

# OKÄNSLIG MARKÖR SOM KAN UTGÅ VID UPPFÖLJNING

**Användandet av CEA-analys som screening för malign sjukdom är inte försvarbart på grund av analysens låga sensitivitet och specificitet. Den kan inte heller rekommenderas vid uppföljning av opererade patienter i syfte att t ex påvisa tidiga recidiv.**

En substans som produceras i en liten mängd eller inte alls av en normal cell, men i påvisbar mängd av en tumörcell, utgör en tänkbar biokemisk eller serologisk tumörmarkör [1]. Dessa substanser är proteiner som uppkommer på grund av förändrad cellmetabolism till följd av DNA-skador i den maligna cellen.

En idealisk tumörmarkör skall både vara specifik för den cell som producerar den och proportionell mot mängden levande tumörvävnad. Markören skall dessutom kunna spåras i blod eller vävnad och vara tillräckligt stabil för att låta sig analyseras.

Tumörmarkörer tillräckligt specifika för screening av en population för en viss cancersjukdom finns idag inte. Försök har dock gjorts t ex med prostata-specifikt antigen (PSA) vid prostata-cancer och alfafetoprotein (AFP) vid hepatocellulär cancer. Nyttan i relation till kostnaden har bedömts inte vara tillräckligt hög för att försvara massscreening med dessa tumörmarkörer.

1965 beskrevs carcinoembryonalt antigen (CEA) [2]. CEA är ett onkofetalt antigen som påvisas i fostrets gastrointestinala vävnad, lever och pankreas under den första och andra trimestern av fosterutvecklingen. CEA har senare kunnat påvisas hos patienter med kolorektal cancer, bröst- och lungcancer men även vid inflammatoriska tarm-sjukdomar såsom ulcerös colit. Detta

antigen är det som använts mest vid diagnostik av kolorektal cancersjukdom.

CEA är ett komplext glykoprotein bestående av en polypeptidkedja med varierande kolhydratkomponenter. Molekylvikten är ca 180 kilodalton. Proteinet liknar strukturellt ett ytimmunglobulin och förmodas ha någon form av receptorfunktion [3]. Analysen av CEA görs med hjälp av immunologiska metoder som finns att köpa. Brytpunktsvärden varierar mellan 2,5 ng/ml och 7 ng/ml beroende på kit. Flertalet tillverkare anger värden >5ng/ml som patologiska.

Ytterligare test för kolorektala tumörmarkörer har utvecklats genom molekylär hybridteknik. Dit hör kolhydrat-antigenen 19,9 (CA 19,9), en oligosackarid besläktad med vävnadsantigenet Lewis A, CA 50, CA 72,4, CA 195, och CA 242 [4-8]. TPA (tissue polypeptide antigen) ofta i kombination med annan markör har också använts vid dessa cancerformer [9, 10].

## Okänsligt instrument

Ett par studier har belyst denna frågeställning: Stevens och medarbetare undersökte ett oselektat material (N=956) av personer äldre än 60 år [11]. Man fann att 44 (4,5 procent) var positiva för CEA (>5ng/ml) och sex av dessa dog senare i cancersjukdom (dvs 0,6 procent sant positiva, 3,8 procent falskt positiva). Huvuddelen av de CEA-positiva var storrrökare. I gruppen som inte producerade CEA utvecklade 18/912 (2 procent) senare cancer (kolon-, ventrikel-, lung-, pankreas-, lever- eller bröst-cancer).

I en annan screeningstudie undersökte samma grupp i Australien [12] 2 372 patienter. Av dessa hade 73 förhöjda plasma-CEA-nivåer, varav nio senare utvecklade malignitet. I den population som hade normal CEA-nivå utvecklade 25 personer senare cancer (25/2 299; 1 procent).

Dessa arbeten visar att CEA som screening är ett okänsligt instrument och inte kan rekommenderas.

## Förhöjd CEA-nivå

Ett par av de första stora studierna [13, 14] visade att 72 procent respekti-

ve 81 procent av patienterna med kolorektal cancer hade förhöjd CEA-nivå (>2,5 ng/ml). Dessa preliminära resultat ingav en viss förhoppning om att bestämning av CEA kunde vara av värde i utredningen av dessa patienter. Senare studier har dock visat en stor variation i andelen koloncancerpatienter med förhöjd CEA-nivå (Tabell I).

Delar man in patienterna i stadier enligt Dukes' stadiindelning [15, 16] finner man en tendens till högre CEA-nivåer hos patienter med mer avancerad sjukdom (Tabell I).

