

Mise au point concernant l'utilisation du dosage de l'antigène carcino-embryonnaire (CEA) en clinique

par

Jean-Pierre MACH

RÉSUMÉ

L'antigène carcinoembryonnaire (CEA) est un marqueur tumoral défini par des antiséras hétérologues. Des taux élevés de CEA circulant ont été détectés par dosage radioimmunologique dans 20 à 90 p. 100 des cas de carcinomes colorectaux, selon le degré d'infiltration ou de dissémination de ces tumeurs. Le fait que des élévations du taux de CEA peuvent également être observées dans des carcinomes d'autres origines et dans différentes maladies non néoplasiques limite grandement la valeur du dosage du CEA pour le diagnostic précoce du cancer et contre-indique son utilisation comme test de dépistage des tumeurs. Cependant, des dosages répétés du CEA peuvent apporter des informations importantes concernant l'évaluation de la résection d'un cancer et la détection de récurrences tumorales. Parmi les différents types de cancer, les seules tumeurs primitives qui peuvent produire une élévation du taux de CEA au-dessus des valeurs observées dans les maladies non néoplasiques sont les carcinomes du gros intestin et du pancréas. Dans les carcinomes dérivés d'autres organes, une élévation marquée du taux de CEA est toujours associée à la présence de métastases à distance. En conséquence, les applications cliniques du dosage du CEA devraient se limiter pour l'instant au diagnostic différentiel des cas de suspicion de carcinomes primitifs

Tirés à part: Dr J.-P. MACH, Institut de Biochimie, Université de Lausanne, 21, rue du Bugnon, 1011 Lausanne, Suisse.

du gros intestin et du pancréas, à la détection de métastases à distance dans les carcinomes d'autres organes et à la surveillance postopératoire des malades ayant présenté une élévation du taux de CEA avant l'opération. Des études scientifiques contrôlées sont encore nécessaires pour déterminer si des décisions thérapeutiques basées sur les résultats du dosage du CEA peuvent aboutir à une amélioration de la survie des malades.

L'antigène carcinoembryonnaire (CEA) est une glycoprotéine d'un poids moléculaire d'environ 200 000. Il a été identifié par Gold et Freedman (1) dans les carcinomes du gros intestin et dans les organes digestifs de fœtus humain. Ces mêmes auteurs, utilisant un dosage radio-immunologique, ont détecté des taux sanguins de CEA supérieurs à 2,5 ng/ml uniquement chez les malades atteints de carcinomes du côlon et du rectum (2). Cependant, des études cliniques plus larges ont démontré, premièrement que des taux élevés de CEA circulant (2,5-500 ng/ml) pouvaient être observés aussi dans des cas de carcinomes dérivés d'autres organes : pancréas, poumon, estomac, sein, organes gynécologiques et prostate (par ordre de fréquence) (3-9) et deuxièmement, que des valeurs de CEA légèrement élevés (2,5 à 20 ng/ml) étaient également détectables chez un certain nombre de patients atteints de maladies non néoplasiques, telles que la cirrhose hépatique, la colite ulcéreuse; la maladie de Crohn, la pancréatite, l'ulcère gastrique, la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire (3-9), ainsi que chez des individus en bonne santé, mais ayant fumé plus de 15 cigarettes par jour pendant de nombreuses années (9). Ces résultats non spécifiques ne semblent pas être dus à des déficiences dans les techniques de dosage, car ils ont été reproduits dans de nombreux laboratoires au cours d'études internationales. Ils sont probablement explicables par le fait qu'il existe de faibles quantités de CEA ou d'une substance analogue au CEA dans les organes normaux (intestin, foie, poumon, sein) (10-13) et que ce CEA est relâché dans la circulation lors de l'inflammation chronique de ces organes.

