

30075

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

MİDE VE KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA SERUM CA 72-4 VE
CEA DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Mustafa KIBAR

Adana, 1993

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------|--------------|
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 2-20 |
| MATERYAL VE METOD | 21-24 |
| BULGULAR | 25-32 |
| TARTIŞMA | 33-35 |
| SONUÇLAR | 36-37 |
| ÖZET | 38 |
| SUMMARY | 39 |
| KAYNAKLAR | 40-47 |

GİRİŞ:

Kanserli hastalarda prognozu belirleyen en önemli faktörler erken tanı ve tedavi olduğundan, bu hastalıkların erken evrede tanınmaları hususunda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar sonucunda, klinik olarak faydalı birçok yeni tümör belirleyicileri bulunmuştur. Tümör belirleyicileri, tümör hücreleri tarafından sentezlenen (tumour-derived) veya tümör hücrelerine karşı normal hücreler tarafından sekrete edilen (tumour-associated) antijenik maddelerdir. Yeni tümör belirleyicilerinin çoğu, müsin'le ilişkili yüksek molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Bu müsinle ilişkili moleküller, çoğunlukla karbohidrat antijen (CA) olarak anılırlar.

Tümör belirleyicilerden, öncelikle kanser taramasında ve erken evre tanıda çok şeyler beklenilmesine karşın istenen özelliklere ve duyarlılığ'a sahip bir tümör belirleyici henüz bulunamamıştır.

Birçok araştırmacı, kanseri en erken evrede, hücre tipi ve vücut içindeki lokalizasyonu ile birlikte tesbit edebilecek bir kan testinin bulunması yolunda çaba göstermektedir.

Tümör belirleyicileri, genellikle glikolipid olarak hücre membranına entegre olmuş hücre yüzey karbohidratlarıdır. Tümör belirleyicileri, malign tümörlü hastaların erken evrede teşhis edilmelerinde sınırlı bir değere sahip olmaları yanında, bu hastaların tedavilerinin yönetiminde, cerrahi sonrası nükslerin erken tesbitinde ve cerrahi öncesi evrelemede oldukça faydalı olabilirler.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tümör belirleyicileri; Kolorektal kanser için karsinoembryonik antijen (CEA), meme kanseri için CA 15-3, over kanseri için CA 125, kolorektal ve pankreas kanseri için CA 19-9, pankreas kanseri için DuPAN-2 kullanılmaktadır.

Biz bu çalışmada, erken ve geç evre mide ve kolorektal kanserli hastalarda simültane olarak çalışılan CA 72-4 ve CEA düzeylerinin, hastalığın tanısında ve tedavinin yönetimindeki değerinin tesbitini amaçladık.

GENEL BİLGİLER:

Kanser tarama sisteminin başlıca amacı, premalign lezyonları ve karsinomları küratif cerrahi uygulanabilir safhada yakalamaktır⁽¹⁾. Her ne kadar klasik bazı tümör belirleyicileri klinikte belli ölçüde kullanım sahası buldu ise de, bunlardan hiçbiri semptomsuz dönemde tanı için yeterli değildir. Malign hücrelerin membranında yer alan glikoprotein ve glikolipid tabiatındaki antijenler, monoklonal antikolarla tanınır ve tümör belirleyici olarak kullanılırlar. Tümör belirleyicileri, tümörün bizzat kendisi tarafından veya tümör hücrelerine bir cevap olarak normal hücreler tarafından üretilebilir⁽²⁾. Bu antijenlerin çoğu, herhangi bir hastalık durumunun söz konusu olmadığı durumlarda bile bir miktar üretilebilir ve hatta bu miktar bazı iltihabi durumlarda önemli ölçülere ulaşabilir⁽¹⁾. Bu durum, tümör belirleyicilerinin spesifitesini azaltır.

Belli bir tip tümör hücresine ait karbohidrat yapısındaki belirleyiciler, prekürsör maddelerin birikmesine veya yeni glikolipid-glikoprotein yapısındaki maddelerin yapımına bağlı olarak bulunabilirler. Tümör belirleyicilerinin çoğu yüksek molekül ağırlıklı olduklarından, kanser hücrelerinden kolayca sekrete edilemezler⁽³⁾. Ayrıca, boyutları büyük olduğundan, bazal membranı geçemeyebilirler. Bu nedenle, erken evre kanserlerin birçoğunda bulunan düşük molekül ağırlıklı proteinlerin aranması, tümör belirleyici araştırmalarında izlenecek yol olabilir. Eğer böyle bir belirleyici bulunursa, bundan sonraki basamak bunun premalign durumlarda araştırılması olmalıdır.

Tümör belirleyicileri, belirleyicinin biyokimyasal kaynağına göre hormonlar, antijenler ve enzimler olarak sınıflandırılabilirler. 1975 yılından itibaren monoklonal antikor üretiminde kullanılan "hibridoma" tekniği, immünoloji ve onkoloji alanına önemli katkılarda bulunmuştur.

MONOKLONAL ANTİKORLAR:

Organizma antiijenik bir madde ile karşılaştığında plazma hücreleri, antiijenin üzerindeki spesifik bölgelere bağlanır ve bu antiijene spesifik antikörler sentezleyerek immün cevabı oluşturur. Saf haldeki tek bir antiijene, fakat gerçekte o antiijenin birçok antiijenik determinantına (epitop'una) karşı, çeşitli plazma hücre klonlarının sentezledikleri antikörler heterojen bir popülasyon oluştururlar. Çok sayıda antiijenik determinant taşıyan antiijenler, B hücrelerinin birçok klonlarının plazma hücreleri haline farklılaşmasını endükte ederler. Tek bir plazma hücresinin, tek bir epitop için spesifik antikör sentezlediği düşünülürse, bir antiijene karşı elde edilmiş immün serumda, aslında birçok epitopa karşı farklı plazma hücre klonları tarafından sentezlenmiş farklı antikörler bulunduğu anlaşılır. Bu antikörlere "poliklonal antikörler" denmektedir. Bir antiijenin tek bir epitopu için, tek bir lenfosit hücre klonu tarafından sentezlenen antikörlere ise "monoklonal antikörler" denmektedir. Monoklonal antikörler, elektroforetik ve immünolojik olarak homojen bir popülasyonu oluştururlar. Bu nedenle bu antikörler, elektroforez sırasında işgal ettikleri zonda (gamma-globulin) dar tabanlı bir pik yaparlar ve immün reaksiyonlarda sadece tek bir epitopla birleşebilirler.

Özellikle tedavi amacıyla in vivo olarak kullanılacak uygun anti-tümör monoklonal antikörlerin seçimi ve hazırlanması, zaman alıcı ve karışık bir iştir. Bu amaçla kullanmak için IgG ve bunun subtipleri, IgM izotipinden daha uygun bulunmuştur⁽⁴⁾. F(ab')₂ ve Fab' fragmanları, tümörü lokalize etmekte, intakt immünoglobulinden daha etkin bulunmuştur⁽⁵⁾. Uygun monoklonal antikör seçimi ve hazırlanması hedef antiijenin bazı özellikleriyle ilişkilidir (Tablo 1). Bu özellikler; lokalizasyonu (antiijenin hücre yüzey membranında bulunması gereklidir), homojen ekspresyonu (verilen bir tümörün bütün hücreleri, uygun antiijenik moleküle sahip olmalıdır), hücrelerdeki antiijen yoğunluğu ve antiijenin kimyasal yapısıdır. Bu son özellik , antiijen-antikör kompleksinin hücre içine girip girmeme sürecine etkili olabilir.

TABLO 1 : İn vivo olarak kullanılacak monoklonal antikörlerin seçilmesinde kullanılan kriterler.

| |
|--|
| Monoklonal antikörler: |
| 1. Spesifikliği 2. İzotipi 3. Afinitesi |
| Uygun antijen: |
| 1. Lokalizasyonu 2. Ekspresyonu 3. Yoğunluğu (hücre yüzeyindeki) 4. Kimyasal yapısı |

Maalesef, birinci kuşak fare anti-insan tümörü monoklonal antikörleri bu niteliklere sahip değildirler. Bu nedenle, değişik metodlar kullanılarak, ikinci kuşak daha uygun anti-tümör monoklonal antikörler üretilmeye başlanmıştır⁽⁴⁾. Fare asit'inden elde edilen monoklonal antikörlerin in vivo kullanımı, insanda bağışıklık cevabına yol açar. Bu durum, klinik deneyleri kısıtlayıcı bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Gerçekten de, heterolog proteinler insanda anti-fare antikörlerinin (HAMA=human anti-mouse antibodies) oluşumuna yol açar ve böylece tedavinin etkinliği nötralize olabilir (Tablo 2). Bu monoklonal antikörlerin dozunda ve verilmiş yolunda yapılacak ayarlamalar anaflaktik reaksiyonun önlenmesinde bir ölçüde faydalı olabilir. Bunun yanında, insan monoklonal antikörlerinin kullanılması, bu tür tehlikelerin önlenmesi açısından daha uygun olacaktır. Bu yönde çalışma yapan bazı araştırmacılar, insan monoklonal antikörleri sekrete eden hücre dizileri elde etmişler, fakat bu antikörlerin, fare monoklonal antikörlerine göre daha zayıf özellik gösterme ve daha anstabil olma eğiliminde oldukları bildirilmiştir⁽⁶⁾. Chimeric veya reshaped antikörler, nadiren antijenik reaksiyona neden olan fare antijen-reaktif antikör fraksiyonuyla (değişken kısım), insandan elde edilen ve kullanımı tasarlanan fonksiyona (kompleman fiksasyonu ve radionüklidler, toksinler veya ilaçlar gibi toksik bileşiklerin bağlanmasını kolaylaştırma gibi) uygun olarak seçilmiş

antikor fraksiyonunun (sabit kısım) kombinasyonu ile elde edilir^(4,6). Bu antikorların ve ayrıca anti-idiotip antikorların kullanılmasıyla, yukarıda bahsedilen problemlerin bir ölçüde üstesinden gelmek mümkün olmuştur.

TABLO 2 : HAMA ile ilgili problemler.

İn vivo:

1. Monoklonal antikorların hızlı klirensi
2. İmmün kompleks oluşumu
3. Karaciğerde akümülyasyon

İn vitro:

1. Çift antikorlu RİA ile antijen tesbitinde bozulma

Bir molekülün antijenik olabilmesi, yani hem bir antikora bağlanabilmesi hem de bağışıklık cevabına yol açabilmesi için gereken temel özellikler;

1. Molekülün yüzeyindeki antijenik determinantların toplamı, immün sistemin "kendisinden" olarak tanımladığı konfigürasyondan farklı bir konfigürasyon meydana getirmeli.

2. Maddenin molekül ağırlığı yeterli (en azından 10 kD) olmalıdır. Çünkü bir molekül ne kadar büyükse, üzerinde epitoplara için o kadar fazla yer var demektir ve ayrıca "yabancı" görüntüsü veren epitoplara sayısı da ne kadar fazlaysa bunun antijenik özelliği de o kadar güçlü olacaktır.

3. Molekül, immün sistemi stimüle edebilecek kadar kontakta kalabilmelidir.

4. Molekülün organizma ile uygun biyolojik ilişki kurabilmesi için, belli bir kimyasal komplekse'ye sahip olması gereklidir.

5. Molekül elektrik yükü taşımalıdır. Çünkü elektrik yüklü gruplar, sulu ortamda moleküle erirlik kazandırarak çevre ile daha iyi temas etmelerini, dolayısıyla onların immün sistem hücrelerine daha kolay girmelerini sağlayan hidrofilik nitelik kazanmalarını sağlarlar.

6. Antijenin dozu ve konağa verilmiş yolu da immün cevabın şiddetini ve kalitesini etkileyebilir.

7. Konağın antijene cevap yeteneği de iyi olmalıdır. Bu yeteneği

konağın genetik yapısı ile tayin edilir.

İn vitro şartlarda, selektif monoklonal antikolar elde etmek üzere, tek bir antikor yapıcı hücrenin izole edilip üretilebilmesi için uzun yıllar çaba sarfedilmiştir. Çünkü normal şartlarda bu hücreler in vitro üretilemezler. 1975 yılında Cambridge Üniversitesi'nden Milstein ve Köhler, tek bir antikor sekrete eden hücre seleksiyonuna ve bu seçilmiş hücreden bir popülasyon oluşturmaya imkan tanıyan "hibridoma" tekniğini tanımladılar⁽⁷⁾. Bu teknikle, B-lenfositlerinin spesifik antikor yapıcı özelliklerini, myeloma hücrelerinin ise sınırsız üretilebilme özelliklerini kazanan melez (hibrid) hücrelerin özel vasatlarda üretilebilmesi ile tek bir epitop'a karşı çok yüksek özgüllükte ve sınırsız miktarlarda monoklonal antikor sentezleyebilmek mümkün olmuştur. Bu teknikle monoklonal antikor elde etmek için; antikor üretilecek antijenle immünize edilmiş fareden alınan antikor yapan dalak hücreleri, hücre füzyonu yapan polietilen glikol (PEG) veya Sendai virüsü gibi kimyasal veya biyolojik bir ajanla birlikte, in vitro hücre kültürlerinden elde edilen immünooglobulin sekrete etmeyen mutand fare myeloma hücreleri ile karıştırılır. Böylece, antikor sentezleyen dalak hücrelerinin membranları, in vitro sınırsız üretilebilen myeloma hücrelerinin membranları ile kaynaştırılarak (füzyon) hücrelerin birleşmeleri mümkün olur. Füzyondan sonra oluşan hibrid hücrede başlangıçta her iki hücrenin de çekirdeği bulunur. Bu çekirdeklerin füzyona uğraması ile de her iki hücreden gelen genetik bilgileri içeren tek bir çekirdek ortaya çıkar. Daha sonra bu hücreler, içerisinde sadece hibrid hücrelerin üremesine imkan veren HAT (hypoxanthine, aminopterin ve thymidine) vasatında saklanır. İn vitro şartlarda sürekli üretilebilen bu hücrelerden, istenen bir monoklonal antikoru sentezleyen tek bir klon izole edilip sürekli olarak çoğaltılabilir. Bu klonlardan sekrete edilen antikolar monospesifiktir ve sadece bir epitopa karşı oluşmuşlardır⁽⁷⁾. Bu tekniğin bir sonucu olarak, değişik tip kanser, melanom, lenfoma ve lösemi'li hastaların serumlarında bulunan çok sayıda tümörle ilgili antijenin tanınması mümkün olmuştur⁽⁸⁾. Monoklonal antikoların in vitro şartlarda bol miktarda üretilebilmesi, immünolojide daha sonraki gelişmeler için bir sıçrama noktası olmuştur.

