

---

# Tumörmarkörer vid kolorektal cancer

CAJ HAGLUND

---

Denna artikel sammanfattar i korthet användningen av tumörmarkörer vid en av våra vanligaste cancerformer, det vill säga kolorektal cancer. I likhet med situationen vid de flesta andra cancerformer har serumbestämning av tumörmarkörer alltför låg specificitet och sensitivitet för att vara till nytta vid tidig diagnostik av kolorektal cancer. Den preoperativa serumnivån av carcinoembryonalt antigen (CEA) har däremot en betydelse som basvärde för patienter i uppföljning och kan dessutom ge information om patientens prognos. Postoperativ uppföljning av CEA med två till tre månaders intervall i åtminstone tre år efter diagnostiseringen rekommenderas. På senare år har ett stort antal vävnadsmarkörer undersökts vid kolorektal cancer, men ingen av dem har hittills visat sig vara till någon nämnvärd nytta vid bedömning av sjukdomens prognos eller förutsägelse av respons på terapi. Däremot används test för ockult blod i avföring på många håll för screening av personer över 50 år och individer med känd risk för kolorektal cancer.

## Inledning

Med tumörmarkörer avses molekyler vars koncentration i blod, urin eller andra vävnadsvätskor eller uttryck i tumörvävnad visar att patienten med sannolikhet har cancer. Markörerna ger också information om sjukdomens egenskaper, såsom tumöraggressivitet och känslighet för tilltänkt behandling. I de flesta cancerformer används tumörmarkörer som stöd för diagnostik och uppföljning. I denna artikel sammanfattas användningen av tumörmarkörer i en av våra vanligaste cancerformer, det vill säga kolorektal cancer.

Förekomsten av kolorektal cancer ökar rätt kraftigt, sannolikt i huvudsak på grund av våra västerländska levnadsvanor. Kolorektal cancer är den tredje vanligaste cancerformen i världen med uppskattningsvis en miljon nya sjukdomsfall och en halv miljon dödsfall årligen (1). Enligt Cancerregistrets senaste statistik från år 2005 registrerades i Finland 1 264 nya fall bland män och 1 207 bland kvinnor (2).

Man känner rätt väl till hur kolorektal cancer i de flesta fall uppstår, det vill säga genom en kumulativ effekt av genetiska förändringar i protoonkogener, tumörsuppressionsgener och DNA-korrigerande gener (3). Vid spora-

disk cancer är dessa förändringar förvärvade och är sannolikt orsakade av exogena och endogena karcinogena ämnen. Vid vissa kända cancersyndrom, som familjär adenomatös polypos (FAP) och hereditär nonpolypotisk kolorektal cancer (HNPCC), är de genetiska förändringarna som predisponerar för cancer nedärvda (4).

Under de senaste årtiondena har ett flertal olika markörer studerats för diagnostik och uppföljning av kolorektal cancer. Mycket få av dem har visat sig användbara i klinisk praxis. Olika internationella föreningar har sammanfattat kunskapen på området och

## FÖRFATTAREN

Docent **Caj Haglund** är ansvarig överläkare för mjukdelskirurgin vid HUCS. Han forskar i diagnostiska och prognostiska tumörmarkörer i serum och vävnader och leder en forskningsgrupp som är verksam vid Kliniken för gastroenterologisk och allmän kirurgi vid HUCS och Institutionen för patologi vid Helsingfors universitet. Han är medlem av en europeisk expertgrupp för klinisk användning av tumörmarkörer.

---

utgett rekommendationer för användningen av tumörmarkörer (5–8). Rekommendationerna syftar till att hjälpa klinikerna att hitta rätt i djungeln av vetenskapliga rapporter på området. Carcinoembryonalt antigen (CEA) är en serummarkör som presenterades redan år 1965 av Gold och Freedman (9). Trots att ett otal nyare markörer har testats för kolorektal cancer, har CEA-testet i numera förnyad version och baserat på moderna monoklonala antikroppar, visat sig vara den mest användbara markören för kolorektal cancer.

### **CEA i diagnostik och screening av kolorektal cancer**

Ingen av dagens tillgängliga tumörmarkörer i serum är användbar för tidig diagnostik av kolorektal cancer, eftersom känsligheten för de olika testerna i sjukdomsstadium I och II är av storleksordningen 20–40 procent, beroende på vilket gränsvärde för testet som används. Dessutom kan CEA uppvisa ”falskt positiva” värden vid ett flertal benigna sjukdomar samt hos rökare. Vid screeningstudier av en symptomfri population är känsligheten ännu betydligt lägre.

