

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



EVALUATION DE LA RESECABILITE DES TUMEURS DU PANCREAS
PAR LE CA 19-9 :
CORRELATION BIOLOGIQUE CHIRURGICALE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur BOUASSRIA ABDESSLAM
Né le 20 Janvier 1983 à Méknès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : CHIRURGIE GENERALE

Sous la direction de :
Professeur AIT TALEB

Mai 2014

PLAN

Résumé	2
Introduction.....	5
Matériels et méthodes	8
Résultats.....	16
Discussion	29
Conclusion.....	35
Limites de l'étude et perspectives	37
Référence	39

RESUME

Introduction :

Le cancer pancréatique représente la cinquième cause de décès par cancer dans les pays occidentaux. La résecabilité des cancers du pancréas reste très faible avec des taux allant de 5 à 22 % selon les équipes. Malgré les progrès de l'imagerie, environ un quart des tumeurs jugées résecables au bilan préopératoire apparaissent non résecables à la laparotomie. Trouver un outil sensible, facile, peu vulnérant et peu cher pour l'évaluation de la résecabilité est un objectif recherché depuis de nombreuses années. Le but de notre travail est d'étudier les caractéristiques de validité intrinsèque du dosage du taux sérique du CA 19-9 (marqueur tumoral) pour l'évaluation de la résecabilité des tumeurs du pancréas, en comparaison avec les données de l'exploration chirurgicale.

Matériels et méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective transversale au service de chirurgie viscérale du CHU Hassan II de Fès, entre le mois de janvier 2009 et le mois de janvier 2014 (5 ans). Ont été inclus tous les patients présentant une tumeur du pancréas diagnostiqués par les moyens d'imagerie (scanner abdominal). Le dosage du CA 19-9 a été réalisé chez tous nos patients. Nous avons calculé la sensibilité et la spécificité du CA 19-9 pour l'évaluation de la résecabilité par rapport à l'exploration chirurgicale. Les performances du taux sérique du CA 19-9 ont été comparées à l'évaluation chirurgicale de la résecabilité après construction des courbes ROCs, afin de déterminer la valeur seuil optimale pour le diagnostic de résecabilité par le CA 19-9.

Résultats :

Durant la période d'étude, 96 patients étaient inclus. L'âge moyen de nos patients était de 60 ans [38- 85]. Le sexe ratio H/F était de 1,74. Le tabagisme était retrouvé chez 30,2% de nos patients (N=29), et l'alcoolisme chez 10,4% de nos patients (N=10). 60,4% des patients étaient opérés (N=58). 22,9% (N=22) ont

bénéficié d'une résection carcinologique (Duodéno pancréatectomie céphalique), et 37,5% (N=36) ont eu un drainage biliaire palliatif chirurgical, et 39,6% (N=38) ont eu un traitement palliatif non chirurgical. Au terme du bilan préopératoire, 34,3% des patients étaient jugés résécables (N=33), et 25% des patients étaient jugés opérables et résécables (N=24). Le Dosage du CA 19-9 était fait chez tous nos patients. Un taux bas de CA 19-9 était noté chez les patients réséqués (250,5 U/mL), alors que chez les patients non réséqués, le taux était de 794,2 U/mL. Nous avons retrouvé une valeur seuil de CA 19-9 de 122 U/mL pour prédire la résécabilité des tumeurs du pancréas. Notre étude met en évidence que le dosage du taux sérique de CA 19-9 pour l'évaluation de la résécabilité des tumeurs de la tête du pancréas présente une sensibilité de 97,2% et une spécificité de 81,8%. La valeur prédictive positive du dosage sérique du taux de CA 19-9 pour la résécabilité des tumeurs de la tête du pancréas est de 94,7% et la valeur prédictive négative de 89,7%.

Conclusion :

Notre étude confirme l'intérêt du dosage du CA19-9 dans les tumeurs de la tête du pancréas. Ce marqueur pourrait avoir une valeur prédictive de résécabilité, permettant d'éviter une laparotomie inutile. Le taux de CA 19-9 pourrait en effet aider à sélectionner les patients résécables (CA 19-9 < 122U/mL), et ceux nécessitant une évaluation complémentaire, notamment par laparoscopie (CA 19-9 > 122U/mL).

INTRODUCTION

Le cancer du pancréas, dont l'incidence est en forte progression, est situé au cinquième rang des causes de décès par cancer dans les pays occidentaux (1). Les raisons de son mauvais pronostic (survie à 5 ans inférieure à 3,5%) sont nombreuses, il s'agit de l'invasion tumorale rapide par voie lymphatique et nerveuse, du diagnostic tardif du fait de signes cliniques de début de maladie absents ou non spécifiques, et de l'absence de marqueurs biologiques précoces disponibles en pratique clinique quotidienne (2-3). Le seul traitement curatif est la résection chirurgicale, mais la résécabilité du cancer de la tête du pancréas reste très faible avec des taux allant de 5 à 22 % selon les équipes. Dans l'évaluation pré opératoire, la place du scanner (tomodensitométrie, TDM) est au premier plan, apportant en un seul examen des informations précieuses concernant la localisation, la taille et l'extension de la tumeur, tout en étant non invasif (4). La TDM évalue la probabilité de résécabilité avec une sensibilité de 78 à 100%, une spécificité de plus de 80%, une VPP à 50-89% et une VPN à 82-100% (5, 6). Malgré les progrès de l'imagerie, la découverte de la non résécabilité des tumeurs du pancréas se fait en per opératoire pour environ un quart des patients (7), ce qui, en plus de la morbidité d'une laparotomie inutile, retarde la prise en charge palliative des patients. La problématique se résume donc à savoir quels sont les critères objectifs de résécabilité chez un malade opérable porteur d'une tumeur pancréatique, non métastatique.

Trouver un outil sensible, facile, peu vulnérant et peu cher pour l'évaluation de la résécabilité est un objectif recherché depuis de nombreuses années. L'antigène carbohydrate 19-9 (CA19-9) a été isolé en 1979 par KOPROWSKI. Le CA 19-9 est un marqueur tumoral que l'on peut détecter à des taux bas (<40 UI/mL) chez des sujets en bonne santé, et à des taux élevés pour de nombreux cancers, notamment le cancer du pancréas, le carcinome hépatocellulaire, et les cancers gastriques, colorectaux et de l'ovaire. Des taux élevés de CA19-9 peuvent également être

retrouvés en cas d'ictère obstructif (cholédocolithiase, pancréatite) (8). C'est le seul marqueur biologique plasmatique du cancer du pancréas. Sa sensibilité n'est pas excellente, proche de 60-70 % et nulle chez les patients du groupe sanguin Lewis négatif (7- 10 % de la population générale) qui n'excrètent pas le CA 19-9 (9).

L'objectif de notre travail est d'étudier les caractéristiques de validité intrinsèque du dosage du taux sérique du CA 19-9 pour l'évaluation de la résecabilité des tumeurs de la tête du pancréas, en comparaison avec les données de l'exploration chirurgicale.

MATERIEL

ET METHODE

Notre étude est une étude rétrospective transversale menée au service de chirurgie viscérale du CHU Hassan II de Fès, entre le mois de janvier 2010 et le mois de janvier 2014 (4 ans), évaluant la résécabilité des cancers de la tête du pancréas par les marqueurs tumoraux. Cette étude s'est faite en collaboration avec le service d'épidémiologie et de recherche clinique du CHU Hassan II, Fès.

