

Çeşitli Malign Hastalıklarında Tümör Göstergeleri

TUMOR MARKERS IN DIFFERENT MALIGN DISEASES

Halil KAYA*, Vedat GÖRAL", Orhan YAZANEL*** Mustafa YILDIZ*,
Azem COBENER*, Yemliha DOĞAN ***

* D.U. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD
** D.U. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı
*** D.U. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD

ÖZET

Bu çalışma, çeşitli habis hastalıklarla bazı tümör göstergeleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapıldı. Serum CA 19-9, CEA (Karsinoembryonik antijen), AFP (alfa-fetoprotein seviyeleri), 58 kanserli vakada RIA yöntemi ile ölçüldü. Çalışma grubu; 13 mide kanseri, 10 kolon kanseri, 27 hepatosellüler karsinoma, 6 metastatik karaciğer kanseri ve 2 intestinal lenfoma vakasından oluşmakta idi. CA 19-9 seviyesi mide kanserinde %46.1, kolon kanserinde %60, hepatosellüler karsinoma'da %55.6 oranında yüksek bulundu. CEA seviyesi, mide kanserinde %23, kolon kanserinde %30, hepatosellüler karsinomada %7.4 oranında yüksek bulundu. AFP seviyesi sadece hepatosellüler karsinomada yüksek bulundu (%37.1). Metastatik karaciğer kanseri ve intestinal lenfoma ile tümör göstergeleri arasında ilişki saptanmadı.

Bu sonuçlara göre, CA 19-9 düzeyi mide, kolon kanseri ve hepatosellüler karsinoma vakalarında yüksek bulunmakta, CEA özellikle postoperatif kolon kanserinde takipte önemli olup, AFP seviyesi daha ziyade hepatosellüler karsinoma vakalarında tümör ile korelasyon göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Tümör göstergeleri, Gastrointestinal kanserler.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1994; 5:120-123

Çeşitli gastrointestinal kanserlerin tanısında, klinik hikaye ve bulgular, endoskopik incelemeler ve yardımcı laboratuvar muayeneleri, bilgisayarlı tomografi, anjiyografi, sintigrafi gibi görüntülü yöntemler ve biyopsi me-

Geliş Tarihi: 25.2.1993

Kabul Tarihi: 24.1.1994

Yazışma Adresi: Dr.Halil KAYA
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp ABD
DIYARBAKIR

SUMMARY

The aim of this study was to understand the value of tumor markers in different malign diseases. The diagnostic levels of tumor marker CA 19-9, CEA (carcinoembryonic antigen) and AFP (alpha-fetoprotein) were measured by RIA (Radio Immun Assay) in 58 patients with various digestive tract malignancies. This study is included 13 gastric carcinoma, 10 colonic carcinoma, 27 hepatocellular carcinoma, 6 metastatic liver carcinoma, 2 intestinal lymphoma cases. The positivity of CA 19-9 was 46.1 % in gastric carcinoma, 60% in colonic carcinoma, 55.6% in hepatocellular carcinoma, The positivity of CEA was 23% in gastric carcinoma, 30% in colonic carcinoma, 7.4% in hepatocellular carcinoma. The positivity of AFP was higher in hepatocellular carcinoma (37.1%). There was no relationship between tumor markers and metastatic liver carcinoma and intestinal lymphoma.

According to this results CA 19-9 is an useful diagnostic tumor marker in gastric, colonic and hepatocellular carcinoma cases. CEA is important for postoperative follow up in colon cancer cases. Also, AFP is an important tumor marker for detecting of hepatocellular carcinoma.

Key Words: Tumor markers, Digestive tract malignancies.

