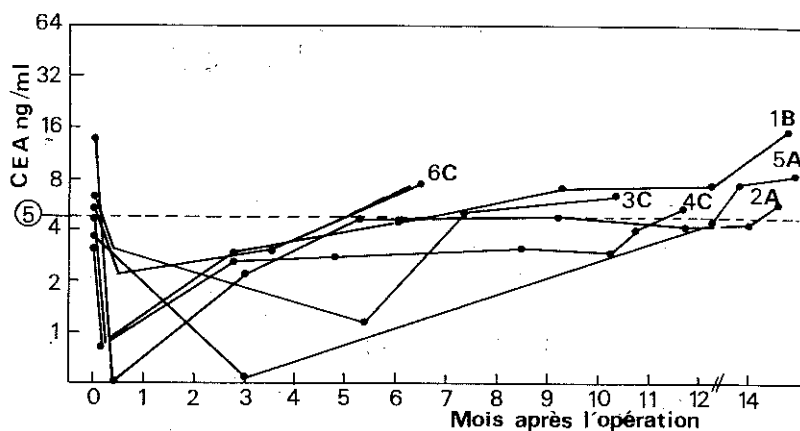


Fig. 4. — Évolution du taux de CEA plasmatique chez 6 malades qui, après une résection tumorale considérée macroscopiquement comme complète, ont présenté, d'abord une chute du taux de CEA puis une légère remontée jusqu'à des valeurs dépassant 5 ng/ml. Aucun de ces malades n'a présenté pour l'instant de signes cliniques de récurrence tumorale. Les lettres correspondent à la classification de Dukes.

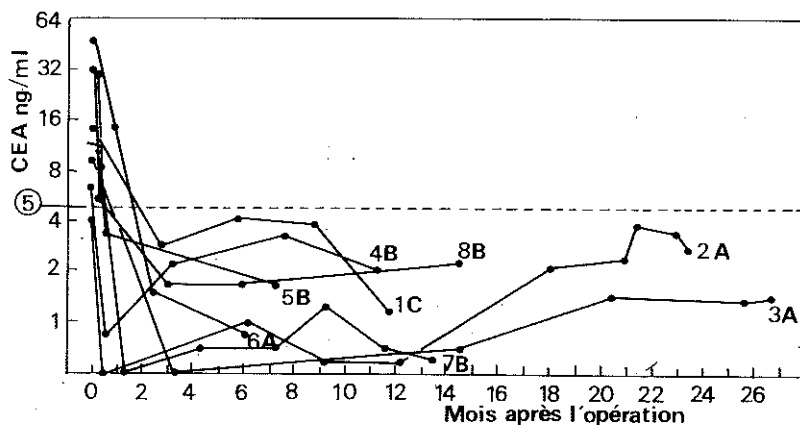


Fig. 5. — Variations du taux de CEA plasmatique chez 8 malades qui, après une résection tumorale considérée macroscopiquement comme complète, ont présenté une chute du taux de CEA qui est resté par la suite à des valeurs inférieures à 5 ng/ml. Aucun de ces malades n'a présenté de signes de récurrences tumorales. Les lettres correspondent à la classification de Dukes.



### Discussion

Bien que le dosage du CEA ait été utilisé dans plusieurs grandes cliniques depuis plus de 3 ans, il est encore très difficile de se faire une idée objective de son utilité en pratique médicale courante. Nos résultats montrent que des dosages répétés du CEA peuvent apporter des informations intéressantes concernant la présence de tissu tumoral résiduel après l'opération, ou la détection de récidives. Une ablation complète de la tumeur est suivie d'une chute du taux de CEA à des valeurs normales. La persistance de taux de CEA élevé suggère que la résection tumorale a été incomplète. Enfin une élévation progressive des valeurs de CEA peut révéler la présence d'une récidive tumorale plusieurs mois avant l'apparition des signes cliniques.

