

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دوره ۳۳ شماره ۶ بهمن و اسفند ۱۳۹۰ صفحات ۷۴-۶۸

ارتباط بین غلظت‌های سرمی تومور مارکر های CEA و CA19-9 با تشخیص، یافته‌های پاتولوژیک و مرحله‌بندی سرطان کولورکتال

ابراهیم فتاحی: مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
محمدحسین صومی: مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
ابراهیم ابراهیم زاده: گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
اشرف فخرجو: گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
شهناز نقاشی: پژوهشگر مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط:

E-mail: Sh_naghashi@yhoo.com

دریافت: ۸۹/۸/۱۲ پذیرش: ۹۰/۴/۱

چکیده

زمینه و اهداف: سرطان کولورکتال جزء سرطان‌های شایع و کشنده است. تشخیص بیماری در مراحل اولیه بیماری میزان بقا و کیفیت زندگی بیماران را افزایش می‌دهد. مطالعات متعددی در مورد جایگاه تومور مارکرها در تشخیص، میزان پیشرفت بیماری و پیش آگهی بیماری انجام گرفته است. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط بین میزان تومور مارکرهای CEA و CA19-9 با تشخیص و یافته‌های پاتولوژیک کانسره‌های کولورکتال در بیماران بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی تبریز می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه توصیفی - مقطعی تعداد ۱۰۰ بیمار که کاندید جراحی بودند انتخاب و پس از تکمیل برخی اطلاعات دموگرافیک بیماران و اطلاعات مربوط به آندوسکوپی و CT اسکن با کسب رضایت از بیماران میزان ۵ سی سی خون جهت اندازه گیری تومور مارکر های CEA و CA19-9 گرفته شد. تومور مارکرها با استفاده از روش الیزا و کیت های CanAg تحت نظر متخصص علوم آزمایشگاهی اندازه گیری شد. مشخصات پاتولوژیک و مرحله بندی پس از جراحی بیماران توسط متخصص پاتولوژی تعیین گردید.

یافته‌ها: از ۱۰۰ بیمار بررسی شده ۶۹ مورد (۶۹ درصد) مرد و ۳۱ مورد (۳۱ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران $56/95 \pm 15/16$ سال (حداقل سن ۲۴ و حداکثر سن ۸۶ سال) بود. شایع ترین علامت رکتورژی و ملنا (۷۲/۵ درصد بیماران)، شایع ترین محل درگیری رکتوم (۳۹/۴ درصد) و سیگموئید (۲۵/۵ درصد)، شایع ترین شکل تومور پولیپوئید (۲۹/۵ درصد) می‌باشد. از نظر مرحله بیماری ۲ مورد مرحله صفر، ۲۸ مورد مرحله I، ۱۵ مورد مرحله IIA، ۷ مورد IIB، ۱۹ مورد IIC، ۴ مورد IV و ۸ مورد مرحله بیماری نامعلوم بوده است. میانگین CEA بیماران $1/63 \pm 1/9$ میکرو گرم در میلی لیتر (حداقل صفر و حداکثر ۱۰۰۰) و میانگین CA19-9 $55/39 \pm 53/83$ واحد در میلی لیتر (حداقل ۰/۳ و حداکثر ۴۹۳) می‌باشد. میزان CEA در ۳۶٪ بیماران و CA19-9 در ۳۵ درصد بیماران بالای حد نرمال بوده است. ۱۷/۵ درصد بیماران دارای افزایش توام هر دو تومور مارکر بودند. افزایش CA19-9 به طور معنی‌دار آماری با تعداد غدد لنفاوی درگیر ارتباط داشت ($P=0/03$). افزایش CEA با میزان تهاجم تومور به بافت یعنی T ($P=0/05$)، تعداد لنف نوده‌های درگیر یعنی N ($P=0/001$) و مرحله بیماری ($P=0/01$) ارتباط معنی‌دار آماری داشت. افزایش توام هر دو تومور مارکر دارای تفاوت معنی‌دار آماری با تعداد غدد لنفاوی درگیر بود ($P=0/01$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه ما همانند نتایج بدست آمده از سایر مطالعات، نشان داد که این دو تومور مارکر فقط می‌تواند نشان دهنده پیشرفت بیماری بوده و از آنها نمی‌توان به عنوان عاملی برای تشخیص بیماری در مراحل اولیه بیماری استفاده کرد.

