

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLOREKTAL KANSERLERDE TÜMÖR  
BELİRLEYİCİLERİNİN İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyolog Ayşegül ÇİFTLİKÇİ  
Tıbbi Biyoloji ve Tıbbi Genetik A. D.

118840

118840

DANIŞMAN

Prof. Dr. Bülbin Sunar AKBAŞAK

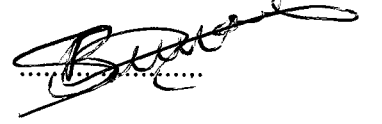
MALATYA – 2002

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne**

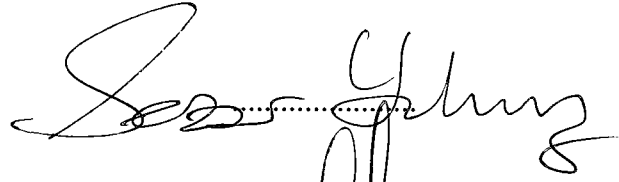
İş bu çalışma, Jürimiz tarafından Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

İMZA

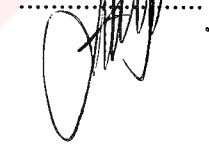
Başkan Prof.Dr. Bülbin Sunar AKBAŞAK



Üye Doç.Dr. Sezai YILMAZ



Üye Doç.Dr. İsmail TEMEL



Yukarıdaki imzaların, adığeçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

26...../3/2002



Prof.Dr. Engin M.GÖZÜKARA  
Enstitü Müdür

## TEŞEKKÜRLER

Başta bu çalışmanın planlanmasında ve yürütülmesinde çok büyük emeği geçmiş olan Sevgili Danışman Hocam Prof .Dr. Bülbin SUNAR'a, çalışmalarımı Biyokimya Labaratuvarında yürütmeme izin veren başta Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Engin GÖZÜKARA olmak üzere Biyokimya Anabilim Dalındaki diğer hocalarıma, özellikle bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÇIĞLI hocama, hasta gruplarının oluşturulmasında ve numunelerin toplanması esnasında göstermiş olduğu büyük yardımlarından dolayı Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Sezai YILMAZ Hocama, istatistiksel analizlerin yapılmasında emeği geçen İstatistik Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Saim YOLOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez yazımı esnasında yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm.Biyolog Fatma ÖZYALIN'a ve tez sürem boyunca bana destek olan sevgili aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

Sayfa no

<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	3
<b>2.1. KANSER PROBLEMİNE BAKIŞ</b>	3
<b>2.2. KANSER HÜCRESİ BÜYÜME KINETİĞİ</b>	4
<b>2.3. KANSERLERİN SINIFLANDIRILMASI</b>	5
<b>2.4.KOLOREKTAL KARSİNOMALAR</b>	6
<b>2.5. KOLOREKTAL KARSİNOMA İNSİDANSI</b>	6
<b>2.6. KOLOREKTAL KARSİNOMA ETİYOLOJİSİ</b>	7
<b>2.6.1.GENETİK FAKTÖRLER</b>	7
<b>2.6.2. DİYET</b>	8
<b>2.7. KOLOREKTAL KANSERLERİN PATOLOJİSİ</b>	9
<b>2.8. KOLOREKTAL KARSİNOMANIN EVRELENDİRMESİ</b>	10
<b>2.9. PROGNOZ(HASTALIĞIN GİDİŞATI)</b>	11
<b>2.10. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ</b>	12
<b>2.10.1. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN TANIMLANMASI</b>	12
<b>2.10.2. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI</b>	13
<b>2.10.3. İDEAL BİR TÜMÖR BELİRLEYİCİSİNİN ÖZELLİKLERİ</b>	15
<b>2.10.4. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN KULLANIM ALANLARI</b>	15
<b>2.11. ONKOFETAL ANTİJENLER</b>	17
<b>2.11.1. ALFA FETO PROTEİN</b>	17
<b>2.11.1.1. AFP'NİN ÖZELLİKLERİ</b>	18
<b>2.11.1.2. AFP'NİN KLİNİK KULLANIMI</b>	18
<b>2.11.2. KARSİNO EMBRİYONİK ANTİJEN (CEA)</b>	18
<b>2.11.2.1.CEA'NİN ÖZELLİKLERİ</b>	20
<b>2.11.2.2.CEA'NİN KLİNİK KULLANIMI</b>	20
<b>2.11.3.KARBONHİDRAT ANTİJENİ 15-3 (CA 15-3)</b>	21
<b>2.11.3.1.CA 15-3 'ÜN ÖZELLİKLERİ</b>	22
<b>2.11.3.2. CA 15-3 'ÜN KLİNİK KULLANIMI</b>	22
<b>2.11.4.KARBONHİDRAT ANTİJENİ 125 (CA 125)</b>	22
<b>2.11.4.1.CA 125'İN ÖZELLİKLERİ</b>	22
<b>2.11.4.2.CA 125'İN KLİNİK KULLANIMI</b>	23
<b>2.11.5. KARBONHİDRAT ANTİJENİ 19-9 (CA 19-9)</b>	24
<b>2.11.5.1. CA 19-9'UN ÖZELLİKLERİ</b>	24
<b>2.11.5.2. CA 19-9'UN KLİNİK KULLANIMI</b>	24
<b>2.12.TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN YARARLARI</b>	25
<b>3.MATERYAL VE METOD</b>	26
<b>3.1.ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI</b>	26
<b>3.2.NUMUNE ALINMASI</b>	27
<b>3.3.ANALİZLERİN ÇALIŞMA PRENSİBİ</b>	27
<b>3.4.ANALİZLERİN PROSEDÜRÜ</b>	28
<b>3.5.PARAMETRELERİMİZİN NORMAL DEĞERLERİ</b>	28
<b>3.6.KULLANILAN İSTATİSTİK YÖNTEMLER</b>	29
<b>4.BULGULAR</b>	30
<b>5.TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	37
<b>6.ÖZET</b>	41
<b>7.SUMMARY</b>	42
<b>8.KAYNAKLAR</b>	43

## TABLolar DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 1: Tümör Nod Metastaz (TNM) Evrelendirmesi	11
Tablo 2: Tümör belirleyiciler ve kullanım amaçları.	16
Tablo 3: Kontrol grubunu oluşturan kişilerin yaşı, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeyleri.	31
Tablo 4: Dukes evrelemesine göre gruplandırılmış hastaların yaşı, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeyleri.	32
Tablo 5: Dukes evrelemesine göre hasta gruplarının CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerine ait istatistiksel bulgular.	33
Tablo 6: Yaşlarına göre gruplandırılmış hastaların CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerine ait istatistiksel bulgular.	33
Tablo 7: Tümör lokalizasyonuna göre gruplandırılmış hastaların CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerine ait istatistiksel bulgular.	34
Tablo 8: Çalışma gruplarımızdaki hastaların tamamına ait bulgularla kontrol grubu AFP, CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3 değerlerinin karşılaştırılması	34
Tablo 9: Dukes evrelemesine göre hasta grubu ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	35
Tablo 10: Dukes evrelemesine göre evrelerarası istatistiksel bulguların sonuçları	35
Tablo 11: Tümör lokalizasyonuna göre Kolon ve Rektum kanserlilerin CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerinin karşılaştırılması.	36
Tablo12: Yaşlarına göre gruplandırılmış hastaların ve kontrollerin AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125 düzeylerinin karşılaştırılması.	36

## KISALTMALAR

FAP: Familyal Adenomatöz Poliposiz

APC: Adenomatöz Polipozis Cancer

MCC: Mutated Colorektal Cancer

DCC: Deleted in Colon Cancer

TNM: Tümör Nod Metastaz

CEA: Karsino Embriyonik Antijen

AFP: Alfa Feto Protein

CA 125: Karbonhidrat Antijen 125

CA 15-3: Karbonhidrat Antijen 15-3

CA 19-9: Karbonhidrat Antijen 19-9

E:Erkek

K:Kadın

< :Küçük

> :Büyük

ST :Stage (Evre)

n : Grubu oluşturan vaka sayısı

AO: Aritmetik Ortalama

SD: Standart sapma

SE: Standart hata

NS: Non significant (Anlamlı fark yok)

p: Significant (Anlamlı fark var)

kd :Kilodalton

IU:İnternational unit

ng:Nanogram

mL: Mililitre

µl: Mikrolitre

Mortalite: Ölüm oranı

Morbidite: Sağ kalım

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanseri dünya üzerinde kansere bağımlı ölümler arasında ilk üç içerisinde yer alır (1). Kolon ve rektum kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülen kanserdir. Tüm kanserlerin % 15'ini oluşturur (2). Kolorektal kanserler tüm endüstrileşmiş ülkeler ile A.B.D.'de oldukça sık görülmektedir (3). Avrupada son yıllarda, yılda ortalama 130.000 yeni hasta teşhis edilmiş, bu hastalardan 90.000'i ölümle sonuçlanmıştır. A.B.D.'de ise yılda yaklaşık olarak 150.000 yeni hasta teşhis edilmekte olup bunlardan 60.000'i ölmektedir (3).

Uluslararası kanser insidanslarındaki farklılıkların ve göç olaylarının epidemiyolojik incelemeleri, bir çok kanser türünün etiyolojisinde çevre faktörlerinin rolü olduğunu ortaya koymaktadır (4). Bir çok çalışmada kolorektal kanserlerde toplumun sosyoekonomik yapısının, coğrafi yerleşiminin ve diyet alışkanlıklarının arasında bir korelasyon olduğu ileri sürülmüş, çevresel faktörler ve diyet ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi gösteren kesin bir kanıt henüz bulunmamıştır.

Kolorektal kanser, kanser öncesi dönemde saptandığı takdirde engellenebilen ve erken teşhis edilirse tedavisi sağlanabilen bir hastalıktır. Kanser veya adenom gelişiminin erken, yani asemptomatik dönemde saptanması mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltır (5). Erken tanı için biyolojik belirleyiciler ve tarama yöntemleri kullanılmaktadır (6).

Tümör belirleyicileri, tümörün ürettiği veya tümörde bulunan ya da tümöre cevap olarak, bulunduğu dokunun ürettiği bir maddedir. Tümörü normal dokudan ayırmak, kan veya sekresyonlardaki belirleyici ölçümüne dayalı olarak tümör varlığını incelemek için kullanılır. İdeal bir tümör belirleyicisi, hem kanserin belirli bir tipi için spesifik, hem de tarama esnasında ya da ilk teşhis için küçük tümörlerin tesbitinde yeterince duyarlı olmalıdır (7).

Bir tümör yeterince küçük olduğu zaman, cerrahi olarak tamamen ortadan kaldırılabilmesi kanserin tedavisi ve prognozu için en iyi hedeftir. Maalesef pek çok kanserde, tümör dokusu belli büyüklüğe ulaşınca kadar ya da kanser hücreleri çoğalıp yayılınca (metastaz yapınca) kadar semptomlar oluşmaz (8). Bu nedenle metastazlı tümörlerin tedavisi zor olur. Kimyasal toksinler yada irradyasyonların alımı gibi tedavinin diğer şekilleri pek çok tümör hücresinin tahribinde etkili olmasına rağmen genellikle tedavi için yeterli değildir. Geride kalan

canlı tümör hücrelerinin çoğalma tehlikesi vardır. Bunlar daha sonraki tedaviye direnç geliştirebilir ve sonunda hastayı öldürebilir. Kanserin erken teşhisi, tedavi için en iyi şansı sunmaktadır.

Tümör belirleyicileri başlangıç tedavisinde ve teşhis sonrası devam eden tedavi şekillerinin izlenmesinde, hastalık durumunun gelişiminin değerlendirilmesinde de çok yararlıdır.

Bu çalışmada, kolorektal kanser vakalarında tümör belirleyicilerinden CEA, AFP, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 düzeylerini incelemek, tümör cinsine göre özgünlüğünü araştırmak, Dukes sınıflamasına göre A, B, C ve D evrelerinde belirleyiciler ve evreler arasındaki korelasyonu incelemek, vakanın klinik olarak değerlendirilmesinde bu belirleyicilerin önemini vurgulamak amaçlanmıştır.





## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KANSER PROBLEMİNE BAKIŞ

Kanser hücrenin klonlaşması, otonomi, anaplazi ve metastaz yapma özellikleri ile tanımlanabilecek bir hastalıklar grubudur. Tek bir mutant hücreden gelişen (klon), çevre faktörlerinden bağımsız ve kontrolsüz çoğalan (otonomi), diferansiye hücre özellikleri kaybolup artık kontak noktalarında inhibe olmadan büyüyebilen (anaplazi), bulunduğu klondan kopup ayrılarak, yandaki veya diğer hücrelerde veya dokularda yeni klonlar oluşturarak, biyolojik davranışlarına göre farklı zamanlarda ve farklı dokularda metastaz yaparak tümörler oluşturan hücrelere kanserli hücre ve dokular denir (9).

Kanser; A.B.D. ve dünyada, kalp hastalıklarından sonra ikinci derecede büyük sağlık problemlerinden birisidir ve her yıl ölümlerin yaklaşık % 25'ini oluşturmaktadır (10). Türkiye'de kanser sıklığı konusunda kesin rakamlar yoktur. Ancak; Devlet İstatistik Enstitüsü'nün mortalite kayıtlarına göre ülkemizde de kanser, kalp ve damar hastalıklarından sonra ikinci sıradaki ölüm nedenidir (9).

İnsanda oluşan kanserlerin elliden fazla farklı tipleri bulunmaktadır; bunların aşağı yukarı %54'ünü "akciğer-bronş, kolon-rektum, meme, prostat ve uterus" kanseri vakaları oluşturur. Üriner kese, kolon-rektum, akciğer-bronş ve prostat kanserlerinin erkeklerde çok daha sıklıkla görüldüğü, halbuki kadınlarda; meme, akciğer-bronş, kolon-rektum ve rahim kanserlerinin yüksek sıklıkta görüldüğü rapor edilmiştir (11).

Karsinojen maddeler kansere neden olan ajanlardır. Karsinojenler; fiziksel (örneğin radyasyon), kimyasal (örneğin polisiklik hidrokarbon) yada biyolojik (örneğin bir virüs) olabilir. Böyle bir ajana maruz kalmak, ya DNA üzerinde direkt zararlı etkilerin oluşumu ile (örneğin radyasyonla olduğu gibi) yada hücre proliferasyonunun artışı ile (örneğin bir hormonla) yada her ikisi (örneğin tütün kullanımı ile) kansere yol açabilir (8).

İnsan tümörlerinin çok büyük bir kısmının monoklonal olarak (yani tek bir hücrenin kanserleşmesi sonucunda) geliştiği kabul edilir. Çeşitli genetik çalışmalarda tümörlerin monoklonal gelişim gösterdiği kanıtlanmıştır (12). Tek bir hücrenin malign dönüşümü karsinogenez için yeterli değildir. Karsinogenez çok basamaklı bir süreçte değişik karsinojen faktörlerin (kimyasal, fiziksel, viral) etkisi ile uzun bir sürede gerçekleşir. Kanser hücresinin büyüme ve çoğalması sürecinde

meydana gelen genetik (onkogenler, tümör baskılayıcı genler vb.) değişiklikler ve konakçı hücrenin faktörlerinin etkisiyle sonuçta heterojen bir tümör kitlesi ortaya çıkar (12).

Moleküler genetikteki ilerlemeler, insan kanser genlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Normal hücrenin proliferasyonu, tümör supressör genlerin etkisiyle regüle edilir (8). Kanser oluşumu; tümör supressör genlerin inaktivasyonu veya kaybı, onkogenlerin değişmiş ekspresyonu ya da aktivasyonunu içine almaktadır (13).

