

Jolanta Żok¹, Barbara Radecka², Krzysztof Adamowicz³, Jan Korniluk⁴, Renata Duchnowska⁴

¹Oddział Onkologii i Radioterapii, Szpital Morski im. PCK w Gdyni

²Oddział Onkologii Klinicznej, Opolskie Centrum Onkologii w Opolu

³Wojewódzkie Centrum Onkologii w Gdańsku

⁴Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Oznaczanie stężenia antygenu rakowo-zarodkowego w okresie okołoperacyjnym u chorych na raka jelita grubego w Polsce

Carcinoembryonic antigen assessment during the perioperative period in patients with colorectal cancer in Poland

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Żok J, Radecka B, Adamowicz K, Korniluk J, Duchnowska R. Carcinoembryonic antigen assessment during the perioperative period in patients with colorectal cancer in Poland. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 201–204. DOI: 10.5603/OCP.2016.0015.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Jolanta Żok

Oddział Onkologii i Radioterapii

Szpital Morski im. PCK w Gdyni

e-mail: kontakt@jolantazok.com

STRESZCZENIE

Wstęp. W przebiegu raka jelita grubego często dochodzi do wzrostu stężenia krążącego antygenu rakowo-zarodkowego (CEA). Ocenę stężenia CEA w tej grupie chorych zaleca się przed zabiegiem operacyjnym i po nim, w trakcie leczenia systemowego oraz w ramach dalszej obserwacji. Wysokie stężenie CEA przed zabiegiem operacyjnym jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym. Celem niniejszego artykułu jest ocena częstości określania stężenia CEA w diagnostyce okołoperacyjnej chorych na raka jelita grubego w Polsce.

Materiał i metody. Do analizy włączono 620 chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, których w latach 2000–2014 poddano radykalnemu leczeniu operacyjnemu w pięciu polskich ośrodkach onkologicznych. Na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej, obejmującej okres przed i po zabiegiem chirurgicznym i po nim, przeanalizowano praktykę kliniczną dotyczącą oznaczania stężenia CEA.

Wyniki. Oznaczenie stężenia CEA przed zabiegiem operacyjnym wykonano zaledwie u 200 chorych (32%), a po zabiegu przed rozpoczęciem pooperacyjnej chemioterapii — u 528 chorych (85%). U 74% chorych stężenie CEA przed zabiegiem przekraczało 5 ng/ml (mediana 10,5 ng/ml; odchylenie standardowe 4,4–22,5). Po zabiegu operacyjnym u ponad 85% chorych stężenie CEA zawierało się w granicach przyjętej normy 5 ng/ml (mediana 1,9; odchylenie standardowe 1,1–3,4).

Wnioski. W praktyce klinicznej polskich ośrodków onkologicznych jedynie u niewielu chorych na raka jelita grubego określa się stężenie CEA przed zabiegiem operacyjnym, co może utrudniać późniejsze monitorowanie przebiegu choroby. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność większego przestrzegania zaleceń dotyczących diagnostyki przed- i pooperacyjnej w tej grupie chorych.

Słowa kluczowe: antygen rakowo-zarodkowy, rak okrężnicy

ABSTRACT

Introduction. Carcinoembryonic antigen (CEA) concentration is often elevated during the course of colorectal cancer. Assessment of the CEA level in this group of patients is recommended pre- and post-surgery, during systemic therapy, and further follow-up. A high preoperative level of CEA is a negative prognostic factor. The aim of the study was to determine the prevalence of CEA evaluation in the perioperative diagnostics in patients with colorectal cancer in Poland.

Materials and methods. The analysis included 620 patients with stage III colorectal cancer, who underwent radical surgery in five Polish oncological centres during 2000–2014. The analysis of the clinical practice concerning the determination of CEA was based on the available medical records involving the pre- and post-operative period.

Results. The determination of the CEA level before the surgery was performed in only 200 patients (32%), and in 528 patients (85%) following resection and before starting the adjuvant systemic chemotherapy. In 74% of patients the preoperative CEA level exceeded 5 ng/mL (median 10.5 ng/mL; standard deviation 4.4–22.5). After the surgical procedure in more than 85% of patients the CEA level was within the recommended normal value of 5 mg/mL (median 1.9; standard deviation 1.1–3.4).

