

# Kolorektal Kanserli Hastalarımızda Karsinoembriyonik Antijenin Nüksleri Saptamadaki Etkinliği

## EFFICACY OF CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN THE DETECTION OF RECURRENCE IN COLORECTAL CANCER PATIENT

Uğur COŞKUN\*, Yeşim YILDIRIM\*\*, Deniz YAMAÇ\*, Gökhan ÇELENKOĞLU\*, Nazan GÜNEL\*

\* Uz.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji BD,

\*\* Asis.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

\*\*\* Doç.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji BD,

\*\*\*\*Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji AD, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı kolorektal kanserli hastalarda karsinoembriyonik antijenin nüksleri tespitindeki değerini araştırmaktır. Bu nedenle medikal onkoloji bölümünce takip edilen kolorektal kanserli hastaların nüks tespit yöntemlerini inceledik.

**Materyal ve Metod :** 1994-2000 yılları arasında takip edilen ve nüks saptanan 56 hastanın dosya ve bilgisayar kayıtları ile nüks tespit yöntemleri retrospektif olarak incelendi.

**Sonuçlar:** Nüksler başlıca karsinoembriyonik antijen (CEA), ultrasonografi (USG) ve akciğer grafisi ile tespit edilmiştir. Kliniğimizde %28 oranı ile en çok nüks CEA ile saptanmıştır. Sınırlı sayıda vaka olmasına rağmen lokal nükslerin tespitinde CEA daha duyarlı gibi görünmektedir ancak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Yorum:** Ülkemizde CEA in kolorektal kanserli hasta takibinde duyarlılığının belirlenmesi için cerrahi öncesi ve sonrası değerlerinin düzenli olarak takip edildiği büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, Nüks, karsinoembriyonik antijen (CEA)

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:1-5

### Summary

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the value of CEA to detect the recurrence of colorectal cancer.

**Patients and Methods:** In this retrospective analysis, we investigated the role of the methods including tumor markers and radiological imaging to detect colorectal disease recurrence in 56 patients who had a disease recurrence between 1994-2000.

**Results:** Most of the recurrences were detected by elevated CEA levels with the ratio of 28 percent.

**Conclusion:** The follow up of CEA levels seems to be more valuable method. In order to determine the value of CEA in colorectal cancer surveillance in our country, CEA levels have to be tested closely before and after operation.

**Key Words:** Colorectal cancer, Carcinoembryonic antigen (CEA), Recurrence

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:1-5

Kolorektal kanser dünyada kanserle ilgili ölümlerin en sık üçüncü nedenidir (1). Türkiye’de ise kadınlarda dördüncü, erkeklerde beşinci sırada yer almaktadır (2). Cerrahi sonrası tedaviyi takiben hastaların %40-50’sinde lokal nüks veya uzak metastazlar gözlenmektedir (3). Bu nedenle hastaların belli aralıklarla uzun süreli takibi gerekmektedir. Lokal nüksler erken dönemde cerrahi olarak rezeke edilirse küratifler (4-5). Ancak lokal rekürrenslerin çoğu tanı anında cerrahi

rezeksiyona uygun değildir (6-7-8). Bu durumda radyoterapi ve kemoterapinin yaşam süresini artırmaya etkisi minimaldir (8). Nükslerin erken teşhisi cerrahi rezeksiyon ve dolayısıyla yaşam süresini artırması bakımından önemlidir. Yapılan bir çalışmada 1247 hasta cerrahi sonrası takip edilmiş ve %44 rekürrens saptanmıştır. Bu vakaların %18’ine salvage operasyon uygulanmıştır. Küratif rezeksiyon sonrası 5 yıllık yaşam süresi %9 olarak bulunmuştur(9).