Kanser, son on yılda bir gen hastalığı olarak kabul edilmektedir. Bu gen hastalıklarından sadece bir kısmı ailesel kalıtım gösterir. Örneğin, Familial Poliposis Koli. Pek çok gen kanserde defektif olarak bulunmuştur. Genetik değişiklikler; translasyon, amplifikasyon, mutasyon, delesyonlar ya da anormal gen regülasyonundaki bozuklukları içerir. Onkogenler ve tümör supressör genlerin geleceğin tümör belirleyicisi olmak için bir potansiyele sahip olup olmayacakları inceleme konusudur. Ancak, genetik çalışma olanaklarının azlığı nedeniyle bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. Kanser belirleyicilerinin rutin laboratuvarlarda bakılabilir olması daha yaygın tanı ve değerlendirme olanağı sunmaktadır.

## 2.2. KANSER HÜCRESİ BÜYÜME KİNETİĞİ

Tümör dokusundaki hücreler çoğalabilme, metastaz yapma özellikleri yönünden genellikle heterojendir. Tümör dokusundaki hücre sayısının artabilmesi için başlıca üç seçenek vardır: 1) Hücre döngüsünün hızlanarak birim zamanda daha fazla hücre meydana gelmesi, 2) Programlanmış hücre ölümünün (apoptozis) bu hücre döngüsünün hızına uyum sağlayamaması 3) Daha çok sayıda G<sub>0</sub> evresindeki hücrenin yeniden döngüye katılması (14).

Tümör dokusundaki hücrelerin hemen hepsi erken dönemde çoğalırken tümör büyüdükçe beslenme ve oksijen yetersizliği nedeniyle çoğalan hücrelerin sayısı azalır, fakat çevre dokulara metastaz yapmaya başlar. Tümör hücre sayısının iki katına çıkması anlamına gelen "ikilenme zamanı" klinikte genellikle tümörün büyüme hızını ifade etmek için kullanılır. Bir tümörün klinik olarak tesbit edilebilecek büyüklüğe (1 cm<sup>3</sup> veya 10<sup>9</sup> hücre) ulaşabilmesi için yaklaşık 30 kez bölünmesi gerekir. Organizma için genellikle öldürücü olan büyüklüğe ulaşabilmesi için ise ek olarak sadece 10 bölünme yeterlidir (14).

Tümör hücrelerinin vücuda yayılması basit tek kademeli bir işlem olmayıp birbirini izleyen bir olaylar dizisi sonucunda olabilmektedir. Tümör hücreleri başlangıçta geometrik diziye göre çoğalırken zaman ilerledikçe büyüme hızı yavaşlar ve bazı durumlarda da ölen ve çoğalan hücrelerin birbirine eşit olduğu bir plato dönemi izlenir. Bu özellik en iyi şekilde Gombertz büyüme kinetiğine göre açıklanabilmektedir (15). Buna göre: Tümör hücresinin çoğalma hızı zamanla azalır, tümör maksimum büyüklüğe erişmeden büyüme hızı pik yapar. Yani tümörler başlangıçta yavaş büyür, daha sonra tümör hücreleri bir çoğalma sürecine girer ve maksimum büyüklüğüne yaklaşıncaya büyüme hızı tekrar yavaşlar (15).

### 2.3. KANSERLERİN SINIFLANDIRILMASI

Kanser, üç ana dönemde değerlendirilebileceğimiz çok aşamalı bir olaydır:

- 1) Başlangıç dönemi: Hücrenin genetik bilgisinde kalıcı değişikliklerin ortaya çıkışının görüldüğü mutajenik etki dönemidir.
- 2) Gelişme dönemi: Hücrenin genomunda başlamış olan değişikliklerin devamının sağlanması ve kanser hücresinin gelişimi dönemidir.
- 3) İlerleme dönemi: Kanserın ilerleme ve yayılma dönemidir (4).

Kanser probleminin çözümünde korunma en ideal yol olduğu halde yoğun araştırmalara rağmen bu konuda atılan adımlar yeterli değildir. Çünkü çevredeki tüm risk faktörleri ve karsinojenlerden kaçmak mümkün olmadığı gibi, toplumu koruyacak bir yöntem de mevcut değildir (16). 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. Kanserdeki bazı maddelerin düzeylerinin değişmesi kanserin varlığını ve yaygınlığını ortaya koymada bazen diğer tanı yöntemlerinden de daha değerli olabilmektedir (17-20). Bu açıdan tümör belirleyicileri oldukça büyük önem taşımaktadır.

Kanserler, meydana geldikleri hücre ve dokuların çeşidine göre gruplandırılır. Epitelyal hücrelerden meydana gelen kanserler **karsinom**, bağ doku veya kas hücrelerinden meydana gelen kanserler **sarkom** olarak isimlendirilir. Bu iki kategorinin hiç birine uymayan kanserler, hemopoetik hücrelerden köken alan çeşitli **lösemiler** ve sinir sistemi hücrelerinden kaynaklanan kanserleri kapsar (21).

İnsan kanserlerinin yaklaşık % 90'ı karsinomlardır. Çünkü vücutta hücre çoğalmasının (veya bölünmesinin) büyük bir bölümü epitelyal dokuda olur ve ayrıca epitelyal dokular kanser oluşumuna sebep olan fiziksel ve kimyasal ajanların etkilerine en fazla maruz kalan dokulardır ( 21).

#### **2.4. KOLOREKTAL KARSİNOMALAR**

Kalın barsak, sindirim kanalının ileumdan sonra gelen ve anüse kadar uzanan bölümüdür. Kalın barsak; karın boşluğunun yanları, üst ve alt kısımlarında bulunur, ve ince barsakları içine alan bir çerçeve oluşturur. Kalın barsakların uzunluğu insanda; 130-150 cm, genişliği 3-8 cm arasındadır. Rektum ise kalın barsağın en son parçasıdır; 3. sakral vertebra yüksekliğinden anüse kadar olan bölümdür (22).

Kolon kanserleri hem erkek hem kadında oldukça sık görülen bir kanser türü olması nedeni ile önemli onkolojik sorunlardan biridir. Kolon ve rektumda görülen kanser tiplerinin başında mide ve incebarsakta olduğu gibi adenokarsinomlar (%95) gelmektedir. Bunun yanısıra lenfoma, sarkom ve karsinoid tümörler de görülmektedir (23).

#### **2.5. KOLOREKTAL KARSİNOMA İNSİDANSI**

Kolorektal kanserler endüstrileşmiş toplumlarda sık görülür ve akciğer kanserlerinden sonra ikinci sırada yer alır. Tüm kanserlerin % 15'ini, gastrointestinal kanserlerin % 75'ini oluştururlar (2).

Kolon kanseri kadınlarda, rektum kanseri ise erkeklerde daha sık görülmektedir (23). Kolorektal kanser sıklığı yaş ile artmaktadır. 40 yaşında hafif, 50 yaşında daha belirgin bir artma olurken en fazla artış 55 ila 74 yaşları arasında olmaktadır. Erkekler kadınlara göre yalnızca biraz daha fazla yaşa göre uyarlanmış ölüm oranlarına sahiptirler (24).

Kolorektal kanserlerin görülme sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. ABD 'de ve Kuzey-Batı Avrupada sık görülmesine karşın, Afrika ve Asya ülkelerinde daha az görülmektedir (23). Genel olarak, kolorektal kanser oranı A.B.D' de kadınlar ve erkekler dahil olmak üzere 100.000 kişide yaklaşık % 14'lük bir oranla yelpazenin üst ucundadır. Fakat Yeni Zellanda, Avusturalya ve birçok Avrupa ülkesinde de sık görülmektedir (örneğin, Çek erkeklerinde 100.000'de 30.7). Asya ve Güney Amerika ülkelerinde ise daha az görülmektedir (örneğin, Ekvator

erkeklerinde 100.000'de 2.7) (24). Bu dağılım ayrılığı sosyoekonomik nedenlerle ve beslenme alışkanlıkları ile açıklanmaya çalışılmıştır (23).

Ülkemizde kesin veriler olmamasına karşın yapılan bir çalışmada kolorektal karsinomalar malign tümörler arasında kadınlarda 3., erkeklerde 8. sırayı aldığı belirlenmiştir. Ölüm nedenleri arasında da aynı sırayı korumaktadır (22,25).

## 2.6. KOLOREKTAL KARSİNOMA ETİYOLOJİSİ

Kolorektal kanserlerin etiolojisi kesin olarak bilinmiyor. Ancak yüksek proteinli, yağdan zengin, az lifli diyetle beslenmek, ileri derecede yaşlanmak, birinci derece akrabasında kolon kanseri bulunması; inflamatuvar barsak hastalığı olması, ailesel poliposis sendromu bulunması kişilerde kolon kanseri riskini artırır (2).

Kolorektal kanserin çok ve az görüldüğü toplumlarda kolonda bakteriyel incelemeler yapılmış, kimyasal yönden bulunan farklılığın etiolojide önemli olabileceği ileri sürülmüştür. Barsak bakterilerinin inaktif karsinojenik prekürsörleri metobolize ederek aktif karsinojenik maddelere dönüştürdüğü bildirilmiştir (23). Kısacası etiolojide genetik faktörler ve diyet önemli rol oynamaktadır.

### 2.6.1. GENETİK FAKTÖRLER

Kolon kanserine yakalanma açısından yüksek risk altında olan kişilerin kolonik mukozalarında kriptlerin ( bağırsak mukozasında dışarı doğru çıkıntı oluşturan bölgeler) çoğalma fonksiyonunun artışı söz konusudur. Çoğalma fonksiyonunun artışı, kanser gelişiminde belkide ilk olayın kript hücrelerinin büyümesinin regülasyonundaki bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Bu hücrelerin büyümesinin kontrolündeki bozukluğun nedeni bilinmemesine rağmen genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduklarına ait kanıtlar vardır (26).

Famlyal poliposis veya ailesel adenomu olanlarda kolon kanserinin daha sık görüldüğü bilinmektedir. Kalın barsak kanserlerinin % 5-10'u ailesel eğilimi olan kişilerde görülür. Bu kanseri olan kişilerin yaklaşık 1/3'nin birinci derecede akrabalarında kanser vardır. Bu bulgu genetik eğilimi göstermektedir (27,28).

Moleküler genetik çalışmalar adenomanın karsinomaya dönüşümünde erken dönemde *ras* gen mutasyonu ve 5q kromozomunda alellik delesyon olduğunu göstermiştir. İlerlemiş tümörlerde ise 17q ve 18q kromozomlarında tümör supressör genlerin kaybı gösterilmiştir (29). Protoonkogen *ras* mutasyonunun da kolon

karsinomlarının % 40-50'sinde olduğu bildirilmektedir (30). *ras* geni 12. kromozomun üzerinde yer alır ve 21 kd'luk bir proteini kodlar. Bu protein, hücre membranından stoplazmaya doğru sinyal iletiminde çok önemli bir role sahiptir (3). Yaklaşık olarak kolorektal tümörlerin %70'inde ve 1cm'den büyük adenomaların ise %10'unda *ras* gen mutasyonları tesbit edilmiştir. *ras* gen mutasyonları 12,13, ve 61. kodonlarda olmaktadır (3).

Kolon kanserinde *ras* geninden başka diğer onkogenlerdeki mutasyon oranı *myc* geninde % 2, *erb-B<sub>2</sub>* geninde % 4, *myb* geninde % 9 ve *src* geninde ise % 62'dir (31).

Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP)'ten sorumlu olan Adenomatöz Polipozis Cancer (*APC*) geni bir tümör supressör genidir. FAP'ta 5. kromozomun üzerinde yer alan bu genin mutasyonu söz konusudur (3, 32, 33).

Bir diğer tümör supressör gen ise Mutated Colorektal Cancer (*MCC*)'dir. *MCC* geni *APC* geni gibi 5. kromozom üzerinde yer alır, 150 kd'luk bir protein üretmektedir. Kolon kanserinde *MCC* gen mutasyonları % 15 oranındadır (3). *MCC* geninin fonksiyonu ile *APC* geninin fonksiyonu arasında birçok benzerlik olduğu tahmin edilmektedir (3).

Diğer bir tümör supressör gen ise *p53* tür. 17. kromozomun kısa kolu (17p13) üzerinde yer alan bu gen, 393 aminoasitten oluşan bir protein yapısından sorumludur. *p53* genindeki delesyon ve mutasyonlar kolon kanserinin dışındaki birçok kanserde de tesbit edilmiştir. Kolon kanserinde *p53* gen mutasyonu ve/veya delesyonu sık görülmektedir. Moleküler biyolojik olarak incelenen kolon kanserlerinin % 75'inde bir *p53* allel kaybı tesbit edilmiştir (3,34).

Diğer bir tümör supresyon geni olan Deleted in Colon Cancer (*DCC*) 18. kromozomun uzun kolu olan (18q 21) üzerinde yer alır. Kolorektal tümörlerin % 70'inde ve 2 cm'den büyük adenomların da % 50'sinde *DCC* gen mutasyonlarına rastlanmıştır. Allel kayıpları ise ancak 2 cm'den küçük adenomlarda gösterilmiştir (32,35).

### 2.6.2. DİYET

Epidemiyolojik çalışmalar diyetteki et, yağ, kolesterol ve safra asitlerinin kolon karsinogenezinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Diyette alınan fazla et ve yağın kolonik mikroflorayı etkilediği bunda karsinogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (26).

Diyetteki yağ oranı ile kolorektal kanser riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir epidemiyolojik çalışmada, Anglosaksan ülkeleri ile Japonya diyetindeki yağ oranları ve distal kolon kanseri insidansı açısından karşılaştırılmıştır. Distal kolon kanseri insidansının yüksek olduğu Anglosaksan ülkelerinde günlük kalorinin % 40-45'i doymuş ve doymamış yağlardan karşılanmaktadır. Distal kolon kanser insidansının düşük olduğu Japonya'da ise bu oran % 10-15 olup çoğunluğu doymamış yağlardan esas olarak da balık yağından alınmaktadır (4).

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yağdan zengin diyetin, safra asitlerinin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Feçesteki safra asitlerinin konsantrasyonunun artmasında kolon kanseri insidansının arttığı saptanmıştır. Hayvan modellerinde, safra asitleri muhtemelen intestinal mukoza hücrelerinin yenilenme hızını artırarak bir tümör promotör ajan gibi etki göstermektedir. Safra asitlerinin tümör gelişimini kolaylaştırıcı etkisi intestinal bakteriler tarafından gerçekleştirilen enzimatik değişimden sonra artmaktadır (4).

Et ve yağ tüketimi, yüksek kalorili diyet ile kolorektal karsinom insidansı arasında ilişki olduğu gösterilmesine rağmen prospektif çalışmalarda bu ispatlanamamıştır. Ancak lif içeren yiyeceklerden zengin diyetin alınması ile kolorektal karsinomun gelişme şansı arasında ters bir oran vardır. Deneysel çalışmalarda kalsiyum, retinoid ve karatenoidler ile selenyum ve vitamin C'nin kolorektal karsinomaya karşı koruyucu oldukları gösterilmesine rağmen bu etkiler insanlarda henüz ispatlanamamıştır. Kolorektal kanserde alkolün yeri henüz açıklığa kavuşturulmamıştır (26).

## 2.7. KOLOREKTAL KANSERLERİN PATOLOJİSİ

Kolonun malign tümörleri mikroskobik olarak "adenokarsinoma, malign melonoma (anal kanalda bulunan melonoblastlardan kökenini alır), sarkoma" diye ayrılabilirler. Fakat kolonun malign tümörleri denilince akla kolon kanserleri ve özellikle adenokarsinoma gelir. Diğer kanserlere daha az rastlanılır (36).

Kolorektal karsinomaların gelişmesinde klinik olarak 3 evre olduğu gösterilmiştir. Preneoplastik evrede kolonik mukozada hiperproliferasyon ve displazi; prekanseröz evrede sırasıyla tübüler, tübulovilloz adenom ve villöz adenom; karsinom evresinde ise önce *insitu*, sonra invaziv karsinoma, daha sonra da metastaz gelişir. Bunu şematik olarak şöyle göstermek mümkündür:

Preneoplastik Evre : Normal Mukoza → Hiperproliferatif Mukoza → Displazi  
↓  
Prekanseröz evre : Tübüler Adenom → Tubulovillöz Adenom → Villöz Adenom  
↓  
Karsinom Evresi : İnsitu karsinom → İnvaziv karsinom → Metastaz ( 26 ).

