

ARAŞTIRMA

**Onur Sürmegözlüer¹
Ömer Uluçay²**

¹Aile Hekimliği Uzmanı,
Niğde

²Adana Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Genel
Cerrahi Kliniği, Adana

Yazışma Adresi:

Uz. Dr. Onur Sürmegözlüer

Aile Hekimliği Uzmanı

Niğde Merkez 4 No'lu Asm

51200-Niğde

Tel: 388 232 35 13

Email: onursurme@yahoo.com

Konuralp Tıp Dergisi

e-ISSN1309-3878

konuralptipdergi@duzce.edu.tr

konuralpgeneltip@gmail.com

www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Genel Cerrahi Kliniğinde Yatan Hastalarda AFP, CEA, CA19-9, CA125 ve PSA Düzeylerinin Analizi

ÖZET

Amaç: Genel Cerrahi kliniğinde yatan kanser hastaları ve benign hastalığı olanlar arasında tümör belirteç düzeylerini karşılaştırmak

Yöntem: Bu çalışmada Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde opere edilen 71 hastanın yaş, cinsiyet, tanı ve tümör belirteç düzeyleri ile arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Tüm kadın olgularda CA125 düzeyinin literatüre uygun olarak erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$) olduğu, CA19-9 ile yaş arasında pozitif ve zayıf bir korelasyon olduğu, CA19-9, CEA ve AFP arasında ise güçlü pozitif korelasyon olduğu saptandı. Meme, kolorektal ve mide kanseri olgularında ve kontrol grubu arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda AFP, CEA, CA125, CA15-3, CA19-9 ve PSA düzeyleri açısından fark bulunmadı ($p>0,05$). Kolorektal, mide ve meme kanserli olgular malign başlığı altında birleştirilerek kontrol grubuyla kıyaslandı; CA125 ve CA19-9 için p değerleri 0.05'ten küçük bulundu. Böylece, bir hastada malignite olup olmadığının ayırımında CA19-9 ve CA125 düzeylerinin ölçümünün anlamlı olduğu sonucuna varıldı. CA19-9 için, olgularımızda en uygun eşik değer 31 U/mL, CA125 için ise 35 U/mL olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Tümör belirteçleri CA19-9 ve CA125, kanser tanısında yararlı bulunmuşlardır.

Anahtar sözcükler: Kanser, Tümör Belirteçleri, AFP, CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, PSA

Analysis of AFP, CEA, CA19-9, CA125 and PSA levels of in-patient at General Surgery Clinic

ABSTRACT

Objective: To compare tumor marker levels of in-patients at General Surgery Clinic with cancer and benign conditions.

Methods: In this study, we investigated the relations between age, gender, diagnosis and tumor marker levels of 71 patients who have been operated at general surgery clinic of Adana Numune Education and Research Hospital, of whom 48 were cancer.

Results: Concordant with literature, CA125 levels were significantly higher for women when compared to men ($p<0.05$). There was a weak correlation between age and CA19-9 levels. There were strong correlations between CA19-9 – AFP, CA19-9 – CEA and CEA – AFP.

Breast, colorectal, gastric cancer and control group were compared for AFP, CEA, CA125, CA15-3, CA19-9 and PSA levels and no significant correlation was found ($p>0.05$). We combined the colorectal, gastric and breast cancer cases under the name of “malign group” and compared them with the control group; p values for CA125 and CA19-9 were less 0.05. Thus, we concluded that CA19-9 and CA125 levels are useful to differentiate a cancer patient from a patient with a benign disease. For best benign-malign discrimination in our material, cut-off values was 31 U/mL for CA19-9 and 35 U/mL for CA125.

Conclusion: We concluded that tumor markers CA19-9 and CA125 are useful for cancer diagnosis.