کلید واژه‌ها: سرطان کولورکتال، مرحله بیماری، CEA، CA19-9

مقدمه

در سال ۲۰۰۲ تقریباً یک میلیون مورد جدید سرطان کورکتال ثبت گردیده است. برخلاف سایر سرطان‌ها سرطان کورکتال از نظر بروز در زن و مرد متفاوت نیست (۱ به ۱/۲). سرطان‌های کولورکتال چهارمین سرطان شایع در مردان و سومین سرطان در زنان دنیا می‌باشد. رویهم رفته پیش‌آگهی این بیماری خوب بوده و میزان مرگ و میر نصف میزان بروز می‌باشد (۵۲۹۰۰۰ مورد مرگ در سال ۲۰۰۲). از نظر شیوع سرطان کولورکتال دومین سرطان شایع پس از سرطان پستان می‌باشد (۱).

در ایران سرطان‌های کولورکتال بدون احتساب سرطان‌های غیر ملانومی پوست دومین سرطان شایع در زنان و چهارمین سرطان شایع در مردان می‌باشد (۲). در استان آذربایجان شرقی این سرطان چهارمین سرطان شایع در زنان و مردان این استان می‌باشد (۳).

اکثراً بیماران مبتلا به کانسره‌های کولورکتال با علائم بالینی رکتوراژی، درد شکم، تغییر در عادات دفع و کم‌خونی فقر آهن توجیه نشده مراجعه می‌کنند (۴-۵).

از نظر تشخیصی کولونوسکوپی بهترین و منحصر به فردترین روش تشخیص در بیماران علامت‌دار می‌باشد. چون می‌توان تومور را مشاهده و بیوپسی کرد، ضایعات متعدد موجود را تشخیص داد و در صورت وجود پولیپ آن را برداشت (۶).

جهت بررسی پیشرفت بیماری و staging سرطان کورکتال، بطور ارجح سیستم TNM پیشنهاد شده و از سیستم تغییر یافته دوک کمتر استفاده می‌شود (۷). برای تعیین مرحله بیماری قبل از جراحی از معاینه بالینی، سی تی شکم و لگن و تصویربرداری قفسه سینه استفاده می‌گردد (۸). با وجود عوامل متعددی که در پیش‌آگهی بیماری دخیل می‌باشند مرحله بیماری بهترین عامل برای پیش‌بینی طولانی مدت پیش‌آگهی بیماری هم در سرطان‌های کولون و هم در سرطان‌های رکتوم می‌باشد (۹). از دیگر شاخص‌هایی که در تشخیص و پیش‌آگهی بیماران مبتلا به کانسر کولورکتال استفاده می‌گردد تومور مارکرها هستند. تومور مارکرهای متعددی کانسره‌های کورکتال را همراهی می‌کنند که (carcinoembryonic antigen, CEA) و (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) از این تومور مارکرها می‌باشد. CEA اولین بار در سال ۱۹۶۵ توسط Gold and Freedman توضیح داده شد (۱۰) و هم‌اکنون به عنوان یک عضو از ایمونوگلوبین‌ها شناخته می‌شود (۱۱) و در اتصال داخل سلولی مولکول‌ها نقش بازی می‌کند (۱۲). کربوهیدرات آنتی ژن ۱۹-۹ با روش آنتی بادی منوکلونال و ایمونیزاسیون از سلول‌های موش‌های مبتلا به کانسر کولون در سال ۱۹۷۴ بدست آمده است (۱۳) و نقش مهمی در اتصال سلول‌های سرطانی به سلول‌های اپی تلیالی دارد (۱۴-۱۵). از این دو تومور مارکر در تشخیص (۱۶-۱۸)، staging (۱۶-۱۸) و پیش‌آگهی بیماری (۱۹-۲۱) استفاده می‌گردد. این دو تومور مارکر توانایی کمی در تشخیص کانسره‌های کولورکتال دارد چون در

بیماری‌های خوش‌خیم مانند گاستریت، اولسر پپتیک، دیورتیکولیت، بیماری‌های کبدی، COPD، دیابت و بیماری‌های التهابی مزمن و حاد نیز بالا رفته و در مراحل اولیه بیماری از حساسیت پائینی برخوردار است (۲۵-۲۲). طبق نظر (American Society of Clinical Oncology ASCO) از این دو تومور مارکر نمی‌توان برای غربالگری کانسره‌های کولورکتال استفاده کرد (۶).