I. Les critères d'inclusion :

Ont été inclus les patients adultes des deux sexes présentant un adénocarcinome du pancréas potentiellement résécable. L'adénocarcinome du pancréas était histologiquement confirmé par une étude anatomopathologique de la pièce de résection, ou, en cas de non résécabilité par biopsie.

II. Les critères d'exclusion :

Les patients présentant une tumeur duodénale, un ampullôme vaterien, ou un cholangiocarcinome ont été exclus de l'étude.

III. Dosage du CA19-9 :

Le dosage du CA19-9 était réalisé chez tous nos patients.

IV. La Résécabilité :

La résécabilité était définie par une tumeur limitée au pancréas, sans envahissement ni de l'artère mésentérique supérieure, ni du tronc porte, ni de la veine mésentérique supérieure, sans adénopathie coeliaque, et sans métastase hépatique ou autre localisation métastatique.

Le bilan préopératoire des tumeurs du pancréas permet de distinguer :

- Les tumeurs localisées, résécables,
- Les tumeurs localement avancées et les tumeurs métastatiques, non résécables.

V. Analyse statistique :

Nous avons calculé la sensibilité et la spécificité du CA 19-9 pour l'évaluation de la résécabilité par rapport à l'exploration chirurgicale. Les performances du taux sérique du CA 19-9 ont été comparées à l'évaluation chirurgicale de la résécabilité après construction des courbes ROCs, afin de déterminer la valeur seuil optimale pour le diagnostic de résécabilité par le CA 19-9.

Les taux sériques de CA19-9 ont été utilisés pour tracer la courbe ROC, et calculer l'aire sous la courbe (AUC). Nous avons choisi la valeur la plus proche de l'angle supérieur gauche du graphique comme Valeur seuil. La sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives positives et négatives de cette valeur seuil de CA19-9 ont été calculées. Un $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significatif.

Le traitement des résultats s'est fait par le logiciel SPSS.

FICHE

D'EXPLOITATION

I- EPIDEMIOLOGIE :

N du dossier

Nom :

Prenon :

Age :

Sexe : homme=1 , Femme =2

Atcds : Tabac : 0 : non, 1 :oui

Alcool : 0 : non, 1 :oui

Diabete : 0 : non, 1 :oui ; durée d'évolution du diabete :

II- CLINIQUE :

Delai de consultation :

Ictere : 0 : non, 1 :oui

Douleur : 0 : non, 1 :oui

Amaigrissement : 0 : non, 1 :oui

Inf à 15kg : 0 : non, 1 :oui

Sup à 15kg : 0 : non, 1 :oui

Prurit : 0 : non, 1 :oui

Grosse vesicule : 0 : non, 1 :oui

Masse palpable : 0 : non, 1 :oui

HMG : 0 : non, 1 :oui

Ascite : 0 : non, 1 :oui

III- EX COMPLEMENTAIRES:

Glycemie : TP : ALAT : ASAT :

BT :

Albumine :protidemie : Hb : GGT : PA :

Ca 19-9 :

Echo abd : faite :1 Non faite : 0

Dgcfait : 1 Dgc non fait :0

Taille de la tumeur :

Topographie : 1 : tete ; 2 : corps et queux

Envahissement vasculaire : oui :1 Non :0

Métastases hépatiques : oui :1 non :0 Nombre :

Siege : 1 :droit 2 :gauche 3 :diffuse

Ascite : 1 :oui 2 :non

ADP : oui :1 non :0

Topographie des adenopathies : 0 :un territoire ; 1 :deux territoires ; 2 :trois territoires

TDM abdominale : 1 :faite 0 :non faite

Pose le diagnostic : 1 :oui 0 :non

Taille de la tumeur :

Topographie : 1 :tete 2 : corps et queux

Envahissement vx : 1 :oui 2 :non

Type d'envahissement vx : 0 :arteriel 1 :veineux 2 :arteriel et veineux

Type d'envahissement veineux : 0 : VMS 1 : veine porte 2 :VMS et VP

Metastases hépatiques : 1 :oui 1 : non Nombre

Siege des métastases hépatiques : 1 :droit 2 :gauche 3 :diffuse

Adénopathies : 0 :non 1 :oui

Siege des adénopathies : 0 :un territoire 1 :deux territoires 2 :trois territoires

Ascite : 0 :non 1 :oui

Carcinose : 0 :non 1 :oui

Envahissement locoregional : 0 :non 1 :oui

Type d'envahissement LR : 0 : un seul organe 1 : deux organes 2 :trois organes

IV- TRAITEMENT :

Opérabilité : 0 :non 1 :oui

Résécabilité : 0 :non 1 :oui

Exploration opératoire :

Topographie : 1 : tete 2 : cors et queux

Taille de la tumeur

Ascite : 0 : non 1 : oui

Carcinose : 0 : non 1 : oui

Meta hépatique : 0 : non 1 : oui nombre :

Siege des métastases hépatiques : 1 : droit 2 : gauche 3 : diffuse

Envahissement vx : 1 : oui 2 : non

Type d'envahissement vx : 0 : artériel 1 : veineux 2 : artériel et veineux

Type d'envahissement veineux : 0 : VMS 1 : veine porte 2 : VMS et VP

Adénopathies : 0 : non 1 : oui

Siege des adénopathies : 0 : un territoire 1 : deux territoires 2 : trois territoires

Radichimiothérapie préopératoire : 0 : non 1 : oui

Chirurgie palliative : 0 : non 1 : oui

Type de chirurgie palliative : 1 : ACD 2 : DD 3 : ACJ 4 : ACG

Chirurgie curative : 0 : non 1 : oui

Type de chirurgie curative : 1 : DPC 2 : DPC avec resection vx 3 : SPG 4 : PG
5 : PT

Type de montage après DPC : 1 : CHILD avec APJ 2 : CHILD avec APG

Conservation du pylore après DPC : 0 : non 1 : oui

Exploratrice : 0 : non 1 : oui

Biopsie si exploratrice : 0 : non 1 : oui

Anapath de la biopsie : 1 : adenocarcinome 2 : autres

Stade de la tumeur : 1 : T1 2 : T2 3 : T3 / 0 : NO 1 : N1 2 : N2

0 : MO 1 : M+ / 1 : grade1 2 : grade2 2 : grade3

Marges de resection envahie : 0 : non 1 : oui

Quels type de marge envahie : 1 : pancréatique 2 : retroportale 3 : biliaire

V- COMPLICATIONS :

Mortalité : 0 :non 1 :oui à quel jour :

Morbidité : 0 :non 1 :oui

Type de morbidité : 1 :hemorragie 2 :gastroplegie 3 :fistule pancreatique 4 :fistule
biliaire

5 :fistule digestive 6 :peritonite 7 :eviscération

VI- EVOLUTION :

Radiochimiothérapie post opératoire : 0 :non 1 :oui

Chimio post opératoire : 0 :non 1 :oui

Recul :

Perdu de vu : 0 :non 1 :oui

Recidive loco-regional : 0 :non 1 :oui

Metastases à distance : 0 :non 1 :oui

Survie :

RÉSULTATS

I. Epidémiologie :

1. Fréquence :

Nous avons colligé 96 cas de tumeur de la tête du pancréas au service de chirurgie viscérale sur une période de 5 ans, allant de Janvier 2009 à Janvier 2014.