MONOKLONAL ANTİKORLARIN KANSER OLGULARINDA

KULLANIM ALANLARI:

Monoklonal antikörlerin kanserli hastalardaki kullanım alanı; teşhis, prognoz ve tedavi olmak üzere üç bölümde incelenebilir⁽⁸⁾. Bu bölümlerin detayı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Monoklonal antikörler, hücre süspansiyonlarının immünohistokimyasal değerlendirilmesinde ve fikse edilmiş biyopsi dokularında immünohistokimyasal boyamayla, tümörle ilişkili antijenlerin deteksiyonu için ideal ajanlardır. Ayrıca, dokuların benign/malign ayırımında ve histolojik subtiplerin tesbitinde kullanılabilirler.

TÜMÖRLE İLİŞKİLİ ANTİJENLERİN ÖZELLİKLERİ:

Tümörle ilişkili antijenlerin çoğunu ilgilendiren bazı temel prensipler vardır⁽⁸⁾. Bunlar;

1. Belli bir tümörle ilişkili antijen, genellikle birden fazla tümör çeşidinde eksprese olur. Mesela, immünojen olarak meme tümör ekstresi kullanılarak hazırlanan bir monoklonal antikör, sadece meme kanseri hücreleriyle değil, aynı zamanda başka tip tümör hücreleriyle de (over, kolorektal veya akciğer kanseri gibi) reaksiyona girebilir.

2. Bir tümörün bütün hücreleri, belli bir tümörle ilişkili antijeni eksprese etmeyebilir ve ayrıca bu özellik metastatik lezyonlar için de geçerlidir.

3. Belli bir tümör grubu içindeki bütün tümörler, belli bir tümörle ilişkili antijeni eksprese etmeyebilir. Mesela, belli bir tümörle ilişkili antijeni kolon kanserlerinin %80'i eksprese edebilir.

4. Kanser hücre popülasyonları arasındaki antijenik heterojenite sebepleri arasında, temporal modülasyonlar da bulunur. Kültürlerdeki hücrelerin antijen ekspresyonunda, zamana bağlı olarak değişimler gözlenmiştir⁽⁹⁾.

5. Kanserle ilişkili antijenlerin çoğu, hücre membranının stabil bir komponentidir.

6. Tümörle ilişkili antijenler "Genel" ve "Özel" olarak sınıflandırılabilir. "Genel" olanlar, belli bir tümöre ait hücrelerin çoğunda ve ayrıca değişik tip tümörlerde eksprese

olurlar. "Özel" olanlar ise, bir tümördeki hücrelerin küçük bir popülasyonunda ve ayrıca sınırlı sayıdaki değişik tip tümörlerde eksprese olurlar.

TABLO 3 : Monoklonal Antikorların Kanserli Hastalardaki Potansiyel Kullanım Alanları:

I. Teşhis:

- A. Vücut sıvılarında (serum, balgam, effüzyonlar, idrar, beyin-omurilik sıvısı) tümörle ilişkili antijenlerin taranması
- B. İşaretli monoklonal antikorlarla
 - 1. Primer veya metastatik lezyonların tesbiti (işaretli monoklonal antikorların i.v., ciltaltı veya periton içine verilmesiyle)
 - 2. Lenf düğümü tutulumunun lenfosintigrafiyle tesbiti
- C. İmmünopatoloji
 - 1. Habis-selim ayırımının yapılması
 - 2. Tümör tipinin saptanması
 - 3. Tümörle ilişkili antijenin ekspresyonuna dayanan alt sınıflandırma imkanı
 - a. Metastatik potansiyel
 - b. Muhtemel metastaz yerleri
 - c. Spesifik tedavi protokollarına cevabın öngörülmesi
 - d. Prognoz

II. Hastalık seyrinin takibi

- A. Hastalıkla ilişkili antijenin vücut sıvılarında taranması
- B. Monoklonal antikorlarla tümör nüksünün tesbiti
- C. İmmünopatolojik olarak gizli metastazların tesbiti
 - 1. Aspirasyon sitolojisi
 - 2. Lenf düğümü veya kemik iliği biyopsisi
 - 3. Vücut sıvıları sitolojisi

III. Tedavi

- A. Monoklonal antikorların direkt toksisitesi
 - 1. Kompleman aracılığıyla
 - 2. Hücre aracılığıyla
- B. Monoklonal antikorların ilaçlarla konjugasyonu (Adriamycin gibi)
- C. Monoklonal antikorların toksinlerle konjugasyonu (Ricin gibi)
- D. Monoklonal antikorların radyoaktif maddelerle konjugasyonu
- E. Tümör antijenlerine karşı spesifik aktif immüniteyi başlatmak için anti-idiotip monoklonal antikorların uygulanması.

İDEAL BİR TÜMÖR BELİRLEYİCİDE ARANAN ÖZELLİKLER:

1. Tümör hücreleri tarafından salgılanan maddeler, vücut sıvılarından izole edilebilmeli.
2. Sensitivite oranı yüksek olmalı, sadece tümör tarafından üretilmeli, normal dokuda ve selim hastalıklarda üretilmemeli.
3. Ait olduğu doku veya organa spesifik olmalı, yalancı pozitif veya negatif sonuç vermemelidir.
4. Aynı tip tümörlü hastada, aynı spesifik tümör belirleyici bulunmalı.
5. Tümör oluşumunun erken evresinde ortaya çıkarak, küratif tedaviye yardımcı olmalıdır.
6. Kan ve idrar düzeyi, tümör büyüklüğü ve gelişmesiyle orantılı olarak yükselmelidir. Yani tümörün büyüklüğü ile tümör belirleyicisinin seviyesi arasında korelasyon olmalıdır.
7. Tümör belirleyicisinin düzeyi, tümörün prognozu hakkında bilgi verebilmelidir. Mesela, tedavi öncesi belirgin yüksek olan tümör belirleyicisi seviyesinin, tedavi sonrası dönemde normal seviyeye düşmemesi kötü prognoz belirtisi olmalıdır⁽¹⁰⁾.

Kanser ve tümör belirleyicileri arasındaki bu karşılıklı ilişkinin gözönünde tutulması halinde; belirleyici, tümörün başlangıcında normal düzeyde, tümör büyüdükçe gittikçe yükselen, tedavi ve remisyonda düşen ve eğer nüks, rezidüel hastalık, metastaz veya ikinci bir primer odak mevcut ise sürekli/tekrar yüksek seviyeler gösteren bir grafik çizmelidir⁽¹¹⁾.

TÜMÖR BELİRLEYİCİLERİNİN GÜNÜMÜZDEKİ DURUMU:

Kanser tarama sistemlerinin primer amacı, premalign lezyonları ve kanserleri, küratif cerrahi uygulanabilir safhada yakalamaktır. Her ne kadar bazı klasik tümör belirleyicileri klinikte kullanım sahası bulduysa da, bunlardan hiçbiri semptomsuz dönemdeki teşhis ve tarama için yeterli değildir. Günümüz koşullarında, kanser-spesifik veya organ-spesifik (PSA hariç) belirleyiciler henüz bulunamamıştır⁽³⁾. Onkogenler ve onkoproteinler üzerindeki araştırmalar sonucu, bazı kanserlerde mutand genlerin bulunduğu ve bu genlerin anormal proteinlerin yapılmasına yol açtığı bulunmuştur. Buna örnek olarak ta kolorektal kanserlerin %40'ında mutand "ras" geninin bulunduğu gösterilmiştir⁽¹²⁾. Bu mutand ras

genleri ve proteinlerin kanser veya prekanseröz lezyonlar için muhtemel spesifik belirleyiciler olduğu bulunmuştur. Bu şekilde somatik hücre genetiği ve moleküler biyolojik yaklaşımlardan ümit verici gelişmeler ortaya çıkmaktadır⁽¹³⁾.

CA 72-4:

Mide kanseri, Japonya, Şili, Finlandiya, İslanda adası ve diğer bazı memleketlerde kanser mortalitesinin en sık sebebi olarak bulunmaktadır. Daha önceleri, internal kanserler içinde en sık görülen ve en fazla ölüme neden olan kanser olarak gösterilen mide kanseri insidensinde, 1930'lardan bu yana, her iki cinste de açıklanamayan bir azalma görülmüştür. Ayrıca, kolorektal kanser insidensinde de hafif bir düşme tesbit edilmiştir. Midenin tüm malign neoplastik lezyonlarının %95'ini adenokarsinoma, geri kalan %5'ini ise squamous-hücreli karsinom, adenosquamous karsinom ve karsinoid tümörler oluşturur. Mide kanserinin prognozu, kanserin yaygınlığıyla (klinik evre), histolojik tipiyle ve tedaviyle direkt ilişkilidir. Son zamanlarda, diagnostik tekniklerdeki ilerlemeler, yüksek riskli hasta popülasyonunda erken karsinomatöz lezyonların tesbit edilebilmesini mümkün kılmıştır. Midenin prekanseröz lezyonları; adenomlar, atrofik ve displastik lezyonlardır.

Kolon kanseri 1.2/1 oranında erkeklerde, rektum kanseri ise 1.2/1 oranında kadınlarda daha sık olarak görülür. Kolorektal kanser, en yüksek insidens yedinci dekada olmak üzere, genellikle bir yaşlılık hastalığıdır.

Kolorektal kanser, famiyal poliposis, Gardner sendromu, villöz adenom ve kronik ülseratif kolitli hastalarda görülebilmekle beraber, bunlar, toplam kolorektal kanserli hasta popülasyonu içinde küçük bir yüzde oluştururlar. Kolorektal kanser etyolojisinde, genetik faktörlerin de etkili olduğu gösterilmiştir. Kolorektal kanser insidensinde, dünyanın değişik bölgeleri arasında çok büyük farklılıklar gözlenmiştir; oran, Nijerya'da 1.1/100.000, ABD'de 33.4/100.000 olarak bildirilmiştir. Kolorektal kanser insidensindeki bu farklılığın en muhtemel nedeni olarak, diyetteki farklılıklar gösterilmektedir. Diyet hipotezine göre;

- 1.Karsinojenik veya prokarsinojenik maddelerin alımı.
- 2.Diyetteki lif içeriğindeki değişiklikler.

3. Diyetteki lipid ve proteinin tipi ve miktarı.

4. İntestinal florada diyetle ilişkili olarak meydana gelen değişiklikler.

Kolorektal kanserlerin %35'i, rektum ve sigmoid kolonda, %35'i, çekum ve çıkan kolonda lokalizedir.

Kolorektal kanser makroskopik olarak; polipoid, nodüler, ülseröz, skiröz olarak tanımlanır. Genellikle bu terimlerin ikisi birarada kullanılır.

Mikroskopik olarak kolon kanseri, neoplastik hücrelerin diferansiyasyon derecesine bağlı olarak, az çok kolon dokusuna benzerdirler. İyi diferansiye tümörde, tümör hücreleri, normal glandüler yapıyı taklit edecek şekilde dizilmişlerdir.

Birçok araştırmacı tarafından, CA 72-4 belirleyicisinin mide ve kolorektal kanserli hastalardaki serum düzeyi diagnostik ve prognostik amaçla araştırılmıştır.

Colcher ve arkadaşları, antijen olarak meme kanserinin karaciğer metastazından elde ettikleri membran fraksiyonunu kullanarak, fareden IgG1 izotipinde olan monoklonal antikor (MAB) B72.3'ü üretmişlerdir⁽¹⁴⁾. Johnson ve arkadaşları, MAB B72.3'ün tumor-associated glikoprotein 72 (TAG-72) olarak adlandırılan müsin benzeri, yüksek bir moleküler ağırlığa sahip bir glikoproteine bağlandığını göstermişlerdir⁽¹⁵⁾.

TAG-72 , değişik birçok epitelyal malignansilerde eksprese olur⁽¹⁵⁾. İnsanda immünohistokimyasal olarak, normal kolon^(16,17), mide⁽¹⁸⁾, pankreas⁽¹⁹⁾, akciğer⁽²⁰⁾, meme⁽²¹⁾, böbrek, kalb, lenf nodu ve kemik iliğinin, MAB B72.3 ile non-immünoreaktif olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber insanda normal doku olarak yalnızca post-ovulatuvar endometriumun, B72.3 ile reaktive olduğu, pre-ovulatuvar veya post-menopozal endometriumun B72.3 ile reaktive olmadığı bulunmuştur⁽²²⁾. Ayrıca, mezotelyoma, lenfoma, melanoma ve sarkoma gibi non-epitelyal malignansilerde, monoklonal antikor B72.3 aracılığıyla TAG-72 ekspresyonu gösterilememiştir^(20,23,24).

İmmünohistokimyasal teknik kullanılarak, değişik epitelyal malignansilerde ve benign hastalıklarda MAB B72.3'ün reaktivasyon oranları **tablo 4,5'te** özetlenmiştir.

TABLO 4 : Malign epitelyal tümörlerde Mab B72.3'ün reaktivasyon oranları.

| Hastalıklar | Reaktivasyon Oranı | Referans No |
|---------------------|--------------------|-------------|
| Over kanseri | %71-100 | 25,26 |
| Endometrium kanseri | %91-100 | 22,27 |
| Akciğer kanseri | %50-86 | 28,29 |
| Kolorektal kanser | %70-100 | 16,26,30,31 |
| Meme kanseri | %50-70 | 5,32 |
| Mide kanseri | %80-97 | 30,33,34 |
| Pankreas kanseri | %92-100 | 26,35 |

TABLO 5 :Mab B72.3 ile reaktivasyon gösteren benign hastalıklar.

| |
|---|
| Kolon hastalıkları Adenomlar, ülseratif kolit, Crohn hastalığı Lenfadenit Over hastalıkları İnklüzyon kisti, teratoma, kistadenom, tubo-ovariyen abse. Pankreatit Mide hastalıkları Gastrit Gastrik ülser Karaciğer hastalıkları Hepatit Alkolik siroz |
| Referanslar: 30,31,35,36,37,38. |

TAG-72 antijeni nöral, hematopoetik veya sarkomatöz kaynaklı tümörlerde eksprese olmadığından, pankarsinoma tabiatında olduğu kabul edilmiştir^(26,39). Ayrıca, TAG-72 antijeninin immünohistokimyasal olarak fetal kolon, mide ve özofagusta gösterilmesi sonucu bu antijen, onkofetal antijen olarak tanımlanmıştır⁽²⁶⁾.

