

Benign ve Malign Gastrik Lezyonlarda Serum ve Gastrik Sıvıda Carcinoembryonic Antigen (CEA) Seviyeleri

Dr. Mustafa GÜLŞEN, Dr. A. Kemal GÜRBÜZ , Dr. Kemal DAĞALP , Dr. Necmettin KARAEREN, Dr. Sait BAĞCI, Dr. Can UYGURER, Dr. M. Ali ÖZGÜVEN, Dr. Ahmet ALPER, Dr. Yavuz NARİN

Özet: Bu çalışmanın amacı, gastrik sıvı ve serum CEA seviyelerinin gastrik adeno kanserler için bir tümör markırı olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak idi.

8 Gastrik Adeno Ca. (Grup A), 8 Gastrik Ulkus ve/veya Atrofik Gastrit (Grup B) ve 11 Gastrik patolojisi bulunmayan hastada (Grup C), eş zamanlı olarak hem serum CEA, hem de gastrik sıvı CEA seviyeleri ölçüldü. Her 3 grupta da sigara içenlerin oranları arasında anlamlı fark yoktu. Gastrik sıvı, gastroskopi esnasında veya nazogastrik tüp kullanılarak alındı. Alınan örnekler, santrifüj edildikten sonra derin dondurucuda -20°C'de muhafaza edildi ve sonra topluca çalışıldı. CEA ölçümü için BYK SAGNAK-CEA-RIA kiti kullanıldı.

Mide kanserli hastaların serum (Grup A) CEA ortalaması, gerek Grup B, gerekse Grup C'ye göre daha yüksekti ($p < 0,05$). B grubunun serum ortalama CEA değeri ile C grubu arasındaki fark anlamsızdı.

Mide kanserlilerin gastrik sıvı CEA seviyeleri, gerek B, gerekse C grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$). B grubunun gastrik sıvı seviyeleri de C grubuna göre anlamlı oranda daha yüksekti ($p < 0,05$).

Gastrik sıvı CEA değerlerinin tayini, gastrik premalign ve malign lezyonların tanısında, serum CEA ölçümlerine göre daha hassas görünmekle beraber, malign ve benign lezyonların kesin ayrımını yapamamaktadır. Fakat yüksek değerler, risk gruplarını ayırt etmede işe yarar görünmektedir.

Anahtar kelimeler: CEA, gastrik maligniteler.

Summary: CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) LEVELS IN BLOOD SERUM AND GASTRIC JUICE IN BENIGN AND MALIGNANT GASTRIC LESIONS.

The purpose of this study was to investigate the possibility of using serum and/or gastric CEA levels for diagnosing of gastric cancers.

Simultaneous measurement of serum and gastric juice CEA was performed in 8 patients with gastric Ca (Group A) a gastric ulcer and/or atrophic gastritis (Group B) and 11 without gastric pathology (Group C). The percentage of smokers was approximately the same among the various groups. Gastric juice was obtained either via the nasogastric tube or doing upper GI endoscopy. CEA was assessed using BYK SAGNAK-CEA-RIA kit.

Serum CEA levels of group A was significantly higher than group B and C ($p < 0,05$). The difference between serum CEA levels of group B and C was not significant. Gastric CEA levels of group A was significantly higher than group B and C ($p < 0,05$). Gastric CEA levels of group B was significantly higher than group C ($p < 0,05$).

Although, the determination of gastric CEA seems more sensible than serum CEA, it is not useful for distinguishing between benign and malignant lesions but high gastric CEA levels seems to be useful for identifying and following high risk patients.