2. Age :

L'âge moyen de nos patients était de 60 ans, avec des extrêmes de 38 et 85 ans.

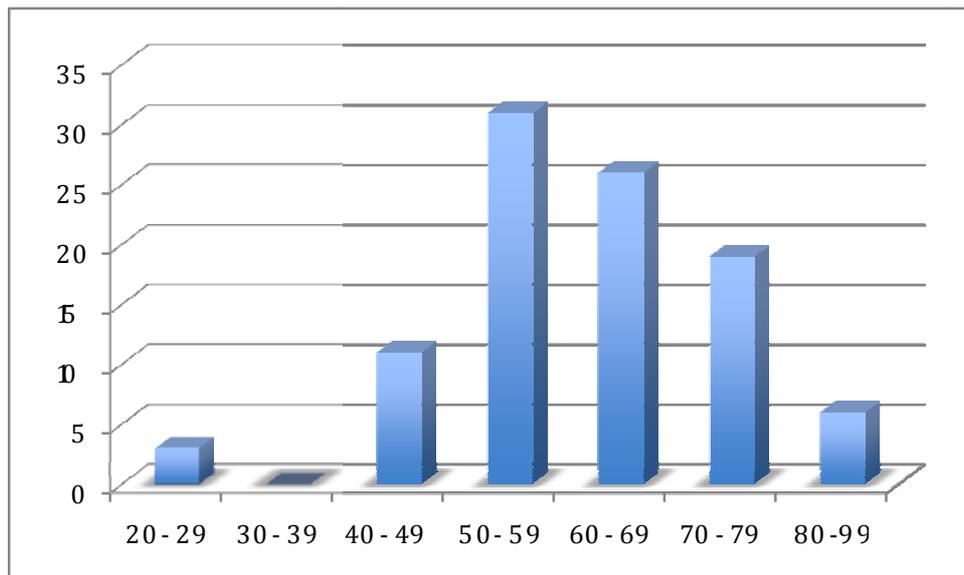


Figure 1 : Répartition par tranche d'âge

3. Sex-ratio :

On note une prédominance masculine dans notre série ; on rapporte en effet 61 patients pour 35 patientes, soit un sex-ratio de 1,74.

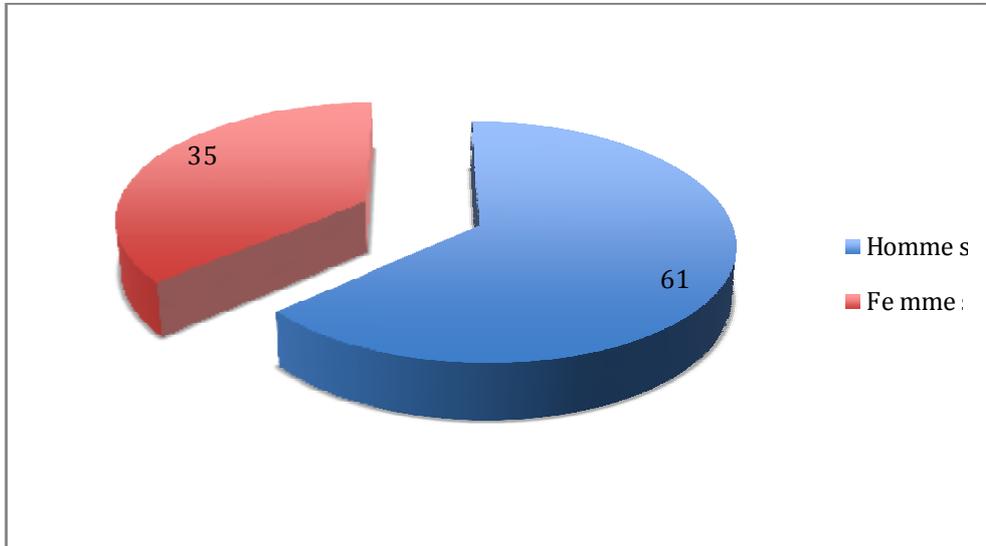


Figure 2 : Répartition selon le sexe.

II. Facteurs de risque :

1. Le tabac :

Le tabac est le facteur de risque le plus incriminé. Nous l'avons retrouvé chez 46,9% de nos patients (N=45).

2. L'alcool :

La consommation d'alcool était retrouvée chez 10,4% de nos patients (N=10).

3. Le diabète :

Dans notre étude, le diabète était retrouvé chez 24% des patients (N=23).

4. L'obésité :

L'obésité était retrouvée chez 6,3% des patients (N=6).

III. Données cliniques :

1. Délai de consultation :

Le délai de consultation varie entre 15 jours et 1 an, avec un délai moyen de consultation de 2 mois et demi.

2. Signes fonctionnels :

Le tableau ci-dessous résume les signes fonctionnels retrouvés chez nos patients :

Tableau 1 : Répartition des signes fonctionnels

	Nombre	%
Ictère	81	84,4
Douleur	87	90,6
Amaigrissement	82	85,4
Prurit	56	58,3

3. Signes physiques :

L'examen clinique retrouvait :

- Une sensibilité épigastrique dans 47,9% des cas (N=46).
- Une masse palpable et/ou une grosse vésicule palpable dans 27,1% des cas (N=26).
- Une hépatomégalie dans 9,4% des cas (N=9).
- Une ascite chez 3 patients (3,2% des cas).

IV. Examens para-cliniques :

1. Radiologie :

a. Echographie abdominale :

L'échographie abdominale était réalisée dans 74% des cas (N=71). Elle a permis d'évoquer le diagnostic de tumeur du pancréas dans 69% des cas (N=49). L'échographie a également permis de détecter des métastases hépatiques chez 7 patients, une ascite chez 2 patients, et un envahissement vasculaire chez 2 patients.

b. L'exploration scannographique :

L'exploration scannographique était faite chez 91,7% de nos patients (N=88).

Elle a posé le diagnostic de cancer du pancréas chez 84 patients, soit dans 95,5% des cas. Dans les cas restants, elle a objectivé un foie métastatique d'origine indéterminé. Elle a permis de détecter :

- Un envahissement vasculaire chez 24 patients.
- Des métastases hépatiques chez 29 patients.
- Un envahissement ganglionnaire chez 28 patients.
- Un envahissement locorégional chez 9 patients.

2. Biologie :

- Concernant les perturbations du bilan hépatique, une cytolyse était retrouvée dans 71% des cas (N=68), et une cholestase dans 57,3% des cas (N=55).
- Le dosage du CA 19-9 était réalisé dans tous les cas. Les moyennes de l'Ag CA 19-9 sont respectivement 310 pour les tumeurs localisées, 787 pour les tumeurs localement avancées, et 819 pour les cancers métastatiques.
- Un taux de prothrombine bas, au dessous de 70% dans 23% des cas (N=22).
- Un taux de glycémie élevée chez 48% des patients (N=46).