Ces résultats montrent que si l'on considère le dosage du CEA comme un test spécifique du cancer, on ne peut aboutir qu'à des déceptions et même à des interprétations erronées et dangereuses. Cependant, l'expérience a montré que, s'il est considéré de manière très critique, uniquement comme l'un des paramètres, parmi toutes les informations cliniques et paracliniques, le dosage du CEA peut parfois apporter des informations utiles au médecin. Il permet dans certains cas d'aider au diagnostic d'un carcinome qui a évolué à bas bruit, tel le cas de cette malade qui consultait pour un nodule du sein, chez laquelle on trouvait un CEA à 120 ng/ml et qui avait un carcinome du sigmoïde avec malheureusement déjà des métastases hépatiques. Un autre exemple significatif est celui d'une malade

hospitalisée à la maternité pour une tumeur de la fosse iliaque gauche, qui avait un CEA préopératoire à 60 ng/ml, valeur beaucoup trop élevée pour un carcinome primitif de l'ovaire, et chez laquelle le gynécologue a trouvé à l'opération un carcinome du sigmoïde. Toutefois, les cas de découverte de carcinomes primitifs grâce au dosage du CEA restent relativement rares et il n'y a pas de statistique convaincante dans la littérature à ce sujet. Par contre, l'application pratique la plus rationnelle du dosage du CEA est l'observation de l'évolution de son taux avant et après la résection chirurgicale d'un carcinome du gros intestin ou d'autres organes. L'intérêt de ces dosages répétés dans l'évaluation de la résection chirurgicale et dans la détection des récidives a fait l'objet de plusieurs publications récentes (14-17).

Souligner l'utilité et les limites du dosage du CEA me paraît d'autant plus important que ce test a été commercialisé récemment par Hoffmann-La Roche. Cette maison a publié une brochure concernant l'interprétation du test CEA, à l'usage des médecins non spécialisés dans ce domaine (18). Ce document assez complet, est très utile si on le lit consciencieusement. J'aimerais cependant insister ici sur quelques points pratiques qui me paraissent importants pour une bonne utilisation de ce test, en me basant sur notre expérience (8, 14) sur les résultats des laboratoires de Roche (9) et ceux du groupe de Zamcheck (19).

Règles pratiques concernant l'utilisation du test CEA

1) Une valeur normale de CEA ($< 2,5$ ng/ml) ne doit jamais être interprétée comme un résultat rassurant, excluant la présence d'un cancer; en effet, plus de 25 p. 100 des cas de carcinomes endodermiques vérifiés histologiquement, et plus de 50 p. 100 des carcinomes d'autre origine ont des valeurs normales de CEA.

2) Le dosage du CEA n'est que rarement utile pour un diagnostic précoce. On constate que parmi les cas de carcinome du gros intestin limité à la paroi intestinale (Dukes A.), diagnostiqués cliniquement et vérifiés histologiquement, seuls 20 à 58 p. 100 (selon les statistiques) ont des valeurs de CEA dépassant 2,5 ng/ml.

3) Les valeurs limites de CEA, entre 2.5-5 ng/ml, sont extrêmement difficiles à interpréter. Ces valeurs sont rares chez des personnes en parfaite santé et ne fumant pas, mais elles sont présentes chez plus de 30 p. 100 des personnes souffrant de diverses maladies non néoplasiques et chez 15-20 p. 100 des grands fumeurs. Il n'y a donc pas lieu de s'alarmer devant un tel résultat, mais celui-ci justifie néanmoins une anamnèse et un examen clinique complet ainsi qu'une répétition du dosage dans un délai d'un ou de deux mois.

4) Les valeurs de CEA entre 5 et 20 ng/ml justifient une investigation clinique approfondie jusqu'à ce que l'on trouve la cause de cette élévation. Un carcinome est plus probable qu'une maladie non néoplasique à partir de 10-15 ng/ml. Le test doit être répété dans un délai d'un mois ou plus tôt (cf. point 6).

5) Les valeurs de CEA supérieures à 20 ng/ml, en l'absence d'une cirrhose hépatique ou d'une colite ulcéreuse graves, permettent presque d'affirmer la présence d'un carcinome. Celui-ci peut être primitif, s'il s'agit d'un carcinome du gros intestin ou du pancréas, mais il doit être probablement métastatique s'il s'agit d'un carcinome d'autre origine. Un taux de CEA dépassant 20 ng/ml peut donc être considéré comme relativement spécifique de la présence de métastases dans les carcinomes autres que ceux du gros intestin et du pancréas.