L'application du dosage du CEA à l'évaluation d'une résection tumorale doit cependant être considérée de manière critique. Si la persistance d'un taux de CEA élevé après l'opération indique généralement la présence de tissu tumoral résiduel, ce taux de CEA élevé peut également être dû à une pathologie associée telle que cirrhose hépatique, emphysème grave ou inflammation chronique de l'intestin (1). Il faut donc toujours considérer sérieusement cette possibilité avant de conclure à une résection tumorale incomplète. D'autre part le dosage du CEA ne doit pas être effectué trop rapidement après l'opération, car le CEA produit par la tumeur peut rester en circulation 2-3 semaines après la résection tumorale. Dans certains cas, il faut attendre 4-6 semaines après l'opération pour atteindre la valeur de CEA la plus basse. D'autre part, il faut se garder de conclure que tous les abaissements du CEA à des valeurs normales indiquent une résection tumorale complète. Nous avons vu que dans des cas de tumeurs produisant peu de CEA, une résection partielle peut faire chuter le taux de CEA malgré la présence de métastases hépatiques.

On peut se demander pourquoi la détection de *récidives* grâce aux dosages répétés du CEA semble plus efficace que la détection de tumeurs *primitives*. Ceci peut s'expliquer pour 4 raisons :

1. La valeur de CEA la plus basse après l'opération peut être utilisée comme ligne de base pour détecter une faible élévation du taux de CEA. Ainsi, même en présence d'une pathologie associée produisant une légère élévation de cette ligne de base, on peut détecter une remontée du taux de CEA indicatrice d'une récidive.

2. Les malades atteints de carcinomes du gros intestin, même après une résection chirurgicale complète, représentent une population à haut risque, chez laquelle il paraît justifié de pratiquer des dosages du CEA répétés.

3. Les récidives locales ou les métastases hépatiques des carcinomes du gros intestin sont souvent moins symptomatiques que les tumeurs primitives, ce qui rend le dosage du CEA relativement plus important pour le diagnostic des récidives.

4. La sélection des malades ayant des valeurs de CEA élevées avant l'opération, donc ayant des tumeurs sécrétant suffisamment de CEA, est un facteur favorable à la détection plus précoce des récidives. Dans la figure 1, on voit qu'une proportion relativement élevée (63 %) de malades porteurs de tumeurs localisées (Dukes A et B) ont des taux de CEA dépassant 5 ng/ml. Tous ces cas devraient pouvoir être suivis utilement après l'opération par des dosages répétés du CEA.

On peut objecter que les récidives de carcinomes digestifs, après traitement chirurgical, ont un pronostic tellement réservé que leur détection, même relativement précoce, n'aurait pas grande utilité pour le malade. En fait, dans cette étude, nous nous sommes bornés à observer l'élévation du taux de CEA en relation avec l'apparition des signes cliniques de récidives tumorales; aucune action thérapeutique n'a été prise sur la base des résultats du dosage du CEA. Nous considérons cependant que dans l'avenir, lorsque 2 dosages postopératoires espacés dans le temps montreront une élévation du taux de CEA au-dessus des valeurs antérieures et au-dessus des taux limites observés chez des individus normaux, une opération de « second look » pourra être envisagée. Il est possible que lors de cette intervention chirurgicale, motivée par l'élévation du taux de CEA et décidée en fonction de l'état général du malade, on puisse découvrir et réséquer une récidive tumorale localisée ou une métastase hépatique isolée. Si l'on observe des métastases hépatiques inextirpables lors de cette laparotomie, une chimiothérapie systématique ou intra-artérielle (9) pourra être commencée à un stade plus précoce que si l'on avait attendu que la récidive tumorale devienne symptomatique. Une autre possibilité de localisation de récidive tumorale pourrait être l'injection d'anticorps anti-CEA marqués à l'iode 131, comme le suggèrent les résultats expérimentaux obtenus chez des hamsters (10) ou des souris « nues » (11) porteurs de greffes de carcinomes du côlon humain.