V. Au terme du bilan préopératoire :

- 34,4% des patients étaient diagnostiqués à un stade précoce (N=33).
- 32,3% des patients étaient diagnostiqués à un stade métastatique (N=31).
- 33,3% des patients étaient diagnostiqués à un stade localement avancé (N=32).

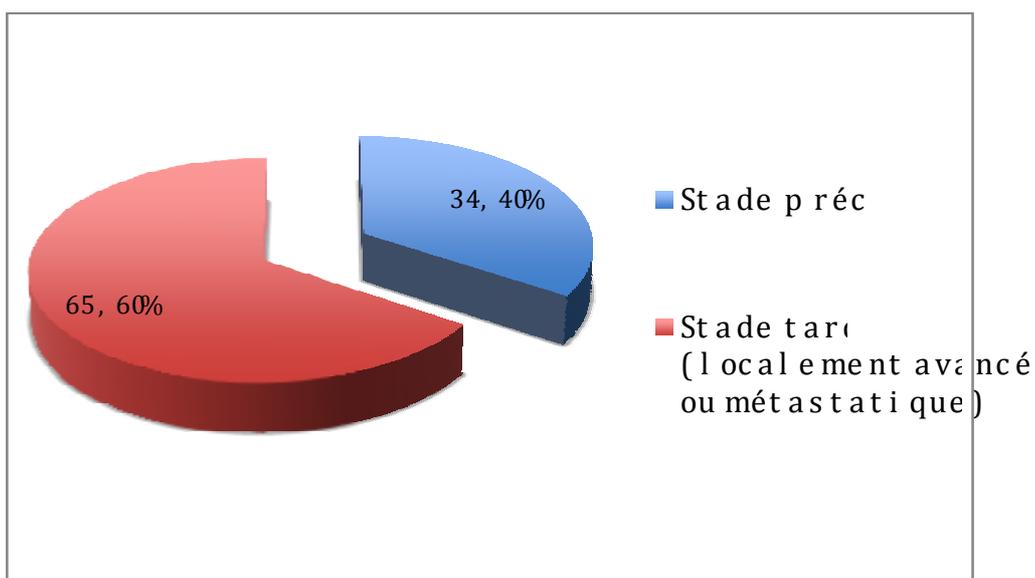


Figure 3 : Stades de la maladie au moment du diagnostic.

Par ailleurs :

- 33 patients étaient jugés résécables (34,4%);
- 69 patients étaient jugés opérables (71,9%);
- 24 patients étaient jugés opérables et résécables (25%).

VI. Traitement :

Dans notre série qui comporte 96 patients, 58 ont été opérés, soit 60,4% de l'ensemble des cas.

- 22 patients étaient jugés opérables et résécables et ont été admis au bloc opératoire en vue d'un geste curatif. Il s'agissait de tumeurs localisées à la tête du pancréas, et le geste réalisé était la Duodéno pancréatectomie céphalique (DPC).

- Pour deux patients jugés résécables et opérables au terme du bilan pré opératoire, l'exploration chirurgicale découvrait un envahissement artériel contre indiquant une exérèse curative. Une dérivation bilio-digestive était alors réalisée.

- Deux patients étaient jugés résécables mais non opérables (ne pouvant supporter une DPC) et étaient admis au bloc opératoire en vue d'un geste palliatif. Pour ces deux patients l'exploration chirurgicale objectivait un envahissement artériel contre indiquant la résécabilité non établi au terme du bilan préopératoire. Une dérivation bilio-digestive était réalisée.

- 32 patients jugés non résécables au terme du bilan préopératoire ont été admis au bloc opératoire en vue d'une dérivation chirurgicale palliative.

Il s'agissait :

- o d'une anastomose cholédoco-duodénale dans 84, 4% des cas (N=27).
- o D'une double dérivation (anastomose cholédoco-duodénale et gastro-entéro-anastomose) dans 9,4% des cas (N=3).

o D'une anastomose cholédoco-jéjunale dans 6,2% des cas (N=2).

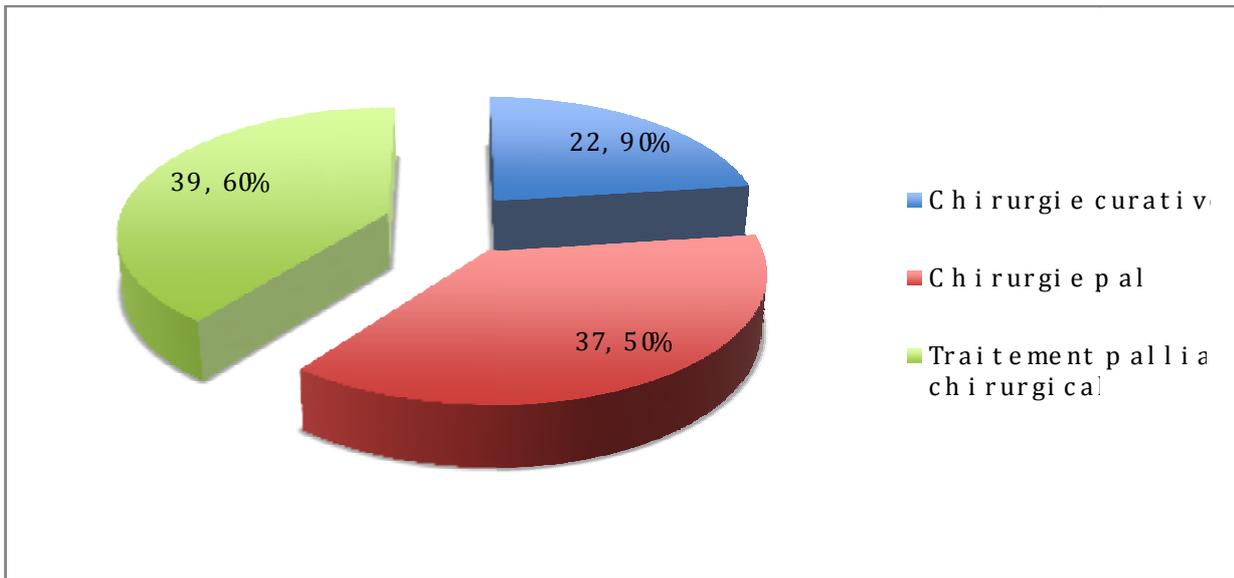


Figure 4 : Prise en charge thérapeutique des patients.

Trente huit patients de notre série qui ont été diagnostiqués à un stade avancé de la maladie n'ont pas été opérés, mais on bénéficié d'un traitement palliatif endoscopique (mise en place d'une prothèse biliaire plastique) et/ou d'une chimiothérapie palliative.