ارزش این تومور مارکرها در تعیین پیش‌آگهی بیماری است. معمولاً بیماران که دارای CEA بالا قبل از جراحی باشند از پیش‌آگهی بدتری برخوردار هستند و عدم سقوط این تومور مارکر پس از جراحی نشان دهنده نیاز به بررسی بیشتر بیمار می‌باشد (۶). در مطالعه انجام شده توسط Fillela و همکاران که در سال ۱۹۹۴ در واحد تحقیقات سرطان موسسه بیوشیمی بالینی در اسپانیا صورت گرفت میزان CEA در ۲۰۷ بیمار اندازه‌گیری شد و نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که میزان CEA بدون در نظر گرفتن مرحله بیماری تعیین‌کننده پیش‌آگهی نمی‌باشد (۲۶). در مطالعه Molnar و همکاران نشان داده شده است که هیچ تناسبی بین میزان CEA و مراحل کانسر وجود ندارد ولی افزایش آن در جهت ارزیابی عود بیمار و یا متاستاز بیماری مفید است (۲۷). مطالعه Macdonald و همکاران نشان داد که در بیماران که به دلیل کانسر کولون متاستاتیک شیمی درمانی می‌شوند افزایش CEA پیشرفت بیماری را نشان می‌دهد ولی مدرک قانع کننده‌ای یافت نشده است که نشان دهد پیگیری CEA اختصاصاً روی بقاء و کیفیت زندگی بیمار تاثیرگذار است (۲۸). مطالعه کمیته Cancer incidence جامعه سرطان آمریکا در سال ۱۹۸۹ که روی ۱۷۷۴ بیمار انجام گرفت که میزان CEA سرم قبل از جراحی بدون توجه به مرحله بیماری در زمان تشخیص تعیین‌کننده پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به کانسر کولورکتال می‌باشد (۲۹). هدف از انجام این مطالعه بررسی ارزش تشخیصی تومور مارکرهای CEA و CA19-9 در تشخیص، مرحله‌بندی و یافته‌های پاتولوژیکی در سرطان کولورکتال و مقایسه این دو تومور مارکر با هم است.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه توصیفی-مقطعی تعداد ۱۰۰ بیمار که تشخیص آدنوکارسینوم کولو رکتال در آنها با پاتولوژی به اثبات رسیده بود برای مطالعه انتخاب گردید. از این بیماران که برای انجام جراحی در بیمارستان‌های تبریز بستری گردیده بودند پس از اخذ رضایت اطلاعات دموگرافیک کسب و اطلاعات مربوط به آندوسکوپی و اسکن بیماران از پرونده آنها استخراج شد. قبل از عمل انجام عمل میزان ۵ سی سی خون جهت اندازه‌گیری تومور مارکرهای CEA و CA19-9 از بیمار گرفته و به آزمایشگاه مربوطه ارسال گردید. نمونه خون در آزمایشگاه بلافاصله سانتریفوژ شده و نمونه سرمی برای آنالیز آزمایشگاهی فریز و نگهداری گردید. میزان تومور

مارکرها تحت نظر متخصص علوم آزمایشگاهی و به روش الیزا و با استفاده از کیت‌های کمپانی CanAg اندازه‌گیری گردید. میزان $CEA < 5 \mu g/ml$ و $CA19-9 < 25 u/ml$ نرمال تلقی گردید. بیماران مبتلا به یرقان، سیروز، سنگ کیسه صفرا، پانکراتیت و بیماریهای التهاب روده از مطالعه کنار گذاشته شده اند. مشخصات پاتولوژیک بیماران پس از انجام جراحی توسط متخصص پاتولوژی گردآوری و مرحله بندی بیماری با متد TNM انجام گرفت. در این روش مرحله بیماری با توجه به میزان گسترش تومور (T) تعداد غدد لنفاوی درگیر (N) و وجود یا عدم وجود متاستاز دوردست (M) تعیین می گردد. داده های بدست آمده از مطالعه به وسیله روشهای آماری توصیفی (فراوانی، درصد و میانگین با انحراف معیار) آزمون مجذور کای یا آزمون دقیق فیشر و آزمون مقایسه میانگین ها با استفاده از برنامه SPSS.15 انجام گرفت. در این مطالعه مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردیده است.

