

Philippe LEVY

Le dosage du Ca 19-9 a-t-il un intérêt ?

- - Savoir ce que signifie le dosage du Ca 19-9
- - Savoir quand le demander
- - Savoir comment l'interpréter

Ca 19-9: un ami qui vous veut du bien ?



Philippe Lévy

Service de Gastroentérologie et Pancréatologie

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif

Hôpital Beaujon - Clichy



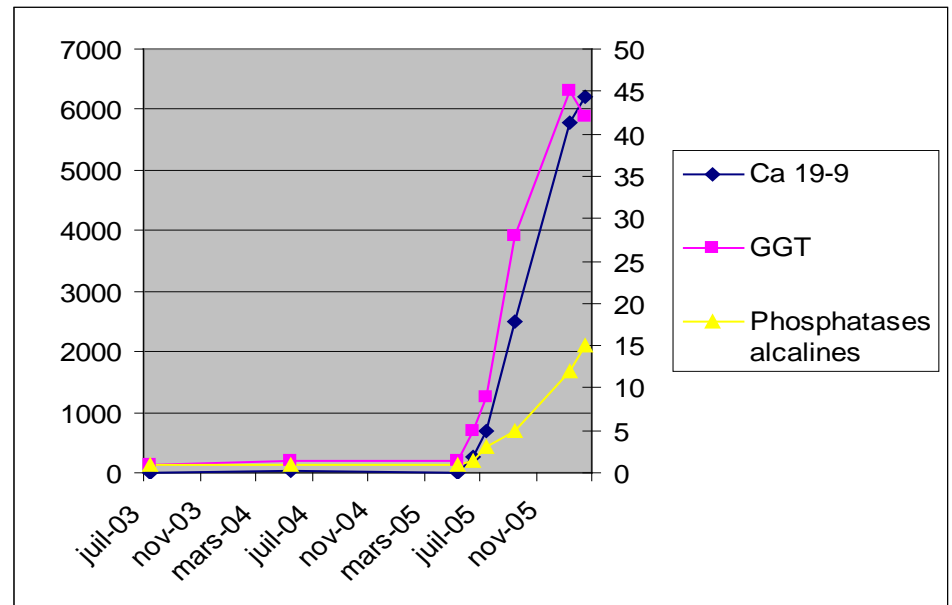
Question politique

- Vous êtes un responsable d'une autorité de santé qui doit élaguer les examens biologiques **peu ou non utiles**
- Vous attaquez vous au dosage du Ca 19-9 ?



Un exemple...

- Mr. X, 47 ans
- Pancréatite chronique calcifiée suivie depuis 2003
- Surveillance du bilan hépatique...
et du Ca 19-9 (?)