### **CEA i postoperativ uppföljning**

Vid kolorektal cancer används CEA främst för uppföljning av sjukdomen efter kurativ resektion av primärtumören. Det har publicerats sammanlagt fem metaanalyser som jämför intensiv uppföljning med minimal eller ingen uppföljning av kolorektal cancer (10–14). Metaanalyserna innehåller både randomiserade och icke-randomiserade studier, och uppföljningsprogrammen varierar i de olika studierna. I alla fem metaanalyser är man enig om att ett intensivt uppföljningsprogram ger måttlig men ändå statistiskt signifikant förbättring av prognosen jämfört med minimala uppföljningsprogram. En Cochrane-översikt (14) visade att patienter i intensiv uppföljning hade överlevnads fördel efter fem år trots att det absoluta antalet recidiv i sjukdomen var detsamma i de två grupperna. Det fanns inga uppgifter om livskvalitet, negativa effekter eller kostnadseffektivitet i fråga om intensiv uppföljning. I två av metaanalyserna har man specifikt tagit ställning till betydelsen av CEA-uppföljningen för att förbättra prognosen. I en studie av Bruinvels et al. (10) konstaterades att intensiv uppföljning är en överlevnads fördel endast om CEA används regelbundet. I en

annan studie av Figueredo et al. (13) konstaterades att endast uppföljningsprogram som inkluderar regelbunden kontroll av CEA gav överlevnads fördel. Blodprovet CEA är enkelt för patienten att genomföra och är ekonomiskt mycket fördelaktigt jämfört med radiologiska och endoskopiska undersökningar.

Den främsta orsaken till intensiv uppföljning är strävan att i tidigt skede upptäcka lokalt återfall eller metastaser som kunde botas, framför allt lever- och lungmetastaser. Av de patienter som genomgår en radikal operation av primärtumören utvecklar 25–50 procent levermetastaser inom fem år (14). Leverresektion erbjuder möjlighet till kurativ behandling av dessa patienter, även om endast 25 procent av patienterna med levermetastaser är kandidater för kurativ resektion. Av patienter som genomgått leverresektion lever ca 30–50 procent efter fem år, de flesta av dem utan tecken på återfall (15, opublicerade data från HNS). På detta område har det skett en enorm utveckling under de senaste åren. Man räknade tidigare med en medelöverlevnad på 6–9 månader vid metastaserad sjukdom, och det var ovanligt med patienter som överlevde fem år (16). Förutom kirurgisk resektion av enstaka levermetastaser kan patienter numera erbjudas palliativ hjälp med olika behandlingsformer, såsom perkutan radiovågsbehandling, köldbekämpning, laserbehandling eller alkoholinjektationer.

Eftersom man framgångsrikt har möjlighet att behandla patienter med enstaka metastaser rekommenderas att alla patienter med primärsjukdom som klassificerats som stadium II och III (lokal sjukdom och sjukdom metastaserad till endast lymfknutor) skall följas upp med CEA-test med två till tre månaders intervall under minst tre års tid efter diagnosen (5, 6, 17).

### **Tidig upptäckt av metastatisk sjukdom hos patienter som har nytta av kemoterapi**

Trots att kirurgisk resektion av levermetastaser är den enda möjligheten för kurativ behandling har stora framsteg gjorts också inom kemoterapi av metastaserad kolorektal cancer. Nya kombinationer av traditionella cytostatika har gett bättre resultat än tidigare. Mest lovande är i alla fall kombinationen av cytostatika och monoklonala antikroppar, såsom bevacizumab och cetuximab. Patienter med spridd kolorektal cancer som idag får

---

systemterapi har dubbelt så lång förväntad överlevnad jämfört med situationen för tio år sedan (18). Möjligheterna till framgångsrik onkologisk behandling av metastaserad sjukdom är en ytterligare orsak till ovan beskrivna rekommendation av intensiv uppföljning av opererade patienter med kolorektal cancer med hjälp av CEA.

Trots den uppenbara fördelen av användningen av CEA vid uppföljning bör man emellertid inte förlita sig enbart på ett förhöjt tumörmarkörvärde. En förhöjning av CEA jämfört med tidigare värden bör alltid kontrolleras och misstanke om spridd sjukdom bör verifieras med andra metoder innan cytostatikabehandling inleds.