Il faut attendre les résultats d'études à plus long terme pour déterminer si des décisions thérapeutiques (chirurgie, chimiothérapie ou immunothérapie) basées sur les informations données par le dosage du CEA, pourront aboutir à une amélioration de la survie des malades. Il est probable qu'après une période d'optimisme excessif suivie d'une réaction de désillusion, le dosage du CEA trouvera ses applications cliniques précises (1), en particulier dans la surveillance postopératoire de certains cas de carcinomes du gros intestin.

#### BIBLIOGRAPHIE

- (1) MACH (J.-P.). — Diagnostic immunologique du cancer. *Schweiz. med. Wschr.*, 1975, 105, 1301-1307.
- (2) HOLYOKE (D.), REYNOSO (G.) et CHU (T. M.). — Carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with carcinoma of the digestive tract. *Ann. Surg.*, 1972, 176, 559-564.
- (3) SOROKIN (J. J.), SUGARBAKER (P. H.), ZAMCHECK (N.), PISICK (M.), KUPCHIK (H. Z.) et MOORE (F. D.). — Serial carcinoembryonic antigen assays, use in detection of cancer recurrence. *J. A. M. A.*, 1974, 228, 49-53.

- (4) MACH (J.-P.), JAEGER (Ph.), BERTHOLET (M. M.), RUEGSEGGER (G. H.), LOOSLI (R. M.) et PETTAVEL (J.). — Detection of recurrence of large-bowel carcinoma by radioimmuno-assay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *Lancet*, 1974, 11, 535-540.
- (5) DUKES (C. E.) et BUSSEY (H. J. R.). — The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Brit. J. Cancer*, 1958, 2, 309-320.
- (6) THOMSON (D. M. P.), KRUPPEY (J.), FREEDMAN (S. O.) et GOLD (P.). — The radioimmuno-assay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1969, 64, 161-167.
- (7) MACH (J.-P.), PUSZTASZERI (G.), DYSLI (M.), KAPP (F.), BIERENS DE HAAN (B.), LOOSLI (R. M.), GROB (P.) et ISLIKER (H.). — Dosage radio-immunologique de l'antigène carcinoembryonnaire (CEA) dans le plasma de malades atteints de carcinomes. Conclusion des premiers résultats d'une étude collaborative en Suisse. *Schweiz. med. Wschr.*, 1973, 103, 365-371.
- (8) HANSEN (H. J.), SNYDER (J. J.), MILLER (E.), VANDERVOORDE (J. P.), MILLER (O. N.), HINES (L. R.) et BURNS (J. J.). — Carcinoembryonic antigen (CEA) assay: A laboratory adjunct in the diagnosis and management of cancer. *Hum. Pathol.*, 1974, 5, 139-148.
- (9) PETTAVEL (J.) et MORGENTHALER (F.). — Traitement des métastases hépatiques par infusions chimiothérapiques de longue durée. Dans : *Oncologie chirurgicale*, édité par F. Saegesser et J. Pettavel, p. 897-913. (H. Huber, édité), Berne 1971.
- (10) PRIMUS (F. J.), WANG (R. H.), GOLDENBERG (D. M.) et HANSEN (H. J.). — Localization of human GW-39 tumors in hamsters by radiolabelled heterospecific antibody to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res.*, 1973, 33, 2977-2982.
- (11) MACH (J.-P.), CARREL (S.), MERENDA (C.), SORDAT (B.) et CEROTTINI (J. C.). — In vivo localization of radiolabelled antibodies to carcinoembryonic antigen in human colon carcinoma grafted into nude mice. *Nature (Lond.)*, 1974, 248, 704-706.

## DISCUSSION

F. MARTIN. — Le cas de cancer colique familial avec un taux de CEA circulant modérément et chroniquement élevé (en plateau) correspond-il à une polypose familiale multiple ?