Key words: CEA, gastric malignancies.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Gastroenteroloji Bilim Dalı
Ankara.
Bu çalışma X. Ulusal Türk Gastroenteroloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

Tümör markırları, malign hastalıkların varlıklarında kanda ve/veya diğer vücut sıvılarında kalitatif veya kantitatif olarak tespit edilen maddelerdir. Bunlar tümör hücreleri tarafından sentez edilebilir, normal dokunun tahribini gösterebilir veya yakın-uzak normal organlardan kaynaklanabilir. Carcinoembryonic antigen (CEA) de bu markırlardan birisidir. CEA, ilk olarak 1965'de Gold ve Freeman tarafından tanımlanmıştır (10). Oncofetal proteinler grubuna ait olup, 180 kDA molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Normalde, mide ve bağırsak epitelinin microvillar membranları içerisinde açığa çıkar. 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.

CEA'nın normal serum değerleri, piyasada bulunan değişik kitlere göre farklı olmakla birlikte genellikle 2,5 ng/ml'nin altı normal, 5 ng/ml'nin üstü yüksek kabul edilir. Sigara içenlerde 10 ng/ml'nin üstündeki değerler yükselmiş kabul edilir. Serum CEA seviyeleri, malign olmayan durumlarda da yükselebilir. Bunlar arasında iltihabi hastalıkların aktif dönemleri, karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, memenin fibrokistik hastalığı, amfizem ve akciğer enfeksiyonları sayılabilir (11). CEA, gastrointestinal sistem malignitelerinde de yükselir. Yüksek değerlerin sıklığı ve yükselme miktarı ilerlemiş lokal olgularda daha fazladır. Diğer organlara metastaz veya karaciğer tutulumu olan olgularda yüksektir. Metastazlarda, transaminazlar henüz normal iken bile CEA oldukça yüksek bulunabilir.

Gastrik kanserlerin erken tanısına yardım edecek düzeyde sensitivite ve spesifiteye sahip tümör markırları mevcut değildir. Serum CEA, gastrik kanserli hastaların %31-65 (1) kadarında yükselebilmektedir, fakat bunlarda da benign gastrik lezyonları ayırt edememekte ve aynı zamanda prognozla olan ilişkileri zayıf kalmaktadır. Bu çalışmada, gastrik adenokanserli hastalarda gastrik sıvıda CEA düzeyinin tümör markırı olarak değeri araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

8 gastrik adeno kanser (Grup A), 8 gastrik ulkus

ve/veya atrofik gastrit + intestinal metaplazi (Grup B) ve 11 gastrik patolojisi bulunmayan (Grup C) hastada eş zamanlı olarak hem serum CEA, hem de gastrik sıvı CEA seviyeleri ölçüldü. Her 3 grupta da sigara içenlerin oranları arasında anlamlı fark yoktu. Gastrik sıvı gastroskopi esnasında veya nazogastrik tüp kullanılarak alındı. İçinde kan veya safra bulunan gastrik sıvılar çalışmaya alınmadı. Alınan kan ve gastrik sıvı örnekleri santrifüj edildikten sonra derin dondurucuda -20°C'de muhafaza edildi ve sonradan topluca çalışıldı. CEA ölçümü, BYK SAGNAK-CEA-RIA kiti kullanılarak çalışıldı. İstatistiki değerlendirme için Fisher Chi-square testi kullanıldı.

BULGULAR

Her üç grubun maksimum ve minimum gastrik sıvı ve serum CEA düzeyleri ile ortalama ve median değerleri tablo I'de görülmektedir.

Gruplara göre gastrik sıvı CEA değerlerinin tek tek dağılımı şekil 1'de görülmektedir.

Gastrik sıvı seviyeleri ele alındığında mide kanserli hastalar ile (Grup A) kontrol grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$). B grubu ile kontrol grubu arasındaki ve A grubu ile B grubu arasındaki fark da anlamlıydı ($p < 0.05$).

Serum CEA seviyeleri ele alındığında ise A grubu ile C grubu arasındaki fark ve A grubu ile B grubu arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0.05$). B grubu ile C grubu arasındaki fark anlamsızdı ($p > 0.05$).