Ett stort antal rapporter har beskrivit användningen av CEA för monitorering av behandlingen av utbredd kolorektal cancer (5, 17). Patienter vars CEA-nivå sjunker under behandling förefaller ha en bättre prognos än de patienter vars CEA-nivå inte sjunker. En stigande CEA-nivå är i allmänhet ett tecken på progredierande sjukdom. Även om man inte har kunnat påvisa att monitorering av spridd sjukdom förbättrar överlevnaden, kan en förändring i markörnivån i alla fall hjälpa onkologen att fatta beslut om ändringar i behandlingen eller avslutande av resultatlös behandling. Enligt publicerade rekommendationer skall dessa patienter genomgå ett CEA-test med 2–3 månaders intervall (5–6).

### Övriga serummarkörer vid kolorektal cancer

CA 242, en tumörmarkör nära besläktad med CA 19-9, visade sig i primära studier vara lovande som ett komplement till CEA. Hos många patienter förefaller CA 242 stiga tidigare än CEA vid sjukdomsrecidiv. Flera av dessa studier utfördes av vår arbetsgrupp i Helsingfors (19–20). I våra senare studier användes ett modernare CEA-test som visade sig ge bättre resultat, och i dessa studier kunde man inte längre se lika uppenbara fördelar av att kombinera CEA med CA 242 (21).

I andra studier har CA 242 ersatts av CA 19-9, men inte heller den kombinationen har visat sig vara entydigt bättre än enbart CEA (21). En av fördelarna med CEA är att nivån ofta stiger vid recidiv också hos patienter som har haft ett normalt CEA före operationen (20). Den totala känsligheten vid recidiv har i våra egna studier varit i storleksordningen 80 procent. Vid primär-

diagnostik stöter man på tolkningsproblem p.g.a. förhöjda CEA-värden vid ett flertal olika benigna sjukdomstillstånd. Vid uppföljning av enskilda patienter har man inte samma problem med falskt positiva värden på grund av benign sjukdom.

Under senare år har en dansk arbetsgrupp publicerat mycket lovande resultat av en metod som mäter en metalloproteinasinhibitor kallad Tissue Inhibitor of Metalloproteinase Type 1 (TIMP-1). Enligt publicerade studier är TIMP-1 känsligare och specifikare än CEA vid koloncancer och likvärdigt vid rektumcancer (23–24). Än så länge har ingen annan arbetsgrupp kunnat verifiera dessa lovande resultat.

### Prognostiskt värde av tumörmarkörer i serum

Den viktigaste prognostiska faktorn vid kolorektal cancer är sjukdomens utbredning vid diagnostillfället. De två mest använda klassifikationssystemen vid kolorektal cancer är Dukes' modifierade klassifikation och Internationella Cancerunionen UICC:s TNM-klassifikation. Ingetdera av dessa nästan identiska klassifikationssystem kan exakt förutsäga sjukdomens förlopp, och kompletterande, mer exakta prognosmarkörer kunde vara till stor nytta vid planering av uppföljningen och behandlingen. Forskningen har inriktat sig på att hitta nya tumörmarkörer för prognosbedömning antingen i serum eller i vävnader. CEA har visat sig ha ett statistiskt signifikant och av sjukdomens utbredningsgrad oberoende prognostiskt värde vid kolorektal cancer (6). I våra egna tidiga studier kunde vi visa att CA 242 var ett utmärkt komplement till CEA vid prognosbedömning av kolorektal cancer (19). I våra senare studier där vi använde ett nyare CEA-test var CA 242 inte en oberoende prognostisk markör (22). Däremot fick man värdefull prognostisk tilläggsinformation genom att kombinera CEA med hCG- $\beta$  och CA 72-4. Ovannämnda danska arbetsgrupp har rapporterat att TIMP-1 är en oberoende prognostisk faktor vid kolorektal cancer (25).