Key words: Cancer, Tumor Markers, AFP, CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, PSA

GİRİŞ

Kanser, tüm dünyada prevalansı hızla artan, küresel boyutta bir halk sağlığı sorunudur. Öyle ki artık bir 'kanser epidemisi'nden bahsetmek mümkündür. Kanser, ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer alması, tedavisindeki güçlükler, maliyetinin yüksek oluşu ve hastaların yaşam kaliteleri üzerine olumsuz etkileri nedeniyle günümüzde üzerinde en çok araştırma yapılan alanlardan biridir. İlerlemiş evre kanserlerin tedavisindeki zorluklar nedeniyle tarama ve erken tanı, kanserde bilhassa önem arz etmektedir (1).

Tümör belirteçleri belirli kanser türlerinde solid tümörlerde (immünohistokimyasal yöntemlerle), periferik kanda dolaşan tümör hücrelerinde, lenf nodlarında, kemik iliğinde, plazmada yada diğer vücut sıvılarında normalden daha yüksek düzeyde tespit edilebilen maddelerdir (2,3). Tümör belirteçleri kanserin tanısında, toplum taramalarında, tedaviye yanıtın tahmin ve takip edilmesinde, kanserin progresyonunun değerlendirilmesinde, invazyon ve metastazların değerlendirilmesinde, kanser hücrelerinin genetik yapılarının belirlenmesinde, mikrometastaz yada minimal rezidüel hastalığın tespitinde, kansere yakınlığın tespitinde ve tedavi seçiminde yararlı olmaktadır (2).

Tümör belirteçleri iki ana gruba ayrılırlar: tümörden dokusundan köken alanlar (neoplastik hücreler tarafından üretilen moleküller) ve tümöre yanıt olarak konağın diğer dokularından köken alanlar (neoplastik dokuya yanıt olarak normal dokularda üretilen metabolik ve immünojenik moleküller). Tümörden köken alan belirteçler arasında onkofetal antijenler, izoenzimler, hormonlar, dokuya özgü proteinler, onkogenler ve onkogen ürünleri, tümör baskılayıcı genler ve bu genlerin ürünleri, mütin ve diğer glikoproteinler ve glikolipidler bulunur. Tümör belirteçleri kanser tanısında primer yöntem olarak algılanmamalıdır, tanıyı desteklemek amacıyla kullanılırlar. Tümör belirteçlerinin neredeyse tamamı, erken tanı uygulamaları için ya da kitle taramaları için yeterli özgüllük ya da duyarlılığa sahip değildir (4-6).

İdeal bir tümör belirteci sadece tümör dokusundan salınmalıdır, belli bir tümör için özgül olmalıdır, tümör yükü düşük iken de tespit edilebilir olmalıdır (6). Tümör belirteçleri henüz malignensisi olmayan ancak malignensi açısından risk altındaki kişilerde de yüksek bulunabilir. Mesleki olarak karsinojenlere maruz kalan işçilerinde CEA ve TPA gibi bazı tümör belirteçlerinin yüksek bulunması bu duruma örnek olarak verilebilir (7).

Yakın dönemde klinik kullanıma giren tümör belirteçleri kanser taraması ve erken tanısı için umut vaat etmenin yanı sıra tedavinin seçimi, prognoz, rekürrenslerin tespiti gibi konularda da faydalı olmuştur. Her ne kadar çoğu tümör belirtecinin yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaması nedeniyle kullanımları sınırlı olsa da,

yeni tümör belirteçlerinin araştırılıyor olması konuyu canlı tutmaktadır ve mevcut belirteçlerin kullanımının bilinmesi gerekmektedir. Aile hekimleri kanserli hastaların bakımında giderek daha büyük bir rol aldıkları için tümör belirteçleri hakkında doğru bir anlayışa sahip olmaları giderek önem kazanmaktadır (9).

Biz bu çalışmada Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2004 tarihleri arasında ameliyat edilen 71 hastanın tümör belirteç düzeylerinin incelenmesini amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Adana Numune Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 1 Ocak 2001 ile 31 Aralık 2004 tarihleri arasında opere edilen ve patolojik inceleme sonucu kanser tanısı kesinleşen ve ameliyat öncesinde tümör belirteçleri ölçülmüş olan 43 hasta alındı. Yine patolojik inceleme sonucu kanser olmadığı kesinleşen 28 hasta kontrol grubunu oluşturdu.

