

Kolorektal Kanserlerde CEA, CA 19-9 ve CA 125 Düzeyleri

CEA, CA 19-9 AND CA 125 LEVELS IN COLORECTAL MALIGNANCIES

Dr.Bekir S. UYANIK*, Dr. Yaşar N. ŞAHİN*, Dr. Sinan SÖNMEZ**,
Dr.Mustafa ÇADIRCI***, Dr.Sıtkı ÖZTAŞ", Dr.İbrahim SARI****

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi *Biyokimya ABD, "Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD,
**Genel Cerrahi ABD, ""Patoloji ABD

ÖZET

Bu çalışma, kolorektal kanser hastalarında üç tümör belirleyicinin tek ve kombine teşhis değerini belirlemek için yapıldı.

Çalışmaya 30 kolorektal kanserli hasta ile 15 benign GIS hastası ve 20 sağlıklı kontrol vakası alındı.

Vakalarda serum CEA, CA 19-9 ve CA 125 tümör belirleyici düzeyleri ölçüldü. Buna göre kolorektal kanser olgularındaki CEA (24.6±22.6 ng/ml), CA 19-9 (67.1±63 U/ml) ve CA 125 (59.3±53.6 U/ml) düzeyleri benign GIS hastası ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Kolorektal kanser-kontrol grubu CEA ve CA 19-9 arasında çok önemli derecede fark vardı (p<0.001). Diğer karşılaştırmalarda ise (kolorektal kanser-kontrol) anlamlı derecede farklılık bulundu (p<0.05).

Bunun yanında marker testlerinin gruplar için sensitivite ve spesifite ölçümleri yapılarak tek tek ve kombine olarak değerlendirildi. Kolorektal kanser tanısı için CEA tayinin sensitivitesi %54 olup bu değer CA 19-9 ve CA 125'ten daha yüksek iken (sırasıyla %40, %27), spesifik bakımından CEA, %85'lik değeri ile diğer iki markerdan daha düşük bulundu (ikisi için de spesifite %95 idi).

Ayrıca bu markerların kombine karşılaştırmaları yapıldığında sensitivitenin yükseldiği, spesifitenin ise düştüğü gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanser, CEA, CA 19-9, CA 125

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993; 4:238-242

Kolorektal kanserler dünyada olduğu kadar ülkemizde de en sık görülen kanser türleri arasında olup,

Geliş Tarihi: 30.09.1993

Kabul Tarihi: 21.10.1993

Yazışma Adresi: Dr. Bekir S. UYANIK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya
ABD. 25240, ERZURUM

238

SUMMARY

The aim of this study is to determine the diagnostic value of the tumor markers, CEA, CA 19-9 and CA 125 in colorectal malignancies.

30 patients with colorectal cancer, 15 patients with benign gastrointestinal system disease and 20 healthy persons as controls were included in this study. The serum levels of tumor markers such as CEA, CA 19-9 and CA 125 have been measured in all cases.

As the results; the levels of CEA (24.6±22.6 ng/ml), CA 19-9 (67.1±63 U/ml) and CA 125 (59.3±53.6 U/ml) in colorectal cancer cases were statistically found to be higher than those of controls and benign groups.

There were highly significant differences between colorectal cancer and control group in terms of CEA and CA 19-9 levels (p<0.001), where as the differences were not pronounced in terms of CA 125 level (p<0.05). It was also found a significant difference between colorectal cancer and benign GIS groups in terms of three parameters (p<0.05).

Additionally, sensitivity and specificity of these tumor marker tests were measured and evaluated for each and in combination. However, the specificity of CEA (85%) was found to be lower than those of others (for both 95%), the sensitivity of CEA (54%) was higher than those of CA 19-9 and CA 125 (respectively 40% and 27%).

Furthermore, we found higher sensitivity and lower specificity, when these markers have been evaluated in combination.

Key Words: Colorectal cancer, CEA, CA 19-9, CA 125

Turk J Gastroenterohepatol 1993; 4:238-242

görülme sıklığı açısından erkeklerde 8, kadınlarda 3. sırayı almaktadır. Her yaşta görülebilirse de insidans 50 yaşından sonra giderek artmaktadır (1,2).

