



**Research Paper**

## Utilities of CEA and CA19-9 as Markers in Colorectal Cancer

**Author (s):** Fatiha Atif<sup>\*1</sup>, Y .Chuitier<sup>2</sup>, Nawel Habak<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology Center, Pierre and Marie Curie, Algiers

<sup>2</sup>Department of Dental Pathology Hospital Center of Mustapha Bacha of Algiers

<sup>3</sup>Département of Biochemistry Hospital Center, Pierre and Marie Curie, Algiers

**Corresponding Author:** \* Fatiha Atif

**Abstract:**

<p><b>Introduction</b> The contribution of biology concerning its approach in colorectal cancer (CRC) has been documented in many studies. The aim of this work is to highlight the usefulness of tumor markers in clinical practice in patients with CRC.</p> <p><b>Methods</b> The dosing of markers was performed before and after chemotherapy in locally advanced or metastatic CRC patients.</p> <p><b>Results</b> The initial biological values of CEA and CA19-9 varied according to the clinical stage and attested to a sensitivity and a significant difference before and after palliative chemotherapy of the metastatic stages. Furthermore, an increase in markers was correlated with a decrease in survival and a poor prognosis.</p> <p><b>Discussion</b> Tumor markers had several interests as factors of poor prognosis, essential in therapeutic evaluation, monitoring and in the event of radiological uncertainty or immeasurable disease. CEA may initially be normal in poorly differentiated adenocarcinoma and elevate in several benign situations. Its role in predicting therapeutic response is uncertain.</p> <p><b>Conclusion</b> CEA and CA19-9 are useful in colorectal pathology. Their prescription is frequent, expensive and sometimes inadequate. It can be the source of doubt, can generate anxiety for the clinician and the patient, and must be the subject of change in the clinical and therapeutic care.</p>	<p style="text-align: center;"><b>Manuscript Information</b></p> <p><b>Received Date:</b> 16-05-2023  <b>Accepted Date:</b> 18-06-2023  <b>Publication Date:</b> 10-07-2023  <b>Plagiarism Checked:</b> Yes  <b>Manuscript ID:</b> IJCRM:2-4-4  <b>Peer Review Process:</b> Yes</p> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>How to Cite this Manuscript</b></p> <p>Fatiha Atif, Y.Chuitier, Nawel Habak.  <b>Utilities of CEA and CA19-9 as Markers in Colorectal Cancer.</b>  International Journal of Contemporary Research in Multidisciplinary. 2023; 2(4):08-13.</p>
--	---

**Keywords:** CEA; CA19-9; colorectal cancer; metastases; prognosis.

## Introduction:

Le CCR est un néoplasie qui devient préoccupante dans notre pays. Il se positionne deuxième dans les deux sexes après le cancer du poumon chez le sujet masculin et le cancer du sein dans le sexe féminin et le troisième rang de décès en 2020 (*Globocan 2020*) dans les deux sexes. Parmi les marqueurs sanguins recherchés et dosés dans la pathologie colorectale, l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et l'antigène carbohydre (CA19-9). Ces protéines interviennent au moment de l'adhésion des cellules néoplasiques à l'endothélium vasculaire.

Leur sécrétion est variable et peut s'élever au cours de l'oncogénèse. Ils sont utiles durant le suivi et la surveillance des patients sous traitement. L'utilité de l'ACE et CA19-9 dans CCR est sujet de nombreuses controverses quant à leurs utilités pour dépister, établir un diagnostic précoce ou prédire l'efficacité d'un traitement laissant ainsi leur utilisation de plus en plus discutée.

A travers cet article, nous jugerons de la qualité des marqueurs puis analyserons selon les situations, les variations des taux sériques, leurs évolutions avant et après chimiothérapie en mettant en exergue leurs impacts pronostiques sans oublier d'évoquer les limites de cette étude. Enfin, nous essayerons d'analyser nos résultats en se basant sur les données de la littérature.