Conclusions. Preoperative CEA level is scarcely determined in patients with colorectal cancer in Polish centres, which may impede further monitoring of the disease course. These results suggest the need for better adherence to the recommendations concerning the pre- and postoperative diagnostics in this group of patients.

Key words: carcinoembryonic antigen, colorectal cancer

Copyright © 2016 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Rak jelita grubego jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych oraz jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych [1]. Zachorowalność na raka jelita grubego w większości krajów świata stopniowo rośnie. Przypisuje się to starzeniu się społeczeństw, niekorzystnemu wpływowi diety bogatej w czerwone mięso, tłuszcze zwierzęce i wysokoprzetworzone węglowodany oraz otyłości [2, 3]. W przebiegu raka jelita grubego często dochodzi do wzrostu stężenia krążącego antygenu rakowo-zarodkowego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), który jest glikoproteiną wytwarzaną w znacznych ilościach w czasie życia płodowego przez komórki nabłonkowe przewodu pokarmowego oraz trzustki. Po urodzeniu się dziecka wytwarzanie antygenu niemal całkowicie ustaje i jego stężenie we krwi osób dorosłych ma charakter śladowy [4]. Ocenę stężenia CEA u chorych na raka jelita grubego zaleca się przed zabiegiem operacyjnym i po nim, w trakcie leczenia systemowego oraz w ramach dalszej obserwacji [5–8]. Za prawidłową wartość CEA u osób niepalących przyjmuje się stężenie ≤ 5 ng/ml (u palaczy tytoniu ≤ 10 ng/ml) [5–8]. Wysokie stężenie CEA przed zabiegiem operacyjnym jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [4–11]. W piśmiennictwie polskim brakuje wiarygodnych danych dotyczących częstości określania stężenia CEA w diagnostyce przed- i pooperacyjnej u chorych na raka okrężnicy. Celem niniejszego artykułu jest ocena praktyki klinicznej w tym zakresie w dużej grupie chorych, leczonej w kilku ośrodkach. Dodatkowo oceniono rokowniczą wartość stężenia CEA oznaczonego przed zabiegiem operacyjnym.

Materiał i metody

Do analizy włączono 620 chorych na raka okrężnicy w III stopniu zaawansowania, poddanych doszczętej resekcji w latach 2000–2014 w pięciu polskich ośrodkach

onkologicznych. Niniejsze opracowanie stanowi część dużego projektu naukowego, oceniającego inne aspekty związane z pooperacyjną chemioterapią w raku jelita grubego. Stopień zaawansowania klinicznego nowotworu określano na podstawie 7. wersji klasyfikacji pTNM, którą opracowała Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem (UICC, *Union International Cancer Control*) [12]. Stężenie CEA określano przy użyciu standardowych metod stosowanych w poszczególnych ośrodkach. Dane dotyczące oznaczania stężenia CEA przed zabiegiem chirurgicznym i po nim uzyskano na podstawie analizy dostępnej dokumentacji medycznej. Dodatkowo oceniono wpływ stężenia CEA przed zabiegiem operacyjnym i po nim na czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby i całkowitego. Ze względu na niepełne dane dotyczące nałogu palenia tytoniu za górny zakres normy dla całej badanej grupy przyjęto wartość 5 ng/ml. Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu STATA (software version 1.1), na podstawie informacji zawartych w specjalnie przygotowanej bazie danych. Czas obserwacji określano w miesiącach od rozpoznania choroby do ostatniej informacji o chorym lub do zgonu. Czas przeżycia wolnego od nawrotu choroby określano jako okres od rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii do wystąpienia nawrotu choroby (wznowy miejscowej i/lub przerzutów odległych), a czas całkowitego przeżycia stanowił okres od rozpoczęcia uzupełniającej chemioterapii do zgonu chorego, bez względu na jego przyczynę, lub do ostatniego kontaktu z chorym. W przeprowadzonej analizie zmiennych za poziom istotności przyjęto wartość $p = 0,05$.