Turk J Gastroenterolhepatol 1994; 5: 120-123

todu kullanılmasına karşın, kanda ve dokuda bazı kanser belirleyicilerinin bulunması ve bunların bazı kanser çeşitleri ile ilgilerinin saptanması üzerine (1-4), konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Tümör göstergeleri çeşitli olup, en çok AFP, CEA, CA 19-9, CA 125, LDH, asit ve alkalen fosfataz, ferritin düzeyleri, sialik asit, Span-1 gibi göstergeler, malign hastaların bazılarında yüksek bulunmuştur. Özellikle tümör dokularına has bu biyolojik göstergeler, vaka taramaları veya tanıyı destekleme maksadı ile artan sıklıkta kullanılmaktadır.

Biz de bu çalışmada, bölgemizdeki çeşitli gastro-intestinal ve hepatik orijinli tümörlerde kanser göstergelerinin görülme sıklığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Fakültemiz gastroenteroloji ve genel cerrahi kliniğine yatırılan 58 kanserli vaka çalışmaya alındı. Bunların 13'ü mide kanseri (10 erkek, 3 bayan ort. yaş 58.1 yıl), 10 kolon kanseri (7 erkek, 3 bayan, ort. yaş 47.5 yıl), 27 hepatosellüler karsinoma (19 erkek, 8 bayan ort. yaş 55.9 yıl), 6 metastatik karaciğer kanseri (3 erkek, 3 bayan ort. yaş 58 yıl), 2 ince barsak lenfoması (2 erkek, ort. yaş 22 yıl), tanısı almıştı. Çalışmamızda, **CA** 19-9 düzeyi Centocor Ca 19-9 RIA kiti ile, CEA düzeyi Amerlite CEA-60 Assay kiti ile, AFP düzeyi Amerlite AFP-2T Assay kiti ile çalışıldı. Hepatosellüler karsinoma vakalarında ayrıca HBV göstergeleri ve anti-Delta (Abbott) ve anti-HCV (ORTHO Diagnostic) kullanıldı. Kanserli hastalarda "tanı, laboratuvar, ultrasonografi, batin tomografisi, endoskopik, radyolojik tanı yöntemleri ve biyopsi ile kondu.

SONUÇLAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz tümör göstergeleri sonuçları şöyle idi: (Tablo 1)

1. Mide kanserli grubta CA 19-9 seviyesi 1-40 ü/ml (ort: 10.8 ü/ml) idi. CA 19-9 için normal değer 8.4 ± 7.4 ü/ml idi. Hastalarımızın sadece 6'sında CA 19-9 düzeyi yüksek (%46.1), 7 hastada ise normal (%53.9) bulundu. CEA seviyesi hastalarımızda 0.1-99.4 ngr/ml arasında değişmekte idi. Normal CEA seviyesi 0.00-10 ngr/ml olup, sadece 3 hastada yüksek sonuç (%23) bulundu, 10 hastada normal CEA (%77) seviyesi bulundu. AFP seviyesi, 1.46-8.14 IU/ml bulundu (ort: 3.52 IU/ml), normal değerler 0.00-10 IU/ml idi ve tüm mide kanserli vakalarda normal AFP seviyesi saptandı.

2. Kolon kanserli hasta grubumuzda CA 19-9 seviyesi 0.1-56 IU/ml (ort: 18.2 IU/ml) idi ve 6 hastada yüksek **CA** 19-9 düzeyi (%60) saptanırken, 4 hastada normal değerler mevcuttu (%40). CEA seviyesi çalışmamızda 0.8-73 ngr/ml (ort: 8.03 ngr/ml) idi ve 3 hastada yüksek CEA seviyesi (%70) bulundu. AFP seviyesi 1.09-9.63 IU/ml (ort: 7.68 IU/ml) arasında idi ve tüm hastalarımızda normal AFP düzeyi saptandı.