6) Tout résultat fortement positif suggérant la présence d'un cancer non encore diagnostiqué doit être répété, une erreur de technique étant possible même dans les meilleurs laboratoires. Il est absolument contre-indiqué de parler au malade ou à sa famille « d'un test CEA positif suggérant la présence d'une tumeur », sans avoir un diagnostic de certitude.

7) Un résultat fortement positif peut justifier des examens radiologiques endoscopiques ou radioisotopiques très complets, mais aucune opération chirurgicale à l'aveugle ne doit être entreprise uniquement sur la base d'un résultat de CEA. Le problème du « second look » chirurgical, décidé en partie sur la base d'une élévation du taux de CEA, chez des malades ayant déjà eu un cancer réséqué chirurgicalement, est discuté dans un article consacré à la surveillance post-opératoire (14).

8) Parmi les différents types de carcinomes, ce sont presque exclusivement ceux du pancréas et du gros intestin dans lesquels un diagnostic de tumeur primitive peut parfois être facilité par un dosage du CEA. Ces carcinomes peuvent, en effet, produire des taux de CEA supérieurs à 20 ng/ml avant la métastatisation. Par contre, le diagnostic de carcinomes primaires du poumon est, à mon avis, rarement aidé par le dosage du CEA, car son taux reste bas (< 20 ng/ml) avant la métastatisation et les valeurs de CEA légèrement au-dessus de la norme peuvent être confondues avec des élévations dues à des maladies très communes, telles que la bronchite chronique et l'emphysème pulmonaire, sans parler du tabagisme. Cette remarque s'applique également aux carcinomes de l'estomac, de l'œsophage, du sein et des organes gynécologiques, pour lesquels le test CEA ne permet que d'aider au diagnostic de métastases (cf. point 5) ou éventuellement de récidiées tumorales.

9) Des dosages répétés du CEA avant et après *résection chirurgicale* d'un carcinome producteur de CEA peuvent donner des informations intéressantes. On observe une chute du taux de CEA à des valeurs normales après les résections totales. Par contre, la persistance d'une valeur élevée deux à quatre semaines après l'opération suggère fortement que la résection tumorale n'a été que partielle. En outre, dans les carcinomes du gros intestin, il a été démontré (14-17) qu'une élévation du taux de CEA après l'opération peut indiquer la présence d'une récurrence plusieurs mois avant l'apparition de symptômes cliniques ou de modifications des tests enzymatiques de routine (phosphotases alcalines, SGOT, SGPT). Un travail récent de Cooper et coll. (20) semble indiquer que le dosage de la γ -glutamyl transpeptidase permettrait de détecter l'apparition de métastases hépatiques aussi précocement que par le dosage du CEA.

Dans les traitements par *radiothérapie*, la corrélation entre succès thérapeutique et abaissement du taux de CEA semble moins nette. Des résultats préliminaires ont montré qu'après radiothérapie, à visée curative, de carcinomes gynécologiques, seules 50 p. 100 des patientes, ayant montré une réponse clinique satisfaisante avait présenté un abaissement du CEA à des valeurs normales (21). L'expérience est de trop courte durée pour savoir si ces différences dans l'abaissement du CEA peuvent avoir une signification clinique.

Dans des cas de carcinomes digestifs traités par *chimiothérapie*, des abaissements du taux de CEA ont été observés, mais le taux de CEA n'atteint presque jamais des valeurs normales. Dans ces cas, la corrélation entre évolution clinique et taux de CEA est également beaucoup moins évidente que dans les traitements chirurgicaux (22).