Etyolojide çeşitli ajanlar belirtilmekle beraber beslenme alışkanlığı ve genetik predispozisyon ilk sırayı almaktadır. Günlük diyetle bulunan doymuş yağ, et, az lifli yiyecekler kolon florasında değişikliğe yol açarak

T Klin Gastroenterohepatoloji 1993,4

Tablo 1. Çalışma kapsamına alınan vakaların yaş ve cinsiyet değerlendirmeleri

	YAŞ (Yıl)			CİNSİYET		
	Minimum	Maksimum	X±SD	Erkek	Kadın	Toplam
Kolorektal kanser grubu	31	70	49.3±11	18	12	30
Benign GİS hast. grubu	39	72	53.7±10.3	8	7	15
Kontrol grubu	38	86	53.4±10.4	11	9	20

etiyolojik rol oynadığı düşünülmüştür. Başlıca değişiklikler "Bakterioides" ve "Clostridia" gibi anaerob bakteri sayısında ve p-Glukronidaz azoredüktaz enzim aktivite-lerindeki artış olarak görülür. Sonuçta nötral ve asit sterollerin karsinojenik ve kokarsinojenik metabolitleri ortaya çıktığı, tümör teşvik edici safra asitlerinin trigliseritler yardımıyla kolon mukoza epiteline dağılımının sağlandığı iddia edilir. Diğer bir görüşe göre de doymuş yağ asitleri, benzipireni daha zayıf veya karsinojenik olmayan türevlerine dönüştüren "benzipiren hidroksilaz" enzim aktivitesini önemli derecede azaltarak rol oynar (3,4,5).

Kolorektal kanserlerde genetik etyoloji de son yıllarda giderek daha çok yer tutmaktadır. Kolorektal kanser süreci 5. kromozom p21-22 bölgesinde bulunan "Adenomatöz Polipozis Koli" (APC) lokusundaki mutasyonla başlamaktadır. Bu safhada tek belirti kolon kript-lerinde yeni sentezlenmiş DNA miktarının artmasıdır (6). Daha sonra Ras geninde mutasyonla oluşan K-Ras onkojen ürünleri adenom safhasının başlamasına yol açar. Bundan sonraki safhada ise 18. kromozom q21 bandındaki DCC (deleted in colon cancer) ve 17. kromozom kısa kolu üzerindeki p53 tümör supressor genlerinde oluşan mutasyonlarla karsinom süreci tamamlanmış olur (7,8).

Tümör işaretçileri kanser hücreleri tarafından sentezlenip salgılanan, ya da kanserli dokuya vücudun bir cevabı olarak üretilen antijenlerdir. Bunların oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmiyorsa da; yeni bir molekülün blyosentezi, anormal hücre proteinlerinin parçalanma ürünleri, normal bir molekülde yapısal değişiklik ve fetal ya da diferansiyasyon antijenlerinin aberran ekspresyonu sonucu ortaya çıktıkları ileri sürülmektedir (9,10). Bu marker'lar kanser teşhis ve taramasından çok tedavinin izlenmesi, metastaz ve rekürrenslerin ortaya çıkarılmasında kullanılmaktadır (11,12).

Konvensyonel bir belirleyici olan karsinoembriyonik antijen (CEA), halen en sık kullanılan tümör işaretçisidir (13). Ancak CEA'nın selim hastalıklarda da non-spesifik reaktivite göstermesinden dolayı, monoklonal antikor çalışmaları sonucu CA 19-9 ve CA 125 gibi karbonhidrat antijenleri uygulamaya sokulmuştur (14,15,16). Kanser hücrelerinin heterojen olan geniş bir spektrumda işaretçi sentezlediği gösterilmiştir. Bu yüz-

Tablo 2. Bağını tablosu

Test Sonucu	HASTALIK		TOPLAM
	VAR	YOK	
Pozitif	a	b	a+b
Negatif	c	d	c+d
Toplam	a+c	b+d	

a: Doğru Pozitif, b: Yanlış pozitif,
c: Yanlış negatif, d: Doğru negatif

den son yıllarda tek bir işaretçi yerine birbirlerini tamamlayıcı olan tümör belirleyici panelleri kullanılmaya başlanmıştır.

Kolorektal kanserlerin izlenmesinde de CEA, CA 19-9 ve CA 125 işaretçilerinin kombine olarak kullanılması önerilmektedir (17,18,19).

Biz de bu çalışmada yukarıdaki işaretçilerin kolorektal kanser vakalarında düzeylerini arıyarak tek tek ve kombine olarak sensitivite ve spesifitelerini bulmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Fizik muayene, baryumlu kolon grafisi, proktosigmoidoskopi, kolonoskopi, komputere aksiyel tomografi (CAT) ve histopatolojik yöntemlerle kesin kolorektal tanısı konulan 30 vaka çalışma kapsamına alındı. Bu hastaların 18'i erkek 12'si kadın olup, yaşları 31 ile 70 arasında değişiyordu (49.3±9.7 yıl).

Bunun yanında spastik kolon, divertikülit ve rektit gibi benign gastrointestinal sistem (GİS) hastalıkları bulunan, yaşları 39 ile 72 arasında (53.7±10.3 yıl) 8 erkek 7 kadın toplam 15 vaka çalışmaya dahil edildi. Ayrıca yaşları 38 ile 86 arasında olan (53.4±10.4 yıl) 11 erkek ve 9 kadın olmak üzere toplam 20 sağlıklı kişiden ise kontrol grubu oluşturuldu (Tablo 1).