Gastrik sıvı CEA seviyeleri ile mide Ca'nın yaygınlığı arasında ilişki bulunamadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bilindiği gibi CEA, mide ve bağırsak epitelinin microvillar membranları üzerinde ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla gastrointestinal tümörlerde serumda CEA seviyelerinin yükselmesi beklenir. Fakat yapılan çalışmalarda gastrik kanserlerde serum CEA yüksekliğine vakaların %31-65'inde rastlanmıştır (1-6).

Gerek sensitivitesinin düşüklüğü ve gerekse tümörün prognozu ile ilişkisi zayıf olduğundan

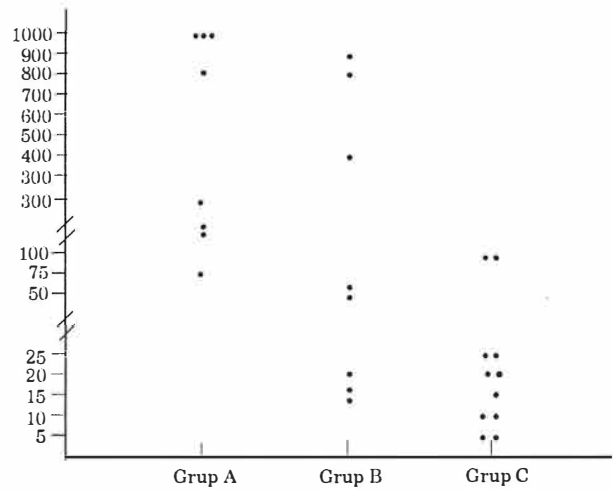
Tablo I : Gastrik Sıvı ve Serum CEA Değerleri

	Gastrik Sıvı CEA	Median	Kan Serum CEA	Median
Grup A	786,50 67 - 2122 ng/ml, ort : $\pm$ 274,69	502,5	13,37 8 - 33 ng/ml, ort : $\pm$ 3,05	9,50
Grup B	204,36 7,9 - 634 ng/ml, ort : $\pm$ 94,97	41,5	5,46 3 - 8 ng/ml, ort : $\pm$ 0,63	5,55
Grup C	17,22 2,5 - 53 ng/ml, ort : $\pm$ 5,58	13	3,87 0,1 - 8 ng/ml, ort : $\pm$ 0,75	3,50

serum CEA tayini gastrik kanserlerin tanısında önem kazanamamıştır. Gastrik tümör hücrelerinden sekrete edildiği için, plazma CEA seviyeleri normalken dahi gastrik sıvı CEA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmasını beklemek mümkündür. Asao'nun çalışmasında gastrik kanser için küratif rezeksiyon geçiren hastalarda, peritoneal lavaj sıvısında CEA seviyeleri araştırılmış ve bunun gözle görülemeyen peritoneal yayılmanın hassas bir dedektörü olabileceği sonucuna varılmıştır (8). Yani CEA'nın serumdan ziyade lokal taylorleri önemli görünmektedir. Biz de bu görüşten hareket ederek gastrik sıvıdaki CEA değerlerini hastalar üzerinde araştırdık.

Bazı araştırmacılar gastrik kanser, atrofik gastrit ve gastrik ülserli hastalarda gastrik CEA seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (4,5,6). Bu çalışmalar gastrik CEA'nın benign ve malign lezyonları ayırmada yardımcı olamayacağını ileri sürmekle beraber, yüksek riskli hastaları belirlemede faydalı olabileceğini bildirmektedir.

Hadjicostas'ın 120 hasta üzerinde yaptığı çalışmada (7) ise, gastrik CEA'nın gerek gastrik maligniteler ve gerekse gastrik mukozanın premalign lezyonları için bir tümör markırı ve hatta



Şekil 1 : 3 ayrı grup hastada gastrik sıvı CEA değerleri (ng/ml)

bir tarama testi olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir.

