



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLES ORIGINAUX OU DE RECHERCHE

Dosage des marqueurs tumoraux CYFRA 21-1 et ACE dans le cancer du nasopharynx en Algérie

Prognostic value of CYFRA 21-1 and ACE in Algerian patients with nasopharyngeal carcinoma

K. Bendjemana^{a,*}, Y. Hammada^a, A. Fercha^a, S. Habibatni^a,
A. Bouakkez^a, Y. Kadri^b

^a Département de biologie, université Abbes Laghrour Khenchela, Khenchela, Algérie

^b Établissement hospitalier de Khenchela, Khenchela, Algérie

Reçu le 9 janvier 2013 ; accepté le 9 mars 2013

KEYWORDS

CYFRA 21-1;
Nasopharyngeal carcinoma;
Prognostic

Summary Nasopharyngeal cancer is one of the most important cancers in our country. It is characterized by the influence of different etiologic factors: viral, genetic and environmental. Its diagnosis is delayed by lack of specific tumor markers. The aim of this study was to evaluate the importance of the use of CYFRA 21-1 and ACE markers in nasopharyngeal carcinoma (NPC). Our prospective study interested 164 patients (132 M, 32 F) with a mean age of 47 years (13 to 70) with 24 of them aged less than 30 years, presenting a nasopharyngeal carcinoma histologically confirmed and 180 healthy controls without evident neoplasm. Undifferentiated forms represent 93% of cases. A blood sample was collected from each patient and control before any treatment, as well as controls to measure CYFRA 21-1 and ACE by immunoenzymatic assay. The results showed that the mean serum CYFRA 21-1 values were significantly higher in patients with NPC than those in controls ($P \pm 0.001$). A significant correlation was found only between the serum CYFRA 21-1 level before treatment and the clinical outcome of patients ($P \pm 0.0009$). Seric level of CYFRA 21-1 at diagnosis of NPC may play a predictive role to evaluate the risk of metastatic disease and prognosis.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

MOTS CLÉS

CYFRA 21-1 ;
Cancer du cavum ;
Pronostic

Résumé Le cancer du nasopharynx représente un des cancers les plus importants dans notre pays. Il est caractérisé par l'influence de différents facteurs étiologiques d'ordre viral, génétique et environnemental. Ce cancer est caractérisé par son diagnostic qui reste tardif et à des stades avancés et cela par sa localisation profonde. Notre travail vise à mettre en relief l'apport diagnostique et pronostique de deux marqueurs à savoir le CYFRA 21-1 et l'ACE dans le cancer du nasopharynx afin d'évaluer leur intérêt comme facteur pronostique dans le cancer du nasopharynx. Notre étude prospective, menée au niveau des centres hospitaliers des

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : ben.kelkat@yahoo.fr (K. Bendjemana).

régions de Khenchela et Batna et leurs environs, a concerné 164 patients (132 H, 32 F) ayant un âge moyen de 47 ans (3 à 70) dont 24 âgés de 13 à 29 ans. Les carcinomes indifférenciés représentaient 93% des cas et seulement 7% les bien différenciés. Nous avons comparé les 164 patients à 180 témoins non cancéreux. Tous les malades ont eu, avant tout traitement, ainsi que les sujets témoins, un dosage des marqueurs CYFRA 21-1 et ACE par méthode immunoenzymatique. Seules les valeurs moyennes du CYFRA 21-1 sérique étaient significativement plus élevées chez les malades que chez les témoins ($p \pm 0,001$). Cette étude suggère l'intérêt du dosage sérique initial du CYFRA 21-1 pour un dépistage rapide du carcinome du nasopharynx. © 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Le carcinome du nasopharynx (CNP) est une entité clinique, biologique et histologique différente des autres cancers cervicofaciaux. Cette différence est due à son étiologie tri-factorielle avec sa relation avec le virus d'Epstein-Barr, l'influence des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux, sa répartition géographique et sa radio-sensibilité [1]. Rare chez certaines populations, ce cancer s'observe plus souvent chez d'autres telles que les populations maghrébines et les Chinois du sud [2].

Ce carcinome (CNP) représente, en Algérie comme en Tunisie, le premier cancer des voies aérodigestives supérieures chez la femme et le deuxième, après le cancer du larynx, chez l'homme [3].