Araştırmaya alınan hastaların geriye yönelik dosyaları incelendi. Tümör belirteçleri için hastalardan standart test tüplerine alınan kan örneklerinde biyokimya laboratuvarı tarafından COBAS CORE ve Elecsys modüler E170 cihazlarıyla "sandwich" prensibiyle çalışan solid faz enzim immünoassay değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ameliyat sonrası patolojik tanı ve tümör belirteç düzeyleri SPSS for Windows ver 11.0 ile analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede yaş, cinsiyet, patolojik tanı ve tümör belirteci karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ile Tukey, Scheffe ve Tamhane yöntemleri kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada tümör belirteçlerinin duyarlılık ve özgüllük düzeylerini saptamak amacıyla 71 hastanın yaş, cinsiyet, patolojik tanı ve tümör belirteç düzeyleri incelendi.

Hastaların 43'ü kanser nedeniyle, 28'i de kanser dışı nedenlerle ameliyat edilmişlerdir. Hastaların yaş ortalaması 53,3 idi (17-96, SD=16). Kanserli 43 hastanın yaş ortalaması 57,8 (SD=16), kontrol grubunun ise 45,9 (SD=13) idi. Yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Sayılarının istatistiksel analiz yapmaya daha uygun olmaları nedeniyle meme, rektum, mide kanseri olguları ve kontrol grubu üzerinde istatistiksel analiz yapıldı (Tablo 1).

Tüm olgularda belirleyici düzeyleri ile cinsiyet arasındaki ilişki araştırıldığında kadınlarda CA 125 düzeyinin erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p<0.05) (Tablo 2).

Tüm olgular için yaş ve tümör belirteci düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı, ayrıca tümör belirteç düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığı araştırıldı ve yaş ile CA 19-9 düzeyi arasında korelasyon bulunduğu (p<0,05), CA 19-9 ile CEA

(Pearson korelasyon katsayısı = 0,622), CA 19-9 ile AFP (Pearson korelasyon katsayısı = 0,598), CEA ve AFP (Pearson korelasyon katsayısı = 0,394) arasında güçlü pozitif korelasyonlar olduğu saptandı.

Tablo 1. Olguların tanılarına ve cinsiyete göre dağılımı.

Tam	Erkek	Kadın	Sayı	Yüzde
Meme	0	6	6	8,5
Rektum	4	5	9	12,7
Mide	6	3	9	12,7
Safra yolları	1	3	4	5,6
Pankreas başı	0	2	2	2,8
HL ¹	0	1	1	1,4
Yumuşak doku	1	1	2	2,8
MM ²	0	1	1	1,4
Teratom	0	1	1	1,4
Benign	12	16	28	39,4
Tiroid	0	1	1	1,4
Özefagus	3	1	4	5,6
Kolon	1	1	2	2,8
Mide lenfoma	0	1	1	1,4
Toplam	28	43	71	100

¹Hodgkin lenfoma=HL, ²Malign melanom=MM

Tablo 2. Cinsiyete göre belirteçlerin ortalama düzeyleri.

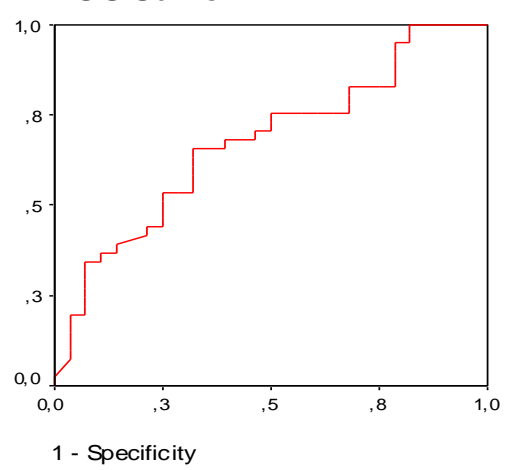
Belirteç	Erkek	Kadın	p
AFP	3,3	3,4	0,965
CEA	8,3	13,1	0,081
CA 125	27,3	75,2	0,003
CA 153	25,5	37,4	0,096
CA 199	35,3	71,7	0,065

Rektum, mide ve meme kanserli olgular malign başlığı altında birleştirilerek kontrol grubuyla kıyaslandı (Tablo 3). Karşılaştırmada Mann-Whitney-U testi kullanıldı Yapılan karşılaştırmada CA 125 ve CA 19-9 için p değerleri 0.05'ten küçük bulundu ve böylece gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü. P değeri CA 125 için 0.02, CA 19-9 için ise 0.015 olarak hesaplandı.