Mikroskopik olarak kolorektal karsinomalar iyi orta veya az derecede diferansiye olabilirler. Bu karsinomların % 10-15 kadarı müsin salgılar. Müsin salgılayan karsinomların prognozları daha kötüdür. Kolorektal karsinomaların dağılımına bakıldığında araştırmaların önemli bir kısmı paralellik gösterir. Tümörlerin önemli bir kısmı rektosigmoid bölgede % 55-60, inen kolonda % 10-15, transvers kolonda %5-10, çıkan kolon ve çekumda %15-20 yerleşir. Kolorektal karsinomaların dağılımı 40 yaşından büyük olanlarda benzerlik gösterir (26).

## 2.8. KOLOREKTAL KARSİNOMANIN EVRELENDİRİLMESİ

Rektal karsinomalar patolojik olarak ilk kez 1932 yılında Dukes tarafından evrelendirilmiş ve daha sonra aynı sistem kolon karsinomaları içinde kullanılmıştır. Bu evrelendirme kolorektal karsinomalarda prognozu belirleme açısından önemlidir. Dukes sınıflandırmasında önce A, B ve C olmak üzere 3 evreye, daha sonra 1958'de C evresini C<sub>1</sub> ve C<sub>2</sub> olarak 2'ye ayırmıştır. Daha sonra Dukes sınıflandırması yeniden modifiye edilmiştir (Aster-Coller modifikasyonu). Buna göre B evreside B<sub>1</sub> ve B<sub>2</sub>'ye ayrılmıştır. Bazı araştırmacılar bu sınıflandırmalara D evresini de uzak metastaz varlığını göstermek için eklemişlerdir. Terrazes ve arkadaşları orjinal Dukes sınıflandırmasına ekledikleri evreleri D<sub>1</sub> (komşu organlara invazyon) ve D<sub>2</sub> (uzak metastaz) olarak tanımlamışlardır (26). Buna göre:

**A evresi:** Muskularis propria tabakasına kadar invazyon vardır. Tümör mukozada lokalizedir

**B evresi:** Tüm barsak duvarı tutulumu vardır, lenf nodu metastazı yoktur.

**B<sub>1</sub>:** Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriaya kadar tümör tutulumu vardır.

**B<sub>2</sub>:** Lenf nodu metastazı olmadan muskularis propriayı invaze eden tümör vardır.

**C evresi:** Lenf nodu metastazı vardır. Barsak duvarı tutulum derinliğine bakılmaz.

**C<sub>1</sub>:** Tüm barsak duvarı tutulumu ile beraber lenf nodu metastazı

**C<sub>2</sub>:** Barsak duvarını aşmış lezyon ile beraber lenf nodu metastazı

**D evresi:** Metastaz vardır.

**D<sub>1</sub>:** Komşu organlara invazyon var.

**D<sub>2</sub>:** Uzak metastaz var.



"American Joint Committee for Cancer Staging End Results Reporting" tarafından daha ayrıntılı bir sınıflama yapılmış fakat akılda tutulması zor olduğundan pek kullanılmamaktadır. Tümör Nod Metastaz (TNM) evrelendirmesi (Tablo 1) olarak isimlendirilen sınıflamada 5 evre vardır:

**Tablo 1: Tümör Nod Metastaz (TNM) Evrelendirmesi (37)**

<b>T: Tümör İnvazyonu</b>	<b>N: Node Tutulumu</b>	<b>M: Uzak metastaz</b>
T <sub>0</sub> : Karsinoma insitu	N <sub>0</sub> : Tutulum yok	M <sub>0</sub> : yok
T <sub>1</sub> : Submukoza invazyonu	N <sub>1</sub> : 1-3 Lenf nodlu (+)	M <sub>1</sub> : var
T <sub>2</sub> : Muskularis poropriya invazyonu	N <sub>2</sub> : 4'ten fazla lenf nodu (+)	Metastaz yok
T <sub>3</sub> : Serazo invazyonu	Tutulum yok	Metastaz yok
T <sub>4</sub> : Komşu organa invazyonu	Tutulum yok	Metastaz yok

Literatürdeki değişik çalışmalara bakıldığında ortalama olarak kolorektal karsinomaların %15'i Dukes A, % 35'i B<sub>1</sub> ve %50'si C evresindedir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında yapılan bir çalışmada modifiye Dukes sınıflandırmasına göre tümörlerin önemli bir kısmının D evresinde (% 32.3), çok azının da A evresinde (% 1.3) olduğu saptanmıştır (26).

## 2.9. PROGNOZ (HASTALIĞIN GİDİŞATI)

Kolorektal kanserlerde tedavi amacı ile yapılan radikal cerrahi girişimlerden sonra prognoz oldukça iyi olmaktadır. Cerrahi uygulamadan sonraki yaşam süresi tümörün büyüklüğüne, yerine ve hastalığın yaygınlık derecesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

Bir araştırmada, radikal cerrahi tedaviden sonra hastaların 5 yıllık yaşam oranları sağ kolon kanserlerinde % 40, sol kolon kanserlerinde % 37.9, rektosigmoid kanserlerde % 31 olarak bildirilmiştir. Rektum kanserinde 5 yıllık yaşam oranı lezyonun genişliğine bağlı olarak değişiklik göstermekte ve % 70'e kadar varabilmektedir (23).

Prognozu kötü yönde etkileyen faktörlerden birisi obstrüksiyon veya perforasyondur. Diğer parametreler ise histopatolojik özellik, intravasküler tümör hücrelerinin varlığı malign hücrelerin perinevral infiltrasyon yapmış olması şeklinde sayılabilir (38).

Küratif rezeksiyon yapılanlarda iyi bir takip gerekmektedir. Peryodik bazı testler yapılmalıdır. Örneğin; CA 19-9, CEA sigmoidoskopi, gaitada gizli kan, baryumlu grafi, kolonoskopi gibi.

Eğer rekürrenslerden şüpheleniliyorsa ve bu durum grafilerde ve diğer yöntemlerle saptanamıyorsa "second look" endikasyonu vardır. Second look operasyonlarıyla bazı önemli lezyonlar yakalanmakta ve yöntem yararlı olmaktadır. Fakat hızlı gelişen vakalarda bu yöntemin etkisi tartışmalıdır (38).

Kolon kanserlerinin yayılımı prognoz açısından son derece önemli olup değişik evrelendirmelerden Dukes ve TNM evrelendirilmesi kullanılmaktadır. Hastalarda tümörün invazyon derecesi ve tutulan lenf düğümü sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir. Uzak organ metastazının bulunmasında prognoz daha da kötüdür. Ameliyat bulguları ve patolojik evrelendirmeler prognozu belirleyen ana öğeler olmakla birlikte bazı klinik özelliklerde fikir verebilir. Genç hastalarda ve erkeklerde prognoz daha da kötüdür. Tümör kitlesinin büyüklüğü ile prognoz ilişkili bulunmamıştır (37).

## **2.10. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ**

Son zamanlarda kanseri erken dönemlerde tespit edebilen çok sayıda metod vardır. Konvensiyonel radyograflar, nükleer tıp rektilinear tarayıcılar, ultrasonografi, kompitürize tomografi ve manyetik rezonans gibi biyofiziksel metodların kanserin erken tanı ve tedavisinde önemli bir yeri vardır (7). Tümör belirleyicileri için klinik laboratuvar testleride kanserin erken tespitinde kullanılır. Tümör belirleyici testler tümör ile ilgili antijenleri veya kanser hastasında bulunan diğer maddeleri ölçer ki bunlar tanı evrelendirme, hastalığın ilerlemesi, tedaviye cevabın monitörize edilmesi ve tekrarlayan hastalığın tesbitine yardımcı olur (39,40).

### **2.10.1. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN TANIMLANMASI**

Tümör belirleyicileri kanser hücreleri tarafından sentezlenen ve salınan biyolojik yapılar olarak kanserli dokuya konakçı cevabı şeklinde üretilen maddelerdir. Tümör belirleyicileri dolaşımda, vücut boşluk sıvılarında, hücre membranlarında veya hücrenin sitoplazma veya nükleusunda bulunabilir. Tümör belirleyicileri normal hücreler tarafından salınan maddelerden nitelik ve nicelik

olarak farklıdır. Nicelik olarak tümör belirleyicileri tümörlü dokuda, normal dokudakine oranla çok daha fazla salgılanırlar.

Bir tümör belirleyicisi; kanda ve/veya sekresyonlardaki ölçümünde bir tümörün varlığını tayin etmek için, veya normal dokulardan bir tümörü ayırmak için kullanılabilen, bir tümöre cevap olarak konakçı tarafından üretilen, ya da tümör dokusunun ürettiği maddelerdir. Böyle bir madde hücrelerde, dokularda yada vücut sıvılarında bulunabilir. Bir kanserin varlığını tespit etmek için kimyasal, immünolojik yada moleküler biyolojik metodlarla kalitatif ya da kantitatif olarak ölçülebilir (41).

Tümör belirleyicileri, tümörün tanımlanmasında biyokimyasal veya immünolojik sayılabilen parçacıklardır. Genelde maddelerin yeniden oluşumunu temsil eden tümör belirleyicileri embriyolojik olarak yakın ilgili dokular tarafından üretilir (8). Tümör belirleyicileri, temelde tümör hücrelerinin normal hücrelerden farklılıklarını yansıtır. Bu farklılıklar genetik düzeyde (kromozom değişiklikleri gibi), hücresel düzeyde (yüzey antijenlerinde değişimler gibi) veya vücut sıvıları düzeyinde (ektopik hormon salınımı gibi) ölçülerek hastalık hakkında önemli bilgiler edinilebilir (42).

Tümör belirleyicileri, ilgili tümör tarafından üretilen biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen, hormonlar, enzimler, metabolitler, immün globulinler, çeşitli proteinler, tümör assosiye antijenler, onkojen ve onkojen ürünlerini içeren maddelerdir (43).

Belirleyiciler başlangıç tedavisinin başarısını (örneğin, cerrahi, kemoterapi ya da radyasyon) tespit etmek için kullanılabilir. Tedavinin izlenmesinde de kullanılabilir. Kanser yeniden meydana gelişinin tesbiti ve tedavi şeklinin belirlenmesi ve tedavi şeklinin olguya etkisini izlemede kullanılabilir (43).

Son yıllarda kanser tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen, malign hastalıkların yaklaşık yarısı klinik semptomlar ortaya çıktığında küratif tedavinin mümkün olmadığı evrededir. Bu nedenle tümör belirleyicileri erken tanıda yardımcı olmaları nedeniyle giderek önem kazanmaktadır (43).

### **2.10.2. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN SINIFLANDIRILMASI**

Kanser hastalarının tanı ve tedavinin izlenmesi için kullanılan tümör belirleyicilerinin sınıflandırılması aşağıda gösterilmiştir.

## **Tümör Belirleyicileri :**

### **1. Onkofetal Antijenler**

Karsino embriyonik antijen (CEA), Alfa-fetoprotein (AFP), CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CA 549, Polipeptid Antijen Dokusu (TPA), Prostat spesifik antijen (PSA)

### **2. Plasental Proteinler**

İnsan karyonik gonadotropin (hCG, intact ve  $\beta$ hCG), İnsan plasental laktogen (hPL), Plasental alkalın fosfataz (regan izoenzim)

### **3. Enzim Ve İzoenzimler**

Prostatik asit fosfataz (PAP), Kreatin kinaz (CK-BB izoenzim), Alkalın fosfataz, Nöron spesifik enolaz (NSE), Laktat dehidrogenaz (LD<sub>1</sub> izoenzim), Lizozim (Muramidaz).

### **4. Hormonlar**

#### **a) Etopik hormonlar** (Doku tarafından normal olarak salgılanlar)

İnsan karyonik gonadotropin (hCG)-trofoblastik tümörler, nonseminomatous testiküler tümörler, epinefrin ve nörepinefrin-fekromostoma ve ilişkili malignensiler, Gastrin-Zollinger-Ellison sendrom (Gastrinoma), Kalsitonin- tiroid meduller karsinomu

#### **b) Ektopik hormonlar** (Tümör dokusu tarafından salgılanan veya normal yolla sentezlenmeyenler), Adrenokortikotropik hormon (ACTH), akciğerin küçük hücre karsinoması, Antidiüretik Hormon (ADH), paratiroid bağlantılı peptid, eritropoetin.

### **5. Monoklonal immüoglobülinler**

IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, kappa ve lambda hafif zincirler.

### **6. Steroid reseptörler**

Östrojen ve progesteron reseptörler, androjen reseptörler, kortikosteroid reseptörler

### **7. İmmunofenotipler**

Lenfoid hücreler, Miyeloid hücreler.

### **8. DNA analizleri**

### **9. Moleküler tanı yöntemleri (7).**

### 2.10.3. İDEAL BİR TÜMÖR BELİRLEYİCİSİNİN ÖZELLİKLERİ

Kanser tedavisinde önemli olan tümörün cerrahi olarak tam çıkarılabilecek kadar küçük iken tanısının konulmasıdır. İdeal bir tümör belirleyicisi; belirli bir kanser için spesifik ve tarama sırasında küçük bir tümörü tesbit edecek kadar duyarlı olmalıdır. Tümör belirleyicileri, başlangıç tedavisinden sonra bir hastalık durumunun gelişimini incelemeye ve takip eden tedavileri izlemeye çok faydalıdır (8).

İyi bir tümör belirleyicisi şu özelliklere sahip olmalıdır: Yalnız tümör hücresi tarafından oluşturulmalı, sağlıklı kişilerde ve benign hastalıklarda negatif olmalı, o hastalığa tutulmuş tüm kişilerde pozitif olmalı, ölçülebilen düzeyleri tümör kitlesi ile orantılı olmalı, diğer yöntemlerle saptanamayan gizli hastalık durumlarında pozitif bulunmalıdır (26).

Ancak başlangıçta tüm bu özelliklere sahip görünen belirleyiciler zamanla çeşitli yönlerden yetersiz kalmakta ve sonuçta klinik yararları kısıtlanmaktadır. Üzerlerinde yapılan yoğun çalışmalara karşın bu gün elimizde bulunan tümör belirleyiciler idealden uzaktır.

Tümör belirleyiciler normal hücreler tarafından da salgılanırlar ve normal serumda düşük oranlarda bulunurlar. Bazı tümör belirleyici proteinlerinin seviyeleri tümör oluşumu dışındaki nedenlerle de artar. Örneğin, inflamatuvar hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıklarında da yükselir. Bu nedenle bunların sensitivite ve spesifitelerinin iyi belirlenmesi ve diğer hastalık nedenleri ile kanser belirleyicileri arasındaki ayırımın yapılabilmesi klinik kullanım açısından önemlidir (43).

### 2.10.4. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN KULLANIM ALANLARI

**Tarama :** Asemptomatik kişilerde tarama; genel popülasyonun taranması.

**Tanı :** Semptomatik hastaların ayırıcı tanısı, malign benign hastalık ayırımı.

**İzleme :** Tedaviyi izleme ve rekürrensi saptama, tedavi başarısının incelenmesi.

**Evrelendirme:** Hastalığın yaygınlığını saptama, kanserin klinik safhalandırılması ve tedaviye cevabın monitorizasyonu.

**Sınırlama:** Tedavi seçimi ve prognozu belirleme, hastalık progresyonunun prognozu ve tümör volümünün tahmini.

**Yerleşim:** Radyoaktif antikorlarla tarama, tümör kitlesinin lokalizasyonu.

**Tedavi :** Belirleyici yoluyla sitotoksik ajanı tümöre yönlendirme, immünoterapi için yön tespiti.

Günümüzde sık kullanılan tümör belirleyiciler ve kullanım amaçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Tümör belirleyiciler ve kullanım amaçları.

