

ARTICLE ORIGINAL

APPORT DU CYFRA 21-1 DANS LE CANCER DU NASOPHARYNXF. ATIF¹, M. BENMAHDI², A. CHIKOUCHE²

1.Service d'oncologie médicale du Centre Pierre et Marie Curie

2.Service de biochimie du Centre Pierre et Marie Curie

Email :oncoatif@yahoo.fr

Résumé : Introduction : Le cancer du nasopharynx pose un réel problème de santé publique dans notre pays et occupe parmi les cancers ORL, la première place en Oncologie médicale.

Actuellement, il n'existe aucun marqueur biologique spécifique et fiable pouvant être utilisé en pratique courante dans ce cancer d'où l'intérêt de la mise au point du dosage d'un marqueur sérique initial permettant un diagnostic précoce avant tout traitement et durant le suivi thérapeutique pour suivre l'évolution des patients atteints d'un cancer du nasopharynx.

Notre travail vise à démontrer l'intérêt de l'utilisation et la sensibilité du marqueur Cyfra 21-1 chez ces patients. **Matériels et méthodes :** Notre étude prospective a intéressé 50 patients adultes présentant des carcinomes du nasopharynx (CNP) localement avancés (stades IIIB) confirmés histologiquement, non encore traités et recrutés au service d'Oncologie médicale du CPMC.

La population témoin était représentée par 50 individus non cancéreux appariés selon l'âge et le sexe. Le bilan a comporté un examen ORL, un examen clinique, biologique et radiologique. Les patients ont été classés par stades selon la classification de l'AJC/UICC 2017. Avant tout traitement, ils ont eu, ainsi que les sujets témoins, un dosage du Cyfra 21-1 et un autre pour les patients, après la fin de la chimiothérapie. Le dosage est réalisé par chimiluminescence sur l'automate E 411 de Roche. Les valeurs normales sont comprises entre [0,1-3,3] ng/ml. **Résultats :** Le taux sérique moyen retrouvé avant toute chimiothérapie chez nos patients était égal à 4,44±3,34 ng/ml, les extrêmes entre [1,26-10,54] ng/ml avec des corrélations significatives d'une part entre les titres du Cyfra21-1 avant tout traitement avec le T et le N : (P=0,047) ainsi qu'avec l'évolution. Celle-ci était défavorable, statistiquement significative après chimiothérapie pour les patients traités lorsque les titres étaient élevés (P=0,001) et ayant développé soit des récidives locorégionales ou des métastases à distance, ce qui témoigne de la sensibilité de ce marqueur pour les CNP.

Discussion Plusieurs séries rapportées dans la littérature ont démontré la sensibilité du Cyfra 21-1 dans les CNP et que l'augmentation des taux sériques étaient corrélés au stade de la maladie. C'est ce que nous avons démontré dans notre travail puisque la valeur sérique moyenne du Cyfra 21-1 la plus élevée et avant toute chimiothérapie correspondait aux patients T3N3 et T4N3 ayant un gros volume tumoral nasopharyngé et ganglionnaire.

D'autres auteurs ont également démontré que des valeurs initiales du Cyfra 21-1 >3,3 ng/ml exposaient les patients durant leur évolution à un risque élevé en développant des métastases à distance ou des récidives locorégionales. Nous avons retrouvé des résultats similaires en concordance avec la littérature puisque chez 83% de nos patients ayant des valeurs initiales >3,3 ng/ml, ils ont développé dans 50% des métastases et dans 33% des récidives locorégionales. **Conclusion** Nous confirmons que le Cyfra 21-1 est un marqueur potentiellement utile dans le CNP avec, une relation claire entre le taux de ce marqueur et le volume tumoral nasopharyngé et ganglionnaire et pourrait permettre d'envisager son utilisation dans le suivi thérapeutique et apprécier la réponse tumorale après traitement. Des études sur de plus amples échantillons permettront de valider l'intérêt de ce marqueur.