## Matériels et méthodes :

Ce travail descriptif et rétrospectif était réalisé sur une période de trois ans chez 184 patients adultes, atteints de CCR localement avancés et métastatiques colligés au service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger.

## Population de l'étude

### Ont été inclus :

Age  $\geq 18$  et  $\leq 80$  ans, les deux sexes, diagnostic histologique d'adénocarcinome sur biopsie ou pièce opératoire, CCR stades II forts, III et IV selon la classification TNM/ UICC 2017, bilan pré-chimiothérapie correct et patients éligibles à recevoir une chimiothérapie adjuvante ou palliative.

### Critères d'exclusion :

Age  $< 18$ ans et  $> 80$ ans, maladie inflammatoire digestive connue, maladies hépatobiliaires, pancréatite, insuffisance rénale, hémodialyse et chimiothérapie en cours lors du dosage initial des marqueurs.

### Prélèvements et dosage des échantillons :

-Prélèvement sanguin simple pour les deux marqueurs sur tube sec.

-Technique de dosage dans le même laboratoire pour l'ACE et CA19-9 par Chimiluminescence (ECLIA) sur

Cobas e 411 Roche diagnostic. Les valeurs normales retenues : ACE  $< 5$ ng/ml et CA 19.9  $< 37$ UI/ml.

## Analyse statistique :

L'analyse statistique ainsi que les paramètres étudiés ont été exploités grâce au logiciel EPI Info 60 /Excel et SPSS pour Windows version 22 avec le calcul des fréquences, la moyenne et l'écart type d'une variable pour un risque  $\alpha = 0,05$ . Afin de rechercher une différence entre les moyennes des variables de deux groupes, le test non paramétrique de *Mann-Whitney* était réalisée et le test de Wilcoxon a permis de comparer les moyennes avant et après chaque cycle de chimiothérapie. Les courbes de survies étaient réalisées selon l'analyse de *Kaplan-Meier* avec étude des paramètres par le test du log Rank pour un seuil de significativité p. Value  $< 0.05$ . La comparaison des variables était établie selon le test de Khi carré et de Fisher en analyse uni variée tandis que le test de régression logistique a été utile pour l'analyse multivarié en cas de significativité retrouvée en analyse uni variée.

## Résultats :

### A. Données épidémiologique, histologique et clinique

L'âge moyen était égal à 55 ans, les extrêmes [18-80] ans, le sexe ratio à 1,1(97F/87H) et répartis en stades V :116 (63%) dont 64% métastases hépatiques ; III : 50 (27%) et II forts : 18 (10%). L'adénocarcinome bien différencié prédominait (68%) des cas.

### B. Valeurs moyennes initiales des marqueurs avant la chimiothérapie :

#### ✚ Patients localement avancés :

La valeur moyenne de base ou initiale : ACE  $\pm$ sd(standardisation) =  $2,802 \pm 1,502$  (ng /ml), CA19-9 =  $7,623 \pm 10,797$  (UI /ml).

#### ✚ Patients métastatiques :

Valeur de base ou initiale  $\pm$  sd : ACE =  $383,3492 \pm 2143,0483$ (ng /ml), CA19-9 =  $611,2818 \pm 2365,4917$ (UI /ml).

Selon les stades, la sensibilité de l'ACE variait entre 56 - 75%, VPP entre 30- 47% et VPN entre 71 - 84%. La sensibilité du CA19-9 entre 32- 45%.