Wyniki

W analizowanej grupie 620 chorych udział mężczyzn i kobiet wynosił, odpowiednio, 325 (52%) i 295 (48%). Wiek chorych w chwili rozpoznania choroby nowotworowej zawierał się w granicach od 25 do 85 lat (średnia 63 lata). Najczęstszą lokalizacją guza pierwotnego była

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy chorych (n = 620)

Cecha	n (%)
Wiek w momencie rozpoznania (lata)	
Średnia	62,6
Zakres	25–85
Płeć	
Kobiety	295 (47,6)
Mężczyźni	325 (52,4)
Lokalizacja guza pierwotnego	
Kątnica	108 (17,4)
Wstępnica	93 (15,0)
Zagięcie wątrobowe	41 (6,6)
Poprzecznicza	45 (7,3)
Zagięcie śledzionowe	30 (4,8)
Zstępnica	27 (4,4)
Esica	275 (44,4)
Brak danych	1 (0,2)

esica (275 chorych; 44%). Raka kątnicy oraz wstępnicy rozpoznano, odpowiednio, u 108 (17%) i 93 (15%) chorych. Pozostałe lokalizacje stanowiły: poprzecznicza (45 chorych; 7,3%), zagięcie wątrobowe (41 chorych; 6,6%), zagięcie śledzionowe (30 chorych; 4,8%) oraz zstępnica (27 chorych; 4,4%). U jednego chorego nie udało się ustalić dokładnej lokalizacji nowotworu. Mediana czasu obserwacji od rozpoznania choroby nowotworowej wyniosła 52,5 miesiąca (zakres od 36,5 do 77,6 miesiąca). Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli 1. Oznaczenie stężenia CEA przed zabiegiem operacyjnym wykonano zaledwie u 200 chorych (32%); po zabiegu operacyjnym i przed rozpoczęciem uzupełniającej chemioterapii badanie przeprowadzono u 528 chorych (85%) (tab. 2). U 74% chorych stężenie CEA przed zabiegiem nie przekraczało 5 ng/ml, a mediana wynosiła 10,5 ng/ml (odchylenie standardowe 4,4–22,5). Stężenie CEA po zabiegu operacyjnym u ponad 85% chorych zawierało się w granicach przyjętej normy 5 ng/ml (mediana 1,9; odchylenie standardowe 1,1–3,4). W analizie jednoczynnikowej nie stwierdzono zależności między stężeniem CEA przed zabiegiem i po zabiegu oraz czasem przeżycia wolnym od nawrotu. Z kolei przekraczające normę stężenie CEA przed rozpoczęciem chemioterapii wiązało się z krótszym całkowitym czasem przeżycia chorych w analizie jednoczynnikowej [współczynnik ryzyka = 1,02 (95% zakres ufności 1,01–1,03); p = 0,003], ale zależność ta nie była znamienna w analizie wieloczynnikowej (ryc. 1).

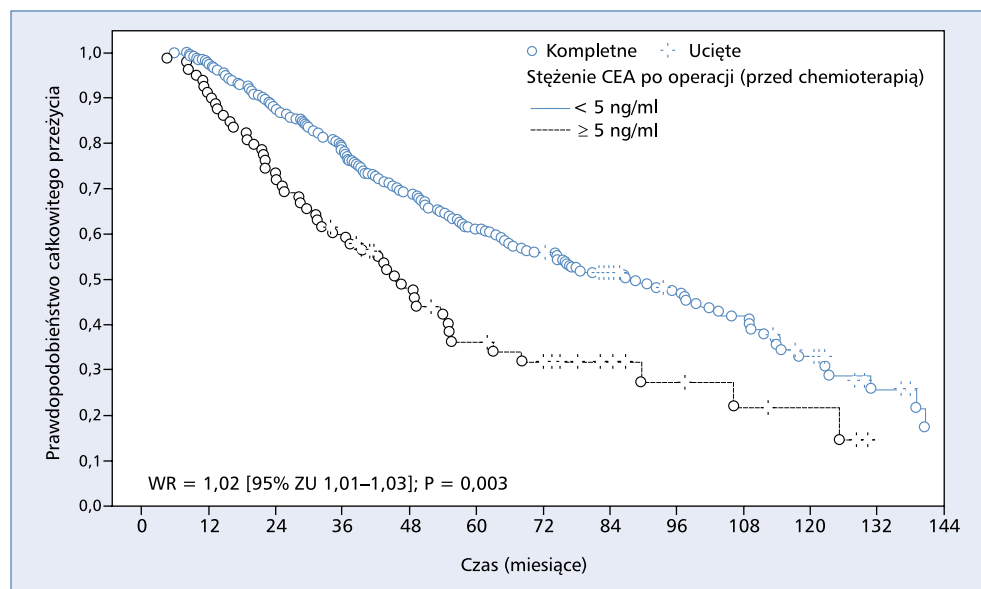
Tabela 2. Ocena stężenia antygenu rakowo-zarodkowego (CEA) [ng/ml] przed zabiegiem operacyjnym i po nim w badanej grupie