Wolmark och medarbetare har i en stor studie på 945 patienter prospektivt studerat den preoperativa CEA-nivån och visat en hög korrelation mellan denna och tumörens stadium enligt Dukes [17]. Medelvärde för CEA ökar för varje Dukes' stadium. Man finner inte någon signifikant skillnad vid separat analys av 244 högresidiga tumörer; de har samma CEA-distribution som patientmaterialet i övrigt. Liknande resultat erhålls av Zamchek och medarbetare [18] men kan inte verifieras av andra [19].

Några signifikanta skillnader kunde inte påvisas vid en uppdelning av patienterna i grupper med 1-4, 5-9 respektive >10 metastaspositiva lymfkörtlar [17] eller enbart i grupper med metastaspositiva respektive -negativa körtlar [19].

## Samband mellan cirkulär cancer och CEA-nivå?

Wolmark och medarbetare delade in sitt material i två grupper beroende på om tumören upptog maximalt hälften av cirkumferensen eller mer [17]. Mindre tumörer hade därvid signifikant lägre CEA-nivå än de helt cirkulärt växande tumörerna. Patienter med strikturerande respektive icke-strikturerande cancer uppvisade dock inga skillnader i CEA-nivåer.

## Differentieringsgrad

Tumörernas histologiska differentieringsgrad anses av vissa författare vara av betydelse för plasma-CEA-nivån. Således är beskrivet att många patienter med högt differentierad cancer har en CEA-stegring medan få av dem med lågt differentierad cancer har det [14, 20-22]. Rognum och medarbetare har

## Författare

LENNART WÄHLBY

docent, överläkare, kirurgiska kliniken, Centrallasarettet, Västerås.

dock visat att medelhögt differentierade tumörer har högre CEA-nivå än både högt och lågt differentierade tumörer [23]. Vid immunhistokemi beskriver de att medelhögt differentierade tumörer uttrycker mer CEA än övriga kategorier. Slentz och medarbetare beskriver förhöjd CEA-nivå hos såväl medelhögt som lågt differentierade tumörer men endast hos ett fåtal patienter med högt differentierad cancer [24].

### Flödescytometri

Aneuploida tumörer har beskrivits ha signifikant högre CEA-nivå än diploida. Orsaken har angivits vara att man hade fler disseminerade tumörer i den aneuploida gruppen (Dukes' C och D) [23]. Någon riktig samstämmighet mellan fynden i olika studier föreligger ej [19]. Möjligen kan man se en viss trend av ökad aneuploidi i tumörer med högre Dukes'-stadium samt hos den som är lokaliserade till vänsterkolon och rektum [25].

### Hög CEA-nivå preoperativ ökar risk för recidiv

Wolmark och medarbetare visar i sin stora studie att man har en ökad risk för recidiv ju högre CEA-nivån är preoperativt [17]. Detta gäller särskilt för patienter i Dukes' grupp B, där den relativa risken är mer än 3 gånger högre vid en CEA-nivå >10 ng/ml jämfört med patienter med CEA-nivå < 2,5 ng/ml. Också inom gruppen Dukes' C är det större risk för recidiv om man har en CEA-nivå > 2,5 ng/ml. En eller flera lymfkörtelmetastaser ändrar inte risken för recidiv.

CEA-nivån har följts postoperativt i en stor studie av kolorektala cancer av Dukes' stadium B och C (N=1 017) [26]. 84 procent av patienterna monitorerades med regelbundna CEA-bestämningar. Man diagnostiserade totalt 417 koloncancerrecidiv av vilka 247 (59 procent) hade förhöjd CEA-nivå innan recidivdiagnosen sattes. 41 procent av de diagnostiserade recidiverna hade alltså normal CEA-nivå (falskt negativa för CEA).

Mediantiden mellan första förhöjda CEA-nivå och diagnos av recidiv var 4,5 månader. Största samstämmigheten mellan förhöjd CEA-nivå och recidiv fann man hos patienter med levermetastaser (89 procent) respektive retroperitoneala recidiv (75 procent). Samstämmigheten var mycket lägre för patienter med lungmetastaser (42 procent) och peritonealcarcinom (46 procent). Upp till 20 procent av patienterna med förhöjda CEA-nivåer saknade kliniska tecken på recidiv.