1982 yılında Horan-Hand ve arkadaşları, immünojen olarak kullanılan meme kanserinin karaciğer metastazından presipite ettikleri TAG-72 antijeninin, SDS:PAGE (Sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel electrophoresis) tekniğiyle yaklaşık 220-400 kDa'luk moleküler ağırlığ'a sahip olduğunu bildirmişlerdir⁽⁴⁰⁾. 1986 yılında Johnson ve arkadaşları, TAG-72 antijeninin >1000 kilodalton'luk müsin benzeri bir moleküler yapıya sahip olduğunu göstermişlerdir⁽¹⁵⁾. Johnson ve arkadaşları, yüksek oranda TAG-72 antijen ekspresyonu gösteren insan kolon adenokarsinoma hücre

dizisinin (LS-174T) faredeki ksenogreftinden, bu antijeni pürifiye etmişlerdir⁽¹⁵⁾. Pürifiye TAG-72 antijeninin dansitesini 1.45 g/ml olarak bildirmişlerdir. TAG-72 antijeninin sahip olduğu bu dansite değeri, yüksek moleküler ağırlığ'a sahip olması, kondroitinaz sindirimine rezistan olması ve kan grubu antijenleriyle ilgili oligosakkaridleri içermesi, bu antijenin müsin benzeri bir molekül olduğunu gösterir⁽¹⁵⁾. Müsinler, gastrointestinal, solunum ve genito-üriner sistemin glandüler epiteli tarafından salgılanan yüksek moleküler ağırlığ'a sahip glikoproteinlerdir⁽⁴¹⁾. Bu müsinik TAG-72 antijeni, bir polipeptite O-glikosidik bağlarla bağlı, herbiri ortalama 10 monosakkarit içeren 200 kadar oligosakkarit zincirinden oluşur. Bunlar, plazma ve hücre yüzey glikoproteinlerinden, yapı ve kimyasal olarak ayrı bir glikoprotein grubunu oluştururlar. TAG-72 antijeni, yüksek oranda (%50-80) karbohidrat içerir. Bunun karakteristik karbohidrat yapısı; Galaktoz, Galaktozamin, N-Asetil-Galaktozamin, Fükoz ve Sialik Asit'tir. Amino asit içeriği ise Serin, Treonin ve Prolin'den oluşur⁽⁴¹⁾. Kansersiz dokularda ve bunu takiben bu hastaların serumlarında, yüksek antijen seviyelerinin nasıl oluştuğu farklı birkaç mekanizmayla açıklanabilir. Bunlar arasında en uygun olanları; hücre proliferasyonu, litik ve nekrotik olaylar, neo-vaskülarizasyon ve metabolik yolda değişikliklerdir⁽⁴¹⁾. Bunun yanında, kansersiz hastalarda tümör belirleyici olarak kullanılan müsinlerin normal epitel hücrelerinde de bulunduğu ancak, doku müsin konsantrasyonunun neoplastik dokularda normal dokulardan oldukça yüksek olduğu unutulmamalıdır. Bu sebepten dolayı, müsinlerin tümör belirleyicisi olarak yorumlanması kantitatif değerlendirme üzerine kurulmuştur⁽⁴¹⁾.

Primer tümörün kendi hücreleri arasında olduğu kadar bölgesel veya uzak metastatik kolon tümörü hücreleri arasında da antijenik heterojenite mevcuttur^(39,42). Bu durum radioimmünoteksiyonda olduğu kadar, radioimmünoterapide de önemlidir ve monoklonal antikor kokteyli veya birkaç hücre çapı mesafede etkili olabilecek izotop kullanımını gerektirir. Araştırmalar, rekombinant insan (rHu)-interferon (IFN)- α A ve rHu-IFN- γ 'nin, insan kanser hücrelerinde yüzey antijeni ekspresyonunda güçlü bir regülatör olarak rol oynadığını göstermiştir. Radioimmünoassay veya flow

sitometri yöntemiyle bu tümör hücrelerinin analizi, interferon tedavisinin, yüzey antijenine monoklonal antikor bağlayan hücre popülasyonunda artış olduğunu göstermiştir^(43,44,45,46).

Son yıllarda, insan kolon kanserinden elde edilen TAG-72 antijenini ile reaktif olan, ikinci kuşak monoklonal antikorlar geliştirilmiştir⁽⁴⁷⁾. İnsan kolon kanseri hücrelerinden elde edilen TAG-72 antijenini kullanılarak, 28 tip fare monoklonal antikorları hazırlanmış, ve CC (Colon Cancer) olarak isimlendirilmişlerdir. Elde edilen bu 28 CC monoklonal antikorundan 9'u IgG izotipindedir. Bunlardan biri olan CC49, tracer antikor olarak B72.3'ün kullanıldığı solid faz radioimmünoassay tekniğinde catcher antikor olarak klinik kullanım alanı bulmuştur. TAG-72 antijenini için CC49 antikorunun afinitesi, B72.3 antikorundan daha fazla olduğu için, monoklonal antikor CC49'un, TAG-72 antijenini tesbit etmede daha etkin olduğu bulunmuştur⁽⁴⁷⁾. Monoklonal antikor B72.3, TAG-72 üzerinde bulunan sialyl-Tn antijenine⁽⁴⁸⁾, MAb CC49 ise sialyl-oligosakkarit alditol'a bağlanır⁽⁴⁹⁾.

İşaretli monoklonal antikorlar, diğer diagnostik araçlarla tesbit edilemeyen gizli malign lezyonların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır.

Araştırmalar, I¹²⁵ veya I¹³¹ ile işaretlenen monoklonal antikorların tümör ekstresiyle reaktivitesinde bir değişme olmadığını göstermiştir⁽⁵⁰⁾. Deneysel çalışmalar, farelerdeki insan kolon kanseri ksenograftının, I¹³¹ ile işaretli B72.3 IgG ile lokalize ve tedavi edilebileceğini göstermiştir⁽⁵⁰⁾. Daha sonra kolorektal kanserli hastalarda, I¹³¹ ile işaretli MAb B72.3 IgG1'in i.v. verilmesiyle spesifik tümör lokalizasyonu araştırılmıştır⁽⁵¹⁾. Biyopsi materyellerinin direkt analiziyle elde edilen radiolokalizasyon indeksi, %85 hastada pozitif sonuç vermiştir.

Monoklonal antikorların major kullanım alanları, asemptomatik kişilerin serumlarındaki kanserle ilişkili spesifik antijenlerin ve postoperatif dönemdeki hastalardaki gizli metastatik lezyonların tesbitidir. Doku ekstreleri ve serumdaki TAG-72 antijeninin tesbiti için bir kompetitif radioimmünoassay (RİA) ilk defa 1986 yılında Paterson ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir⁽⁵²⁾. Bunun hemen ardından, TAG-72 antijeninin deteksiyonu için, Klug ve arkadaşları tarafından, çift determinantlı RİA geliştirildi⁽³⁹⁾. Bu simultane

sandviç İRMA tekniğinde; serumdaki antijen, polistiren boncuk üzerine kaplanmış, işaretli MAb B72.3'e bağlanır. Yüksek molekül ağırlıklı TAG-72 kompleksinde, multipl CA 72 determinantı bulunduğu için, boncuğa bağlanmış antijen üzerindeki serbest determinantlar, solid faz (boncuk) üzerindeki işaretli MAb B72.3 tarafından yakalanarak immobilize edilmiş antijene, I¹²⁵ ile işaretli MAb B72.3'ün bağlanmasıyla tesbit edilir. Klug ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu teknikte, test edilen sağlıklı kan donörü 1099 kişinin serumunda TAG-72 düzeyi 1.82 ± 2.03 (SD) U/ml bulunmuştur⁽³⁹⁾. Bu çalışmaya göre eğer normalin üst sınırı 10 U/ml olarak alınırsa, ki sağlıklı donörlerin %99'u bu değerlerin altında bir değere sahiptir, benign hastalığa sahip 104 hastadan sadece 4'ü (%4), rektum kanserli 26 hastadan 15'i(%58), kolon kanserli 25 hastanın ise 14'ü (%56) bu değerlerin üstünde bir değere sahiptir. Referans değer 20 U/ml olarak alındığında ise, sağlıklı kan donörlerinin %99.8'inde, benign kolorektal hastalığı olan 101 hastanın ise hepsinde, serum TAG-72 düzeyi bu değerlerin altında bulundu. Cinsiyetin, serum CA 72 üzerinde önemli bir etkisi olmadığı, bununla birlikte sigara içen kadın ve erkekler arasında serum CA 72 değerleri arasında anlamlı fark bulunduğu gösterilmiştir. Sigara içenler arasında yapılan bu çalışmaya göre, serum CA 72 değeri kadınlarda 2.66 ± 1.52 U/ml, erkeklerde ise 1.41 ± 1.90 U/ml olarak bulunmuştur⁽³⁹⁾. Ayrıca, hem erkekler hem de kadınlar arasında, serum CA 72 değerlerinin yaşa bağlı olarak değişiklik gösterdiği bildirilmiştir⁽³⁹⁾.

Serum CA 72-4 değerinin yüksek bulunduğu malign ve benign hastalıklar aşağıda özetlenmiştir (Tablo 6, 7).

TABLO 6 : Serum CA 72-4 değerlerinin yükseldiği malign hastalıklar.

| | > 5 U/ml | Referans |
|-----------------------|----------|--------------------|
| Mide kanseri | %33-59 | 39, 52, 53, 54, 55 |
| Kolorektal kanser | %30-56 | 39, 53, 54, 55 |
| Pankreas kanseri | %0-79 | 39, 53, 55 |
| Özofagus kanseri | %4-50 | 53, 55 |
| Safra yolları kanseri | %52 | 55 |
| Akciğer adenokanseri | %36-40 | 39, 54 |
| Meme kanseri | %7-19 | 39, 53, 54, 56 |
| Karaciğer kanseri | %0-17 | 39, 55 |
| Over kanseri | %24-65 | 38, 39, 53, 54, 56 |
| Prostat kanseri | %20 | 54 |

TABLO 7 : Serum CA 72-4 değerlerinin yükseldiği benign hastalıklar.

| | > 5 U/ml | Referans |
|-------------------------|----------|------------|
| Kolorektal hastalıklar | %2-16 | 39, 54, 55 |
| Adenomlar | %20 | 39 |
| Enflamatuar hastalıklar | %14 | 39 |
| Mide-duodenum hast.ları | %5-15 | 54, 57 |
| Pankreatit | %11 | 57 |
| Meme hastalıkları | %4 | 57 |
| Kolelitiiazis | %9 | 57 |

KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN (CEA):

CEA, en yaygın olarak kullanılan tümör belirleyicisidir. İlk olarak 1965 yılında, Gold ve Freedman tarafından kolon adenokarsinomu ekstresinden elde edilen ve molekül ağırlığı 180 kilodalton olan kompleks bir glikoproteindir⁽⁵⁸⁾. Kolon kanserli hastaların serum CEA düzeylerinin yükseldiği gösterildikten sonra, CEA'nin tümöre spesifik bir antijen olduğu belirtilerek, kolon kanserinin teşhisinde ve tedaviden sonraki takibinde faydalı olduğu

bildirilmiştir. Bu belirleyici, herhangi bir organa spesifik değildir. Hem embriyonel kolon mukozasında, hem de gastrointestinal sistemdeki karsinomalarda ortaya çıkar⁽⁵⁸⁾. CEA tek bir antite değil, bir glikoproteinler grubudur. Kolorektal kanserde en yüksek sensitiviteye sahiptir. Normal popülasyonun çoğu, tesbit edilebilir düzeyde CEA konsantrasyonuna sahiptir. Normal serum CEA değeri, kolorektal malignensiyi ekarte ettirmez. Bu yüzden asemptomatik popülasyonda tarama amacıyla veya erken evre kanser teşhisinde kullanılmaz⁽⁵⁹⁾. CEA, normal kolon epitelinde sentez edilir ve buradan seruma ve lümene salgılanır. Sensitivite ve spesifite değerleri için çok farklı görüşler mevcuttur. Serum CEA konsantrasyonu erkeklerde, kadınlara göre biraz daha yüksektir. CEA, özellikle tümörün orijinine bağlı olarak, karbohidrat/protein oranı oldukça değişken olmakla beraber, yaklaşık %50 karbohidrat, %40 protein içerir⁽⁶⁰⁾. Karbohidrat yapısında, en fazla N-asetilglukozamin olmak üzere, sialik asit, füköz, mannoz ve galaktoz içerir^(60,61). CEA molekülü, proteine bağlanmış karbohidrat yan dallarından oluşur. Bu antijen, tek bir polipeptid içeren homojen bir yapı göstermektedir ve asparajine bağlı yaklaşık 40 oligosakkarit zinciri içermektedir⁽⁶²⁾. CEA, 7.0-8.0 S arasında sedimantasyon hızına ve elektroforezde β -globulin mobilitesine sahiptir.

Hastalığın evresi yükseldikçe, serum CEA düzeyleri de yükselir ve ayrıca CEA serum düzeyi ne kadar yüksekse, erken nüks görülme oranı da o kadar artar⁽⁶³⁾. 20 ng/ml üzerindeki serum CEA düzeyleri, karaciğer metastazını veya yaygın metastatik hastalığı telkin eder^(63,64). CEA'nin atılımı karaciğerden olduğu için, karaciğere metastaz yapmış kolon kanserlerinde, çok yüksek serum CEA düzeylerine rastlanabilir. Bunun yanında, kolon kanseriyle birlikte massif poliposis de mevcut ise, yaygın metastaz bulunmadan da 50 ng/ml'ye ulaşan serum CEA değerleri görülebilir⁽⁶³⁾. Serum CEA düzeyi için, 0-2.5 ng/ml arası normal, 2.6-5 ng/ml arası şüpheli, >5 ng/ml düzeyi anormal düzey olarak kabul edilir⁽⁶⁵⁾. Kolorektal kanserli hastalarda, preoperatif serum CEA düzeyleri ile ortalama nüks etme süresi arasında ters korelasyon bulunmuştur⁽⁶⁵⁾. Yüksek CEA serum düzeyine neden olan en yaygın sebeplerden birisi de, sigara içimidir. Sigara içenlerin (>15 sigara/gün) yaklaşık %15'inde

yüksek CEA düzeylerine rastlanır⁽⁶⁶⁾. Eğer hastanın serum CEA düzeyi, küratif rezeksiyondan sonra, 2 ile 4 hafta içinde normal düzeylere inmezse, hasta yeniden değerlendirilmeli ve hatta erken second-look operasyonu düşünülmelidir⁽⁶⁷⁾. Cerrahi tedavinin uygulanmasından sonra, serum CEA düzeyinin bir ay içinde tam olarak normale düşmemesi, kötü prognozun belirtisidir⁽⁶⁸⁾. Kolorektal kanser nüksünde serum CEA düzeyi, herhangi bir klinik belirtinin görülmesinden aylar önce yükselebilir⁽⁶⁸⁾. Preoperatif CEA düzeyleri, tümörün boyutu ve diferansiyasyon derecesiyle ilişkilidir⁽⁶⁸⁾. Küratif cerrahi tedavi uygulanacak bütün hastaların, preoperatif CEA düzeyi tesbit edilmelidir⁽⁶⁹⁾. Postoperatif dönemde, normal düzeylere ininceye kadar serum CEA değerleri tekrarlanmalıdır⁽⁶⁹⁾. Serum CEA değerleri normal düzeylere indikten sonra, aylık kontrollere geçilmelidir.