Mots clés : CYFRA 21-1, carcinome du nasopharynx, Pronostic, métastases

Keywords : CYFRA 21-1, Nasopharyngeal carcinoma, Prognosis, métastases

Introduction

Les cancers du nasopharynx (CNP) sont d'origine épithéliale et suscitent l'intérêt de plusieurs spécialistes dont les cancérologues et les biologistes.

La morbidité du CNP par rapport aux autres affections cancéreuses en général et par rapport aux autres affections des voies aérodigestives supérieures (VADS) est plus élevée. Celui-ci pose un réel problème de santé publique dans notre pays.

Ce cancer est caractérisé par son diagnostic tardif avec des stades avancés pouvant être expliqué entre autres par sa localisation profonde. A l'heure actuelle, il n'existe aucun marqueur biologique spécifique utilisé en pratique courante pouvant apporter une aide au diagnostic précoce, à la stratégie thérapeutique et au suivi des patients.

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 et sont maintenues même en cas de transformation cancéreuse, d'où l'intérêt porté en tant que marqueur de la différenciation épithéliale.

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 et de la tête et du cou. Il est dosable dans le sérum par le biais de deux anticorps monoclonaux 21 et 1, d'où son nom. Notre travail vise à mettre en relief l'importance de l'utilisation et la sensibilité du marqueur Cyfra 21-1 et d'évaluer son intérêt comme facteur pronostique et de suivi thérapeutique dans le cancer du nasopharynx.

Matériels et méthodes :

Type et lieu de l'étude :

Ceci est une étude prospective réalisée sur une durée de 4 mois et concernant des patients adultes atteints de CNP recrutés au service d'hospitalisation d'oncologie médicale du CPMC.

Critères d'inclusion :

Chaque malade devait accomplir tous les critères suivants :

- Diagnostic histologique : (biopsie du nasopharynx ou ganglionnaire).
- Age ≥ 18 et ≤ 70 ans.
- Malades de tout sexe.
- CNP stades **III B selon** la classification TNM/ UICC 2017
- Absence de chimiothérapie ou de radiothérapie au moment du prélèvement pour le dosage initial du Cyfra 21-1.
- Consentement éclairé pour le prélèvement.
- Arrêt indispensable 8 jours avant le prélèvement si traitement par biotine (vitamine B7, B8 ou H)

Critères d'exclusion :

- Age < 18 ans.
- CNP stades **IV (métastatiques)**selon la classification TNM/ UICC 2017.
- Absence de consentement éclairé pour le dosage du Cyfra21-1.
- chimiothérapie ou radiothérapie en cours lors du dosage initial.
- Patients en cours de traitement par biotine (vitamine B7, B8 ou H)

Prélèvements et dosage des échantillons :

- sérum ou plasma sanguin (héparine ou citrate).
- Cyfra21-1 dosé par méthode de chimiluminescence sur l'automate E411 de Roche déterminant le taux de fragments de cytokératine 19 dans le sérum.
- Les valeurs normales sont comprises entre [0,1-3,3] ng/ml.

Analyse statistique :

L'analyse et l'exploitation des données ont été réalisées sur logiciel EPI Info 60 /Excel et SPSS pour Windows version 22

L'analyse d'une seule variable dépendante ou indépendante par le calcul des fréquences, la moyenne et l'écart type pour un risque $\alpha = 0,05$.

- pour les valeurs paramétriques nous avons utilisé le test de Student ou test T,

Le seuil de significativité statistique a été fixé à 0,05.

Résultats :

50 Patients CNP localement avancés ont été serotypés au laboratoire de biochimie du centre Pierre et Marie curie pour dosage du Cyfra21-1 par méthode immunoenzymatique avant et après chimiothérapie comparés à 50 témoins non cancéreux.

A. Répartition selon les données épidémiologiques

1.Age :

La moyenne d'âge tout sexe confondu est de 38,16 ans \pm 15,17 ans (T Test).