J.-P. MACH. — Non, il s'agissait d'un cas de famille avec 3 cas de carcinomes du gros intestin sans polypose. Le malade lui-même avait déjà été opéré pour une récurrence de carcinome du côlon il y a 3 ans. Son taux de CEA est resté stable aux environs de 10-15 ng pendant ces 3 dernières années.

J. GIRODET. — Quelle est votre expérience en ce qui concerne les variations au cours du temps des niveaux de CEA dans les lésions coliques préneoplasiques telles que polyposes et polypes, et au cours de la rectocolite hémorragique ?

J.-P. MACH. — Nous avons observé des valeurs légèrement élevées de CEA dans les rectocolites hémorragiques, mais nous n'avons pas suivi une série suffisamment grande de ces malades pour aider au diagnostic de carcinomes primaires.

N. ZAMCHECK. — You have the best data to date in your use of serial CEA levels in the following respect: All of your patients with recurrent colon cancer had elevated CEA levels. In our series (as well as in others) we had several patients who never achieved elevated levels despite proven recurrence. I wonder whether this respects a greater sensitivity of your assay to CEA ?

J.-P. MACH. — We may have a slightly more sensitive assay because we start with 2 ml of plasma instead of 50-100  $\mu$ l in the direct assay. However I should underline the fact that in our series of colo-rectal carcinomas with distant metastases we do have 20 per cent of patients with normal CEA level. Therefore I expect that with an increase number of cases we should also have recurrences with no elevation of CEA level.

J. SNYDER. — The M. D. Anderson experience is identical to yours in that they have had no recurrence with non-elevated CEA. Could the reason for your excellent results be a close cooperation between you and your surgery?

J.-P. MACH. — A close cooperation may play a role by attracting the attention of the surgeons toward the cases with elevation of CEA but I do not think that it can make the CEA rise in case of cancer with low production of CEA. Personally, I think that when we shall increase the number of patients observed we shall have 10-20 per cent of the recurrence cases which do not show a significant elevation of circulating CEA.

H. KAESS. — En vue des résultats discordants concernant le taux de CEA normal chez des cancéreux (faux négatifs) l'échange des sérums entre les laboratoires différents ne donnera-t-il par des informations supplémentaires sur les caractéristiques de la méthode employée par chaque laboratoire?

J.-P. MACH. — Nous reparlerons demain de la question des échanges de méthodes. Cela pose de nombreux problèmes techniques.

C. LOMBART. — Dans votre méthode de préparation du CEA que vous présentez comme étant la méthode conventionnelle, vous avez inclus une chromatographie sur DEAE-cellulose, étape qui ne figurait pas dans la méthode originale de Krupey ni d'ailleurs dans la vôtre qui, je crois, s'inspirait de la précédente. Avez-vous trouvé que cette étape était nécessaire en permettant par exemple d'enlever un contaminant? Comme on sait que les substances de groupes sanguins peuvent contaminer la préparation de CEA, trouvez-vous nécessaire, comme l'a fait le Dr Edgington, de passer votre préparation à travers une colonne d'immunosorbant anti A ou anti B?

J.-P. MACH. — Il est bien exact que nous avons ajouté la dernière étape de purification de notre CEA consistant en une chromatographie sur DEAE-cellulose, cette étape permet d'avoir un CEA plus homogène au point de vue charge et remplace l'électrophorèse préparative proposée par Krupey.

Je ne pense pas qu'il soit nécessaire de passer systématiquement toutes les préparations de CEA sur des colonnes d'immunoabsorbant anti-groupes sanguins parce que seules quelques préparations de CEA possèdent des antigènes de groupes sanguins et ces déterminants sont alors liés aux molécules de CEA. Cependant on ne peut pas exclure que des préparations de CEA mal purifiées soient contaminées par des glycoprotéines de groupes sanguins et qu'alors l'immunoabsorbant anti-groupes sanguins soit utile. Si je ne me trompe pas le Dr Edgington n'a pas démontré l'utilité et le rendement de passage de son CEA-S sur immunoabsorbant anti-groupes sanguins.