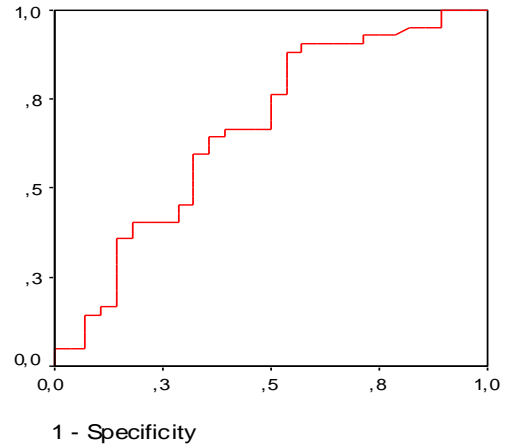
Tablo 3. Kanserli hastalarda ve kontrol grubunda belirteçlerin ortalama değerleri.

Belirteç	Malign	Benign
AFP	4,28 (medyan=2,3) (0,5-31,7)	2,1 (medyan=1,7) (0,7-5,7)
CEA	14,5 (medyan=2,9) (0,7-100)	6,1 (medyan=2,5) (0-100)
Ca 125	62,5 (medyan=18,8) (4,9-625)	46,4 (medyan=13,5) (3,8-462)
Ca 153	36,1 (medyan=23,6) (0-446,7)	27 (medyan=24) (3,3-136,7)
Ca 199	79,9 (medyan=14,1) (2,1-1000)	24,6 (medyan=6,3) (0,1-400)
PSA	1 (medyan=0,75) (0,2-2,7)	1 (medyan=1) (0,1-1,9)

CA 125 ve CA 19-9'un hangi düzeylerinde malign-benign ayırımı için ne derece duyarlı ve özgül olduğunu görmek için ROC curve değerleri hesaplandı (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1. CA 19-9 için ROC Curve grafiği.



Şekil 2. CA 125 için ROC Curve grafiği.

Yaş ile CA 19-9 arasındaki ilişkinin (Pearson korelasyon katsayısı = 0,321) yaşlı olgularda kanser sıklığının fazla olmasına bağlı olabileceği düşünülerek hasta grubunda ve kontrol grubunda ayrı ayrı karşılaştırmalar yapıldı. Kanser olgularında yaş ile CA 19-9 arasındaki ilişkinin zayıf olduğu (Pearson korelasyon katsayısı = 0,312), kontrol grubunda ise yaş ile CA 19-9 arasında bir ilişki bulunmadığı (Pearson korelasyon katsayısı = 0,172) görüldü. Meme kanseri, rektum kanseri, mide kanseri ve kontrol grupları arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda aralarında AFP, CEA, CA 125, CA 15-3, CA 19-9 ve PSA düzeyleri açısından fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. Tanılara göre tümör belirteçlerinin ortalama düzeyleri.

Tanı	AFP	CEA	CA 125	CA 15-3	CA 19-9	PSA
Meme kanseri	3,4	10,7	14,6	91,2	9,4	--
Rektum kanseri	2,7	20,4	20,3	19,2	67,9	1,4
Mide kanseri	1,9	2,8	37,4	25,8	24,7	1,1
Kontrol grubu	2,1	6,1	46,4	27	24,6	1

TARTIŞMA

Tümör belirteç düzeylerini sigara içimi, hepatit, renal yetmezlik gibi pek çok benign durum tümör belirteç düzeylerini etkilemektedir. Bu faktörlerin birer parametre olarak çalışmamıza dahil edilmemiş olması çalışmanın değerini düşürüyor gibi görünmektedir. Ancak bu faktörlerin çokluğu, kontrollerinin zorluğu ve sonuçların benign hastalığı da olsa her hastaya uygulanabilir olmasını gözeterek ortalama hasta profilimiz açısından tümör belirteçlerinin kullanışlılığını ölçmeyi hedefledik.