KANSER	TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİ	KULLANIM ŞEKLİ
Meme	CEA*, CA 15-3, CA 549, M 26, M 29, MCA	4
Gastrointestinal (Kolorektal, mide, pankreas)	CEA* CA 19-9, CA 125, Ca 242, CA 50, CA 72-4	3, 4 4
Prostat	PSA* PAP*	1(?), 3, 4 3, 4
Hepatoselüler	AFP* CEA*	1-4 4
Over	CA 125* Galaktozil transferaz	3,4 4
Testis (germ hücre tümörleri)	AFP* βhCG LDH*, PLAP* (seminoma)	2-4 2-4 3,4
Trofoblastik	BhCG	2-4
Küçük hücreli akciğer (SCLC)	NSE, CK-BB	4
Neuroblastoma	VMA*, Katekolaminler* NSE	1-4 4
Tiroid	Troglobulin* Kalsitonin* (meduller ca)	1,4 2,4
Baş-Boyun	SCC	3-4
Myeloma	İmmüoglobulinler* (Bence-Jones protein)	2,3
Karsinoid	5-HIAA	2
Kemik	Alkalın Fosfataz	2-4
Nöroendokrin	Çeşitli hormonlar	2
Nonspesifik markırlar	Ferritin, lipid bağlayıcı sialik asit, doku polipeptid antijen, sialiltransferaz.	3,4

\*FDA Onaylı, 1:tarama, 2: tanı, 3: prognoz, 4: tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve takibi (43).

## 2.11. ONKOFETAL ANTİJENLER

Onkofetal antijenler fetal yaşam sırasında üretilen proteinlerdir. Bu proteinler fetus serumunda yüksek miktarlarda bulunurlar. Doğumdan sonra düşük seviyelere iner ve kaybolurlar. Kanser hastalarında bu proteinler tekrar ortaya çıkar ve bazı kanserlerin tanısında tümör belirleyici olarak kullanılırlar (8).

### 2.11.1. ALFA FETO PROTEİN (AFP)

AFP klinik kulanıma erken girmiş olan ve bugünde sıklıkla kullanılan bir tümör belirleyicidir. Fetal yolk-sac, karaciğer ve bağırsakta sentezlenen, gebeliğin 12-15. haftaları arasında en yüksek seviyesine ulaşan, 16. haftadan sonra seviyesi giderek düşen, sağlıklı kişilerde hayatın 1. yılından sonra serumda belirlenemeyen, 70 kilodalton (kd) ağırlığında bir glukoproteindir. Yarı ömrü 4,5 gündür. Yolk-sac kökenli AFP, konkavalin-A'ya bağlanırken, karaciğer kökenli olan bağlanmaz (43).

AFP'nin yapımı, gebeliğin 12-15. haftaları arasında başlar; doğumdan 6-12 ay sonra erişkinlerde normalde bulunan 20 ng/ml düzeyine düşer (26). Hepatosellüler karsinom (HCC), testis ve overin embriyonel hücreli tümörleri ve teratokarsinomlarında, extragonadal germ hücreli tümörlerde %75 vakada yüksektir (43). AFP'nin klinik kullanımını kısıtlayan bir faktör değişik durumlarda yüksek bulunabilmesidir. Gebelik dışında çeşitli karaciğer hastalıklarında, ataksi telenjektazi ve herediter tirozinemide de serum AFP düzeyleri yüksek bulunur. Bu nedenle hastaların izlenmesi ve değerlendirilmesinde AFP düzeyleri tüm klinik ve laboratuvar sonuçları ile paralel olarak yorumlanır (26).

AFP, bazı karsinomaların klinik takibinde tümör belirleyici olarak kullanılan onkofetal bir antijendir (44). Eksperimental ve klinik çalışmalarda hepatosellüler karsinomlu hastaların serumunda yüksek bulunmuş, daha sonraki araştırmacılar serum AFP düzeylerinin ovarian, testiküler ve presakral teratokarsinomlu hastalarda da artmış olduğunu göstermişlerdir.

Cerrahi işlem sonrası AFP tayinleri özellikle çok büyük bir değere sahiptir. Cerrahi operasyon sonrası konsantrasyonunun normal düzeye düşmemesi durumunda bir tümör kalıntısının varlığından şüphe edilir (45). Ancak düzeydeki değişikliklerin doğru şekilde yorumlanması ve değerlendirilmesi önemlidir (46,47). Kemoterapi esnasında AFP düzeyi azalır. Tümör kitlesi belirgin durumdayken kemoterapi

nedeniyle AFP'nin normal düzeye indiği gözönünde bulundurulmalıdır. Bu durumlarda planlanan tedavinin tamamlanması tavsiye edilir (46).

#### **2.11.1.1. AFP'NİN ÖZELLİKLERİ**

AFP % 95 protein ve % 5 karbondhidrattan oluşmuş 67 ve 74 kd moleküler kitleye sahip tek zincirli bir glukoproteindir. Moleküler kütledeki değişikliklerin glikozilasyondaki değişikleri yansıtabileceği farklı tümörlerden elde edilmiş AFP'de gözlenmiştir. AFP kimyasal ve fiziksel olarak albuminle benzer özellikler gösterir. AFP preparasyonları önemli miktarda elektriksel yük heterojenitesine sahiptir ve pH 4.5 ile 5.2 'de pek çok formları tespit edilmiştir (48).

AFP'nin en yüksek konsantrasyonu embriyonik fetal hayat esnasında meydana gelir. Fetal serum AFP konsantrasyonu gestasyonun 12 ile 15. haftasına kadar 2 ile 3 mg/ml 'lik bir düzeye erişebilir. Doğumda, serum AFP yaklaşık 50 µg/ml'ye düşer ve 1 yaşına kadar çok düşük konsantrasyonlardadır (7).

#### **2.11.1.2. AFP'NİN KLİNİK KULLANIMI**

AFP'deki yükselmeler malign ve benign bozuklukların pek çoğunda gözlenmiştir. Örneğın, yüksek AFP düzeyleri; hepatosellüler karsinoma, testikular ve ovarian germ hücre tümörleri, pankreatik karsinoma, gastrik karsinoma ve kolonik karsinomalı hastalarda görülmüştür. AFP hepatosellüler karsinomalı hastaların takibi için en iyi tümör belirleyicisidir. Serum AFP değerleri aynı zamanda ataksi telenjektazi ve tirozinemide de yükselmiş olabilir (49).

Serum AFP düzeyleri karaciğerin primer karsinoması için en spesifik biyokimyasal testtir. Sağlık Birliđi Paneli'nin ulusal bir enstitüsü serum AFP düzeyinin karaciğerkanseri, siroz ya da kronik aktif hepatitden şüphelenilen bütün hastalarda bir tarama testi (ultrasonla birlikte) olarak ölçülebileceğini tavsiye etmiştir. AFP düzeyleri daha büyük bir tümör ve daha kısa bir hayat süresinin eşlik ettiği yüksek değerleri ile prognostik bir indikatör olarakta hizmet edebilir (50).

#### **2.11.2. KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN (CEA)**

Modern tümör belirleyiciler arasında en büyük ilgi çekmiş olanı karsinoembriyonik antijen (CEA)'dir. İlk kez 1965 yılında Kanada'da Gold ve Friedman tarafından kolon adenokarsinomu ve fetal endodermal dokularda bulunan



fakat normal erişkin dokularda izlenemeyen bir antijen olarak tanımlanmıştır (7). Gebeliğin ilk altı ayında fetusun bağırsak, karaciğer ve pankreasında bulunur. CEA fetal kolon hücresi yüzey glukoproteinidir (43). CEA ismi, hem karsinoma hemde embriyonik dokuda bulunduğu için verilmiştir. CEA en yaygın olarak araştırılan ve en sıklıkla kullanılan tümör belirleyicisidir (7).

CEA ortalama 180-200 kd molekül ağırlıkta bir glukoproteindir. Kolorektal karsinomların % 60-90'ında pozitif olarak bulunur (26). Ancak, başka malign ve malign olmayan hastalıklarda, hatta klinik hastalık belirtisi olmayan kişilerde bile CEA düzeylerinde yükselme olabileceği saptanmıştır. Safra kesesi, mesane, meme, kolon, mide, akciğer, pankreas, over, prostat, tiroid ve uterus kanserleri, osteosarkom, nöroblastom gibi malign hastalıklarda, alkolik siroz, benign prostat hipertrofisi, bronşit, divertikülit, crohn hastalığı, amfizem, gastrik ülser, hepatit, obstrüktif sarılık, pankreatit, rektal polip, böbrek hastalıkları ve ülseratif kolit gibi benign hastalıklarda CEA'nın yükseldiği belirlenmiştir (51).

CEA'nın diğer adenokanserlerde yükselmesi % 50-90 arasında değişmektedir. CEA ve benzeri bazı belirleyiciler fetal dokular ve kanserlerde pozitif buldukları için başlangıçta "onkofetal antijenler" olarak adlandırılmışlardır. Ancak normal dokularda da bulunabilmeleri nedeniyle bu doğru bir terim değildir. Aynı nedenden dolayı CEA tümörlü kişileri taranması veya benign hastalıkların malignlerden ayrılması amacıyla kullanılamaz. En yararlı olduğu yer hastaların tedaviye verdiği yanıtın izlenmesi ve kanserin erken rekürrensini saptanmasıdır. Tümörün tam rezeksiyonundan 4 hafta sonra CEA düzeylerinin normale dönmesi beklenir. Rezeksiyon tam değilse CEA düzeyleri ya yüksek kalır veya düşme gösterdikten sonra yeniden yükselmeye başlar (26).

Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde CEA serum düzeyi 5.0 ng/ml'nin altındadır. Kolon kanserlerinin % 60-90'ında, pankreas kanserlerinin % 80'inde, mide kanserlerinin % 60'ında, akciğer kanserlerinin % 75'inde CEA seviyesi yüksektir. Serviks, over, mesane, prostat, endometrium kanserlerinde de yükselmektedir (43).

CEA'ya karşı radyoizotopla işaretli antikolar kullanılarak metastatik hastalık bölgesi saptanmaya çalışılmaktadır. Bu çalışmaların sensitivitesi % 60-80 arasında değişmektedir (43).

Bugüne kadar edinilen deneyimlerin ışığında CEA'nın tümör tanısı, taraması, tiplendirilmesinde fazla pratik yararı olmamakla birlikte hastalığın izlenmesinde ve rekürrenslerin erken saptanmasında yardımcı olmaktadır (7).

### 2.11.2.1. CEA'NİN ÖZELLİKLERİ

CEA, molekülün protein kısımlarındaki yaygın antijenik determinantlarla hücre yüzey glikoproteinlerinin büyük bir ailesini kapsar. Protein kısmı 30 amino asitten ibaret tek bir polipeptit zincirinden meydana gelmiştir. Molekülün % 45 - % 57'si karbonhidratlardan oluşmuştur. CEA ailesi içinde 35 farklı glikoprotein (hatta daha fazlası) belirlenmiştir. CEA'daki proteinin karbonhidrata oranı farklı tümörler arasında 5 katı kadar fazla olabilir. CEA 160 - 300 kd arasında bir moleküler kitleye sahiptir (7).

CEA hem endodermal dokularda (barsak mukozası, akciğer, pankreas) hem de endodermal olmayan dokularda mevcuttur. 12 haftalık gebelikten sonra fetusun sindirim sisteminde bulunmuştur ve embriyonik karaciğer ve pankreasta mevcuttur (7).

Müsin ve diğer polisakkaritlerin bir komponenti olan CEA normal mukozal hücre zarında ve kolonik karsinoma hücrelerinin stoplazmasında bulunmaktadır. Dolaşımdaki CEA'nın konsantrasyonu, CEA üreten hücrelerin sayısına, sentez oranına ve karaciğerin hepatik dışarı atılımına bağlıdır. CEA, bunu üreten bir tümörün alınmasından 3 hafta sonra kaybolur. Normalde mide ve bağırsak epitelinin mikrovillar membranları içerisinde sentezlenmektedir. CEA ve ilişkili antijenler, normal kolon mukozasında 50-70 mg/gün kadar üretilir. CEA'nın serum yarılanma ömrü, hastanın karaciğer fonksiyonları ile ilgili olarak 1-7 gün kadardır (7).

CEA'nın normal serum değerleri, piyasada bulunan değişik kitlelere göre farklı olmakla birlikte genellikle 2,5 ng/ml 'nin altı normal, 5 ng/ml'nin üstü yüksek kabul edilir (52).

### 2.11.2.2. CEA'NİN KLİNİK KULLANIMI

CEA düzeylerinin kolorektal, pankreas ve karaciğer kanserinin tanısında kullanımı sınırlıdır. Örneğin, kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %35'inde CEA düzeyleri yükselmemiştir (53). Bundan başka anormal olarak artmış CEA değerleri akciğer amfizemi, akut ülseratif kolitler, alkolik karaciğer sirozları, hepatitler, safra kesesi iltihabı, bazı benign göğüs tümörleri, rektal polipli hastalarda gözlemlenmiştir (7).

CEA düzeyleri ve onun yükselme derecesinin kanser lezyonunun patolojik safhası ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin, Wonebo ve arkadaşları,

Dukes stage A kolon kanserli hastaların yalnızca % 27,5'inde CEA düzeylerinin yükseldiğini, stage D grubu hastaların ise % 83,8'inde bir yükselme olduğunu belirlemişlerdir (54). CEA yüksek olan kolorektal kanserli hastaların tümörleri çıkarıldıktan sonra CEA düzeylerinin genellikle normale döndüğü seri ölçümlerle belirlenmiş, ancak çok az sayıda hastada (% 6) CEA'da artış olmaksızın hastalığın yeniden meydana geldiği tesbit edilmiştir (55). Vakaların % 75'inde ise diğer klinik belirtilerden önce CEA yükselmesi görülmüştür (7).

Ulusal Kanser Enstitüsü Paneli CEA'nın tek başına kanser teşhisi için yeterli olmadığını, ancak seri CEA ölçümlerinin kolorektal kanser için cerrahi müdahaleye maruz kalan hastaların ameliyat sonrası izlenmesinde en iyi araç olduğunu ileri sürmektedir (56). Kolon kanserine ilaveten, CEA'nın göğüs kanseri, bronş karsinomu, pankreatik karsinoma, gastrik karsinoma, mesane kanseri, prostat kanseri, yumurtalık kanseri, nöroblastom ve tiroid karsinomu için de yararlı bir tümör markırı olduğu bildirilmiştir (56).

### 2.11.3. KARBONHİDRAT ANTİJENİ 15-3 (CA 15-3)

CA 15-3, molekül ağırlığı 300-450 kd kadar olan polimorfik bir epitel müsinidir. Heterojen göğüs kanserine bağlı müsinler, tekrarlayan polipeptid yapılı bir çekirdek dizisi ile dışta bulunan karbonhidrat kabuğundan oluşmaktadır (57).

CA 15-3, biri insan süt yağ globüllerinden, diğeri insan metastatik meme kanseri hücre dizisi kaynaklı iki antikor (DF3 ve 11 5DB) ile tanınır. Primer meme kanserinde hastaların % 20'sinde yüksek iken metastatik meme kanserinde bu oran % 61-84'e kadar çıkmaktadır. Özellikle kemik metastazlarında yükselmektedir. Üst sınır düzeyi < 25 IU/L (Ünite/Litre) alındığında duyarlılığı % 31 ve seçiciliği % 86'dır. Benign meme hastalıkları ve inflamatuvar karaciğer hastalıklarında da seviyesi yükselebilir. Gebelik ve laktasyon kan seviyesini etkilemez. Tarama veya tanı amacıyla kullanılamaz. Meme kanseri tanısı olan hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde tekrarların tesbitinde yararlı bir belirleyicidir. CEA meme kanserinde yalnızca tümör kitlesi büyüklüğü ile korele iken; CA 15-3 düzeyinin tümör kitlesi büyüklüğü, metastatik bölge sayısı ve yaşam süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Meme kanserinde duyarlı bir tümör belirleyicidir. Gastrointestinal, genitoüriner kanserler, prostat kanseri, bronkojenik tümörler ve hepatosellüler karsinomda da kan seviyeleri yükselir (7).