10) Les spécialistes du CEA sont d'avis que ce test n'est pas suffisamment spécifique pour être utilisé actuellement dans le dépistage systématique du cancer (23). Cependant, il est difficile à un médecin de refuser un dosage du CEA à un patient qui désire avoir tous les tests possibles lors de son « check-up ». La justification de ce test CEA étant que le premier dosage n'aura que peu de valeur diagnostique, mais qu'il pourra servir de base pour mieux mettre en évidence une éventuelle élévation ultérieure. Des études sur de grands nombres d'individus sont en cours en France (au Commissariat de l'Énergie Atomique), en Angleterre et aux États-Unis, pour déterminer si des dosages réguliers du CEA peuvent aboutir à des diagnostics précoces et à des traitements plus efficaces de différents cancers.

Conclusion

En conclusion, nous pensons que l'utilisation du test CEA devrait se limiter pour l'instant aux cas de suspicion de carcinomes du gros intestin et du pancréas, au diagnostic de métastases de carcinomes de diverses origines et au « follow up » de malades ayant subi une résection chirurgicale d'un carcinome vérifié histologiquement. Notre prudence décevra peut-être les médecins qui espéraient un test spécifique des carcinomes du gros intestin. Cette déception ne doit pas cependant être une raison pour négliger les informations que l'on peut obtenir du dosage du CEA dans les situations cliniques précisées ci-dessus. En outre, il est évident que ce dosage prendra une importance d'autant plus grande que l'on aura des possibilités de traitement plus efficaces des récidives de carcinomes digestifs.

RÉFÉRENCES

- (1) GOLD (P.) et FREEDMAN (S. O.). — Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J. exp. Med.*, 1965, **122**, 467-481.
- (2) THOMSON (D. M. P.), KRUPPEY (J.), FREEDMAN (S. O.) et GOLD (P.). — The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)*, 1969, **64**, 161-167.
- (3) MOORE (T. L.), KUPCHIK (H. Z.), MARCON (N.) et ZAMCHECK (N.). — Carcinoembryonic antigen assay in cancer of the colon and pancreas and other digestive tract disorders. *Amer. J. dig. Dis.*, 1971, **16**, 1-7.
- (4) LO GERFO (P.), KRUPPEY (J.) et HANSEN (H. J.). — Demonstration of an antigen common to several varieties of neoplasia. Assay using zirconyl phosphate gel. *New Engl. J. Med.*, 1971, **285**, 318-341.
- (5) GO (V. L. W.), SCHUTT (A. J.), MOERTEL (C. G.), SUMMERSKILL (W. H. J.) et BUTT (H. R.). — Radioimmunoassay of carcinoembryonic antigen (CEA) a modified method and clinical evaluation. *Gastroenterology*, 1972, **62**, 754-760.
- (6) LAURENCE (D. J. R.), STEVENS (U.), BETTELHEIM (R.), DARCY (D.), LEESE (C.), TUVERVILLE (C.), ALEXANDER (P.), JOHNS (E. W.) et MUNRO NEVILLE (A.). — Role of plasma carcinoembryonic antigen in diagnosis of gastrointestinal mammary and bronchial carcinoma. *Brit. med. J.*, 1972, 605-609.
- (7) MARTIN (F.), KLEPPING (C.) and GUERRIN (J.). — Dosage radioimmunologique de l'antigène carcinoembryonnaire circulant. Extraction immunoperchlorique du sérum. *Arch. franç. Mal. Appar. dig.*, 1972, **61**, 725.
- (8) 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.
- (9) 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. Path.*, 1974, **5**, 139-148.
- (10) MARTIN (F.) et MARTIN (M. S.). — Demonstration of antigens related to colonic cancer in the human digestive system. *Int. J. Cancer*, 1970, **6**, 352-360.
- (11) BURTON (P.), MARTIN (E.), SABINE (M. C.) et von KLEIST (S.). — Immunological study of polyps of the colon. *J. nat. Cancer Inst.*, 1972, **48**, 25-32.