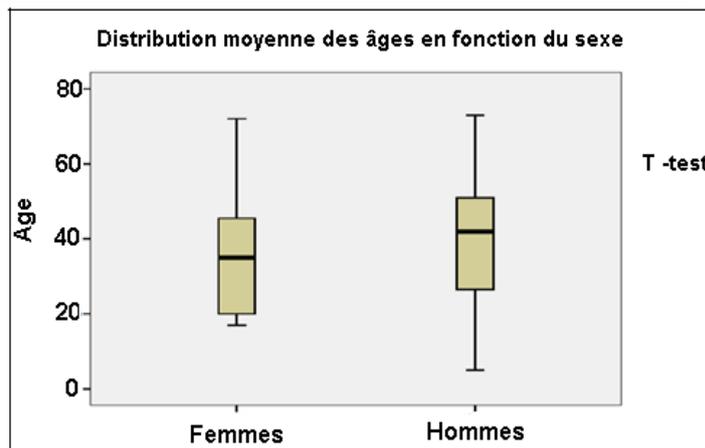


Figure 1 : Moyenne des âges.

Le test de Student montre une signification avec un P = 0,001.

2. Sexe :

La prédominance masculine est notée avec une sex-ratio de 1,88.

B. Répartition selon les données cliniques

1- Délais de diagnostic et de prise en charge :

Le délai moyen global de la première consultation est tardif de 9,37 \pm 6,64 mois.

Le délai moyen entre le diagnostic et la prise en charge est de 2mois...

2- Types histologiques :

Les carcinomes indifférenciés représentaient 80,2 % des cas *versus* 19,8 % pour les bien différenciés.

3-Clinique :

L'indice de Karnofsky (IK) à 80% est retrouvé chez tous nos patients.

Tous les patients avaient un stade localement avancé comme déjà mentionné avec pour la tumeur primitive soit :

T2b (extension para pharyngée), T3(Extension aux structures osseuses et/ou paranasales), T4 (Extension à la base du crâne et/ou aux nerfs crâniens) et pour l'atteinte ganglionnaire : N1(Adénopathie cervicale unique ≤ 3 cm), N2(Adénopathie cervicale homolatérale > 3 cm et < 6 cm ou Adénopathies multiples homolatérales < 6 cm ou bilatérales ou controlatérales dont le plus grand diamètre est < 6 cm) et N3(Adénopathie cervicale dont le plus grand diamètre est > 6 cm).

Les associations T et N avant le traitement sont regroupées en pourcentage sur le tableau (1).

Stade clinique	T2b N3	T3N2	T3N3	T4N0
T4N1				
T4N3				
%	24	21	19	6
9	11			

Tableau : 1

Répartition selon les données du CYFRA 12-1

1.avant la chimiothérapie :

Le taux sérique moyen avant toute chimiothérapie est égal à 4,44 \pm 3,34 ng/ml avec des extrêmes entre [1,26-10,54]

versus $1,73 \pm 0,85$ ng/ml avec des extrêmes entre [0,73-3,42] pour les témoins. (Tableau 2)

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
témoin	,73	3,42	1,7367	,85988
malade	1,26	10,54	4,4442	3,34376

Tableau 2 : Taux sérique moyen du Cyfra 21-1 (malade-témoin).

Le T test montre qu'il existe une différence hautement significative ($p=0,008$). Fig. :2

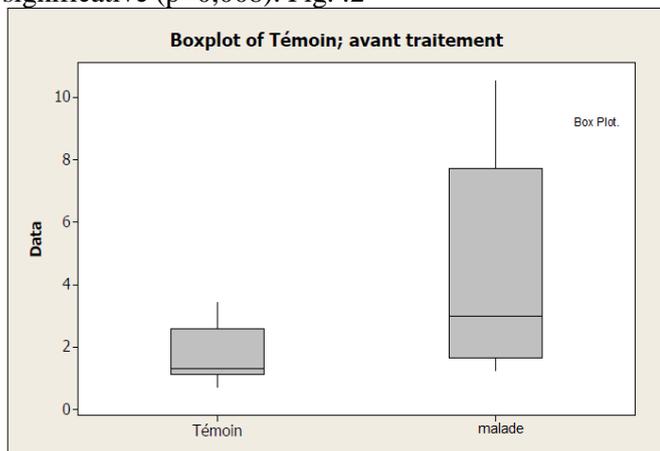


Fig.:2 Boxplot : malade/témoin

Par ailleurs, nous avons retrouvé des corrélations significatives entre les titres du Cyfra21-1 avant tout traitement avec le T et le N :($P=0,047$)

Les valeurs moyennes les plus élevées ont été observées chez les patients T3N3 (10,54ng/ml) et T4N3 (6,61ng/ml) ce qui témoigne d'un gros volume tumoral nasopharyngé et ganglionnaire. Les valeurs sont reportées sur le tableau (3).