L'entité histoclinique la plus fréquente à 90% des cas est le carcinome indifférencié (*undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type* ou UCNT) et se caractérise par une répartition bimodale avec un pic chez les sujets jeunes (< 25 ans) ou des enfants (5 à 7% des cas), et un deuxième pic chez les adultes de plus de 50 ans [4].

Par sa localisation profonde, le CNP n'est détecté qu'à des stades avancés [1]. L'utilisation de marqueurs tumoraux sériques suffisamment sensibles et spécifiques pourrait apporter une aide à la stratégie thérapeutique et au suivi de ces cancers, comme cela peut être le cas dans d'autres localisations tumorales. Cependant, il n'existe actuellement aucun marqueur biologique suffisamment fiable pour être utilisé en pratique courante dans ce cancer. Cela souligne l'intérêt de la mise au point du dosage d'un marqueur sérique fiable permettant un diagnostic précoce et le suivi des patients atteints d'un CNP.

Les cytokératines sont des protéines de la famille des filaments intermédiaires et les principaux composants du cytosquelette de la cellule. Exprimées par toutes les cellules épithéliales, elles sont maintenues même en cas de transformation cancéreuse, d'où l'intérêt en tant que marqueur de la différenciation épithéliale [5].

Le CYFRA 21-1, fragment de la cytokératine 19 exprimée particulièrement dans les cellules épithéliales malignes, est reconnu comme un marqueur tumoral sensible des carcinomes épidermoïdes bronchiques non à petites cellules [6,7]. Il est dosable dans le sérum par le biais de deux anticorps monoclonaux 21 et 1, d'où son nom.

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE) est une glycoprotéine monomère considéré comme un marqueur utile dans certains cancers.

Notre travail vise à mettre en relief l'importance de l'utilisation et la sensibilité du marqueur CYFRA 21-1 en comparaison avec l'ACE chez des patients ayant un CNP.

Tableau 1 Caractéristiques des témoins.

	Nombre	%
Hommes	133	73,9
Femmes	47	26,1
Âge moyen (ans)	45	
≤ 30 ans	36	20

Tableau 2 Caractéristiques des patients.

	Nombre	%
Hommes	124	75,6
Femmes	40	24,3
Âge moyen (ans)	47	
≤ 30 ans	29	17,6
UCNT	152	92,6
Non UCNT	12	7,3

UCNT : undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type.

Patients et méthodes

Notre étude prospective a intéressé 164 patients présentant un CNP confirmé histologiquement et non encore traité, recrutés dans différents hôpitaux de la région de Batna et de Khenchela.

La population témoin était représentée par 180 individus non cancéreux appariés selon l'âge et le sexe. Le bilan a comporté un examen ORL, un examen clinique et biologique. Les patients ont été classés selon les stades de l'AJC/UICC 1986. Avant tout traitement, ils ont eu, ainsi que les sujets témoins, un prélèvement sanguin pour le dosage du CYFRA 21-1 et l'ACE par méthode immunoenzymatique. Les seuils de discrimination (normes données par le laboratoire) étaient respectivement de 3,3 ng/mL et de 3,5 ng/mL.

L'étude statistique comparative entre les deux groupes malades-témoins des taux sériques des marqueurs tumoraux étudiés a été réalisée à l'aide du test Anova.

Résultats

Notre étude a concerné 180 témoins sains et 164 patients ayant un CNP. La population témoin était constituée de 133 hommes (73,9%) et 47 femmes (26,1%), dont l'âge moyen était de 45 ans (Tableau 1).

La population de patients dont les caractéristiques sont résumées dans le Tableau 2 représente deux groupes d'âge : l'un constitué de 135 malades âgés de 30 à 70 ans (moyenne

Tableau 3 Répartition des valeurs des deux marqueurs pour la population malade.

Marqueur	Moyenne	Médiane	Extrêmes	Valeurs anormales ⁿ (%)
CYFRA 21-1 (N < 3,3 ng/mL)	2,05	0,8	0,01–36	77/164 (46,9)
ACE (N < 3,5 ng/mL)	2,23	0,9	0,2–19	3/164 (2)

de 50 ans) et l'autre comportant 29 patients plus jeunes âgés de 15 et 28 ans (moyenne de 20 ans). Cette répartition bimodale est habituelle en Algérie avec une fréquence de l'atteinte de l'enfant de l'ordre de 20%.