### **2.11.3.1. CA 15-3'ÜN ÖZELLİKLERİ**

CA 15-3, episialin olarak bilinen, memeli epitelyumunda bulunan yüksek moleküler ağırlıklı glukoprotein yapısında bir müstürdür. İnsan göğüs kanseri ve insan süt yağ globül membranlarındaki bir glukoproteine karşı antikor olarak üretilir (7).

CA 15-3, metastatik göğüs, pankreatik, akciğer, kolorektal ve karaciğer kanserli hastalarda da artar ama bu kanserlere özel duyarlı bir test değildir. Aynı zamanda göğüs ve karaciğerin benign hastalıklarında da yükselmiştir. Muhtelif çalışmalarda stage (evre) 1 ya da 2 göğüs kanserli hastaların % 33'den daha azında CA 15-3 düzeyinin yükseldiği belirlenmiştir (7).

### **2.11.3.2. CA 15-3'ÜN KLİNİK KULLANIMI**

CA 15-3, göğüs kanserinin ileri aşamalarındaki hastaları belirlemede daha yararlıdır. Çünkü gittikçe ilerleyen hastalıkların % 79-92'sinde CA 15-3 yükselir. CA 15-3 tedaviye cevabın izlenmesinde tavsiye edilmez, çünkü azalan düzeyler tedavisi başarılı olan hastalarda her zaman meydana gelmez. Serum CA 15-3 düzeyleri tümörün ağırlığı ile koreledir ve hastalığın yeniden oluşumunun tesbiti için CEA 'dan daha duyarlıdır (7).

### **2.11.4. KARBONHİDRAT ANTİJENİ 125 (CA 125)**

CA 125, ilk olarak, yumurtalığında papiller kistadenokarsinomu olan bir hastadan alınan numunede tanımlanmıştır. OC 125 isimli monoklonal antikor özelliği olan bir glikoproteindir. CA 125 molekülü karmaşık yapılıdır. Müstünlere daha az miktarda karbonhidrat içerir. Molekül ağırlığı büyük olup 1000 kd kadardır. (58).

#### **2.11.4.1. CA 125'İN ÖZELLİKLERİ**

Epitelyal over kanseri vakalarının % 80'ninde CA 125 seviyesi 35 IU/ml'nin üzerindedir. Sağlıklı kadınların % 17'den azında bu düzeyin üzerine çıkmaktadır. Ovarian kitlelerin ayırıcı tanısında, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve over kanserli hastaların izlenmesinde kullanılır. Pelvik kitleli olan hastalarda CA 125 yüksekliği %80-90 oranında malignite göstergesidir. Klinik olarak primer veya metastatik over kanseri gelişmeden önce CA 125 seviyesi yükselmektedir. Bununla birlikte erken evre vakalarının ancak % 50'sinde yükselir. Premenapozal hastalarda

endometriozis, gebelik, liyomyoma uteri ve pelvik inflamatuvar hastalıklarda da CA 125 yükselmektedir (7).

Yukarıdaki nedenlerle CA 125 tarama testi olarak kullanılmaz. Amerikan Food ve Drug Administration (FDA) tarafından birinci basamak tedaviye yanıtın takibi ve ikinci operasyona alınma kriterlerinin belirlenmesinde kullanılması önerilmektedir. 35 IU/ml üzerindeki değerler, diğer arttırıcı nedenler ekarte edildiğinde artık hastalık göstergesidir. CA 125 ile birlikte CA 15-3 ve TAG 72'nin de bakılması over kanserlerinde seçiciliği % 99.9'a kadar çıkarmaktadır. CA 125 over kanseri dışında, peritonu tutan hastalıklar ve akciğer, meme, serviks, endometrium ve pankreas kanserlerinde de yükselir (7).

#### **2.11.4.2. CA 125'İN KLİNİK KULLANIMI**

CA 125 düzeyi nonmüsinöz epitelyal ovarian kanserli hastaların % 80'ninden daha fazlasında yükseldiği tesbit edilmiştir. Yeni tanı konmuş ovarian karsinomlu vakaların % 50'den daha fazlasının epitel orijinli olduğu belirlenmiştir. CA 125 düzeyleri aynı zamanda ilerlemiş endometrium, göğüs, kolon, pankreas ve akciğerin metastatik malignitelerini de içeren nonoverian jinekolojik maligniteli hastalarda da gözlenmiştir. CA 125'in orta düzeydeki yükselmeleri menstürasyon, gebelik, benign kistler, endometriyosiz ve sirozu içeren muhtelif benign durumlarda gözlenmiştir (59). Diğer çalışmalarda CA 125'in pelvik tümörün ilk safhalarında kanser için yüksek derecede sensitiv olmadığı görülmüştür. Fakat hastalığın ilerlediği dönemlerde malign ve benign tümör arasındaki ayırıcı tanıda yararlanılmaktadır.

CA 125 ovarian karsinomun tedavisinin izlenmesinde kullanılır. Başlangıç tedavisinden sonra normale inmeyen CA 125 düzeyleri diğer hastalıkların göstergesidir. Cerrahi operasyon ya da kemoterapiden sonra artan CA 125 düzeyleri hemen hemen her zaman kanserin yeniden oluşumunun göstergesidir. 35 U/ml üzerindeki CA 125 düzeyleri tümörün yeniden oluşumunu işaret eder. CA 125 düzeyi normal bulunmasına rağmen yeniden tümör oluşumu görülebilir, çünkü CA 125 yükselmeleri 2 cm'den daha küçük çaplı tümörlerde güvenilir bir sonuç vermez. CA 125 tümör evre ve çapı ile uygun bir şekilde yükseldiğinden prognostik bir indikatör olarak ta yararlıdır (60).

### **2.11.5. KARBONHİDRAT ANTİJENİ 19-9 (CA 19-9)**

CA 19-9 Lewis kan grup proteindir, ilk kez 1981'de tanımlanmıştır (61). İlk olarak kolon kanseri hücrelerinden elde edilmiş bir antijendir. CA 19-9, sialilenmiş Lewis-a pentasakkarit epitopu, lakto-N-fukopentoz II içerir (62). Pankreas, mide, safra kesesi, kolon, ovaryum ve akciğerlerin adenokarsinomları tarafından üretilir ve dolaşıma aktarılır (61).

#### **2.11.5.1. CA 19-9'UN ÖZELLİKLERİ**

CA 19-9, kolorektal kanserlerin % 42'sinde, pankreas tümörlerinin % 87'sinde, benign pankreas hastalıklarının % 6'sında, gastrik karsinomlu hastaların %50-60'ında, hepatobiliyer kanserli hastaların %60'ında yükselmiştir (61). Pankreas karsinomlarında oldukça yüksek seviyelerde görülür. Mide ve pankreas tümörlerinde CEA'dan daha iyi bir belirleyici olup pankreas kanseri için daha sensitif ve spesifik olduğu belirlenmiştir. Hasta izlenmesinde yararlıdır (62). Pankreatit, ekstrahepatik kolestasis ve sirotik karaciğer hastalıkları gibi benign bozukluklarda da yükselebilir (61).

CA 19-9 pankreatik kanser için saptanan iyi bir belirleyici olabilir, fakat daha çok kolorektal kanser için araştırma testi olarak kabul edilmektedir (62). Diğer onkofetal tümör belirleyicilerinin pek çoğunda olduğu gibi CA 19-9 kanser tarama testi olarak faydalı değildir (7).

#### **2.11.5.2. CA 19-9'UN KLİNİK KULLANIMI**

CA 19-9 sıklıkla hastalığın yeniden oluşumunun izlenmesinde CEA ile birlikte kullanılır. Artan CA 19-9 düzeyleri ve hastalığın meydana gelişi arasında iyi bir korelasyon vardır (7). CA 19-9 düzeyi başarılı bir cerrahi operasyondan sonra normale döner. Artan düzeyler izlenerek klinik bir teşhis yapılmadan 1-6 ay önce tümörün yeniden oluşumunu tespit edilebilir (61).

## 2.12. TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN YARARLARI

Tümör belirleyicilerinin in vitro ölümü histokimyasal yöntemlerle veya vücut sıvılarının analizleri ile yapılmaktadır. Kandaki tümör belirleyicileri, kimyasal reaksiyonlar, radioimmnassay ve enzim immünassay ile biyokimyasal olarak llebilirler. Hücre membranı ve sitoplazmada bulunan belirleyiciler ise rutin olarak immünohistolojik veya immnositolojik tekniklerle (rneęin, immnofloresans, immünoperoksidaz ve flowsitometri) llr (63-65).

Çok yüksek sensitif ölümler yapabilmesi, immnoassey analizörlerin otomatize random acces (lm) alışabilmesi, analiz sistemlerinin sık kalibrasyon istememesi, parametre sayısının gün getikce artması, analiz sürelerinin kısa olması test sonuçlarını günlük olarak almaya uygun duruma getirmiştir (66). Bu zellikler onkologlar için kanser hastalarının teşhisinde ve tedavisinde çok önemli faydalar sağlamaktadır (67,68).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmamızda, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Gastroenteroloji polikliniğine kabızlık, ishal, rektal kanama v.b şikayetlerle başvuran hastalardan kolonoskopi yapılmasına uygun görülenler değerlendirildi. Bunlardan kolonoskopide alınan biopsilerin patoloji laboratuvarında incelenmesi sonucu belirlenen malign vakalar cerrahi girişim yapılmak üzere Genel Cerrahi polikliniğine gönderildi. Hasta grubumuz, şubat 2000 ve ekim 2001 tarihleri arasında, kolorektal maligniteli olup operasyona alınan 18 tanesi kadın, 16 tanesi erkek olmak üzere 34 gönüllüden oluşturuldu. Hastalar çalışmaya alınmadan doktor tarafından bilgilendirildi; gönüllü olanlar çalışmaya alındı. Yaş ortalaması 50 (31 ile 70 arası) idi. Çalışmaya katılan hastaların 24'ü kolon CA, 10 tanesi de rektum CA'lydı.

Tanısı konan hastaların klinik sınıflandırılması Dukes evrelemesine göre yapılmıştır (70). Klinik sınıflandırmada kullanılan başka yöntemler de kullanılmakta olmasına rağmen (37) Dukes evrelemesi daha kolay ve cerrahi olarak klinik değerlendirmeye daha uygun olduğu için tercih edilmiştir (26).

Hastaların yaş ortalamalarına uygun yaşta kişilerden oluşan kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların yaş ortalamalarıyla (AO:50) kontrol grubunun yaş ortalamaları (AO:48) arasında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ( $p>0.05$ ). Tablo 12'de görüldüğü gibi hastaların ve kontrollerin dağılım belli aralıkta yoğunlaşmamasına dikkat edilerek yaş farkı olasılığı devre dışı bırakıldı.

Kontrol grubumuz, sağlıklı kişilerden seçildi. Biyokimya rutin analiz laboratuvarına gönderilen kan numunelerinin incelenmesi sonucu herhangi metabolik hastalık olmadığı belirlenen kişilerle irtibat kurularak çalışmamıza katılmaları istendi. Kontrol grubumuzun hastane personeli olmamasına ve ailesinde ve kendisinde malignite riski bulunmamasına dikkat edildi. Yaşları hasta grubuna yakın olanlar içinden, çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar seçildi. Böylece hiçbir patolojik bulgusu olmayanlardan 20 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Yaş ortalaması 48 (31 ile 70 arası) idi.



### 3.2. NUMUNE ALINMASI

Cerrahi operasyon için bir gün önceden aç bırakılan ve barsak temizlikleri yapılmış olan hastalardan operasyona inmeden önce antekubital venlerin birisinden 5 ml venöz kan (steril şartlarda, antikoagülsüz) alındı. Kontrol grubunu oluşturan kişilerden de bir gece açlık sonrası sabah saat 8.00-10.00 arası 5 ml venöz kan alındı.

Kan örnekleri yarım saat kadar oda sıcaklığında pıhtılaşması için bekletildi. Daha sonra 3000 devirde 10 dakika satrifüje edildi ve serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar kapaklı tüplere konarak derin dondurucuda (-20°C'de) analiz yapılacağı güne kadar saklandı. En geç 15 gün içinde çalışıldı.

### 3.3. ANALİZLERİN ÇALIŞMA PRENSİBİ

Analizör olarak Immulite 2000 DPC (Diagnostic Products Corporation / Los Angeles) kullanıldı. Analiz için aynı firmanın sistemine özel CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA ve AFP ticari kitleri kullanıldı. Immulite 2000 DPC analiz kitleri katı fazlı, iki yönlü kemilüminesan enzim immunometrik bir yöntemle çalışır. Analiz sistemiyle serum içindeki CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA antijenlerinin ölçümü kantitatif olarak yapılır (66).

Çalışılacak olan numuneler bir önceki gün buzdolabına alındı, +4 +8 °C'de yavaşça çözünmesi sağlandı. Çalışmadan önce homojenizasyonu sağlamak için vortekslendi. Kapaklı tüplerden çalışma tüplerine aktarıldı. Cihazın tepsilerine yerleştirildi. Immulite 2000 otoanalizörde çalışıldı. Her test için kullanılan numune 10 µl, inkübasyon süresi 60 dakikadır. İşlem tamamlandıktan sonra sistem okuma yapar ve sonuçlar A<sub>4</sub> kağıdına yazılmış olarak alınır.

Immulite test sisteminde, polistiren boncuktan oluşan katı faz, anti-ligand ile kaplıdır. Numune olarak kullanılan serum, alkalen fosfataz konjuge monoklonal antikor ve ligand-labeled antikor ile 37°C sıcaklıkta 30-60 dakika, aralıklı olarak çalkalanarak inkübe edilir. Numunedeki antijenlerin herbirisi, antijen için spesifik olan bir enzime ve antikor kaplı bir bilyeye yapışır. İçine tampon aktarılır, ve reaksiyon tüpü 30 dakika süreyle 37°C'ta tekrar inkübe edilir. Numune içindeki, her bir antijen bir antikor ile kompleks oluşturur. Çözünen enzim bileşimi santrifüj yıkama yoluyla 7000 rpm'de 2 saniye santrifüje edildikten sonra atılır. Yıkama solüsyonu olarak 400 µl distile su kullanılır. Sonra 200 µl substrat eklenir ve

reaksiyon tüpü 5 dakika daha bekletilir. Adamantil dioksitanın bir fosfat esteri olan kemiluminisan substrat, polistrilen boncuklar içindeki alkalen fosfataz ile hidrolize tabi tutulur. Bu reaksiyon belli bir süre devam ettikten sonra sınırlı kompleks oluşur ve bundan çıkan fotonlar luminometre ile ölçülür. Foton çıktısı, serum içindeki CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA antijenlerinin konsantrasyonu ile orantılıdır (66).

Immulate 2000 sistemi, ısı kontrollü luminometre sayesinde örnek ve indikatör katkılarını, inkübasyonları ve seperasyon aşamasını ve foton çıktısının ölçümünü otomatik olarak yapar. (66).

### 3.4. ANALİZLERİN PROSEDÜRÜ

- 1) Serum tüpü, barkodu dışa gelecek şekilde, bir numune rafı üzerine yerleştirilir ve raf cihaz içindeki yerine konulur.
- 2) Eğer raf, henüz tamamen dolmamışsa uygun bir indikatör çubuğu ve bilye paketi barkodları dışa gelecek şekilde karosellerin üzerine yerleştirilir.
- 3) Serumlar, indikatör çubuğu ve bilye paketi çalışmaya hazır ise karusel kapağı kapatılır, BAŞLA tuşuna basılır, analizörün çalışması için gerekli ayarlamalar yapılmışsa yani çalışma için gerekli reaktifler, distile su, yıkama solusyonu, substrat ve reaksiyon tüpleri tam olarak yerleştirilmişse analizör çalışmaya başlar.