یافته‌ها

از ۱۰۰ بیمار بررسی شده ۶۹ مورد (۶۹ درصد) مرد و ۳۱ مورد (۳۱ درصد) زن بودند. میانگین سنی بیماران $56/95 \pm 15/16$ سال (حداقل سن ۲۴ و حداکثر سن ۸۶ سال) بود. شایع ترین علامت رکتورژی بود که در ۷۱ بیمار (۷۲/۵ درصد) گزارش گردیده است بیشترین محل درگیری در آندوسکوپي رکتوم با ۳۷ مورد (۳۹/۴ درصد) و سپس سیگموئید با ۲۴ مورد (۲۵/۵ درصد) بود. کولون نزولی، کولون صعودی، سکوم، خم طحالی، خم کبدی، کولون عرضی و آپاندیس به ترتیب در رده های بعدی بودند. از نظر شکل تومور در آندوسکوپي شایع ترین شکل تومور به ترتیب، تومور پولیپوئید ۲۶ مورد (۲۹/۵ درصد)، تومور زخمی ۱۸ مورد (۲۰/۵ درصد)، تومور تنگ کننده ۱۴ مورد (۱۵/۹ درصد)، تومور انفیلتراتیو ۹ مورد (۱۰/۲٪) و تومور وژتاتیو ۲ مورد (۲/۳٪)

درصد) گزارش شده بود. در سایر بیماران به نوع تومور اشاره نشده بود. در ۶۷ درصد دیفرانسیسیون تومور خوب و در ۱۰ درصد دیفرانسیسیون متوسط است. گزارشی از دیفرانسیسیون بد نداشته‌ایم. از نظر مرحله بیماری ۲ مورد مرحله صفر، ۲۸ مورد مرحله I، ۱۵ مورد مرحله IIA، ۷ مورد IIA، ۱۹ مورد IIIB، ۱۷ مورد IIIC، ۴ مورد مرحله IV و در ۸ مورد مرحله بیماری نامعلوم بوده است. میانگین CEA بیماران $18/9 \pm 101/63$ (حداقل صفر و حداکثر ۱۰۰۰) و میانگین CA19-9 $39/55 \pm 83/53$ (حداقل ۳ و حداکثر ۴۹۳) می باشد. میانگین تومور مارکرها با توجه به مرحله بیماری، میزان تهاجم تومور به نسج و تعداد غدد لنفاوی درگیر در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. میزان CEA در ۳۶ بیماران بالای حد نرمال بود که در $78/4\%$ این رقم بین ۲۴-۵۰ بود. CA19-9 غیرطبیعی در ۳۵٪ بیماران گزارش گردید که در $85/3\%$ بیماران این رقم در محدوده ۲۵-۹۹ بود. جزئیات بیشتر در مورد میزان افزایش این دو تومور مارکر در بیماران مورد مطالعه در نمودار شماره ۱ نشان داده شده است. جدول شماره ۲ به بررسی محدوده تومور مارکرها با توجه به متغیرهای مورد بررسی پرداخته است. در $17/5\%$ بیماران هر دو تومور مارکر بالای حد نرمال گزارش گردیده است. در بررسی ارتباط متغیرهایی مانند محل تومور در آندوسکوپي، نوع تومور، دیفرانسیسیون تومور، میزان تهاجم به بافت (T)، تعداد غدد لنفاوی درگیر (N)، مرحله بیماری، ارتباط معنی‌دار آماری بین افزایش CEA و میزان تهاجم تومور به بافت یعنی T (با $P=0/05$)، تعداد لنف نودهای درگیر N ($P=0/01$) و مرحله بیماری ($P=0/01$) وجود داشت. از بین متغیرهای بررسی شده فقط تعداد غدد لنفاوی درگیر با افزایش CA19-9 ارتباط معنی‌دار آماری داشت ($P=0.03$). افزایش توام هر دو تومور مارکر فقط با غدد لنفاوی درگیر دارای ارتباط معنی‌دار آماری بود. توضیحات در جدول شماره ۴ آورده شده است.

