

Mide ve kolorektal kanserlerinde karbonhidrat antijenleri (CA-19-9, CA 125), karsino embriyonik antijen (CEA) ve alkalen fosfatazın önemi

The importance of carbonhydrate antigens (CA 19-9, CA 125), carcinoembryonic antigen (CEA) and alkaline phosphatase (AP) in patients with gastric and colorectal cancer

Dr. Nihat OKÇU, Dr. Bekir SAMİ UYANIK, Dr. Ersin AKARSU, Dr. Ebubekir BAKAN, Dr. H. Zeki TONBUL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET: Mide ve kolorektal kanser vakalarında bazı tümör markerlarını (CEA, CA 19-9, CA 125) klinik yararlılık bakımından karşılaştırmayı, ayrıca serum total ALP'yi değerlendirmeyi amaçladığımız çalışmaya, 35 mide kanserli ve 22 kolorektal kanserli hasta ile 15 benign gastrointestinal sistem (GIS) hastalıklı ve kontrol olarak 20 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 92 vaka dahil edildi. Mide kanseri-benign hasta grubu, mide kanseri-kontrol grubu CA 19-9, CA 125 ve ALP düzeyleri arasında çok önemli derecede fark bulundu ($p < 0.001$). Halbuki CEA düzeyleri sağlıklı kontrollere göre çok önemli derecede yüksek iken ($p < 0.001$), benign gruba göre az anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$) bulundu. Kolorektal kanserli hastalardaki CEA, CA 19-9, CA 125 ve ALP düzeyleri benign gruba göre az anlamlı ($p < 0.05$), sağlıklı kontrollere göre CA 125 hariç ($p < 0.05$), çok önemli olarak yüksek tesbit edildi ($p < 0.001$). Metastatik kanser vakalarında marker düzeyleri, erken evredeki kanser vakalarına göre daha yüksekti. Ayrıca, marker testlerinin gruplar için sensitivite ve spesifisite hesaplaması yapılarak tek tek ve kombine olarak değerlendirildi. Mide ve kolorektal kanser için CEA'nın sensitivitesi sırasıyla %42, %54 olup, bu değerler CA 19-9'un (%37, %40) ve CA 125'in (%28, %27) sensitivite değerlerinden daha yüksek iken, spesifite açısından CEA, %85 lik değeri ile diğer iki markerdan daha düşük bulundu (ikisi için de spesifisite %95 idi). Bu markerların kombine ölçümünde, sensitivitenin yükseldiği, spesifisitenin ise düştüğü gözlemlendi. Sonuç olarak, tümör markerlarının profil olarak çalışılması ve değerlendirilmesi, özellikle ALP ve karaciğer fonksiyon testleri gibi rutin biyokimyasal tetkiklerle birlikte kliniğe daha yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: **Mide kanseri, kolorektal kanser, CA-19-9, CA 125, CEA**

SUMMARY: The objectives of this research were to compare some of the tumor markers (CEA, CA 19-9, CA 125) in terms of clinical applications, and to investigate the levels of serum ALP. A total of 92 subjects (35 with gastric cancer, 22 with colorectal cancer, 15 with benign gastrointestinal system disease (GIS) and 20 healthy control) were studied in this research. There were highly significant differences ($p < 0.001$) between gastric cancer and the benign G 15 group in terms of CA 19-9, CA 125 and ALP levels. The difference but still significant ($p < 0.05$) for CEA levels. There was also highly significant differences ($p < 0.001$) between gastric cancer and control group in terms of those parameters. CEA, CA 19-9, CA 125 and ALP levels were higher in colorectal cancer patients than in the benign GIS group ($p < 0.05$) or healthy controls ($p < 0.001$). The metastatic carcinoma cases showed higher levels of the tumor markers compared to early cancer instances. Additionally, sensitivity and specificity of these tumor marker tests were measured and evaluated either individually or with combination. However, the specificity of CEA (85%) was found lower than those of others (for both 95%), while the sensitivity of CEA (42% and 54%) was higher than those of CA 19-9 (37%, 40%) and CA 125 (28%, 27%) in gastric and colorectal cancer cases. Furthermore, higher sensitivity and lower specificity were found when these markers were evaluated in combination. As a result, a study with combination of the tumor markers and their evaluation would assist to clinical applications along with routine biochemical assays such as, especially ALP and liver function tests.