- (12) PUSZTASZERI (G.) et MACH (J.-P.). — Carcinoembryonic antigen (CEA) in non digestive cancerous and normal tissues. *Immunochemistry*, 1973, **10**, 197-204.
- (13) SIZARET (P.) and MARTIN (F.). — Carcinoembryonic antigen in extracts of pulmonary cancers. *J. nat. Cancer Inst.*, 1973, **50**, 807.
- (14) MACH (J.-P.), JAEGER (Ph.), BERTHOLET (M. M.), RUEGSEGGER (C. H.), LOOSLI (R. M.) et PETTAVEL (J.). — Detection of recurrence of large-bowel carcinoma by radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen (CEA). *Lancet*, 1974, **11**, 535-540.
- (15) SOROKIN (J. J.), SUGARBAKER (L. 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.
- (16) LIVINGSTONE (A. S.), HAMPSON (G. L.), SHUSTER (J.), GOLD (P.) and HINCHEY (J.). — Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. *Arch. Surg. (Chicago)*, 1974, **109**, 259-263.
- (17) MACKAY (A. M.), PATEL (S.), CARTER (S.), STEVENS (U.), LAURENCE (D. U. R.), COOPER (E. H.) and NEVILLE (A. M.). — Role of serial plasma CEA assays in the detection of recurrent and metastatic colorectal carcinomas. *Brit. med. J.*, 1974, iv 382.
- (18) Test CEA ROCHE F.), HOFFMANN-LA ROCHE et C^{ie}. — Diagnostica CH 4133. Schweizerhalle Bâle (1974).
- (19) ZAMCHECK (N.). — Carcinoembryonic antigen. Quantitative variations in circulating levels in benign and malignant digestive tract. diseases. *Advanc. intern. Med.*, 1974, **19**, 413-433.
- (20) COOPER (E. H.), TURNER (R.), STEELE (L.), NEVILLE (A. M.) and MACKAY (A. M.). — The contribution of serum enzymes and carcinoembryonic antigen to the early diagnosis of metastatic colorectal cancer. *Brit. J. Cancer*, 1975, **31**, 111-117.
- (21) BARRELET (V.) et MACH (J.-P.). — Variations of carcinoembryonic antigen (CEA) level in plasma of patients with gynecological cancers during therapy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1975, **121**, 164-168.
- (22) SKARIN (A. T.), DELWICHE (R. MD.), ZAMCHECK (N. MD), LOKICH (J. J., MD) and FREI (E. MD), III. — Carcinoembryonic antigen: Clinical correlation with chemotherapy for metastatic gastrointestinal cancer. *Cancer (Philad.)*. 1974, **33**, 1239-1245.
- (23) NEVILLE (A.), MUNRO and LAURENCE (D. J. R.). — Report of the workshop on the carcinoembryonic antigen (CEA): The present position and proposals for future investigation. *Int. J. Cancer*, 1974, **14**, 1-18.

SUMMARY

Recommendations for the clinical use of the carcinoembryonic antigen radio-immunoassay

by J.-P. MACH

*Institut de Biochimie, Université de Lausanne,
21, rue du Bugnon, CH 1011, Lausanne (Suisse)*

The carcinoembryonic antigen (CEA) is a tumor marker defined by specific heterologous antisera. Elevated levels of circulating CEA have been detected by radioimmunoassay in 20-90 per cent of cases of colorectal carcinomas depending on the degree of tumor spread. The fact that elevation of CEA level can also be observed in other types of carcinomas and in several non malignant conditions

greatly limit the value of the CEA test for the early diagnosis of colorectal carcinoma. Thus, the CEA assay should not be used as a screening test for cancer. Repeated CEA measurements, however, appear to be of importance for the evaluation of tumor resection and the detection of tumor recurrence. The only localized tumors known to produce elevation of CEA above the levels observed in non malignant diseases are carcinomas of the large bowel and the pancreas. In carcinomas derived from other organs a marked increase of CEA level is always associated with the presence of distant metastasis. Therefore at the present time the clinical applications of the CEA radioimmunoassay should be limited to the differential diagnosis of patients with suspicion of primary colorectal or pancreatic carcinoma, to the detection of distant metastasis in other types of carcinomas and to the post operative follow up of patients who had elevated levels of CEA before surgery. Well-controlled studies are still needed to determine if therapeutic decisions based on CEA results can lead to improved survival.

(*Bull. Cancer*, 1975, 62, 4, 445-452.)