Kolorektal kanserli hastaların takibinde fizik muayenenin yanı sıra kan sayımı, rutin biyokimya, karsinoembriyonik antijen (CEA), akciğer grafisi, kolonoskopi, baryumlu kolon grafisi, ultrasonog-rafi (USG), tomografi kullanılmaktadır. Lokal rekürrensler primer olarak ekstramukozal dokulardan başlamaktadır, bu nedenle kolonoskopi ve diğer görüntüleme yöntemlerinin yararı sınırlıdır. Bu hastalarda tomografi CEA'in yükselmesini takiben nüksün kanıtlanmasında yararlıdır(3). Rocklin ve ark. (10) ve ayrıca Carlsson ve ark. (11) yaptıkları çalışmalarda CEA'in tek başına rekürrenslerin erken ortaya çıkmasını sağlamakta diğer biyokimyasal testlerden üstün olduğunu göstermiştir. Wenebo ve ark. (12) kolon ve rektum kanserli hastaların takibinde kullanılan birçok laboratuvar ve radyolojik çalışmaları prospektif olarak incelemişler ve hastaların %89'unda rekürrensleri CEA'in yükselmiş seviyeleri ile ortaya koymuşlardır. Bu çalışmamızda medikal onkoloji bölümünde takip edilen kolorektal kanserli hastaların nükslerinin belirlenmesinde CEA'in rolünü ve CEA'in nüksleri saptamadaki duyarlılığını araştırdık.

### Hastalar ve Yöntem

Bu çalışmada Şubat 1994 ile Aralık 2000 tarihleri arasında cerrahi sonrası tam remisyonda izlenen 319 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Ölçülebilen lezyonların ve hastalıkla ilişkili semptomların kaybolmasına tam remisyona denilmiştir. Toplam 56 hastada (%18) nüks saptanmıştır. Bu hastalardan bilgisayar ve dosya incelemeleri sonucunda 50'sinin (%89) (27 erkek, 23 kadın) bilgilerine ulaşabildi. Hastaların ortalama yaşı 49.1'di (21-71). Tanı anında 6 hasta Dukes B1, 9 hasta Dukes B2, 4 hasta Dukes C1 ve 31 hasta Dukes C2'di. Rutin incelemeler operasyon sonrası ilk iki

yılda her üç ayda bir, beş yıla kadar altı ayda bir, daha sonra yılda bir kez yapılmıştır. Ancak kilo kaybı, karın ağrısı, anemi, gastrointestinal kanama gibi nükse ait semptomları olan hastalar daha sık kontrol edilmiştir. Hastaların takibinde fizik muayene ile birlikte tam kan sayımı, biyokimya, akciğer filmi, CEA, USG, kolonoskopi, baryumlu kolon grafisi, tomografi kullanılmıştır. Hastaların kayıtlarından preoperatif CEA değerlerine hastane koşulları nedeniyle bakılamamıştır. Değerlendirmelerde postoperatuar dönemdeki CEA sonuçları kullanıldı. Hastaların hepsine 5-Fluorourasil ve Ca-Folinat içeren adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Rektum kanseri olan 8 hastaya ayrıca postoperatif radyoterapi uygulanmıştır. İstatistiksel değerlendirmelerde Ki-kare ve Student-t testi kullanılmıştır.

### Sonuçlar

Değerlendirilmeye alınan 50 hastanın nüks bölgelerinin CEA ve semptomlarla olan ilişkileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Otuz hastada metastaz rutin kontrollerde saptanırken (%60), diğer 20 hastada (%40) nüksler hastaların şikâyetleri sonrası yapılan ileri incelemelerle saptanmıştır. Nüksler 24 (%48) hastada lokal, 15 (%30) hastada karaciğerde, 7 (%14) hastada akciğerde, 2 (%4) hastada kemikte, 2 (%4) hastada peritonda tespit edilmiştir. Cerrahi sonrası hastaliksız yaşam süresi ortalama 8 aydı (2-88). Bu süre Dukes B lerde 15 ay iken Dukes C olanlarda 7 ay olarak bulundu (p=0.011). Nüksün tespit edilmesini en çok sağlayan iki yöntem sırayla 14 (%28) hastada CEA, 11 (%22) hastada USG'dir. CEA nüks eden hastaların otuz beşinde (%70) bakılmış olup bu hastaların %40 ında (14 hasta) ilk tanı CEA yüksekliği ile saptanmıştır. CEA'in yüksek bulunduğu olgularda lokal nükse (%57) daha sık rastlanmıştır. Lokal nüksü saptanan