Stężenie CEA przed zabiegiem operacyjnym [ng/ml]	200 (32,3)
< 5	53 (26,5)
≥ 5	147 (73,5)
Brak oceny	420 (67,7)
Stężenie CEA po zabiegu operacyjnym (przed chemioterapią) [ng/ml]	528 (85,2)
< 5	450 (85,2)
≥ 5	78 (14,8)
Brak oceny	92 (14,8)

Dyskusja

Antygen rakowo-zarodkowy jest standardowym surowiczym markerem nowotworowym, wykorzystywanym w diagnostyce chorych na raka jelita grubego. Stężenie CEA jest silnie związane z masą guza, co pozwala na zastosowanie tego testu w monitorowaniu przebiegu choroby [4, 6, 8–11, 13, 14]. W polskich i międzynarodowych zaleceniach ocenę stężenia CEA u chorych na raka jelita grubego zaleca się przed zabiegiem operacyjnym i po nim oraz w monitorowaniu dalszego przebiegu choroby [5–8, 15]. Ze względu na niewystarczającą czułość i swoistość testu CEA nie stosuje się natomiast w badaniach przesiewowych w kierunku raka jelita grubego. Wysokie stężenie CEA przed zabiegiem operacyjnym oraz w okresie pooperacyjnym jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym [4, 6, 8–11, 13, 16–25].

W przypadku opisywanym w niniejszym opracowaniu stężenie CEA określono przed zabiegiem operacyjnym zaledwie u 30% chorych na raka jelita grubego. Częściej (85% chorych) ocenę przeprowadzano po zabiegu operacyjnym przed rozpoczęciem uzupełniającej chemioterapii. Niniejsze badanie objęło wyłącznie chorych w III stopniu zaawansowania choroby, grupa ta była bowiem przedmiotem innego projektu naukowego. Z dużym prawdopodobieństwem można jednak przyjąć, że sytuacja ta dotyczy także chorych w pozostałych stopniach zaawansowania klinicznego. Podobna sytuacja była wcześniej sygnalizowana w innych opracowaniach. Przykładowo, analiza danych z 17. rejestru *The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* dla Stanów Zjednoczonych w 2004 roku wykazała, że oznaczenie stężenia CEA przed zabiegiem operacyjnym wykonano u 50% chorych [13], a częstość oznaczeń była zróżnicowana w poszczególnych stanach (od 28% w stanie Georgia do 68% na Hawajach) [13]. Niniejsza praca



Rycina 1. Wpływ stężenia antygenu rakowo-zarodkowego (CEA) przed rozpoczęciem uzupełniającej chemioterapii na czas całkowitego przeżycia; analiza jednoczynnikowa

obejmuje liczną grupę chorych poddanych rutynowemu leczeniu w pięciu polskich ośrodkach onkologicznych, nie pozwala jednak na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków odnośnie do całej polskiej populacji chorych na raka jelita grubego. Niezależnie od tego uzyskane wyniki wskazują na potrzebę zwrócenia większej uwagi na konieczność przedoperacyjnej oceny stężenia CEA u chorych na raka jelita grubego na oddziałach internistycznych oraz chirurgicznych. Ocena stężenia CEA w surowicy jest badaniem niezbyt kosztownym i dostępnym w większości zakładów diagnostyki laboratoryjnej.

W niniejszym artykule nie wykazano związku pomiędzy stężeniem CEA i czasem przeżycia wolnego od nawrotu nowotworu, a stwierdzony w analizie jednoczynnikowej negatywny związek między podwyższeniem stężenia CEA i czasem przeżycia całkowitego chorych nie potwierdził się w analizie wieloczynnikowej. Być może przyczyną braku tych zależności była niska moc testów statystycznych, wynikająca ze stosunkowo niewielkiej liczby chorych oraz znacznej niekompletności danych dotyczących stężenia CEA okresie przed- i pooperacyjnym.

Wnioski

W praktyce polskich ośrodków onkologicznych u blisko 70% chorych na raka jelita grubego nie wykonuje się oznaczenia stężenia CEA w okresie przedoperacyjnym, co odbiega od krajowych i międzynarodowych zaleceń w tym zakresie [5–8, 15]. Celowe jest podjęcie

działań w celu zmiany tej sytuacji. *The American Joint Committee on Cancer (AJCC)* postuluje wręcz włączenie oceny stężenia CEA do klasyfikacji TNM raka jelita grubego [13, 26].