Bizim sonuçlarımız da Hadjicostas'ın sonuçlarına (7) ve kısmende Bunn (4), Micali (5) ve Nitti'nin (6) sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

Bunn'un çalışmasında (4) gastrik patolojisi bulunmayan kişilerin hiçbirinde gastrik sıvı CEA değerlerinin yükselmediği, buna karşın gastrik

kanserlilerin %92'sinde, gastritlilerin (kronik atrofik gastritliler dahil) %44'ünde ve benign gastrik ülserlilerin %26'sında yükseldiği bildirilmekte ve gastrik sıvı CEA tayininin özellikle gastrik kanser için yüksek risk taşıyanların tanınmasında ve kanser cerrahisi sonrası hasta takibinde önemli olduğu bildirilmektedir.

Gastrik kanserli 8 hastamızın 7'sinde gastrik CEA değerleri 128 ng/ml'nin üzerindedir. Sadece bir hastada gastrik sıvı CEA seviyesi 67 ng/ml bulunmuştur. Bu düşüklüğü, Gion ve arkadaşlarının çalışmalarında bildirdikleri üzere (9), pH değişikliklerine (özellikle düşük pH) bağlı olarak antijenin irreversibl kaybıyla açıklamak mümkün olabilir. Çalışmamızda gastrik sıvıda pH tayini yapılmamış olduğundan bu konuda kesin birşey söyleyemiyoruz.

Kontrol grubunun gastrik sıvı CEA değerleri içinde ise en yüksek değer olarak 53 ng/ml tespit edilmiştir. A grubunun serum CEA değerleri, B ve C grubuna göre daha fazlaysa da, istatistiki olarak bu anlamlılık en alt düzeydeydi. Halbuki gastrik sıvı CEA değerleri B ve C grubuna göre çok daha fazla oranda anlamlı olarak yüksek bulundu.

Gastrik sıvı CEA değerlerinin tayini gastrik premalign ve malign lezyonların tanısında serum CEA ölçümlerine göre daha hassas görünmekle beraber, malign ve benign lezyonların kesin ayırımını yapamamaktadır. Fakat yüksek değerler (teknik hata yoksa) risk gruplarını ayırt etmede işe yarar görünmektedir. Bu konuda daha kesin konuşabilmek için gastrik sıvı pH tayini ile birlikte daha fazla sayıda hasta üzerindeki araştırmaların yürütülmesi yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ellis DJ, Speirs C, Kingston RD : CEA Levels in advanced gastric carcinoma. Cancer 1978, 42 : 623.
2. Wobbes T, Thomas CM, Seger MF, Nagengast EM : Evaluation of seven tumor markers in the pretreatment sera of patients with gastric carcinoma. Cancer 1992, 69 (8) : 2036-41.
3. Guadagni F, Roselli M, Amato T : Tumor-associated glycoprotein-72 serum levels complement carcinoembryonic antigen levels in monitoring patients with gastrointestinal carcinoma. A longitudinal study. Cancer 1991-68 (11) : 2443-50.
4. Bunn PA, Coher MI : Simultaneous gastric and plasma immunoreactive plasma CEA in 1087 patients undergoing gastroscopy. Gastroenterol. 1979, 76, 734.
5. Micali B, Flono MG : Usefulness of CEA measurement in gastric Juice of patients with gastric disorders. J Clin Gastroenterol. 1983, S. 4 11.
6. Nitti D, Farni R : CEA in gastric Juice collected during endoscopy. Value in detecting high-risk patients and gastric cancer. Cancer 1983, 52 : 2334.
7. Hadjicostas P. T, Glinatsis M. T, Milingos N.D : CEA levels in blood serum and gastric juice in benign and malinant gastric lesions. Hellenic J of Gastroenterol. 1992; 5 (Suppl) 433 (abstr.).
8. Asao T, Fuhuda T, Yazawa S, Nagamachi Y : CEA levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. Cancer 1991 : 68 (1) : 44-47.
9. Gion M, Dittaci R : Tumor marker radioimmunoassay in gastric juice. Methodologic draw backs due to pH variations. Gastroenterology 1988: 94, 1271.
10. Gold P, Freeman S. D. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med. 1965, 121, 439.
11. Fleteker RH. CEA. Ann intern Med. 1986 : 104, 66.