جدول ۱: میانگین CEA و CA19-9 با توجه به مرحله بیماری، میزان تهاجم و غدد لنفاوی درگیر

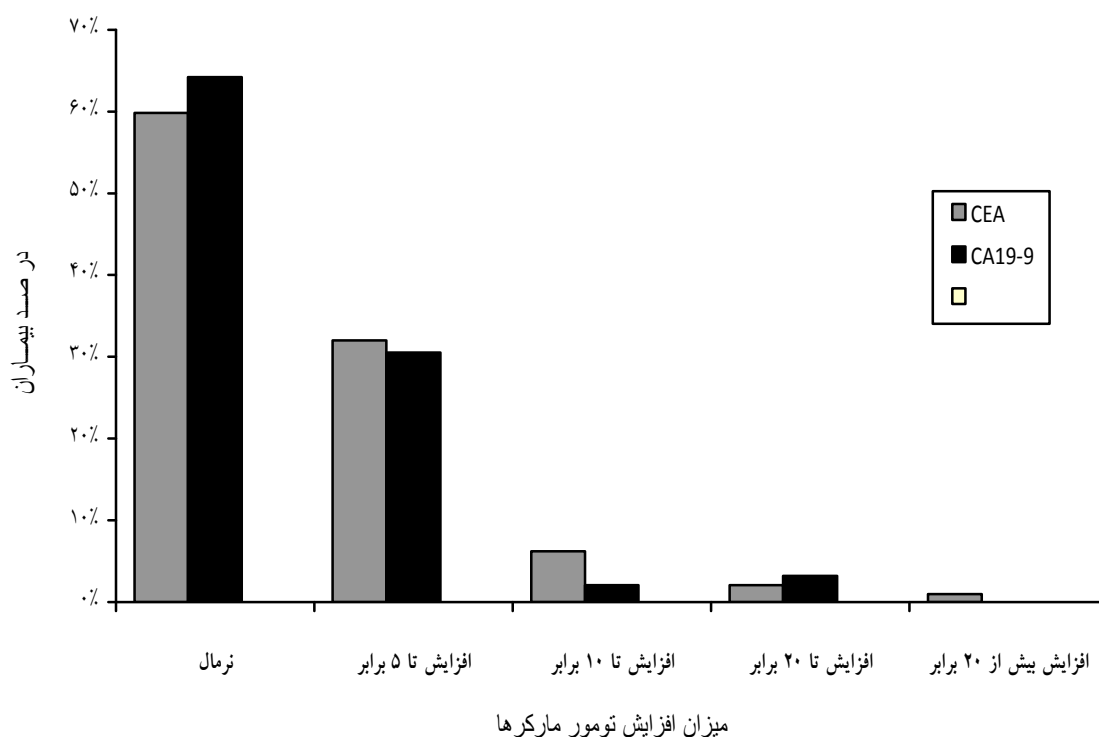
تعداد	میانگین CEA	P	میانگین CA19-9	P
تمایز سلولی Well.diff Mod.diff				
۶۷	$25/41 \pm 123/84$	۰/۴	$30/78 \pm 61/74$	۰/۶
۱۰	$8/01 \pm 10/75$		$30/20 \pm 25/18$	
مرحله بیماری Low Stage (I,II) High Stage (III,IV)				
۴۳	$3/67 \pm 3/37$	۰/۳	$30/01 \pm 27/02$	۰/۲
۴۷	$35/16 \pm 144/99$		$52/11 \pm 115/04$	
میزان درگیری غدد لنفاوی N+ N-				
۳۹	$39/89 \pm 158/95$	۰/۰۱	$55/06 \pm 125/62$	۰/۰۰۶
۵۰	$5 \pm 7/5$		$31/71 \pm 28/13$	
میزان تهاجم به بافت درگیری لایه عضلانی و ساب سروژ (T2,T3)				
۷۳	$24/02 \pm 116/89$	۰/۲	$44/26 \pm 93/72$	۰/۹
محدود به مخاط و زیر مخاط (T0,T1)	$3/31 \pm 3/24$		$31/36 \pm 32/15$	