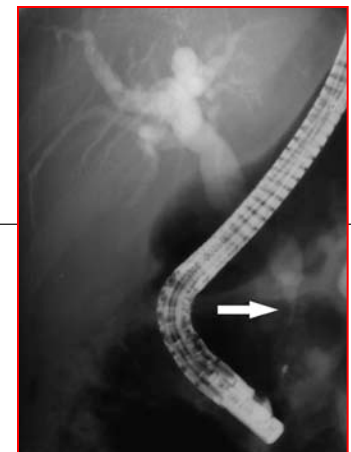
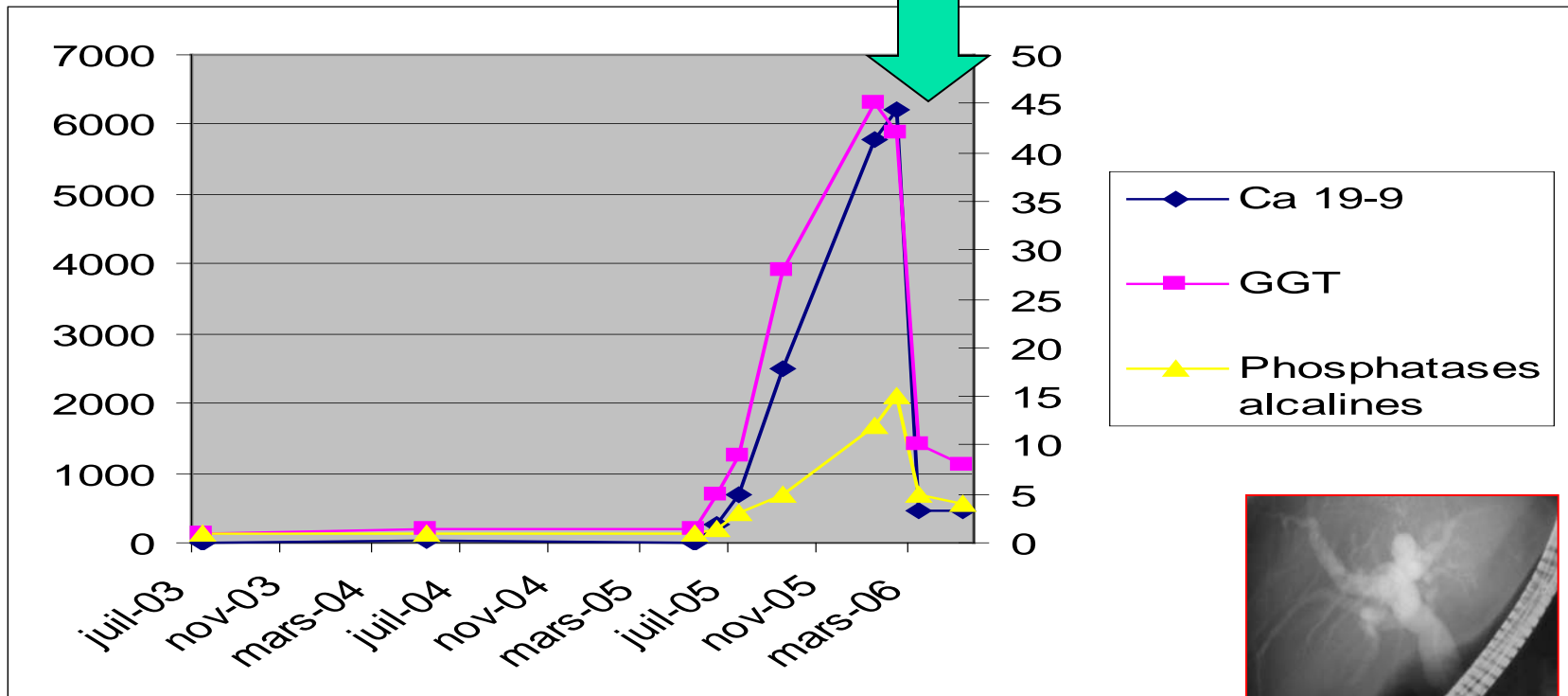