### 3.5. PARAMETRELERİMİZİN NORMAL DEĞERLERİ

AFP	: 0,5 - 5,5 IU/mL
CEA	: 0 - 5,2 ng/mL
CA 15-3	: 7,5 - 53 U/mL
CA-125	: 1,9 -16,3 U/mL
CA 19-9:	0 - 33 U/mL

### 3.6. KULLANILAN İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ

Hastalarımız (34 kişi) kendi içinde tekrar gruplandırıldı:

Dukes evrelemesine göre: A'da 1, B'de 17, C'de 12, D'de 5 hasta;

Yaş gruplarına göre: 31-40 arası 6, 41-50 arası 13, 51-60 arası 8, 61-70 arası 7 hastamız vardı. Yaş grupları oluşturulurken Friedman sınıflandırması göz önünde bulundurularak onarlı yaş grupları oluşturuldu.

Lokalizasyonuna göre: Kolon kanseri 24 tane, rektum kanseri 10 tane idi. Kontrol grubunda 20 kişi vardı.

Denek sayımızın az olması nedeniyle çalışmamıza en uygun yöntem olduğundan nonparametrik Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U istatistik yöntemlerini kullanarak hasta ve kontrol grubu verilerini karşılaştırdık (69).

#### 4. BULGULAR

Çalışmamızdaki hasta grubu, 35 kişiden oluşmaktadır. A evresinde sadece bir kişi olduğundan Evre A grubu oluşturulamadı ve inceleme dışı bırakıldı. 35 hastadan 34'ü ile çalışmamız devam etti ve gruplar buna göre oluşturuldu. Hastalara ait bulgular, 20 kişiden oluşan kontrol grubu bulgularıyla karşılaştırıldı.

Dukes B evresinde: 14 kolon kanserli, 3 rektum kanserli; Dukes C evresinde: 6 kolon kanserli, 6 rektum kanserli; Dukes D evresinde ise 4 kolon kanserli, 1 rektum kanserli hasta tesbit edilmiştir.

Hasta ve kontrollerde AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 serum değerlerini ölçmek için çeşitli yöntemler vardır. Bunların içinde enzim immünoessey, radyoimmünoessey, floresan polarizasyon immünoessey, kemiluminisans, elektroluminisans yöntemleri sayılabilir (8, 71). Güvenilirlik açısından doğruluğu oldukça yüksek olan bir yöntem (8) olduğundan biz kemiluminisan yöntemi tercih ettik.

Çalıştığımız belirleyicilerin kontrol ve hastalardaki düzeyleri Tablo 3 ve Tablo 4'de görülmektedir. Çalışma gruplarımızı oluşturanların cinsiyeti, yaşı ve bulgularının dağılımı detaylı olarak gösterilmiştir. Ayrıca Tablo 4'te Dukes sınıflandırmasına vakalarımızın Evre A, B, C, D grupları, lokalizasyonuna göre kolon ve rektum kanseri oluşu da belirtilmiştir.

Hasta grubu AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 serum değerlerini verdiğimiz tablolarda vaka sayısı (n), AO, SD ve SE değerleri gösterilmiştir. Dukes sınıflandırmasına göre Evre B, C, D grupları Tablo 5'de, 31-70 yaş aralığındaki hastalarımızın onarlı yaş gruplarına göre bulguları Tablo 6'da, lokalizasyonuna göre kolon ve rektum kanseri vakalarının bulguları Tablo 7'de gösterilmiştir. Kontrol grubuna ait bilgiler ve bulgular Tablo 3'te, hastalara ait olanlar ise Tablo 4'te gösterilmiştir. İlk sütunlarda grubu oluşturanların ad ve soyadının ilk harfleri gösterilmiştir.

Tablo 3: Kontrol grubunu oluşturan kişilerin yaşı, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeyleri.

İSİM	E/K *	NO	YAŞ	AFP IU/mL	CEA ng/mL	CA-15-3 U/mL	CA-125 U/mL	CA-19-9 U/mL
Z.İ	K	1	49	1.81	0.79	18.2	4.33	4.73
N.K	K	2	55	2.21	1.71	23.4	8.80	3.81
H.A	K	3	33	1.57	1.08	24.6	7.19	5.55
M.K	K	4	51	1.84	3.76	24.3	7.33	27.5
S.B	K	5	54	4.28	1.70	34.4	3.52	19.4
H.K	E	6	52	2.35	1.23	23.0	7.03	2.51
Y.D	E	7	37	2.06	1.36	15.6	5.97	48.4
S.D	K	8	48	1.78	0.60	8.82	11.2	2.50
B.Ö	K	9	35	1.78	1.19	22.8	5.79	17.2
F.A	E	10	47	2.47	4.74	38.6	12.2	5.53
M.B	E	11	46	1.69	4.01	19.7	6.01	2.50
H.G	E	12	61	1.88	3.51	12.5	4.17	6.83
R.B	E	13	51	2.03	1.97	27.1	5.23	3.08
F.G	K	14	62	1.47	2.80	28.5	8.38	22.4
Ş.S	E	15	42	2.24	4.08	22.3	9.23	9.51
A.S	K	16	70	1.81	1.12	10.4	4.19	6.81
Z.M	K	17	31	1.62	0.47	25.7	7.81	2.50
N.K	E	18	38	0.76	1.04	27.5	15.5	3.36
M.Ö	E	19	70	2.56	0.96	15.6	14.5	10.8
M.E	E	20	35	3.80	3.91	11.6	6.82	22.3

\*E: erkek, K: kadın.

Tablo 4: Dukes evrelemesine göre gruplandırılmış hastaların yaşı, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeyleri.

ST*	İSİM	E/K	NO	YAŞ	Lokalizasyonu	AFP IU/mL	CEA ng/mL	CA-15-3 U/mL	CA-125 U/mL	CA-19-9 U/mL
A	G.K	E	1	33	Kolon kanseri	2,96	0.71	22.5	7.25	4.60
	N.G	K	2	31	Kolon kanseri	1.49	0.48	13.2	81.7	2.50
	C.B	E	3	42	Kolon kanseri	2.35	2.27	24.3	15.3	14.5
	A.A	E	4	42	Kolon kanseri	1.63	4.99	17.0	9.24	2.53
	R.U	K	5	45	Kolon kanseri	2.34	2.30	22.6	3.61	37.3
	A.Y	K	6	52	Kolon kanseri	1.61	21.6	30.2	345	2,50
	G.Y	K	7	61	Kolon kanseri	1.74	2.63	21.5	5.9	13.1
	A.D	E	8	62	Kolon kanseri	1.66	1.37	34.3	3.5	1000
B	Z.S	K	9	66	Kolon kanseri	1.72	1.82	14.3	2.9	8.7
	T.C	E	10	60	Kolon kanseri	3.41	10.6	34.1	8.3	51.4
	Z.T	K	11	57	Kolon kanseri	1.1	11.2	27.1	14.9	28.3
	Z.M	K	12	31	Rektum kanseri	4.83	1.29	55.3	300	13.2
	N.Y	K	13	50	Rektum kanseri	4.71	10.2	25.7	3.49	48.3
	H.Y	K	14	63	Rektum kanseri	2.94	3.07	20.4	7.73	2.50
	H.Z	E	15	47	Kolon kanseri	1.17	10.9	38.0	9.67	147
	Ç.A	E	16	35	Kolon kanseri	1.20	11.4	9.49	5.46	2.51
	Ö.K	E	17	49	Kolon kanseri	14.7	10.0	17.3	12.3	16.8
	U.D	E	18	45	Kolon kanseri	2.97	0.50	28.8	6.04	3.74
C	H.E	K	19	56	Kolon kanseri	2.16	1.22	53.3	7.3	67.5
	B.A	E	20	36	Kolon kanseri	3.37	2.00	22.5	33.5	5.05
	A.K	E	21	46	Kolon kanseri	2.43	7.84	41.4	9.23	3.48
	H.Y	E	22	50	Kolon kanseri	4.39	5.11	5.37	2.39	216
	H.Y	K	23	61	Kolon kanseri	2.72	9.44	39.0	3.4	13.4
	M.P	K	24	67	Kolon kanseri	3.26	4.5	45.8	16.2	74.7
	Z.A	K	25	31	Rektum kanseri	2.45	1.09	33.5	10.8	15.8
	G.E	K	26	50	Rektum kanseri	1.73	3.25	26.3	2.3	2.52
	U.İ	E	27	59	Rektum kanseri	3.01	42.8	26.7	12.0	39.3
	H.C	K	28	60	Rektum kanseri	2.97	6.50	28.9	4.89	2.50
	E.D	K	29	60	Rektum kanseri	2.54	4.18	53.1	7.29	90.0
	S.A	K	30	70	Rektum kanseri	1.45	2.34	25.1	7.50	27.9
D	H.A	E	31	49	Kolon kanseri	4.73	12.7	41.5	58.8	1000
	Ş.K	E	32	50	Kolon kanseri	2.26	22.2	38.0	46.7	2.50
	S.K	K	33	52	Kolon kanseri	1.5	10.2	48.2	11.3	53.7
	D.Ö	E	34	40	Rektum kanseri	2.74	25.7	33.5	144.0	1000
	M.S	E	35	47	Kolon kanseri	2.38	10.2	33.7	22.7	4.30

\*ST: Stage (Evre)

Dukes evrelemesine göre hasta gruplarının CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerine ait istatistiksel bulgular Tablo 5'te, yaşlarına göre gruplandırılmış hastaların bulguları ise Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 5: Dukes evrelemesine göre hasta gruplarının CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerine ait istatistiksel bulgular.

PARAMETRELER		BİRİM	*n	*AO	*SD	*SE
AFP	Evre B	IU/mL	17	3.0335	3.2160	0.7800
	Evre C		12	2.7067	0.7830	0.2260
	Evre D		5	2.7220	1.2100	0.5411
	Kontrol		20	2.1005	0.7764	0.1736
CEA	Evre B	ng/mL	17	6.2718	5.8496	1.4187
	Evre C		12	7.5225	11.4104	3.2939
	Evre D		5	16.2000	7.2543	3.2442
	Kontrol		20	2.1015	1.3871	0.3102
CA 125	Evre B	U/mL	17	49.1200	104.8048	25.4189
	Evre C		12	9.7333	8.5431	2.4662
	Evre D		5	56.7000	52.3041	23.3911
	Kontrol		20	42.5585	155.4880	34.7682
CA 19 9	Evre B	U/mL	17	82.0494	239.1769	58.0089
	Evre C		12	46.5108	61.5965	17.7814
	Evre D		5	412.1000	537.0699	240.1850
	Kontrol		20	11.3610	11.7715	2.6322
CA 15 3	Evre B	U/mL	17	25.5171	11.0658	2.6838
	Evre C		12	33.4142	13.8897	4.0096
	Evre D		5	38.9800	6.1284	2.7407
	Kontrol		20	21.7310	7.8276	1.7503

\*Not: n: Grubu oluşturan vaka sayısı, AO: aritmetik ortalama, SD: standart sapma, SE: standart hata.

Tablo 6: Yaşlarına göre gruplandırılmış hastaların CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerine ait istatistiksel bulgular.

Parametreler		n	AO	SD	SE
AFP	31-40 yaş	6	2,6800	1,3238	0,5404
	41-50 yaş	13	3,2100	3,5089	0,9732
	51-60 yaş	8	2,2875	0,8296	0,2933
	61-70 yaş	7	2,2129	0,7345	0,2776
CEA	31-40 yaş	6	6,9933	10,0408	4,0992
	41-50 yaş	13	7,8815	5,8253	1,6157
	51-60 yaş	8	13,5375	13,2845	4,6968
	61-70 yaş	7	3,5957	2,7648	1,0450
CA 125	31-40 yaş	6	95,9100	112,6829	46,0026
	41-50 yaş	13	15,5208	17,6639	4,8991
	51-60 yaş	8	51,3725	118,6862	41,9619
	61-70 yaş	7	6,7329	4,6216	1,7468
CA 19-9	31-40 yaş	6	173,1750	405,0986	165,3808
	41-50 yaş	13	115,3015	273,8183	75,9435
	51-60 yaş	8	41,9000	30,4605	10,7694
	61-70 yaş	7	162,9000	369,9182	139,8159
CA 15 3	31-40 yaş	6	27,9150	16,7192	6,8256
	41-50 yaş	13	27,6900	10,7716	2,9875
	51-60 yaş	8	37,7000	11,7764	4,1636
	61-70 yaş	7	28,6571	11,3518	4,2906

Tablo 7'de tümör lökazasyonuna göre rektum CA grubu ve kolon CA grubu arasında CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeyleri verilmiştir.

Tablo 7: Tümör lokalizasyonuna göre gruplandırılmış hastaların CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerine ait istatistiksel bulgular.

Parametreler	N	AO	SD	SE
AFP Kolon kanseri	24	2.8454	2,7032	0.5518
Rektum kanseri	10	2.9370	1.0972	0.3470
CEA Kolon kanseri	24	7.3946	6.0913	1.2434
Rektum kanseri	10	10.0,20	13.6463	4.3153
CA 125 Kolon kanseri	24	30.6392	69.7765	14.2431
Rektum kanseri	10	50.0000	97.8702	30.9493
CA 19 9 Kolon kanseri	24	115.4779	277.1827	56.5797
Rektum kanseri	10	124.2000	308.9304	97.6924
CA 15 3 Kolon kanseri	24	29.2150	12.7568	2.6040
Rektum kanseri	10	32.8500	11.9137	3.7674

Çalışma gruplarımızdaki hastaların tamamına ait bulgularla kontrol grubu AFP, CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3 değerlerinin karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Çalışma gruplarımızdaki hastaların tamamına ait bulgularla kontrol grubu AFP, CEA, CA 125, CA 19-9, CA 15-3 değerlerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	HASTA GRUBU AO±SE N=34	KONTROL GRUBU AO±SE n=20	P
AFP	2.87 ± 0.40	2.10 ± 0.0.17	NS
CEA	8.17 ± 1.51	2.10 ± 0.31	P<0.0001
CA 125	36.33 ± 13.38	7.76 ± 0.75	P<0.05
CA 19-9	118.04 ± 48.38	11.36 ± 2.63	NS
CA 15-3	30.28 ± 2.13	21.73 ± 1.75	P<0.003

Dukes evrelemesine göre hasta grubu ve kontrol gruplarının karşılaştırılması ise Tablo 9'da verilmiştir. Evre A, B, C gruplarına ait bulgular kontrol grubuyla karşılaştırılmış istatistiksel olarak anlamlı bulunanlar (p<0.05) gösterilmiştir.



Tablo 9: Dukas evrelemesine göre hasta grubu ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

PARAMETRE	EVRE	n	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	p
AFP	B	17	3.03 ± 0.78	2.10±0.17	NS
	C	12	2.70±0.23		NS
	D	5	2.72±0.54		NS
CEA	B	17	6.27±1.42	2.10±0.31	NS
	C	12	7.52±3.29		p<0.03
	D	5	16.20±3.24		p<0.0001
CA 15-3	B	17	25.52±2.68	21.73±1.75	NS
	C	12	33.41±4.01		p<0.003
	D	5	38.98±2.74		p<0.002
CA 19-9	B	17	82.05±58.01	11.36±2.63	NS
	C	12	46.51±17.78		NS
	D	5	412.10 ± 240.19		NS
CA 125	B	17	49.12±25.42	7.76±0.75	p<0.04
	C	12	9.73±2.47		NS
	D	5	56.70±23.39		NS

Not: İstatistiksel bulguları p>0.05 olanlar NS (Non significant) olarak gösterildi.