CEA'nın spesifitesi, pulmoner enfeksiyonlar, aktif alkolik karaciğer sirozu, akut ve kronik pankreatit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi benign hastalıklar tarafından azaltılır (Tablo 8). Bununla beraber, bu hastalıklardaki CEA düzeyi, genellikle 10 ng/ml'nin üzerine çıkmaz. CEA sensitivitesi, tümörün yaygınlığıyla ilişkilidir. Ameliyat öncesi dönemde CEA değerinin 4 ng/ml'den daha yüksek olmasının kısa bir sağkalım ile uyumlu olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Plazma düzeyindeki %20'lik değişim tümördeki değişim ile uyumludur.

Yapılan birçok çalışmanın sonucuna göre;

1.CEA, hiçbir zaman erken kanser tayini için bir tarama testi değildir.

2.2.5 ng/ml'den küçük CEA düzeyleri malign hastalıkları ekarte ettirmez.

3.CEA düzeyi tanı için hiçbir zaman tek bir kriter olarak kullanılmamalıdır.

4.Sağlıklı ve sigara içmeyenlerin %97'sinde CEA düzeyi <2.5 ng/ml'dir.

5.Aşırı sigara içenlerin %19'unda ve eskiden sigara içenlerin %7'sinde CEA düzeyi >5 ng/ml'nin üzerindedir.

6.Kolon, mide, pankreas ve bronş kanseri gibi tümörlerin %75'inde CEA düzeyi >2.5 ng/ml ve bu hastaların 2/3'ünde >5 ng/ml'dir.

7.20 ng/ml'den yüksek değerler genellikle metastatik hastalığı yada belli bazı kanserlerin varlığını gösterir. Bununla beraber 20 ng/ml'nin altındaki değerlerde de metastaz görülebilir.

8.Malign olmayan (ülseratif kolit, Crohn hastalığı, karaciğer sirozu gibi) iltihabi hastalıkların aktif durumlarında sıklıkla CEA düzeyi artar ve hastalık remisyona girdiğinde de gerilemeye başlar.

Normalde, sağlıklı insanların %84-87'sinde CEA düzeyi 2.5 ng/ml'den az, %95-98'inde 5 ng/ml'den az ve %100'ünde 10 ng/ml' den azdır.

Seri CEA ölçümü, kolorektal kanserli hastalarda nüksün erken olarak saptanmasında faydalı olabilir^(64,70). Kolorektal kanser nüksü olan hastaların %65'inde serum CEA düzeylerinin yükseldiği ve nüks gelişen bu hastaların yarısından fazlasında, henüz diğer diagnostik yöntemlerle nüksün tesbit edilemediği dönemde, serum CEA düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir⁽⁷⁰⁾. Bununla birlikte, birçok hasta bir defaya mahsus olarak yüksek serum CEA oranı göstermiş olup, hastaların daha sonraki takiplerinde serum CEA düzeylerinin normal düzeye indiği ve metastatik hastalık göstermediği saptanmıştır⁽⁷⁰⁾.

Preoperatif dönemde ölçülen CEA değerleri, rezektabl kanseri teşhis etmede yetersiz kalmakla birlikte, inoperabl ve metastatik hastalığı olanları teşhis etmede oldukça güvenlidir⁽⁷¹⁾. Bazı araştırmacılar, serum CEA yükselmesinde iki farklı patern gözlemişlerdir; serum CEA konsantrasyonunun ilk 6 ay içinde 100 ng/ml'ye ulaştığı "hızlı" yükselme ve enaz 12 ay içinde 75 ng/ml'ye ulaştığı "yavaş" yükselme paterni. Bu hastalardan hızlı yükselme paterni gösterenlerde metastatik yayılım, yavaş yükselme paterni gösterenlerde ise yalnızca lokal nüks bulunduğu tesbit edilmiştir⁽⁷²⁾. Bu ayırıcı patern, nüks tümörün yerini göstermede yardımcı olabilir ve dolayısıyla, hızlı yükselme paterni gösteren hastalar metastatik hastalık ve kötü prognoz açısından yüksek riske sahiptir, oysa yavaş yükselme paterni gösteren hastalar, lokal nükse ve daha iyi prognoza adaydır.

Kolon ve rektum kanserli asemptomatik hastalarda, seri CEA ölçümleri ile, muayene veya diğer laboratuvar tahlillerinden aylar önce, kanser nüksü tesbit edilebilir⁽⁷³⁾.

TABLO 8 : Serum CEA değerinin yükseldiği malign ve benign hastalıklar.

| |
|---|
| Serum CEA düzeyinin yükseldiği belli başlı malign hastalıklar |
| Kolorektal, akciğer, pankreas, mide, prostat, mesane, meme, over, karaciğer, uterus kanseri, nöroblastoma, safra yolları kanserleri, tiroid kanseri |
| Benign hastalıklar |
| Alkolik siroz, hepatit, tıkanma sarılığı, ülseratif proktokolit, Crohn hastalığı, divertikülit, rektal polip, pankreatit, gastrit, bronşit, amfizem, benign prostat hipertrofisi. |

Karaciğer, dalak veya kemik metastazı olan hastaların %90'ından fazlasında serum CEA değeri 5 ng/ml'nin üzerinde, %58-76'sında ise 20 ng/ml'nin üzerindedir⁽⁷⁴⁾. Bunun yanında, pelvise sınırlı lokal nüksü olan hastaların sadece %50'sinde serum CEA değeri 5 ng/ml'nin üzerinde ve yalnızca %22'sinin değeri 20 ng/ml'nin üzerindedir⁽⁷⁴⁾.

Mide kanserli hastalarda ölçülen pozitif (>5 ng/ml) serum CEA düzeyi oranı I., II., III., ve IV. evre için sırasıyla %7.7, %10, %17.9 ve %27.1 olarak bulunmuştur⁽⁷⁵⁾. Ayrıca, nonrezektabl kanserli hastalarda ise pozitif CEA oranı %47.8 olarak bulunmuştur.

Kolorektal kanserli hastaların %56-58'inde serum CEA düzeyi yükselmiş (>5 ng/ml) olarak bulunmuştur^(39,55).

MATERYAL ve METOD:

Çalışmamızda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ve Onkoloji bölümlerinde tedavi ve takipleri yapılan :

21 erken (evre I-II) ve 14 geç (evre IV) evre mide kanserli, 38 erken ve 10 geç evre kolorektal kanserli hastalar çalışma grubu olarak alındı.

Hasta serumları çalışma gününe kadar -20°C'de muhafaza edildi.

Çalışmamızda, tümör belirleyicilerinin serum değerleri radioimmünoassay yöntemi ile belirlendi.

CA 72-4:

Mide ve kolorektal kanserli hastalardan elde edilen serumlardaki TAG-72 (Tumor-associated glycoprotein 72)'nin in vitro kantitatif tayini, BYK-Sangtec firması tarafından hazırlanan, I¹²⁵ ile işaretli kit (IRMA-mat CA 72-4) ile yapıldı.

TEST'İN AÇIKLAMASI:

1981 yılında, Colcher ve arkadaşları, meme kanserinin karaciğer metastaz fraksiyonunu kullanarak yaptıkları fare immünizasyonu ile monoklonal antikor B72.3 (Mab B72.3)'ü elde etmişlerdir. Müsin grubundan olan ve B72.3 ile detekte edilebilen, yüksek molekül ağırlıklı (220-1.000 kDa) bu glikoprotein, TAG-72 olarak bilinir. 5 ile 10 kat daha yüksek afiniteye sahip ikinci kuşak monoklonal antikor olan CC49, pürifiye TAG-72 antijenine karşı geliştirilmiştir. Bu iki antikor, TAG-72'nin değişik oligosakkarit yapısındaki antijenik determinantlarıyla reaksiyona girer.

Meme, akciğer, kolon, mide ve over'in neoplastik hücrelerinde, TAG-72 antijeninin histolojik olarak gösterilmesi mümkündür. Sağlıklı ve matür dokularda olduğu gibi, diğer malign ve benign tümörlerde, TAG-72'ye karşı geliştirilen antikorlarla reaksiyon oluşmaz. Bunun tek istisnası, sekretuar fazdaki endometriumdur. Klinik araştırmalarda, mide, kolon ve müsinöz-tip over kanserlerinde, TAG-72'nin serum seviyesinde yükselme gösterilmiştir. Bundan dolayı, serum CA 72-4 (TAG-72 antijenine ait, Mab B72.3 ile reaktif olan antijenik determinant) tayini, bu tür tümörü olan hastaların takibinde önemlidir. Birçok araştırmacı,

CA 72-4 ve CEA'nın paralel tayininin, sensitiviteyi ve hasta takibinin etkinliğini artırdığını bildirmişlerdir.

TEST'İN PRENSİPLERİ:

IRMA-mat CA 72-4, sandviç prensibine dayanan immünoradiometrik bir tahlildir. Monoklonal antikor CC49, solid fazı (tüpün içini) kaplamak için (catcher antibody), monoklonal antikor B72.3 ise antijeni işaretlemek için (tracer antibody) kullanılır. İlk inkübasyon esnasında, hasta serumunda ve standart örneklerde bulunan CA 72-4 antijeni, test tüpünün duvarında immobilize edilmiş olan antikora (MAb CC49) bağlanır. Bağlanmamış materyal yıkama yoluyla atılır. İkinci inkübasyon esnasında ise, işaretli antikor (tracer antibody) daha önceden test tüpünün duvarına bağlanmış, CA 72-4 antijeni ile reaksiyona girer. İkinci defa yıkamayla, tracer fazlasının atılmasından sonra, tüp duvarında kalan radioaktivite, bir gamma sintilasyon sayacında sayılarak tesbit edilir. Hasta serumları ve standartlardan elde edilen sayımların kıyaslanmasıyla, hasta serumlarındaki CA 72-4 seviyesi tesbit edilir.

TEST'İN YAPILIŞI:

CC49 monoklonal antikoruyla kaplanmış, her tüpe 100 mikrolitre buffer solüsyon konulur. Bu tüplerden herbirine 100 mikrolitre standart, kontrol veya hasta serumu eklenir ve tüplerin ağzı parafin film ile kaplanarak, bir karıştırıcı (shaker (100-150 rpm)) üzerinde ve oda ısısında 4 saat süreyle inkübasyona bırakılır. Inkübasyondan sonra tüpler aspire edilir ve herbir tüp 2 ml distile suyla 3 kez yıkanır. Bundan sonra herbir tüpe 200 mikrolitre I^{125} ile işaretli anti-CA 72-4 (I^{125} MAb B72.3) eklenir ve +4 derecede 18-20 saat süreyle inkübasyona bırakılır. Tüpler tekrar aspire edilip, herbir tüp tekrar 2 ml distile suyla 3 kez yıkanır. Bundan sonra, bir gamma sintilasyon sayacında herbir tüpteki radioaktivite (cpm) ölçülür.

SONUÇLARIN HESAPLANMASI:

Her bir tüpteki radioaktivite (cpm) ölçülür. Standart örneklerden elde edilen sayımlara göre, standart eğri çizilir. Bu standart eğriden yararlanarak, hasta serumlarındaki CA 72-4

antiijeninin değerleri hesaplanır.

ÇALIŞMA ARALIğI VE REFERANS DEğERLER:

Bu testte, çalışma aralığı 0-100 U/ml olarak alınmıştır. Sağlıklı kan donörlerinin serumları, yaklaşık 4 U/ml'ye kadar deęiŐen değerler göstermiştir (ortalama + 2 standart sapma). Çalışmamızda 5 U/ml'yi referans değer olarak aldık.

TEST'İN LİMİTASYONLARI:

Malignensili hastalar, normal sınırlar içindeki serum CA 72-4 düzeylerine sahip olabilirler. Birçok benign hastalıkta, yüksek serum CA 72-4 değerleri gözlenebilir. Bundan dolayı, serum CA 72-4 düzeyleri, malignensinin varlığı yada yokluğu hakkında kesin bilgi vermez. Serum CA 72-4 değeri, yalnızca klinik tablo ve diğer diagnostik prosedürler ile birlikte değerlendirilebilir. Serum CA 72-4 tetkiki, kanser tarama testi olarak kullanılamaz.

Monoklonal antikör içeren preparatlarla, terapötik veya diagnostik nedenlerle karŐılaŐmıŐ hastaların serumlarında, insan anti-fare antikrları (HAMA) bulunabilir. Monoklonal fare antikrları içeren kitlerle test edildiğinde, bu hastaların serumları, yanlış olarak yüksek veya düşük CA 72-4 değerleri gösterebilir.

CEA:

Hasta serumlarındaki karsinoembryonik antiijenin in vitro kantitatif tayini BYK-Sangtec firması tarafından hazırlanan, I¹²⁵ ile işaretli (IRMA-coat CEA) kit ile yapıldı.

TEST'İN AÇIKLAMASI:

CEA, ilk defa 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından tanımlandı ve gastrointestinal tümörlerden ve fetal intestinal dokudan izole edildi. CEA, molekül ağırlığı 180-200 kilodalton olan bir glikoprotein grubudur. Bu grup, karbohidrat içeriğinin %50-60 arasında deęiŐmesiyle, diğerlerinden ayrılır. Kolorektal, meme ve akciğer kanserli hastalarda, yüksek CEA düzeyleri gözlenir. Bununla birlikte, CEA düzeyi tarama testi olarak kullanılamaz. Çünkü, ne her tümör CEA salgılar, ne de her yüksek CEA konsantrasyonu daima

bir tümörün varlığını işaret eder. Bundan dolayı, CEA ölçümü, primer olarak nökslerin erken olarak teşhisi veya tedavinin takibi için yapılır.

TEST'İN PRENSİPLERİ:

IRMA-coat CEA kiti, iki spesifik monoklonal antikor kullanan, sandviç prensibine dayanan immünoradiometrik bir testtir. Solid faz olarak, antikorla kaplı polistiren tüp kullanılır. İşaretli antikor (tracer antibody) ve tüp duvarında immobilize edilmiş antikor (catcher antibody), hasta serumunda ve standartlarda bulunan CEA ile aynı anda reaksiyona sokulur. Bağlanmamış materyal, yıkamayla atılır. Tüp duvarına bağlanmış olarak kalan radioaktivite, bir gamma sintilasyon sayacında ölçülür.

TEST'İN YAPILIŞI:

Her test tüpüne standart, kontrol veya hasta serumundan 100 mikrolitre konulur. Daha sonra her test tüpüne 100 mikrolitre, I^{125} ile işaretli anti-CEA antikorundan eklenir ve yavaşça karıştırılır. Bir horizontal çalkalayıcı üzerinde, oda ısısında ($18-28^{\circ}C$) 4 saat süreyle inkübe edilir. Bundan sonra tüpler aspire edilir ve her tüp 2 ml %0.9'luk NaCl solüsyonu ile 3 kere yıkanır. Tüplerde kalan radioaktivite (cpm), bir gamma sayacı ile ölçülür.