Key words: **Gastric cancer, Colorectal cancer, CA-19-9, Ca 125, CEA**

ENDÜSTRİEL toplumlarda mide ve kolorektal kanserler önemli bir yer tutmaktadır (1-8). Ülke-

mizdeki gelişmelerle birlikte değişen beslenme alışkanlıkları ve birçok sosyoekonomik faktörlere bağlı olarak gastrointestinal kanser insidansında

Tablo 1. Çalışmaya alınan grupların cins dağılımı ve yaş ortalaması.

	n	Kadın/Erkek	Yaş(yıl)
I. grup (mide kanseri)	35	11/24	58.1 ± 9.7
2. grup (kolon kanseri)	22	7/15	49.3 ± 11
3. grup (benign hastalık)	15	7/8	53.7 ± 10.3
4. grup (sağlıklı kişiler)	20	9/11	53.4 ± 10.4

artış görülmektedir (9-11). Kanser probleminin çözümünde korunma en ideal yol olduğu halde yoğun araştırmalara rağmen bu yolda önemli adımlar atılamamıştır. Çünkü çevredeki tüm risk faktörleri ve karsinojenlerden kaçmak mümkün olmadığı gibi, toplumu koruyacak bir yöntem de mevcut değildir. Son yıllardaki gelişmeler daha çok tedavide başarı oranını yükseltmiş ve olumlu sonuçlar sağlamıştır. Endoskopik ve histopatolojik tetkikler, nükleer tıp görüntüleme teknikleri, radyolojik yöntemler kanserin erken tanısında çok önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, vücut sıvı ve dokularında ölçülebilen tümör markerlerinin de ayrı bir yeri vardır. Kandaki bazı maddelerin düzeylerinin değişmesi kanserin varlığını ve yaygınlığını ortaya koymada bazen diğer tanı yöntemlerinden daha değerli olabilmektedir (12-15).

Bugüne kadar bir çok tümör markeri tanımlanmıştır (13,16-23). Bunlar, klinikte kanser tanısında yardımcı testler olarak, ayrıca tümör yükünü belirlemede ve izlemede kullanılmaktadır.

Bu çalışmada mide ve kolorektal kanser vakalarında bazı tümör markerlerini bir profil olarak ele aldık. Klasik bir tümör markeri olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ile yeni marker sayılabilecek, karbonhidrat antijenleri (CA 19-9 ve CA 125) arasındaki ilişkileri ve kombinasyonlarının sonuçlarını incelemeyi amaçladık. Yine özellikle karaciğer metastazlarında önemli olan alkali fosfat (ALP) enzimi ölçümleri de çalışmaya dahil edildi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma 35 mide kanserli, 22 kolorektal kanserli

toplam 57 hasta üzerinde yapıldı. Ayrıca benign mide ve kolorektal hastalığı (gastroduodenit, peptik ülser, divertikülit, spastik kolon, basit konstipasyon gibi) olan 15 kişi de çalışma kapsamına alındı. Hastaların tanısı gastroskopi, kolonoskopi, mide ve kolon grafileri yanında histopatolojik inceleme ile konuldu.

Kontrol grubu olarak herhangi bir klinik şikayeti ve fizik muayene bulgusu olmayan, laboratuvar bulguları normal olan, malign risk grubu içinde olmayan 20 sağlıklı kişi alındı.

Hasta ve kontrol grubunun kanları 12 saatlik açlığı takiben ve tedavi uygulanmadan önce alındı. Hasta ve kontrol grubu serumlarında tümör marker testleri olarak; karsinoembriyonik antijen (CEA), karbonhidrat antijenleri (CA 19-9 ve CA 125), total ALP düzeyleri tayin edildi. Ayrıca gamma glutamil transferaz (GGT), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), bilirubinler, total protein, albümin ve hemoglobin gibi rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı. CEA, CA 19-9, CA 125 enzim immunolojik test kiti ile ELISA yöntemi kullanılarak, total ALP spektrofotometrik yöntemle tayin edildi.

BULGULAR

Çalışma, mide kanserli, kolorektal kanserli, benign gastrointestinal hastalıklı ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 4 grup üzerinde yapıldı. Gruplar Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 2'de çalışma gruplarına ait ortalama tümör marker düzeyleri görülmektedir. Tablo 3'de hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama marker seviyelerinin karşılaştırılması görülmektedir.

Kanserli vakalarda klinik evrelere göre CEA, CA 19-9, CA 125 ve ALP düzeylerinin değişimlerini incelemek üzere evreleme yapıldı. Evrelere göre tümör marker düzeyleri saptandı. Evrelendirmede TNM ve Dukes sınıflaması esas alındı (24).