**Tablo 1.** Hastaların nüks yerlerinin özellikleri

	n	Lokal nüks	KC	AC	Kemik	Periton
İlk nüks bölgeleri	50	24 (%48)	15 (%30)	7 (%14)	2(%4)	2 (%4)
CEA ↑	14	8 (%57)	4 (%29)	1 (%7)	1 (%7)	-
CEA ↔	21	6 (%28)	9 (%42)	5 (%24)	-	1 (%6)
Nüksü semptomla saptananlar	20	12 (%60)	4 (%20)	2 (%10)	1 (%5)	1 (%5)
Nüksü periodik takipte saptananlar	30	12 (%40)	11 (%36)	5 (%16)	1 (%3.3)	1 (%3.3)

24 hastanın 12'si (%50) rutin kontrollerde tespit edilmiştir. Bu hastalarda lokal nüksler sekiz hastada (%33.3) CEA ile beşinde (%20.8) tomografiyle, dördünde (%16.6) kolonoskopiyle, üçünde (%12.5) fizik muayeneyle ve bir hastada (%4.1) USG ile tespit edilmiştir. Karaciğer metastazı saptanan 15 hastanın 10'unda (%66.6) tanı USG ile, dört hastada (%26.6) CEA yüksekliği ile konulmuştur (Tablo 1). Hastaların hiçbirinin tümörü cerrahi olarak küratif rezeksiyona uygun değildi. Akciğer metastazlı yedi hastanın altısında (%85.7) tanı; akciğer grafisi ile diğer hastada CEA yüksekliği ile konulmuştur. Kemik metastazlı iki hastanın birinde (%50) CEA yüksekliği tespit edilirken semptomatik olan diğer hasta kemik grafisi ile incelenerek tanısı konulmuştur. Periton metastazı saptanan hastalardan biri intestinal obstrüksiyon ile opere edilirken, diğeri ise kolostomi kapatılması sırasında laparotomi ile tanı almışlardır. Nüks eden rektum kanserli sekiz hastada nüks bölgeleri sırasıyla dört lokal, iki kemik, bir karaciğer ve bir akciğerdir.

### Tartışma

Kolorektal kanser dünyada ve Türkiye'de kansere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadırlar (1,2). Hastaların yaklaşık %60'ına küratif cerrahi rezeksiyon uygulanmasına rağmen (13-14), bu hastaların yarısı beş yıl içinde hastalık nüksü sebebiyle kaybedilmektedir (15). Kolorektal kanserli hastaların operasyon sonrası takibinde fizik muayene, tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, CEA, akciğer filmi, rektoskopi ve kolon grafisi sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. İlk iki yıl içinde nüks beklentisinin daha fazla olması nedeniyle cerrahi sonrası hastalar 3 aylık aralarla takibe alınırlar (10). Hastalığın prognozu tanı anındaki evresi ile direk ilişkili olduğu kadar, nükslerin erken teşhisi ve küratif rezeksiyon yapılabilmesi ile de bağlantılıdır. Genelde kolorektal kanserlerin lokal nükslerinin cerrahi ile küratif olabileceği düşünülmektedir. Ancak çoğu zaman nüksün tespiti anında hastalık cerrahiye uygun olmamaktadır.

Kolorektal karsinomlu hastalarda CEA %97 oranında pozitif sonuçlar verir (18). Lezyonun