En högre recidivfrekvens har beskrivits hos patienter med Dukes' B- och C-stadier om de preoperativt hade CEA-

**Tabell I.** Andel patienter med förhöjda carcinoembryonalt antigen (CEA)-värden totalt och inom varje Dukes'-klass hos patienter med kolorektal cancer.

Referens	N	Procent CEA	Gränsvärde (ng/ml)	Dukes' klassificering, procent			
				A	B	C	D
Zamcheck [18]	45	51	>2,5	8	36	86	–
Wanebo et al [27]	203	31	>5,0	3	25	44	65
Goslin et al [20]	145	32	>5,0	0	15	46	67
Lunde och Havig [48]	156	42	>3,5	19	42	41	68
Lewi et al [49]	313	60	>2,5	40	51	50	86
Wolmark et al [17]	945	63	>2,5	42	58	66	90
Carpelan et al [45]	260	43	>5,0	26	32	38	77
Slentz et al [24]	428	22	>5,0	–	25	17	–
Tsuchiya et al [19]	137	26	>10	18	27	24	35

nivåer >5 ng/ml [27]. Tiden till recidiv var också kortare hos patienter med Dukes' C-tumörer med förhöjda CEA-nivåer jämfört med låga (13 månader vs 28 månader).

I Rognums grupp av patienter med aneuploida tumörer och normala CEA-nivåer postoperativt föregicks 12 av 15 recidiv av en förhöjd CEA-nivå, medan detta var fallet hos bara en av åtta patienter i den »nästan diploida» gruppen (23). Samtliga dessa 13 patienter (12+1) hade preoperativt förhöjda CEA-nivåer. CEA-förhöjning föregick recidiv hos sju av tio patienter i den aneuploida gruppen med normal preoperativ nivå.

### Är metastas med förhöjd CEA-nivå reseccerbar?

Wangensteen och medarbetare [28], gjorde före CEA-eran second look-operationer (SLO) på patienter opererade för cancer i kolon och rektum var sjätte till åttonde månad tills patienterna ansågs sjukdomsfria. Antalet laparotomier utan recidivfynd var i denna studie mycket hög (50 procent) och man ansåg att man gjorde botande ingrepp på endast 6,2 procent för patienter med koloncancer och 4,5 procent för rektumcancer.

Införande av CEA-analys vid uppföljning och förhöjd nivå som indikation för SLO resulterade hos Attiyeh och Stearns [29] i en reseccerbarhet av recidiv på 43 procent och i en laparotomifrekvens på 11 procent utan recidivfynd, hos 32 asymtomatiska patienter. 5-årsöverlevnaden var 33 procent.

Martin och medarbetare [30], har även följt patienterna med CEA och finner en reseccerbarhet på 55 procent hos 146 asymtomatiska patienter med en 5-årsöverlevnad på 24 procent. Man fann inga tecken till recidiv vid SLO hos sju patienter (5 procent), men sex av dessa utvecklade senare recidiv.

Chu och medarbetare [31], som även gjorde SLO vid förhöjda CEA-nivåer, beskrev en 63-procentig reseccerbarhet hos 21 asymtomatiska patienter och en 9-procentig negativ laparotomifrekvens. Deras 5-årsöverlevnad var 22

procent hos reseccerade patienter och 0 procent hos icke-reseccerade.

I Moertels och medarbetares studie kunde man göra en resektion av metastaser eller lokalrecidiv hos 47 patienter (5 procent) som fått recidiv och som hade förhöjd CEA-nivå [26]. Elva (23 procent) av dessa var recidivfria efter en mediantid av 58 månader.

38 patienter (4 procent) hade dokumenterade recidiv trots normal CEA-nivå och genomgick kurativ resektion. En CEA-indikerad SLO, där utredningar före operation inte visat tecken till recidiv, gjordes hos 29 patienter. 27 procent av dessa hade inga fynd av cancerrecidiv medan resten hade en disseminerad sjukdom. Av kontrollgruppen på 200 patienter som inte följts med CEA opererades 23 (12 procent) för recidiv. Av dem som opererades genomgick 49 procent leverresektion på grund av metastaser i den CEA-följda gruppen medan endast 9 procent i kontrollgruppen fick levern reseccerad.

På ett distriktssjukhus i London följdes 102 patienter med CEA-värden upp var 6:e månad och SLO vid stegring av CEA-nivån [32]. Sju patienter genomgick SLO; ingen kunde botas.