### Screening av kolorektal cancer

Tester för upptäckt av ockult blod i avföring (Feacal Occult Blood) är den mest använda screeningmetoden för kolorektal cancer (26). Det finns två typer av avföringstest: Guaiac-

---

**Tabell I.****Rekommendation för användningen av tumörmarkörer vid kolorektal cancer.**

- CEA-testet är inte användbart vid tidig diagnostik av kolorektal cancer på grund av låg sensitivitet och specificitet
- preoperativ bestämning av CEA rekommenderas som ett basvärde för postoperativ uppföljning
- preoperativ serumnivå av CEA ger prognostisk information
- patienter med stadium II och III av sjukdomen skall uppföljas postoperativt med CEA med 2–3 månaders intervall i åtminstone tre år efter diagnosen
- för monitorering av behandlingssvar vid spridd kolorektal cancer rekommenderas CEA-bestämning med 2–3 månaders intervall
- tester för ockult blod i avföringen är användbara som screening av symptomfria individer över 50 år

testet är baserat på en peroxidasliknande aktivitet av hem i hemoglobin medan ett immunokemiskt test mäter globinenheten i hemoglobinet. Guaiac-testet är enklare och billigare och mera använt trots att det immunologiska testet uppenbart är bättre. I fyra randomiserade studier som utnyttjat Guaiac-testet för screening, har man kunnat påvisa både minskad förekomst av och dödlighet i kolorektal cancer. En metaanalys av dessa studier visar att förekomsten minskar med 20 procent och dödligheten med 16 procent (26). Enligt publicerade internationella rekommendationer föreslås att alla individer över 50 år borde erbjudas screening för kolorektal cancer med avföringstest (6, 27–30). I Finland startade Cancerorganisationerna år 2004 en screeningstudie i 20 kommuner, och år 2006 hade 170 kommuner anslutit sig till studien. Problemet med screeningstudierna, framför allt de som använder Guaiac-testet, är det stora antalet falskt positiva utslag, vilket hos friska individer leder till arbetskrävande och dyra tilläggsutredningar, främst kolonoskopi. Med de begränsade kolonoskopiresurser vi har i vårt land uppstår kapacitetsproblem.

Förutom med avföringstest har man också sållat för kolorektal cancer med tarmröntgen eller endoskopi. Dessa screeningstudier är både arbetsamma och dyra.

Under senare år har ett antal preliminära studier rapporterats där man i stället för ockult blod bestämt muterat eller avvikande DNA i avföring. Eftersom ingen enskild genetisk markör har identifierats för upptäckt av kolorektal cancer har man i studierna använt sig av en panel av olika DNA-markörer. De mest använda har varit muterat K-ras, muterat APC, muterat p53 och BAT-26 (31–34). DNA-paneler har visat sig ha en högre känslighet

än testerna för ockult blod, men metoden är väldigt arbetskrävande och dyr och därför inte tillämpbar för screening av större befolkningsgrupper.

Trots att man med mätning av ockult blod i avföring missar många cancerfall och får ett stort antal falskt positiva värden, kan man ändå som ovan nämnts upptäcka många fall av cancer i ett tidigt stadium och även polyper som senare sannolikt skulle utvecklas till cancer. Därmed kan man förebygga spridd sjukdom och förbättra prognosen.

### Vävnadsmarkörer

Markörer påvisade i tumörvävnad har främst studerats som prognostiska markörer eller som markörer för att förutsäga behandlingsresponsen. Denna typ av markörer har med framgång använts vid bröstcancer där man sedan länge bestämt östrogen- och progesteronreceptorstatus samt på senare tid även rutinmässigt HER 2-status för att avgöra om patienten kan dra nytta av specifik trastuzumabbehandling (Herceptin<sup>®</sup>).

I fråga om andra cancerformer, bland dem kolorektal cancer, har man inte hittills haft samma framgång. Ett flertal olika markörer har studerats. Många av dem har visat sig ha en korrelation med sjukdomens prognos, men vävnadsmarkörerna har inte gett något nämnvärt informationstillägg till den kliniska klassificeringen av kolorektal cancer (6). Man har inte heller hittat markörer som entydigt kunde vara till hjälp vid val av behandlingsform eller vid bedömning av hur väl patienten responderar på en viss onkologisk behandling. Uttrycket av markörer i vävnad kan studeras med traditionella immunhistokemiska metoder för att påvisa markörerna på protein-

nivå eller med gentekniska metoder. Trots att resultatet hittills inte har lett till kliniska tillämpningar, ligger i alla fall tyngdpunkten inom markörforskningen i kolorektal cancer i dag på vävnadssidan.