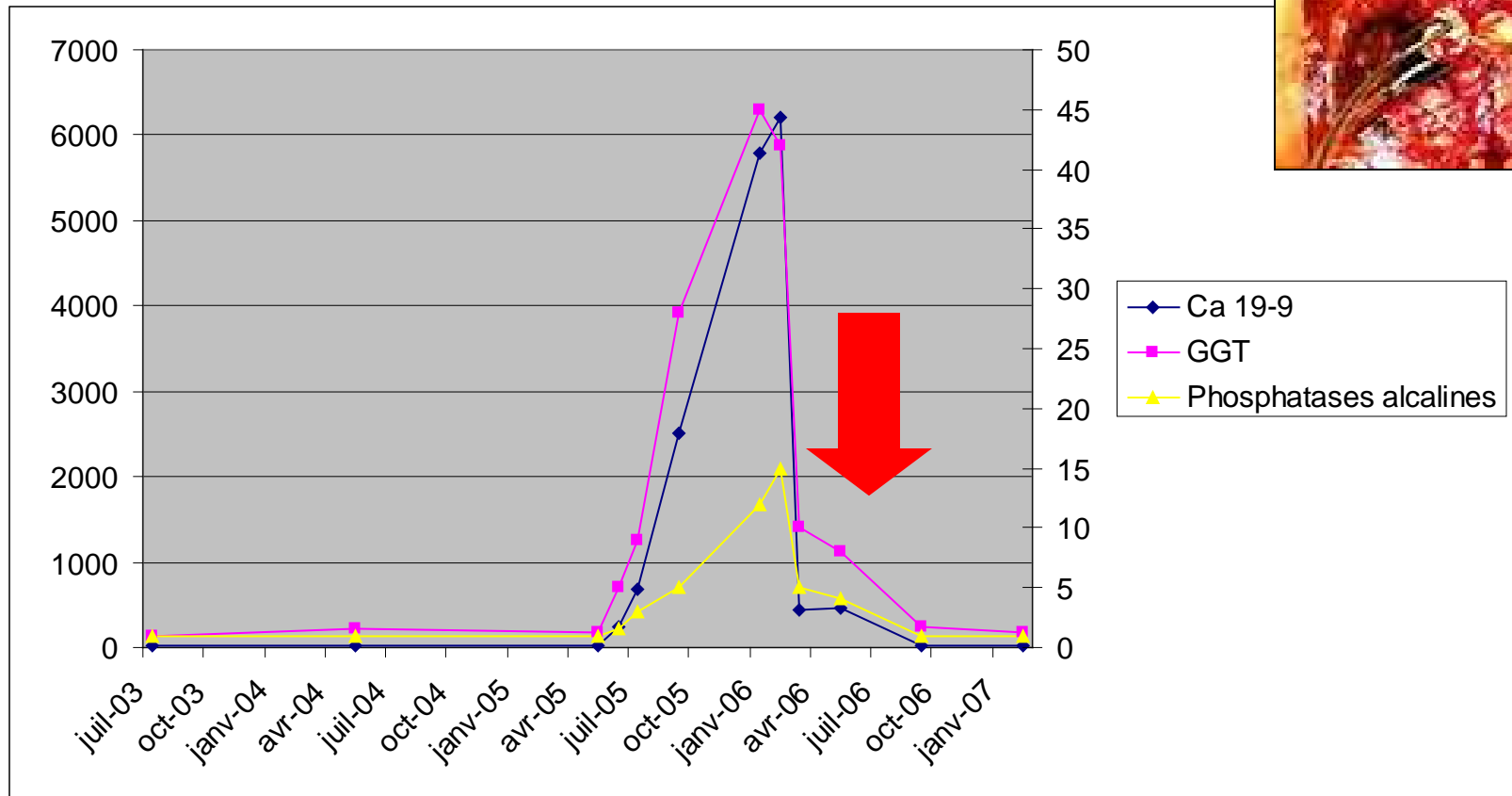
Les suites

- Scanographie X 2
- IRM
- Echoendoscopie sans ponction
- Echoendoscopie avec ponction
- Psychothérapie de soutien pour la femme et les 5 enfants...

Pose d'une prothèse biliaire



Dérivation bilio-digestive





Intérêts théoriques d'un marqueur

- Pas cher
- Facile
- Sensible (dépistage) pour un stade précoce
- Spécifique
 - Ne pas multiplier les investigations inutiles
 - Ne pas traiter des malades non atteints !
 - Ne pas mettre la famille (et ses médecins) sous anxiolytiques...
- Pronostique



Qu'est ce que le Ca 19-9 ?

- Ganglioside contenant un radical sialyl-lacto-N-fucopentaose
- L'épitope du Ca 19-9
 - fixé sur un antigène du **groupe Lewis^a**
 - exprimé à la surface des cellules
- Lewis négatif (**7-10%** de la population)
 - pas de Ca 19-9 à la surface des cellules même en présence d'une tumeur
 - **Ca 19-9 indosable** (< 3 U/mL)

Premier message

- Ca 19-9 nul ou indosable dans le sérum
 - Lewis négatif
- Définitivement inutile de doser le Ca 19-9
- Nuisible de se rassurer faussement devant un tel résultat.





Ca 19-9: un marqueur tumoral ?

- Pancréas humain normal
- Epithelia
 - Biliaire
 - Gastrique
 - Colique
 - Oesophagien
 - Endomètre
 - Glandes salivaires
 - Urothélium



Ca 19-9: un marqueur tumoral ?

- Suc pancréatique
 - 200-13 000 U/mL
- Pseudokyste
 - 800-116 000 U/mL
- Pas vraiment un marqueur tumoral...



Un marqueur spécifique ?