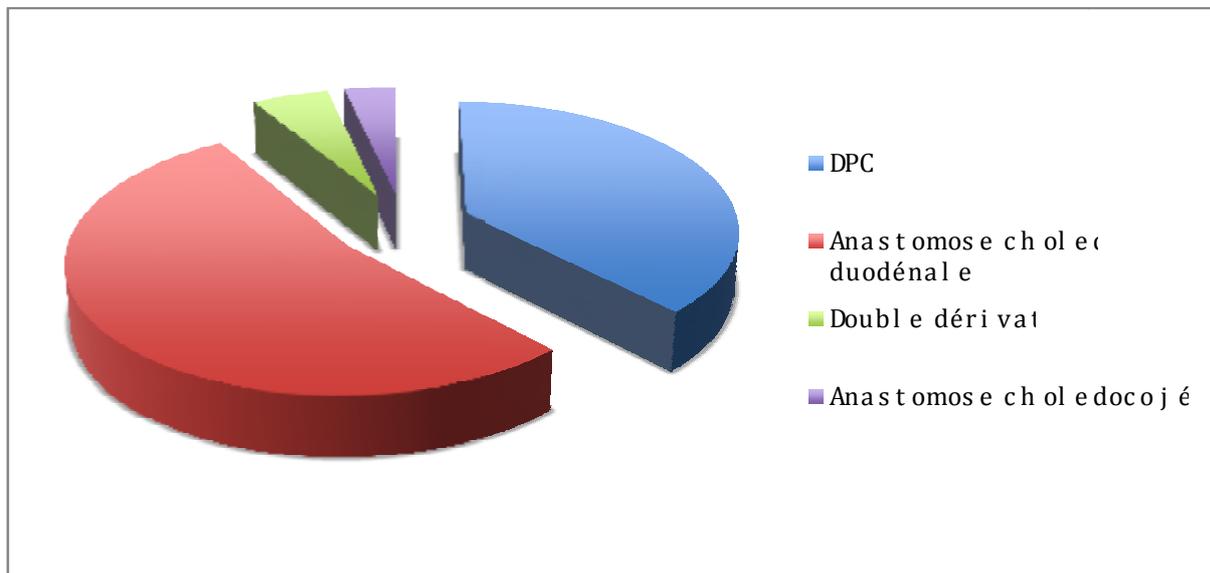


Figure 5 : Les interventions chirurgicales réalisées chez nos patients.



Figure 6 : Pièce de DPC

VII. Corrélation entre le taux sérique de CA19-9 et la résecabilité :

Parmi les 96 patients de notre série, 58 ont bénéficié d'une exploration chirurgicale.

Pour 4 de ces patients, la découverte de la non résecabilité était faite en peropératoire, en contradiction avec les données bilan préopératoire qui concluait à une maladie localisée et résecable. Par ailleurs, 32 autres patients n'étaient pas résecables au bilan préopératoire, et ont eu une dérivation bilio-digestive palliative chirurgicale. Enfin, 22 patients avaient une maladie localisée et ont eu une chirurgie palliative (DPC).

Nous avons étudié les caractéristiques de validité intrinsèque du dosage du taux sérique du CA 19-9 pour l'évaluation de la résecabilité des tumeurs de la tête du pancréas, en comparaison avec les données de l'exploration chirurgicale chez ces 58 patients.

Le taux sérique moyen pour les 58 patients était de 588 U/mL. Les patients avec une tumeur localisée et qui ont eu une DPC avaient des taux sériques moyens de CA 19-9 de 250 U/mL. Les patients avec une tumeur non résecable avaient des taux sériques de CA19-9 de 794U/mL.

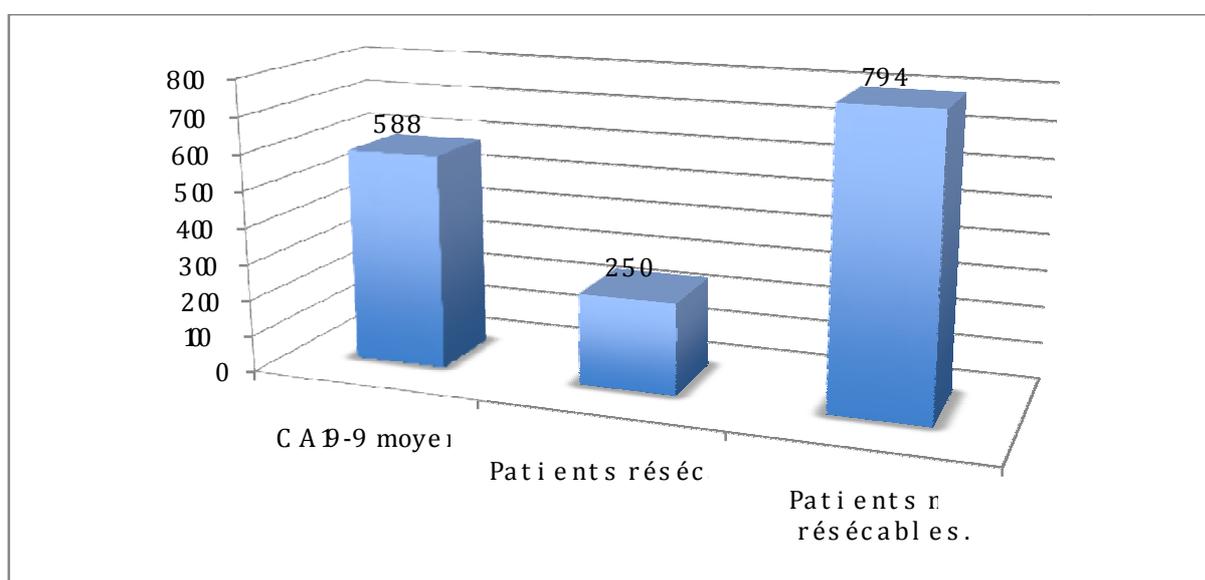


Figure 7 : Valeurs moyennes du taux sérique de CA19-9.

Concernant les patients ayant des tumeurs non résecables, si on distingue les tumeurs localement avancées des tumeurs métastatiques, il semble que le taux sérique de CA19-9 est corrélé à l'extension de la maladie : le taux sérique moyen de CA19-9 pour les tumeurs localement avancées est de 770 U/mL, et celui des tumeurs métastatiques est de 887 U/mL.

Tableau 2 : Taux sérique de CA 19-9 chez nos patients.

	CA 19-9 U/mL
Réséqués	250,5
Non réséqués	794,2
Localement avancés	770,8
Métastatiques	887,4

L'évaluation de la résécabilité des tumeurs du pancréas par le taux sérique de

CA19-9 a été évaluée par une courbe ROC (figure 5). L'aire sous la courbe ROC(AUC ROC)est présentée dans le tableau 3

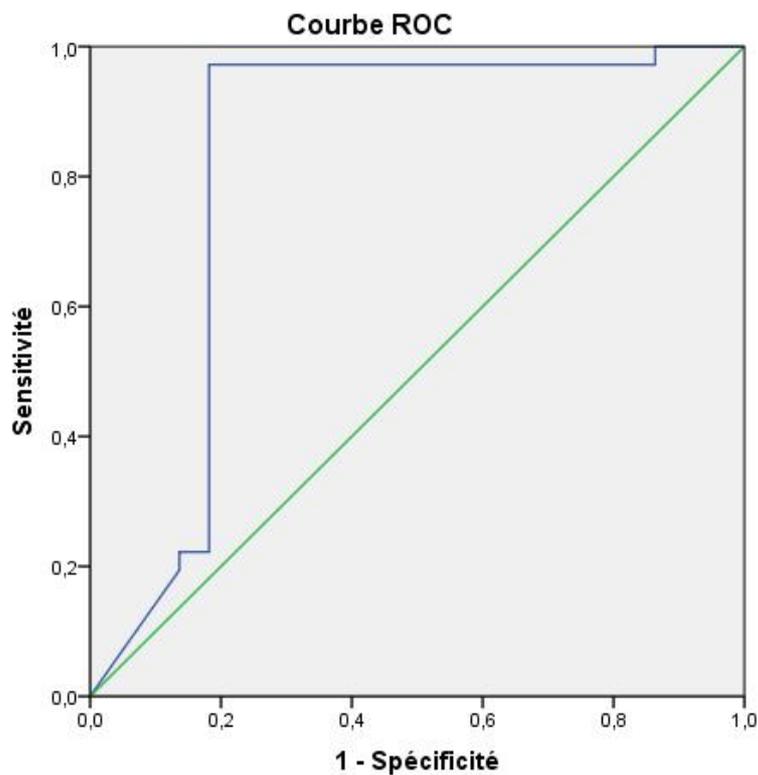


Tableau 3 : AUC ROC du taux sérique de CA 19-9 comme facteur prédictif de résecabilité des tumeurs du pancréas.