CEA için referans değer 3.5 ng/ml olarak kabul edildi. Sigara içmeyenlerde ortalama değer 1.5 ng/ml, sigara içenlerde ise 2.0 ng/ml olarak bulunmuştur.

Bu testte çalışma aralığı olarak 0-100 ng/ml olarak alınmıştır.

TEST'İN LİMİTASYONLARI:

Malignensili hastalar, normal sınırlarda CEA düzeylerine sahip olabilirler. Karaciğer sirozu, hepatit, pankreatik veya gastrointestinal bozukluklar gibi non-malign vakalarda yüksek CEA konsantrasyonları görülebilir. Sigara içimi ve alkol tüketimi de CEA konsantrasyonunu etkileyebilir. Bundan dolayı, serum CEA düzeyleri, malignensinin varlığını veya yokluğunu göstermez.

BULGULAR:

MİDE KANSERLİ HASTA GRUBU:

Çalışma grubu olarak seçtiğimiz 35 mide kanserli hastaların %60'ı (21 hasta) erken evre, %40'ı (14 hasta) geç evre olarak değerlendirildi. Geç evre olarak değerlendirdiğimiz hastaların tümünde, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında çekilen kemik sintigrafilerinde kemik metastazı veya yapılan ultrasonografilerinde yumuşak doku metastazı bulunmaktaydı.

Çalışma grubu olarak aldığımız hastaların 17'si kadın, 18'i erkekti. Bu hastaların yaş ortalaması 55.14 ± 11.87 idi.

Mide kanserli hastaların tümünün histopatolojik tanısı adenokarsinoma idi (15'i müsinöz adenokarsinoma).

MİDE KANSERLİ HASTALARDA SERUM CA 72-4 DEĞERLERİ:

Erken evre mide kanserli hastaların %33.3'ünde (7 hasta), serum CA 72-4 düzeyi, referans değer olarak kabul edilen 5 U/ml'nin üzerinde bulundu. Geri kalan %66.7'sinde (14 hasta) ise, serum CA 72-4 düzeyi, 5 U/ml'nin altında bulundu (Tablo 9, şekil 1).

Geç evre mide kanserli hastalarda ise serum CA 72-4 düzeyi, hastaların %57.1'inde (8 hasta) 5 U/ml'nin üzerinde, %42.9'unda (6 hasta) ise 5 U/ml'nin altında bulundu.

Tüm mide kanserli hastalar gözönüne alındığında, hastaların %42.9'unda (15 hasta) serum CA 72-4 düzeyi 5 U/ml'nin üzerinde, %57.1'inde (20 hasta) ise 5 U/ml'nin altında bulundu.

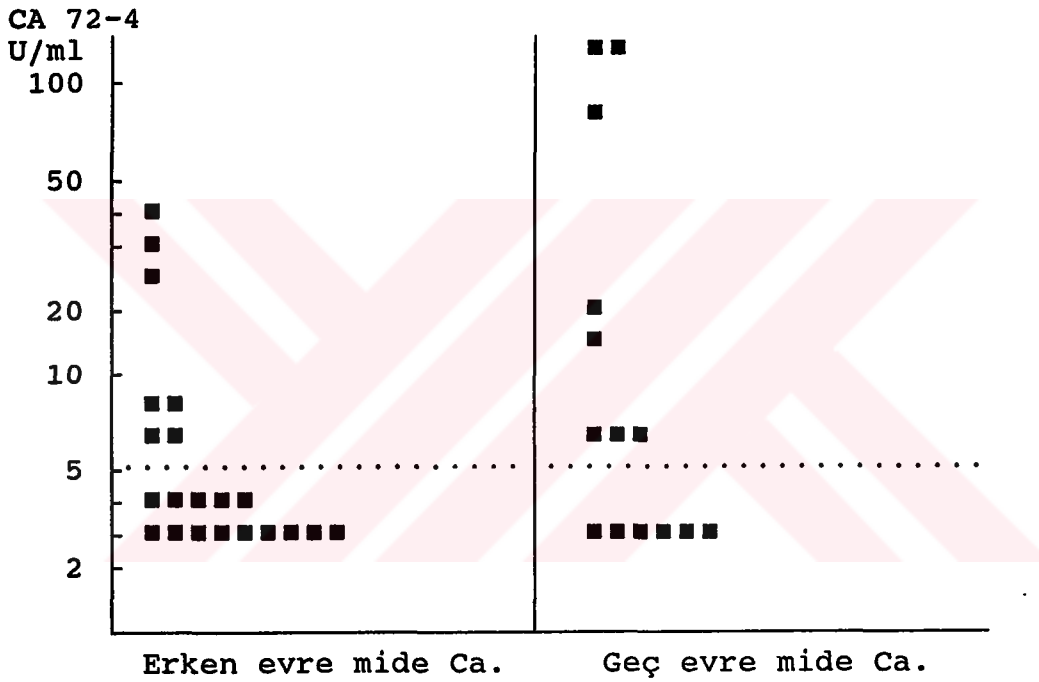
Sağlıklı kontrol olgularının %100'ünde (7 kişi) ise, serum CA 72-4 düzeyi, 3 U/ml'nin altında bulundu.

CA 72-4 belirleyicisinin mide kanserindeki sensitivitesi %42.9, spesifitesi ise %100 olarak bulundu.

Erken evre mide kanserli hastaların ortalama serum CA 72-4 değerleri 8.17 ± 11.21 U/ml, geç evrede 24.54 ± 37.53 U/ml, hastaların tümü için ise 14.72 ± 26.05 U/ml olarak bulundu.

TABLO 9 : Mide kanserli hastaların serum CA 72.4 düzeylerinin evrelere göre dağılımı.

| CA 72.4 | ≤ 5 U/ml | > 5 U/ml | |
|--------------------|------------|------------|-------------------|
| Erken Evre | 14 (%66.7) | 7 (%33.3) | 21/35 (%60) |
| Geç Evre | 6 (%42.9) | 8 (%57.1) | 14/35 (%40) |
| Genel Sonuç | 20 (%57.1) | 15 (%42.9) | 35 (Toplam Hasta) |
| Kontrol | 7 (%100) | 0 (%) | |



ŞEKİL 1 : Mide kanserli hastalardaki serum CA 72-4 değerleri.

MİDE KANSERLİ HASTALARDA SERUM CEA DEĞERLERİ:

Erken evre mide kanserli hastaların %42.9'unda (9 hasta) serum CEA düzeyi, referans değer olarak kabul edilen 3.5 ng/ml'nin üzerinde, %57.1'inde (12 hasta) ise 3.5 ng/ml'nin altında bulundu.

Geç evre mide kanserli hastaların %50'sinde (7 hasta) serum CEA düzeyi 3.5 ng/ml'nin üzerinde, %50'inde (7 hasta) 3.5 ng/ml'nin altında bulundu.

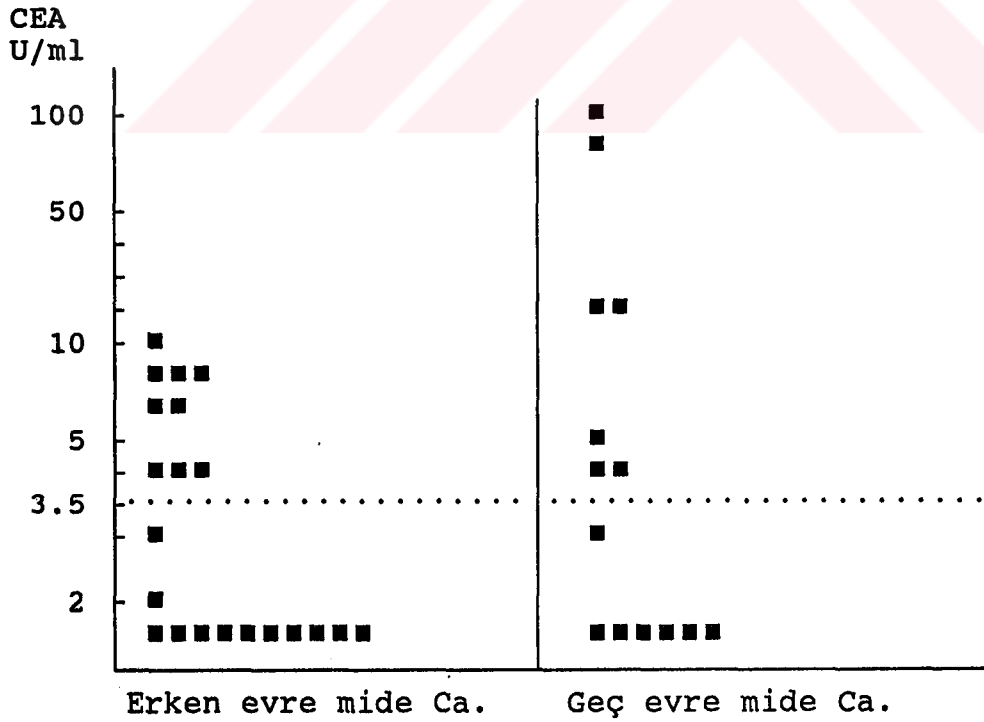
Tüm mide kanserli hastaların ise %45.7'inde (16 hasta) serum CEA düzeyi 3.5 ng/ml'nin üzerinde, %54.3'ünde (19 hasta) ise 3.5 ng/ml'nin altında bulundu (Tablo 10, şekil 2).

Erken evre mide kanserli hastalarda ortalama serum CEA değerleri 3.06 ± 3.24 ng/ml, geç evre hastalarda 18.27 ± 32.08 ng/ml, hastaların tümünde 9.15 ± 21.37 ng/ml olarak bulundu.

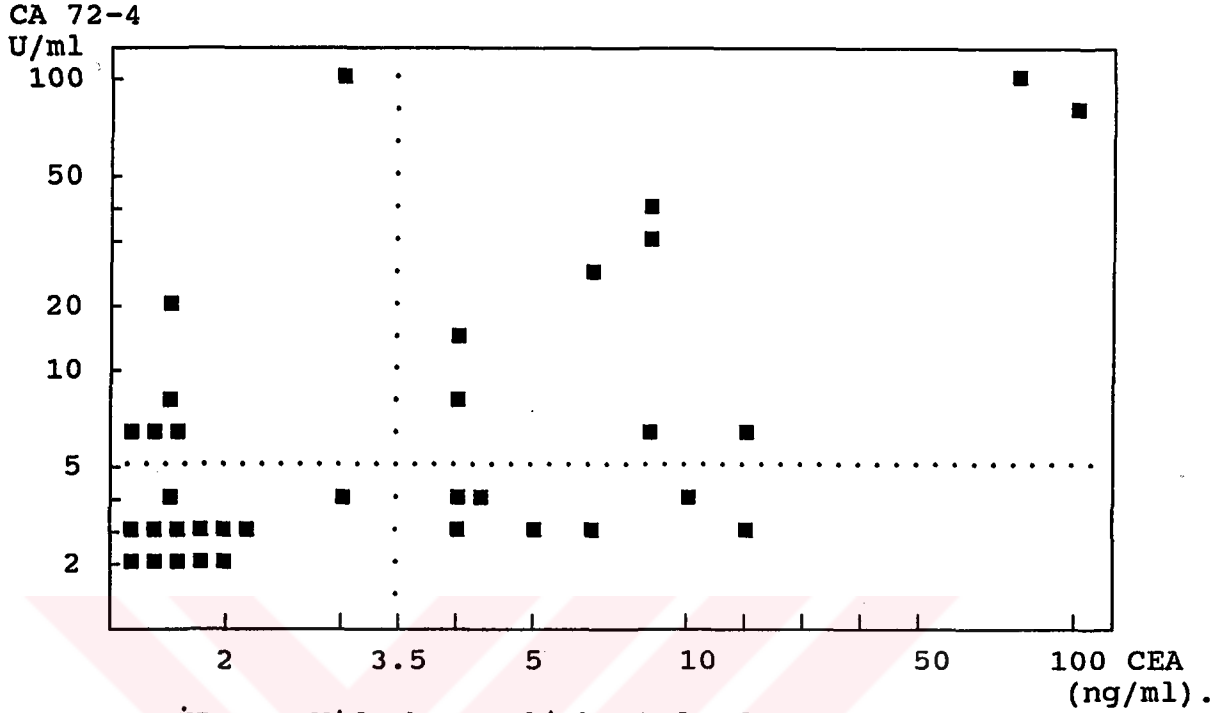
Mide kanserli hastalardaki serum CA 72-4 ve CEA değerleri toplu olarak şekil 3'te gösterilmiştir.

TABLO 10 : Mide kanserli hastaların serum CEA düzeylerinin evrelere göre dağılımı.

| CEA | < 3.5ng/ml | > 3.5 ng/ml | |
|-------------|------------|-------------|------------------|
| Erken Evre | 12 (%57.1) | 9 (%42.9) | 21/35 (%60) |
| Geç Evre | 7 (%50) | 7 (%50) | 14/35 (%40) |
| Genel Sonuç | 19 (%54.3) | 16 (%45.7) | 35(Toplam Hasta) |



ŞEKİL 2 : Mide kanserli hastalardaki serum CEA değerleri.



ŞEKİL 3 : Mide kanserli hastalarda serum CA 72-4 ve CEA değerleri.

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTA GRUBU:

Çalışma grubu olarak seçtiğimiz 48 kolorektal kanserli hastanın %79'u (38 hasta) erken evre, %21'i geç evre olarak değerlendirildi. Geç evre olarak değerlendirilen hastaların hepsinde kemik veya yumuşak doku metastazı mevcuttu.

12'si kadın, 36'si erkek olan çalışma grubumuzdaki bu hastaların yaş ortalaması 50.81 ± 14.08 idi.

Bu hastaların tümünün histopatolojik tanısı adenokarsinoma idi (12'si müsinöz adenokarsinoma).

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA SERUM CA 72.4 DEĞERLERİ:

Erken evre kolorektal kanserli hastaların %13.2'sinde (5 hasta), serum CA 72-4 düzeyi 5 U/ml'nin üzerinde, %86.8'inde (33 hasta) ise 5 U/ml'nin altında bulundu.

Geç evre kolorektal kanserli hastaların %40'ında (4 hasta) 5 U/ml'nin üstünde, % 60'ında (6 hasta) 5 U/ml'nin altında bulundu.

Tüm kolorektal kanserli hastaların ise %18.75'inde (9 hasta)

5 U/ml'nin üstünde, %81.25'inde (39 hasta) 5 U/ml'nin altında bulundu.

CA 72-4 belirleyicisinin kolorektal kanserli hastalardaki sensitivitesi %18.75, spesifitesi ise %100 olarak bulundu.

Erken evre kolorektal kanserli hastalarda ortalama serum CA 72-4 değeri 9.18 ± 22.78 U/ml, geç evre hastalarda 9.64 ± 11.41 U/ml, hastaların tümünde ise 9.28 ± 20.82 U/ml olarak bulundu (Tablo 11, şekil 4).