- Le Ca 19-9 est élevé en cas de:
 - Tumeur biliaire (70%)
 - CHC (50%)
 - Adénocarcinome gastrique (41%)
 - « colique (34%)
 - « oesophagien (22%)
 - Tumeurs non digestives (14%)



Un marqueur spécifique ?

- Groupe témoin = tumeurs d'autres organes versus adénocarcinome pancréatique:
 - Sp= 76-99 % au seuil de la normalité
 - Au seuil de 1000 U/mL:
 - Spécificité = 100%
 - Sensibilité: 40%



Autres causes de faux positifs

- Cholestase
 - Intra ou extrahépatique
 - Bénigne ou maligne
- Cirrhose: élévation dans 62% des cas



Autres causes de faux positifs

- Cholangite aiguë
 - Élévation plus importante qu'en cas de cholestase sans inflammation de la VBP
- Calcul VBP
 - Non compliqué: 4,4%
 - Angiocholite: 28%
- Le taux de Ca19-9 a été mesuré > 1200 U/mL dans la bile en cas d'angiocholite.

Albert Dig Dis Sci 1988;33:1223

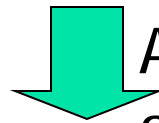
Ker J Gastroenterol Hepatol 1991;6:505



Autres causes de faux positifs

- Cholestase

- Mécanismes:



Activité des récepteurs des glyco-protéines asialylées et donc de la clairance du Ca 19-9



Autres causes de faux positifs

- Pancréatite chronique
 - Comparaison PCC (n= 126) versus adénocarcinome (n= 53)
 - Sensibilité: 95 % (maladie évoluée)
 - Spécificité: 53%



Autres causes de faux positifs

- Pancréatite chronique
 - La cholestase diminue la spécificité
 - Au seuil de 300 U/mL
 - Sans cholestase
 - Sensibilité: 81%
 - Spécificité: 95%
 - Avec cholestase
 - Sensibilité: 81%
 - Spécificité: 87%

Autres causes de faux positifs

- Pancréatite chronique
 - Pour obtenir une spécificité de 100%...
 - Seuil > 7300 U/mL !!!
 - Sensibilité= 37%





Autres causes de faux positifs

■ Diabète

- Corrélation positive entre les taux de Ca 19-9 et de l'**Hb1Ac**
- élévation habituellement modérée
 - 2-3 N
- Augmentation de la glycosylation des protéines plasmatiques et tissulaires



Second message

- Cholestase et diabète !
- Très mauvaise aide au diagnostic différentiel entre pancréatite chronique et adénocarcinome
- Encore moins bon pour dépister une dégénérescence



La morale de cette partie



- Pas de spécificité
 - d'organe
 - pour le diagnostic d'affection maligne notamment dans les circonstances où le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique doit être suspecté
 - Cholestase
 - Diabète
 - Pancréatite chronique



Un intérêt pour le dépistage ?

- Un intérêt que s'il détecte des tumeurs à un stade utile
- $\varnothing < 2$ cm ----→ Sensibilité= 10-63%
- $\varnothing < 3$ cm ----→ « 45% (moyenne)
- $\varnothing > 3$ cm ----→ « 70-90%

- Stade I UICC-→ « 66%
- T1 -→ « 38-63%



Autres écueils du dépistage

- Aucune **population cible** bien définie
 - Prévalence > 50 ans: 0,05%
 - VPP au seuil de 37 -> 0,04
 - 100 -> 0,35
 - 300 -> 2

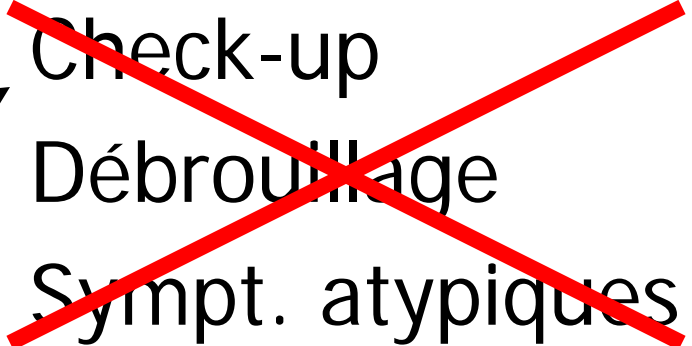


Autres écueils du dépistage

- Population générale
 - 5300 taiwanais
 - Ca 19-9 anormal chez 385
 - Deux adénocarcinomes pancréatiques
 - VPP: 0,5%
 - 71 000 coréens
 - VPP 0,9%