#### ✚ Comparaison des valeurs moyennes initiales des marqueurs selon le stade :

Une différence significative était notée entre les valeurs moyennes initiales selon les stades cliniques. (Tableau I)

**Tableau I : Valeurs moyennes initiales des marqueurs selon le stade**

Stade clinique	Valeur moyenne initiale de l'ACE $\pm$ sd (ng /ml)	Valeur moyenne initiale du CA19-9 $\pm$ sd (UI /ml)
Localement avancés	2,802 $\pm$ 1,502	7,623 $\pm$ 10,797
Métastatiques	383,3492 $\pm$ 2143,048	611,2818 $\pm$ 2365,491
p- value	0,012	0,024

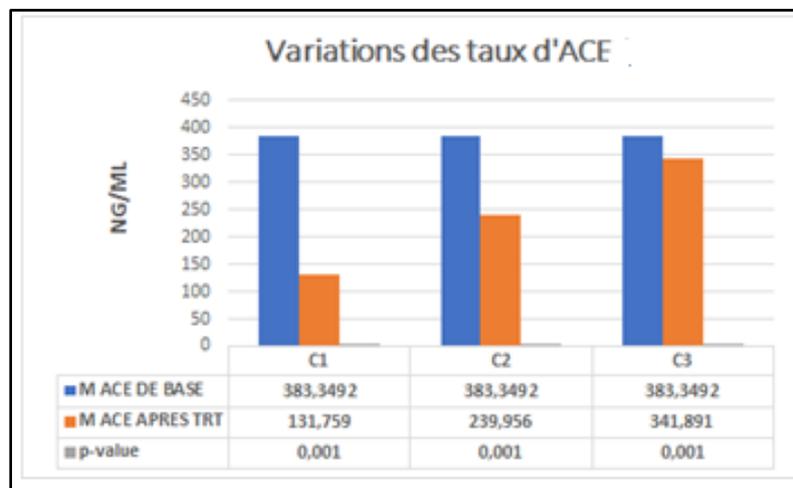
C. **Marqueurs avant chimiothérapie adjuvante :** Un taux d'ACE > 20 ng/ml relevé chez 4% de patients localement avancés a permis leur reclassement en stades métastatiques.

Six (6) patients localement avancés ont récidivé dont quatre (4) au niveau hépatique. Cinq (5) patients métastatiques ont progressé (dont 2 opérés du foie) par l'apparition de nouvelles localisations hépatiques avec découverte d'adénopathies retro-péritonéales pour les cinq (5) autres patients. Une différence significative était notée chez les patients métastatiques entre les valeurs initiales et après la 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> cure pour l'ACE et entre les valeurs initiales et après la 1<sup>ère</sup> cure pour le CA19-9. Histogrammes (I, II).

D. **Marqueurs pendant et après chimiothérapie (stades localement avancés et métastatiques):**

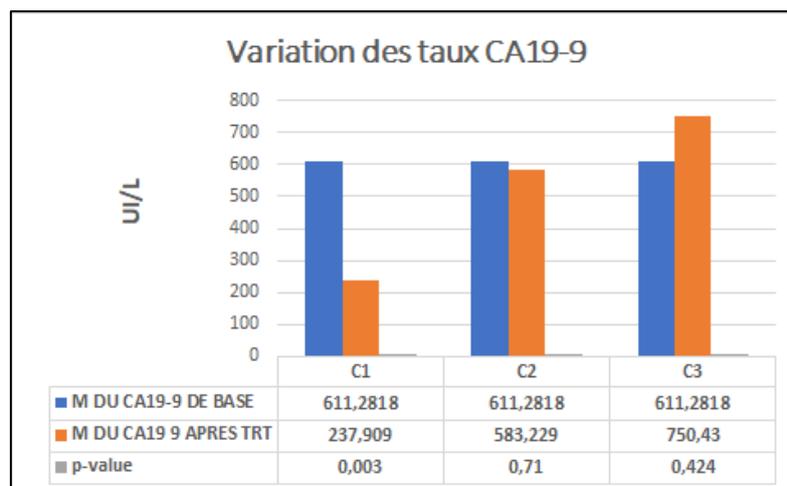
Une ascension du taux d'ACE n'excédant pas 10 ng/ml durant la chimiothérapie adjuvante était notée chez 7 patients (10%) suivie d'une normalisation à la fin du traitement. Un taux de CA-19-9 élevé et d'ACE normal étaient retrouvés chez 16 adénocarcinomes peu différenciés.