Evre B, C, D, ve kontrol (K) gruplarının bulgularının istatistiksel karşılaştırılması yapılmış, anlamlı bulunanlar (p≤0.05 veya daha küçük) belirtilmiş, p>0.05 olanlar NS (nonsignificant, anlamlı fark yok) olarak gösterilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Dukas evrelemesine göre evrelerarası istatistiksel bulguların sonuçları

PARAMETRE	EVRE	B	C	D	K
AFP	B	-	NS	NS	NS
	C	NS	-	NS	NS
	D	NS	NS	-	NS
	K	NS	NS	NS	-
CEA	B	-	NS	p<0.005	NS
	C	NS	-	p<0.02	p<0.04
	D	p<0.005	p<0.02	-	p<0.0001
	K	NS	p<0.04	p<0.0001	-
CA 15-3	B	-	p<0.05	p<0.02	NS
	C	p<0.05	-	NS	p<0.003
	D	p<0.02	NS	-	p<0.002
	K	NS	p<0.003	p<0.002	-
CA 125	B	-	NS	NS	p<0.05
	C	NS	-	NS	NS
	D	NS	NS	-	NS
	K	p<0.05	NS	NS	-
CA 19-9	B	-	NS	NS	NS
	C	NS	-	NS	NS
	D	NS	NS	-	NS
	K	NS	NS	NS	-

Rektum kanseri grubu ile kolon kanseri grubu bulguları Tablo 11'de karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 11: Tümör lokalizasyonuna göre Kolon kanserli ve Rektum kanserlilerin CA 125, CA 15-3, CA 19-9, AFP ve CEA düzeylerinin karşılaştırılması.

PARAMETRE	Kolon kanseri n = 24	Rektum kanseri n = 10	P
AFP	2.85±0.55	2.94±0.35	NS
CEA	7.39±1.24	10.04±4.32	NS
CA 125	30.64±14.24	50.00±30.95	NS
CA 19-9	115.48±56.58	124.20±97.69	NS
CA 15-3	29.22±2.60	32.85±3.77	NS

31-70 yaş arasındaki hastalar ve kontrol grubunu oluşturanlar onar yaş aralıklarla gruplandırılmış ve her hasta grubu kendine uygun yaştaki kontrol grubuyla Tablo 12'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 12: Yaşlarına göre gruplandırılmış hastaların ve kontrollerin AFP, CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125 düzeylerinin karşılaştırılması

PARAMETRE	YAŞ GRUBU	n	HASTA AO±SE	n	KONTROL AO±SE	P
AFP	31-40	6	2.68±0.54	6	1.93±0.41	NS
	41-50	13	3.68±0.97	5	1.99±0.15	NS
	51-60	8	2.29±0.29	5	2.54±0.44	NS
	61-70	7	2.21±0.28	4	1.93±0.23	NS
	31-70	34	2.87±0.40	20	2.10±0.17	NS
CEA	31-40	6	6.99±4.10	6	1.51±0.50	NS
	41-50	13	7.88±1.62	5	2.84±0.89	NS
	51-60	8	13.54±4.70	5	2.07±0.44	p<0.03
	61-70	7	3.59±1.05	4	2.09±0.63	NS
	31-70	34	8.17±1.52	20	2.10±0.31	p<0.0001
CA 15-3	31-40	6	27.91±6.83	6	21.30±1.29	NS
	41-50	13	27.69±2.99	5	21.52±4.84	NS
	51-60	8	37.70±4.16	5	26.44±2.11	p<0.05
	61-70	7	28.66±4.29	4	16.75±4.06	NS
	31-70	34	30.28±2.13	20	21.73±1.75	p<0.01
CA 19-9	31-40	6	173.17±165.38	6	16.55±7.17	NS
	41-50	13	115.30±75.94	5	4.95±1.29	NS
	51-60	8	41.90±10.77	5	11.26±5.14	NS
	61-70	7	162.90±139.82	4	11.71±3.69	NS
	31-70	34	118.04±48.38	20	11.36±2.63	NS
CA 125	31-40	6	95.91±46.00	6	8.18±1.50	NS
	41-50	13	15.52±4.90	5	8.59±1.50	NS
	51-60	8	51.37±41.96	5	6.38±0.91	NS
	61-70	7	6.73±1.75	4	7.81±2.44	NS
	31-70	34	36.33±13.38	20	7.76±0.75	NS

## 5. TARTIŞMA

Erken tanı, kanser tedavisinin başarı yüzdesini büyük oranda arttırdığından kanser belirleyicilerinin çok yönlü olarak araştırılması gereksinimi sürmektedir. Biz bu konuda yapılan çalışmalara katkıda bulunmak amacıyla kolorektal kanserlerde AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 serum değerlerini ölçerek verileri irdeledik.

Tablo 8'de görüldüğü gibi kolorektal kanserli kişilerde serum CEA, CA 15-3, CA 125 değerleri kontrol grubuna göre önemli oranda yüksek bulunmuştur. CA 19-9 değerleri ise ilk bakışta kontrole göre çok farklı görülmesine rağmen istatistiksel olarak fark anlamsız bulunmuştur. Bunun nedeni: Tablo 4'de görüldüğü gibi hasta bulgularındaki dağılımın düzensiz olması ve kontrollere benzer bulgusu olan hastaların çokluğundandır.

Kolorektal kanserlilerde AFP değerinde Dukes evrelemesine göre anlamlı fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 8 ve Tablo 9). Kolorektal kanserlerde ve kontrollerde birbirine yakın değerlerde bulunmuştur. Çalışma grubumuzda sadece 1 hastada AFP düzeyi yüksek (14,7 U/mL) olarak ölçülmüştür. Diğer hastalarımızda düzeyler normallik sınırları içinde bulunmuştur. Serum AFP düzeyleri karaciğerin primer karsinoması için en spesifik biyokimyasal testtir. AFP özellikle embriyonal karsinoma ve yolk salk tümörlerde yükselmektedir. Yüksek AFP düzeyleri; hepatosellüler karsinoma, testiküler ve ovarian germ hücre tümörleri, pankreatik karsinoma, gastrik karsinoma ve kolonik karsinomalı hastalarda görülmüştür (72). Bulgularımızdaki AFP değerleri incelendiğinde hasta ve kontrollerin farkı istatistiksel yönden anlamsızdır ( $p>0,05$ ). Zaten serum AFP düzeyleri karaciğerin primer karsinoması için spesifik biyokimyasal test olduğundan bu parametrenin kolorektal tümörlerin takibinde belirleyici olarak kullanılamayacağı kanaatindeyiz. (50).

Dukes sınıflandırılmasına göre kanser evrelerinin ilerlemesiyle parametre değerlerinin değişmesi Tablo 9'da gösterilmiştir. CEA değerleri kolorektal kanserlerde artmıştır; fark stage B için NS, stage C için  $p<0,03$ , stage D için  $p<0,0001$  bulunmuştur. CA 15-3 farkı stage B'de NS, stage C'de  $p<0,003$ , stage D'de  $p<0,002$  bulunmuştur. Stage evresi arttıkça CEA ve CA 15-3 değerlerinin düzenli artması bu parametrelerin kolorektal kanserlilerin evreleri arasında bir korelasyon

kurulabileceği veya klinik ilerlemeyi saptamada yararlı olacağı kanaatine varılmıştır.

CA 125 bulguları genel olarak kolorektal kanserlilerde artmış olmasına rağmen stage evresi ilerlemesiyle paralellik bulunamamıştır. Çünkü stage D evresinde kontrollerle fark en anlamlı düzeyde beklenirken anlamlılık sadece stage B'de ( $p<0.04$ ) bulunabilmiştir. CA 125'in kolorektal kanserlerin evrelemesi ile bir korelasyon oluşturmadığı ve klinik ilerlemesinde parametre olarak kullanmanın uygun olamayacağı kanaatine varılmıştır. Kolorektal kanserlilerde AFP değerleri kontrollere yakın olup stage evrelemesine göre de istatistiksel olarak farkı anlamsız olduğundan tanıda ve takipte yararlanılabilecek bir parametre olmadığı kanaatindeyiz.

Kolorektal kanserlilerin evreleri kendi arasında AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 serum düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında (Tablo 10) CEA stage C-D farkı  $p<0.02$  olduğu halde stage B-D farkı  $p<0.005$  olduğu belirlendi. Patolojik evre ile CEA düzeylerinin yükselmesi arasında paralellik vardır. Wonebo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Dukes stage A kolon kanserli hastaların yalnızca % 27,5'inde CEA düzeyleri yükselirken, Stage D hastalarının % 83,8'inde bir yükselme olduğunu görmüşlerdir. Yine bir diğer çalışmada CEA değerleri %4 , %25, %44 ,%65 olmak üzere Dukes evresine göre A,B,C,D safhalarında artmıştır (62). Bizim çalışmamız da, bu bulgular ile paralellik göstermektedir ve çalışmamızın literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. CEA fetal kolon hücresi yüzey glikoproteini (43) olduğundan bu bölgenin durumunu yansıtan parametrenin CEA olması doğaldır. Günümüzde, kolorektal kanserli hastalarda preoperatif dönemde CEA düzeylerinin ölçümü hastalığın prognozu hakkında önemli bilgiler verebilmektedir (73). CEA düzeylerindeki artış rektal polipli hastalarda da gözlenmiştir (74). Evreye uygun olarak CEA konsantrasyonundaki ilerleyen artış olması, CEA'nın preoperatif evre ile uygun oluşu hasta prognozu hakkında önemli bilgiler vermesi nedeniyle klinik değerlendirmede oldukça önemli parametre olduğu kanaatine varılmıştır.

Dukes sınıflandırmasına göre kolorektal kanserli hastalarımızın evresi ilerledikçe CA 15-3 konsantrasyonunun artması Tablo 10'da görülmektedir; Stage B-C arasındaki fark anlamlı ( $p<0.05$ ) olduğu halde stage B-D arasındaki fark daha anlamlı ( $p<0.02$ ) bulunmuştur. Yapılan başka çalışmalarda CA 15-3'ün kolorektal CA, metastatik göğüs CA ve pankreatik kanserli hastalarda yükseldiği görülmüştür

(7). Her ne kadar stage A grubumuzun olmaması daha anlamlı karşılaştırmalar yapmamıza olanak sağlamamışsa da stage C ve stage D evrelerindeki hastalarımızın CA 15-3 düzeylerindeki artış kontrollerle karşılaştırıldığında görülen çok anlamlı artış ( $p<0.003$  ve  $p<0.002$ ) bunu desteklemektedir. Buna göre CA 15-3'ün evre ile korele olduğu ve bununda hasta tanı ve takibinde önemli bir bulgu olduğu kanaatindeyiz.

Hastalarımızı 31-70 yaş arasında onarlı yaş gruplarına ayırdığımızda Tablo 12'de görüldüğü gibi AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 serum düzeylerinde yaşa paralel artış gözlenmemiştir. 31-70 yaş grubunda (tüm hastalar ile kontroller) karşılaştırıldığında kolorektal kanserli hastalarımızda kontrollere göre CEA artışı oldukça anlamlı ( $p<0.0001$ ), CA 15-3 artışı çok anlamlı ( $p<0.01$ ) bulunmuştur. Her iki parametrede en yüksek düzey 51-60 yaş grubunda gözlenmiş, aynı yaş grubundaki kontrollerle fark CEA için  $p<0.03$  ve CA 15-3 için  $p<0.05$  bulunmuştur. Literatürde kolorektal kanser sıklığının yaş ile arttığı, 40 yaşında hafif, 50 yaşında daha belirgin bir artma olurken en fazla artış 55 ile 74 yaşları arasında olduğu bildirilmiştir (24). Bizim çalışmamızda hasta populasyonunun en kalabalık grubu 51-60 yaş arasında olmamasına rağmen kolorektal kanserli hastalarda özellikle 51-60 yaş arasında CEA ve CA 15-3'ün en yüksek düzeyde bulunması nedeniyle bu parametrelerin bu yaş grubunda olan kolorektal kanserli hastalar için daha değerli olabileceği kanaatine varılmıştır.

Çalışmamızda CA 19-9 düzeyleri kolorektal kanserli hastalarda  $118.04 \pm 48.38$ , kontrollerde  $11.36 \pm 2.63$  U/mL bulunmuştur, ancak fark anlamlı değildir ( $p>0.05$ ) (Tablo 8). 34 hastadan 13 tanesinde yüksek değer ölçülmüş olmasına rağmen hasta grubunda bulunanlardan bir kısmının normallik sınırları içinde bulunması istatistik bulgularına etkili olmuştur. CA 19-9 kolon kanseri hücre dizisinden elde edilmiş bir antijendir (61). Kolon kanserlerinde CA 19-9'un yükselmesini beklerdik; ancak çalışmamızda artış belirleyemedik. Literatürde CA 19-9'un kolorektal kanserlerin ancak % 42'sinde (62), pankreas tümörlerinin ise % 87'sinde yüksek (43) olduğu bildirilmiştir. Okçu ve arkadaşlarının çalışmasında kolon kanserlerinin 4. evresindeki hastalarda % 60 olguda yüksek bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda stage D evresindeki 5 hastanın 3'ünde CA 19-9 değeri yüksek bulunmuştur; ancak bu evrede normallik sınırları içinde (hatta düşük düzeyde) bulguların olması istatistiksel anlamlılığı yakalayabilmemizi engellemiştir. CA 19-9 düzeylerinde kişisel özelliklerin önemli olması nedeniyle bazı

vakalarımızda yüksek bulunmasına rağmen kolorektal kanserlerde bir genelleme yapılamayacağı, evreler ile CA 19-9 arasında korelasyon olmadığı kanaatindeyiz.

CA 125 düzeylerinde ise, sadece Dukes B evresi ile kontroller arasında anlamlı fark ( $p<0.05$ ) görülmüştür. Bunu spesifik bir bulgu olarak değerlendirmek mümkün değildir. Çünkü stage D ile kontroller arasındaki fark anlamlı olsaydı buna mantıklı yorumlamak daha kolay olurdu. Evreler arasında anlamlı bir farklılık belirleyemedik. Okçu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CA 19-9 ve CA 125 düzeylerinde evreler arasındaki fark önemsiz bulunmuştur (16). Bu da bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir. Kolon kanserlerinde CA 125 sensitivitesinin % 28 olduğu bildirilmiştir (16). Evreler arası karşılaştırmada anlamlı fark bulunamaması nedeniyle kolorektal kanserlerin preoperatif tanısında CA 125'in yararlı olamayacağı kanaatine varılmıştır.

Kolorektal kanserli hastalarda anlamlı artış gösteren CEA ve CA 15-3 düzeyleri Rektum CA ve kolon CA vakalarında karşılaştırılmış (Tablo11) ve fark anlamlı bulunamamıştır. Bu nedenle kolon kanserleri ve rektum kanserleri laboratuvar tanı yönünden benzerlik gösterdiğinden aralarında lokalizasyona göre ayırım yapmanın özellikle CEA ve CA 15-3 düzeyleri yönünden anlamlı olmayacağı kanaatine varılmıştır

Kolorektal kanserli hastalarda AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 serum düzeyleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış; CEA ve CA 15-3 düzeylerindeki artışın anlamlılığı belirlenmiştir. Sonuç olarak preoperatif evrelemede, metastaz ve rekürrenslerinin ortaya çıkarılmasında yararlanılabilecek laboratuvar bulgu olduğu kanaatine varılmıştır.

Lokalizasyonuna göre rektum veya kolon tutulumunun bu parametrelerin artmasında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Daha geniş bir popülasyonda çalışma yapılması (özellikle çalışmamızda oluşturulamamış olan stage A evresi grubunun bulunacağı çalışma gruplarının oluşturulması) ve % 5 uç değerlerin bulgulardan çıkartılması istatistiksel anlamlılığını arttırabileceği kanaatindeyiz.

## ÖZET

Bu çalışmada, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalında kolonoskopik, radyolojik ve histopatolojik inceleme sonucu tanısı konulmuş ve evresi bilinen 34 kolorektal kanser vakasında ve sağlıklı 20 kişiden oluşan kontrol grubunda serum AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 düzeylerini ölçerek bu markırlar ile evreler arasındaki korelasyonu inceledik.