Serum CEA düzeyleri "CEA Enzyme Immunoassay Test Kiti" (Medix Biotech-USA, Cat No: KIF 1043) kullanılarak kantitatif ELISA prensibine dayalı "Double Antibody Sandwich" metodu ile ölçüldü. "Mikroreader" (Model 4025 Hyperion Inc. Miami-USA) ile 492 nm dalga boyunda absorbanı okunarak değerlendirildi (20).

2. Bilir N. Cancer occurrence in developing countries international agency for research on cancer. IARC Scientific Publ 1986; 75:303-6.
3. Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW. Fecal weight, colon cancer risk and dietary intake of non-starch polysaccharides (dietary fiber). *Gastroenterology* 1992; 103:1783-9.
4. Willett W. The search for the causes of colon cancer. *Nature* 1989; 338:389-94.
5. Kritchewsky D. Diet, nutrition and cancer. The role of fiber. *Cancer* 1986; 58:1830-36.
6. Boland CR. The biology of colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:4180-6.
7. Thompson MW, Mcinnes RR, Willard FH, ed. *Genetics in Medicine. Fifth Ed* Philadelphia: WB Saunders Co, 1991: 371-4.
8. DeVita TV, Hellman S, Rosenberg SA, ed. *Cancer. Principles&Practice of Oncology*. Philadelphia J: B. Lippincott Co, 1993: 4:929-78.
9. Pizzo PA, Poplack DG, ed. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott Co. 1993 : 2:179-85.
10. Rooney MT, Henry JB. Molecular markers of malignant neoplasms. In: Henry JB, ed. *Clinical diagnosis-management by laboratory methods*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 18:285-306.
11. Liu FJ, Düben JJ, Laufen Y, Bishop ML, ed. *Tumor markers. Clinical Chemistry*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1985: 498-500.
12. Scriver CR, Beaudet AJ, Sly WS, Valle D, ed. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill Inf Serv Co, 1989: 252-76.
13. Sakamoto K, Hoga Y, Yoshimoto R, Egami H, Yokoyama Y, Akagi M. Comparative effectiveness of the tumor diagnostics, CA 19-9, CA 125 and carcinoembryonic antigen in patients with disease of the digestive system. *Gut* 1987; 28:323-29.
14. Kwinnland S. Serum tumor markers in clinical practice. In: Klepp O, Ramslo I, ed. *Tumor markers-an update*, 6-11.
15. Wobbers T, Thomas CMG, Segers MFG, Nagengast FM. Evaluation of seven tumodr markers (CA 50, CA 19-9, CA19-9 TruQuand, CA 72-4, CA 195, CEA and Tisse Polypeptide Antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 69:2026-41.
16. Wahren B, Harmenberg U. Tumour markers in gastrointestinal cancer. In: Klepp O, Ramslo I (ed. *Tumour markers-an update*. Proceedings from the first meeting on tumour markers 1991 May 24-25, Trondheim, 1991:21-26,
17. Quentmeier A, Schlag P, Geisen HP, Schmidt-Gayk H. Evaluation of CA 125 as a tumor marker for gastric and colorectal cancer in comparison to CEA and CA 19-9. *European Journal of Surgical Oncology* 1987; 13:197-201.
18. Mercer DW, Talamo ST. Multiple markers of malignancy in Sera of Patients with colorectal carcinoma: Preliminary Clinical Studies. *Clin Chem* 1985; 31(11):1824-28.
19. Rothenberger DA. Relevant clinical information and tumor markers. *Cancer* 1993; 71:4193-97.
20. Börner OP. Standardization, specificity and diagnostic sensitivity of four immunoassays for carcinoembryonic antigen. *Clin Chem* 1991: 37(2):231-36.
21. Del Vilano BC, Brennan S, Brock P. Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 1983; 29(3):549-52.
22. Boscato LM, Stuart MC. Incidence and specificity of interference in two-ste immunoassays. *Clin Chem* 1986; 32(8):1491-95.
23. Gold P, Freedmann SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121:439-62.
24. Bast RC, Klug TL, John L. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of ephitalial ovarian cancer. *New Engl J Med* 1983; 309:883-7.
25. Lewis J. A radio immunoassay for ovarian cancer. *New Engl J Med* 1983; 309:919-21.
26. Safi F, Bittner R, Roscher R, Kübel R, Beger HG. The value of CA 19-9 in gastric and colorectal carcinoma. *Cancer Inv*, 1987; 5(5):401-7.
27. Kuusela P, Jalanko H, Roberts P, Sipponen P, Mecklin JP, Pitkanen R, et al. Comparasion of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer* 1984; 49:135-39.