Variable	AUC ROC	p	Valeur seuil	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
Taux sérique de CA 19-9	0,823	<10 ⁻³ (significatif)	122	97,2	81,8

La figure 8 montre la courbe ROC. L'aire sous la courbe était de 0,823 et l'intervalle de confiance à 95% était de 0,679 à 0,966, ce qui suggère que les taux sérique de CA19-9 peuvent avoir un rapport direct avec la résecabilité. Lorsque la valeur seuil de CA19-9 était de 122 U/mL selon le point le plus proche du coin supérieur gauche du graphique, la sensibilité et la spécificité étaient de 97,2% et 81,8%, respectivement. La résecabilité préopératoire selon la valeur seuil a été comparée aux constatations chirurgicales de résecabilité, et la valeur prédictive positive et négative de CA19-9 était 94,7% et de 89,7%, respectivement (tableau 4).

Tableau 4 : Valeur prédictive positive et négative de la valeur seuil du CA 19-9

		Résecable		Total	Valeur prédictive
		oui	non		
CA 19-9 (U/mL)	<122	18	1	19	94,7% (+)
	>122	4	35	39	89,7% (-)
Total		22	36	58	

A la lumière de ces résultats, le CA 19-9 apparaît comme un facteur prédictif de résecabilité des tumeurs du pancréas, avec une valeur seuil de 122U/mL.

La figure 9 montre la corrélation entre les taux sériques de CA 19-9 et la constatation opératoire de résecabilité dans notre série. Parmi les 39 patients avec un taux sérique de CA 19-9 supérieur à 122 U/mL, 35 avaient une tumeur non résecable (89,7%). La valeur prédictive positive du CA 19-9 dans l'évaluation de la résecabilité est de 94,7%. De plus, parmi ces 39 patients, 10 étaient métastatiques (25,6%).

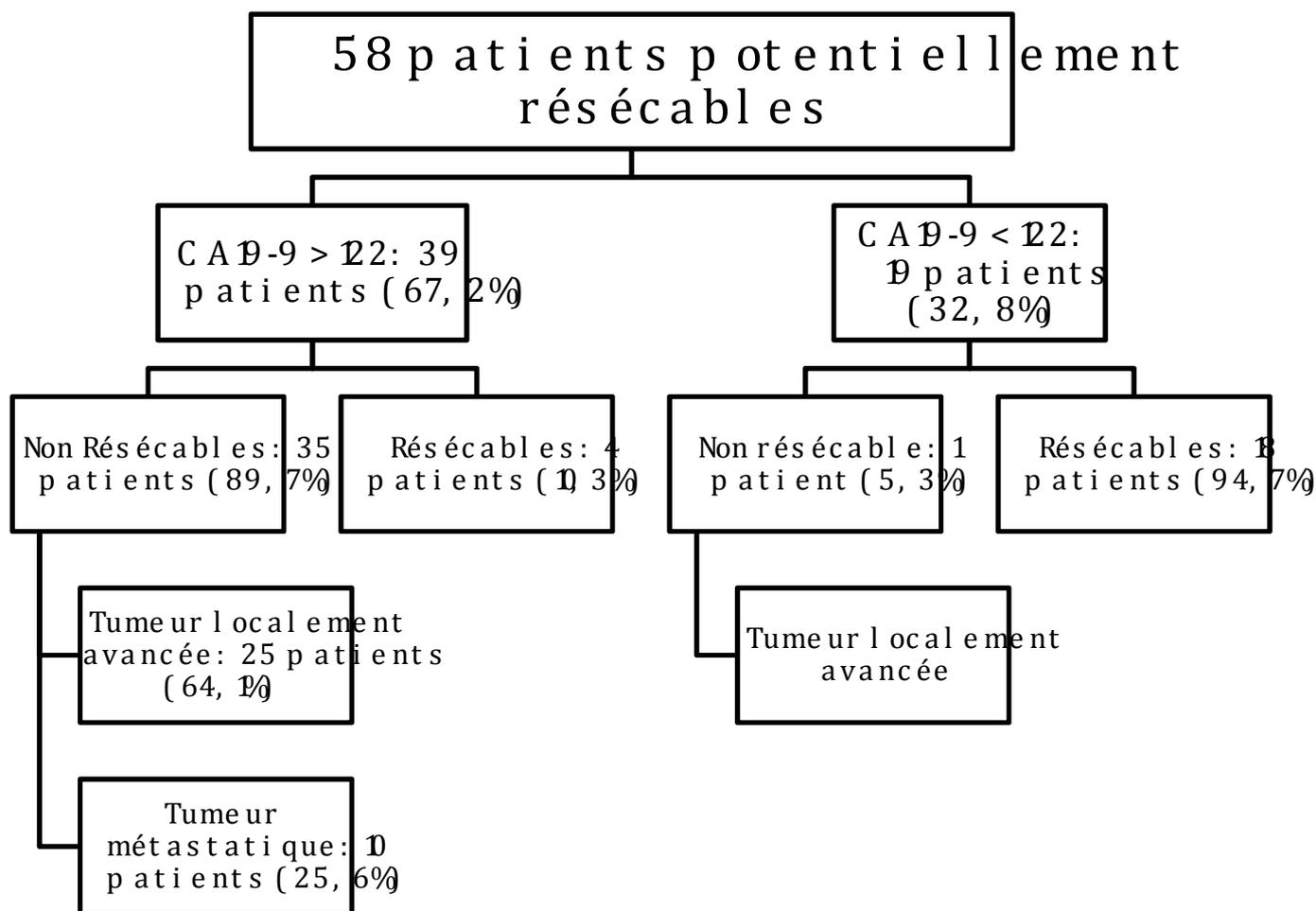


Figure 9 : Corrélation entre le taux sérique de CA 19-9 et la constatation opératoire de résecabilité.

DISCUSSION

L'évaluation de la résecabilité pour les patients porteurs de tumeur du pancréas repose sur le scanner hélicoïdal injecté. Malgré les progrès techniques considérables des deux dernières décennies, le scanner peut méconnaître des métastases péritonéales ou hépatiques (<1 cm) dans 4 à 15% des cas, et un envahissement vasculaire dans 4 à 19% des cas (10, 11, 12). D'autres méthodes d'évaluation préopératoires ont également été étudiées afin de détecter les tumeurs non résecables telles que le PET-scan, ou la laparoscopie (13). Pourtant, malgré une évaluation pré opératoire bien conduite, la découverte de la non résecabilité du fait d'un envahissement loco régional ou de métastases a distance se fait encore aujourd'hui en per opératoire pour un certain nombre de cas (7).