Piśmiennictwo

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. i wsp. GLOBOCAN 2012 v1.1. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014 (dostęp: 10.10.2016).
2. Haggard F.A., Boushey R.B. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin. Colon. Rectal Surg.* 2009; 22: 191–197.
3. Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na wybrane nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2009.
4. Perkins G.L., Slater E.D., Sanders G.K., Prichard J.G. Serum tumor markers. *Am. Fam. Physician* 2003; 68: 1075–1082.
5. Jassem J., Krzakowski M. Nowotwory układu pokarmowego. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Gdańsk, Via Medica 2014.
6. Labianca R., Nordlinger B., Beretta G.D. i wsp. ESMO Guidelines Working Group. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2013; 24 (supl. 6): vi64–vi72.
7. www.nccn.org.
8. Locker G.Y., Hamilton S., Harris J. i wsp. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5313–5327.
9. Strambu V., Iorga C., Radu P. i wsp. Prognostic factors in colorectal cancer evolution. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2011; 52 (supl. 1): 373–377.
10. Zheng C.X., Zhan W.H., Zhao J.Z. i wsp. The prognostic value of pre-operative serum levels of CEA, CA 19-9 and CA 62-4 in patients with colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2001; 3: 431–434.
11. Kim C.G., Ahn J.B., Jung M. i wsp. Preoperative serum carcinoembryonic antigen level as a prognostic factor for recurrence and survival after curative resection followed by adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2017; 24: 227–235.
12. Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. TNM — klasyfikacja nowotworów złośliwych. Gdańsk, Via Medica 2010.

13. Thirunavukarasu P, Sukumar S., Sathaiah M. i wsp. C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management. *J. Natl. Cancer Inst.* 2011; 103: 689–697.
14. Van Cutsem E., Cervantes A., Adam R. i wsp. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2016; 27: 1386–1422.
15. Herman R., Reguła J., Pałucki J., Polkowski W., Potemski P. Rak okrężnicy. W: Potemski P, Polkowski W. (red.). Nowotwory układu pokarmowego. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 rok. Tom I. Gdańsk, Via Medica 2013; 179–195.
16. Wanebo H.J., Rao B., Pinsky C.M. i wsp. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 1978; 299: 448–451.
17. Wolmark N., Fisher B., Wieand H.S. i wsp. The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. Results from NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) clinical trials. *Ann. Surg.* 1984; 199: 375–382.
18. Duffy M.J., van Dalen A., Haglund C. i wsp. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur. J. Cancer* 2007; 43: 1348–1360.
19. Chu D.Z., Erickson C.A., Russell M.P. i wsp. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Serum levels before and after resection and before recurrence. *Arch. Surg.* 1991; 126: 314–316.
20. Harrison L.E., Guillem J.G., Paty P. i wsp. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J. Am. Coll. Surg.* 1997; 185: 55–59.
21. Lucha P.A. Jr., Rosen L., Olenwine J.A. i wsp. Value of carcinoembryonic antigen monitoring in curative surgery for recurrent colorectal carcinoma. *Dis. Colon Rectum* 1997; 40: 145–149.
22. Moertel C.G., O'Fallon J.R., Go V.L. i wsp. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603–610.
23. Park Y.J., Park K.J., Park J.G. i wsp. Prognostic factors in 2230 Korean colorectal cancer patients: analysis of consecutively operated cases. *World J. Surg.* 1999; 23: 721–726.
24. Sun L.C., Chu K.S., Cheng S.C. i wsp. Preoperative serum carcinoembryonic antigen, albumin and age are supplementary to UICC staging systems in predicting survival for colorectal cancer patients undergoing surgical treatment. *BMC Cancer* 2009; 9: 288.
25. Wang J.Y., Lu C.Y., Chu K.S. i wsp. Prognostic significance of pre- and postoperative serum carcinoembryonic antigen levels in patients with colorectal cancer. *Eur. Surg. Res.* 2007; 39: 245–250.
26. Amri R., Berger D.L. Elevation of pretreatment carcinoembryonic antigen level as a prognostic factor for colon cancer: incorporating a C stage in the AJCC TNM Classification. *JAMA Surg.* 2015; 150: 755–756.