جدول ۲: میزان تغییرات تومورمارکرهاي CEA و CA19-9 برحسب متغیرهای مورد بررسی

CA19-9					CEA				
۲۵۰-۴۹۹	۱۰۰-۲۴۹	۲۵-۹۹	<۲۵	≥۱۰۰	۵۰-۹۹	۲۵-۴۹	۵-۲۴	<۵	
۳/۴	-	۳۲/۸	۶۳/۸	۱/۷	۳/۳	۵	۲۸/۸	۶۱/۷	محل تومور رکتوسیگموئید کولون
۳/۳	۶/۷	۳۰	۶۰	-	-	۱۰	۳۳/۳	۵۶/۷	
-	۱/۵	۳۰/۸	۶۷/۷	۱/۵	۳/۱	۶/۲	۳۵/۴	۵۳/۸	تمایز سلولی Well.diff Mod.diff
-	-	۶۰	۴۰	-	-	۱۰	۳۰	۶۰	
-	-	۴۴/۴	۵۵/۶	-	-	-	۲۷/۳	۷۲/۷	میزان تهاجم به بافت T1 T2 T3
۱۰/۷	۷/۱	۲۸/۶	۵۳/۶	-	-	۳/۶	۲۵	۷۱/۴	
-	-	۳۶/۲	۶۳/۸	۲/۱	۴/۳	۱۰	۳۶/۲	۴۶/۸	
-	۴/۴	۳۷/۸	۵۷/۷	-	-	۲/۱	۲۵/۵	۷۲/۳	میزان درگیری غددلنفوی N0 N1 N2
۳/۷	-	۴۰/۷	۵۵/۶	۲/۷	۷/۴	۱۴/۲	۴۰/۷	۳۳/۳	
۱۶/۷	-	۸/۳	۷۵	-	-	۸/۳	۳۳/۳	۵۸/۳	
-	۵	۳۲/۵	۶۲/۵	-	-	-	۲۳/۸	۷۶/۲	مرحله بیماری Low Stage(0,I,II) High Stage(III,IV)
۶/۴	-	۳۴	۵۹/۶	۲/۱	۴/۳	۱۲/۸	۳۲/۹۳	۴۲/۶	

جدول ۳: فراوانی تومورمارکرهاي غیر طبیعی با توجه به متغیرهای بررسی شده در بیماران

P	CA19-9 و CEA غیر طبیعی	P	CA19-9 غیر طبیعی	P	CEA غیر طبیعی	تعداد	
>۰/۰۵	۱/۸ ۲۰	>۰/۰۵	۳۷/۹ ۴۰	>۰/۰۵	۳۳/۳ ۴۳/۳	۶۱ ۳۲	محل تومور در آندوسکوپی رکتوسیگموئید کولون
>۰/۰۵	۲۲/۴ ۱۶ ۲۸/۶ ۲۲/۵ -	>۰/۰۵	۳۸/۹ ۴۳/۵ ۵۷/۱ ۴۴/۴ -	>۰/۰۵	۴۴/۴ ۲۰ ۵۷/۱ ۲۷/۸ ۱۰۰	۱۸ ۲۶ ۱۴ ۹ ۲	نوع تومور در آندوسکوپی زخمی پولیپوئید تنگ کننده انفیلترا تيو وزناتيو
>۰/۰۵	۱۸/۵ ۴۰	>۰/۰۵	۳۸/۸ ۶۰	>۰/۰۵	۴۳/۱ ۴۰	۶۷ ۱۰	تمایز تومور Well.diff Mod.diff
>۰/۰۵	۱۱/۲ ۱۷/۹ ۲۱/۳	>۰/۰۵	۴۴/۴ ۴۶/۴ ۳۸/۳	۰/۰۵	۱۸/۲ ۲۵ ۵۱	۱۲ ۲۸ ۴۹	میزان تهاجم به نسج (T) T1 T2 T3
۰/۰۱	- ۳۳/۳ -	۰/۰۳	۴۴/۴ ۴۴/۴ ۲۵	۰/۰۰۷	۲۳/۴ ۶۳ ۴۱/۷	۵۰ ۲۷ ۱۲	لنف نودهای درگیر (N) N0 N1 N2
۰/۰۳	۱۱/۶ ۲۵/۵	>۰/۰۵	۴۰ ۴۰/۴	۰/۰۰۱	۲۱/۴ ۴۵/۳	۴۳ ۴۷	مرحله بیماری (TNM) Low Stage(0,I,II) High Stage(III,IV)