1983 påbörjades en prospektiv studie i Storbritannien som omfattade 2 000 patienter med kolorektal cancer. Man ville utvärdera om man fick en förlängd 5-årsöverlevnad om man gjorde en SLO vid en förhöjning av CEA-nivån, som följdes månatligen [33]. Studien är nu färdig men inte rapporterad. Enligt författaren [John Northover, Harrow, pers medd, 1996] lyckades man inte förlänga överlevnaden.

Hida och medarbetare [34], beskriver ett avancerat uppföljningsprogram på 756 patienter med kolorektal cancer i Dukes' B- och C-stadier. Man gjorde under första året månatliga kliniska undersökningar och CEA-analyser. Var 3:e månad under de två första åren efter operationen utfördes dessutom ultraljud, datortomografi av buk och lung-röntgen samt koloskopi eller kolonröntgen var 6:e månad. Under nästföljande tre år utfördes mindre täta kontrol-

ler/undersökningar. Vid misstanke om recidiv gjordes magnettomografi och därefter SLO för att få en histologisk verifiering för att eventuellt göra en resektion. SLO utfördes också när man fann en successiv stegring av CEA-nivån under en period trots att övriga undersökningar var negativa.

Recidiv upptäcktes hos totalt 142 patienter (19 procent). SLO gjord på indikationen »stigande CEA-nivå» utfördes på 49 patienter. En kurativ resektion kunde utföras hos 25 av dessa. Endast en patient hade normalt fynd vid denna laparotomi trots stigande CEA. I hela materialet kunde man vid denna mycket avancerade och kostsamma uppföljning göra en kurativ resektion i 54 procent av de 142 recidiven, vilket ledde till en signifikant ökning av 5-årsöverlevnaden i jämförelse med de icke resecerbara recidiven (41,3 vs 5,2 procent).

### Överlevnad och CEA-nivå

3-årsöverlevnaden hos 150 patienter opererade för kolorektal cancer har beskrivits vara signifikant lägre hos patienter med CEA-värden >5 ng/ml jämfört med patienter med CEA-nivå <5 ng/ml (84 procent vs 76 procent;  $P=0,04$ ) [22]. Patienterna med förhöjd CEA-nivå löpte en 2,9 gånger större risk att dö i sin cancersjukdom än patienter med normal CEA-nivå. 78 procent av patienterna i Dukes' stadier A och B var sjukdomsfria efter tre år men endast 58 procent i Dukes' C ( $P<0,001$ ). Dukes'-klassificeringen visade sig vid multivariansanalys ha det mest betydelsefulla prediktiva värdet.

Patienter med låg CEA-nivå kan ha en signifikant längre överlevnad än patienter med förhöjd CEA-nivå [19, 35]. En förhöjd CEA-nivå som inte normaliseras efter en kurativ operation anses som ett dåligt prognostiskt tecken och har en lägre 5-årsöverlevnad [24].

### Leverpåverkan

Adjuvant kemoterapi med levamisol eller levamisol plus fluorouracil resulterade i falsk, ej tumörsakad CEA-stegring [26]. Man misstänker detta orsakas av levertoxicitet av de tillförda preparaten. Det har också rapporterats att ändring av levnadsvanor (rökning, alkohol) kan påverka CEA-nivån [36].

Patienter med levermetastaser har ofta mycket höga CEA-nivåer [19, 27, 37, 38]. Motsatsen finns även visad, då fem av 13 patienter med levermetastaser dog med en normal CEA-nivå [39]. Prognosen anses av Rougier och medarbetare mycket bättre om man har normal eller endast lätt förhöjd CEA-nivå vid samtidig levermetastaser [38].

### Nyare tumörmarkörer

Sökandet efter nya tumörmarkörer i

serum har lett till utvecklingen av monoklonala tumörassocierade antikroppar, bl a CA 19-9, CA 50 och CA 195. CA 50 har rapporterats vara tumörspecifikt [4] medan CA 19-9 och CA 195 kan vara organspecifika. CA 195 anses vara mindre ofta förhöjd vid benign sjukdom, dvs den kan vara mer specifik för maligna sjukdomar än CA 19-9 [40]. Jämförande undersökningar visar dock stark överlappning mellan de olika markörerna, och de anses för närvarande vara av mindre diagnostiskt värde än CEA [41].

CA 242 är en annan monoklonal antikropp som erhållits vid immunisering av möss med en human kolorektal cancer cell [42]. Den anses släkt med CA 19-9 och CA 50 men inte identisk [8, 43, 44]. Man har i en studie visat att CEA och CA 242 uttrycks olika, vilket gör att de bör användas tillsammans. En kombination av tumörmarkörerna visar att man får en ökad sensitivitet i alla stadier av kolorektal cancer [45].