Dukes evresi ile doğru orantılı olarak CEA pozitifliği ve düzeyi artar. Preoperatif CEA değerlerinin prognostik bir değeri vardır. Yüksek CEA düzeyi varlığında rekürrenslerin arttığı ileri sürülmektedir (18). CEA'in postoperatif izlemede de önemli bir yeri vardır. Carloson ve ark.(11) yaptıkları çalışmada CEA'in tek başına nükslerin çoğunun erken ortaya çıkarılmasında diğer kan testlerine göre üstün olduğunu göstermişlerdir. Wenebo ve ark.(12) kolon ve rektum kanserli hastaların takibinde kullanılan birçok laboratuvar ve radyolojik çalışmaları prospektif olarak incelemişler ve hastaların %89 unda nüksleri CEA'in yükselmiş seviyeleri ile ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda da nüksler en çok CEA seviyesindeki yükselmeler ile tespit edilmiştir (%28). Hastalarımızın ancak %70'inde CEA'e bakılmış olması bu oranın düşük olmasının nedeni olabilir. CEA'in bakıldığı hastalarda nüks %40 oranında CEA yüksekliği ile saptanmıştır. CEA testi hem non-invaziv olması hem de kolay uygulanabilmesi nedeniyle kolorektal kanserli hastaların takibinde kullanılabilir bir testtir. Lokal ve intraluminal nükslerin erken tespiti için sıkı kolonoskopik takip yapan Patchett ve ark.(13) kolonoskopinin intraluminal nüksleri saptamada etkin olmadığını göstermişlerdir. Aslında birçok intraluminal nükslerin ekstraluminal olarak başladığı ve barsak duvarına sekonder olarak invaze olduğuna inanılmaktadır (16). Bu nedenle lokal nükslerde kolonoskopinin yararı sınırlıdır. Çoğu lokal nüks CEA seviyesinin yükselmesi ile tespit edilmektedir (3). Bizim çalışmamızda da CEA yüksekliği olan hastalarda lokal nüks oranı CEA'i yükselmeyen hastalarla kıyasladığımızda daha fazladır (%57 ve %28). Fakat bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu da hasta sayımızın azlığına bağlı olabilir.

Welch ve ark.(12) yaptığı 177 rekürren kolorektal kanserli hastayı içeren çalışmada, erken nüks saptanan yedi (%4) hastada uygulanan cerrahi ile kür sağlamışlardır. Salva ve ark.(3) yaptığı çalışmada nüks sonrası cerrahinin, az sayıda hasta grubuna uygulanabilmesine rağmen yaşam süresini artırmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Lokal nükslerde olduğu gibi karaciğer metastazlarının erken tespiti ve böylelikle küratif rezeksiyon uygulanabilmesi hastaliksız yaşam süresini uzatmaktadır. Genelde artmış CEA seviyeleri veya ultrasonografide tespit edilen asemptomatik kitle karaciğer metastazının belirtisi olmaktadır. Karaciğer metastazlarının rezeksiyonunun efektif olmasına rağmen %60 hastada karaciğerde veya başka bir bölgede relaps gözlenmektedir. Rezeksiyon yapılan hastalarda prognoza yönelik birçok faktör tanımlanmıştır, bunlardan biri de preoperatif CEA seviyeleridir (19). Karaciğer metastazlarının tespitinde karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme ile CEA seviyelerindeki yükselmenin karşılaştırıldığı bir çalışmada CEA'in yükselmiş seviyelerinin nüksü tespit oranının daha fazla olduğu gözlenmiştir (10). Bizim çalışmamızda CEA'in karaciğer metastazlarını saptama yüzdesi %26.6 olarak bulunmuştur.

Dukes evresi prognozu belirleyen en önemli belirteçtir. Ancak kolorektal kanserin moleküler biyolojisindeki gelişmeler sayesinde daha kesin prognostik sonuçlar belirlenebilecektir. Bhatavdekar ve ark. CEA in yanı sıra CD44, CK19, Bcl-2, Cyclin D1 ve prolaktin ekspresyonunu relapsın ve hastaliksız yaşamın belirtilmesi için incelemişlerdir. CD44 ve CK19 pozitifliğinin relapsız dönemi azalttığını göstermişlerdir (20). Özellikle CD19 un kanda disseminasyona neden olan epitelyal hücrelerin tespitinde ve dolayısıyla mikrometastazların tanınmasında önemli olduğunu göstermişlerdir. Moleküler markırların yaygın kullanıma girmesi ile kolorektal kanserli hastaların hastaliksız yaşam süreleri artacaktır.

Sonuçta CEA lokal nükslerin erken tespit edilmesini sağlayıp yaşam süresinin uzatılmasına katkıda bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda lokal nüksler daha çok CEA yükselmesi ile tespit edilmiştir. Hastalarımızın hiçbirinin tümörü küratif rezeksiyona uygun olmadığı için cerrahi uygulanamamıştır.