Morale: le retour

- 100 000 dosages
 - 40 diagnostics corrects (à un stade utile ?)
 - 10 000 faux positifs
 - Dosage du Ca 19-9
 - Check-up
 - Débrouillage
 - Sympt. atypiques
- 



Populations à risque plus élevé

- Tabac

- RR X 1,7 à 3,8
- Risque absolu faible

- Diabète

- Prévalence > 50 ans + diabète récent
 - 0,85%
- Un adénocarcinome chez 332 nouveaux diabétiques en 6 ans



Fréquence de l'adénocarcinome du pancréas

Formes familiales d'adénocarcinome	~ 50%
Mutation du gène BRCA2	7% à 70 ans
FAMMM syndrome	2nd cancer par ordre de fréquence.
	Fréquence absolue non connue
Syndrome de Peutz Jeghers	4/31
HNPCC	Rare
Syndrome d'ataxie télangiectasie	RR X 2
PC alcoolique	1,1 % après 9 ans de suivi
PC héréditaire	> 50 % à 60 ans
TIPMP	15%-63%



Morale 3

- Même dans ces groupes, aucune étude ne permet de dire que le dosage systématique du Ca 19-9 (et à quelle fréquence ?) permettrait de dépister l'adénocarcinome pancréatique à un stade utile



Valeur pronostique ?

- Résécabilité: OUI

- Y a-t-il un chirurgien dans la salle qui décide son geste en fonction du résultat ?
- A quel seuil ?
- Valeur de l'imagerie moderne + + +



Valeur pronostique ?

- Pronostic **post-opératoire**: OUI
 - Mieux vaut avoir un Ca 19-9 normal après l'intervention (**scoop** !)
 - Ca 19-9 normal : 17-22 mois de survie en médiane
 - Anormal: 5-9 mois
 - L'élévation du Ca 19-9 précède de 1-20 mois l'objectivation de la récurrence
 - Intérêt sur la survie du monitoring ?



Valeur pronostique ?

- Pronostic en **situation palliative**: OUI
 - Mieux vaut avoir un Ca 19-9 bas ou décroissant que haut et croissant (**re-scoop** !)
 - Y a-t-il un oncologue dans la salle qui décide d'arrêter une chimiothérapie sur la seule constatation d'un Ca 19-9 ascendant ?
 - Valeur des critères cliniques et radiologiques + + +



Le dosage du Ca 19-9 a-t-il un avenir ?

- N'est **pas** un examen **sensible**, utile pour le diagnostic de tumeur du pancréas résécable
- N'est **pas** un examen **spécifique**
 - d'affection tumorale
 - d'affection maligne
 - d'organe
- N'est **pas** un bon paramètre **pronostique**
- Son taux de prescription devrait être diminué de plusieurs facteurs 10 !



Le Ca 19-9: un marqueur à interpréter avec grande prudence

- Ca 19-9 normal: Tant-mieux ?
- Ca 19-9 anormal: Tant-pis ?



Le Ca 19-9: un marqueur à interpréter avec grande prudence

Le Médecin **Tant-pis** allait voir un malade
Que visitait aussi son confrère **Tant-mieux** ;
Ce dernier espérait, quoique son camarade
Soutînt que le gisant irait voir ses aïeux.
Tous deux s'étant trouvés différents pour la cure,
Leur malade paya le tribut à Nature,
Après qu'en ses conseils Tant-pis eut été cru.
Ils triomphaient encor sur cette maladie.
L'un disait : il est mort, je l'avais bien prévu.
S'il m'eût cru, disait l'autre, il serait plein de vie.

Jean de la Fontaine

Le dosage du Ca 19-9

- N'est pas un examen sensible utile pour le diagnostic de tumeur du pancréas résecable
- N'est pas un examen spécifique
 - d'affection tumorale
 - d'affection maligne
 - d'organe
- N'est pas un bon paramètre pronostique
- Son taux de prescription devrait être diminué de plusieurs facteurs 10 !



FMC
HGE