نمودار ۱: تغییرات تومور مارکرها CEA و CA19-9 در بیماران با سرطان کولو رکتال

بحث

طبق نتایج حاصل از این مطالعه کانسر کولورکتال در مردان از شیوع بالائی نسبت به زنان برخوردار است و بیشترین شیوع این سرطان در میانسالی است. شایع‌ترین علامت در بیماران ما رکتوراژی می باشد که در ۷۱٪ بیماران گزارش شده است. که در مقایسه با رقم ۴۰٪ که در منابع ذکر شده است (۴-۵) از شیوع بالاتری برخوردار است. رکتوم و سیگموئید با ۳۷٪ و ۲۷٪ بیشترین محل درگیری بوده است. که این مسئله می تواند توجیه کننده شیوع علامت رکتوراژی در بیماران ما باشد. تومورهای پولیپوئید و زخمی شایع ترین فرم تومور در آندوسکوپ می باشد. تمایز تومور در اغلب بیماران خوب گزارش شده است. موردی از تومور باتمایز poor گزارش نشده است. از نظر مرحله بیماری نزدیک به نصف بیماران (۴۵٪) در مراحل اولیه بیماری که غدد لنفاوی درگیری نداشته اند تشخیص داده شده است و فقط ۴٪ بیماران در مرحله چهار بیماری می باشند. اینکه بتوان این آمار را به کل جامعه تعمیم داد بررسی بیشتری را می طلبد. طبق منابع معتبر ۲۰٪ بیماران مبتلا به کانسر کولورکتال در زمان تشخیص دارای متاستاز دور دست می باشند (۳۰) شاید انتخاب موارد این مطالعه از بین بیماران کاندید جراحی (که معمولاً از بین بیماران مراحل پائین تر انجام می گیرد) توجیه کننده این نتایج باشد. تومور مارکر CEA و هم چنین CA19-9 در یک سوم

بیماران غیرطبیعی بود ولی تیتراهای بسیار بالا از این تومور مارکرها مشاهده نشد. تنها ارتباط معنی دار آماری بین سطوح بالای CA19-9 با لنف نودهای درگیر بود و در مورد CEA این ارتباط با میزان تهاجم تومور به نسج (T)، تعداد غدد لنفاوی درگیر (N) و مرحله بیماری مشاهده شد. در مطالعه ای که در چین انجام شده است ارتباط بین سطوح غیرطبیعی CA19-9 با T و N و مرحله بیماری و ارتباط CEA با T و مرحله بیماری به ثبت رسیده است. که تقریباً مشابه مطالعه کنونی است. در این مطالعه ۲۹/۹٪ بیماران CEA و ۲۵/۵٪ بیماران CA19-9 غیرطبیعی داشته اند (۳۱). این ارقام در مطالعه ما به ترتیب ۳۶٪ و ۳۵٪ بوده است که بالاتر از مطالعه فوق می باشد. در مطالعه دیگری که در تهران صورت گرفته است نشان داده شده است میزان CEA در مرحله چهار بیماری ۳۰ برابر حد نرمال است ولی این ارتباط در سایر مراحل بیماری به اثبات نرسیده است. (۳۲) چنین نتیجه ای در مطالعه ما به چشم نمی خورد.

البته تعداد بیمارانی که در مرحله چهار بیماری بودند فقط چهار نفر می باشد. در مطالعه Henke و همکاران سطوح بالای CEA ۴۳/۹۹ نفر از بیماران و سطوح بالای CA19-9 در ۳۳/۹۹ بیمار گزارش شده است (۳۳). که میزان CEA بالاتر از مطالعه ما و CA19-9 کمتر از مطالعه ما می باشد.

نتیجه‌گیری

مانند نتایج بدست آمده از سایر مطالعات، طبق نتایج مطالعه ما این دو تومور مارکر فقط می‌تواند نشان‌دهنده پیشرفت بیماری بوده و از آنها نمی‌توان به عنوان عاملی برای تشخیص بیماری در مراحل اولیه بیماری استفاده کرد. شیوع بالای تومور در رکتوم و رکتوسیگموئید و مراجعه بیشتر بیماران با علامت رکتوراژی و پائین‌بودن مرحله بیماری در نزدیک به نصف بیماران این مطالعه