3. Hepatosellüler karsinomali vakalarımızda CA 19-9 düzeyi 0.2-40.1 IU/ml (ort: 16.15 IU/ml) olup, 12 hastada normal (%44.4), 15 hastada yüksek (%55.6) **CA** 19-9 düzeyi saptandı. CEA seviyesi 0.04-46.2 ngr/ml (ort: 3.41 ngr/ml) idi ve 2 hastada yüksek (%7.4) bulundu. AFP seviyesi 1.14-500 IU/ml (ort: 42.2 IU/ml) idi ve 10 hastada yüksek (%37.1) bulundu. Bu grubta, HBsAg (%66), anti-HCV (%14.6) ve anti Delta (%44.5) oranında pozitif bulundu.

4. 6 metastatik KC kanserli vakada CA 19-9 düzeyi 0.1-5.6 IU/ml, CEA düzeyi 0.22-4.32 ngr/ml ve AFP düzeyi 2.52-7.04 IU/ml arasında idi ve tüm değerler normal sınırlardaydı.

5. İnce barsak lenfomali 2 vakada AFP (3.43-4.3 IU/ml) ve CEA (0.14-0.49 ngr/ml) seviyesi normal bulundu. 1 hastada CA 19-9 düzeyi yüksek (72 IU/ml) bulundu.

TARTIŞMA

Çeşitli gastrointestinal tümörlü hastalarda bulunan tümör göstergeleri son yıllarda ilgi odağı olmuş ve bu konuda bir çok araştırma yapılmıştır. Bu göstergeler, protein yapısında olup tümör tarafından salınır ve vücut sıvılarından izole edilebilir. Sağlıklı kişilerde tümör göstergeleri serumda bulunmaz ve erken dönemde tesbit edilmesi, gelişen bir habis hastalığın haberini verir. Böylece tümör aranması, tümörün cinsi ve prognozunun belirlenmesinde yol gösterici olabilir.

Tümör göstergelerinden olan CA 19-9 ilk defa 1981 yılında Kaprovski ve ark. tarafından kolorektal kanserli bir hastanın tümör dokusunda bulunmuştur (5,6). Sonra, Atkinson ve ark.ları, 1982 yılında CA 19-9 dağılımını immünohistolojik yöntemle inceleyerek, kanserli pankreas dokusunda %86, mide de %89, kolonda %59 ve safra yolu kanserlerinde %40 oranında pozitif bulmuşlardır (7). CA 19-9 normal dokularda pankreas'ın kolumnar epitelinde midede, KC'de, safra kesesinde ve bronşlarda bulunur. CA 19-9, gastrointestinal kanserlerde özellikle geç dönemde oluşmaktadır. Çok yüksek CA 19-9 değeri, tümörün unrezektabl olduğunu gösterir. Safra kesesi ve GİS kanalı tümörlerinde %80-90 oranında pozitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda CA 19-9 düzeyi mide kanserli grubta %46.1 oranında yüksek idi. Yapılan bir çalışmada %54.8 bulunmuş (8) olması, benzer sonuçları göstermektedir. CEA seviyesi mide kanserli vakalarımızda %23 oranında pozitif iken, benzer bir çalışmada %33 oranında pozitif bulunmuştur (9). AFP seviyesi tüm mide kanserli vakalarımızda normal olup, literatürde de KC metastazı olmayan vakalarda belirgin bir yüksekliğin olmadığı, ancak metastazlı vakalarda yüksek olabileceği (10) belirtilmektedir. Bizim vakalarımızda, KC metastazı mevcut değildi.

Kolon kanserli vakalarımızda CA 19-9 düzeyi %60 vakada yüksek bulundu. Literatürde Duke's C ve D evresindeki kolon kanserli hastalarda %67 oranında yüksek bulunmuştur (11). CEA seviyesi çalışmamızda %30 oranında yüksek bulunurken, bir çalışmada Duke's A ve B evresinde %14, C evresinde %44, D evresinde %47 bulunmuştur (12). Vakalarımız B ve C evresinde olup, literatür ile uyumlu sonuçlar alınmıştır. Bu nedenle CEA, preoperatif dönemden ziyade, postoperatif nüks ve uzak organ metastazlarının saptanmasında önemlidir. AFP seviyesi, çalışma grubumuzda normal düzeyde idi ve literatür ile benzer sonuçlar alındı (11,12).