Tablo 4'de mide ve kolorektal kanser varalarında tümör markerlerinin tek tek ve kombine ölçümle-

Tablo 2. Çalışma gruplarına ait ortalama CEA, CA 19-9, CA 125 ve ALP düzeyleri

	Grup I Mide Kanseri n= 35	Grup II Kolon Kanseri n= 22	Grup III Benign Hast. n= 15	Grup IV Kontrol n= 20
CEA (ng/ml)	25.1 ± 23.2	24.6 ± 22.6	10.9 ± 5.4	4.5 ± 3.2
CA 19-9 (U/ml)	62.9 ± 62	67.1 ± 63	16.8 ± 4.7	15.0 ± 5.4
CA 125 (U/ml)	61.9 ± 58.9	59.3 ± 53.6	23.5 ± 7.5	20.1 ± 6.7
ALP (U/L)	199 ± 164	148. ± 84.3	91.7 ± 37	58.7 ± 22.1

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarına ait ortalama CEA, CA 19-9, CA 125 ve ALP değerlerinin karşılaştırılması

Karşılaştırılan Gruplar	CEA		CA 19-9		CA 125		ALP	
	t	p	t	p	t	p	t	p
Mide Ca-Kolon Ca	0.07	>0.05	0.25	>0.05	0.14	>0.05	1.54	>0.05
Mide Ca-Benign	3.40	<0.05	4.37	<0.001	3.73	<0.001	3.67	<0.001
Mide Ca-Kontrol	5.15	<0.001	4.53	<0.001	4.10	<0.001	4.99	<0.001
Kolon Ca-Benign	2.73	<0.05	3.73	<0.05	3.08	<0.05	2.79	<0.05
Kolon Ca-Kontrol	4.12	<0.001	3.86	<0.001	3.40	<0.05	4.82	<0.001
Benign-Kontrol	4.03	<0.001	1.06	>0.05	1.39	>0.05	3.06	<0.05

rinin sensitivite ve spesifite değerleri gösterilmiştir.

Tabloda görüldüğü gibi hem mide hem de kolorektal kanserlerde CEA'nın sensitivitesi, CA 19-9 ve CA 125'e oranla yüksek olmakla birlikte spesifitesi daha düşüktür. CA 19-9 ve CA 125 daha spesifik tümör markerleri olarak görülmektedir.

Bu üç tümör markeri birlikte ölçüldüğü takdirde sensitivite yükselmekte fakat spesifitede azalma olmaktadır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada serum CA 19-9 ve CA 125 düzeylerinin mide ve kolorektal kanser vakalarında, klinik yararını değerlendirmek için konvansiyonel bir tümör markeri olan CEA ile karşılaştırması yapıldı. Yine bütün bazı parametreler ve total ALP tayini yapılarak sonuçlar literatürle karşılaştırıldı.

Yüksek CEA düzeyleri özellikle ilerlemiş kanser hastalarında bulunduğu ve benign hastalıkların akut fazında düzeyi yükselebildiğinden dolayı CEA ölçümü iyi bir tarama testi olarak görülmektedir. (25-28)

Sonuçlarımız mide ve kolorektal kanserlerde CA

19-9 sensitivitesinin CEA'dan daha düşük olduğunu göstermiştir. Gerek CA 19-9 gerekse CEA serum düzeyleri ileri kanser evrelerinde daha yüksek bulundu (Evre 1'de CA 19-9 ve CEA sırasıyla 9.7 ± 3.8 ng/ml ve 31.3 ± 20.8 ng/ml iken evre 4'de bu değerler sırasıyla 53.0 ± 27 ng/ml ve 125 ± 96.4 ng/ml idi. $P < 0.05$ ve $P < 0.001$).

Evre 1 ve 2'deki mide kanserli vakaların %27'sinde CEA düzeyleri yüksekken, bu oran CA 19-9 için %18 idi.

Evre 3 ve 4'deki mide kanserli vakalarda ise bu oranlar CEA ve CA 19-9 için sırasıyla %41-66 ve %33-%58 olarak bulundu.

Kolon kanserlerinin 4. evresindeki hastalarda ise CEA %80, CA 19-9 %60 olguda yüksekli.

Kuusela ve arkadaşları da çalışmalarında kolorektal kanserlerde CEA'nın daha sensitif olduğunu tesbit etmişlerdir (25). Benign mide ve kolon hastalıklı olgularımızda CEA, olguların %26'sında hafif yüksek bulunmasına karşılık, CA 19-9 sadece olguların %6,6'sında hafif yüksekli Kuusela ve arkadaşları benign gastrointestinal hastalıklarda CEA'nın yanlış pozitiflik oranını %30 bildirmişlerdir (20).

CA 125 düzeyinin daha çok over kanserleri ve

Tablo 4. Mide ve Kolorektal kanser vakalarında CEA, CA 19-9, CA 125 ve kombine ölçümlerinin sensitivite ve spesifite değerleri.