**Histogramme I :** valeurs moyennes de base de l'ACE après chimiothérapie palliative



Légende :C =cure ; M=moyenne ; TRT=chimiothérapie

**Histogramme II :** valeurs moyennes de base du CA19-9 après chimiothérapie palliative



Légende :C =cure ; M=moyenne ; TRT=chimiothérapie

Une diminution des marqueurs après la 1<sup>ère</sup> cure était suivie d'une ascension progressive. La différence des

valeurs moyennes entre la 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> cure était significative (Tableau II)

Tableau II : Comparaison des valeurs moyennes après palliative chimiothérapie

Cure de Chimiothérapie (C)	C1	C2	C3	C1-C2	C2-C3
				p-value	
Taux ACE (ng/ml)	131,759	239,956	341,891	0,001	0,820
CA19-9 (UI /ml)	237,909	583,229	750,430	0,001	0,175

**E-L 'évolution des patients métastatiques était :**

Favorable dans 21% des cas par diminution de l'ACE et défavorable dans 78% des cas par leur ascension.

En analyse uni variée, les marqueurs attestaient une significativité, en multivariée, l'ACE>5ng/ml, le K Ras muté et le type histologique étaient retenus comme facteurs pronostiques avec un score pronostique pour l'ACE égal à huit (8).

Selon les taux d'ACE (>5ng/ml ou<5ng/ml), la survie sans progression attestait une médiane qui variait entre 4 et 9 mois, p-value =0,846 et celle de survie globale entre 19 et 38 mois, p-value = 0,05.

**Discussion:**

L'ACE est surexprimé dans le CCR. [1]. Lors d'un bilan initial, sa sensibilité serait faible pour les stades précoces et augmenterait dans les stades plus avancés. Elle était estimée entre 56 - 75% chez nos patients et entre 56 - 93 % selon Fernandes L, *et al* [2]. Le CA-19-9 deuxième marqueur serait complémentaire des CCR [3]. Sa sensibilité était plus faible dans notre série, rejoignant celle d'Elsevier *et al* [1] entre 22-50%.

Les valeurs préopératoires de l'ACE chez nos patients manquaient vu les difficultés de les collecter auprès de nombreux services de chirurgie. Elles seraient d'un grand apport pour dépister les malades présentant un risque élevé de récurrence lorsqu'ils ne présentent pas de métastases. Un taux élevé augmenterait le risque de décès [4]. Certains de nos patients localement avancés opérés, présentaient une ascension rapide des marqueurs, permettant grâce aux explorations de les reclasser en métastatiques. Des niveaux d'ACE > 20 nm/ml seraient suspects de maladie métastatique [5], pour lesquels il a été noté une diminution de la survie sans récurrence, avec un délai de survenue plus court et précédant les signes de l'imagerie et/ou de la clinique dans un intervalle variant de 3 à 8 mois [6]. L'ascension du taux d'ACE durant la chimiothérapie adjuvante était une source d'angoisse pour nos patients et pour le prescripteur. Elle peut persister au-delà de 6 semaines du fait d'une Hépatotoxicité [7].

Pour d'autres patients de notre série, l'ascension progressive des marqueurs a révélé des récurrences tardives après la fin du traitement adjuvant. Elles apparaissent dans les 36 mois de l'évolution avec une fréquence estimée à 80 %, après le traitement curatif [8].

Elles sont après résection, souvent liées à l'existence d'un tissu tumoral qui persiste après traitement ou au Développement de métastases infra radiologiques l'associant à un pronostic péjoratif [9]. Sakamoto *et al.* [10] suggèrent que le meilleur indice évoquant une récurrence serait un taux élevé d'ACE alors que selon Diez *et al.* [11],

le CA19-9 serait un facteur pronostic ne dépendant pas du taux de l'ACE. Plusieurs études ont conclu que des taux d'ACE à 10 nm/ml devraient être utilisés comme seuil pour déclencher d'autres investigations [12]. Le but du monitoring de l'ACE lorsque le patient subit une chirurgie du néoplasie ou de la métastase, serait de découvrir précocement une rechute et pour laquelle une chirurgie radicale serait proposée. Cependant, deux méta-analyses récentes n'ont pas objectivé un intérêt particulier en matière de survie avec une surveillance accrue après résection pour CCR. [13, 14]