En kombination av olika markörer (CEA, TPA, CA 50, CA 19,9, CA 242 och TPS) har studerats [46]. Enligt denna undersökning kan bestämning av många tumörmarkörer ge ett visst stöd till terapival även om dess kliniska värde inte är uppenbart.

Bestämning av CEA kostar vid vårt sjukhus idag 150 kronor per undersökning. Analyseras flera olika markörer ökar kostnaden avsevärt. I USA 1994 var motsvarande kostnad 54 dollar [47].

### Sammanfattning och konklusion

Användandet av CEA-analys som screening för malign sjukdom, främst kolorektal sådan, kan i en oselektad population inte anses försvarbart på grund av analysens låga sensitivitet och specificitet.

De olika studierna av CEA-nivåer hos patienter med bekräftad kolorektal tumörsjukdom ger en mycket svåröverskådlig och varierande bild av den kliniska nyttan av analysen. Det sammanfattande intrycket är att analysen inte kan rekommenderas som ett generellt sätt att följa opererade patienter, i syfte att påvisa tidiga recidiv, för kompletterande resektion med förlängning av överlevnad som mål.

En tänkbar användning är att se om en preoperativt förhöjd CEA-nivå normaliseras efter en kurativ operation. Om så inte är fallet kan man överväga att, inom en studie, ge en tids kemoterapi vid misstanke om mikroskopiskt disseminerad cancersjukdom för att se om detta kan påverka långtidsöverlevnaden.

### Referenser

- Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and ab-

sorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121: 467-81.

- Cullen KJ, Stevens DP, Frost MA, Mackay IR. Carcinoembryonic antigen (CEA), smoking and cancer in a longitudinal population study. *Aust NZ J Med* 1976; 6: 279-83.
- Martin EWJ, Kibbey WE, DiVecchia L, Anderson G, Catalano P, Minton JP. Carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1976; 37: 62-81.
- Wolmark N, Fisher B, Wieand S, Henry RS, Lerner H, Legault-Poisson S et al. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1984; 199: 375-82.
- Zamcheck N, Doos WG, Prudente R, Lurie BB, Gottlieb LS. Prognostic factors in colon carcinoma. *Human Pathology* 1975; 6: 31-45.
- Tsuchiya A, Ando Y, Kikuchi Y, Kanno M, Sato H, Yoshida T et al. Reappraisal of preoperative carcinoembryonic antigen levels as a prognostic factor in resectable colorectal cancer. *Fukushima J Med Sci* 1994; 40: 9-17.
- Goslin R, Steele G Jr, Macintyre J, Mayer R, Sugarbaker P, Cleghorn K et al. The use of preoperative CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192: 747-51.
- Armitage NC, Davidson, Tsikos D, Wood CB. A study of the reliability of carcinoembryonic antigen blood levels in following the course of colorectal cancer. *Clin Oncol* 1984; 10: 141-7.
- Diez M, Cerdan FJ, Pollan 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* 1994; 14: 2819-26.
- Rognum TO. A new approach in carcinoembryonic antigen-guided follow-up of large-bowel carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 641-9.
- Slentz K, Senagore A, Hibbert J, Mazier WP, Talbott TM. Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection? *Am Surg* 1994; 60: 528-32.
- Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie A, Tangen C. The value of the CEA test in monitoring patients with resected colon cancers. *JAMA* 1993; 270: 943-7.
- Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 448-51.
- Martin EWJ, Minton JP, Carey LC. CEA-directed second-look surgery in the asymptomatic patient after primary resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1985; 202: 310-6.
- Chu DZ, Fritsche HA, Land NP, Westbrook KC, Martin RG. Resection of recurrent colorectal carcinoma: improved survival with CEA directed second-look laparotomy. *J Tumor Marker Oncol* 1987; 2: 27-39.
- Northover J, Slack W. A randomized controlled trial of CEA prompted second look surgery in recurrent colorectal cancer: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1984; 27: 576-81.
- Hida J, Yasutomi M, Shindoh K, Kitaoka M, Fujimoto K, Ieda S et al. Second-look operation for recurrent colorectal cancer based on carcinoembryonic antigen and imaging techniques. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 74-9.

Fullständig referenslista kan erhållas från docent Lennart Wählby, Kirurgiska kliniken, Centrallasarettet, 721 89 Västerås.