Sur les 164 malades étudiés, les carcinomes indifférenciés de type UCNT représentaient 92,6% des cas et 7,3% pour les bien différenciés.

Selon la classification TNM de 1986, la tumeur était classée T4 pour la majorité des cas (65%) et tous nos patients avaient une maladie localement avancée (stades III et IV).

Pour les témoins, les valeurs obtenues du dosage des marqueurs tumoraux étudiés ne montrent aucune élévation particulière et cela pour les deux marqueurs. Cependant pour l'ensemble des malades, les résultats sont apportés dans le **Tableau 3** qui montre la répartition des deux marqueurs étudiés pour le seuil de normalité donné par le laboratoire. Le marqueur CYFRA 21-1 était supérieur à la normale dans 46,9% des cas. Le marqueur ACE était supérieur à la normale que dans 2% des cas. Ce dernier n'a pas été étudié par la suite.

Concernant le CYFRA21-1, au seuil de 3,3 ng/mL, il est significativement plus élevé pour les stades avancés T3/M1 avec une sensibilité de 44% et une spécificité de 81% (**Tableau 4**). Il n'était anormal que pour 19% des patients classés T1/T2 ($p = 0,033$). Pour les patients ayant des métastases, il est élevé dans 43,5% (5/10) des cas et chez seulement 20% des patients n'ayant pas de métastases (13/66), la différence n'est pas significative ($p = 0,079$).

Discussion

Le CNP représente, en Algérie, le premier cancer des voies aérodigestives supérieures chez la femme et le deuxième, après le cancer du larynx, chez l'homme [3].

Nous nous sommes intéressés à la mesure de deux marqueurs tumoraux dans le but d'établir leur sensibilité et spécificité, ainsi que l'utilité clinique du marqueur CYFRA 21-1 dans un groupe de malades atteints de CNP, comparées avec celles de l'ACE.

L'ACE est un marqueur non spécifique retrouvé dans plusieurs cancers. Dans notre travail, pour un seuil de normalité établi à 3,5 ng/mL, nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre les taux sériques de l'ACE et

le CNP. Ce marqueur a été étudié dans d'autres travaux de recherche et sa valeur n'était supérieure à la normale que dans 4% des cas [8].

Par ailleurs, le marqueur CYFRA 21-1 a été développé comme un marqueur des carcinomes bronchiques [7] où il a une sensibilité qui varie de 57 à 73% [9,10] et une bonne corrélation avec l'extension et le stade tumoral. Son intérêt a aussi été suggéré dans les carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL [11] et du col utérin (conjointement avec le SCC) [12]. L'étude effectuée par Yen et al. [13] a rapporté l'intérêt du dosage du CYFRA 21-1 dans les carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou, dont des CNP, et ont démontré une meilleure sensibilité (58,3%) chez les patients présentant un CNP, ce qui confirme l'intérêt du CYFRA en tant que marqueur du CNP. Quatre autres publications portant sur le CYFRA dans les CNP à partir d'échantillons de 60 à 240 patients sont recensées, provenant toutes des zones de haute incidence, telles que la Chine, Taiwan et Hong Kong [13–16]. La sensibilité varie dans ces travaux de 52,5 à 60%.

Dans notre étude, qui porte sur des patients non asiatiques provenant d'une zone d'incidence intermédiaire, en prenant la norme de 3,3 ng/mL du CYFRA 21-1, des valeurs élevées par rapport aux témoins ont été observées avec une spécificité de 81% entre ce marqueur et le CNP. Cette haute sensibilité (44%) et spécificité (81%) peut s'expliquer par la prédominance des UCNT (92,6%) chez nos patients, par rapport aux séries asiatiques où il existe 30 à 40% de N0-N1 et jusqu'à 40% de formes histologiques bien différenciées [13–16].

Dans d'autres études, une corrélation hautement significative a été montrée entre les taux sériques et initiaux de CYFRA 21-1 et l'évolution clinique des patients, probablement prédictive du risque métastatique à distance. Cette notion a été rapportée par Maass et al. [17] sur une série de 830 patients atteints de cancers de la sphère ORL. Le taux du CYFRA a été utilisé pour orienter, lors du suivi, le bilan à la recherche d'une rechute. Cette valeur prédictive apportée par le taux initial du CYFRA pour évaluer le risque métastatique dans les CNP doit cependant être couplée avec les notions cliniques plus classiques et reconnues, prédictives de ce risque, telles que le volume ganglionnaire cervical ou nasopharyngé [17].