Birçok çalışmada preoperatif CEA düzeyinin prognostik önemi olduğu ve hastalığın evresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Bizim çalışmamızda preoperatif CEA değerlerine hastane koşulları

nedeniyle ulaşılamadığı için preoperatif değerlerin nükslerle ilişkisi değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak kliniğimizde CEA, nükslerin saptanmasında en değerli yöntemdir. Lokal nükslerin saptanmasında CEA daha duyarlı gibi gözükmektedir. Fakat ülkemizde bu konunun aydınlatılması için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Kolorektal kanserli hastaların postoperatif izlemlerinde CEA düzeylerinin yakın takibi nükslerin erken tespiti için gerekmektedir. Ülkemizde CEA'in kolorektal kanserli hasta takibindeki duyarlılığının belirlenmesi için cerrahi öncesi ve sonrası değerlerinin düzenli olarak takip edildiği büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Parkr SL, Tong T, Bolden S et al. Cancer statistics 1997, CA Cancer J Clin 1997;47:5-7.
- 2- The Ministry of Health Department of Cancer Control. Cancer Registry Report of Turkey 1997, 582.
- 3- L.De Salva F, Razetta A, Arezzo et al. Survivance after colorectal cancer surgery. Eur Surg Oncol 1997;23:522-5.
- 4- Schiesse IR, Wunderlich M, Herbest F. Local recurrence of colorectal cancer, effect of early detection and aggressive surgery. Br J Surg 1986;73:342-4.
- 5- Keighley MR, Hall C. Anatomic recurrence of colorectal cancer: a biological phenomenon or an avoidable calamity? Gut 1987;28:786-91.
- 6- Lautenbach E, Forde KA, Neugut AI. Benefits of colonoscopic surveillance after curative resection of colorectal cancer. Ann Surg 1994;220:206-11.
- 7- Bearth RW, O'Connell MJ. Postoperative follow-up of patient with colorectal carcinoma of colon. Dis Colon Rectum 1981;24:585-8.
- 8- Welch JP, Donaldson GA. Detection and treatment of recurrent cancer of colon and rectum. Am J Surg 1978;135:505-11.
- 9- Golderg RM, Fleming TR, Tangen CM, et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Ann Intern Med 1998;129:27-35.
- 10- Rocklin MS, Seragare AJ, Talbott TM. Role of CEA and liverfunction tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1991;34:794-7.
- 11- Carllson U, Stewenius J, Ekolund G, Leandberl, Nosslin B. Is CEA analysis of in screening for recurrences after surgery for colorectal carcinoma? Dis Colon Rectum 1991;34:794-7.
- 12- Wanebo HJ, Llaneras M, Martin T, Kaiser D. Prospective monitoring trial for carcinoma of colon and rectum after surgical resection. Surg. Gynecol. Obstet. 1989;169:479-87.
- 13- Pactchett SE, Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Colonoscopic survivance after curative resection for colorectal cancer. Br J Surg 1993; 80: 1330-2.

- 14- Phillips RKS, Hitting R, Blesovsky L, Fielding LP. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer. I: The overall picture. Br J Surg 1984;71:12-6.
- 15- Umpleby HC, Bristol JB, Rainey JB, Williamson RCN. Survival of 727 patient with single carcinomas of large bowel. Dis Colon Rectum. 1984;27:803-10.
- 16- Nava HR, Pagona TJ. Endoscopic follow-up after colorectal carcinoma. Cancer 1982;49:1043-7.
- 17- Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of colon, In:De Vita VT Jr. Hellman S, Rosenberg SA(eds). Cancer principles and practices of oncology, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997: 1044-97.
- 18- Sayek İ. Kolorektal karsinomlar, Temel Cerrahi Cilt 1, 1996: 1174.
- 19- Figureas J, C. Valls. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. Br J Surg 2001; 88,980-5.
- 20- Bhatavdekar JM,. Patel DD. Molecular markers are predictors of recurrence and survival in patients with Dukes B and Dukes C colorectal adenocarcinoma. Dis Colon Rectum 2001;44,523-33.

---

**Geliş Tarihi:** 03.04.2001

**Yazışma Adresi:** Dr.Uğur COŞKUN  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Medikal Onkoloji BD, ANKARA  
ugurcos@hotmail.com