Çalışma grubumuzdaki hepatosellüler karsinoma vakalarında CEA 19-9 seviyesi normal bulundu. Bir çalışmada CA 19-9 seviyesi %3 bulunmuş ve normal kabul edilmiştir (13). Genelde CEA hepatosellüler karshi-

Tablo 1. Değişik gastrointestinal kanserli hastalarda tümör göstergeleri.

	hasta sayısı	CA 19-9 (8.4 7.4 ü/ml)	CEA (0.0-10.0 ng/ml)	AFP (0.0-10.0 ng/ml)
Mide Ca -duyarlılık	13	10.8(1.0-40.0)** %46 (6/3)	(0.1-99.4) %23 (3/13)	3.52(1.46-8.14) —
kolon Ca -duyarlılık	10	18.2(0.1-56.0) %60(6/10)	8.0 (0.8-73.0) %30 (3/10)	7.63(1.09-9.63) —
HSK -duyarlılık	27	16.2(0.2-40.1) %56 (15/27)	3.4 (0.04-46.2) %7 (2/27)	42.2 (1.1-500) %45 (10/27)
Met. Kc. Tm -duyarlılık	6	0.1-5.6 —	0.22-4.32 —	2.52-7.04 —

HSK: Hepatosellüler karsinoma

* Normal değerler

** ortalama değer ile en düşük ve en yüksek değerler verilmiştir

noma vakalarında yüksek bulunmamaktadır. Ancak, mixed hepatosellüler veya metastatik KC kanserli vakalarda yüksek CEA seviyesi rapor edilmiştir. AFP seviyesi ile hepatoma arasındaki ilişkiyi gösteren bir çok çalışma mevcuttur (14-19). Hepatoma gelişme riski olan vakalarda (KC sirozu gibi) tarama testi olarak kullanılan AFP seviyesi, çalışma grubumuzda %22.3 oranında yüksek bulunmuştur. Tümör çapı ile AFP seviyesi arasında ilişki yoktur. Küçük çaplı bir tümörde yüksek AFP seviyesi bulunurken, büyük bir tümörde düşük veya normal AFP seviyesi bulunabilir. Çalışma grubumuzdaki değer, literatür sonuçları ile uyumlu idi (14,19), Hepatosellüler karsinomalı vakalarımızda HBV'nun etyolojik ajan olarak HCV'dan daha fazla rol aldığı görülmüştür. Bölgemizdeki KC sirozu olgularında HBV major etyolojik ajan olup (20), benzer şekilde hepatoma olgularında da HBV'nun HCV'dan daha önemli etyolojik ajan olduğu görülmüştür.

Metastatik KC kanserli vakalarda CA 19-9, CEA ve AFP seviyeleri normal idi (24). Bu nedenle bu 3 tümör göstergesi, metastatik KC kanserinde yol gösterici değildir. İnce barsak lenfomalı 2 vakada CEA ve AFP seviyeleri normal idi. Sadece 1 hastada CA 19-9 düzeyi yüksek bulundu. Ancak, vaka sayısı az olması nedeniyle kesin bir şey söylemek mümkün değildir.

Sonuç olarak, tümör göstergelerinden CA 19-9 düzeyi, mide, kolon kanseri ve hepatosellüler karsinoma vakalarında değişik oranlarda yüksek olabilmekte; CEA seviyesi özellikle postoperatif kolon kanseri takibinde önemli olup, diğerlerinde fazla önemli bulunmamıştır. AFP seviyesi, hepatosellüler karsinoma için tarama testi olarak kullanılmakta ve tümör ile kısmen korelasyon gösterebilmektedir. AFP, diğer tümörlerle ilgili bilgi vermede yetersizdir.