Kanserli 43 hastanın yaş ortalaması 57,8 (SD=16), kontrol grubunun ise 45,9 yıl (SD=13) idi. Yaş ortalamaları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Materyalimizde daha çok kolorektal (9 olgu), mide (9 olgu) ve meme kanseri (6 olgu) saptanmıştır. Materyalimizdeki kanser sıklık sırası ile bunların toplumdaki insidansları arasında bir koşutluk bulmak zordur. Çünkü genel cerrahi servisi özellikle seçilmiş veya yüksek ihtimalli kanser olgularının yatırılıp tedavi edildiği bir klinikte.

CA 125 erişkin dokularında fallop tüp epitelinde, endometriumda ve endoservikste bulunmaktadır. Çalışmamızda kadınlarda CA 125 düzeyinin erkeklere kıyasla anlamlı derecede yüksek görülmüş olması beklenen bir sonuçtur. Ancak, erkeklerde de CA 125 belli bir düzeyde bulunmakta ve bazı benign durumlarda yükselmektedir. PSA ve CA 125 hariç tutulduğunda diğer belirteçler cinsiyet açısından kıyaslandığında bir fark bulunamadı. Nitekim literatürde belirteç düzeylerinin cinsiyete göre farklılık gösterdiğinde dair mevcut bir veri de yoktur ve tümör belirteçlerinin normal değerleri için cinsiyete göre farklı rakamlar değil, tek bir aralık kullanılmaktadır (9).

Çalışmamızda tüm olgularda CA 19-9 ile yaş arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Ancak bu bulgunun yaşlı hastalarda kanser sıklığının yüksek olması nedeniyle yanıltıcı olabileceği düşünülerek kıyaslama kanser olguları ve kontrol grubu için ayrı ayrı yapılarak tekrarlandı. Çünkü literatürde CA 19-9'un yaşa bağlı olarak arttığına dair bir kayıt saptanmadı. Nitekim beklendiği gibi, tüm olgular ele alındığında güçlü görünen bu ilişki (Pearson korelasyon katsayısı=0,321), sadece malign olgular için hesaplandığında zayıf bulundu. Kontrol grubunda ise korelasyon saptanmadı (Pearson korelasyon katsayısı=0,172).

CA 19-9'un yüksek bulunduğu hastalarda, AFP ve CEA değerleri de yüksektir. CEA'sı yüksek olan olgularda AFP de yüksek bulundu. CA 19-9, CEA

ve AFP'nin aynı hastalarda birlikte yüksek bulunma nedenleri şunlar olabilir:

- Belirteç özgüllüğünün düşük olması, sigara içmek, viral hepatit gibi yaygın görülen pek çok durumda yükselebilmeleri
- Gastrointestinal sistem, karaciğer ve safra yollarının gerek benign, gerek malign hastalıklarında yükselebilmeleri
- Kliniğimizde bu organ ve sistemlere ait hastalıkların sık görülmesi

Meme kanserli olgularımızda CA 15-3 ortalama düzeyi 91,2 U/mL bulundu. Sağlıklı olguların %95'inde CA 15-3 düzeyinin 26,9 U/mL'nin altında olduğu göz önüne alındığında 91,2 U/mL'nin yüksek bir değer olduğu görülür. Böylece meme kanserli olgularımızda CA 15-3'ün yüksek bulunmuş olması literatürle uyumludur (10). CEA için eşik değerler sigara içmeyenlerde 2,5 ng/mL, sigara içenlerde ise 5 ng/mL olarak bildirilmiştir. Materyalimizde ortalama CEA düzeyi, kolorektal kanser için 20,4 ng/mL, meme kanseri için 10,7 ng/mL ve mide kanseri için 2,8 ng/mL'dir. En yüksek ortalama değer kolorektal kanserde görülmektedir ve bu bulgu literatürle uyumludur. Kontrol grubumuzdaki CEA ortalaması 6,1 ng/mL'dir. Bu veri, malign-benign ayrımı için literatürde önerilen 10 ng/mL sınırının altındadır ve dolayısıyla literatürle uyumludur (9).