Nous avons donc cherché à établir si un taux élevé de CA19-9 peut être utilisé comme moyen d'évaluation supplémentaire de la résecabilité des adénocarcinomes du pancréas, en particuliers dans les cas où le bilan pré opératoire usuel (TDM préopératoire) évoque une tumeur localisée, résecable.

Le CA19-9 a été isolé en 1979 par KOPROWSKI (14), et c'est le seul marqueur biologique plasmatique du cancer du pancréas. Cet antigène associé aux tumeurs et défini par un anticorps monoclonal est un ganglioside contenant un radical sialyl-lacto-N-fucopentaose. Cet antigène est le même que celui du groupe sanguin Lewis a [15]. Il est synthétisé par le pancréas humain normal ainsi que par les épithéliums biliaire, gastrique, colique, œsophagien, endométrial et salivaire [16,17]. L'épitope du CA 19-9 est fixé sur un antigène du groupe Lewis a puis est exprimé à la surface des cellules. De nombreuses études ont évalué et établi son rôle dans le diagnostic, le pronostic, le suivi, et l'évaluation de la résecabilité des adénocarcinomes du pancréas.

L'élévation du CA19-9 n'est pas toujours retrouvée en cas de tumeur pancréatique pour différentes raisons. Les patients du groupe sanguin Lewis négatif (7 à 10% de la population générale) n'excrètent pas le CA19-9 (9, 18). Ceci limite

d'emblée la sensibilité de ce marqueur qui en aucun cas ne peut dépasser 90%. Nous n'avons pas testé le statut Lewis des patients dans notre étude. Par ailleurs, l'hyperbilirubinémie qu'elle soit en rapport avec une obstruction bénigne (lithiase) ou maligne de la voie biliaire principale entraîne une élévation du taux de CA19-9. Cette élévation du CA19-9 dans la cholestase serait attribuée à une augmentation de l'activité sialyl-transférase d'une enzyme contenue dans les cellules biliaires [19]. L'existence d'une maladie hépatique qu'elle soit chronique ou aigüe diminue l'activité de récepteurs glycoprotéiques asialylés impliqués dans la clairance de l'antigène CA 19-9 par l'intermédiaire d'une liaison spécifique, ce qui provoque une augmentation de son taux sérique [20]. En cas d'ictère cholestatique, il y a donc une insuffisance hépatique pour la dégradation et l'excrétion du CA19-9, d'où l'augmentation de son taux sérique. Il semble donc judicieux, comme le montrent certaines études, d'ajuster la valeur seuil de CA19-9 à l'hyperbilirubinémie (18, 21). La majorité de nos patients avaient une cholestase biologique, ceci s'explique par le fait que les patients opérés de notre série n'ont pas eu de drainage biliaire endoscopique, alors que dans les études retrouvées dans la littérature, la majorité des patients avaient eu la mise en place d'une prothèse biliaire par voie endoscopique, permettant un bon drainage de la bile et une normalisation des taux de bilirubine avant la chirurgie (13).

L'une des premières études qui a évalué le CA19-9 comme un indicateur pronostic est celle menée par Steinberg et al. (10). Dans cette étude portant sur 37 patients porteurs d'adénocarcinomes pancréatiques, les patients avec une maladie métastatique avaient des taux plus élevés de CA19-9 (1656 U/mL) que les patients avec une tumeur résécable (432,8 U/mL). D'autres études menées dans les années qui ont suivi ont montré des résultats similaires (22, 23, 24).

Forsmark et al. ont tenté de déterminer une valeur seuil de CA19-9 associé à une tumeur potentiellement résécable, en étudiant un groupe de 25 patients qui étaient jugés résécables au bilan préopératoire, mais dont l'exploration chirurgicale avait trouvé une tumeur non résécable (25). Parmi ces 25 patients 18 (72%) avaient un taux de CA19-9 supérieur à 300 U/mL. Cette étude portait néanmoins sur un nombre limité de patients, et ne les comparait pas aux patients dont l'exploration chirurgicale trouvait effectivement une tumeur résécable.

Schleiman et al. ont évalué le taux sérique pré opératoire de CA19-9 chez 89 patients porteurs de tumeur du pancréas, et ils ont noté que le taux moyen de CA 19-9 était significativement plus bas chez les patients porteurs de tumeur résécable par rapport aux patients porteurs de tumeurs localement avancées (63 vs 592 U/mL, $p = 0,003$) ou avec une maladie métastatique (63 vs 1387 U/mL, $p < 0,001$) (26). Dans cette étude, un taux de CA 19-9 > 150 U/mL était associé à la non résécabilité des tumeurs du pancréas avec une VPP de 88%.

Tableau 5 : Revue de la littérature suggérant la corrélation entre le taux de CA 19-9 et la résécabilité des tumeurs du pancréas.

Auteur, Année	n	Statut tumoral	Taux sérique moyen de CA 19-9 (U/mL)
Kau et al. 1998	19	Résécable	524
	40	Non résécable	3114
Schleiman et al. 2003	40	Résécables	63
	25	Localement avancés	592
	24	Métastatiques	1387
Notre série	22	Résécables	250
	26	Localement avancés	770
	10	Métastatiques	887

Dans notre série, lorsque la valeur seuil de CA 19-9 était de 122 U/mL (selon le point le plus proche du coin supérieur gauche de la courbe ROC), la sensibilité, la

spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative étaient respectivement de 97,2%, 81,8%, 94,7% et 89,7%. Ceci indique que le taux sérique de CA 19-9 peut être considéré comme un moyen d'évaluation supplémentaire de la résecabilité des tumeurs du pancréas.

Les résultats retrouvés dans la littérature (Tableau 6) sont similaires aux nôtres, même si les valeurs seuil de CA 19-9 retrouvées sont supérieures à la valeur seuil que nous avons retrouvé. Cette différence peut s'expliquer par la différence du nombre de patients inclus, et par l'absence d'ajustement du taux sérique de CA 19-9 au taux de bilirubinémie.

Tableau 6 : Comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature.

Série	Valeur seuil de CA 19-9	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Zhang et al.	353,15	91,3	78,3	84,38	90
Kilic et al.	256,4	82,4	92,3	91,4	83,9
Notre série	122	97,2	81,8	94,7	89,7

Le taux sérique de CA19-9 seul n'est pas un critère suffisant pour évaluer la résecabilité d'une tumeur pancréatique et décider ou non de la chirurgie (27). Si un chirurgien décidait de ne pas opérer un patient sur le seul résultat d'un dosage de ce marqueur, il se tromperait dans 1 cas sur 5 (28). Néanmoins, le taux de CA 19-9 doit faire partie du bilan d'extension des patients porteurs de tumeur du pancréas.

Dans notre série, la tumeur pancréatique était résécable chez seulement 4 patients avec un taux sérique de CA 19-9 supérieur à 122 U/mL.