مواردی است که تحقیقات بیشتر با موارد بیشتری از بیماران را می‌طلبد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از خانم‌ها امیرخیز، فرجی، عبداله‌زاده و امیری پرستاران بخش جراحی بیمارستان‌های شمس، نورنجات و امام رضا (ع) و بیمارستان‌های مذکور جهت همکاری در تهیه نمونه‌ها تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Parkin D Max, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. *A Cancer Journal for Clinicians* 2005; **55**: 74-108.
2. Ministry of Health and Medical Education of IR. *Iranian annual of national cancer registration-report*. 1st ed. Iran, Health Deputy, 2006; PP: 65-67.
3. Somi M.H, Farhang S, Mirinezhad S.K, Naghashi Sh, Seif-Farshad M. Cancer in East Azerbaijan, Iran: Results of a Population - based Cancer Registry. *APJCP* 2008; **9**: 327-330.
4. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH. Colorectal cancer: Current trends in initial clinical manifestations. *South Med J* 1991; **84**: 575-578.
5. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; **57**: 1866-1870.
6. AJCC (American Joint Committee on Cancer). *Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, Springer Pub, 2010; PP: 117-126.
7. Niederhuber JE. Colon and rectum cancer: Patterns of spread and implications for workup. *Cancer* 1993; **71**: 4187-4192.
8. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999; **26**: 556-560.
9. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004; **96**: 1420-1425.
10. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; **121**: 439-462.
11. Paxton RJ, Mooser G, Pande H, Lee TD, Shively JE. Sequence analysis of carcinoembryonic antigen: identification of glycosylation sites and homology with the immunoglobulin supergene family. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 920-924.
12. Benchimol S, Fuks A, Jothy S, Beauchemin N, Shirota K, Stanners CP. Carcinoembryonic antigen, a human tumor marker, functions as an intern cellular adhesion molecule. *Cell* 1989; **57**: 327-334.
13. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; **78**: 957-972.
14. Lowe JB, Stoolman LM, Nair RP, Larsen RD, Berhend TL, Marks RM. ELAM-1 dependent cell adhesion to vascular endothelium determined by a transfected human fucosyltransferase cDNA. *Cell* 1990; **63**: 475-484.
15. Berg EL, Magnani J, Warnock RA, Robinson MK, Butcher EC. Comparison of L-selection and E-selection ligand specificities: the L-selection can bind the E-selection ligands sialyl Lex and sialyl Lea. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; **184**: 1048-1055.
16. Carriquiry LA, Piñeyro A. Should carcinoembryonic antigen be used in the management of patients with colorectal cancer? *Dis Colon Rectum* 1999; **42**: 921-929.
17. Li Destri G, Greco S, Rinzivillo C, Racalbutto A, Curreri R, Di Cataldo A. Monitoring carcinoembryonic antigen in colorectal cancer: Is it still useful? *Surg Today* 1998; **28**: 1233-1236.
18. Engarås B, Kewenter J, Nilsson O, Wedel H, Hafstrom L. CEA, CA 50 and CA 242 in patients surviving colorectal cancer without recurrent disease. *Eur J Surg Oncol* 2001; **27**: 43-48.
19. Forones NM, Tanaka M, Falcão JB. CEA as a prognostic index in colorectal cancer. *Rev Paul Med* 1997; **115**: 1589-1592.
20. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan experience. *Jpn J Clin Oncol* 2000; **30**: 12-16.
21. Wiratkapun S, Kraemer M, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study. *Dis Colon Rectum* 2001; **44**: 231-235.
22. Locker GY, Hamilton S, Harris J. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor

- markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 5313-5327.
23. Palmqvist R, Engaras B, Lindmark G. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; **46**: 1538-1544.
24. Van der Schouw, YT Verbeek, ALM Wobbes. Comparison of four serum tumor markers in the diagnosis of colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1992; **66**: 148-154.
25. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; **14**: 2843-2877.
26. Filella X, Molina R, Pique JM, Grau JJ, Cmpo E. CEA as a Prognostic factor in colorectal cancer. *Anti-cancer Res* 1994; **14**(213): 705-708.
27. Molnar L, Rahoty P, Bauer E, Ronay P, Besznyak I, Otto S. Correlation between the results of CEA test and the clinical stage of colorectal carcinoma. *Acta chi Hung* 1986; **27**(1): 27-34.
28. Macdonald Js. Carcinoembryonic Antigen screening. *Semin Oncol* 1999; **26**(5): 556-560.
29. Sener SF, Imperato JP, Chmiel J, Fremgen A, Sylvester J. The use of cancer registry data to study preoperative CEA level as an indicator of survival in colorectal cancer. *Ca cancer J Clin* 1989; **39**(1): 50-70.
30. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; **59**: 225-249.
31. Chao Xu Zheng, Wen Hua Zhan, Ji Zong Zhao, Dong Zheng, Dong Ping Wang, Yu Long He. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with colorectal cancer. *World J Gastroentero* 2001; **7**(3): 431-434.
32. Bagheri M, Kamani F. Consideration of Relation between CEA amount and Stage of Colorectal Cancer in Patients Referred to Taleghani in 2005-2006. *JAUM summer* 2007; **5**(2): 1227-1231.
33. Hanke B, Riedel C, Lampert S, Happich K, Martus P, Parsch H. CEA and CA19-9 measurement as a monitoring parameter in metastatic colorectal cancer (CRC) under palliative first-line chemotherapy with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil (5-FU) and folinic acid (FA). *Annals of Oncology* 2001; **12**: 221-226.