PARAMETRE	MİDE KANSERİ		KOLOREKTAL KANSER	
	Sensitivite %	Spesifisite %	Sensitivite %	Spesifisite %
CEA	42	85	54	85
CA 19-9	37	95	40	95
CA 125	28	95	27	95
Kombine Ölçüm(*)				
CEA/CA 19-9	54	85	63	85
CEA/CA 125	48	80	59	80
CA 19-9/CA 125	51	90	54	90
CEA/CA 19-9/CA 125	68	75	77	75

(*): Kombine ölçümde sensitivite ve spesifisite hesaplanırken test sonucunun bir veya daha çok markerde pozitif olması esas alınmıştır.

bazı jinekolojik benign patolojilerde yükseldiği bilirse de, GİS tümörlerinin farklı evrelerinde değişik seviyelerde olduğu bildirilmiştir (19,20). Çalışmamızda CA 125 diğer markerlerle kombine kullanıldığında sensitivitenin yükseldiği saptandı (Tablo 4).

Çalışmamızda CA 125 sensitivitesini mide kanserinde %27, kolon kanserinde ise %28 bulduk. Quentmeier (20) çalışmasında sensitiviteyi bizim rakamlarımızdan az bulurken, Sakamoto ark. CA 125 için daha yüksek bir sensitivite bulmuşlardır (19). Çalışmalardaki bu fark, olgu gruplarında bulunan hastaların farklı evrelerde olmasından kaynaklanmaktadır. Kolorektal kanser vakalarında CA 19-9 ve CA 125 düzeylerinde evreler arasındaki fark önemsiz olup, ($p>0,05$) CEA düzeyi lokalize vakalarla yaygınlaşmış vakalarda anlamlı olarak farklıydı ($p<0,05$).

Bu üç marker, mide ve kolorektal kanser vakalarında birlikte ele alındığında yani, kombine ölçümlerinde sensitivitenin arttığı, fakat bunun aksine olarak spesifitenin azaldığı görüldü (Tablo 4). Markerler tek tek ele alındığında CEA en yüksek sensitiviteye sahip olup, bunu CA 19-9 ve CA 125 izlemektedir.

Mide ve kolorektal kanserli olgularda ortalama

ALP düzeyleri benign GİS hastalıkları grubundaki hastalara ve normal kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek bulundu. ($p<0,001$) Keza, 4. evredeki mide ve kolorektal kanser vakalarında ortalama ALP düzeyleri lokalize vakalara göre anlamlı olarak yüksekti (Evre 1 ve 2'de 87.0 ± 23.4 U/L, Evre 4'de 306 ± 177 U/L, $p<0,05$). Bununla beraber ALP'nin gastrointestinal sistem tümörleri dışında pek çok benign hastalık durumlarında da yükselmesi, ALP'nin bir tümör markeri olarak kullanılmasından çok, tümör markerlerini destekleyici bir parametre olarak tanı ve tedavinin yürütülmesinde kullanılması düşünülmektedir. Diğer taraftan izoenzim çalışmalarıyla organ metastazlı vakalarda organa spesifik izoenzim artışının ortaya konulması, erken devrede organ metastazı olup olmadığı konusunda ve tedavinin takibinde yararlı fikirler sağlayacaktır.