Stade clinique	T2b N3	T3N2	T3N3	T4N0	T4N1	T4N3
Valeurs Cyfra ng/ml	4,29	2,37	10,54	1,68	2,54	6,61
Sensibilité (Se)	54%					
Spécificité (Sp)	100%					

Tableau 3 : valeurs moyennes en fonction du stade clinique, Se et Sp du Cyfra21-1.

2. Après la chimiothérapie :

Des corrélations significatives ont été observées entre les titres du Cyfra21-1 au cours de l'évolution après chimiothérapie ($P=0,001$) ce qui témoigne de la sensibilité et spécificité de ce marqueur pour les carcinomes du nasopharynx d'une part et son potentiel dans la réponse au traitement.

Ainsi l'évolution a été :

- Favorable chez 17% des patients (moyenne du Cyfra 21-1= $2,18$ ng/ml) puisque les patients étaient en rémission complète.
- Non favorable chez 83% des patients (moyenne= $7,76$ ng/ml) et dont 50% sont devenus métastatiques avec un recul inférieur à 4 mois et 33% ont

développé des récives locorégionales durant la première année d'évolution.

Discussion :

L'utilisation de marqueurs tumoraux sériques suffisamment sensibles et spécifiques pourrait apporter une aide à la stratégie thérapeutique et au suivi des cancers. Cependant, il n'existe actuellement aucun marqueur biologique suffisamment fiable pour être utilisé en pratique courante dans le cancer du nasopharynx. 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 exprimées par toutes les cellules épithéliales et celles en transformation cancéreuse, d'où l'intérêt en tant que marqueur de la différenciation épithéliale.

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 et semble être l'un des marqueurs les plus prometteurs, avec une sensibilité de plus de 80 % (1). et une spécificité de 93% (2) et déjà les travaux de Doweck et al. [3] ont rapporté qu'à un seuil de 1,3 ng/ml, la sensibilité du Cyfra 21-1 en tant que marqueur tumoral du carcinome épidermoïde de la tête et du cou était de 57 à 60 % et la spécificité était de 94 %. La sensibilité était pour nos patients à 54% et la spécificité à 100%.

Notre étude a permis de constater d'une part que les taux sériques du Cyfra 21-1 chez les patients atteints de carcinome du nasopharynx dépassaient les seuils de sensibilité de ce marqueur comme décrite par Doweck et al. [3] et qu'il y avait d'autre part une différence statistique significative avec une moyenne du Cyfra de $4,44 \pm 3,34$ ng/ml pour les patients versus $1,73 \pm 0,85$ ng/ml pour les témoins.

Dans les séries explorées par Lin et al [4] et Ho et al [5], la sensibilité du Cyfra 21-1 augmente avec le stade de la maladie. En effet la concentration sérique de Cyfra21-1 est corrélée à la masse tumorale [9] : une valeur élevée au moment du diagnostic impose un bilan d'extension rigoureux pour meilleure stadification et à la recherche par exemple de métastases méconnues.

Nous avons démontré dans notre série que la valeur sérique moyenne du Cyfra 21-1 la plus élevée et avant toute chimiothérapie correspondait aux patients T3N3 (10,54ng/ml) et T4N3 (6,61ng/ml) ayant un gros volume tumoral nasopharyngé et ganglionnaire.

Masse et al. [6] sont les premiers chercheurs à montrer un rôle potentiel du Cyfra 21-1 comme marqueur sérologique pour la détection des métastases à distance (sites pulmonaires, hépatiques, osseux, cutanés, médiastinaux), ou des récives locales dans les cancers de la tête et du cou et Nieman et al. [7] ont mis en évidence une corrélation claire entre la croissance tumorale, les métastases ganglionnaires et les taux sériques de Cyfra 21-

1 et s'est avéré être un marqueur sérologique utile dans le suivi des patients.