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA SERUM CEA DEĞERLERİ:

Erken evre kolorektal kanserli hastaların %52.6'sında (20 hasta) serum CEA düzeyi 3.5 ng/ml'nin üstünde, %47.4'ünde (18 hasta) 3.5 ng/ml'nin altında bulundu.

Geç evre kolorektal kanserli hastaların %60'ında (6 hasta) serum CEA düzeyi 3.5 ng/ml'nin üstünde, %40'ında (4 hasta) ise 3.5 ng/ml'nin altında bulundu.

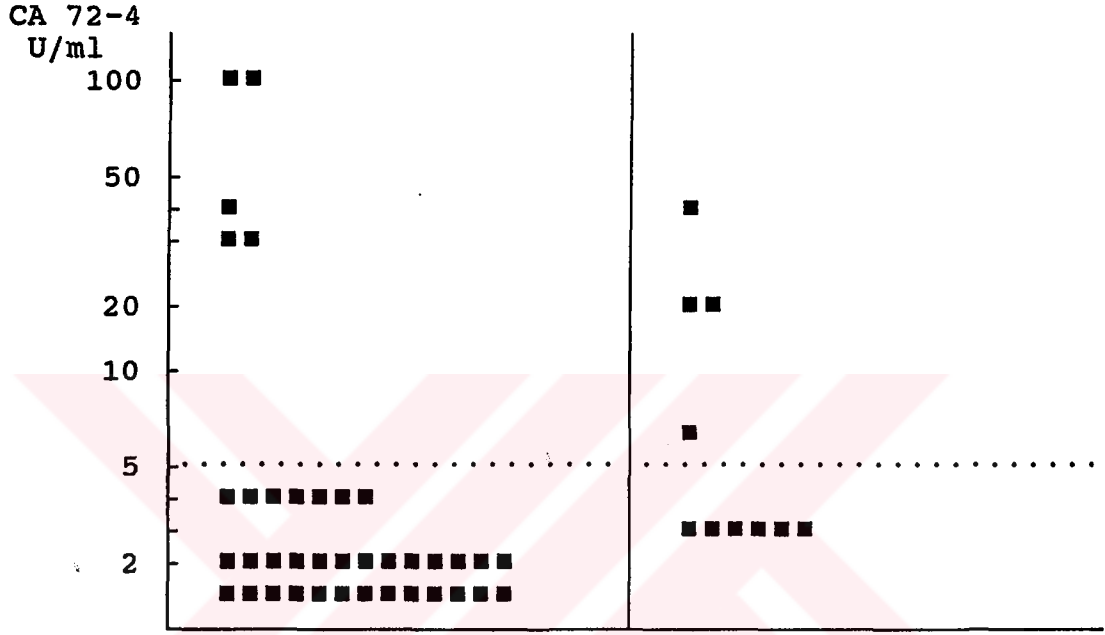
Tüm kolorektal kanserli hastaların ise %54.2'sinde (26 hasta) serum CEA düzeyi 3.5 ng/ml'nin üzerinde, %45.8'inde (22 hasta) 3.5 ng/ml'nin altında bulundu.

Erken evre kolorektal kanserli hastalarda ortalama serum CEA değeri 16.58 ± 25.6 ng/ml, geç evre hastalarda 19.28 ± 23.36 ng/ml, hastaların tümünde ise 17.14 ± 24.93 ng/ml olarak bulundu (Tablo 12, şekil 5).

Kolorektal kanserli hastalardaki serum CA 72-4 ve CEA değerleri şekil 6'da toplu olarak gösterilmiştir.

TABLO 11 : Kolorektal kanserli hastalarda serum CA 72.4 düzeylerinin evrelere göre dağılımı.

| CA 72-4 | < 5 U/ml | > 5 U/ml | |
|-------------|-------------|------------|-------------------|
| Erken Evre | 33 (%86.8) | 5 (%13.2) | 38/48 (%79.2) |
| Geç Evre | 6 (%60) | 4 (%40) | 10/48 (%20.8) |
| Genel Sonuç | 39 (%81.25) | 9 (%18.75) | 48 (Toplam Hasta) |
| Kontrol | 7 (%100) | 0 (%0) | |

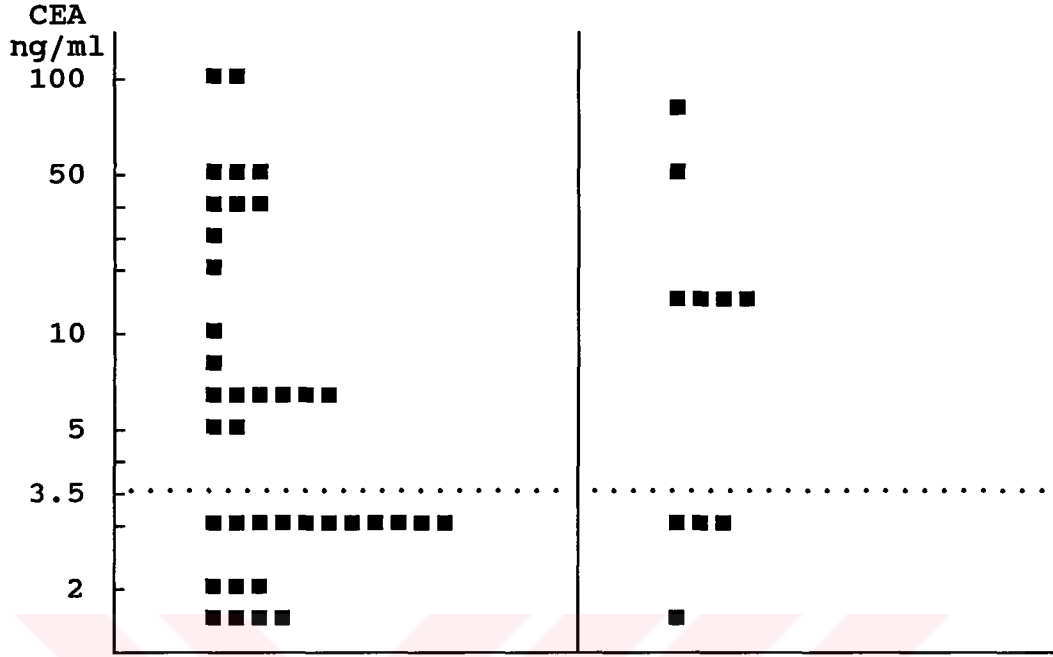


Erken evre kolorektal Ca. Geç evre kolorektal Ca.

ŞEKİL 4 : Kolorektal kanserli hastalarda serum CA 72-4 değerleri.

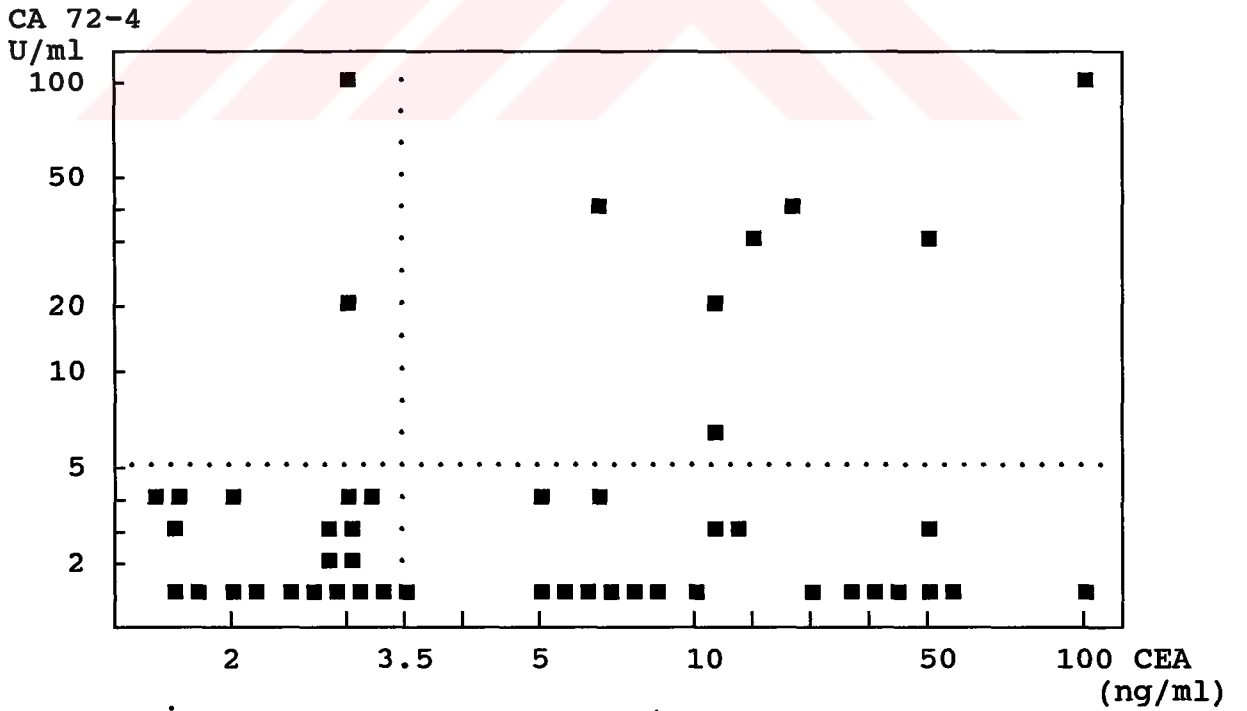
TABLO 12 : Kolorektal kanserli hastalarda serum CEA düzeylerinin evrelere göre dağılımı.

| CEA | ≤ 3.5 ng/ml | > 3.5 ng/ml | |
|-------------|------------------|---------------|-------------------|
| Erken Evre | 18 (%47.4) | 20 (%52.6) | 38/48 (%79.2) |
| Geç Evre | 4 (%40) | 6 (%60) | 10/48 (%20.8) |
| Genel Sonuç | 22 (%45.8) | 26 (%54.2) | 48 (Toplam Hasta) |



Erken evre kolorektal Ca. Geç evre kolorektal Ca.

ŞEKİL 5 : Kolorektal kanserli hastalarda serum CEA değerleri.



ŞEKİL 6 : Kolorektal kanserli hastalarda serum CA 72-4 ve CEA değerleri.

Mide kanserli hastaların (35 hasta) %63'ünde (22 hasta), CA 72-4 veya CEA belirleyicisinin serum düzeyi, referans değerlerinin üzerinde bulundu. Hastaların %17.1'inde (6 hasta) sadece serum CA 72-4 düzeyi, %20'sinde (7 hasta) sadece CEA düzeyi, normal referans değerlerin üzerinde bulundu. Hastaların %37'sinde (13 hasta) ise hem CA 72-4'ün hem de CEA'nın serum düzeyi normal referans değerlerin altında bulundu.

Kolorektal kanserli hastaların (48 hasta) ise %58.3'ünde (28 hasta) CA 72-4 veya CEA belirleyicisinin serum düzeyi referans değerlerin üzerinde bulundu. Hastaların sadece %4'ünde (2 hasta) yalnızca CA 72-4'ün, %40'ında (19 hasta) yalnızca CEA'nın serum değeri yükselmiş olarak bulundu. Hastaların %41.7'sinde ise her iki belirleyicinin düzeyi de referans değerlerin altında bulundu (Tablo 13).

TABLO 13 : Mide ve kolorektal kanserli hastalarda serum CA 72-4 ve CEA belirleyicilerinin pozitiflik oranları.

| | Mide kanseri: | Kolorektal kanser: |
|---------------------------------|----------------------|---------------------------|
| CA 72.4 (+) veya CEA (+) | 22/35 (%63) | 28/48 (%58.3) |
| CA 72.4 (+) ve CEA (+) | 9/35 (%25.7) | 7/48 (%14.6) |
| CA 72.4 (+) ve CEA (-) | 6/35 (%17.1) | 2/48 (%4) |
| CA 72.4 (-) ve CEA (+) | 7/35 (%20) | 19/48 (%40) |
| CA 72.4 (-) ve CEA (-) | 13/35 (%37) | 20/48 (%41.7) |

TARTIŞMA:

Aseptomatik kişilerin serumlarındaki tümörle ilişkili antijenlerin tesbit edilmesi ve küratif cerrahi tedaviden sonraki gizli metastatik lezyonların erken evrede gösterilmesi, monoklonal antikörlerin major kullanım alanlarından bazılarıdır. Bu amaca yönelik olarak Paterson ve arkadaşları tarafından, serum ve doku ekstrelerindeki TAG-72 antijeninin deteksiyonu için bir kompetitif RİA yöntemi geliştirilmiştir⁽⁵²⁾. Bunun ardından Klug ve arkadaşları TAG-72 antijeninin deteksiyonu için çift determinantlı RİA yöntemini geliştirmişlerdir⁽³⁹⁾.

Çift antijenik determinantlı RİA tekniği kullanılarak yapılan çalışmamızda, kontrol grubu olarak seçilen 7 sağlıklı kişiden hepsinde serum CA 72-4 değeri, referans değerinin (5 U/ml) altında bulunmuştur. Erken evre mide kanserli hasta grubumuzdaki 21 hastanın ortalama serum CA 72-4 düzeyi kontrol grubumuzdaki kişilerin ortalamasından yüksek olmakla birlikte, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Fakat, geç evre mide kanserli hasta grubunun ortalama serum CA 72-4 düzeyi, kontrol grubunun ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca, erken evre mide kanserli 21 hastadan 7'sinde (%33.3), geç evre 14 hastanın ise 8'inde (%57.1) serum CA 72-4 düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Aynı hasta grubunda simultane olarak yapılan çalışmada ise erken evre hastaların (21 hasta) %42.9'unda (9 hasta), geç evre hastaların (14 hasta) ise %50'inde (7 hasta) serum CEA değeri yükselmiş olarak bulunmuştur. Mide kanserli hastalar genel olarak düşünüldüğünde, serum CA 72-4 değeri hastaların %42.9'unda (15 hasta), serum CEA değeri ise %45.7'inde yükselmiş olarak bulunmuştur. Hastaların %63'ünde (35 hastanın 22'sinde) CA 72-4 veya CEA düzeyinin yükselmiş olduğu görüldü. Bu sonuçlar, erken evre mide kanserli hastalarda serum CA 72-4 düzeyinin hastalığın tanısına çok önemli bir katkısı olmadığını göstermektedir. Bunun yanında, geç evre mide kanserli hastaların tanısında önemli rol oynayabileceği, CA 72-4 ve CEA'nin birlikte çalışılması halinde sensitivitenin anlamlı olarak artabileceği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın, bu konuda yapılmış, birçok çalışmayla uyumlu olduğu

görülmüştür. Gero ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre, normal 744 kişinin sadece %3.5'unda, benign gastrointestinal hastalığı olan 134 hastanın %6.7'sinde serum TAG-72 seviyesi 6 U/ml'nin üzerinde bulunmuştur⁽⁵⁴⁾. Benign gastrointestinal hastalığı olan bu hastaların sadece %2.2'sinde serum CA 72-4 düzeyi 10 U/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Ayrıca, gastrointestinal kanserli 303 hastanın yaklaşık %40'ında, metastatik kanseri olan hastaların %55'inde serum TAG-72 düzeyi 6 U/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Yine bu çalışmaya göre, mide kanserli (3. ve 4. evre) hastaların %37'sinde CEA, %48'inde ise serum TAG-72 düzeyinin yükseldiği, serum CA 72-4 düzeyi ile CEA düzeyi arasında zayıf bir korelasyon bulunduğu ve bu iki belirleyicinin birlikte kullanılması halinde sensitiviteyi önemli ölçüde artırdığını bildirmişlerdir. Bu konuda benzer sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur⁽⁷⁶⁾. Guadagni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre, benign gastrointestinal hastalığı olan 110 hastanın sadece birinde (%0.9) serum CA 72-4, 16'sında (%14.5) ise serum CEA düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir⁽⁷⁶⁾. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, benign gastrointestinal hastalıklarda serum CA 72-4 değerinin CEA'ya göre daha az oranda yükseldiği, bunun da CA 72-4'ün spesifitesini önemli ölçüde artırdığını bildirmişlerdir^(54,76,77). Byrne ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, erken evre (evre I-II) mide kanserli hastalar ile normal kontrol grubunun serum CA 72-4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunduğu ($p < 0.01$) gösterilmiştir⁽⁷⁸⁾.