En post opératoire, le CA-19-9 serait d'une grande utilité quand l'ACE est peu ou pas augmenté. En effet, il a été démontré qu'il n'y avait pas de production d'ACE en cas de récurrences dans 30% des cas [15], particulièrement en cas de tumeur peu différenciée nécessitant la surveillance par des prélèvements répétitifs d'ACE [4]. Cependant, il est plus sensible pour faire le diagnostic des métastases au niveau du foie, poumon, ganglions et ou multiples.

Une baisse des deux marqueurs chez nos patients métastatiques était obtenue après seulement une cure de chimiothérapie pouvant témoigner de son efficacité mais pas systématiquement associée à une réponse objective radiologique. Le rôle du marqueur tumoral ACE dans la prédiction de l'efficacité thérapeutique est incertain, certaines études ne montrent aucune corrélation [16]. Elle était suivie d'une ascension à la deuxième cure témoignant d'une progression ou exprimant une libération des marqueurs dans le sang par élimination tumorale. L'augmentation sur deux prélèvements successifs sous chimiothérapie traduisait une progression et un échappement thérapeutique de nos patients comme démontré par Bast RC *et al* [17]. Les résultats de nos patients confirmaient que l'emploi de l'ACE était utile pour le suivi et l'évaluation après les traitements systémiques comme recommandé par l'American society of clinical oncology(ASCO) [3]. Cependant, la meilleure évaluation ne peut être surplomber par l'imagerie et ses critères RECIST. Une meilleure approche visant à démontrer son rôle durant la surveillance notamment en cas d'une tumeur réséquée est nécessaire par des études futures et prospectives avec un large échantillonnage en tenant compte des examens complémentaires associés.

Dans l'étude de Kohne *et al* [18], en analyse multivariée chez des malades métastatiques ayant reçu des anti métaboliques (5FU), ont été retenus comme facteurs pronostiques le stade ECOG, le taux de polynucléaires, de PAL et les différentes métastases tandis que dans l'étude de Wang *et al* [19], étaient retenus, le CA19-9 avec un seuil à 37 U/ml et le performance status (PS). Dans

notre série, en analyse multivariée et parmi les facteurs identifiés, l'ACE >5ng/ml était retenu comme facteur pronostique.

Goldstein MJ *et al.* [20] rapportent une survie à 5 ans meilleure et significative lorsque la valeur de départ d'ACE est <5ng/ml, en comparaison à une valeur >5ng/ml (64% vs 53%,  $p < 0,05$ ). Ces résultats corroborent les nôtres.

### Conclusion :

Les marqueurs tumoraux dans le CCR sont largement utilisés en oncologie médicale. Les preuves actuelles suggèrent que l'ACE joue un rôle dans le pronostic, la planification du traitement et la surveillance des patients. Cependant, ils peuvent générer parfois des situations d'inquiétude et de confusion pour le clinicien et le patient et le suivi post chirurgical par des dosages répétitifs d'ACE n'est pas préconisé sauf dans le cadre d'essais.

La spécificité de ce marqueur ne permet pas de supplanter le diagnostic histologique ni de se substituer à l'imagerie qui reste le gold standard pour mesurer la réponse objective. La sensibilité du CA19-9 reste inférieure à celle de l'ACE et son dosage peut être utile en post opératoire pour détecter des récidives. Pour éviter les prescriptions incorrectes et d'amoindrir les dépenses, une prescription bien codifiée doit être instaurée basée sur la formation et l'information des médecins prescripteurs.

### Remerciements :

Nous tenons à remercier toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger et toute notre gratitude aux patients inclus dans ce travail.