CA 19-9 ve CA 125'in kanserli olgularda, benign hastalığı olan olgulara kıyasla yüksek bulunması, çalışmamızın beklide en önemli sonucudur. CA 19-9 ve CA 125 toplum taraması için önerilmemektedirler, ancak genel cerrahi kliniğine başvuran ve gastrointestinal sistem malignensisi şüphesi bulunan hasta popülasyonunda kullanılabileceği görülmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde bulunan ortalama NSE düzeyi batı ülkelerine göre yüksek bulunmuş ve Türk halkı için diğer ülkelerde kullanılan farklı bir eşik değer kullanılması önerilmiştir (8).

Bu çalışma da, kendi hasta profilimize ait kullanılabilir belirteçlerin ve uygun belirteç düzeylerinin araştırılması gerektiğini göstermektedir. Gelecekte tümör belirteçlerine ilginin ve ihtiyacın artacağını tahmin etmekteyiz. Bu tahminimizin dayanakları şunlardır:

- tümör belirteçleri ile ilgili çalışmalar artmaktadır
- yeni belirteçler araştırılmaktadır
- kanser sıklığı giderek artmaktadır
- diğer hastalıklarla daha iyi baş edilmesi sonucu kanser, zamanla ön plana çıkmaktadır

—kanserin tanı ve tedavisindeki gelişmeler nedeniyle kanser hastalarının daha uzun süre hayatta kalmaları sonucu prevalans artmakta ve izlem süresi uzamaktadır. Daha yüksek olgu sayısıyla, bizim toplumumuzun özellikleri dikkate alınarak yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak: 1. CA 125 düzeyi kadınlarda erkeklere kıyasla yüksektir. Kontrol grubunda ise CA 125 düzeyi literatürde belirtilenden yüksek bulunmuştur.

2. CA 19–9, AFP ve CEA arasında pozitif korelasyon mevcuttur.
3. Beklenildiği gibi meme kanserinde CA 15–3, kolorektal kanserde CEA yüksek bulunmuştur. Mide kanserli olgularda ise belirteçler normal düzeyde bulunmuştur.
4. CA 19–9 ve CA 125 kanser tanısında kullanılabilirler. CA 19–9 için en uygun eşik değer 31 U/mL, CA 125 için ise 35 U/mL olarak tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Stevens A, Lowe J. Pathology. 2nd edition, London: Mosby, 2000.
2. Eissa S, Shoman S. Tumor markers. London: Chapman&Hall, 1998.
3. Lindblom A, Liljegren A. Tumor markers in malignancies. Clinical review. BMJ 2000;320 (7232):424-427.
4. Wynberghe DV, Carola R, Noback CR. Human Anatomy and Physiology. 3th edition, International edition. NY: McGraw-Hill Inc, 1995.
5. Cotran, Kumar, Collins. Robbins, Pathologic Basis of Disease. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999.
6. The Merck Manual Illustrated on CD-Rom. The Merck Manual, 17th edition, NJ: Merck&Co. Inc., 1999.
7. Szymańska-Chabowska A, Antonowicz-Juchniewicz J, Andrzejak R. The concentration of selected cancer markers (TPA, TPS, CYFRA 21-1, CEA) in workers occupationally exposed to arsenic (As) and some heavy metals (Pb, Cd) during a two-year observation study. Int J Occup Med Environ Health. 2007;20(3):229-39.
8. Yasasever V, Meral R, Camlica H, et al. Serum NSE levels in the Turkish population. Journal of Tumor Marker Oncology 1999;14(3):35-40.
9. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. American Family Physician 2003;68(6): 1075-82.
10. Maric P, Ozretic P, Levanat S, et al. Tumor markers in breast cancer - evaluation of their clinical usefulness. Coll Antropol. 2011;35(1):241-7.