Postoperatif dönemdeki hastanın takibinde, serum CA 72-4 düzeyinin yükseldiği anın tesbiti, tedavinin yönetimi açısından büyük önem taşır. Bu hastalarda serum CA 72-4 düzeyinde yükselme, metastatik bir lezyonu veya ikinci primer malign tümöral oluşumu kuvvetle düşündürür. Bizim çalışma grubumuzdaki geç evre hastaların tümünde, serum örnekleri kemik veya yumuşak dokuda metastatik lezyon saptandıktan sonra alındığı ve seri ölçümler yapılmadığı için, serum CA 72-4 düzeyindeki yükselme anını tesbit etme imkanımız olmadı.

Erken ve geç evre kolorektal kanserli hasta grubunun her ikisinde de serum CA 72-4 düzeyi ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından yüksek bulunmakla birlikte istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Erken evre kolorektal kanserli

hastaların (38 hasta) sadece 5'inde (%13.2), geç evre hastaların (10 hasta) ise 4'ünde (%40) serum CA 72-4 düzeyi yükselmiş olarak bulundu. Aynı hasta grubunda, erken evre hastaların (38 hasta) 20'sinde (%52.6), geç evre hastaların ise (10 hasta) 6'sında (%60) serum CEA düzeyi yükselmiş olarak bulundu. Ayrıca, tüm kolorektal kanserli hastalar gözönüne alındığında hastaların (48 hasta) %58.3'ünde (28 hasta) serum CA 72-4 veya CEA düzeyinin yükseldiği saptandı. Bu sonuçlara göre, hem erken hem de geç evre kolorektal kanserli hasta grubunda, serum CA 72-4 düzeyinin hastalığın tanısına çok fazla yardımcı olmadığı sonucuna varıldı. Ayrıca, CA 72-4 ve CEA'nın serum düzeyi arasında korelasyon bulunmamakla ($r < 0$) beraber, CA 72-4 sensitivitesinin düşük olması nedeniyle, bu iki belirleyicinin birlikte kullanılmasının sensitiviteyi artırmadığı saptandı. Elde ettiğimiz bu sonuç da, literatür bilgisiyle uyumlu bulunmuştur. Heptner ve arkadaşlarının kolon kanserli hastalarda yaptığı bir çalışmada, serum CA 72-4 değeri hastaların %32'sinde, CEA değeri ise hastaların %58'inde yükselmiş olarak bulunmuştur⁽⁵⁵⁾. Bunun yanında, hastaların %60'ında CA 72-4 veya CEA yüksekliği bulunması, bu iki belirleyicinin birlikte kullanılmasının sensitiviteyi artırmadığını göstermektedir.

SONUÇLAR :

Bu çalışmada, 35 mide kanserli, 48 kolorektal kanserli hasta ve 7 sağlıklı kişiden alınan kan örneklerinde RIA yöntemiyle CA 72-4 ve CEA antijenlerinin düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar:

Mide ve kolorektal kanserli hastaların serum CA 72-4 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. ($p < 0.05$).

CA 72-4 belirleyicisinin mide kanserindeki sensitivitesi %42.9, spesifitesi %100, kolorektal kanserde ise sensitivitesi %18.75, spesifitesi %100 olarak bulunmuştur

Erken evre mide kanserli 21 hastanın 14'ünde (%66.7) serum CA 72-4 değeri, normal sınırlarda bulundu. Bunun yanında, geç evre mide kanserli 14 hastanın 8'inde (%57.1) serum CA 72-4 değeri normal referans değerinin (>5 U/ml) üzerinde bulundu. Bu sonuç, erken evre mide kanseri olgularında serum CA 72-4 değerinin, tanıya çok önemli bir katkısı olmadığını göstermektedir. Fakat, geç evre olgularda serum CA 72-4 değerinin hem tanıya hem de hastanın geç evrede olduğunu göstermede oldukça faydalı olabileceği görülmüştür.

Erken evre kolorektal kanserli 38 hastanın 33'ünde (%86.8), geç evre kolorektal kanserli 10 hastanın ise 6'sında (%60) serum CA 72-4 değeri normal sınırlarda bulundu. Buna göre, serum CA 72-4 tayininin, kolorektal kanser tanısında çok önemli bir katkısı olmadığını kanısına varılmıştır.

Mide kanserli hastalardaki serum CA 72-4 ile CEA değerleri arasında orta derecede bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0.69$). Bunun yanında, kolorektal kanserli hastalardaki serum CA 72-4 ile CEA değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır ($r < 0$). Bu sonuçlar ve ayrıca kolorektal kanserde serum CA 72-4 sensitivitesinin çok düşük olduğu hususu göz önüne alındığında, mide kanseri tanısında serum CA 72-4 ve CEA değerlerinden yalnızca birine değil, her ikisine paralel olarak bakılmasının daha uygun olacağı, kolorektal kanserde ise her iki belirleyiciye birlikte bakılmasının sensitiviteyi artırmayacağı sonucuna varıldı. Yani, mide kanserli hastalarda CA 72-4 ve CEA düzeylerine simultane olarak bakılması,

sensitiviteyi artıracaktır.

Mide kanserli erken evre hastalarda (21 hasta) ortalama serum CA 72-4 düzeyi 8.17 ± 11.21 U/ml, geç evre hastalarda (14 hasta) 24.54 ± 37.53 U/ml ve hastaların tümü için hesaplandığında ise 14.72 ± 26.05 U/ml olarak bulundu. Mide kanserli bu hastaların ortalama serum CEA değerleri ise erken evre hastalarda 3.06 ± 3.24 ng/ml, geç evre hastalarda 18.27 ± 32.08 ng/ml ve hastaların tümü için 9.15 ± 21.37 ng/ml olarak bulundu. Bu değerler gözünde bulundurulurken yapılan hesaplamalarda, mide kanserli hastalarda, CA 72-4'ün serum değerleri ortalaması, geç evre hastalarda erken evre hastalara göre yüksek bulunmakla beraber, hastalığın evresi ile serum CA 72-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bunun yanında, geç evre hastalardaki CEA değerleri, erken evre hastaların değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$).

Kolorektal kanserli hastalarda ise, erken evre hastalarda (38 hasta) ortalama CA 72-4 düzeyi 9.18 ± 22.78 U/ml, geç evre hastalarda (10 hasta) 9.64 ± 11.41 U/ml, tüm hastalarda ise (48 hasta) 9.28 ± 20.82 U/ml olarak bulundu. Bu hastalarda ortalama CEA değerleri ise erken evre hastalarda 16.58 ± 25.6 ng/ml, geç evre hastalarda 19.28 ± 23.36 ng/ml ve hastaların tümü için 17.14 ± 24.93 ng/ml olarak bulundu. Bu hasta grubunda da geç evre hastaların ortalama serum CEA değerleri, erken evre hastaların ortalamasından yüksek olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

ÖZET

Çalışmamızda, mide ve kolorektal kanserli hastalarda, yeni bir tümör belirleyicisi olan CA 72-4'ü CEA ile kıyaslamayı amaçladık.

Mide kanserli 35, kolorektal kanserli 48 hasta ve ayrıca kontrol grubu olarak sağlıklı 7 kişide, serum CA 72-4 ve CEA düzeylerine bakıldı. Yüksek serum CA 72-4 değeri (>5 U/ml) mide kanserli hastaların %42.9'unda (15 hasta), kolorektal kanserli hastaların %18.75'inde (9 hasta), yüksek serum CEA değeri ise mide kanserli hastaların % 45.7'sinde (16 hasta), kolorektal kanserli hastaların % 54.2'sinde (26 hasta) tespit edildi. Kontrol serumlarının tümünde serum CA 72-4 değeri 3 U/ml'nin altında bulundu. Mide kanserli hastaların %63'ünde (22 hasta), kolorektal kanserli hastaların %58.3'ünde (28 hasta) serum CA 72-4 veya CEA değerleri yükselmiş olarak bulundu. Yalnızca yüksek serum CA 72-4 değeri, mide kanserli hastaların %17.1'inde (6 hasta), kolorektal kanserli hastaların %4'ünde (2 hasta), yalnızca yüksek CEA değeri mide kanserli hastaların % 20'sinde (7 hasta), kolorektal kanserli hastaların %40'ında (19 hasta) bulundu. Mide kanserli hastaların %37'sinde, kolorektal kanserli hastaların %41.7'sinde serum CA 72-4 ve CEA değerlerinin her ikisi de normal sınırlarda bulundu. Mide kanserli hastalarda serum CA 72.4 ile CEA değerleri arasında orta derecede bir korelasyon ($r = 0.69$) olduğu, kolorektal kanserde ise bu iki belirleyici arasında herhangi bir korelasyon olmadığı ($r < 0$) bulunmuştur.

Mide kanseri tanısı için serum CA 72-4 ve CEA düzeylerinin her ikisine birden bakılmasının sensitiviteyi artıracığı, kolorektal kanserde ise CA 72-4 sensitivitesinin çok düşük olması nedeniyle bu iki belirleyicinin simultane olarak çalışılmasının kolorektal kanser tanısına pek fayda sağlamayacağı sonucuna varıldı.

SUMMARY

COMPARISON OF SERUM LEVELS OF CA 72-4 AND CEA IN PATIENTS WITH GASTRIC AND COLORECTAL CANCER

Serum levels of the new tumor-associated marker CA 72-4 and CEA were measured in patients with gastric cancer (n=35), colorectal cancer (n=48) and healthy controls (n=7). Raised serum CA 72-4 levels (>5 U/ml) were found 42.9% (n=15) and 18.75% (n=9) of the patients with gastric and colorectal cancer, respectively. High serum CEA levels were also detected 45.7% (n=16) and 54.2% (n=26) of the patients with gastric and colorectal cancer patients. In all controls, serum CA 72-4 values were found ≤ 3 U/ml. Serum CA 72-4 or CEA levels were raised 63% (n=22) and 58.3% of the patients with gastric and colorectal cancer, respectively. Only raised serum CA 72-4 values were determined in 17.1% (n=6) and 4% (n=2) of patients, only raised CEA levels were found in 20% (n=7) and 40% (n=19) of patients with gastric and colorectal cancer, respectively. Both CA 72-4 and CEA levels were found normal in 37% of patients with gastric cancer and 41.7% of patients with colorectal cancer. The correlation of between the serum CA 72-4 and CEA values was poor ($r=0.69$) in patients with gastric cancer, and no correlation was found between these two markers in patients with colorectal cancer.

We concluded that the CA 72-4 and CEA assay could be used in parallel to detect a greater population of gastric cancer than either of these two assays alone. However, since CA 72-4 sensitivity is very low in colorectal cancer, use in parallel of these two markers could not be useful to diagnose the patients with colorectal cancer.

KAYNAKLAR :

- 1.Heptner G, Domschke S, Domschke W.: The role of tumor markers in the diagnosis and management of gastrointestinal cancer. Hepato-gastroenterol 33: 140-144, 1986.
- 2.Coombes RC.: Metabolic manifestations of cancer. Br J Hosp Med 27: 21-27, 1982.
- 3.Duffy MJ.: New cancer markers. Ann Clin Biochem 26: 379-387, 1989.
- 4.Colnaghi MI.: Generation of monoclonal antibodies for in vivo approaches. Nucl Med Biol 18(1): 15-18, 1991.
- 5.Schlom J, Greiner J, Horan Hand P, Colcher D, Inghirami G, Weeks M, Pestka S, Fisher PB, Noguchi P, and Kufe D.: Monoclonal antibodies to breast cancer-associated antigens as potential reagents in the management of breast cancer. Cancer 54: 2777-2794, 1984.
- 6.Pinsky CM.: Monoclonal antibodies: Progress is slow but sure. N Engl J Med 315(11): 704-705, 1986.
- 7.Köhler G, Milstein C.: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature 256: 495-497, 1975.
- 8.Schlom J.: Basic principles and applications of monoclonal antibodies in the management of carcinomas: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Cancer Res 46: 3225-3238, 1986.
- 9.Friedman E, Thor A, Horan-Hand P, and Schlom J.: Surface expression of tumor-associated antigens in primary cultured human colonic epithelial cells from carcinomas, benign tumors, and normal tissues. Cancer Res 45: 5648-5655, 1985.
- 10.Özkan H, Sümer N.: Pankreas kanseri tanısında tümör belirleyiciler ve önemi. T Klin Tıp Bilimleri 12: 295-301, 1992.
- 11.Glosh BC, Rob CG.: Tumor markers. In: Glosh BC, Glosh L, eds. Tumour markers and tumour associated antigens. New York: McGraw-Hill Book Publishing. 1-10, 1987.
- 12.Bos JL, Fearon ER, Hamilton SR.: Prevalence of ras gene mutations in colorectal cancers. Nature 327: 293-297, 1987.
- 13.Moore M, Jones DJ, Schofield PF.: Current status of tumor markers in large bowel cancer. World J Surg 13: 52-9, 1989.
- 14.Colcher H, Horan Hand P, Nuti M.: A spectrum of monoclonal

antibodies reactive with mammary tumor cells. Proc Natl Acad Sci USA 78: 3199-3203, 1981.

15. Johnson VG, Schlom J, Paterson AJ, Bennett J, Magnani JL, and Colcher D.: Analysis of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) identified by monoclonal antibody B72.3. Cancer Res 46: 850-857, 1986.