KAYNAKLAR

1. Ishil M. Tumor markers-Personal experience. The use of tumor markers for cancer of digestive organs. Gan-To-Kagaku-Ryoho 1991; 18 (6): 1059-65.

2. Nishizono I, Lida S, Suzuki N et al. Rapid and sensitive chemiluminescent enzyme immunoassay for measuring tumor markers. Clin Chem 1991; 37(9): 1639-44.

3. Borlinghaus P, Lamerz P. Circulating tumor markers in gastrointestinal tumors. Leber-Magen-Darm 1991; 21(5):199-202.

4. Jalanko H, Kusela P, Roberts P. Comparison of a new tumor marker, CA 19-9 with alpha-feto-protein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases. J Clin Pathol 1984; 37:218-22.

5. Kaprowski H, Herlyn M, Steplewski Z. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. Science 1981; 212:53-5.

6. Kaprowski H, Steplewski Z, Mitcell K. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. Soma Cell Genet 1979; (5):957-72.

7. Atkinson BF, Ernste HM, Steplowski AK et al. Gastrointestinal Cancer associated antigen in immunoperoxidase assay. Cancer Res 1982; 42:4820.

8. Doppl W. A CA 19-9 as a CEA tumorantigen korkepkben. Orv-Hetil 1992; 24,133 (21):1301-04.

9. Wobbes T, Thorns CM, Segers MF, Nagengast FM. Evaluation of seven tumor markers (CA 50, CA 19-9, CA 72-4, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide antigen) in the pretreatment sero of patients with gastric carcinoma. Cancer 1992; 69(8):2036-41.

10. Yu-Chung C, Nacfumi N, Shunich A et al. Comparison between the clinicopathologic features of AFP-Positive and AFP-negative gastric cancer The Am J Gastroenterol 1992; 87(3):321-5.

11. Chester NJ, Maimonis P, Vanzuiden P, Finklestein M, Bookout J, Veneridis MP. A new radioimmunoassay detecting early stages of colon cancer: a comparison with CEA, AFP and Ca 19-9. Dis Markers 1991; 9(5):265-71.

12. Chester SJ, Maimmonis P, Vanzuiden P, et al. A new radioimmunoassay detecting early stages of colon cancer: a comparison with CEA, AFP and CA 19-9. Dis-Markers 1991; 9(5):265-71.

13. Hanabota M, Ohyanagi H, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical study on hepatic tumors-KMOL stains compared with AFP, CEA, CA 19-9 and FiAs P21 Kobe J Med Sci 1991; 37(2), 81-96.
14. Carlos F, Daniel AB, Gioacchino L, et al. Serum CA 19-9 and Alphafetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. Cancer 1991; 68:1795-98.
15. Van Ieeuwen DJ, Bos RJ, Vidacovic-Vucic MM. Hepatocellular carcinoma in the Amsterdam area. A retrospective analysis in 61 patients. Scand J Gastroenterol Suppl 1991; 181:108-17.
16. Fabris C, Basso DA, Leandro G, Meggiato T, Elba S, et al. Serum CA 19-9 and alpha-fetoprotein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. Cancer 1991; 68(8):1975-8.
17. Muguti G, Tait N, Richardson A, Little JM. Alpha-fetoprotein expresión in hepatocellular carcinoma: a cilinical study. J Gastroenterol Hepatol 1992; 7(4):374-8.
18. Blum HE, Walter E, Early diagnosis of hepatocellular carcinoma schweiz- Rundsch- Med- Prax 1992; 81 (24):809-10.
19. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, Hou Z. Current management of hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 1991; 38(1):46-55.
20. Göral V, Değertekin H, Turhanoğlu M, Canoruç F, Arıkan E. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde karaciğer sirozu etyolojisinde HCV'nin yeri. Gastroenteroloji 1992; 3(2):285-8.
21. Sherlock S. Hepatic metastases. In: Diseases of the liver and biliary system 1989:609-12.