Hastalarımızı 31-70 yaş arasında onarlı yaş gruplarına ayırdığımızda AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 ve CA 15-3 serum düzeylerinde yaşa paralel artış gözlenmemiştir. 31-70 yaş grubunda kolorektal kanserlilerle kontroller karşılaştırıldığında artış CEA'da çok anlamlı ( $p<0.0001$ ), CA 15-3'da çok anlamlı ( $p<0.003$ ), CA 125'da anlamlı ( $p<0.05$ ) bulunmuştur. Kolorektal kanserlerin tanısında CEA artışı oldukça önemli, CA 15-3 artışı çok önemli, CA 125 artışı önemli bir parametre olarak kullanılabilir. CA 19-9 ve AFP değerleri içindeki fark anlamsız bulunmuştur.

Lokalizasyonuna göre rektum veya kolon tutulumunun bu parametrelerin artmasında anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Dukes sınıflandırılmasına göre kanser evresinin ilerlemesiyle CEA değerleri kolorektal kanserlerde artmıştır; fark stage B için anlamsız, stage C için  $p<0.03$ , stage D için  $p<0.0001$  bulunmuştur. CA 15-3 farkı stage B'de anlamsız, stage C'de  $p<0.003$ , stage D'de  $p<0.002$  bulunmuştur. Stage evresi arttıkça CEA ve CA 15-3 değerlerinin düzenli artmış olmasından dolayı kanserin klinik ilerlemesini saptamada yararlı olacağı kanaatine varılmıştır. CA 125 bulguları genel olarak kolorektal kanserlilerde artmış olmasına rağmen stage evresi ilerlemesiyle paralellik bulunamamıştır.

Kolorektal kanserli hastalarımızda kontrollere göre CEA ve CA 15-3 artışı çok anlamlı bulunmuştur. Ancak en yüksek artış 51-60 yaş grubunda gözlenmiştir. ( $p<0.03$  ve  $p<0.05$ ).

Sonuç olarak kolorektal kanserli hastalarda CEA ve CA 15-3 düzeylerindeki anlamlı artışın klinik evrelemeyle paralellik göstermesi bu parametrelerin kolorektal kanserlerin klinik seyrini incemede, metastaz ve rekürrenslerin incelenmesinde yararlı olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu parametrelerin değeri yaş ilerledikçe, özellikle 50 yaşından sonra artmaktadır.

## SUMMARY

Serum AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 and CA 15-3 levels of 20 healthy people and 34 patients diagnosed as having colorectal cancer and staged by colonoscopic, radiologic and histopathologic examinations in General Surgery Department of Turgut Özal Medical Center, İnönü University (Malatya / Turkey) were analyzed and the correlations among these markers were evaluated.

When the patients were graded into age groups containing ten each, between 31-70 age, increases in serum AFP, CEA, CA 19-9, CA 125 and CA 15-3 levels paralleling the increases in age were not observed. In 31-70 age group, a comparison between patients with colorectal cancer and controls revealed a very significant correlation in CEA ( $p < 0,0001$ ) and CA 15-3 ( $p < 0,003$ ), and significant correlation in CA 125 ( $p < 0,05$ ). Increases in CEA, CA 15-3 and CA 125 can be used as highly significant parameters in the diagnosis of colorectal cancers. Differences in terms of CA 19-9 and AFP levels were found to be statistically significant.

No significant difference was detected between the rises of these parameters and the localization of the tumors.

According to Duke's classification, CEA levels in colorectal cancers rose parallel with the progression of the Stage, the difference for stage B was found to be nonsignificant, for Stage C  $p < 0,03$  and for Stage D  $p < 0,002$ . Differences with regard to CA 15-3 were insignificant at Stage B,  $p < 0,003$  at Stage C and  $p < 0,002$  at Stage D. Due to a regular rise in CEA and CA 15-3 levels in line with the progression of stages, it was concluded to be useful in the determination of clinical stages. Despite a general rise of CA 125 in patients with colorectal cancer, this had no parallel in the progression of the stage.

Increase of CEA and CA 15-3 in colorectal cancer patients were found to be statistically very significant compared to controls. However the most prominent rise was observed in 51-60 age group, the differences were found to be  $p < 0,003$  and  $p < 0,05$  respectively.

In conclusion, significant rises of CEA and CA 15-3 levels in colorectal patients parallel to progression in clinical stages could be employed in the follow-up of clinical progression of colorectal cancers and in the determination of metastasis and recurrence. These parameters become more valuable with the age, especially over 50.



## 6-KAYNAKLAR

1. Boring CC, Squires TS and Tong T. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1993; 43/1: 7-26.
2. Uygun A, Uyguner C, Nazarođlu N. Serum gastrin levels in patients with colorectal cancer. Türk J Gastroenterol 1998; 2:187-190.
3. Karvar S. Molecular biology of colon cancer. Türk J Gastroenterol 1995; 6: 280-284.
4. Dinçol D. Diyet, Vitaminler ve Kanser. Güncel Gastroenteroloji Ocak 1997; 38-46.
5. Tatar G. Kolon tümör markırları ve GGK taramaları. Güncel Gastroenteroloji Ocak 1997; 56-59.
6. Hart AR, Wicks A.C.B, Mayberry JF. Colorectal cancer screening in asemptomatik populations. Gut 1995; 36:589-590
7. Antony W. Burch, Nicole A. Massoll, Alex A. Pappas, Tümör Markers. In: Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Michael L. Bishop, Janet L. Duben, Engel Kirk Edward P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 4th ed , 2000; 522-536.
8. Daniel W.C. and Stewardt Sell. Tumor Markers. In: Tietz Text book of Clinical Chemistry. 2nd ed, C.A. Burtis, E.R. Ashwood. Eds. Philadelphia. WB. Saunders, 1993; 722-747.
9. İçli F, Akbulut H. Onkolojiye Giriş. 2.Baskı, 1996; 1385-1396.
10. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Toward the primary prevantion of cancer. Science 1991; 254:1131.
11. Landis SH, Murray T, Bolden S. et al. Cancer statistcs. CA Cancer J Clin 1998:48:6.
12. De Vita VT Jr. Cancer Principles and Practice of Oncology. 4th., Ed. J.B. Lippincott Company. Philadelphia 1993;182-227, 2417-2447 and 2480-2500.
13. Weinberg R.A. Tumor suppressor genes. Science 1991; 254:1138-1146.
14. Müller R, Mumberg D, Lucibello FC. Signals and genes in the control of cell-cycle progression. Biochim Biophys Acta 1993:1155:151-179
15. Fidler IJ. Cancer metastasis. British Medical Bulletin. 1991; 47(1):157-177.
16. Okçu N, Uyanık B.S, Akarsu E, Bakan E, Tonbul H.Z. The importance of carbohydrate antigens (CA 19-9, CA125), carcinoembriyonic antigen (CEA)

- and alkaline phosphatase (ALP) in patients with gastric and colorectal cancer. Turk J Gastroenterol. 1995; 6:467-471.
17. Liv FJ, Duben, Laufen V, Bishop ML. Tumor markers. Chapter 25. Clinical Chemistry J.B. Lippincott Company. Philadelphia 1985; 498-500.
  18. Kwinnslan S. Serum tumour markers in Clinical practise. Tumor markers on update Kleep O. And Romsla I (eds). Trondheim 24-25 May. 1991; 6-11.
  19. Minton JP, Chevinsky A. Present status of tumuor markers. Semin Surg Oncol 1989; 5: 425-435.
  20. Lawerz R. Clinical significance of tumor markers. Wien Klin Wochenschr 1989; 101: 467- 472.
  21. Bahçeci Z. Moleküler Biyoloji. Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Yayınları. 3.Baskı.1997;180-190.
  22. Bilir N. Cancer frequency in Turkey . Cancer 1981;11: 93.
  23. Küçükso N.M. Hacettepe Tıp Fakültesi Onkoloji Bölümü. Klinik Onkoloji 1996;301-306.
  24. Truszkowski JA, Robert W. Colorectal Neoplasms Postgraduate Medicine. November 1995; 98 (5).
  25. Bilir N. Cancer occurrence in Developing Countries International agency for research on Cancer IARC Scientific Publ. No:75. Lyon 1986;303.
  26. Sayek İ, Ruacan Ş. Temel Cerrahi. 2. Baskı, Mayıs 1996; 666-670.
  27. Kelly MJ. and Johnson BE. Genetic mechanisms of solid tumor oncogenesis. Advances in Internal Medicine. 1994; 39 : 93-117.
  28. Fearon E.R. Molecular genetic studies of the adenoma-carcinoma sequence. Advances in Internal Medicine. 1994 ; 39 :123-148.
  29. Sono T, Smith LS. and Cantor CR. Immuno-PCR. Very Sensitive antigen detection by means of specific antibody-DNA conjugates. Science 1992 ; 258: 120-122.
  30. Dia mandis E.P. Clinica Chimica Acta. 1997 ; 257: 157-180.
  31. Meltzer SJ, Ahnen DJ, Battifora H, Yokota J. and Cline MJ. Proto-oncogene abnormalities in colon cancers and adenomatous polyps. Gastroenterology 1987; 92:1174-1180.
  32. Güler H. Master tezi. Kolorektal Kanserlerde APC ve DCC antionkogenlerinin rolü. Yök Kütüphanesi. 2001.
  33. Michele C. Goyette, Kathleen Cho, Clare L. Fascing, Daniel B. Levy, Kemeth

- W. Kinzler, Christos Paraskeva, Bert Vogelstein, Eric J. Stanbridge.  
Progression of Colorectal Cancer is Associated with Multiple Tumor Suppressor Gene defects but Inhibition of Correction of Any Single defect via Chromosome Transfer. *Molecular and Cellular Biogoly*. Mar 1992 ;(12):3. 1387-1395.
34. Daniel C. Chung. *Molecular Prognostic Markers and Colorectal Cancer. The Search goes On Gastroentetology*. 1998;114:1330-1338.
  35. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR and Carren SE. Genetic alterations during colorectal tumor development. *N. Eng. J. Med*. 1988; 319:525-532.
  36. M. Menteş, Kolon tümörleri. *Klinik Gastroenteroloji*. Ankara 1983; Cilt 1: 384 - 394.
  37. İliçin G. *Temel İç Hastalıkları .Cilt 1*, Ankara 1996 ;1026-1032.
  38. Lawrance W. *Cancer Surgical. Diagnosis and Treatment*. Longe Medical Puplications, California, 1984;685-690.
  39. Fritsche HA. Tumor marker test in patient monitoring. *Lab Med* 1982;13:528.
  40. Reynoso G. CEA, basic concepts, clinical applications. *Diagn Med* 1981;4:41.
  41. Sell S. Ed.: *Serological Cancer Markers*. Ottawa NJ. The Humana Press. 1992.
  42. Mc Intire RK. Tumor Markers. How useful are they? *Hops Pract* 1984.11:55.
  43. Güler N. *Onkolojik Hastalıklar. Tümör Belirleyicileri*. Ankara 1997; 1406-1411.
  44. Bergstrand B. Paper electrophoretic study of human fetal serum protein with demoststration of a new protein fraction. *Scand J Clin Lab Invest*. 1957;9:277.
  45. Kirk patrick. edd. *Alpha-fetoprotein*. 1981;135:29.
  46. Rose. edd. *Manual of Clinical laboratory İmmunology*. 1986; 810-822.
  47. Bosl GJ, Lange PH, Froley EE, Goldman A, Nochomovitz LE, Rosai J, Waldman TA, Johnson K, Kennedy BJ. Human chorionic gonadotropin and alphafetoprotein in the staging of nonseminamatus testicular cancer. *Cancer* . 1981; Jan.15:47(2):328-332.
  48. Deutsch HF. Chemistry and biology of  $\alpha$ -fetoprotein. *Adv Cancer Res*. 1991; 56:253.
  49. Woldman TA, MC intire KR. The use of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein in the diagnosis of malignancy. *Cancer*. 1974;34:1510.
  50. Masseyeff R. Human alpha-fetoprotein. *Pathol Biol*. 1972; 20:703.
  51. Humphrey PA. The role of tumor markers in early detection of cancer. *Semin Surg Oncol*. 1989;5:186.

52. Gülşen M, Gürbüz A.K, Dağalp K, Karaeren N, Bağcı S, Uygurer C, Özgüven M.A, Alper A, Narin Y. Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Blood serum and Gastric Lesions. *Gastroenteroloji* 1994 ;5 :1.
53. Go VL. Carcinoembryonic Antigen.Clinical application. *Cancer* 1976; 37:562.
54. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N. Eng/1 Med* 1978;299:448.
55. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of Carcinoembryonic Antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1994;37:272.
56. Selennick MJ. Tumor markers. *Cancer Diagn Treat*. 1992; 19:715.
57. Bieglmayer C, Et al. CA 15-3, MCA, CAM26, CAM29 are members of a polymorphic family of mucin-like glycoproteins. *Tumour Biol*.1991;12(3):138-148.
58. Bast RC Jr. et al. Reaktivitiy of a monoclonal antibody with ovarian carcinoma. *J. Clin Invest*. 1981; 68:1331-1337.
59. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumor-associated antigen. a review of the literature. *Hum Reprod*. 1989; 4:1.
60. Crvickshank DJ, Fullerton WT, Klopper A. The clinical significance of pre-operative serum CA 125 in ovarian cancer. *Br J Obstet Gynecol*. 1987; 94:196.
61. Koprowski H, Herlyn M, Steplewise Z. Et al. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Science*. 1981; 212: 53.
62. Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*.Vol 14, No 10 (october). 1996; 2843-2877.
63. Bray RA, Landay AL. Identification and functional characterization of Mononuclear cells by flow cytometry. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113 : 579.
64. Dressler LG, Bartow SA. DNA flow cytometry in solid tumors. Practical aspects and clinical applications. *Semin Diagn Pathol*. 1989; 6 :55.
65. Garret PE, Kurtz SR. Clinical utility of oncofetal proteins and hormones as tumor markers. *Med Clin North Am*. 1986; 70:1295.
66. Dalen A. BR-MA, OM-MA, GI-MA, CEA. Clinical Evaluation Using the Immulite Analyzer. Department of Nuclear Medicine. The Netherlands, *Tumor Biology*.1999; 20:117-129.
67. Suresh MR. Classification of Tumor Markers. *Anticancer Research*. 1996; 16:2273-2278.

68. Suresh MR, Noujam AA. and Longenecker BM. Recent developments in monoclonal antibodies in: Biotechnology Current Progress.Vol.1. (Cheremisinoff PN. and Ferrante LM. Eds) U.S.A. Technomic Publ.1991;83-101.
69. Hayran H, Özdemir O. Bilgisayarda İstatistik ve Tıp. Hekimler Yayın Birliđi. 1996; 294-296.
70. 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.
71. Kaplan A.L, Pesce J.A.(Eds). Clinical Chemistry. Theory, Analysis, Correlation. 3.th edition, 1996; 983-1004.
72. Klee GG, Go VLW. Serum Tumor Markers. Mayo Clinic Proc. 1982; 57:129.
73. Astarcioglu H, Füzün M, Bora S, Sökmen S, Hacıyanlı M, Erkan N. Karsinoembriyonik Antijenin Kolorektal Kanser Rekürrensini Belirlemedeki Etkinliđi. Kolon Rektum Hastalıkları Derg. 1998;8: 68-70.
74. Yüceyar S, Ertürk S, Dirican A, Cengiz A, Saner H. The Role of Acute-Phase Reactant Proteins. Carcinoembriyonik Antigen and CA 19-9 as a Marker in the Preoperative Staging of Colorectal Cancer. A Prospective Staging Clinical Study. Int Surg 1996; 81:136-139.

## ÖZGEÇMİŞ

1974 Malatya doğumluyum. İlk, orta ve lise tahsilimi Malatya' da tamamladım. 1992 yılında İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümünü kazandım. 1996 yılında mezun olduktan sonra aynı yıl Tekirdağ iline öğretmen olarak atandım. 1997 yılında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi' nde Biyolog olarak göreve başladım. Halen Biyokimya Anabilim Dalında görevime devam etmekteyim.