16. Listrom MB, Little JV, McKinley M, and Fenoglio-Preiser CM.: Immunoreactivity of tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in normal, hyperplastic, and neoplastic colon. Hum Pathol 20(10): 994-1000, 1989.

17. Stramignoni D, Bowen R, Atkinson BF, and Schlom J.: Differential reactivity of monoclonal antibodies with human colon adenocarcinomas and adenomas. Int J Cancer 31: 543-552, 1983.

18. Ohuchi N, Simpson JF, Colcher D, and Schlom J.: Complementation of anti-CEA and anti-TAG-72 monoclonal antibodies in reactivity to human gastric adenocarcinomas. Int J Cancer 40: 726-733, 1987.

19. Lyubsky S, Madariaga J, Lozowski M, Mishriki Y, Schuss A, Chao S, and Lundy J.: A tumor-associated antigen in carcinoma of the pancreas defined by monoclonal antibody B72.3. Am J Clin Pathol 89: 160-167, 1988.

20. Johnston WW, Szpak CA, Thor A, and Schlom J.: Phenotypic characterization of lung cancers in fine needle aspiration biopsies using monoclonal antibody B72.3. Cancer Res 46: 6462-6470, 1986.

21. Bergeron C, Shatz P, Margolese R, Major P, and Ferenczy A.: Immunohistochemical studies with monoclonal antibodies B72.3 and MA5 on histologic and cytologic specimens from benign and malignant breast lesions. Analytical and quantitative cytology and histology 11(1): 33-42, 1989.

22. Thor A, Viglione MJ, Muraro R, Ohuchi N, Schlom J, and Gorstein F.: Monoclonal antibody B72.3 reactivity with human endometrium: A study of normal and malignant tissues. Int J Gynecol Pathol 6: 235-247, 1987.

23. Johnson WW, Szpak CA, Lottich SC, Thor A, and Schlom J.: Use of a monoclonal antibody (B72.3) as an immunocytochemical adjunct to diagnosis of adenocarcinoma in human effusions. Cancer Res 45: 1894-1900, 1985.

24. Szpak CA, Johnston WW, Roggli V, Kolbeck J, Lottich C, Vollmer R, Thor A, and Schlom J.: The diagnostic distinction between malignant mesothelioma of the pleura and adenocarcinoma of the lung as defined by a monoclonal antibody (B72.3). *Am J Pathol* 122: 252-260, 1986.

25. Thor A, Gorstein F, Ohuchi N, Szpak CA, Johnston WW, and Schlom J.: Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) in ovarian carcinomas defined by monoclonal antibody B72.3. *JNCI* 76: 995-1006, 1986.

26. Thor A, Ohuchi N, Szpak CA, Johnston WW, and Schlom J.: Distribution of oncofetal antigen tumor-associated glycoprotein-72 defined by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Res* 46: 3118-3124, 1986.

27. Soisson AP, Berchuck A, Lessey BA, Soper JT, Clarke-Pearson DL, McCarty KS, and Bast RC.: Immunohistochemical expression of TAG-72 in normal and malignant endometrium: Correlation of antigen expression with estrogen receptor and progesterone receptor levels. *Am J Obstet Gynecol* 161: 1258-1263, 1989.

28. Otis CN, Carter D, Cole S, and Battifora H.: Immunohistochemical evaluation of pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 11(6): 445-456, 1987.

29. Warnock ML, Stoloff A, and Thor A.: Differentiation of adenocarcinoma of the lung from mesothelioma. *Am J Pathol* 133(1): 30-38, 1988.

30. Molinolo A, Simpson JF, Thor A, and Schlom J.: Enhanced tumor binding using immunohistochemical analyses by second generation anti-tumor-associated glycoprotein 72 monoclonal antibodies versus monoclonal antibody B72.3 in human tissue. *Cancer Res* 50: 1291-1298, 1990.

31. Lundy J, Chen J, Wang P, Fromowitz F, Schuss A, Lynch S, Brugge J, and Viola MV.: Phenotypic and genetic alterations in pre-cancerous cells in the colon. *Anticancer Res* 8: 1005-1014, 1988.

32. Lottich SC, Johnston WW, Szpak CA, DeLong ER, Thor A, and Schlom J.: Tumor-associated antigen TAG-72: correlation of expression in primary and metastatic breast carcinoma lesions. *Breast Cancer Res and Treat* 6: 49-56, 1985.

33. Stramignoni D, and Coda R.: Distribution of two tumor-associated antigens in gastric lesions as detected by two monoclonal antibodies on tissue sections. *Cancer Detection and Prevention* 8: 193-206, 1985.

34. Ohuchi N, Thor A, Nose M, Fujita J, Kyogoku M, and Schlom J.: Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) detected in adenocarcinomas and benign lesions of the stomach. *Int J Cancer* 38: 643-650, 1986.

35. Takiyama Y, Tempero MA, Takasaki H, Onda M, Tsuchiya R, Buchler M, Ness M, Colcher D, Schlom J, and Pour PM.: Reactivity of CO17-1A and B72.3 in benign and malignant pancreatic cancer. *Hum Pathol* 20: 832-838, 1989.

36. Thor A, Itzkowitz SH, Schlom J, Kim YS, and Hanauer S.: Tumor-associated glycoprotein (TAG-72) expression in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 43: 810-815, 1989.

37. Takasaki H, Tempero MA, Uchida E, Büchler M, Ness MJ, Burnett DA, Metzgar RS, Colcher D, Schlom J, and Pour PM.: Comparative studies on the expression of tumor-associated glycoprotein (TAG-72), CA 19-9 and DU-PAN-2 in normal, benign and malignant pancreatic tissue. *Int J Cancer* 42: 681-686, 1988.

38. Gadducci A, Ferdeghini M, Ceccarini T, Prontera C, Facchini V, Bianchi R, and Fioretti P.: The serum concentrations of TAG-72 antigen measured with CA 72-4 IRMA in patients with ovarian carcinoma. Preliminary data. *J Nucl Med Allied Sci* 33: 32-36, 1989.

39. Klug TL, Sattler MA, Colcher D, and Schlom J.: Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 72) on a novel pancarcinoma antigen (TAG-72). *Int J Cancer* 38: 661-669, 1986.

40. Horan Hand P, Colcher D, Wunderlich D, Nuti M, Teramoto Y, Kufe D, and Schlom J.: Rational basis for the diagnostic, prognostic, and therapeutic utility of monoclonal antibodies in the management of human breast cancer. In: BA Chabner (ed.), *Rational Basis for Chemotherapy, UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology, Vol.1*, pp. 315-318. New York: Alan R. Liss, Inc., 1982.

41. Seregni E, Bombardieri E, Maffioli L, and Buraggi GL.: Mucinic tumor markers recognized by monoclonal antibodies. *J Nuc Med Allied Sci* 34: 314-320, 1990.

42. Lottich SC, Szpak CA, Johnston WW, Thor A, and Schlom J.: Phenotypic heterogeneity of a tumor-associated antigen in adenocarcinomas of the colon and their metastases as demonstrated by monoclonal antibody B72.3. *Cancer Investigation* 4(5): 387-395, 1986.

43. Tran R, Horan-Hand P, Greiner JW, Pestka S, and Schlom J.: Enhancement of surface antigen expression on human breast carcinoma cells by recombinant human interferons. *J Interferon Res* 8: 75-88, 1988.

44. Greiner JW, Horan-Hand P, Colcher D, Weeks M, Thor A, Noguchi P, Pestka S, and Schlom J.: Modulation of human tumor antigen expression. *J Lab Clin Med* 109: 244-261, 1987.

45. Greiner JW, Horan-Hand P, Noguchi P, Fisher PB, Pestka S, and Schlom J.: Enhanced expression of surface tumor-associated antigens on human breast and colon tumor cells after recombinant human leukocyte α -interferon treatment. *Cancer Res* 44: 3208-3214, 1984.

46. Greiner JW, Fisher PB, Pestka S, and Schlom J.: Differential effects of recombinant human leukocyte interferons on cell surface antigen expression. *Cancer Res* 46: 4984-4990, 1986.

47. Muraro R, Kuroki M, Wunderlich D, Poole DJ, Colcher D, Thor A, Greiner JW, Simpson JF, Molinolo A, Noguchi P, and Schlom J.: Generation and characterization of B72.3 second generation monoclonal antibodies reactive with the tumor-associated glycoprotein 72 antigen. *Cancer Res* 48: 4588-4596, 1988.

48. Kjeldsen T, Clausen H, Hirohashi S, Ogawa T, Iijima H, and Hakomori S.: Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated O-linked sialosyl-2 \rightarrow 6- α -N-acetylgalactosaminyl (sialosyl-Tn) epitope. *Cancer Res* 48: 2214-2220, 1988.

49. Hanisch FG, Uhlenbruck G, Egge H, and Peter-Katalinic J.: A B72.3 second-generation-monoclonal antibody (CC49) defines the mucin-carried carbohydrate epitope Gal-beta(1-3)[NeuAc- α (2-6)]GalNAc. *Biol Chem* 370: 21-26, 1989.

50. Colcher D, Keenan AM, Larson SM, and Schlom J.: Prolonged binding of a radiolabeled monoclonal antibody (B72.3) used for the in situ radioimmunodetection of human colon carcinoma xenografts.

Cancer Res 44: 5744-5751, 1984.

51. Colcher D, Esteban JM, Carrasquillo JA, Sugarbaker P, Reynolds JC, Bryant G, Larson SM, and Schlom J.: Quantitative analyses of selective radiolabeled monoclonal antibody localization in metastatic lesions of colorectal cancer patients. Cancer Res 47: 1185-1189, 1987.

52. Paterson AJ, Schlom J, Sears HF, Bennett J, and Colcher D.: A radioimmunoassay for the detection of a human tumor-associated glycoprotein (TAG-72) using monoclonal antibody B72.3. Int J Cancer 37: 659-666, 1986.

53. Correale M, Abbate I, Gargano G, Garrubba M, Muncipinto A, Addabbo L, and Colangelo D.: Serum TAG 72 levels in different human carcinomas. Nucl Med Biol 18(1): 101-103, 1991.

54. Gero EJ, Colcher D, Ferroni P, Melsheimer R, Giani S, Schlom J, and Kaplan P.: CA 72-4 radioimmunoassay for the detection of the TAG-72 carcinoma-associated antigen in serum of patients. J Clin Lab Analysis 3: 360-369, 1989.

55. Heptner G, Domschke S, and Domschke W.: Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen in the serodiagnostics of gastrointestinal malignancies. Scand J Gastroenterol 24: 745-750, 1989.

56. Esposito G, Panza N, Mansi L, De Matteis A, D'Aiuto G, Labonia V, Riccardi F, Pacilio G, and Salvatore M.: Evaluation of TAG-72 as a serum marker in ovarian and breast carcinoma. J Nuc Med Allied Sci 34: 88-93, 1990.

57. Ohuchi N, Gero E, Mori S, Akimoto M, Matoba N, Nishihira T, Hirayama K, Colcher D, and Schlom J.: Clinical evaluation of CA 72-4 immunoradiometric assay for serum TAG-72 in patients with carcinoma. J Tumor Mark Oncol 5: 1-10, 1990.

58. Gold P, Freedman SO.: Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 121: 439-462, 1965.

59. Blake KE, Dalbow MH, Concannon JP, Hodgson SE, Brodmerkel GJ, Panahandeh AH, Zimmerman K, and Headings JJ.: Clinical significance of the preoperative plasma carcinoembryonic antigen (CEA) level in patients with carcinoma of the large bowel. Dis Colon Rectum 25: 24-32, 1982.

60. Banjo C, Shuster J, and Gold P.: Intermolecular heterogeneity of the carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 34: 2114-2121, 1974.

61. Egan ML, Coligan JE, Pritchard DG, Schnute WC, and Todd CW.: Physical characterization and structural studies of the carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 36: 3482-3485, 1976.

62. Chandrasekaran EV, Davila M, Nixon DW, Goldfarb M, and Mendicino J.: Isolation and structures of the oligosaccharide units of carcinoembryonic antigen. *J Biol Chem* 258: 7213-7222, 1983.

63. Szymendera JJ, Nowacki MP, Szawlowski AW, and Kaminska JA.: Predictive value of plasma CEA levels: Preoperative prognosis and postoperative monitoring of patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 25: 46-52, 1982.

64. Wanebo HJ.: Are carcinoembryonic antigen levels of value in the curative management of colorectal cancer? *Surgery* 89(3): 290-295, 1980.

65. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, and Oettgen HF.: Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 299: 448-451, 1978.

66. Alexander JC, Silverman NA, and Chretien PB.: Effect of age and cigarette smoking on CEA levels. *JAMA* 235: 1975-1979, 1976.

67. Meeker WR.: Use and abuse of the CEA test in clinical practice. *Cancer* 41: 859-862, 1978.

68. Arnaud JP, Koehl C, and Adloff M.: Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 23: 141-144, 1980.

69. Savrin RA, Cooperman M, and Martin EW.: Clinical application of carcinoembryonic antigen in patients with colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 22(4): 211-215, 1979.

70. Tate H.: Plasma CEA in the post-surgical monitoring of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 46: 323-330, 1982.

71. Moertel CG, O'Fallon JR, Go VLW, O'Connell MJ, and Thynne GS.: The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging, and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 58: 603-610, 1986.

72. Wood CB, Ratcliffe JG, Burt RW, Malcolm AJH, and Blumgart

LH.: The clinical significance of the pattern of elevated serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels in recurrent colorectal cancer. Br J Surg 67: 46-48, 1980.

73.Cohen AM, and Wood WC.: Carcinoembryonic antigen levels as an indicator for reoperation in patients with carcinoma of the colon and rectum.Surgery, Gynecology and Obstetrics 149: 22-26, 1979.

74.Wanebo HJ, Stearns M, and Schwartz MK.: Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. Ann Surg 188: 481-493, 1978.

75.Shimizu N, Wakatsuki T, Murakami A, Yoshioka H, Hamazoe R, Kanayama H, Maeta M, and Koga S.: Carcinoembryonic antigen in gastric cancer patients. Oncology 44: 240-244, 1987.

76.Guadagni F, Roselli M, Amato T, Abbolito MR, Cosimelli M, Mannella E, Greiner JW, and Schlom J.: Evaluation of TAG-72 and CEA Tumor markers in sera of patients with gastrointestinal adenocarcinomas. J Nucl Med Allied Sci 34(4): 293-296, 1990.

77.Farinati F, Plebani M, Faggian D, Di Mario F, Fanton MC, Valiante F, Burlina A, and Naccarato R.: TAG-72 serum determination in early and advanced gastric cancer. Int J Cancer 44: 378-379, 1989.

78.Byrne DJ, Browning MCK, and Cuschieri A.: CA 72-4: a new tumour marker for gastric cancer. Br J Surg 77: 1010-1013, 1990.