La laparoscopie diagnostic apparaît comme une bonne alternative pour diminuer le nombre de laparotomies inutiles (19, 20). Il y a actuellement un consensus sur le fait qu'une meilleure sélection des patients est nécessaire pour améliorer le rendement de la laparoscopie diagnostique (13). Les résultats de notre travail suggèrent qu'un taux élevé de CA19-9 (>122 U/mL) peut être utilisé comme un critère de sélection des patients pour une laparoscopie diagnostique en vue de détecter les tumeurs non résécables, en particulier dans les cas où le bilan préopératoire plaide en faveur d'une tumeur résécable.

Ainsi, dans notre étude, 6 patients jugés résécables et opérables au terme du bilan préopératoire avait un taux sérique de CA 19-9 > 122 U/mL. Une laparoscopie diagnostique chez ces patients aurait retrouvé un cancer localement avancé pour deux d'entre eux, leur évitant ainsi une laparotomie inutile.

CONCLUSION

Les cancers du pancréas sont de pronostic très sombre du fait d'un diagnostic très tardif en l'absence de signes cliniques précoces, du fait de l'absence de facteurs de risques spécifiques permettant une prévention efficace, et du fait d'une diffusion métastatique rapide par voie lymphatique et nerveuse.

Ainsi, au moment du diagnostic, seuls 10 à 20% des patients ont une tumeur résécable et pourront bénéficier d'une chirurgie curative.

Malgré les progrès de l'imagerie, la découverte de la non résécabilité des tumeurs du pancréas se fait en per opératoire pour environ un quart des patients.

Nous avons cherché à déterminer les caractéristiques de validité intrinsèque du dosage du taux sérique du CA 19-9 pour l'évaluation de la résécabilité des tumeurs de la tête du pancréas, en comparaison avec les données de l'exploration chirurgicale

Il apparaît que le taux sérique de CA 19-9 est un marqueur utile pour l'évaluation de la résécabilité du cancer du pancréas. Une élévation du taux sérique de CA 19-9 (> 122 U/mL) peut être utilisé comme un paramètre supplémentaire, orientant vers la non résécabilité. Dans de tels cas, il serait alors judicieux de proposer aux patients une laparoscopie diagnostique en vue d'éviter les lourdes conséquences d'une laparotomie inutile.

PERSPECTIVES

A la lumière des résultats de cette étude, plusieurs propositions peuvent être envisagées :

- Réaliser une étude prospective incluant tous les patients porteurs de tumeurs du pancréas permettant d'avoir une population d'étude plus importante, et d'ajuster le taux de CA 19-9 pré opératoire a la bilirubinémie.
- Proposer une laparoscopie diagnostique a tous les patients dont le bilan préopératoire est en faveur de la résécabilité et dont le taux sérique de CA 19-9 est supérieur au seuil retrouvé de 122 U/mL.
- Evaluer la place de la laparoscopie diagnostique dans le staging des tumeurs du pancréas.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1. Warshaw AL. Pancreatic carcinoma. *New Engl J Med* 1992 ;326 :455-65
2. Faivre J, Grosclaude P, Launoy G et al. Les cancers digestifs en France. Distribution géographique et estimation de l'incidence nationale. *Gastroentérologie Clin Biol* 1997 ;21 :174-80
3. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Environmental factors and risk of pancreatic cancer. *Pancreatology*, 2003, 3: 1-7
4. Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P, Fishman EK. Potentially resectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation. *Radiology* 1995; 197: 381-5.
5. Prokesch RW, Chow LC, Beaulieu CF, Nino-Murcia M, Mindelzun RE, Bammer R, Huang J, Jeffrey RB. Local staging of pancreatic carcinoma with multi-detector row CT: use of curved planar reformations - initial experience. *Radiology* 2002; 225: 759- 65.
6. Minniti S, Bruno C, Biasiutti C, Tonel D, Falzone A, Falconi M, Procacci C. Sonography versus helical CT in identification and staging of pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Ultrasound* 2003; 31: 175-82.
7. Psisters PWT, Lee JE, Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer. *Br J Surg*. 2001 ; 88:325-327.
8. Lamerz R. Role of tumour markers, cytogenetics. *Ann Oncol*. 1999 ; 10:145-149
9. Riker A, Libutti SK, Bartlett DL. Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer. *Surg Oncol* 1997; 6:157-69
10. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology*. 1986 ; 90: 343-349.

11. Holzman MD, Reintgen KL, Tyler DS, Pappas TN. The role of laparoscopy in the management of suspected pancreatic and periampullary malignancies. *J Am Coll Surg.* 1998 ; 186 : 675-682.
12. Saldinger PF, Reilly M, Reynolds K, et al. Is CT angiography sufficient for prediction of resectability of preampullary neoplasms ? *J Gastrointest Surg.* 2000 ; 4 : 233-237/
13. Michael GS, Hung SH, Richard JB. Utility of tumors markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch surg.* 2003 ; 138 : 951-956.
14. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet.* 1979 ; 5 : 957-971.
15. Magnani JL, Nilsson B, Brockhaus M, Zopf D, Steplewski Z, Koprowski H et al. A mono- clonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. *JBiolChem*1982;257:14365-9.
16. Arends JW, Verstynen C, Bosman FT, Hilgers J, Steplewski Z. Distribution of monoclonal antibody-defined monosialoganglioside in normal and cancerous human tissues: an immunoperoxidase study. *Hybridoma* 1983;2:219-29.
17. Atkinson BF, Ernst CS, Herlyn M, Steplewski Z, Sears HF, Koprowski H. Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperox- idase assay. *Cancer Res* 1982;42:4820-3.
18. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Gkazer G. Elevated tumor marker CA19-9 : clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J SuegOncol.* 2000 ; 26 : 474-479.
19. Deugnier YM, Rabot AF, Guyader D, Moirand R, Turlin B, Boucher E et al. Serum increase and liver overexpression of carbohydrate 19.9 antigen in

- patients with genetic haemochromatosis. *Gut* 1994;35:1107-11.
20. McFarlane IG. Hepatic clearance of serum glycoproteins. *ClinSci (Lond)* 1983;64:127-35.
 21. Mery CM, Duarte-Rojo A, Paz-Pineda F, Gomez E, Robles-Diaz G. Does cholestasis change the clinical usefulness of CA19-9 in pancreatobiliary cancer? *Rev Invest Clin.* 2001 ; 53 : 511-517.
 22. Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM. Prognostic value of serum CA19-9 level in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1992 ; 215 : 350-355.
 23. Van den Bosch RP, Van Eijck CH, Mulder PG, Jeekel J. Serum CA19-9 levels in pancreatic adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* 1996 ; 43 : 710-713.
 24. Safi F, Schlosser W, Falkenreck S, Beger HG. Prognostic value of CA19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology.* 1998 ; 45 :253-259.
 25. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas.* 1994 ; 9 : 731-734.
 26. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ, Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg.* 2003 ; 138 :951-956.
 27. Ballehaninna UK, Chamberlain RS. The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal. *JGastrointestOncol* 2012;3(2):105-119. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2011.021
 28. Philippe L. Adénocarcinome du pancréas : le dosage du CA19-9 a-t-il un intérêt. *Press Med.* 2008 ; 37 :88-94