Quant à Nagler et al. [2], ils ont trouvé des niveaux élevés de Cyfra 21-1 au cours du suivi en corrélation avec la détection de la récurrence et des métastases. En outre, ils ont montré une réduction significative du Cyfra 21-1 sérique de patients atteints de cancer de la tête et du cou environ 2 à 3 semaines après la résection de la tumeur et que l'analyse du taux sérique de Cyfra 21-1 pour les patients en rémission complète montre l'absence d'augmentation du taux sérique de Cyfra 21-1 au cours du suivi alors que pour les patients en récurrence ou qui développent des métastases à distance une augmentation du taux sérique de Cyfra 21-1 est constatée au cours du suivi.

Des valeurs initiales $>3,3$ ng/ml ont permis de détecter selon Maass et al [6] 54% de métastases à distance et 46% de récurrences locorégionales.

Pour notre part, nous avons observé deux types d'évolution des patients sous traitement et dont les taux sériques initiaux du Cyfra 21-1 $>3,3$ ng/ml :

- Favorable chez 17% des patients (moyenne= $2,18$ ng/ml) avec rémission complète,
- Non favorable chez 83% des patients (moyenne= $7,76$ ng/ml) et dont 50% sont devenus métastatiques dans un délai de 4 mois d'évolution après chimiothérapie et 33% en

Récurrences locorégionales durant la première année. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature. Ainsi Cyfra 21-1 selon Doweck I et al [3] est un indicateur pronostique précieux pour la détection d'une maladie récurrente et également pour l'évaluation de la réponse au traitement [3]. 17% de nos patients étaient en rémission complète, les taux du Cyfra21-1 se sont normalisés. Au cours du suivi thérapeutique : sa concentration est corrélée à la réponse clinique [8,9] et se normalise si le traitement est efficace. Une ré-ascension des valeurs évoque une récurrence ou une métastase.

Conclusion :

Au total, nos résultats confirment que le Cyfra 21-1 constitue un marqueur potentiellement utile dans le 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. Des études ultérieures devront donc valider l'intérêt de ce marqueur.

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt

REFERENCES

1 . Jmal A, Boussen H, Abdennebi M, Gara S, Harzallah L, Gritli S, et al. Cyfra 21 dans les carcinomes indifférenciés du nasopharynx en Tunisie. Bull Cancer 2004; 91:369-72.

(2) Nagler et al. : 20 November 2000

[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990301)85:5<1018::AID-CNCR2>3.0.CO;2-R)

[0142\(19990301\)85:5<1018::AID-CNCR2>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990301)85:5<1018::AID-CNCR2>3.0.CO;2-R)

3 . Doweck I, Barak M, Greenberg E, Uri N, 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: 177-81.

4 - Lin wy, Yen T Ceet al. The value of Cyfra 21-1, a new tumor marker in NPC 1998;45:21-4

5 -Ho S et al. Serum levels of Cyfra 21-1 in NPC and its possible role in monitoring of therapy. Eur CancerB oral onco 1996;32B:377-80

6 - Maass J D and al. Cyfra 21-1: a serological help for detection of distant metastase in H & N. Anti cancer Res 2000;20(3B):2241-3.

7 . Niemann AM, Paulsen JJ, Lippert BM, Henze E, Gorogh T, Gottschlich S. Cyfra 21-1 in patients with head and neck cancer. In: Werner JA, Lippert BM, Rudert HH, editors. Head and Neck Cancer: Advances in Basic Research. Amsterdam, Elsevier; 1996. p. 529-37.

8 . Pradier O, Hille A, Schimberger H, Hess CF. Monitoring of therapy in head and neck cancer patients during the radiotherapy by measurements of Cyfra 21-1. Cancer Radiother 2002; 6: 15-21.

9 . Céruse P, Rabilloud M, Charrié A, Dubreul C, Distant F. Study of Cyfra 21-1, a tumor marker in head and neck squamous cell carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005; 114: 768-76.