### Conflits d'intérêt :

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

### Lettre de motivation :

Nous auteur principal et co-auteurs, déclarons que l'article est original et que nous acceptons qu'il soit publié dans l'**International Journal of Contemporary Research in Multidisciplinary (IJCRM)**.

### References :

1. Elsevier Masson SAS 2012. [www.elsevier-masson.fr](http://www.elsevier-masson.fr) [elsevier]
2. Fernandes L, Kim SB, Matos D. Cytokeratines and carcinoembryonic antigen in diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11:645-8. [Google Scholar]
3. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastro-intestinal cancer. *J Clin Oncol.* 20 nov2006; 24(33):5313-27. [Google Scholar] [Research Gate]
4. Becerra AZ, Probst CP, Tejani MA, Aquina CT, González MG, Hensley BJ, et al. Evaluating the

- prognostic role of elevated preoperative carcinoembryonic antigen levels in colon cancer patients: results from the national cancer database. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1554–61. [Google Scholar] [Springer]
5. Goldenberg DM, Neville AM, Carter AC, Go VL, Holyoke ED, Isselbacher KJ, et al. CEA (carcinoembryonic antigen): its role as a marker in the management of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1981;101:239–42. [Google Scholar] [Springer]
  6. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer : European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718-27. [Academia]
  7. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen C. An evaluation of the carcinoembryonic antigen (CEA) test for monitoring patients with resected colon cancer. *Jama* 1993 ; 270: 943-7. [Google Scholar]
  8. Chauvenet M, Lepage C, Jooste V, et al. Prevalence of patients with colorectal cancer requiring follow-up or active treatment. *Eur J Cancer* 2009 ; 45 : 1460-5. [Elsevier]
  9. Hoenberger P, Schlag PM, Gerneth T, et al. Pre-and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariable analysis. *Ann Surg* 1994 ; 219 : 135-43. [Google Scholar]
  10. Sakamoto Y, Miyamoto Y, Beppu T, Nitta H, Imai K, Hayashi H, et al. Postchemotherapeutic CEA and CA19-9 are prognostic factors in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection after oxaliplatin-based chemotherapy. *Anticancer Research.* avr 2015; 35(4):2359-68. [Google Scholar]
  11. Diez M, Cerdán FJ, Pollán M, Maestro ML, Ortega MD, Martínez S, et al. Prognostic significance of preoperative serum CA 19.9 assay in patients with colorectal carcinoma. *Anticancer Research.* Déc 1994; 14(6B):2819-25. [Google Scholar]
  12. Nicholson BD, Shinkins B, Pathiraja I, Roberts NW, James TJ, Mallett S, et al. Blood CEA levels for detecting recurrent colorectal cancer. In: Cochrane Collaboration. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2015. [Google Scholar]
  13. Mokhles S, Macbeth F, Farewell V, Fiorentino F, Williams NR, Younes RN, et al. Meta-analysis of colorectal cancer follow-up after potentially curative resection. *Br J Surg* 2016;103:1259–68. [Google Scholar]
  14. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;Nov 24 11:CD002200. [PubMed]
  15. Lech G, Słotwiński R, Słodkowski M, Krasnodębski IW. Colorectal cancer tumor markers and biomarkers:

- Recent therapeutic advances. *World J Gastroentero.* 7 févr 2016; 22(5):1745-55. [[Google Scholar](#)]
16. Suarez J, Vera R, Balen E, Gomez M, Arias F, Lera JM, et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008;10:563–8. [[Google Scholar](#)]
  17. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jr, Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 1865-78. [[Google Scholar](#)]
  18. Kohne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G, Aranda E et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 308-17. [[Google Scholar](#)]
  19. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC et al. CA19-9 as the most significant prognostic indicator of metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2002 ; 49 : 160-4. [[Google Scholar](#)]
  20. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with CRC. *Cancer Invest.* 2005;23(4):338-51. [[Google Scholar](#)]

#### **Creative Commons (CC) License**

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY 4.0) license. This license permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.