## Konklusion

Vi saknar i dag idealiska markörer för kolorektal cancer. Trots det får man värdefull klinisk tilläggsinformation om patientens sjukdomsförlopp och prognos genom att mäta serumnivån av CEA före behandling och under uppföljning av sjukdomen. Mest av allt saknar vi nya markörer som kunde fogas till vedertagna klassificeringssystem för att förbättra möjligheterna att hos den enskilda patienten förutsäga prognos och respons på tilltänkt behandling (Tabell I).

**Docent Caj Haglund**  
**HUCS, Kirurgiska kliniken**  
**PB 340**  
**00029 HNS**  
**caj.haglund@hus.fi**

## Referenser

1. Parkin DM, Bray F, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Finnish Cancer Registry - Institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research: Cancer in Finland 2002 and 2003. Cancer Statistics of the National Research and Development Centre for Welfare and Health. Cancer Society of Finland Publication No. 66. Helsinki 2005.
3. Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer* 2005;104:2035–47.
4. Rowley PT. Inherited susceptibility to colorectal cancer. *Annu Rev Med* 2005;56:539–554.
5. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumor Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39:718–727.
6. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 2007;43:1348–60.
7. Hayes DF, Bast R, Desch CE, et al. A tumor marker utility grading system (TMUGS): a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1456–1466.
8. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for use of tumour markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5313–27.
9. Gold P and Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965;122(3):467–81.
10. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema DF, van de Velde CH. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219:174–182.
11. Rosen M, Chan L, Beart RW, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1116–26.
12. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med J* 2002;324:813–816.
13. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26–39.
14. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for nonmetastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library Issue 2, 2004*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982–999.
16. Cromheecke M, de Jong KP, Hoekstra HJ. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:451–463.
17. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843–77.
18. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Drug therapy: systematic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476–487.
19. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman U-H, Alfthan H, Järvinen H, Haglund C. CEA, CA 242, CA19-9, CA 72-4 and hCG $\beta$  in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumor Biology* 2004;25:228–234.
20. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Lundin J, Järvinen H, Roberts P. Pre-operative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A:1156–61.
21. Carpelan-Holmström MA, Haglund CH, Järvinen HJ, Roberts PJ. Serum CA 242 and CEA detect different patients with recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res* 1996;16:981–6.
22. Louhimo J, Carpelan-Holmström M, Alfthan H, Stenman U-H, Järvinen H, Haglund C. Serum hCG, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002;101:545–548.
23. Holten-Andersen MN, Christiansen IJ, Nielsen HJ, Stephens RW, Jensen V, Nielsen OH et al. Total levels of tissue inhibitor of metalloproteinases 1 in plasma yield high diagnostic sensitivity and specificity in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8(1):156–64.
24. Holten-Andersen MN, Fenger C, Nielsen HJ, Rasmussen AS, Christiansen IJ, Brünnner N, Kronborg O. Plasma TIMP-1 in patients with colorectal adenomas: a prospective study. *Eur J Cancer* 2004;40:2159–64.
25. Holten-Andersen MN, Stephens RW, Nielsen HJ, et al. High preoperative plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels are associated with short survival of patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2000;6:4292–99.
26. Huang CS, Lal SK, Farraye FA. Colorectal cancer screening in average risk individuals. *Cancer Causes Control* 2005;16:171–188.
27. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colorectal Cancer Screening. Version 1.2006. Available at [http://www.nccn.org/physician\\_gls?PDF=colorectal\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/physician_gls?PDF=colorectal_screening.pdf) (Accessed 10.10.2006).
28. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56:11–25.
29. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: recommendations and rationale. *Ann Int Med* 2002;137:132–141.
30. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale, update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124:544–560.
31. Anderson WF, Guyton KZ, Hiatt RA, Vernon SW, Levin B, Hawk E. Colorectal cancer screening for persons at average risk. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1126–33.
32. Sidransky D, Tokino T, Hamilton SR, Kinzler KW, Levin B, Frost P, et al. Identification of ras oncogene mutations in the stools of patients with curable colorectal tumors. *Science* 1992;256:102–105.
33. Ahlquist DA, Skoletsky JE, Boynton KA, Harrington JJ, Mahoney DW, Pierceall WE, et al. Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. *Gastroenterology* 2000;119:1219–27.
34. Dong SM, Traverso G, Johnson C, Geng L, Boynton K, et al. Detecting colorectal cancer in stool with use of multiple genetic targets. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:858–865.