Sonuç olarak gastrointestinal kanser vakalarının tanı ve ameliyat öncesi değerlendirilmesinde, metastaz ve rekürrenslerinin ortaya çıkarılmasında, yani tümörün yükü ile ilgili fikir edinilmesinde CEA, CA 19-9, CA 125 gibi tümör markerlerinin kombine çalışılması ve sonuçlarının değerlendirilmesinde ALP başta olmak üzere bazı rutin parametrelerle bu sonuçların desteklenmesi kliniğe daha yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. International Agency for Research on Cancer, Muir C, Waterhouse J, Marck T, et al (eds). Cancer Incidence in five continents. Vol V. IARC Scientific Publication. No. 88, Lyon, IARC Scientific Publications, 1987.
2. Smith JP, et al. Elevated gastrin levels in patients with colon cancer or adenomatous polyps. Dig Dis 1989; 34:171-4.
3. Thomson CK. Cancer Statistic. Ca. A Cancer Journal 1983; 33:9-25.
4. Sayek İ. Mide ve kolon tümörleri. Temel Cerrahi. Sayek İ (ed). I. Baskı Güneş Kitabevi. Ankara 1991 s. 707.
5. Elkins RC. Surgery. Rypin's Medical Boards Review Clinical Sciences. Frohlich ED (ed). Fifteenth Edition. Volume 2. J.B. Lippincott Company. Philadelphia 1989 p: 54-65.
6. Sökücü N, Akyüz A., Rektum ve anüs hastalıkları. Cerrahi Gastroenteroloji. Bayrak Matbaacılık. İstanbul 1987, s. 300.
7. Stein M, Lachter J, Kuten A, et al. Multiple primary malignant neoplasms in colorectal carcinoma patients in Israel, 1960-1974. Kanser, Turk J of Cancer 1989; Vol. 19, No. 4: 129-35.
8. Swaroop VS. Winawer SD, Kurtz RC, Lipkin M. Multiple primary malignant tumors. Gastroenterology: 1987; 93: 779.
9. Bilir N. Cancer Frequency in Turkey. Kanser, Turk J Cancer 1981; Vol. 11: 93.
10. Bilir N. Cancer occurrence in developing countries international agency for research on cancer. IARC Scientific publ. No. 75, Lyon 1986. p. 303.
11. Örmeci N. Midenin malign tümörleri. Gastroenteroloji. Aktan H (ed). Mahya Yayıncılık Ankara 1988. s. 103-110.
12. Liu FJ, Duben JJ, Laufen V, Bishop ML. Tumor markers. Chapter 25. Clinical Chemistry J.B. Lippincott Company Philadelphia 1985 p. 498-500.
13. Kwinnsland S. Serum tumour markers in Clinical practise. Tumor markers-on update Kleep O. and Romslo I (eds). Trondheim 24-25 May. 1991 p. 6-11).
14. Minton JP, Chevinsky A. Present status of tumor markers. Semin Surg Oncol 1989; 5:425-35.
15. Lawerz R. Clinical significance of tumor markers. Wien Klin Wochenschr 1989; 101:464-72.
16. Rooney MT, Henry JB. Molecular markers of malignant neoplasms. Chapter 14. Clinical Diagnosis-Management By Laboratory Methods. Henry JB (ed). 18 th Edition. WB. Saunder Company Philadelphia 1991 p. 285-306.
17. Wobbes T, Thomas CMG. Segers MFG, Nagengast FM. Evaluation of seven tumor markers (CA 50, CA 19-9, CA 19-9 TruQuant, CA 72-4, CA 195, Carcinoembryonic Antigen and Tissue Polypeptide Antigen) in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. Cancer 1992; 69:2036-41.
18. Wahren B, Harmenberg U. Tumor markers in gastrointestinal cancer. tumor markers-on update. Kleep O and Romslo I (eds). Trondheim 24-25 May 1991, p. 21-26.

19. Sakamoto K, Haga Y, Yoshimura R, et al. Comparative effectiveness of the tumor diagnostics, CA 19-9, CA 125 and Carcinoembryonic antigen in patients with diseases of the digestive system. *Gut* 1987; 28:323-9.
20. Quentmeier A, Schlag P, Geisen HP, et al. Evaluation of CA 125 as a tumor marker for gastric and colorectal cancer in comparison to CEA and CA 19-9. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13:197-201.
21. Mercer DW and Talamo TS. Multiple markers of malignancy in sera of patients with colorectal carcinoma: Preliminary Clinical Studies. *Clin Chem* 1985; 31:1824-8.
22. Heptner G, Domschke S, Domschke W. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen in the serodiagnostics of gastrointestinal malignancies. *Scan J Gastroenterol* 1989; 24:745-50.
23. Go VLW and Zamcheck N. The role of tumor markers in the management of colorectal cancer. *Cancer* 1982; 50:2618-23.
24. Bresalier RS, Young SK. Malignant Neoplasms of the Large Intestine. In Sleisenger MH, Fordtran JS, (eds). *Gastrointestinal Disease, Fifth Edition, Vol: 2*, Philadelphia, WB. Saunders Company, 1993, 1449-1493.
25. Kuusela P, Jalanka H, Roberts P, et al. Comparison of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels in the serum of patients with colorectal diseases. *Br J Cancer* 1984; 49:135-9.
26. Clarke CA, Whitehead TP and Whitefield AGW. Carcinoembryonic Antigen and Smoking. *J. of the Royal College of Physicians of London*. 16:112-1082.
27. Durdey P, Williams NS, Brown DA. Serum carcinoembryonic antigen and acute phase reacting proteins in the preoperative detection of fixation of colorectal tumor. *Br J Surg* 1984; 71:881-4.
28. Ward MA, Cooper EH, Turner R, et al. Acute-phase reactant protein profiles: An aid to monitoring large bowel cancer by CEA and serum enzymes. *Br J Cancer* 1977; 35:1708.