Tableau 4 Sensibilité et spécificité du CYFRA 21-1 en fonction des stades TNM de la population malade.

Marqueur	T1/T2 (n = 124)	T3/M1 (n = 39)	Sensibilité	Spécificité
CYFRA 21-1				
3,3 ng/mL	100	22		81%
≥ 3,3	24	17	44%	(0,033) ^a

^a Test unilatéral exact de fisher.

Conclusion

Au total, nos résultats confirment que le CYFRA 21-1 constitue un marqueur potentiellement utile dans le diagnostic du CNP. Par ailleurs, une relation claire entre le taux de ce marqueur et le volume tumoral pourrait permettre d'envisager son utilisation dans le suivi thérapeutique, notamment pour apprécier la réponse tumorale à la radiochimiothérapie. Des études ultérieures devront donc valider l'intérêt de ce marqueur.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Hasbini A, Raymond E, Cvitkovic E, Eschwege F, Armand JP. Carcinomes du nasopharynx. *Bull Cancer* 2005;55:521–6.
- [2] Gharbi MK, Gritli S, Boussen H, Benna F, Ben Abdallah M, Saadi A, et al. Epidemiologic features of 1,869 cases of nasopharyngeal carcinoma seen at the Institute Salah Azaïz from 1969 to 1987. *Proceedings ASCO* 1998, abstract 431.
- [3] Cherif H. Séminaire sur les maladies transmissibles. Alger; 2003.
- [4] Bouaouina N, Kabbaj O, Bouzouita K, Boussen H, Ghannem H, Harrabi K, et al. Le cancer du cavum de l'enfant. *Cancer Radiother* 2000;54:5162–3.
- [5] Moll R, Franke WW, Schiller DL, Geiber B, Krepler R. The catalogue of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982;31:11–24.
- [6] Brechot JM, Chevret S, Nataf J, Le Gall C, Freult J, Rochemaure J, et al. Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: a prospective study of 116 patients. *Eur J Cancer* 1997;33:385–91.
- [7] Karnak D, Ulubay G, Kayacan O, Beder S, Ibis E, Oflaz G. Evaluation of Cyfra 21-1: a potential tumor marker for non-small cell lung carcinomas. *Lung* 2001;179:57–65.
- [8] Ychou M, Akouz FK, Kramar A, Senesse P, Grenier J. Évaluation comparative du Cyfra 21-1 et du squamous cell carcinoma dans les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. *Bull Cancer* 2001;88:1023–7.
- [9] Hoefliger M, Morant R, Riesen W, Baumgartner G, Engler H. Cyfra 21-1: initial experiences in bronchus carcinoma and other tumors. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:1966–70.
- [10] Foa P, Fornier M, Miceli R, Seregini E, Santambrogio L, Nosotti M, et al. Tumour markers CEA, NSE, SCC, TPA and CYFRA 21.1 in resectable non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 1999;19:3613–8.
- [11] Daweck I, Barak M, Greenberg E, Nehama U, Kellner J, Lurie M, et al. Cyfra 21-1, a new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:177–9.
- [12] Nasu K, Etah Y, Yoshimatsu J, Matsui T, Narahara H, Miyakawa I. Serum levels of cytokeratin 19 fragments in cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:267–70.
- [13] Yen TC, Lin WY, Kao CH, Cheng KY, Wang SJ. A study of a new tumour marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the head and neck, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Clin Otolaryngol* 1998;23:82–6.
- [14] Lin WY, Yen TC, Cheng KY, Wang SJ. The value of cyfra 21-1, a new tumor marker, in nasopharyngeal carcinoma. *Neoplasma* 1998;45:21–4.
- [15] Ho S, Leung SF, Yuen J, Johnson PJ. Serum levels of cyfra 21-1 in nasopharyngeal carcinoma and its possible role in monitoring of therapy. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996;32(B):377–80.
- [16] Lee JK, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Sun SS, Kao CH. Comparison of Cyfra 21-1 and squamous cell carcinoma antigen in detecting nasopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:775–8.
- [17] Maass JD, Hoffmann-Fazel A, Goeroegh T, Hoffmann M, Meyer JE, Gottschlich S, et al. Cyfra 21-1: a serological help for detection of distant metastases in head and neck cancer. *Anticancer Res* 2000;20(3B):2241–3.